



HAL
open science

Synthèse totale de (aza) naphtoquinones polysubstituées à visée antiparasitaire

Elena Cesar Rodo

► **To cite this version:**

Elena Cesar Rodo. Synthèse totale de (aza) naphtoquinones polysubstituées à visée antiparasitaire. Chimie thérapeutique. Université de Strasbourg, 2015. Français. NNT: 2015STRAF043. tel-01674262

HAL Id: tel-01674262

<https://theses.hal.science/tel-01674262v1>

Submitted on 2 Jan 2018

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7509

THÈSE

présentée par

Elena César Rodo

soutenue le : **5 Octobre 2015**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie

Synthèse totale de (aza) naphthoquinones polysubstituées à visée antiparasitaire

THÈSE dirigée par :

Mme DAVIOUD-CHARVET Elisabeth
M LANFRANCHI Don Antoine

Docteur, Université de Strasbourg (Directrice de Thèse)
Docteur, Université de Strasbourg (Co-Dirigeant de Thèse)

RAPPORTEURS :

M. LANNERS, Steve
M. MEDEBIELLE Maurice

Professeur, Université de Lamurs
Docteur, Université Claude Bernard, Lyon 1

MEMBRES DU JURY :

Mme MAHUTEAU-BETZER Florence
M. MIESCH Michel

Docteur, Institut Curie
Docteur, Université de Strasbourg

A mi padre

ABREVIATIONS

Abreviation	Signification
AcOEt	acetate d'éthyle
ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity
ADN	acide deoxyribonucleique
AQ	amodiaquine
ATP	Adenosine-5'-triphosphate
aq.	aqueous
calcd.	calculated
CAN	nitrate d'ammonium cérique
CQ	Chloroquine
DA	Diels-Alder
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	Dichloromethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
dec.	decomposition
DHFR	dihydrofolate réductase
DHOD	dihydroorotate déshydrogénase
DHPS	dihydroptéroate synthase
DMF	Dimethylformamide
DMPK	Drug metabolism and pharmacokinetic
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DXR	1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase
EA	électro-attracteur
ED	électro-donneur
EI	electron impact
éq.	équivalent
FQ	ferroquine
G6PDH	glucose-6-phosphate déshydrogénase
GR	glutathione reductase
GSH	glutathione
GSSG	glutathione disulfide
h	heure
Hb	hemoglobine
<i>h</i> MRC-5	human diploid embryonic lung fibroblast MRC-5 cells
HO1	heme oxygenase 1
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HTS	High-Throughput Screening
IC ₅₀	50 % inhibitory concentration
LAH	Lithium aluminium hydride
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>

m.p.	melting point
MB	bleu de méthylène
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
MeOH	methanol
MEP	voie du méthylérythritol phosphate
MetHb	methemoglobin
MHz	megahertz
NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADPH	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NMR	nuclear magnetic resonance
NQ	2-benzyl-3-méthyl-1,4-naphtoquinones
NQ/NQH ₂	naphtoquinone (oxydée/réduite)
Nrf2	nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
OMS	Organisation mondiale de la santé
OxyHb	oxyhemoglobin
PCC	Pyridinium chlorochromate
PPIX	protoporphyrine IX
pH	Potentielle d'hydrogène
PIDA	phényliodonium (III) diacétate
PIFA	Phényliodine(III) bis(trifluoroacetate)
pKa	Constante d'acidité
PRT	3-phosphoribosyltransferase
PZQ	praziquantel
ROS	reactive oxygen species
SAR	"Structure Activity Relationship"
S _E Ar	Substitution électrophile aromatique
SmTGR	<i>Schistosoma mansoni</i> thioredoxin-glutathione reductase
S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
T(SH) ₂	Trypanothione
ta	température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
TGR	thiorédoxine-glutathion réductase
THF	Tetrahydrofuran
TR	trypanothione reductase
TS ₂	Trypanothione disulfide
DLP	Peroxyde de dilauroyle
Ph	phényl
TMS	triméthylsilyl

Résumé de thèse

1) Introduction: Les Maladies Parasitaires Tropicales

Les maladies parasitaires tropicales telles que le paludisme, la maladie de Chagas, les leishmanioses et la schistosomiase restent encore au XXIème un véritable fléau. L'OMS estime que plus de 500 million de personnes dans le monde souffrent de paludisme et que plus d'un million d'enfants âgés de moins de 5 ans en meurent chaque année rien que sur le continent africain. Bien qu'il existe des traitements contre ces affections, de nombreuses résistances à ces derniers sont apparues ces dernières décennies, les rendant inefficaces. Malgré « l'urgence humanitaire », l'industrie pharmaceutique ne s'est que très peu investie dans la conception de nouvelles thérapies. Moins de 1% des médicaments mis sur le marché entre 1975 et 1999 concernent les maladies tropicales.¹

Paludisme et Schistosomiase: Parasites Hématophages et Équilibre Rédox

Les *Plasmodium* et les schistosomes, sont des parasites hématophages: ils dégradent l'hémoglobine de l'hôte comme source d'amino acides, essentiels à leur croissance. La voie majeure de détoxification de l'hème (PFIX) libéré au cours de la digestion de l'hémoglobine, est un processus de cristallisation en un pigment insoluble appelé hémozoïne. Toutes les molécules qui inhibent ce processus de biominéralisation de l'hème ont une activité antipaludique. C'est le cas de la chloroquine², de la quinine, des xanthonés³ ... La deuxième voie de détoxification de l'hème a lieu dans le cytosol *via* la réaction de Fenton, impliquant la réduction continue du Fe(III) en Fe(II) dans l'hème en présence de glutathion (GSH), puis la réduction de l'oxygène par l'hème Fe(II), produisant des anions superoxydes qui dismutent sous l'action de la superoxyde dismutase. Le peroxyde d'hydrogène libéré réagit avec l'hème Fe(II) *{i.e. PFIX(Fe²⁺)}* selon la réaction de Fenton libérant des radicaux hydroxyles responsables de la destruction de l'hème en continu, et de la libération de Fe(III)

2) Naphtoquinones (NQ) antiparasitaires et leurs métabolites. Mécanisme

Une approche originale a été développée dans l'équipe d'accueil : favoriser la conception de substrats subversifs, affins et spécifiques pour l'enzyme glutation réductase (GR), qui vont détruire l'homéostasie redox de la cellule, par production continue de produits réduits toxiques pour le parasite (bioactivation des molécules par l'enzyme GR).

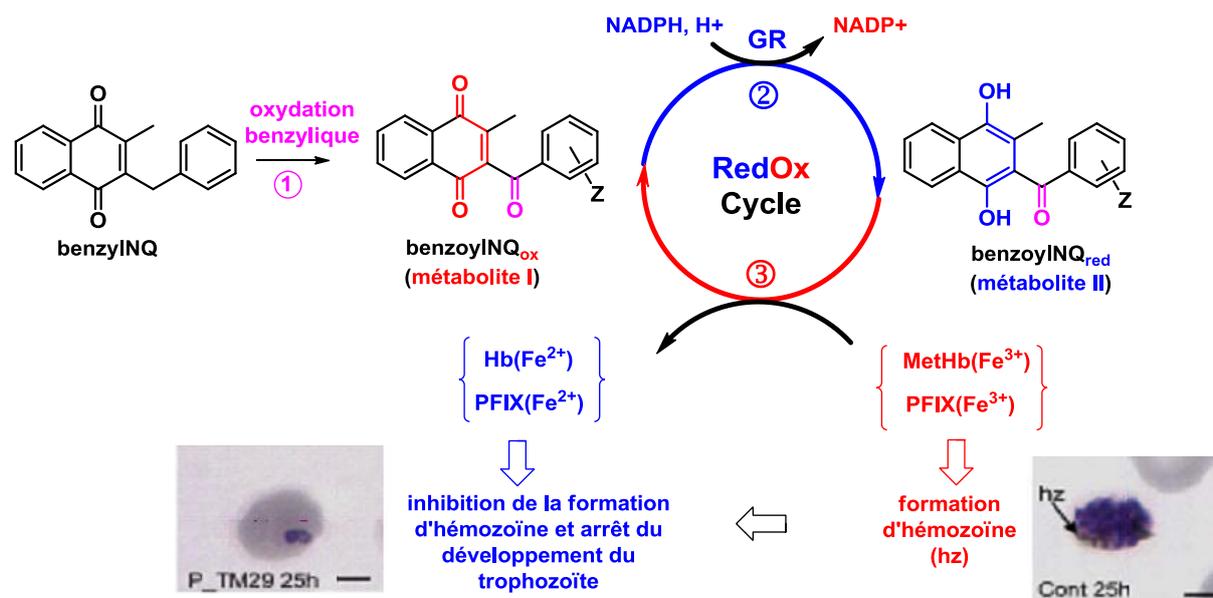


Figure 1 : mécanisme d'action des NQ

L'étude du mécanisme d'action de la série NQ illustre parfaitement la stratégie adoptée, si le métabolisme oxydatif de la molécule est pris en compte dans le mode d'action des produits NQ réduits par la GR. La dégradation de l'hémoglobine chez le parasite produit une quantité importante d'hème, qui est un catalyseur d'oxydation (aussi présent dans le site actif de nombreux cytochromes P₄₅₀ hépatiques) et d'espèces oxygénées réactives (ROS). Toutes les études du mécanisme d'action montrent que les 1,4-naphtoquinones antipaludiques subissent une cascade de réactions redox (figure 1) et agissent comme des *biosensors* redox dans le parasite, altérant l'équilibre redox et augmentant la teneur en hème toxique chez le parasite et de ROS^{4,5}. Plusieurs études réalisées dans l'équipe montrent que la chaîne benzylique de la molécule *lead* nécessite d'être oxydée en chaîne benzoyle (1) pour que la NQ se révèle être substrat efficace de l'enzyme GR (**benzylnq_{ox}**). Cette benzylnq_{ox} subira une réduction (à 1 et à 2 électrons) pour donner le **benzylnq_{red}** (2) qui réduit en retour des espèces metHb et PFIX (Fe(III)) en Hb et PFIX (Fe(II)) en provoquant l'inhibition de formation de l'hemozoin et en menant à la mort du parasite. Cette dernière est observée en microscopie : ils prennent une forme pycnotique.

3) Objectifs : La plateforme de synthèse (stratégie naphtol et stratégie diels alder)

Les 3-méthyl-2-benzyl-1,4-naphtoquinones (NQ) représentent un nouveau "*lead*" extrêmement prometteur comme agents antiparasitaires. Plus d'une centaine d'analogues NQ en série benzyle (NQ) ont déjà été synthétisés dans l'équipe du Dr. Elisabeth Davioud-Charvet par hémisynthèse à partir de l'addition radicalaire des acides phénylacétiques dans des conditions de Kochi-Anderson⁶ sur la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (ménadione). De nombreux éléments ont été étudiés concernant la nature du groupement benzyl des NQ. Néanmoins, pratiquement aucune donnée n'existe sur les substitutions du noyau aromatique. Or, pouvoir modifier "à façon" la position, le nombre et la nature des substituants permettrait de : 1) modifier le potentiel redox des NQ, 2) augmenter la demi-vie des NQ en bloquant les sites d'oxydation catalysés par les cytp₄₅₀ responsables de l'élimination trop rapide des molécules *in*

vivo, 3) augmenter la solubilité des **NQ**. Seule la mise en place d'une plateforme de synthèse⁷ permettrait de contrôler tous ces paramètres. Deux stratégies ont été explorées pour synthétiser ces **NQ** polysubstituées sur le noyau aromatique de la naphtoquinone, la stratégie naphtol et la stratégie Diels-Alder pour la synthèse de méthyl- et hydroxy-**NQ**, d'*aza-NQ*, et d'une prodrogue potentielle appelée *pseudo-naphtoquinone* (**Ψ-NQ**). Les stratégies sont résumées dans la plateforme de synthèse (Schéma 1)

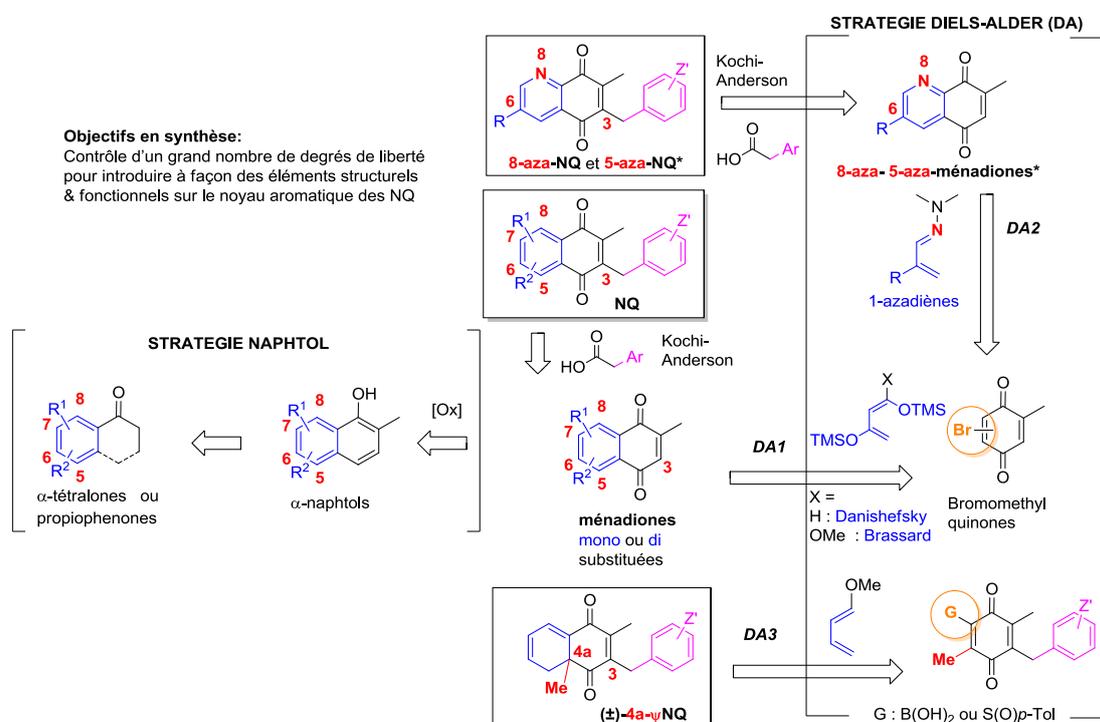


Schéma 1 : Plateforme de synthèse

a) Stratégie naphtol

La « stratégie naphtol » (schéma 2) est constituée par deux voies : la voie tétralone et la voie propiophénone.

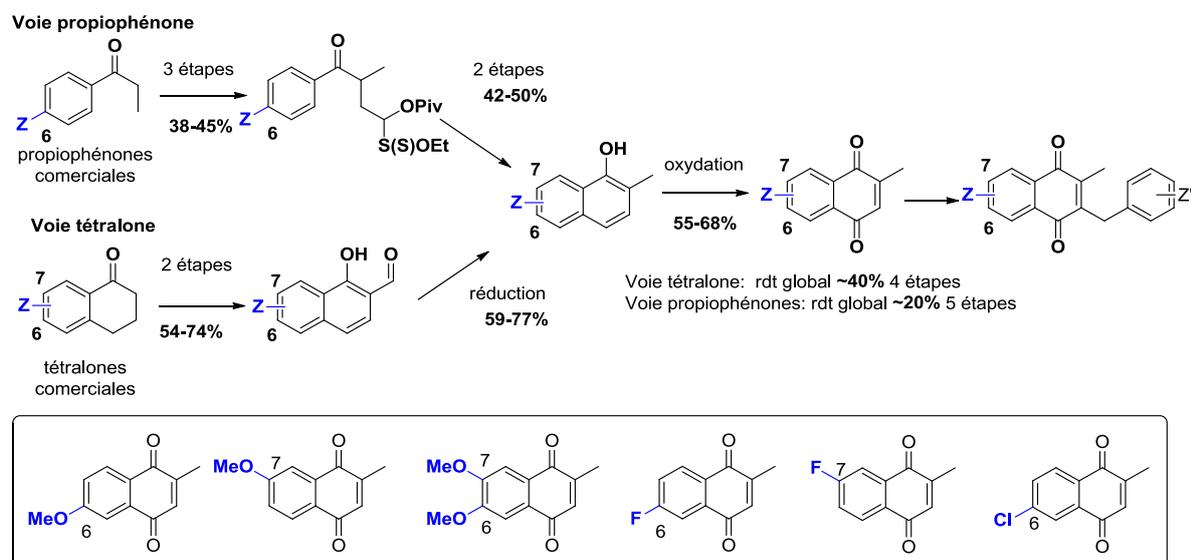


Schéma 2 : Stratégie naphтол (voie propiophénone et voie tétralone)

Toutes les deux passent par la formation d' α -naphтоls amenés à être oxydés en ménadiques. La voie tétralone utilise une chimie bien décrite dans la littérature,⁸ et elle est la plus sûre pour accéder rapidement aux premières données utiles pour la chimie médicinale. Les ménadiques sont obtenues en 4 étapes avec un rendement global de ~40%. La voie propiophénone est basée sur la chimie radicalaire des xanthates et notamment sur les travaux du groupe de Zard⁹. Elle permet d'obtenir des méthyl-naphтоls mais, ici, avec la possibilité d'avoir beaucoup plus de choix sur les substituants aromatiques (notamment F, Cl...) car les propiophénones 6 commerciales sont beaucoup plus nombreuses que les α -tétralones. Néanmoins, le rendement global moyen est beaucoup plus faible : ~20% en 5 étapes. La dernière étape est l'introduction du groupement benzyle sur les ménadiques dans des conditions de Kochi-Anderson.

La voie tétralone express

L'un des avantages certains de cette voie est que la partie benzyle est introduite en début de synthèse à partir de benzaldéhydes -moins chers, et plus nombreux commercialement- et non d'acides phenylacétiques. Elle permet d'obtenir des benzyl-naphтоquinones en 3 étapes avec un rendement global de 75%. Mais au-delà de la rapidité, des rendements très élevés et de l'utilisation de produits moins chers, l'apport considérable de cette nouvelle voie se trouve dans le fait d'introduire la chaîne alkyl en dernière étape (conditions de Kochi-Anderson¹⁰). Ainsi, pour la première fois, il nous est possible de synthétiser une « desméthylNQ » et de varier la substitution des NQ en positions 3 et donc d'étudier efficacement l'effet d'autres substituants tels qu'un éthyle ou un méthylènealcool.

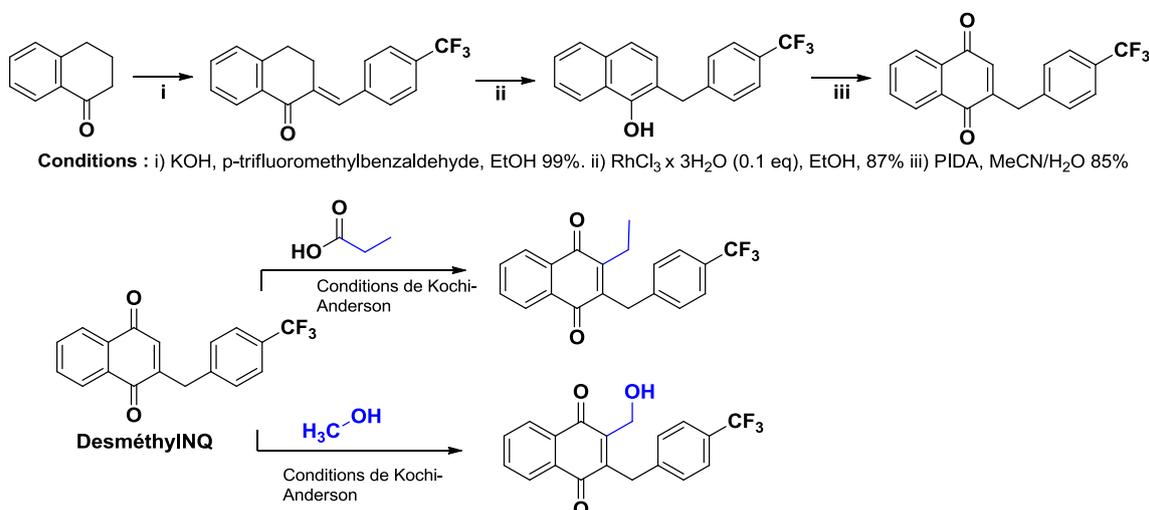


Schéma 3 : Voie tétralone express

b) Stratégie Diels -Alder

La voie Diels-Alder, basée sur l'utilisation de quinones comme diéophile, est la plus large dans son domaine d'application, présentant notamment un très grand nombre de degrés de libertés pour répondre à la demande de la chimie médicinale. C'est la seule voie pouvant mener aussi bien aux NQ substituées sur le cycle aromatique qu'aux *aza-NQ* et *ψ-NQ*. De plus elle permet l'introduction de plusieurs substituants en même temps¹¹. De précédents travaux dans

la littérature, nous permettent de dire que le contrôle de la chimiosélectivité et la régiosélectivité de l'addition des diènes (ou azadiènes) sur la quinone peut être assuré par un auxiliaire tel qu'un halogène (bromoquinone¹²), un acide boronique¹³ (B(OH)₂) ou un sulfoxyde (sulfinylquinone¹⁴).

La 2-bromo-6-méthylquinone est synthétisée à partir du cresol¹⁵ en deux étapes : 1) dibromation de l'orthocresol, 2) oxydation avec du Cr₂O₃. La 2-bromo-5-méthylquinone¹⁶ est préparée à partir du 1,4-diméthoxytoluène par : 1) bromation, 2) oxydation avec du CAN. Ces deux quinones sont obtenues avec des rendements quantitatifs.

Synthèse de ménadiones

Synthèse de méthylménadiones (Schéma 3): La réaction de cycloaddition entre bromométhylquinones et du pipérylène, de l'isoprène et du 2,3-diméthylbuta-1,3-diène, est effectuée régiosélectivement en utilisant du ZnBr₂ comme acide de Lewis.

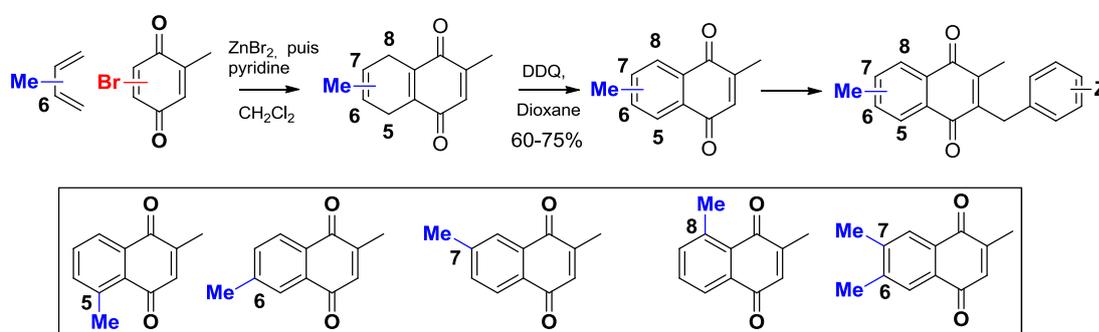


Schéma 4 : Synthèse de méthylménadiones

Plusieurs essais d'aromatisation du cycloadduit pour obtenir les méthyl ménadiones ont été testés sans succès (DIPEA, Toluène à reflux, DDQ, CAN...). Finalement, utiliser la pyridine comme réactif permet de régénérer la quinone par élimination de l'HBr sans que le produit se dégrade et avec des rendements quantitatifs. Ensuite, ces quinones sont aromatisées par la DDQ pour donner les méthyl ménadiones (Schéma 4).

Synthèse d'Hydroxy-ménadiones : Les 6- et 7 OH-ménadiones sont synthétisées *one pot* avec des très bons rendements par réaction de Diels-Alder entre la 2-bromo-6-méthylquinone ou la 2-bromo-5-méthylquinone et le diène de Danishefsky¹⁷ (Schéma 4).

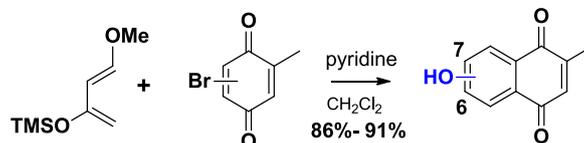
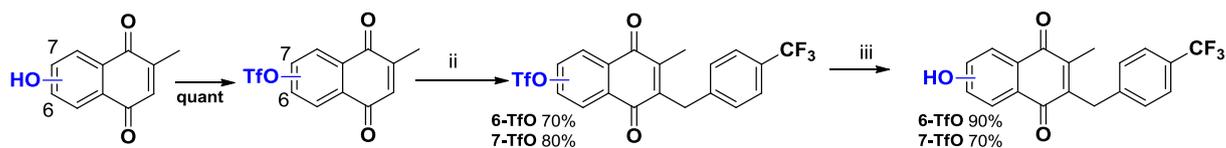


Schéma 5 : Synthèse d'hydroxy-ménadiones

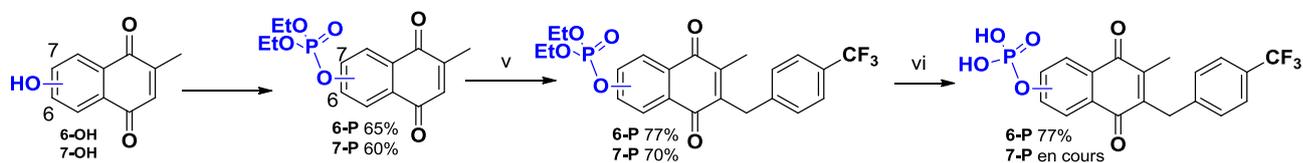
Malheureusement, les conditions de Kochi-Anderson sont incompatibles avec la présence de groupements hydroxyles et afin de pouvoir obtenir l'hydroxy-NQ, les ménadiones correspondantes ont été protégées sous forme de triflate (schéma 7) : 1) les rendements de la protection et déprotection sont très bons, 2) la réaction de Kochi-Anderson fonctionne très bien en présence de ce groupement, et 3) c'est un groupement derivatisable (ex. réactions de palladation^{18,19} pour introduire des groupements tels que amides, sulfonamides...).



Conditions: i) Tf_2O , pyridine, CH_2Cl_2 , ii) $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.2 eq), AgNO_3 (0.3eq), p- CF_3 Phenyl acetic acid, MeCN/ H_2O , iii) TBAF, THF

Schéma 6 : Synthèse d'hydroxyNQ

Nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse des NQ phosphate à partir des hydroxyménadiones afin d'améliorer leur solubilité dans les milieux biologiques. Plusieurs essais ont été effectués (pyridine, chlorure de diéthylphosphate²⁰ et pyridine, triéthylphosphate et I_2 ²¹). Finalement, la réaction entre les hydroxyménadiones et du chlorure de diéthylphosphate a lieu en milieu basique neutre (excès d' Ag_2O , fraîchement synthétisée) et les ménadiones phosphates ont été obtenues avec des bons rendements. Après l'addition du groupement benzyl, le diethyl phosphate est déprotégé avec du TMS-Br^{22,21}



Conditions: i) Ag_2O , $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , ii) $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.2 eq), AgNO_3 (0.3eq), p- CF_3 Phenyl acetic acid, MeCN/ H_2O iii) Me_3SiBr

Schéma 7 : Synthèse de NQ phosphate

Synthèse d'azaNQ

Nous avons décidé d'introduire un d'azote dans le noyau naphthoquinone, en ayant comme but l'amélioration de la solubilité des NQ, d'augmenter leur activité antiparasitaire et d'étudier son influence sur l'activité antiparasitaire au travers du changement de potentiel redox. Le noyau azaménadione est obtenu par réaction domino d'hétéro Diels-Alder (le HBr et la Me₂NH s'éliminent spontanément dans le même pot pour générer l'azaNQ) entre des 1-azadiène²³ et des bromoquinones (schéma 8).

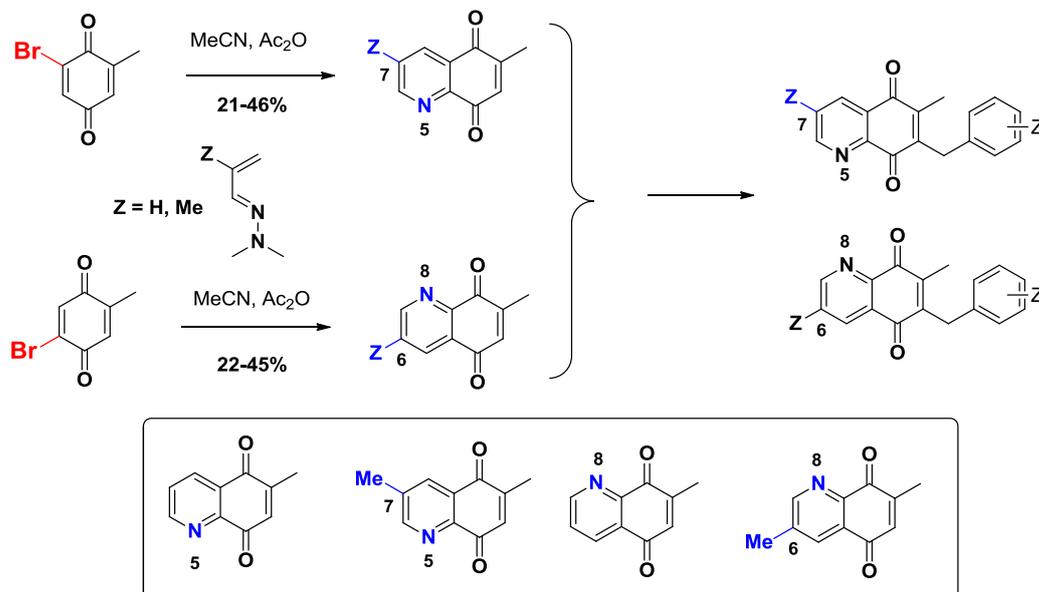


Schéma 8 : Synthèse d'azaNQ

Synthèse d'une prodrogue : Ψ -NQ.

Les Ψ -NQ sont des NQ dont l'aromaticité est cassée par l'introduction d'un méthyle angulaire en 4a ou 8a. Elle constitue une série intéressante sur le plan médicinal car elle permet d'échapper à la mauvaise réputation des quinones (sur)faite dans l'industrie pharmaceutique. Bien que les NQ « lead » et ses analogues antipaludiques sont dépourvus de toxicité *in vitro* (jusqu'à 100 μ M) et *in vivo* à 30 mg/kg, la recherche d'une série plus *drug-like* permettrait de finir de convaincre un industriel. En plus, la perte de planéité de la molécule mènerait à une meilleure solubilité²⁴.

L'effet prodrogue attendu ne pourrait être révélé que si la molécule subit une oxydation du méthyle angulaire, catalysée par l'hème libéré dans la vacuole digestive lors de la dégradation de l'hémoglobine, en un formyle qui devrait être éliminé et conduire spontanément au produit aromatique, à savoir la NQ. La présence d'un centre chiral fait apparaître un nouveau degré de liberté à contrôler : l'énantiosélectivité. Un auxiliaire comme B(OH)₂ donnera des racémiques (\pm) Ψ -NQ. Les travaux de la littérature^{14,25} nous font penser que l'utilisation d'un sulfoxyde chiral énantio pur devrait offrir la possibilité de faire des Ψ -NQ énantio pures, dextrogyre (+) Ψ -NQ ou lévogyre (-) Ψ -NQ, suivant la chiralité sur le sulfoxyde (R ou S). Nous avons mené au laboratoire de nombreuses explorations méthodologiques et il apparaît que le problème est plus ardu qu'il n'y paraît.

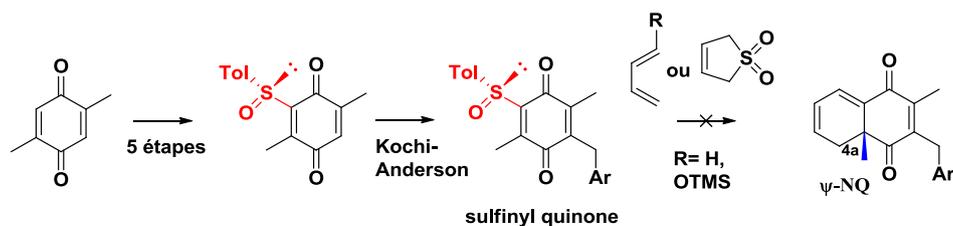


Schéma 9 : Synthèse de sulfinylquinones et essais de synthèse d'une Ψ-NQ

Des nouvelles sulfinylquinones ont été synthétisées (Schéma 8). Malheureusement ces dernières se sont avérées incapables de subir une cycloaddition avec différents diènes et ce dans de nombreuses conditions (thermique, acide de Lewis), ne nous permettant pas d'obtenir des Ψ-NQ énantiériquement enrichies (Schéma 9).

Par contre des résultats très prometteurs (temps de cycloaddition très rapide : ~2h) ont été obtenus avec une quinone boronique¹³ (synthétisée dans 6 étapes avec un rendement total de 15%) avec le 1-méthoxy-1,3-butadiène en série racémique (Schéma 10).

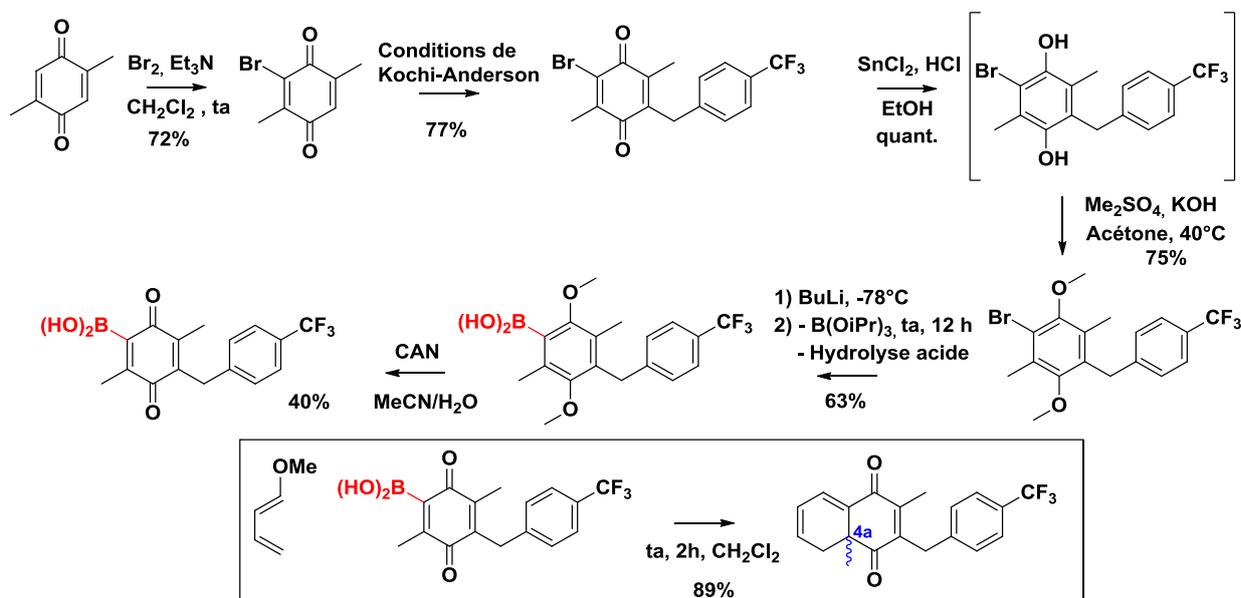


Schéma 10 : synthèse de la 4a-(±)-Ψ-NQ

4) Activité antiparasitaire

L'activité antipaludique (mesurée par Katharina Ehrhardt à l'université d'Heidelberg) et l'activité antischistosome (évaluée par David Lee Williams Rush à l'University Medical Center, Chicago) ont été testées pour toutes les NQ synthétisées. Nous avons aussi mesuré les potentielles d'oxydoreduction (E_1° et E_2°) de toutes les ménadiones pour pouvoir établir une corrélation structure/ E° (redox)/act. antiparasitaire.

Références bibliographiques

- [1] P. Trouiller, P. Olliaro, E. Torreele, J. Orbinski, R. Laing, N. Ford, *The Lancet* **2002**, 359, 2188–2194.
- [2] K. K. Ncokazi, T. J. Egan, *Anal. Biochem.*, **2005**, 338, 306–319.
- [3] M. Riscoe, J. X. Kelly, R. Winter, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2539–2549
- [4] T. Muller, L. Johann, B. Jannack, M. Bruckner, D. A. Lanfranchi, H. Bauer, C. Sanchez, V. Yardley, C. Deregnacourt, J. Schrevel, M. Lanzer, H. Schirmer, E. Davioud-Charvet, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11557–11571
- [5] E. Davioud-Charvet, D. A. Lanfranchi. “Subversive substrates of glutathione reductases from *P. falciparum*-infected redblood cells as antimalarial agents. In : Apicomplexan parasites” – “Drug Discovery in Infectious Diseases”, P. M. Selzer (Ed.), Volume 2. Wiley-Blackwell, 2010, ISBN 978-3-527-32731-7, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (sous presse)
- [6] J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 1651–1659
- [7] Cesar-Rodo, E., Lanfranchi, D. A., Johann, L., Williams, D. L., Davioud-Charvet, *PCT Int. Appl.* (**2012**), WO 2012131010 A1 20121004
- [8] Etape 1 & 2 : S. H. Kim, J. R. Gunther, J. Katzenellenbogen, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4931–4934. Etape 3 ; N. Minami, S. Kijima, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 1490–1494
- [9] A. Vargas-Cordero, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3717–3719
- [10] M. A. J. Dunston *Med. Chem. Commun.*, **2011**, 2, 1135–1161
- [11] Synthèse de diènes : a) P. Cazeau, P. Duboudin, F. Houlines, O. Babot, J. Dunogues *Tetrahedron* **1987**, 43, 2089–2100. b) M. Miyashita, T. Yamasaki, T. Shiratani, S. Hatakeyama, M. Miyazawa, H. Irie, *Chem. Comm.* **1997**, 1787–1788. c)
- [12] Addition diènes oxygénés : B. M. Trost, W. H. Pearson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 269–272.
- [13] M. C. Redondo, M. Veguillas, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 48, 370–374
- [14] M. C. Carreño, G. Hernandez-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Comm.* **2009**, 6129–6144.
- [15] F. Löbermann, P. Mayer, D. Trauner, *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 6335–6338;
- [16] C. Morin, T. Besset, J. Moutet, M. Fayolle, M. Brückner, D. Limosin, K. Becker and E. Davioud-Charvet *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 2731–2742
- [17] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807
- [18] J. Yin and S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1101–1104
- [19] O. A. Akrawi, M. Hussain, P. Langer *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 1093–1095
- [20] K. P. Mandal, F. Gao, Z. Lu, Z. Ren, Z. Ramesh, J. S. Birtwistle, K. Kaluarachchi, X. Chen, R.C. Bast, W. Liao, J. S. McMurray, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3549–3563
- [21] C. Dax, M. Coinción, J. Sygusch, C. Blonski, *Biochemistry*, **2005**, 44, 5430–5443
- [22] L. Azema, C. Lherbet, C. Baudoina, C. Blonski, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3440–
- [23] E. Gomez-Bengoia, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3497–3501
- [24] M. Ishikawa, Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1539–1554
- [25] D. A. Lanfranchi, G. Hanquet, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4854–4861.

Chapitre I. Introduction aux maladies parasitaires : le Paludisme et la Schistosomiase

I. LE PALUDISME	3
I.1. Le cycle de vie du <i>Plasmodium</i>	4
I.2. Chimiothérapie antipaludique	5
I.2.1. Quinolénines	5
I.2.2. Amino-Alcools de synthèse	8
I.2.3. 8-Aminoquinolénines	8
I.2.4. Le bleu de méthylène	9
I.2.5. Proguanil et dérivés	10
I.2.6. Artemisinines et autres endoperoxydes	12
I.2.7. Composés qui agissent sur la chaîne respiratoire	13
I.2.8. Fosmidomycine et dérivés	14
II. LA SCHISTOSOMIASE	15
II.1. Le cycle de vie du <i>Schistosoma</i>	16
II.2. Chimiothérapie antischistosomiasique	17
II.2.1. Composés d'antimoine	17
II.2.2. Oxamniquine	18
II.2.3. Praziquantel	18
II.2.4. L'oltipraz	19
III. PALUDISME ET SCHISTOSOMIASE : PARASITES HÉMATOPHAGES ET L'ÉQUILIBRE REDOX	20
IV. 1,4-NAPHTOQUINONES : ACTIVITÉS BIOLOGIQUES ET PROPRIÉTÉS REDOX	23
IV.1. Les naphtoquinones naturelles et leur intérêt biologique	23
IV.2. Les Naphtoquinones : substrats subversifs de la glutathion réductase	24
IV.3. Les 1,4-Naphtoquinones : de nouveaux agents antipaludiques	25
IV.4. Objectifs médicaux	27

Chapitre II : Synthèse de 1,4-Naphthoquinones antiparasitaires : la plateforme de synthèse

I.	LES 2-BENZYL-3-MÉTHYL-1,4-NAPHTOQUINONES : SYNTHÈSE	33
II.	SYNTHÈSE DE 1,4-NAPHTOQUINONES DANS LA LITTÉRATURE	34
II.1.	Synthèse par oxydation de dérivés de naphthalènes	35
II.2.	L'annelation de Dötz	37
II.3.	Annelation d'Hauser	38
II.4.	Cyclobutenedione	39
II.5.	Annelation de benzamides substitués	40
II.6.	La condensation de Stobbe	41
II.7.	La réaction de Diels-Alder	42
III.	LA PLATEFORME DE SYNTHÈSE : OBJECTIFS CHIMIQUES	44
IV.	STRATEGIE NAPHTOL	45
IV.1.	La voie tétralone	46
IV.2.	La voie propio phénone	48
IV.3.	Oxydation des α -naphtol en ménadiones	52
IV.4.	La « stratégie naphtol » face aux objectifs chimiques (OC) fixés	57
V.	LA STRATEGIE DIELS-ALDER	58
V.1.	La réaction de Diels-Alder : généralités	59
	De surcroît,	61
V.2.	La réaction de Diels-Alder avec des quino nes dans la littérature	63
V.3.	La réaction de Diels-Alder. Synthèse de NQ substituées. Voie DA 1	66
V.3.1.	Synthèse de bromométhylquino nes	66
V.3.2.	Diènes utilisés	66
V.3.3.	Synthèse de méthyl naphtoquino nes	67
V.3.4.	Synthèse d'hydroxynaphtoquino nes et dérivés	73
IV.3.4.a.	Synthèse de phosphate-NQ	74
IV.3.4.b.	Dérivatisation des hydroxyménadiones	76

V.4.	Synthèse d'aza-naphtoquinones. DA2	78
V.4.1.	Synthèse de 1-azadiènes	78
V.4.2.	Synthèse d'aza-1,4-naphtoquinones dans la littérature	78
V.4.3.	Travaux précédents.....	79
V.5	Synthèse d'une possible prodrogue : ψ -NQ. DA3	84
V.5.1.	Synthèse de structure de type Ψ -NQ dans la littérature.....	85
V.5.1.	Rétrosynthèse.....	86
V.5.2.	Travaux précédents : Synthèse de sulfinylquinones	87
V.5.3.	Synthèse de Ψ -NQ à partir de quinones boroniques	89
V.6.	La « stratégie Diels-Alder » face aux objectifs chimiques (OC) fixés	92
VI.	CONTROLE DE LA « PARTIE EST » DES NQ	94
IV.1.	La voie « tétralone express »	94
IV.2.	La voie tétralone express face aux objectifs fixés :	98

Chapitre III. : Propriétés redox des 2-méthyl-1,4-naphtoquinones

I.	ETUDE SPECTROPHOTOMÉTRIQUE.....	105
I.1.	Préparation des solutions	105
I.2.	Spectrophotométrie d'absorption UV-visible.....	105
II.	ETUDE ÉLECTROCHIMIQUE	106
II.1	Préparation du solvant	106
II.2	Préparation des solutions	106
II.3	Principe de fonctionnement	106
II.3.1	La voltammétrie cyclique (CV).....	107
II.3.2	Voltampérométrie à ondes carrées (SWV).	109
III.	RÉSULTATS	111
IV.3	Effet de la substitution des ménadiènes sur les propriétés électrochimiques	131

Chapitre IV : Synthèse de benzoxanthonés antiparasitaires

I. LES XANTHONES DANS LA LITTÉRATURE	139
I.1. Classification des xanthonés.....	139
I.2. Xanthonés antiparasitaires.....	140
II. LES BENZOXANTHONES : MÉTABOLITES III POSTULÉS DES NQ	141
III. SYNTHÈSE DE BENZOXANTHONES DANS LA LITTÉRATURE	143
IV. SYNTHÈSE DE BENZOXANTHONES	145
IV.1. Synthèse de métabolites : travaux précédents.....	145
IV.2. Synthèse des benzoxanthonés « méthoxylés » comme métabolites potentiels	146
IV.2.1. Stratégie de synthèse.....	146
IV.2.2. Synthèse des nouveaux précurseurs.....	147
IV.2.3. Synthèse du métabolite III du P_TM58.....	151
IV.2.4. Synthèse du métabolite III « monométhoxylé » du P_TM60	153
IV.2.5. Synthèse du métabolite III « diméthoxylé » du P_TM60.....	155
CONCLUSION GÉNÉRALE	167
PARTIE EXPÉRIMENTALE	173
ACTIVITÉS BIOLOGIQUES	235
I.1. Naphtoquinones.....	256
I.2. Aza-naphtoquinones.....	255
REFERENCES	255

Chapitre I

Introduction aux maladies parasitaires : le Paludisme et la Schistosomiase

I. Le Paludisme

Le paludisme (ou malaria) est une maladie parasitaire qui affecte entre 300 et 500 millions de personnes par an dans le monde et cause la mort d'environ un million de personnes, principalement des enfants. Près de la moitié de la population du monde est exposée au paludisme. La plupart des cas d'infections palustres et des décès dus à cette maladie surviennent en Afrique subsaharienne¹ (Figure 1). Toutefois, l'Asie, l'Amérique latine et, dans une moindre mesure, le Moyen-Orient et certaines parties de l'Europe sont également exposées. Ces faits alarmants expliquent pourquoi le paludisme est la maladie tropicale prioritaire pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou «The World Health Organization» (WHO). Bien qu'il existe des traitements médicamenteux contre ces infections, comme la chloroquine et ses nombreux dérivés, des résistances à ces molécules sont apparues et se sont développées sur tous les continents ces dernières décennies, les rendant inefficaces². Malgré «l'urgence humanitaire», l'industrie pharmaceutique ne s'est que très peu investie dans la conception de nouvelles thérapies. Moins de 1% des médicaments mis sur le marché entre 1975 et 1999 concerne les maladies tropicales.³

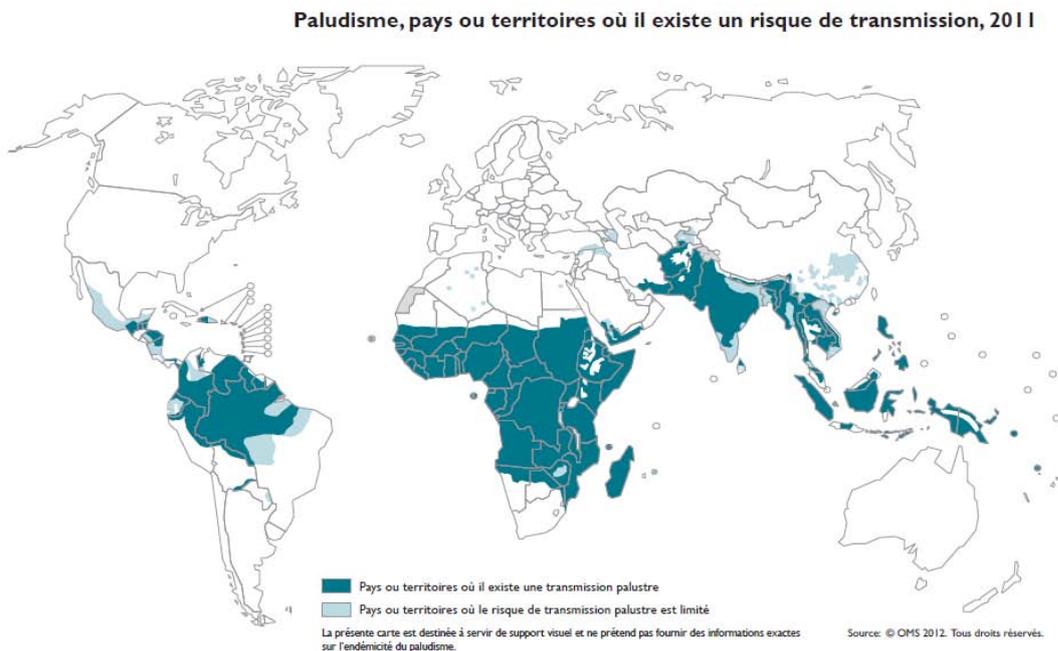


Figure 1 : Répartition globale du paludisme dans le monde en 2011

Le paludisme est dû à des parasites du genre *Plasmodium* qui sont transmis à l'homme lors de la piqûre de moustiques femelles du genre *Anopheles*. Il existe quatre espèces de *Plasmodium* qui

infectent l'être humain: le *Plasmodium falciparum*; le *Plasmodium vivax*; le *Plasmodium malariae* et le *Plasmodium ovale*. Parmi ces espèces, le *Plasmodium vivax* est l'espèce la plus répandue dans le monde, mais c'est le *Plasmodium falciparum* l'espèce la plus dangereuse. Il est responsable de complications sévères comme le coma (malaria cérébrale) ou l'anémie hémolytique, surtout chez les enfants. Au niveau mondial, la plupart des souches de *P. falciparum* présentent une résistance alarmante aux médicaments antipaludiques.

I.1. Le cycle de vie du *Plasmodium*

La transmission du paludisme comprend 4 phases : le développement parasite chez l'homme, depuis la migration du sporozoïte vers le foie jusqu'aux gamétocytes, en passant par le cycle érythrocytaire schizogonique ou sexué (étape humaine), la transmission «homme-moustique» avec l'ingestion de gamétocytes, le développement sporogonique chez le moustique, depuis les gamétocytes dans l'estomac jusqu'aux sporozoïtes, qui migrent dans les glandes salivaires du moustique (étape anophèle) et enfin, la transmission «moustique-homme», avec l'injection des sporozoïtes à l'homme lors de la pique du moustique.

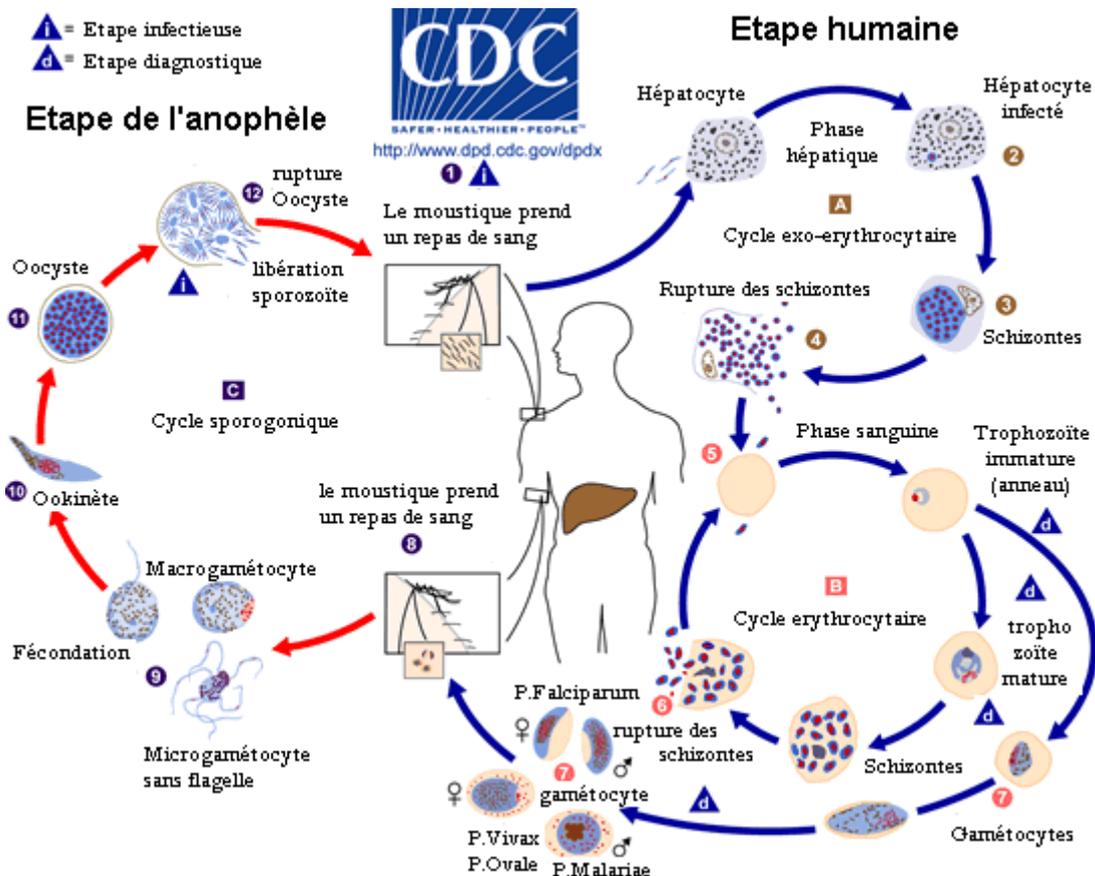


Schéma 1 Le cycle de vie du paludisme

1) Etape humaine : Chez l'homme, les sporozoïtes inoculés lors de la piqûre infectante vont atteindre le foie et pénétrer les hépatocytes, s'y multiplier par une replication asexuée et produire des schizontes hépatiques (phase exo-érythrocytaire). Arrivé à maturité (8 à 10 jours), le schizonte éclate et libère des milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Chez *P. vivax* et *P. ovale*, un stade dormant de schizontes hépatiques (hypnozoïtes) peut persister dans le foie et libérer les mérozoïtes après plusieurs mois. Les mérozoïtes vont ensuite infecter les érythrocytes (hématies) et suivre le cycle érythrocytaire en passant par les stades : anneaux, trophozoïtes, schizontes et à nouveau mérozoïtes. Ces derniers sont libérés lors de la lyse du globule rouge et vont envahir d'autres cellules sanguines de l'hôte. En effet, c'est pendant la phase sanguine que les symptômes cliniques de la malaria se manifestent. Quelques parasites sont capables d'effectuer une multiplication sexuée qui produit des gamétocytes érythrocytaires qui sont à leur tour libérés dans la circulation sanguine, et infecteront des moustiques lors d'un repas sanguin.

2) Etape Anophèle : Les gamétocytes peuvent être ingérés par un moustique anophèle femelle lors d'une piqûre infectante. La multiplication des parasites dans le moustique est appelée « cycle sporogonique ». Dans l'estomac du moustique, les microgamètes pénètrent les macrogamètes et génèrent des zygotes. Ces zygotes mûrissent pour devenir des ookinètes mobiles et allongés qui peuvent envahir la paroi intestinale et se transformer en oocystes. Arrivés à maturité, les oocystes éclatent et libèrent des sporozoïtes qui migrent aux glandes salivaires du moustique. L'inoculation des sporozoïtes dans un autre humain perpétue le cycle de vie du paludisme.

I.2. Chimiothérapie antipaludique

I.2.1. Quinoléines

Les médicaments contenant un noyau quinoléine-méthanol ou 4-aminoquinoléine ont constitué les traitements antipaludiques le plus utilisés dans les 70 dernières années. Parmi eux, la quinine, la chloroquine et la méfloquine sont les plus connus

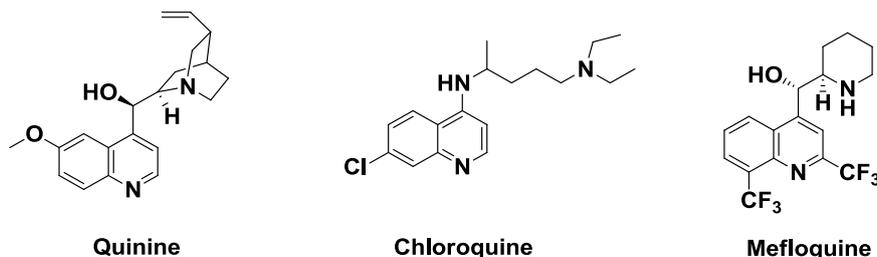


Figure 2 : quinoléines

I.2.1.a La quinine

Le traitement antipaludique plus ancien connu est la quinine, un alcaloïde naturel provenant de l'arbre du genre *Cinchona*, qui a été importé du Pérou en Europe au XVIIème siècle. Depuis ce temps, la quinine a été le traitement contre les fièvres intermittentes les plus répandues. Elle a été isolée en 1820 par les chimistes Français Pelletier and Caventou et sa première synthèse totale a été réalisée par Woodward et Doering en 1944⁴⁵. Son diastéréoisomère, la quinidine, est 2-3 fois plus actif que la quinine⁶ ; nonobstant, il agit comme antiarythmique cardiaque

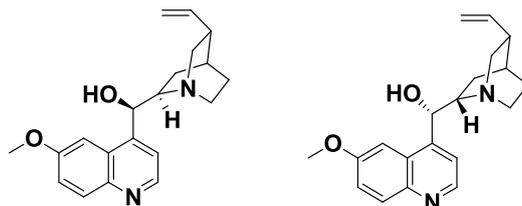


Figure 3 : Quinine et quinidine

La quinine agit rapidement contre les gamétocytes de la phase sanguine⁷ du *P. vivax* et *P. malariae* mais pas contre les gamétocytes du *P. falciparum*, ni contre gamétocytes de la phase hépatique même à dosage pharmacologique conséquent⁸⁹.

I.2.1.b Les 4-aminoquinolines

La chloroquine (CQ)

La structure de la quinine a été utilisée pour développer des nouveaux médicaments antipaludiques portant un noyau 4-aminoquinoléine¹⁰ comme la **chloroquine** (deuxième médicament antipaludique synthétique, après le bleu de méthylène).

La **CQ** est l'une des plus anciennes molécules antipaludiques de synthèse dont la première utilisation date des années 40, peu de temps après la seconde guerre mondiale. Elle fût synthétisée pour la première fois en 1934 en Allemagne par la société Bayer. Ses nombreux avantages (elle n'est pas chère et facile à synthétiser, bien tolérée surtout par les femmes enceintes et enfants), ont fait de la **CQ** le médicament de choix pendant plus de 50 ans (1940s-1980s). Son utilisation a subi un déclin dans les vingt années suivantes à cause de son inefficacité croissante sur des souches de parasites devenues résistantes, qui se sont propagées géographiquement.

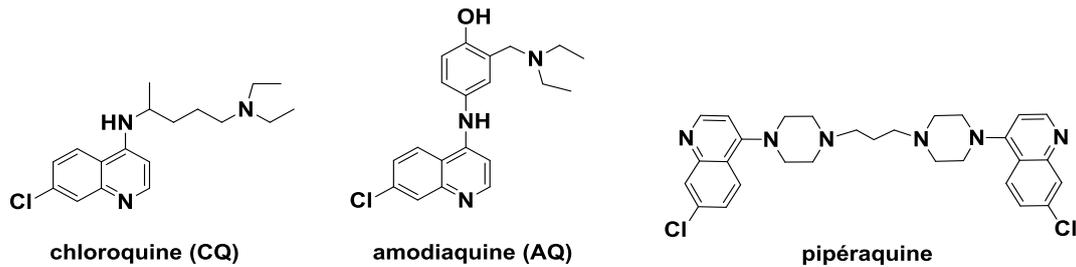


Figure 4 : Chloroquine, amodiaquine, et pipéraquline

Malgré son utilisation depuis une soixante-dizaine d'années, la compréhension des modes d'action de la **CQ** et surtout des mécanismes de résistance n'est pas parfaitement élucidée¹¹. Chef de file des 4-amino-quinoléines, la **CQ** est une base faible qui s'accumule dans la vacuole digestive du parasite en se protonant en suivant le gradient de pH. Les parasites digèrent l'hémoglobine de l'hôte au sein de la vacuole digestive, au stade trophozoïte au cours de son cycle intraérythrocytaire, comme source d'acides aminés. Ce processus catabolique induit une intense libération de molécules d'hème qui sont detoxifiées par biocrystallisation en un pigment insoluble, sous forme cristalline, appelé hémozoïne (ou pigment malarique)¹². L'action principale de la **CQ** et des 4-aminoquinoléines est de bloquer la detoxification de l'hème, en se liant à l'hème libre (ferriprotoporphyrine IX) et donc en empêchant la formation de l'hémozoïne. La concentration de l'hème, toxique pour le parasite, augmente, ce qui aboutit à la mort parasitaire par augmentation du stress oxydant.

Les premiers cas de résistance à la **CQ** chez *P. falciparum* sont apparus dès les années 50 en Asie du sud-est (Thaïlande, Cambodge) et en Amérique centrale et Amérique du sud (Colombie) en 1959. En 1985, la résistance à la **CQ** était répandue dans 40 pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud. Aujourd'hui, les souches parasitaires montrent plus de 80% de résistance à la **CQ**¹³.

Le développement de la résistance à la **CQ** est dû principalement à deux facteurs : sa demi-vie assez longue et son utilisation massive en prophylaxie¹⁴. D'autres dérivés 4-aminoquinolines ont été ainsi synthétisés. Parmi eux, les plus remarquables sont : l'amodiaquine (**AQ**) (1951), et, dans les 30 dernières années, la piperaquine, qui n'est utilisée qu'en association avec l'artémimol, appelé aussi dihydroartémisinine (DHA).

La ferroquine (FQ)

L'utilisation de complexes métalliques, capables d'augmenter l'activité de composés biologiques, est une voie de recherche prometteuse. Récemment, différents métaux ont été incorporés dans des agents antipaludiques (méfloquine, quinine). Christophe Biot et Jacques Brocard *et al.* ont préparé plusieurs composés dérivés 4-aminoquinolines associés à un noyau ferrocène. La

ferroquine (FQ)^{15,16}, un dérivé de la **CQ** lié à un groupement ferrocenyl, a été sélectionné lors d'un premier criblage d'antipaludiques. Elle est actuellement en phase IIb d'essais cliniques chez Sanofi-Aventis.¹⁷ La **FQ** est active *in vitro* sur les clones chloroquino-sensibles mais également sur les clones chloroquino-résistants (IC₅₀ de l'ordre des 10 nM, quelles que soient les souches)¹⁸.

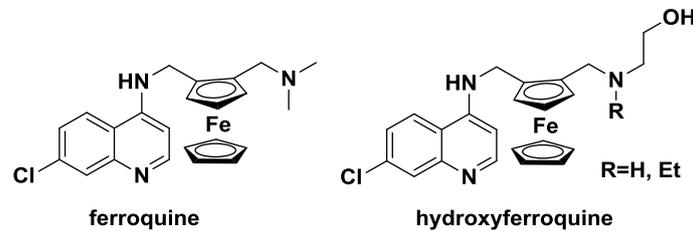


Figure 5 : aminoquinoléines ferrocéniques

1.2.2. Amino-Alcools de synthèse

La méfloquine

La première synthèse de la méfloquine fut réalisée en 1973. Elle a été développée à partir d'analogues de la quinine. C'est un puissant schizonticide érythrocytaire mais elle n'a aucune activité sur les stades intra-hépatiques. La méfloquine est utilisée comme traitement curatif contre les souches chimiorésistantes^{19,20} (son activité est proche de 100%, surtout en Afrique²¹) malgré une augmentation des cas de résistances, apparues pour la première fois dans les années 1980 en Asie du Sud-Est²² et de leur répartition géographique^{23,24,25}, ainsi que des problèmes de tolérance au niveau neurologique.

Plusieurs autres dérivés aryl-amino-alcools ont été développés. Parmi eux, l'halofantrine (1966), et la luméfantrine qui est utilisée en association fixe avec l'artéméther.

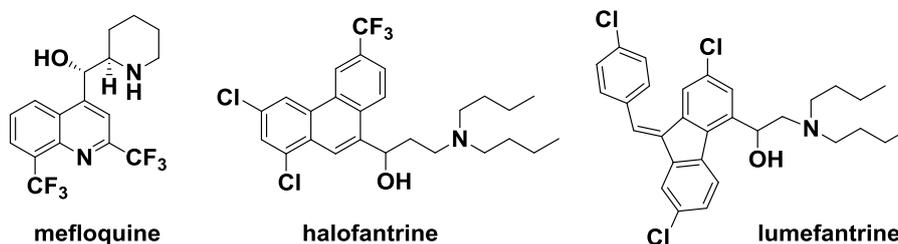


Figure 6 : Mefloquine, halofantrine, et luméfantrine

1.2.3. 8-Aminoquinoléines

Les 8-Aminoquinoléines (pamaquine, primaquine) ont été développées à la suite d'un criblage de molécules antipaludiques ciblant les stades parasitaires hépatiques.

La primaquine est l'une des rares molécules sur le marché ciblant ce stade parasitaire. Elle est de ce fait utilisée contre les formes parasitaires dormantes du parasite (*P. vivax* et *P. ovalis*) et prévient la rechute chez les patients infectés. La primaquine est également utilisée pour son activité gamétocytocide et sporonticide²⁶, ce qui réduit le nombre de gamétocytes circulant et stérilise ceux encore présents, limitant ainsi la propagation du parasite par les moustiques. Cependant cette molécule présente une toxicité importante chez les populations déficientes en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, car elle est responsable d'une augmentation importante du taux de méthémoglobine²⁷. De nouvelles molécules de la famille des 8-aminoquinoléines (ablaquine, tafenoquine) avec moins d'effets toxiques sont en cours de tests cliniques²⁸.

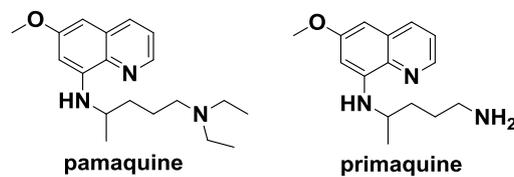


Figure 7 : La pamaquine et la primaquine

La forme fonctionnelle de la primaquine est son métabolite 5-hydroxyprimaquine qui induit un stress oxydant, à la fois responsable de son effet toxique, en libérant méthémoglobine et H_2O_2 ²⁹, et de son effet antipaludique, en réduisant le temps de demi-vie des érythrocytes par leur enlèvement de la circulation par phagocytose par les macrophages³⁰.

1.2.4. Le bleu de méthylène

L'application antipaludique du bleu de méthylène (**MB**) a été découverte par Paul Ehrlich. En 1891, les premiers patients ont été guéris du paludisme grâce au bleu de méthylène qui est devenu le premier médicament antipaludique synthétique³¹.



Figure 8 : Le bleu de méthylène

Sa faible efficacité *in vivo* et la difficulté à optimiser la molécule ont cependant conduit à son retrait du marché au profit de la chloroquine. Le **MB** est actif contre les jeunes anneaux, les trophozoites³² et les gamétocytes du parasite³³ et jusqu'à aujourd'hui, aucune résistance contre cette molécule n'a été décrite. Le mode d'action du bleu de méthylène est complexe mais fait intervenir ses propriétés rédox et son interaction avec ses cibles contenant de l'hème^{34,35}. Le **MB** agit en oxydant le NADPH *in vivo*, et *via* sa forme réduite, le leucométhylène bleu (**LMB**), en réduisant le fer(III) en fer(II) au niveau de l'hématine ou la méthémoglobine. Ce transfert

d'électrons empêche la digestion de l'hémoglobine dans le parasite, et diminue la détoxification de l'hème en hémotoxine, indispensable pour la survie du parasite. Le **MB** est un substrat subversif (aussi appelé *redox-cycler*) de la glutathione réductase (GR) humaine et de *P. falciparum*. La GR, ainsi que d'autres disulfure réductase NADPH-dépendantes, peut catalyser le transfert d'électrons du NADPH vers une molécule oxydante quinone (ex: les 1,4-naphtoquinones), ou hétéroaromatique comme le **MB**, ce qui est défini comme son activité diaphorase³⁶. En présence de NADPH et d'oxygène, la réduction du **MB** par la GR en **LMB** conduit à la formation de peroxyde et de radicaux-anions superoxyde (Figure 9). Au cours de ce cycle redox, le **MB** est régénéré à partir du **LMB**. Cette activité catalytique du **MB** contribue à une importante élévation du stress oxydatif, délétère pour le parasite.

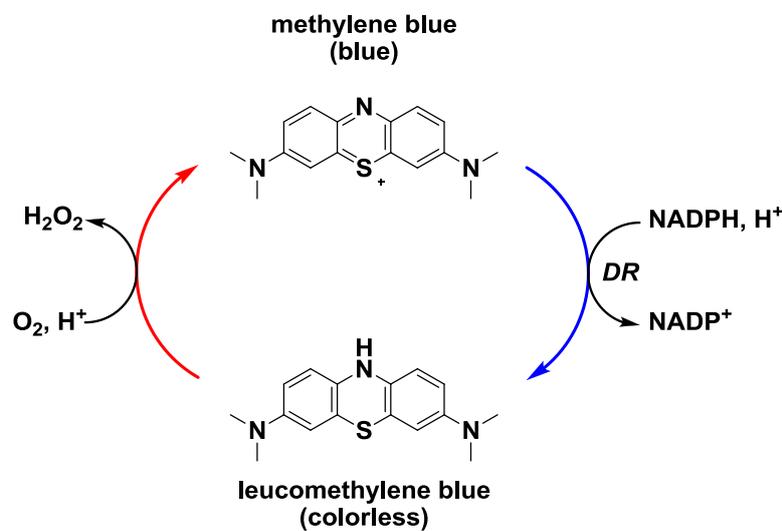


Figure 9 : Cycle redox du bleu de méthylène, en présence d'oxygène

DR : disulfure réductase NADPH-dépendante, exemplifiée avec la glutathione réductase.

1.2.5. Proguanil et dérivés

Le *Plasmodium*, comme d'autres pathogènes, synthétisent l'acide tétrafolique à partir de précurseurs simples. Les deux enzymes responsables de cette voie sont la dihydroptéroate synthase (DHPS) et la dihydrofolate réductase (DHFR) (Figure 10). Les inhibiteurs de ces deux enzymes (les antifoliques et les antifoliniques) sont utilisés pour le traitement contre des infections bactériennes et protozoaires.³⁷

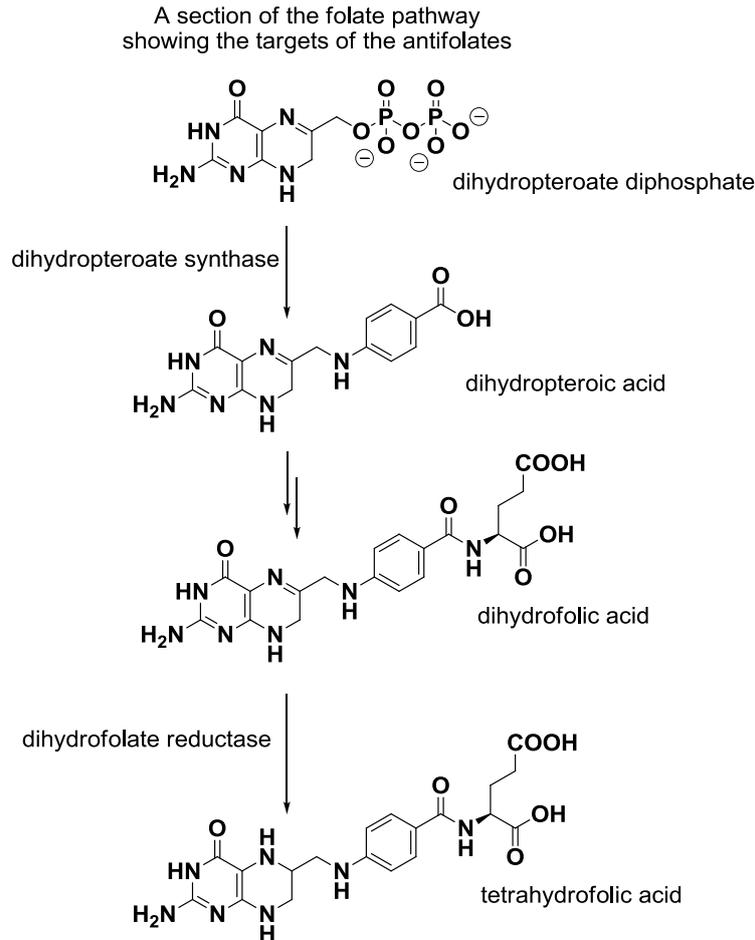


Figure 10 : La voie des antifolates

- Les antifoliques (comme la sulfadoxine) sont des inhibiteurs de la dihydroptéroate synthase (DHPS) qui produit l'acide folique. Ces composés présentent aussi des effets indésirables car ils agissent également sur la synthèse de l'acide folique de l'hôte.
- les antifoliniques (comme la pyriméthamine, le proguanil) sont des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique.

La sulfachrysoïdine, synthétisée en 1937, est en principe le premier antifolate utilisé dans le traitement contre le paludisme.^{38,39,40} *In vivo*, sa bioactivation, par réduction enzymatique de la liaison azoïque dans le tube digestif, libère son métabolite actif, la sulfanilamide (Figure 11).

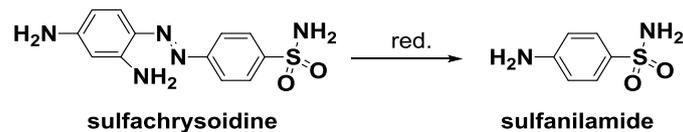


Figure 11 : Bioactivation de la sulfachrysoïdine

Le Proguanil est un inhibiteur de la dihydrofolate reductase. Il est d'abord métabolisé au niveau du foie en cycloguanil par un cytochrome P₄₅₀. C'est ce métabolite actif qui va inhiber les voies de synthèse des purines et des pyrimidines.

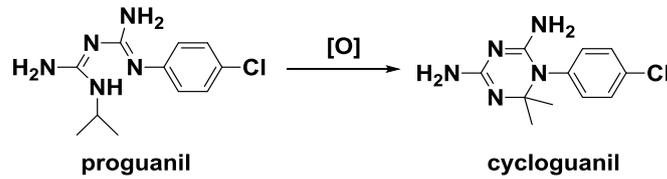


Figure 12 : bioactivation du proguanil par cyclisation pour donner le cycloguanil

1.2.6. Artemisinines et autres endoperoxydes

L'artémisinine (ou *qinghaosu* en chinois) est une substance extraite d'une plante nommée *Artemisia annua* de la famille des armoises chinoises. La première utilisation de l'artémisinine comme antipaludique a été faite lors de la guerre du Viêt Nam mais ce n'est qu'après l'augmentation des problèmes de résistance de *Plasmodium* face aux antipaludiques classiques comme la CQ ou l'AQ que les laboratoires pharmaceutiques ont commencé à s'intéresser à l'artémisinine au début des années 70.⁹⁰

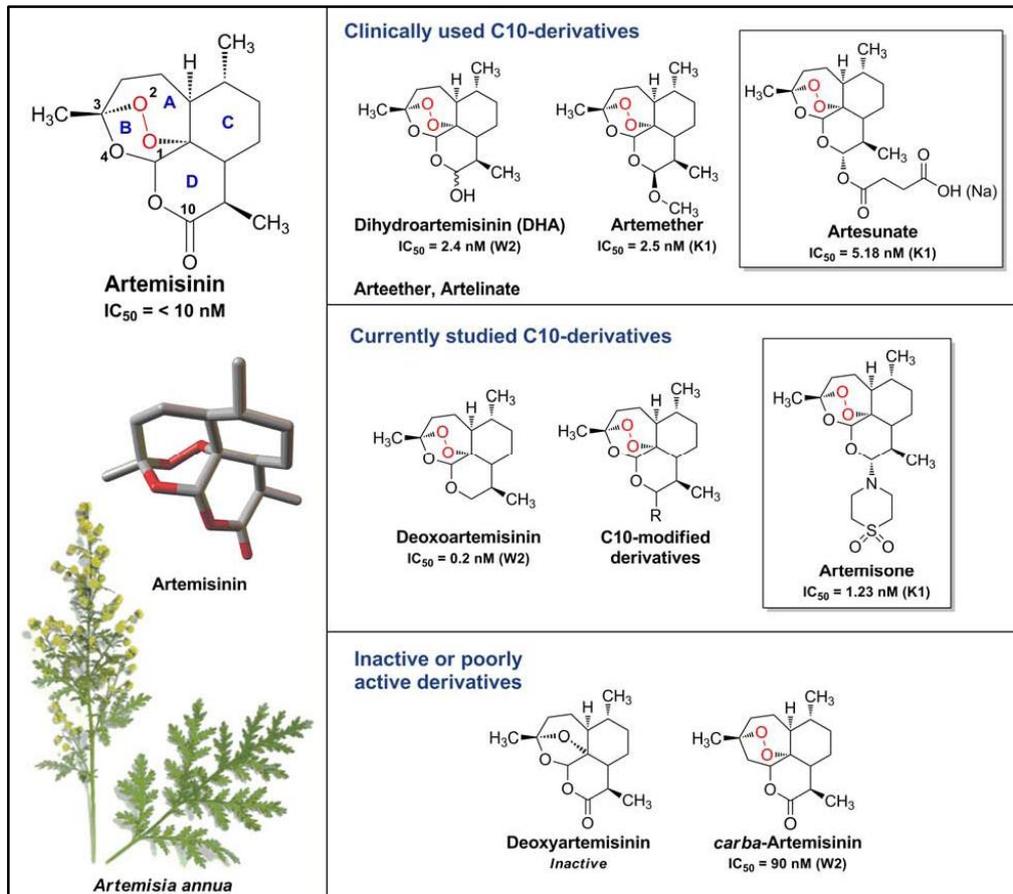


Figure 13 : Artémisinine et autres endoperoxydes

De nos jours, c'est le médicament de choix pour traiter les infections sévères à *P. falciparum*, lors d'épisodes de paludisme cérébral et d'anémie falciforme chez l'enfant. Cependant, des souches résistantes aux dérivés d'artémisinine ont vu le jour au Vietnam, en Afrique et en Guyane Française, mettant en péril les trithérapies basées sur l'emploi d'un endopéroxyde, combiné à deux autres molécules antipaludiques, dans le futur. L'artémisinine et ses dérivés agissent sur toutes les formes du parasite lors du cycle érythrocytaire mais ils n'ont pas d'action sur la phase hépatique.

Leur mode d'action n'est pas encore totalement élucidé^{41,42}. Le pont endopéroxyde de la molécule est indispensable à son activité. Les analogues de l'artémisinine qui ne possèdent pas ce pont endopéroxyde sont inactifs⁴³. Le mécanisme principal résiderait dans la génération de dérivés toxiques par scission du pont peroxyde présent dans l'artémisinine au contact du fer réduit contenu dans la vacuole digestive du *Plasmodium*. Ces dérivés sont des C-radicaux libres très actifs, capables d'alkyler des protéines et des lipides parasitaires présents dans la vacuole et le cytosol, ce qui conduit à la mort du parasite⁴⁴.

Les désavantages de cette molécule sont liés au faible rendement d'extraction à partir de la plante et sa faible solubilité dans l'eau et l'huile qui empêche une bonne absorption par administrations orale, rectale ou intramusculaire. Pour contourner ce problème, des dérivés hémisynthétiques tels que l'artésunate, plus soluble dans l'eau, l'artéméther et l'artéether plus lipophiles ont été développés.

1.2.7. Composés qui agissent sur la chaîne respiratoire

Les hydroxynaphtoquinones sont une famille de composés connue initialement pour inhiber la respiration des globules rouges parasités⁴⁵, en agissant au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale du *Plasmodium* entre le cytochrome *b* et le cytochrome *c*. Ces composés agissent en interférant avec la chaîne de transfert des électrons impliquant de nombreuses enzymes mitochondriales. Parmi ces enzymes, la dihydroorotate déshydrogénase (DHOD) a été identifiée comme une importante cible pour développer des antipaludiques. En utilisant le coenzyme Q et le dihydroorotate, cette enzyme permet de catalyser la formation d'orotate, précurseur des pyrimidines utiles à la synthèse d'ADN parasite.

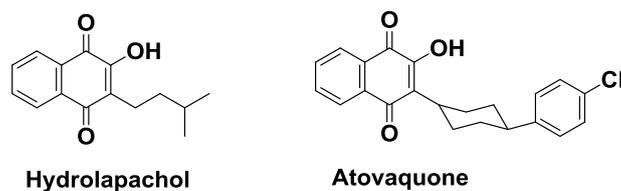


Figure 14 : hydrolapachol et atovaquone

L'atovaquone se lie au complexe *bc1* (complexe III)⁴⁶, responsable de la régénération d'ubiquinone sous forme oxydée utile à l'enzyme DHOD (150). Cette fixation entraîne une inhibition du transport des électrons ainsi qu'une dépolérisation du potentiel de membrane mitochondrial. L'arrêt du transport des électrons par l'atovaquone entraîne l'inhibition de la respiration et l'activité de la DHOD⁴⁷. Cette dernière provoque la déplétion des pyrimidines.

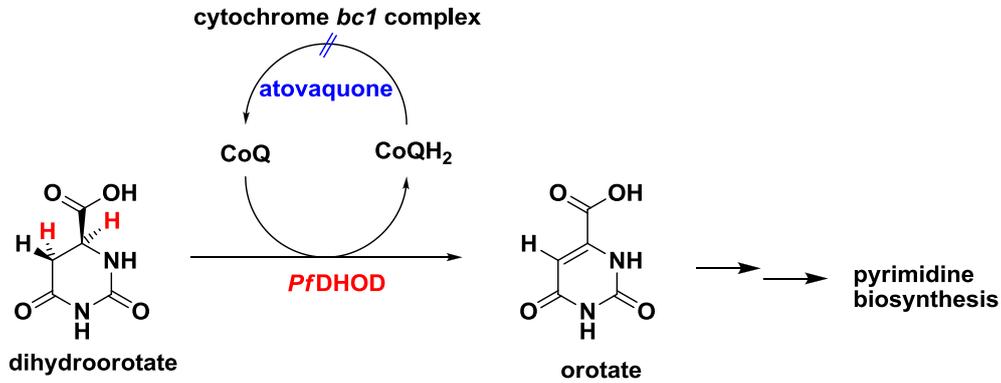


Figure 15 : mécanisme d'action de l'atovaquone

Lors de l'utilisation en monothérapie de l'atovaquone, des phénomènes de résistance sont apparus très rapidement du fait de la présence d'une mutation sur le gène mitochondrial codant pour le cytochrome *b*. Finalement une combinaison fixe atovaquone-proguanil (Malarone®) a été développée montrant un effet synergique non négligeable, mais non complètement élucidé⁴⁸.

1.2.8. Fosmidomycine et dérivés

La fosmidomycine est un antibiotique isolé d'un champignon du genre *Streptomyces* par l'industrie pharmaceutique japonaise « Fujisawa Research Laboratories », qui a des propriétés antibactérienne, antipaludique et herbicide.

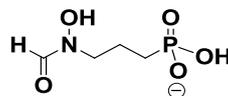


Figure 16

Cette molécule est un puissant inhibiteur de la 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase (DXR)⁴⁹, une enzyme essentielle à la voie du méthylérythritol phosphate ou voie du MEP (voie de synthèse des isoprénoïdes dans le parasite, alternative à la voie du mévalonate dans les humains). Elle bloque ainsi la synthèse du isopentenyl diphosphate et en conséquence, le développement d'isoprénoïdes chez *P. falciparum*.⁵⁰

II. La schistosomiase

La schistosomiase ou bilharziose est une maladie parasitaire chronique provoquée par des vers (trématodes) du genre *Schistosoma*. Selon l’OMS cette maladie affecte environ 200 millions de personnes dans le monde. La transmission de la schistosomiase est avérée dans 78 pays; le traitement ciblé des populations les plus exposées concerne 52 pays. La zone de prévalence de la schistosomiase se situe dans les régions tropicales et subtropicales, notamment dans les communautés démunies qui n’ont pas accès à une eau de boisson salubre et à un assainissement satisfaisant. On estime qu’au moins 90% des personnes qui ont besoin d’un traitement contre la schistosomiase habitent en Afrique.

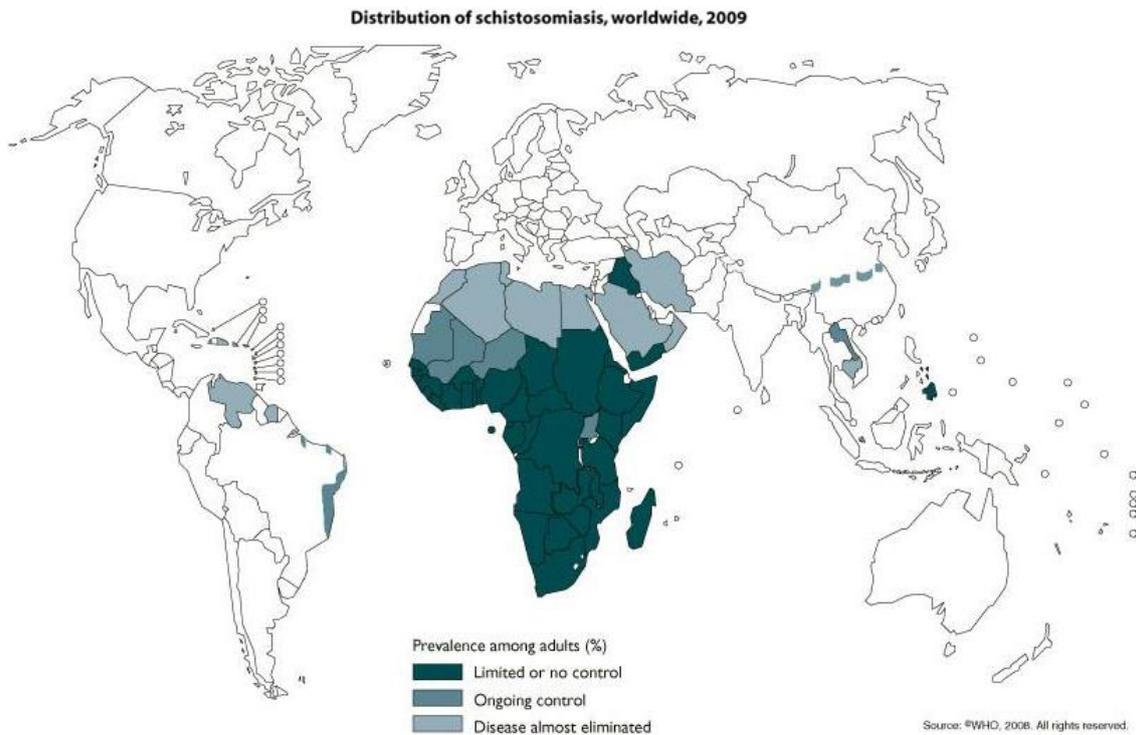


Figure 17 : Distribution de la schistosomiase

La schistosomiase est provoquée par des vers (trématodes) du genre *Schistosoma* dont les espèces les plus répandues sont le *Schistosoma haematobium*, le *Schistosoma mansoni* et le *Schistosoma japonicum* et dans une moindre mesure le *Schistosoma intercalatum* et le *Schistosoma mekongi*. Le tableau clinique de cette maladie présente des douleurs abdominales, diarrhée, anémie et est souvent associé à une ascite et à d’autres signes d’augmentation de la pression porte.

II.1. Le cycle de vie du *Schistosoma*

Le cycle de vie du schistosome comporte deux hôtes : un hôte définitif, l'être humain, et un hôte intermédiaire, des mollusques d'eau douce.

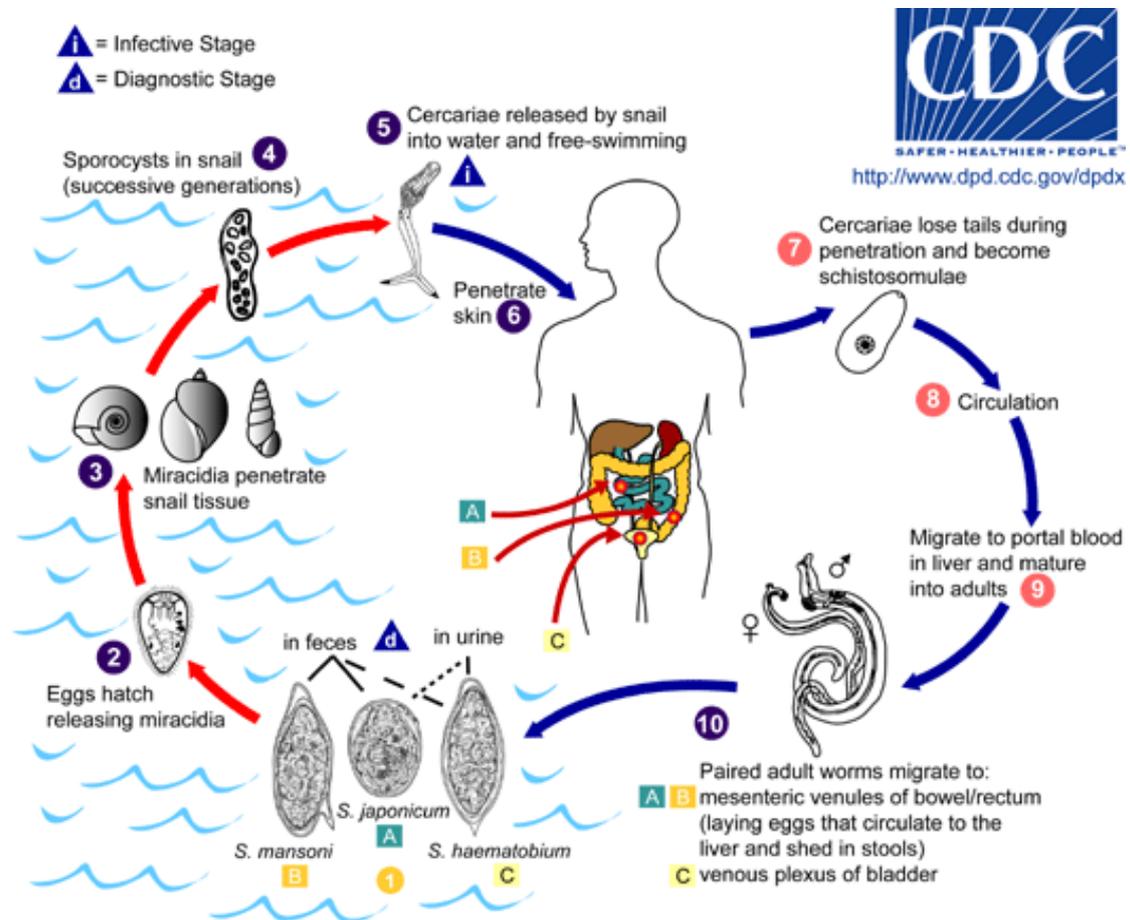


Figure 18

Toutes les infections humaines par le ver schistosome sont produites par contact direct de l'eau douce contenant une forme larvaire du parasite, appelé cercariae **5**. Cette espèce, libéré par le mollusque, nage et pénètre dans l'être humain hôte par voie transcutanée **6**. Au cours de la pénétration, la furcocercaire subit des modifications morphologiques et biochimiques, notamment la perte de la queue, aboutissant à sa transformation en schistosomule **7**. Le schistosomule subit une maturation, essentiellement morphologique, qui lui permet de quitter les poumons et de gagner le système circulatoire péri-hépatique (**8**, **9**) où il se différencie en schistosome adulte mâle ou femelle sexuellement mûr **10**. La femelle atteint sa maturité sexuelle dès lors qu'elle se loge dans le canal gynécophore du mâle. Le couple migre alors vers le lieu de ponte (plexus mésentérique) où il se localise définitivement. A ce stade, la femelle commence à pondre des oeufs en continu (entre 200-2000 par jour), dont une partie est piégée dans les tissus, provoquant des dommages de l'intestin, de la vessie et plusieurs

autres organes. L'autre partie des oeufs traverse la paroi intestinale pour finalement être excrétée par les urines (*S. haematobium*, *S. japonicum*) ou les fèces (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*) ①. L'oeuf en eau douce va éclore et libérer une forme larvaire, le miracidium ②, extrêmement mobile, qui nage et infecte un mollusque, l'hôte intermédiaire ③. Chez les mollusques, le miracidium se transforme en sporocystes primaires puis, par bourgeonnement, en sporocystes secondaires ④, chacun donnant naissance à une cercariae ⑤ qui sera libérée et infectera d'autres hôtes définitifs pour recommencer le cycle⁵¹.

II.2. Chimiothérapie antischistosomiase.

II.2.1. Composés d'antimoine

La chimiothérapie antischistosomiase a réellement commencé avec les composés d'antimoine quand Christopherson avait observé en 1918 que les berbères atteints de leishmaniose et traités avec du tartrate de potassium et d'antimoine étaient guéris de leur hématurie due à la schistosomiase urinaire.

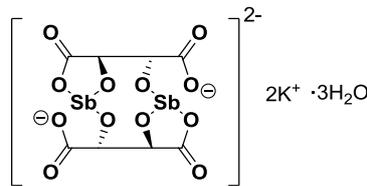


Figure 19 : tartrate de potassium et d'antimoine

Jusqu'après la deuxième guerre mondiale, pendant près de 50 ans, les composés d'antimoine étaient les seuls médicaments disponibles pour le traitement des schistosomiasés. Plusieurs dérivés organiques avaient été testés mais abandonnés à cause des nombreux effets indésirables (toux pendant les injections, coliques, diarrhées, vomissements, arthralgies, myalgies, etc.), des complications cardio-vasculaires, des syndromes de choc, des dermatites. En outre, la durée du traitement était assez longue.

Administré par voie intraveineuse, l'antimoine s'accumule dans les tissus et l'excrétion du métal après traitement peut prendre plusieurs semaines. Ces espèces sont très toxiques et les doses thérapeutiques ne sont pas toujours tolérées. Avec le tartrate d'antimoine les taux de guérison contre *S. haematobium*, *S. mansoni* et *S. japonicum* sont respectivement de 80-90%, 75-90% et 40-75%⁵².

Les dérivés de l'antimoine inhibent la phosphofructokinase (qui transforme le fructose-6-phosphate en fructose-1,6-diphosphate), enzyme glycolytique essentielle pour la production d'énergie nécessaire à la reproduction des schistosomes⁵³. Ce phénomène se traduit par

l'inhibition de l'ovulation des femelles et de la production des oeufs. Une modification létale du protoplasme du schistosome est également observée. Un taux élevé de glycolyse étant également nécessaire pour maintenir les vers fixés aux parois des vaisseaux, l'administration de dérivés d'antimoine à des souris infectées par *S. mansoni* induit un détachement des vers et leur migration passive depuis les voies mésentériques vers le foie.⁵⁴

II.2.2. Oxamniquine

Le développement de l'UK-3883 dans les années 1960 par la société Pfizer et son oxydation par *Aspergillus sclerotiorum* a permis l'introduction de l'oxamniquine en 1969. Les activités *in vitro* et *in vivo* sont notables pour l'oxamniquine et sont absentes avec l'UK-3883 qui est donc une prodrogue. L'oxamniquine, est très efficace contre la schistosomose intestinale due à *S. mansoni*⁵⁵, mais elle ne présente aucun effet sur des autres espèces du genre *Schistosoma*.

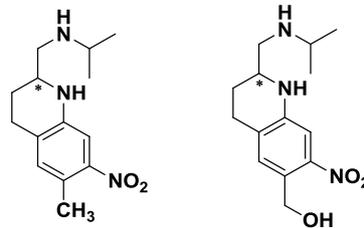


Figure 20 : UK3883 et Oxamniquine

Son mode d'action principal sur les schistosomes résulte d'une bioactivation enzymatique par une adénosine triphosphate (ATP)-dépendante conduisant à une alkylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ce mode d'action est compatible avec l'apparition de résistance de certaines souches de *Schistosoma mansoni* mutées au niveau des gènes codant pour cette enzyme sulfotransferase⁵⁶.

II.2.3. Praziquantel

Une des avancées les plus déterminantes en matière de lutte contre les schistosomiasis concerne la découverte de l'activité schistosomicide du praziquantel (**PZQ**), un composé de la famille des pyrazino-isoquinoléines, développé à l'origine comme anxiolytique par la compagnie Bayer⁵⁷. Son application massive depuis 1975 a permis de juguler en partie l'étendue des infections causées par les schistosomes.⁵⁸ L'efficacité du **PZQ** se manifeste surtout sur les parasites matures⁵⁹. Il augmente l'activité musculaire et provoque une paralysie musculaire des parasites. Il en résulte un détachement des vers des tissus de l'hôte. Bien que le mode d'action ne soit pas actuellement totalement élucidé, il existe des preuves expérimentales que le **PZQ** entraîne également, par l'influx d'ions Ca^{2+} ⁶⁰, des lésions tégumentaires qui activent les

mécanismes de défense de l'hôte et aboutissent à la destruction des vers. Cette action s'accompagne d'altérations métaboliques des vers comprenant une baisse d'incorporation de glucose, de relargage de lactate et des réserves de glycogène et d'ATP.⁶¹

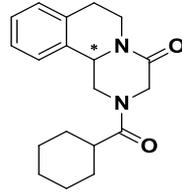


Figure 21 : le Praziquantel

Le **PZQ** est le médicament antischistosomal de choix : il présente l'avantage majeur d'être efficace le plus souvent en une seule dose par voie orale (40 mg.kg-1), envers toutes les espèces de schistosomes. En outre, c'est un médicament généralement très bien toléré⁶². Ses effets indésirables (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, somnolence, vertiges) sont transitoires et ils conduisent rarement à l'arrêt du traitement.

II.2.4. L'oltipraz

Synthétisé en 1976 par les laboratoires Rhône-Poulenc, l'oltipraz est actif contre *S. haematobium* (90% de guérison chez les patients traités à la dose de 25 mg/kg répartie sur 1 ou 2 jours), *S. intercalatum* (dose totale de 1,2 à 4,5 mg sur 3 jours) et *S. mansoni*, mais est inactif contre *S. japonicum*.

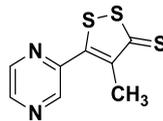


Figure 22 : Structure de l'oltipraz

Après administration de cette molécule à effet lent, une baisse transitoire du taux de glutathion (**GSH**) des schistosomes précède la migration des parasites vers le foie. Une baisse des activités de GSH-S-transférase et de GR est également notée. En revanche, l'activité des enzymes métaboliques du GSH chez les mammifères est augmentée de 4 à 6 fois. En outre, l'inhibition de la cancérogenèse induite par différents agents, dans différents organes cibles par l'oltipraz a été observée.⁶³ Cependant l'apparition d'effets secondaires chez l'homme, tels des engourdissements, fourmillements des doigts des mains, a été rapporté, ce qui a stoppé le développement des essais cliniques phase III de la molécule pour les applications contre la bilharziose.

III. Paludisme et schistosomiase : parasites hématophages et l'équilibre redox

Ces différents parasites possèdent comme point commun :

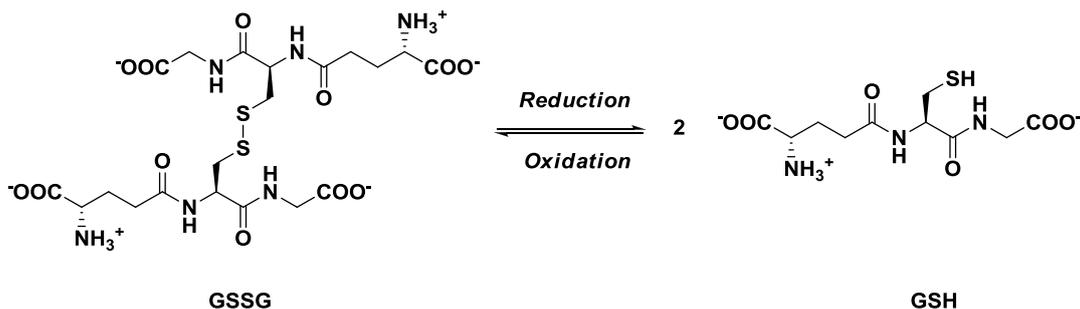
- 1) De cataboliser l'hémoglobine de l'hôte comme source de nutriments
- 2) D'être très sensibles au stress oxydant.

Ce dernier est défini par le flux d'espèces oxygénées réactives (ROS) telles que le radical-anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle, l'oxygène singulet... produites dans les différentes voies métaboliques, ou lors de la réponse immunitaire de l'hôte infecté. Les parasites maintiennent leur équilibre redox à l'aide de thiols de faible poids moléculaire comme le glutathion (*Plasmodium*, *Schistosoma*), ou des protéines dithiols comme la thiorédoxine (*Plasmodium*, *Schistosoma*). En piégeant les ROS, ces thiols sont oxydés en disulfures respectifs, et la régénération de la fonction thiol est catalysée par une réaction de réduction (équation 1), en flux continu par des disulfures réductases NADPH-dépendantes⁶⁴ telles que la **glutathion réductase** (GR, *Plasmodium*), et la **thiorédoxine-glutathion réductase** (TGR, *Schistosoma*),



La glutathion reductase :

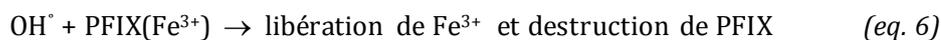
Le glutathion (GSH), est un tripeptide constitué de glycine, de cystéine et d'acide glutamique. Dans sa forme réduite, il est impliqué dans divers processus biologiques tels que la détoxification et régulation de la prolifération des cellules, la synthèse de l'ADN et des acides aminés mais aussi le transport de certaines formes de la cystéine. La glutathion reductase catalyse la réduction du glutathion cellulaire oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH). La glutathion reductase est une flavoprotéine possédant un groupe prosthétique, la flavine adénine dinucléotide (FAD) lui permettant d'utiliser directement le pouvoir réducteur du cofacteur NADPH (le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate).



Le couple glutathion/glutathione reductase est responsable de l'homéostasie redox dans les cellules humaines. Chez le schistosoma, la GR est remplacé e par la thiorédoxine-glutathion réductase (TGR).

La détoxification de l'Hème

Dans le cas spécifique des *Plasmodium* et des schistosomes, ces parasites sont hématophages: ils dégradent l'hémoglobine de l'hôte comme source d'amino acides, essentiels à leur croissance). Chez *Plasmodium*, la voie majeure de détoxification de l'hème (PFIX) libéré au cours de la digestion de l'hémoglobine, dans la vacuole digestive (~ pH 5,2), est un processus de biocrystallisation en un pigment insoluble appelé hémozoïne. Toutes les molécules qui inhibent ce processus de cristallisation de l'hème ont une activité antipaludique. C'est le cas des 4-aminoquinolines (chloroquine),⁶⁵ de la quinine, des xanthonnes,⁶⁶ ... La deuxième voie de détoxification de l'hème pourrait être catalysée par la réaction de Fenton, impliquant la réduction continue du Fe(III) en Fe(II) dans l'hème en présence de glutathion (GSH, équation 2) ou d'ascorbate, puis la réduction de l'oxygène par l'hème Fe(II) (équation 3), produisant des anions superoxydes qui dismutent spontanément à pH=5 (équation 4). Le peroxyde d'hydrogène libéré réagit avec l'hème Fe(II) {i.e. PFIX(Fe²⁺)} selon la réaction de Fenton (équation 5), libérant des radicaux hydroxyles responsables de la destruction de l'hème en continu⁶⁷, et de la libération de Fe(III) (équation 6):

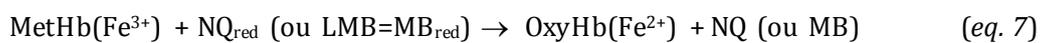


Il n'est donc pas étonnant que de nombreuses souches résistantes à la **CQ** surexpriment toutes les voies de production du glutathion (GSH)⁶⁸, comme mécanisme de résistance pour contrer l'augmentation et la fuite de l'hème libre dans les membranes. Chez les schistosomes, la digestion de l'hémoglobine a lieu dans le tract digestif du ver et la détoxification de l'hème se fait par biocrystallisation en un pigment cristallin d'hémozoïne.^{69,70}

Les 1,4-Naphtoquinones antiparasitaires

Ainsi, dans le laboratoire, l'approche originale qui a été choisie comme stratégie de conception de nouvelles molécules antipaludiques contre les souches parasitaires résistantes à l'action de la **CQ**, est basé sur l'hypothèse suivante: toutes les molécules qui provoquent une diminution du flux en GSH dans le parasite (inhibiteur de la glutathion réductase ou de la

biosynthèse du glutathion) pourraient montrer une activité antipaludique, constante chez les souches sensibles et résistantes à la CQ : c'est le mode d'action postulé du bleu de méthylène (**MB**), et des 1,4- naphthoquinones (**NQ**) antipaludiques découvertes dans l'équipe d'accueil (*vide infra*). L'action antipaludique de ces dernières molécules est renforcée, sous leur forme réduite, (i) par la réduction de méthémoglobine (MetHb(Fe³⁺)) en oxyhémoglobine⁷¹ (OxyHb(Fe²⁺)) (équation 7), cette dernière n'étant pas favorablement dégradée par les protéases parasitaires,⁷² processus qui participe à l'inhibition de la croissance parasitaire; (ii) par la réduction de PFIX(Fe³⁺) en PFIX(Fe²⁺), qui est un puissant inhibiteur de formation de l'hémozoine⁷³ (équation 8).



La régénération en continu d'OxyHb induite par les molécules de type *redox-cycler* est un facteur extrêmement favorable pour développer une molécule antipaludique car le coma lors des épisodes sévères de paludisme cérébral chez les enfants est du à l'élévation du taux de MetHb dans les capillaires sanguins du cerveau. Pour rappel, la MetHb est inactive dans la fonction de transport de l'oxygène; elle ne libère pas d'oxygène dans les tissus de l'organisme.

De plus, de façon synergique, le **MB**, et les 1,4-naphthoquinones (**NQ**) sont régénérés au cours de ces cycles redox qui consomment le NADPH en continu via la GR, et contribuent de ce fait à une déplétion en NADPH dans le globule rouge infecté. De façon intéressante, il est connu que des mutations génétiques touchant les gènes de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (défiance en G6PDH), ou de l'hémoglobine (thalassémie, drépanocytose), entraînent une protection des populations vis-à-vis du paludisme cérébral. Aussi, la grande similarité entre les effets induits par les mutations génétiques en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) dans les zones d'infections palustres endémiques, qui confèrent une protection vis-à-vis des accès palustres sévères du paludisme, et ceux induits par le bleu de méthylène ou notre tête de série 2-benzyl-3-méthyl-1,4-naphthoquinone antipaludique, montre qu'une nouvelle stratégie est possible en mimant les effets des mutations *g6pdh* par l'élaboration de molécules de type *redox-cycler*, substrats de flavoenzymes NADPH-dépendantes.

IV. 1,4-Naphtoquinones : activités biologiques et propriétés redox

IV.1. Les naphtoquinones naturelles et leur intérêt biologique

Le squelette 1,4-naphtoquinone se retrouve au sein de nombreux composés naturels et possède de nombreuses activités biologiques telles que anticancéreuses, anti-amyloïdogéniques,⁷⁴ antibactériennes, antifongiques, antiparasitaires (anti-trypanosome,⁷⁵ anti-leishmaniales ainsi que antiplasmodiales). Dans la plupart des cas, l'activité biologique de ces naphtoquinones est liée à leurs propriétés rédox et/ou acido-basiques, celles-ci pouvant être modulées par la présence de différents substituants en diverses positions.^{76,77,78}

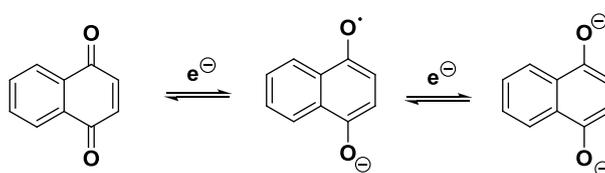


Figure 23 : équilibre Redox des naphtoquinones

En 1882, E. Paterno a découvert l'une des premières 1,4-naphtoquinones. Il a en effet caractérisé et isolé pour la première fois le composé lapachol des écorces de l'arbre *Tabebuia avellanae*. En 1936, S.C. Hooker a réalisé la première synthèse du lapachol⁷⁹ et a confirmé sa structure chimique. Le lapachol fut, au cours du 19^{ème} siècle,⁸⁰ l'une des premières naphtoquinones à être utilisée dans le traitement du paludisme.⁸¹

Les dérivés **pinnatal**, **isopinnatal** et **sterekunthal A**, isolés des arbres de la famille des *Bignoniaceae*. Houghton et son groupe montrent que l'isopinnatal a une $IC_{50} = 0.76 \mu M$ contre les souches de *P. falciparum* résistants à la CQ.⁸² Jennett-Siems *et al.* ont prouvé que le **Sterekunthal A** a une importante activité contre les souches Dd2 de *P. falciparum* avec une IC_{50} de $1.2 \mu M$ ⁸³. L'isopinnatal a aussi une importante activité contre les parasites *Trypanosoma*.

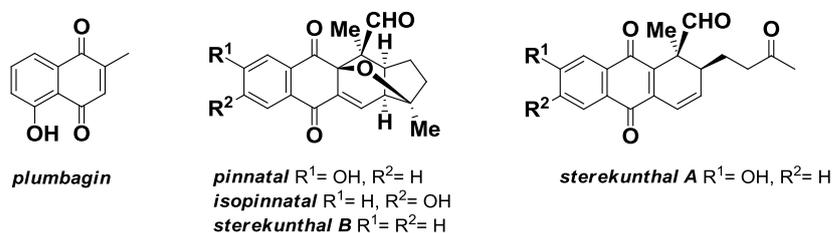


Figure 24 : Naphtoquinones antiparasitaires

La plumbagone est une des 1,4- naphtoquinones isolées du *Plumbago spp.* Elle est utilisée en médecine traditionnelle (par l'utilisation des parties de plantes) pour traiter la leishmaniose (muco)-cutanée. Quelques dérivés présentent une importante activité contre *T. brucei* et *T. cruzi*.

Il a été démontré que son activité antitrypanosomale est corrélée à ses propriétés d'inhibiteur et de substrat subversif de la trypanothion reductase (TR)^{84,85}.

La famille des vitamines K

Les vitamines K appartiennent aussi aux 1,4-naphtoquinones naturelles. On distingue trois formes de cette vitamine : la vitamine K1 or phyloquinone, uniquement synthétisée par les plantes, la vitamin K2 or menaquinone, synthétisée par les bactéries de la flore intestinale et la vitamin K3 ou menadione qui est un produit synthétique.

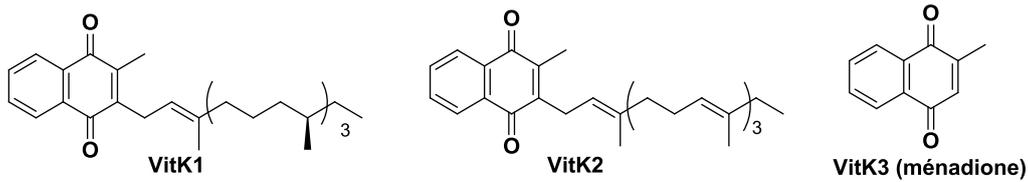


Figure 25 : Vitamines K

IV.2. Les Naphtoquinones : substrats subversifs de la glutathion réductase

Les 1,4-naphtoquinones sont des quinones connues pour inhiber une famille de flavoprotéines, des disulfure oxydo-réductases NADPH-dépendantes. Elles inhibent la réduction catalysée par ces flavoenzymes car elles sont substrats : en présence de NADPH, elles sont réduites selon un mécanisme à 1^e ou à 2^e et en présence d'oxygène les espèces réduites transfèrent leurs électrons à l'oxygène (réaction non catalysée) provoquant un flux continu de ROS à l'origine de leur toxicité.

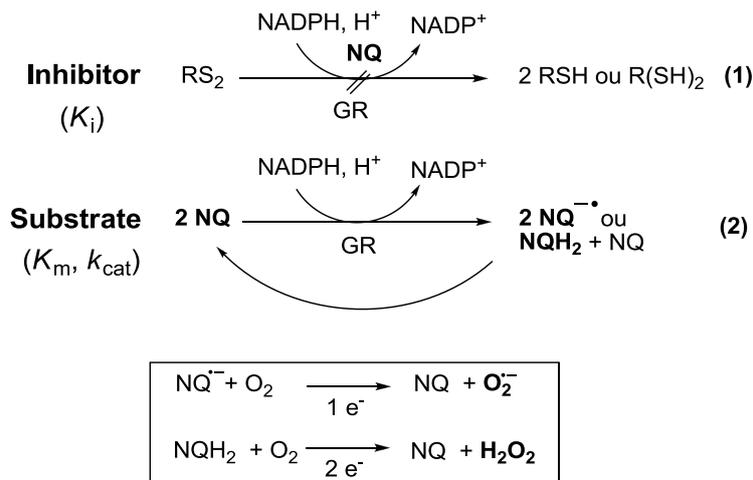


Figure 26 : Les 1,4-naphtoquinones comme substrats de la glutathion

Ces substrats sont dits « subversifs » (*redox-cyclers*) car tout en gaspillant le NADPH de la cellule, les naphthoquinones sont régénérées en cours de cycle. Elles agissent donc de façon catalytique et transforment la disulfure réductase en une oxydase qui va activement détruire le milieu réducteur, en présence d'une quantité catalytique de NQ. Dans le passé, de nombreuses 1,4-naphthoquinones ont été synthétisées dans l'équipe d'accueil, avec pour objectif prioritaire, d'étudier l'impact du type d'inhibition de la GR sur la croissance parasitaire. A cette fin, différents inhibiteurs ont été synthétisés (Schéma I.1):

Des inhibiteurs réversibles incompétitifs vis-à-vis des deux substrats, le NADPH et le disulfure, comme M_5 ,⁸⁶, et des prodrogues duales de M_5 (et analogues) ont été conçues et synthétisées, ciblant à la fois la GR et le métabolisme de l'hème, en associant un motif 4-aminoquinoline – susceptible de s'accumuler activement dans le parasite et agissant sur le métabolisme de l'hème – à un inhibiteur de glutathion réductases. Ces molécules ont constitué la première génération de molécules duales (prodrogues) antipaludiques actives *in vitro* et *in vivo* chez la souris,^{87,88} ce qui a permis de valider les cibles GR et la stratégie utilisée pour la recherche de nouveaux antipaludiques.

Des inhibiteurs irréversibles de type substrats-suicides fluorés se sont avérés ne présenter aucune activité antipaludique, suggérant qu'inhiber irréversiblement la GR n'était pas une bonne stratégie.⁸⁹

Des inhibiteurs de type substrats subversifs ont été préparés et étudiés de façon approfondie.⁹⁰ C'est dans le dernier type d'inhibition, que les résultats les plus prometteurs ont été obtenus.

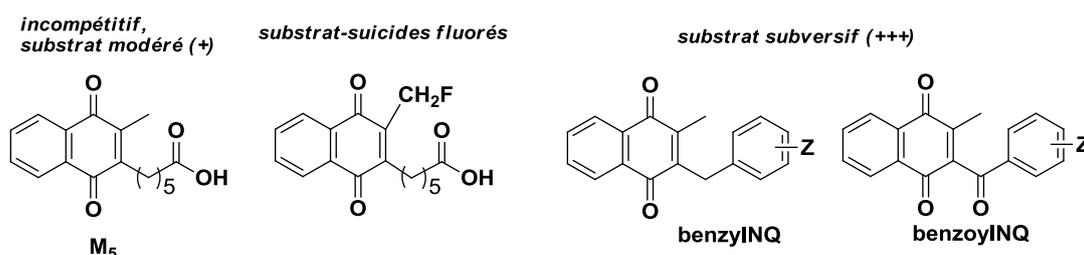


Schéma I. 1 : Les différents types des substrats

IV.3. Les 1,4-Naphthoquinones : de nouveaux agents antipaludiques

Une approche originale a été développée dans l'équipe d'accueil : favoriser la conception de substrats subversifs, affins et spécifiques pour l'enzyme GR, qui vont détruire l'homéostasie rédox de la cellule, par production continue de produits réduits toxiques pour le parasite (bioactivation des molécules par l'enzyme GR). L'étude du mécanisme d'action de

la série benzylnq illustre parfaitement la stratégie adoptée, si le métabolisme oxydatif de la molécule est pris en compte dans le mode d'action des produits benzylnq réduits par la GR.

La dégradation de l'hémoglobine chez le parasite produit une quantité importante d'hème, qui est un catalyseur d'oxydation (aussi présent dans le site actif de nombreux cytochromes P₄₅₀ hépatiques). Toutes les études du mécanisme d'action montrent que ces 1,4-naphtoquinones antipaludiques subissent une cascade de réactions rédox et agissent comme des *biosensors* rédox dans le parasite, altérant l'équilibre rédox et augmentant la teneur en hème toxique chez le parasite.^{91,92} Ce mécanisme postulé est étayé par l'observation de l'inhibition de formation de l'hémozoïne dans le parasite lorsqu'il est traité par la molécule *lead*. Plusieurs études réalisées dans l'équipe montrent que la chaîne benzylique de la molécule *lead* nécessite d'être oxydée en chaîne benzoyle pour que la benzylnq se révèle être substrat efficace de l'enzyme GR (benzylnq) (Schéma I. 2).

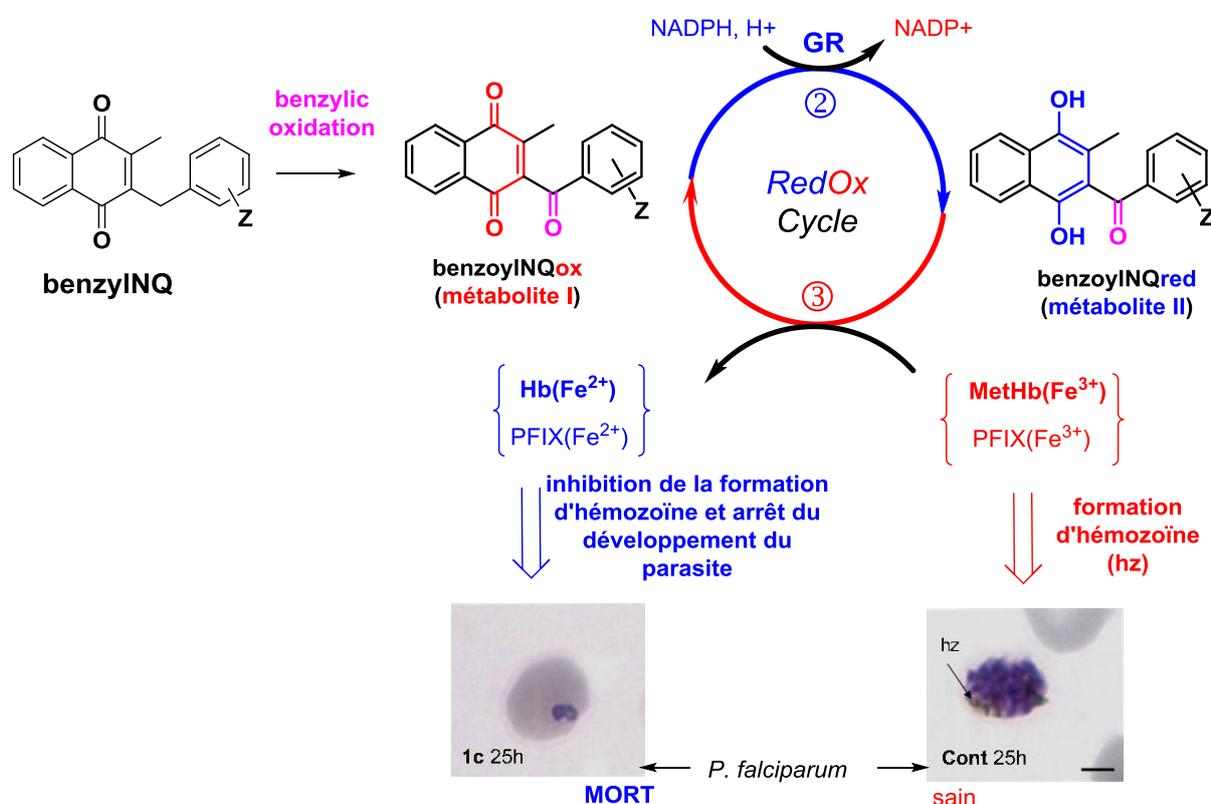


Schéma I. 2 : Mécanisme redox postulé des 3-benzylnq antiparasitaires

Par ailleurs, les travaux antérieurs ont montré que les naphtoquinones interagissent avec une espèce enzymatique fugace générée au cours du cycle catalytique de l'enzyme. Cette espèce, incompétente pour réduire le GSSG, est l'enzyme réduite à la flavine, alors que la forme réduite à deux électrons (EH₂) – oxydée à la flavine et réduite au pont disulfure actif – majoritaire dans le cycle catalytique est responsable de la réduction du substrat disulfure physiologique. Le marquage par photoaffinité des GR par irradiation à 350 nm d'un représentant benzylnq de la

série benzoyle, doué de propriétés photoréactives,⁹³ est en cours. Il devrait permettre d'identifier le site de réduction des benzoylNQ les plus affines pour l'enzyme.

IV.4. Objectifs médicaux.

Nomenclature et notation. Dans ce chapitre, le terme **NQ** désigne les 2-benzyl-3-méthyl-1,4-naphtoquinones. Concernant leur numérotation, nous les avons considérées comme des analogues de la ménadione (2-méthyl-1,4-naphtoquinone) et avons donc conservé sa numérotation. Ce qui signifie que les **NQ** correspondent alors à des 3-benzyl-ménadiones. Nous avons arbitrairement assigné une partie « est » et une partie « ouest » à ces **NQ** afin de mieux représenter nos objectifs.

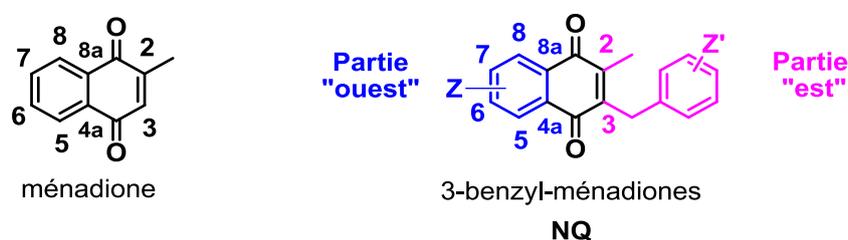


Schéma I. 3 : NQ antiparasitaires : « Parties Est et Ouest »

Une librairie de **NQ** portant différents substituants (Z') sur la partie benzyle a été développée ces dernières années au laboratoire. Ce travail a abouti à la sélection d'une tête de série de **NQ** (Schéma I. 4), dotée d'une activité antipaludique puissante (IC_{50} dans le bas nM) et constante quel que soit le degré de résistance des 12 souches testées de *Plasmodium falciparum*, vis-à-vis de la **CQ**, et d'une toxicité faible sur cellules humaines ($IC_{50} > 150 \mu M$). Les molécules les plus puissantes *in vitro*, ont confirmé leur activité *in vivo* dans le modèle murin infecté par *P. berghei* à 30 mg/kg en administration intrapéritonéale et/ou par voie orale, sans aucun signe de toxicité.

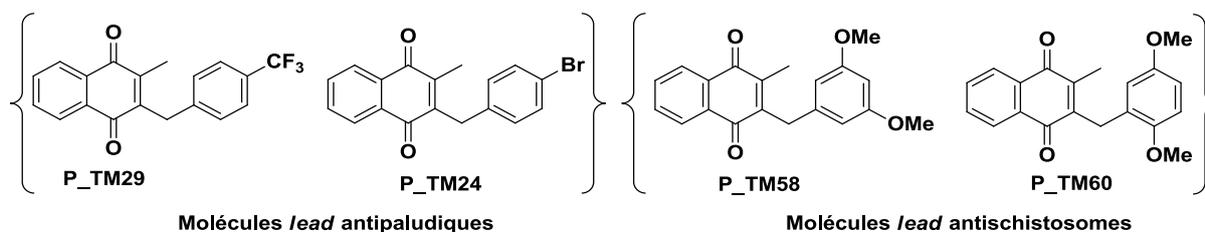


Schéma I. 4: molécules leads

Bien que la réduction de parasitémie soit significative, il n'y a pas de guérison totale des souris infectées, suggérant que les **NQ** sont rapidement métabolisés au stade hépatique sous l'action des cytP_{450} . Cette hypothèse est appuyée par des études de modélisation qui indiquent que les **NQ** pourraient être oxydés par les cytP_{450} au niveau de leurs positions 6 et 7 (partie « ouest »). De surcroît, certaines **NQ** présentent de manière récurrente des problèmes de solubilité en milieux biologiques menant parfois, suivant les laboratoires, à des artefacts lors des tests *in vitro*. Comment améliorer la pharmacocinétique de ces **NQ** ?

Pratiquement aucune donnée n'existe sur les substitutions au niveau de la partie « ouest » des **NQ**. Or, pouvoir modifier « à façon » la position, le nombre et la nature des substituants (Z) permettrait de :

- 1) augmenter la demi-vie des **NQ** en bloquant les sites d'oxydation catalysés par les cytP_{450} responsables de l'élimination trop rapide des molécules *in vivo*,
- 2) améliorer la solubilité des **NQ**,
- 3) modifier le potentiel rédox de **NQ**,
- 4) améliorer la « vectorisation » des **NQ** (« *pro-drug* »)
- 5) étudier les métabolites actifs pour mieux comprendre le mécanisme d'action des **NQ**

Afin d'être en mesure de moduler ces paramètres, nous voudrions introduire sur la « partie ouest » des **NQ** :

- a) **Des éléments fonctionnels** : (Schéma I. 5) avec des groupements qui permettraient de bloquer les sites d'oxydation *in vivo* (CF_3 , fluor...) mais aussi des groupements susceptibles d'améliorer la solubilité des **NQ** (phosphate).

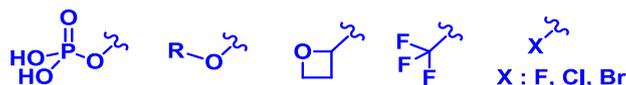


Schéma I. 5 : Eléments fonctionnels

- b) **Des éléments structuraux** : l'introduction, dans le noyau aromatique, d'un atome d'azote (**aza-NQ**) devrait améliorer la solubilité dans les milieux biologiques tout en modifiant certainement le potentiel redox. L'introduction d'un méthyle angulaire en cassant l'aromaticité des **NQ** donnerait des **pseudo-NQ**, *pro-drug* potentielles.

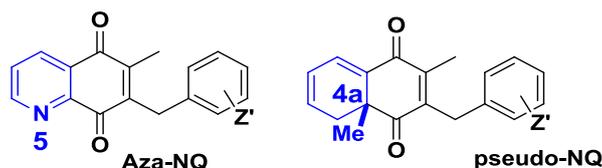


Schéma I. 6 : Elements structuraux

Afin de répondre au mieux à ces demandes de la chimie médicinale, nous allons devoir établir une liste d'objectifs en chimie organique visant à contrôler un maximum de degré de liberté. Dans le chapitre suivant nous exposerons en détail nos travaux de synthèse d'analogues de **NQ**.

Chapitre II

Synthèse de 1,4-Naphtoquinones antiparasitaires : la plateforme de synthèse

I. Les 2-benzyl-3-méthyl-1,4-naphtoquinones : synthèse

Dans un premier temps nous souhaitons nous concentrer sur la préparation d'analogues des **NQ** lead substituées sur la partie aromatique.

Traditionnellement la plupart des **NQ** développées au laboratoire sont préparées en une étape en faisant réagir la ménadione avec des acides phenylacétiques commerciaux dans les conditions radicalaires de Kochi-Anderson⁹⁴ (Schéma II. 1).

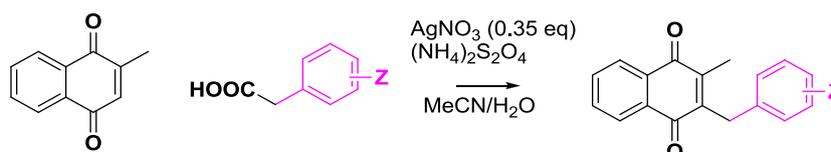


Schéma II. 1

Elle a l'avantage de permettre l'introduction d'une grande variété de motifs aromatiques que ce soit des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (Schéma II. 2). Les **NQ** sont obtenues en général avec de bons rendements facilement reproductibles. Autre point positif, elle permet aisément de travailler à l'échelle multigramme.

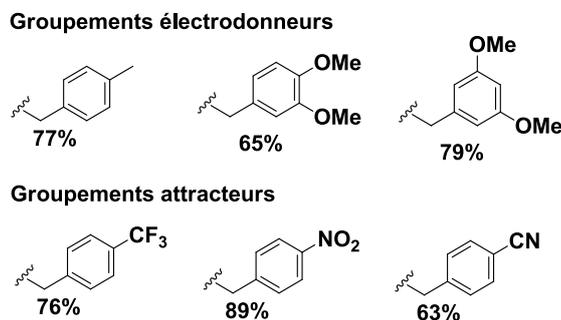


Schéma II. 2

À la vue de ses nombreuses qualités, cette voie de synthèse « impose » tout naturellement la rétrosynthèse indiquée sur le Schéma II. 3. Malheureusement, si l'on exclut la plumbagone (5-hydroxyménadione), les ménadiones substituées sur le noyau aromatique ne sont pas commerciales. Comment les préparer ?

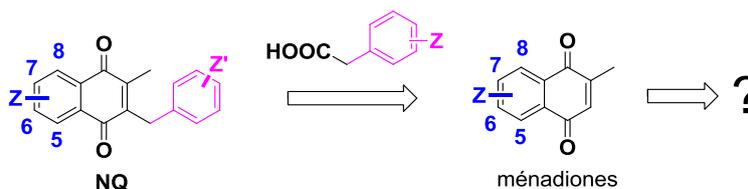


Schéma II. 3

Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une petite étude bibliographique sur les méthodes de synthèse de 1,4-naphtoquinones.

Précisons que dans le cas de la synthèse de ménadiones, la présence du groupement méthyle - sur la partie quinonique - dissymétrise la molécule soulevant ainsi des problèmes de régiosélectivité. De surcroît, la nature acide des protons de ce dernier rend les ménadiones fragiles en présence de bases (ex: NEt_3). Une fois le méthyle déprotoné, un équilibre tautomérique s'établit menant à des espèces quinones méthylènes susceptibles, entre autre, de polymériser⁹⁵ ou d'être attaquées par des nucléophiles⁸⁴ (Schéma II. 4).

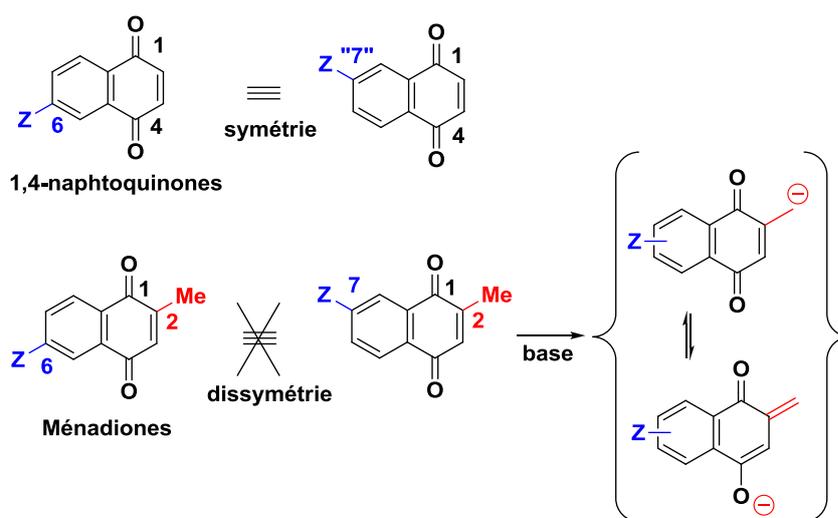


Schéma II. 4

II. Synthèse de 1,4-naphtoquinones dans la littérature

Nous allons dresser brièvement les principales méthodes de synthèse des 1,4-naphtoquinones décrites dans la littérature (Schéma II. 5) et resituer leurs utilités dans le cadre spécifique des ménadiones « simples » (*i.e.* portant un hydrogène en position 3).

Parmi ces méthodes, nous trouvons l'oxydation de naphthalènes, annelations de Dötz entre carbènes de Fischer et d'alkynes⁹⁶⁻⁹⁷, l'annellation d'Hauser entre des anions phtalides et des accepteurs de Michael^{98,99}, synthèse à partir de cyclobutènediones^{100,101,102}, des annelations d'amides tertiaires *ortho*-substituées, la condensation de Stobbe¹⁰³, et des cycloadditions [4+2] (réactions de Diels-Alder)^{104,105,106}.

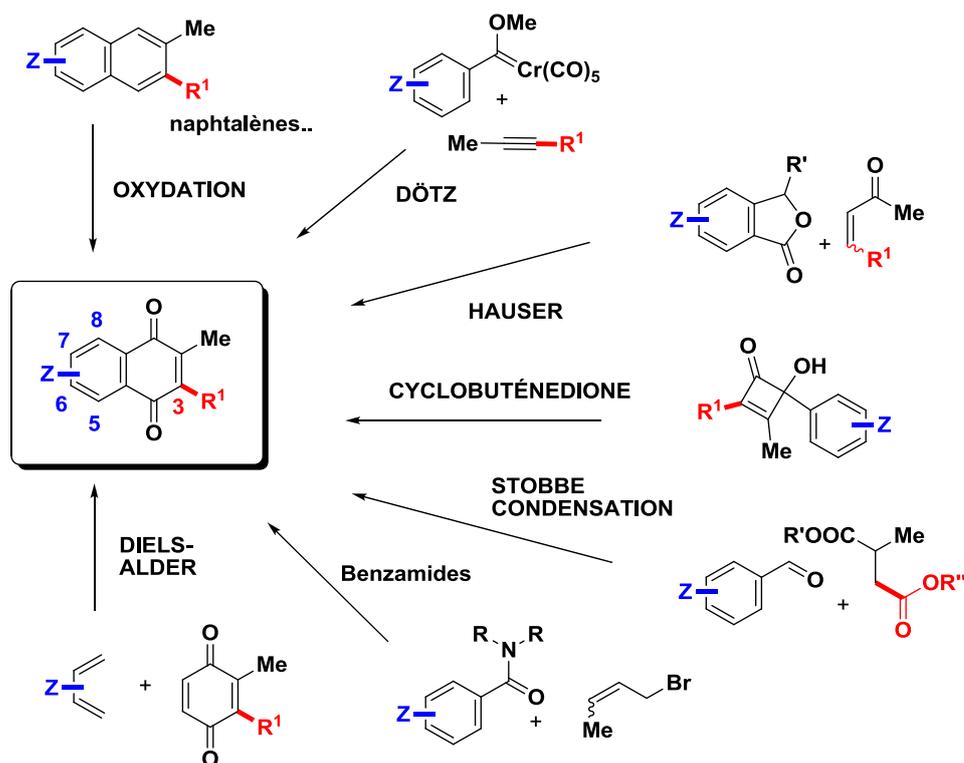


Schéma II. 5

II.1. Synthèse par oxydation de dérivés de naphthalènes

La méthode la plus directe de préparation de 1,4-naphtoquinones est l'oxydation de naphthalènes et de ses dérivés tels que les α -naphthols, les 1,4-dimethoxynaphthalènes... Malheureusement ces derniers ne sont que très rarement commerciaux.

a) Oxydation de naphthalènes

L'oxydation de naphthalènes en 1,4-naphtoquinones nécessite des conditions ardues et les rendements sont normalement faibles à modérés. L'oxyde de chrome (IV) aqueux en présence d'acide acétique est le réactif le plus utilisé¹⁰⁷. D'autres oxydants forts comme le réactif de Jones¹⁰⁸, ou l'eau oxygénée dans l'acide acétique sont aussi utilisés, en donnant des résultats similaires (Schéma II.6)

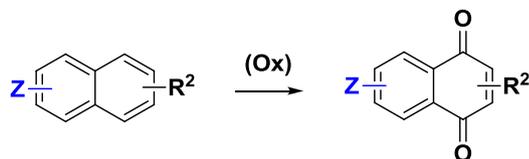


Schéma II. 6

Application dans la synthèse de ménadiones : quelques rares exemples sont décrits dans la littérature. Schmid et *al.*¹⁰⁹ effectuent la synthèse de méthylménadiones *via* des diméthylnaphthalènes par l'oxyde de chrome (IV) dans l'acide acétique. Il est intéressant de

remarquer que les naphthalènes dissymétriques donnent des rendements beaucoup plus faibles que leurs homologues symétriques (Schéma II.7).

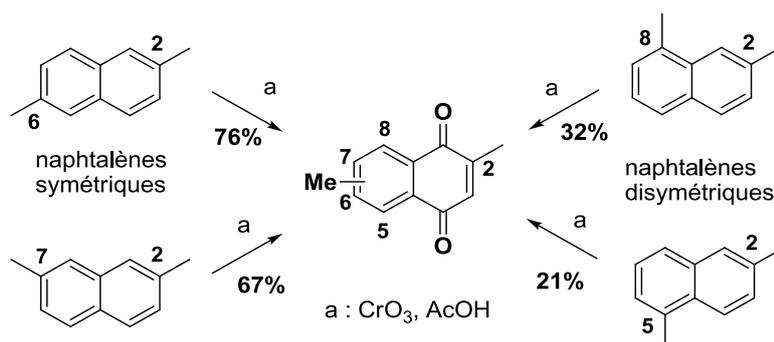


Schéma II. 7

b) Oxydation des α -naphthols

Les α -naphthols sont facilement transformés en 1,4-naphtoquinones correspondantes par un grand nombre d'oxydants (PIDA, sel de Fremy, CAN, MnO₂ activé, CrO₃¹¹⁰...). Lorsque le substituant **R**¹ en *ortho* de la fonction phénolique est un hydrogène, la 1,2-naphtoquinone isomère est souvent un produit minoritaire. Son rapport peut rapidement augmenter lorsque des α -naphthols possèdent un substituant (**Z**) encombrant en position 5 (Schéma II.8).

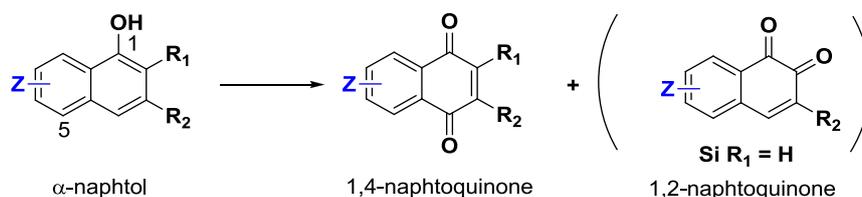


Schéma II. 8

Parmi les nombreux procédés d'oxydation de α -naphthols en 1,4-naphtoquinones, la réaction de Teuber, avec le sel de Fremy est généralement une méthode de choix¹¹¹. Une autre alternative pour ce type de transformation utilise des complexes de cobalt (II) en présence d'oxygène à température ambiante¹¹². Néanmoins, ces réactifs ne sont pas convenables pour des préparations à l'échelle multigramme à cause de leur prix prohibitif. (Schéma II.9)

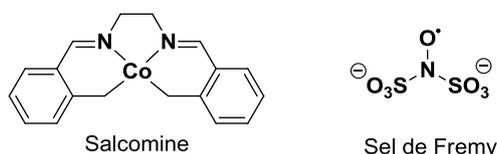


Schéma II. 9

Nous reviendrons plus en profondeur sur l'oxydation des α -naphthols en ménédiolones dans le chapitre II section IV.3.

c) Oxydation déméthylante de 1,4-dimethoxynaphtalènes

Le réactif le plus utilisé est le cerium ammonium nitrate (CAN)¹¹³ qui a l'avantage d'être peu onéreux. Cette réaction, réalisée dans de l'acétonitrile aqueux, procure généralement les produits d'oxydation avec des rendements élevés et des temps de réaction très courts. Signalons la possibilité d'obtenir des produits secondaires de dimérisation¹¹⁴.

Un autre système oxydant de choix fréquemment employé est celui de l'oxyde d'argent (II) dans l'acide nitrique. Cependant par rapport au CAN, la forte acidité du milieu, ne permet pas de l'utiliser avec des fonctions acido-labiles. Tout comme le CAN, des réactions de dimérisation parasites ont été décrites, parfois même à l'avantage des auteurs¹¹⁵.

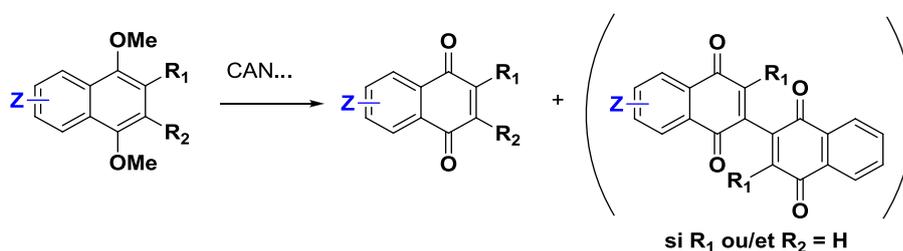


Schéma II. 10

II.2. L'annellation de Dötz

La chimie des carbènes avec des métaux de transition a été de plus en plus utilisée en synthèse organique après sa découverte en 1964 par Fischer. Ces carbènes, de caractère électrophile, sont synthétisés par addition d'un composé organolithié sur des complexes de métaux hexacarbonylés suivi par une *O*-alkylation de l'acylate formé (Schéma II. 11)

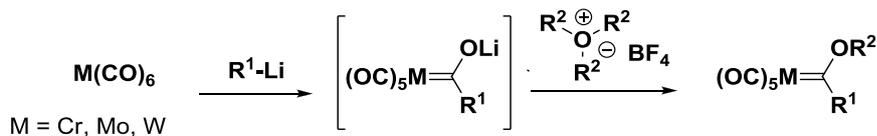


Schéma II. 11

En 1975, Dötz a décrit la formation de 4-methoxynaphtols par réaction entre des complexes de phenylchromium et du diphenylacétylène.¹¹⁶ Cette réaction de benzoannulation se déroule à température ambiante dans des conditions neutres et permet l'obtention d'un 4-methoxy-*alpha*-naphtol. Ce dernier est ensuite transformé en 1,4-naphtoquinone par oxydation déméthylante. (Schéma II. 12)

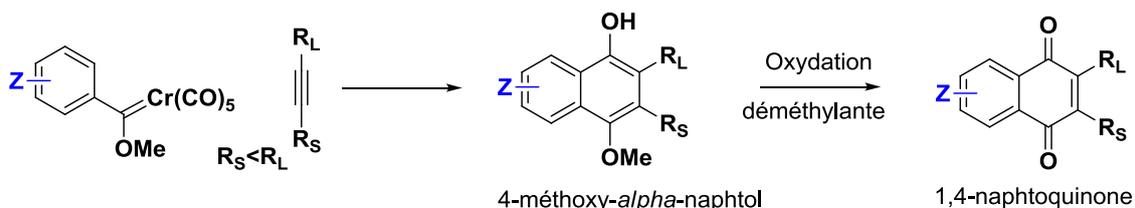


Schéma II. 12

Dans le cas des réactions avec des alkynes dissymétriques ($R_S \neq R_L$), la régiochimie est induite par des effets stériques : le produit majoritaire est toujours celui où le groupement le plus encombrant (R_L) se retrouve en *meta* du groupement méthoxy. (Schéma II. 12)^{117,118}

La compatibilité avec un grand nombre de groupements fonctionnels, ont fait de cette benzoannulation une méthodologie attractive pour la synthèse de produits naturels portant des noyaux hydroquinoïde, quinoïde ou phénolique.^{119,120}

Application dans la synthèse de ménadiones : très peu d'exemples de dérivés de ménadiones ont été décrits par cette méthode¹²¹. Lorsque c'est le cas, on observe malheureusement une faible régiosélectivité comme l'indique le Schéma II. 13¹²²

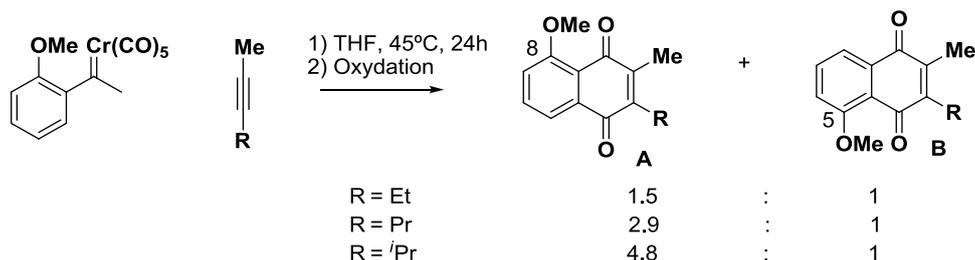


Schéma II. 13

Malgré sa puissance synthétique, la réaction de Dötz ne peut pas être, *a priori*, utilisée pour préparer régiosélectivement des ménadiones « simples ». De surcroît, la toxicité de $\text{Cr}(\text{CO})_6$ couplée à sa volatilité, imposent des conditions drastiques lors de son utilisation¹²³.

II.3. Annelation d'Hauser

En 1978 Hauser¹²⁴ décrit l'annulation entre des anions 3-phenylsulfonylphtalides et des accepteurs de Michael pour synthétiser des 1,4-dihydronaphtoquinones. Une réaction similaire utilisant un cyano-phtalide fut développée par Kraus simultanément¹²⁵.

Comme le montre le Schéma II. 14, une fois généré par une base forte, l'anion phtalide (A) effectue une addition de Michael sur le composé α,β -insaturé (A') conduisant à l'énolate (B). Ce dernier va donner le produit de condensation de Dieckman (C), qui va, par élimination d'un

anion thiolate ou cyanure, former, après tautomérisation de **(D)**, la 1,4-dihydronaphtoquinone **(E)**. Cette dernière est finalement oxydée en 1,4-naphtoquinone acylée.

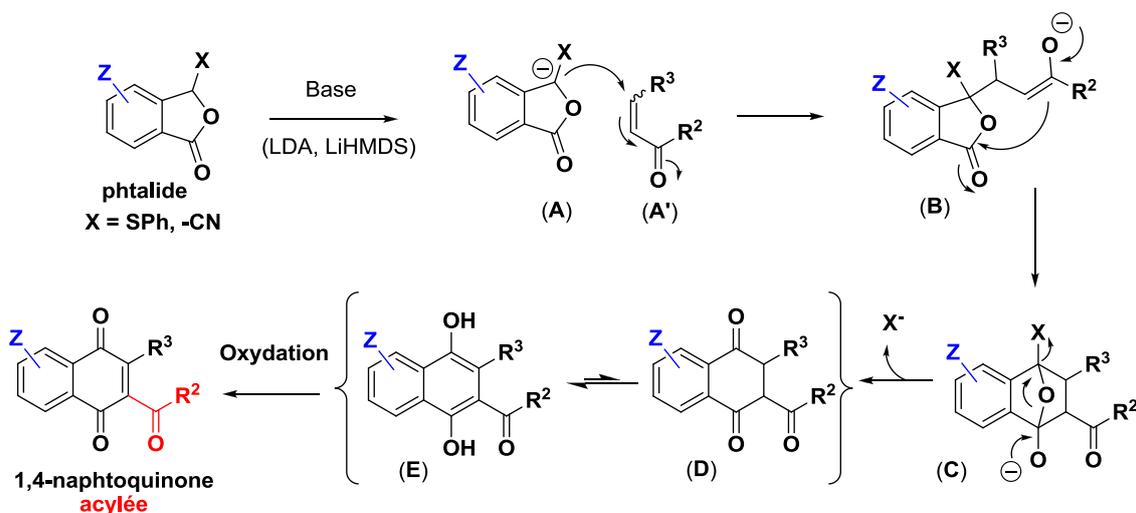


Schéma II. 14

Depuis sa découverte, l'annélation de Hauser a surtout été utilisée en synthèse totale de produits naturels car elle permet d'obtenir des 1,4-naphtoquinones hautement substituées en une étape de façon totalement régiosélective.¹²⁶

Application dans la synthèse de ménadiones : cette méthodologie résout le problème du contrôle de la régiosélectivité. Cependant elle nécessite la préparation des phtalides substitués (en général en 3 étapes). Les cyano-phtalides imposent de travailler avec des sels de cyanure. La présence d'un groupement acylé sur le noyau quinonique est incompatible avec l'obtention directe de ménadiones.

II.4. Cyclobuténedione

Une autre méthode de synthèse de 1,4-naphtoquinones utilise des cyclobuténediones symétriques qui réagissent avec des aryle-lithium pour donner des α -hydroxybuténonnes qui en conditions thermiques se transposent en 1,4-dihydronaphtoquinones. Ces espèces s'oxydent rapidement en 1,4-naphtoquinones en présence d'air. (Schéma II. 12)

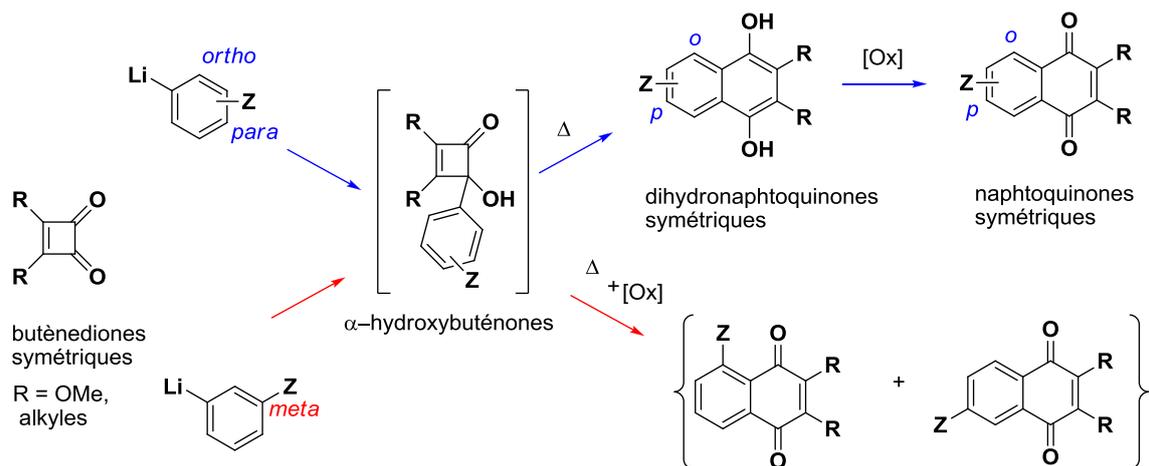


Schéma II. 15

Application dans la synthèse de ménadiones : Cette méthodologie qui est seulement utilisée pour la synthèse de 1,4 naphtoquinones symétriques n'est pas applicable à la préparation de ménadiones.

II.5. Annelation de benzamides substitués

Le groupe de Snieckus^{127,128,129} a décrit une méthode de synthèse de 1-naphtol en deux étapes (Schéma II. 16) à partir de benzamides tertiaires. La première est une réaction d'*ortho*-métaallation sur des benzamides^{130,131}. L'aryllithien ainsi formé réagit avec un bromure d'allyle menant ainsi à une *o*-allylbenzamide. Le traitement de ce précurseur par une base forte (LDA ou MeLi) conduit à un anion allylique qui attaque la fonction amide pour donner, après expulsion d'une amine secondaire, l'*alpha*-naphtol (Schéma II. 16).

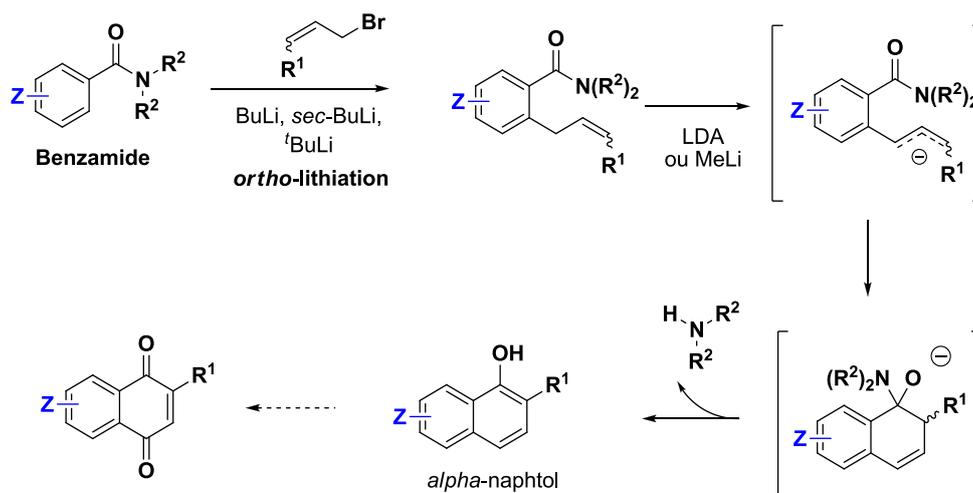


Schéma II. 16

Application dans la synthèse de ménadiones: A première vue cette méthodologie semble prometteuse car il serait aisé d'oxyder les *alpha*-naphtols en ménadiones. Néanmoins elle souffre de plusieurs défauts. A l'image des aryl-lithiens utilisés avec les cyclobutédiones, un problème de régiosélectivité pourrait se présenter suivant la position du groupement **Z** par rapport à la fonction amide. Comme il est montré sur le Schéma II. 17, les benzamides avec des substituants en position *ortho* et *para*, donneraient respectivement des 6 et 8-*Z*-1,4-naphtoquinones, alors que les benzamides avec des substituants en position *meta*, conduiraient à un mélange de 5-*Z* et 7-*Z*-1,4-naphtoquinones. De surcroît, l'utilisation d'alkyllithium est incompatible avec de nombreux substituants (Br, I, OSiR₃ ...), limitant ainsi le choix des décorations aromatiques.

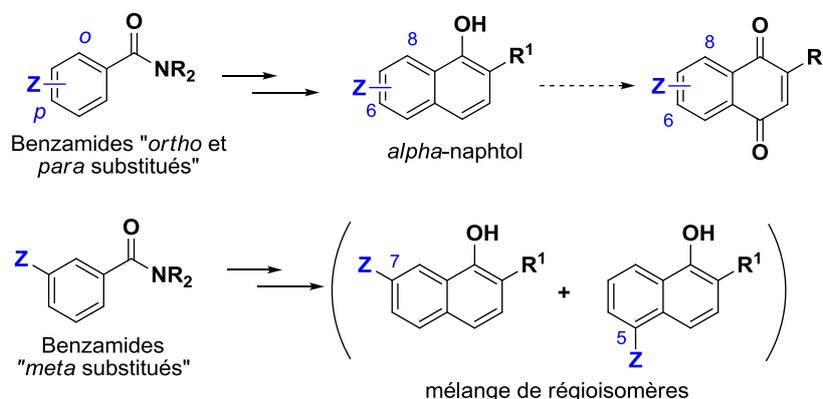


Schéma II. 17

II.6. La condensation de Stobbe

La condensation de Stobbe entre des benzaldéhydes et des dialkyles succinate en milieu basique a été très utilisée pour la synthèse de précurseurs de naphthalènes. Ces intermédiaires subissent une acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire pour former des *O*-acétyl-1-naphtols précurseurs 1,2- ou 1,4-naphtoquinones¹³². (Schéma II. 18)

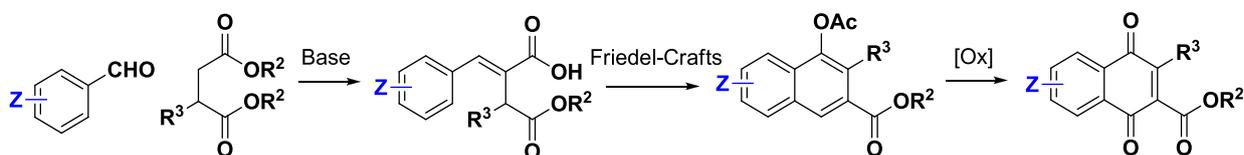


Schéma II. 18

Application dans la synthèse de ménadiones: La présence d'un groupement ester sur les *O*-acétyl-1-naphtols rappelle le même inconvénient que celui de la voie d'Hauser : l'obtention du méthyle du noyau ménadione nécessiterait plusieurs étapes de réduction. De surcroît, suivant la position du groupe **Z** par rapport à l'aldéhyde, des problèmes de régiosélectivité peuvent se présenter au moment de la Friedel-Crafts intramoléculaire. Signalons aussi que la condensation

de Stobbe n'est efficace qu'avec des noyaux aromatiques enrichis limitant ainsi les possibilités de motifs aromatiques.

Très récemment, la condensation de Stobbe a été utilisée par Bringmann et *al.*¹³³ à partir du 2-bromo-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (A) pour préparer la 5,6-diméthoxyménadione (F) en 6 étapes (Schéma II. 19). Afin d'obtenir uniquement le produit (C), ces auteurs utilisent un atome de brome comme auxiliaire pour contrôler la régiosélectivité de la réaction de Friedel-Crafts. Ce n'est qu'après trois réductions successives qu'ils obtiennent le α -naphtol (E).

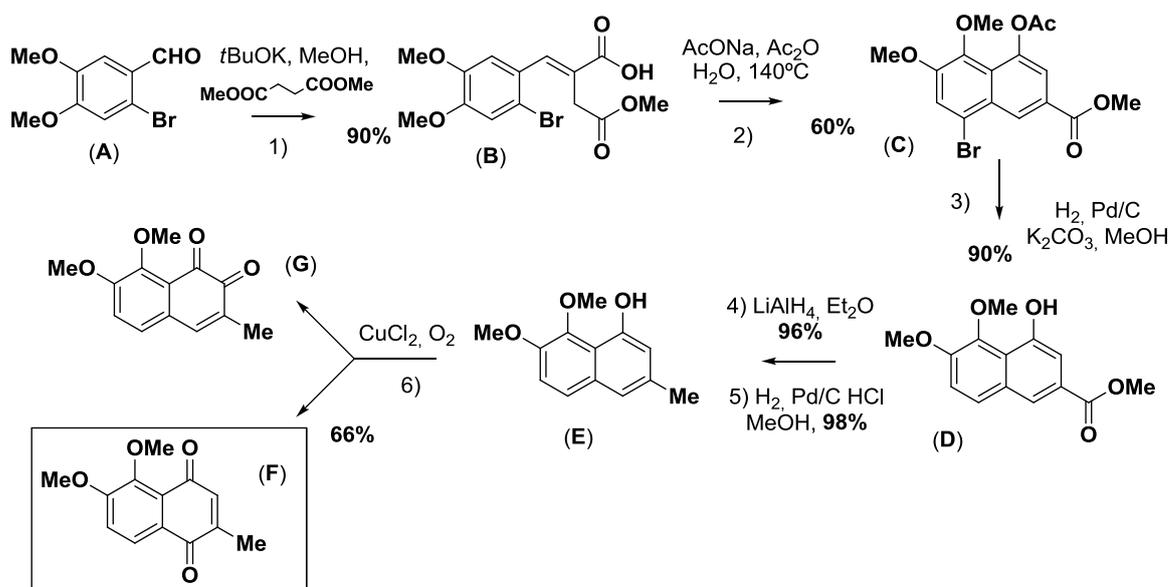


Schéma II. 19

II.7. La réaction de Diels-Alder

De manière très schématisée, l'addition péricyclique [4 + 2] d'un diène-1,3 acyclique sur une *p*-quinone (diénophile) – réaction Diels-Alder - conduit à un cycloadduit que l'on peut considérer comme une forme réduite de 1,4-naphtoquinone (Schéma II. 20). Effectivement l'utilisation d'agents d'oxydation comme de l'oxyde de chrome (VI), du MnO_2 ¹³⁴, ou de la DDQ¹³⁵ sur ce type de cycloadduit permet souvent d'obtenir la 1,4-naphtoquinone correspondante.

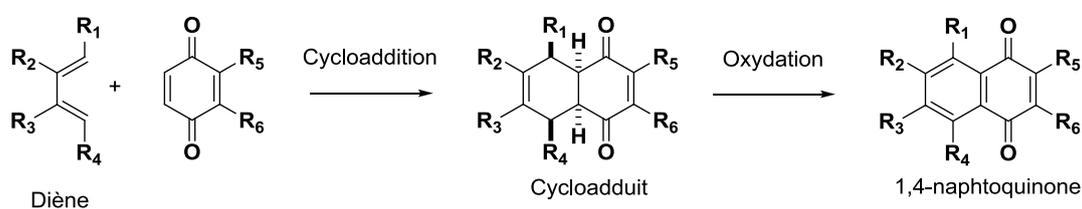


Schéma II. 20

Application dans la synthèse de ménadiones : à notre connaissance, peu d'exemples de ménadiones sont décrits dans la littérature. Le Schéma II. 21 en présente quelques :

- Schmid *et al* utilisent la réaction de Diels-Alder pour la synthèse avec le 1,3-diméthyl-buta-1,3-diène de ménadiones symétriques.¹⁰⁹.

-Komiyama *et al*.¹³⁶ utilisent de diènes de type 2H-Pyran-2-ones avec un 10% Et₃N pour synthétiser des hydroxy ménadiones avec un faible régiosélectivité.

- La synthèse de la 5-méthylménadione a été réalisée par Nunes *et al*.¹³⁷ avec le SbCl₅. La présence d'acide de Lewis permet d'augmenter la vitesse de réaction ainsi que d'améliorer les *ratio* de régiochimie,

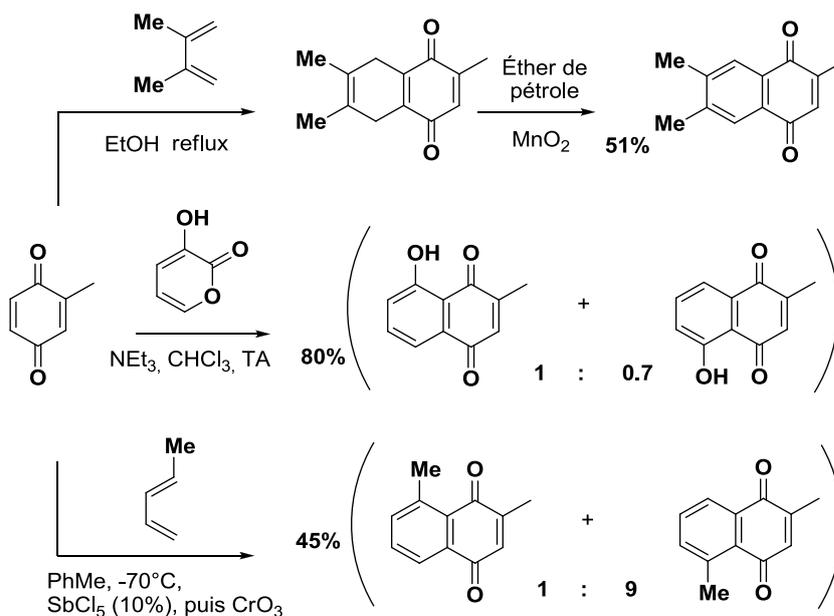


Schéma II. 21

Une description plus détaillée de cette méthode de synthèse sera faite dans le **chapitre II section V.1**

Conclusion

Nous pouvons voir que même si dans la littérature il n'y a pas de méthodes générales ou « unifiées ». Nous trouvons des méthodes pour synthétiser des 1,4-naphtoquinones, mais-elles ne sont pas toujours applicables au cas des ménadiones simples. La raison principale étant souvent due au manque de régiosélectivité (oxydation de naphthalènes, annelation à partir de cyclobutènediones, cyclisation à partir de benzamides...).

III. La plateforme de synthèse : Objectifs chimiques.

Face au manque de méthodes applicables à la préparation de ménadiones, une plateforme de synthèse a été mise en place au sein du laboratoire par le Dr. Don Antoine Lanfranchi. Cette dernière vise à satisfaire au mieux les demandes de la chimie médicinale (cf.chapitre I. IV.4) en répondant aux objectifs chimiques (OC) suivants :

- OC1. Contrôler l'introduction du (ou des) groupement(s) Z sur la partie aromatique des NQ : régiocontrôle sur les positions 5 à 8.
- OC2. Contrôler la nature des groupements : diversité fonctionnelle maximale (halogènes, alkoxy, alkyls, phosphates,...),
- OC3. « Introduire » le(s) groupement(s) Z sur la partie aromatique le plus tardivement possible dans la synthèse.
- OC4. « Introduire » de l'azote dans la partie aromatique (*aza*NQ)
- OC5. « Introduire » un méthyle angulaire en jonction de cycle (position 4a ou 8a) afin de créer des « pseudo-naphtoquinones » (Ψ -NQ),
- OC6. De plus, il ne faut pas oublier l'aspect « pragmatique » imposé par la chimie médicinale, à savoir être capable de produire assez rapidement des molécules pour les soumettre à l'épreuve des tests de la biologie (*in vitro* et *in vivo*).

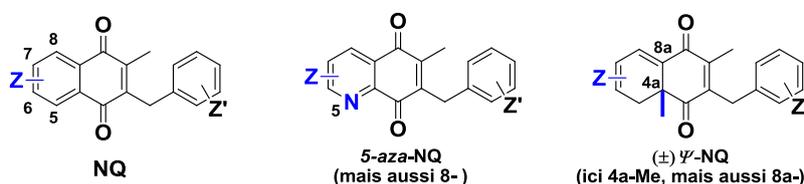


Schéma II. 22

Cette plateforme de synthèse¹³⁸ comporte deux axes stratégiques illustrés sur le Schéma II. 23 :

- 1) La « stratégie naphthol » permettant de faire des ménadiones, substituées sur la partie aromatique, par oxydation de α -naphthols, eux-mêmes dérivés, soit de propiophénones (méthodologie radicalaire des xanthates du groupe du Prof. Samir Zard), soit d' α -tétralones (chimie du carbonyle classique).
- 2) La « stratégie Diels-Alder » permettant d'obtenir régiosélectivement : a) des ménadiones, ou des 5- ou 8-azaménadiones à partir, respectivement, de la cycloaddition de diènes-1,3 de type Danishefsky ou de simple alcènes, (*DA1*) ou de 1-azadiènes (*DA2*) sur des *p*-quinones disubstituées (le contrôle de la chimio-/régiosélectivité étant assuré par un atome de brome); b) des *pseudo*-NQ (Ψ -NQ) par réaction de Diels-Alder sur des *p*-quinones tétrasubstituées (*DA3*).

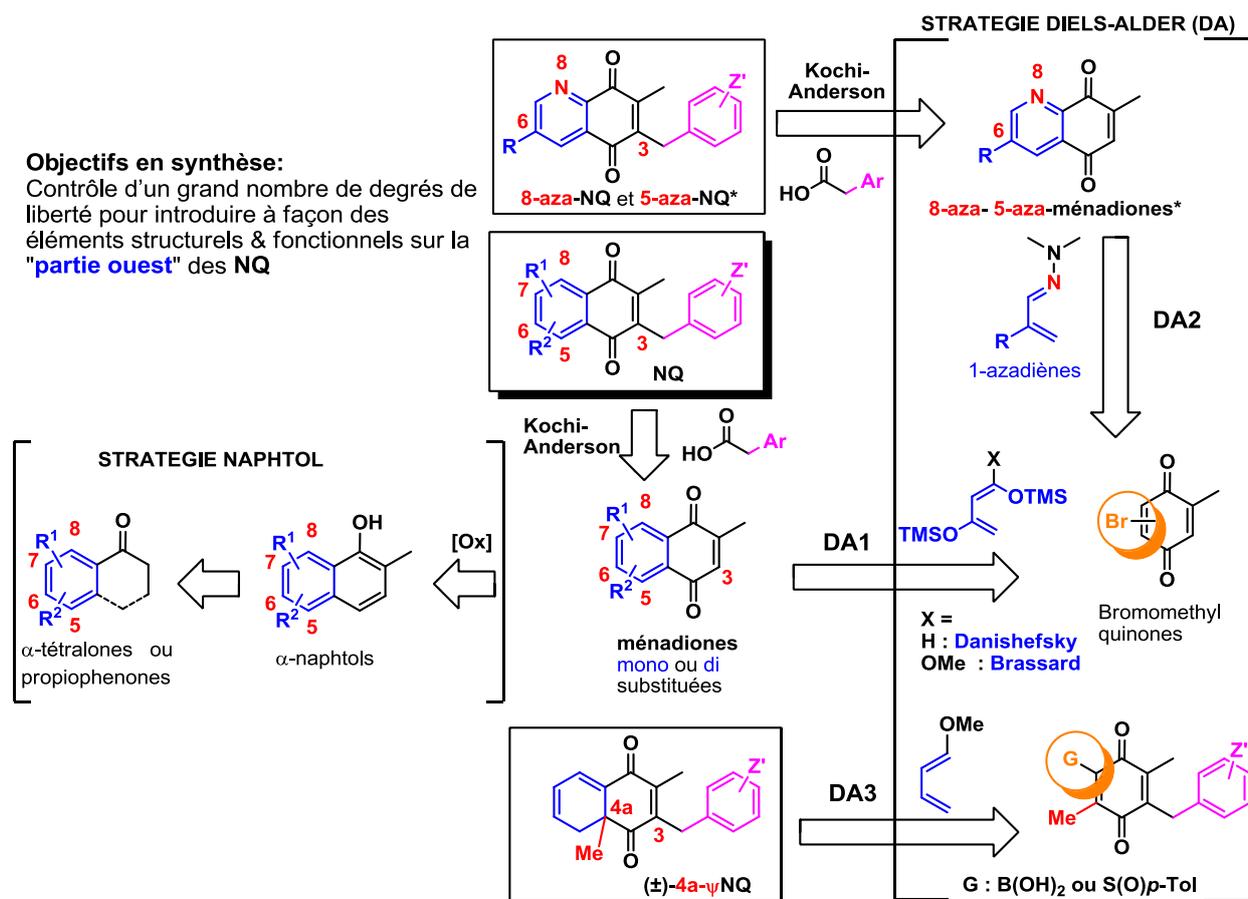


Schéma II. 23

IV. STRATEGIE NAPHTOL

La première stratégie explorée au laboratoire a été la stratégie naphthol. Elle utilise comme précurseurs des produits commerciaux tels que des α -tétralones (voie tétralone) ou des propiophénones (voie propiophénone) (Schéma II.24).

Pourquoi commencer par cette stratégie? Elle est basée sur de la chimie connue et décrite dans la littérature pour la synthèse des naphthols^{139,140}, bien qu'elle n'ait pas été directement appliquée à la synthèse de ménadiones *sensu stricto*.

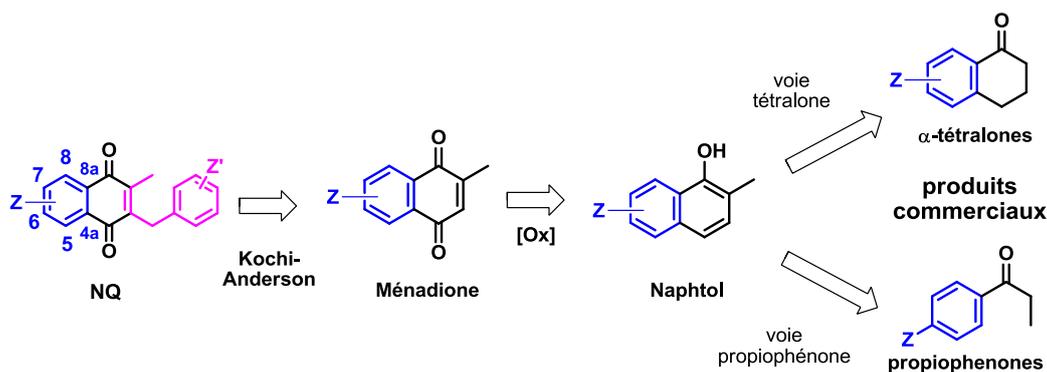


Schéma II. 24 : La stratégie naphтол (retrosynthèse)

IV.1. La voie tétralone

Elle est probablement la voie la plus sûre pour accéder rapidement aux premières données utiles à la chimie médicinale. Le Schéma II. 25 résume la rétrosynthèse de ménadiones à partir d'α-tétralones.

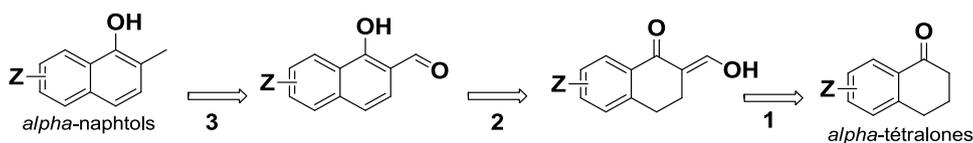


Schéma II. 25

Etape 1 : *alpha* formylation de la tétralone

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature, elles ont pour point commun d'utiliser le formiate d'éthyle comme donneur de formyle, néanmoins elles diffèrent par l'emploi de la base utilisée pour générer l'énolate de la tétralone. Par exemple, Turn et *al*¹⁴¹ utilisent du NaOMe dans le benzène en présence de la 6-méthoxy-tétralone avec un rendement de 80%, alors que Quin et *al*¹⁴² se servent du NaH comme base sur la 5,8-diméthyltétralone avec un rendement de 83%. Précisons que l'*alpha*-formyle tétralone se tautomérise sous forme énole pour donner une *beta*-hydroxy-*alpha*-énone (Schéma II. 26).

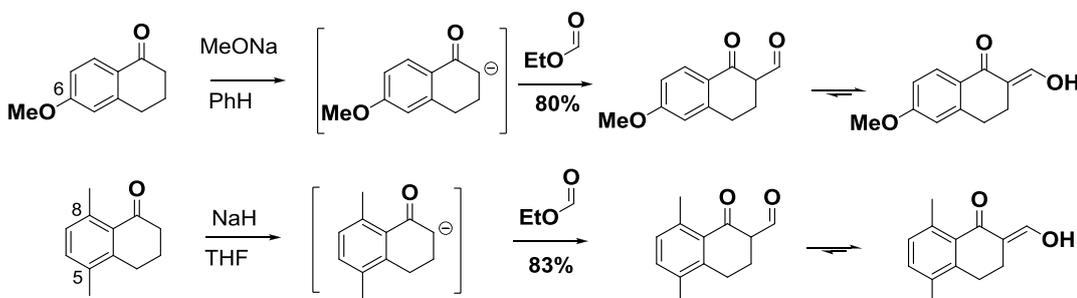


Schéma II. 26

Pour notre part, nous avons préféré employer la méthode décrite par Pearce *et al.*¹⁴³, qui utilise du *t*-BuOK dans le toluène. Nous avons obtenu de très bons rendements (83-99%). Cette étape a été réalisée à l'échelle multigramme (jusqu'à 20g pour la 7-méthoxytétralone) avec des rendements reproductibles (Schéma II.27).

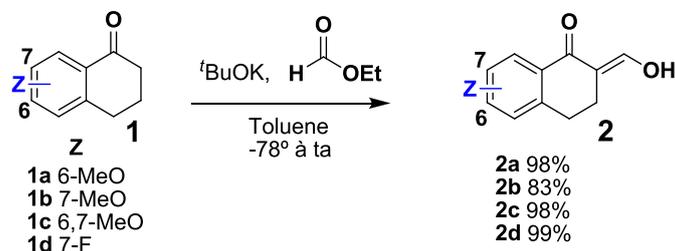


Schéma II. 27

Etape 2 et 3 : synthèse du naphтол par aromatisation suivi d'une réduction

Le produit **2** est aromatisé par la DDQ dans le dioxane pour donner le 2-formyl-1-naphтол **3** avec de bons rendements.¹³⁹ L'aldéhyde est ensuite réduit en utilisant le chloroformiate d'éthyle et du NaBH₄ selon le protocole décrit par Minami *et al.*¹⁴⁴ pour donner le 2-méthyl-1-naphтол **4** (Schéma II.28).

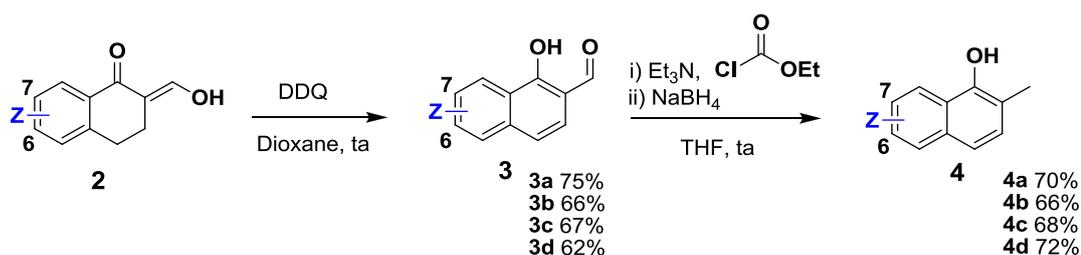


Schéma II. 28

Le mécanisme de cette réduction est décrit dans le Schéma II. 29. L'ajout de chloroformiate d'éthyle sur le naphтол **3** conduit à la formation du carbonate (**A**). L'addition de NaBH₄ réduit la fonction aldéhyde en alcoolate benzylique (**B**) qui attaque alors le carbonate par un mécanisme intramoléculaire à 6 centres.¹⁴⁵ Cette transposition libère la fonction naphтолate (**C**) qui induit alors par tautomérisation l'élimination du carbonate benzylique et génère ainsi l'*alpha*-énone (**D**). Cette dernière est rapidement réduite en naphтол **3** par le NaBH₄.

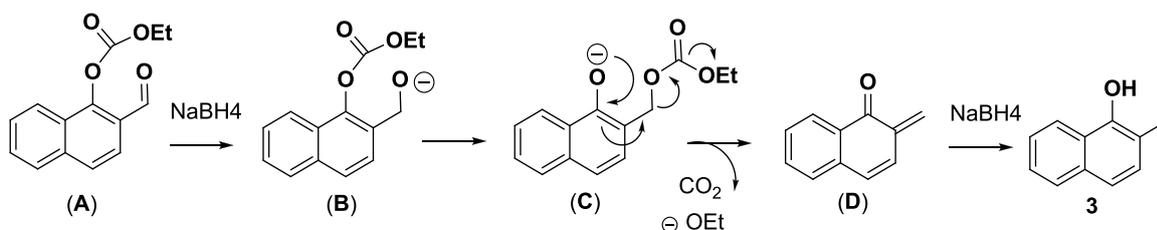
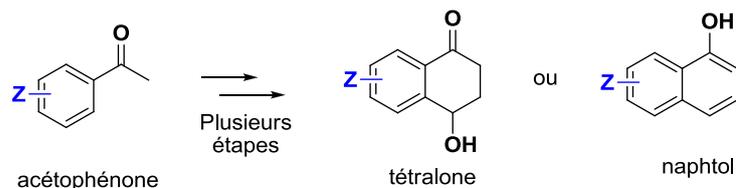


Schéma II. 29

L'obtention de naphthols à partir de tétralones s'effectue donc en trois étapes qui s'enchaînent puisque ces dernières ne nécessitent pas de purification particulière. La voie tétralone est donc rapide et économique et de surcroît propice aux synthèses multigrammes.

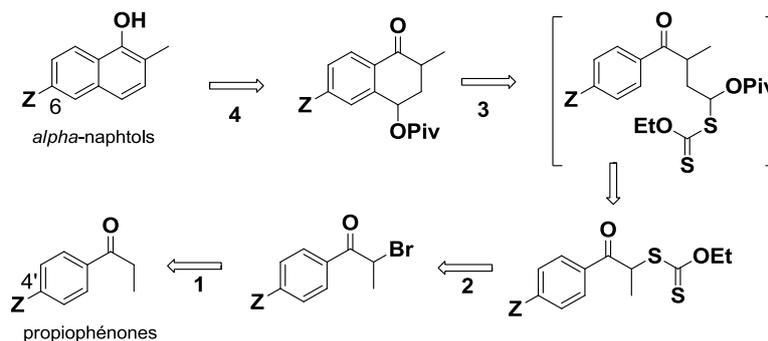
IV.2. La voie propiophénone

La voie propiophénone est basée sur la chimie radicalaire des xanthates et notamment sur les travaux du groupe de Samir Zard. Dans la littérature, cette méthodologie a surtout servi à synthétiser des tétralones,¹⁴⁶ ou de naphthols¹⁴⁷ à partir d'acétophénone (Schéma II. 30)



Rétrosynthèse

Le Schéma II. 31 résume la rétrosynthèse de 6-Z-ménadiones à partir de 4'-Z-propiophénones.



A la différence de la voie tétralone, nous ne pouvons obtenir régiosélectivement que des méthyl-naphthols substitués sur la position 6. Néanmoins cette limitation est compensée par la possibilité d'avoir beaucoup plus de choix pour le substituant Z (notamment F, Cl...). Effectivement les propiophénones commerciales sont beaucoup plus nombreuses que les α -tétralones et souvent bien moins onéreuses. En dernier recours, il est plus aisé de préparer une propiophénone qu'une α -tétralone avec un « habillage aromatique » à la demande (acylation de Friedel-Crafts, par exemple). Il est aussi possible de synthétiser directement les bromopropiophénones par acylation de Friedel-Crafts avec le chlorure¹⁴⁸ ou le bromure¹⁵⁰ de 2-bromopropionyle avec des bons rendements comme l'indique le Schéma II. 32.

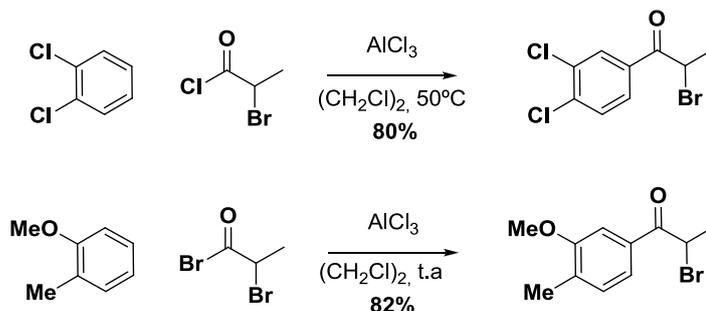


Schéma II. 32

Etapas 1 et 2.

Tout d'abord, les α -bromopropiophénones **5** sont synthétisées par une bromation électrophile en α du carbonyle¹⁴⁹ avec des rendements pratiquement quantitatifs. Ces produits, souvent très lacrymogènes, sont directement engagés dans l'étape suivante sans être purifiés. Ainsi, la S_N2 par l'éthylxanthate de potassium dans l'acétone à 0°C permet d'obtenir les α -xanthate propiophénones **6** avec des rendements corrects (Schéma II. 33).

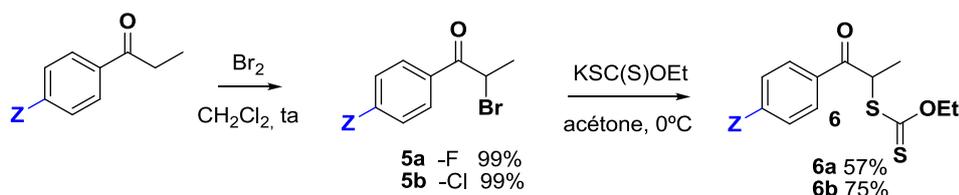


Schéma II. 33

Habituellement la synthèse de xanthates **6** à partir de α -bromoacétophénone **5** donne des rendements supérieurs à 90%¹⁴⁶. Néanmoins, les bromopropiophénones **5** peuvent subir l'élimination d'une molécule d'HBr pour former une α -énone. Ces cétones vinyliques, connues pour être de puissants accepteurs de Michael, subissent alors l'addition 1,4 de l'éthyle xanthate de potassium (Schéma II. 34) pour donner des β -xanthate-propio-phénones. Cette réaction parasite est favorisée par la présence de groupement électroattracteur en position *para* sur le cycle aromatique. En effet, nous isolons 5% de la β -xanthate-propio-phénone lors de l'utilisation de la 4'-chloro- α -bromopropiophénone et quatre fois plus (20%) avec son analogue 4'-fluoré.

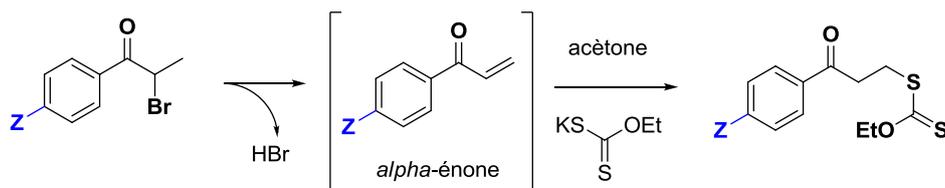


Schéma II. 34

Afin de confirmer l'influence du pouvoir électroattracteur du groupement Z sur la formation de la β -xanthate-propio-phénone non désirée, nous avons entrepris la même séquence réactionnelle avec la 4'-méthyl- α -bromopropiophénone. En présence d'un groupement donneur (méthyle), nous obtenons exclusivement de l' α -xanthate avec 90% de rendement appuyant ainsi notre hypothèse.¹³⁸ Un autre exemple a été récemment publié par Guignard,¹⁵⁰ qui réalise la S_N de la 3'-methoxy-4'-méthylbromopropiophénone par le xanthate avec des rendements quantitatifs (Schéma II.35).

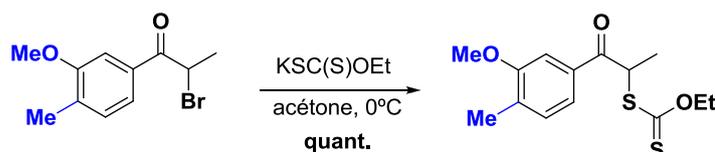


Schéma II. 35

Etapes 3-4.

La procédure de Zard a été ensuite utilisée pour préparer les tétralones **8**. Dans un premier temps, les xanthates **6** subissent l'addition radicalaire du vinylpivalate, initiée par le peroxyde de dilauroyle (DLP) en quantité catalytique (10%mol) dans le $(CH_2Cl)_2$ à reflux pour donner l'adduit **7**. Le traitement du même adduit avec 1.2 éq. de DLP à reflux, permet d'obtenir la tétralone **8**. Le DLP est un peroxyde relativement stable à l'air dont utilisation n'est pas considérée comme dangereuse. Mais l'inconvénient est sa courte demie vie à des températures élevées (~1h30). Le temps de réaction étant assez long (~10h) oblige à faire entre 6 et 7 ajouts de DLP pour la cyclisation en tétralone **8**.

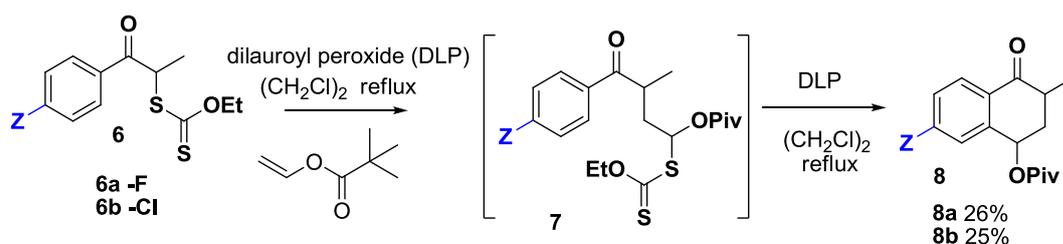


Schéma II. 36

Mécanisme de réaction

Initiation :

Le peroxyde de dilauroyle se décompose avec la chaleur pour donner un radical acyle. Ce dernier subit ensuite une décarboxylation pour former le radical alkyle R^\cdot

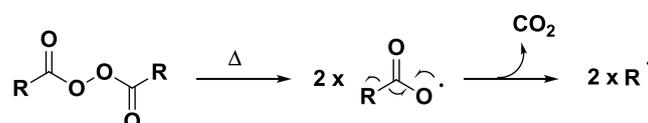


Schéma II. 37

Propagation :

-Étape 3 : addition du vinyl pivalate

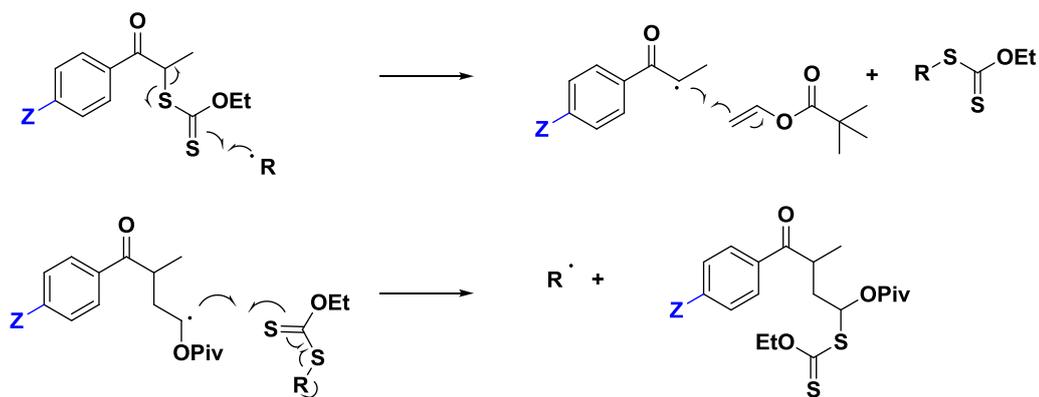


Schéma II. 38

-Étape 4 : cyclisation et aromatisation

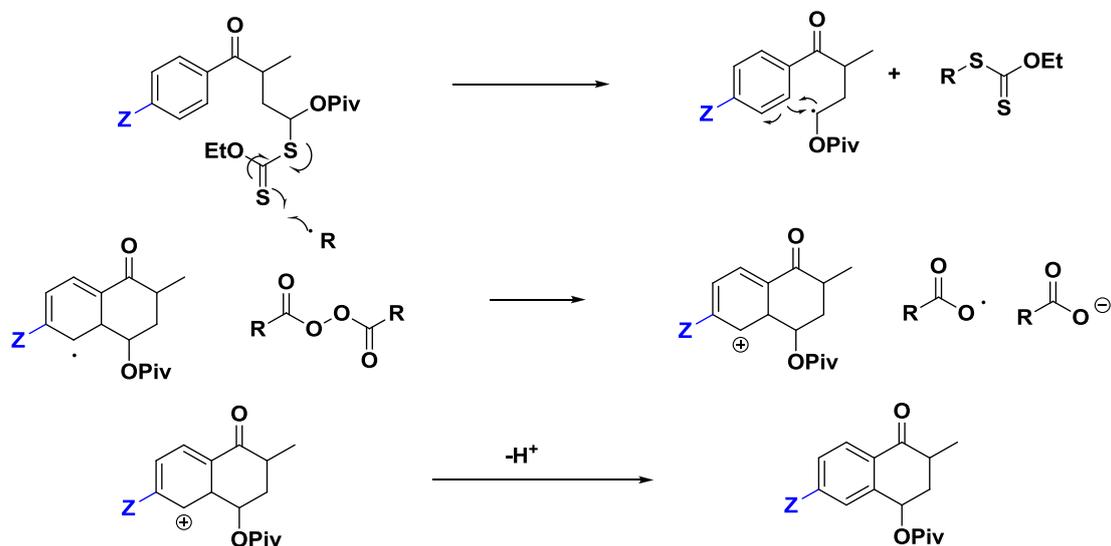


Schéma II. 39

Étapes 5 : aromatisation et formation du naphtol

Finalement, le naphtol **9** est synthétisé par déshydratation de la tétralone **8** avec du *p*-TsOH dans le toluène avec d'excellents rendements (90-98%)^{147,151} (Schéma II. 40).

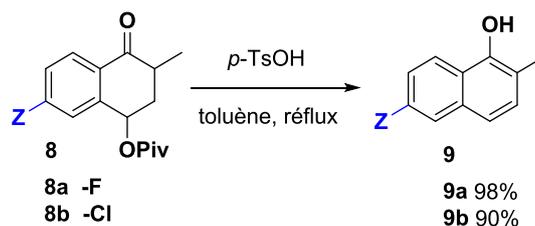


Schéma II. 40

IV.3. Oxydation des α -naphtols en ménadiones

Les voies propiophénones et tétralones convergent pour donner des α -naphtols qui ne sont plus qu'à une étape d'oxydation du noyau 1,4-naphtoquinone. Signalons que nos α -naphtols portent un méthyle en *ortho* qui devrait empêcher la formation de 1,2-naphtoquinones indésirables. Nous avons testé différentes conditions pour oxyder le naphtol **4a** en 6-méthoxyménadione **10** (Tableau 1).

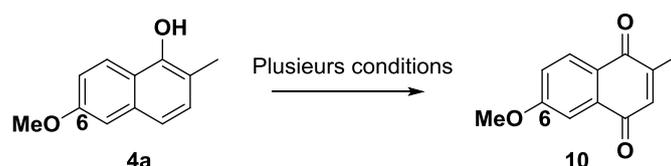


Schéma II. 41

Entrée	CONDITIONS	RENDEMENT
1	Sel de Frémy, acétone/tampon phosphate	98%
2	PIDA, MeCN/H ₂ O, 0°C, 2h	65%
3	CAN, MeCN/H ₂ O,	20%
4	CuCl ₂ , MeCN, air, 2h, ta	40%
5	MnO ₂ (activé), 5 éq, DCM, ta, 48h	0%, Prod. de départ
6	NBS/AcOH	40%

Tableau 1

L'utilisation du sel de Frémy¹⁵² dans l'acétone aqueuse (tamponnée à pH = 5,4) (entrée **1**) a permis l'obtention pratiquement quantitative (98%) de ménadione. Lorsque nous lui substituons un oxydant plus moderne comme le PIDA¹⁵³ dans de l'acétonitrile aqueux, nous isolons, après chromatographie sur colonne de silice, la ménadione avec 65% de rendement (entrée **2**). Garder les mêmes conditions de solvants (MeCN / H₂O) et remplacer le composé iodé hypervalent qu'est le PIDA par un sel métallique oxydant tel que le CAN¹⁵⁴ provoque une importante diminution du rendement de ménadione (20% vs 65%) (entrée **3**). L'utilisation de MnO₂ (activé, acheté chez Sigma-Aldrich)¹⁵⁵ ne nous a pas permis d'observer de produit d'oxydation, seul le naphtol de départ est récupéré (entrée **4**). Le seul sel métallique offrant des modestes rendements (40%) en ménadione est le CuCl₂ dans le MeCN sous bullage d'air¹³³ (entrée **5**).

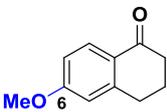
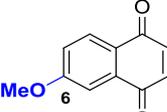
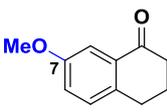
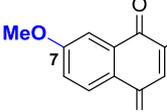
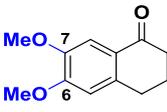
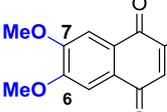
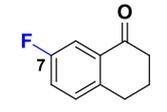
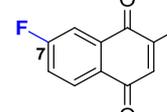
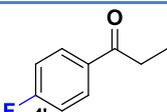
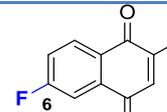
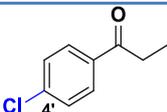
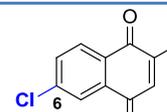
Dans le cadre de notre modeste criblage, le sel de Fremy et le PIDA sont les deux meilleurs oxydants. Lequel doit-on choisir ? Si l'on raisonne uniquement en terme de rendement, la réponse est immédiate : le sel de Fremy. Par contre, s'il l'on fait appel à des facteurs économiques, le sel de Fremy est, suivant les fournisseurs 10 à 15 fois plus cher que le PIDA. De surcroît, ce sel a tendance à mal se conserver, aggravant ainsi son aspect onéreux. Nous lui avons

préférentiellement le PIDA. Ce dernier a toujours permis d'oxyder de nombreux α -naphtols en ménadiolones avec des rendements oscillant entre 60 à 65%.

Ménadiolones synthétisées

Au total, six ménadiolones ont été synthétisées par la voie tétralone (4 étapes) et par la voie propiophénone (5 étapes). Les rendements d'oxydation des α -naphtols avec le PIDA et les rendements globaux à partir des tétralones ou propiophénone sont indiqués dans le * **pas décrits**

Tableau 2

Composé	Produit de départ	Ménadiolone	Rendement oxydation	Rendement Global
Voie tétralone				
10			65%	33%
11			60%	22%
12*			66%	30%
13*			65%	29%
Voie propiophénone				
14			66%	10%
15			44%	7%

* pas décrits

Tableau 2

Synthèse de NQ polysubstituées

Ces ménadiones ont été ensuite transformées en NQ par addition radicalaire de groupement benzyliques dans les conditions de Kochi-Anderson.

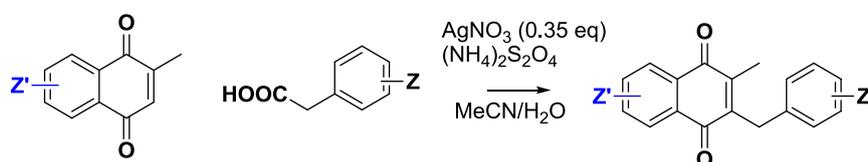


Schéma II. 42

Mécanisme de la réaction

Il s'agit d'une réaction de décarboxylation radicalaire d'acides carboxyliques généralement catalysée par Ag^{2+} formé *in situ* en présence d' $AgNO_3$ et de peroxydisulfate d'ammonium.

Kochi *et al* ont étudié le mécanisme de cette réaction ainsi la décarboxylation radicalaire aurait lieu selon le mécanisme suivant :

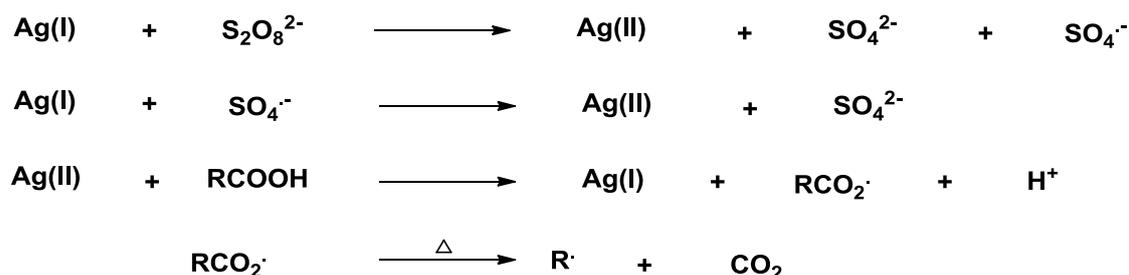


Schéma II. 43

Premièrement, le cation $Ag(I)$ est oxydé en $Ag(II)$ dans une étape cinétiquement limitante par la dismutation du peroxydisulfate en sulfate et sulfate radical anion, suivie par une deuxième oxydation de l' $Ag(I)$ en présence de ce dernier. Les espèces $Ag(II)$ sont ensuite réduites par l'acide carboxylique en $Ag(I)$, ce qui s'accompagne de la formation du radical acyloxy qui subit rapidement la décarboxylation thermique pour libérer du CO_2 et le radical alkyle.

La réaction de Jacobsen & Torsell

Cette réaction est appliquée à la synthèse de quinones naturelles par Jacobsen *et al* ¹⁵⁶.

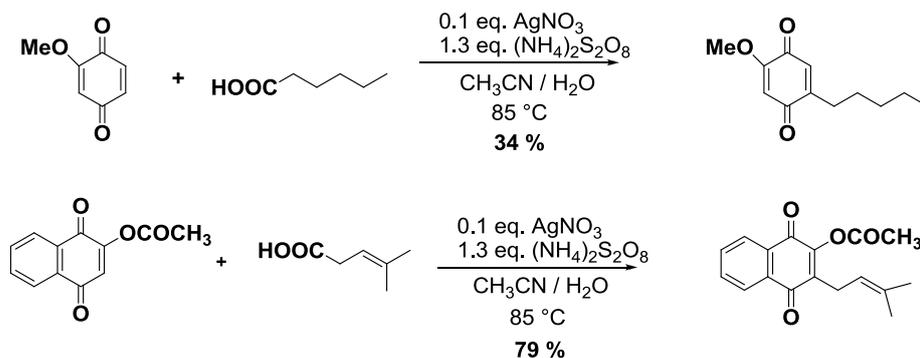


Schéma II. 44

Des 2- and 3-alkyl-1,4-naphtoquinones synthétiques ont été préparées dans l'équipe d'accueil comme substrats subversifs de trypanothion réductase et lipoamide déshydrogénase de *Trypanosoma cruzi*^{84,85}, et de glutathion réductase.^{89,92}

Mécanisme de réaction

Dans le cas de la réaction entre ménadiones et acides phénylacétiques, le radical benzylique formé suite à la décarboxylation, réagit sur la double liaison de la ménadione, qui se tautomerise en espèce dihydroquinone radical. Cette espèce est rapidement oxydée à l'air (Schéma II. 45).

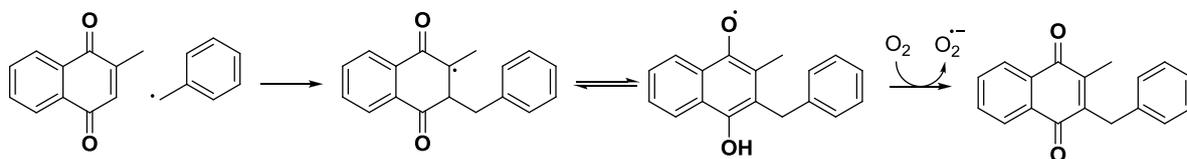
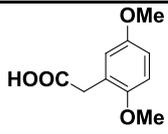
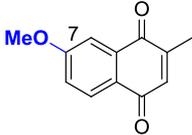
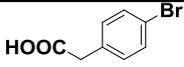
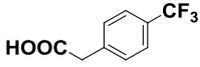
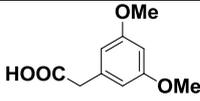
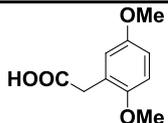
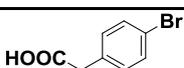
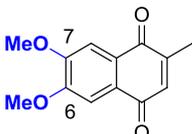
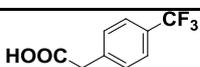
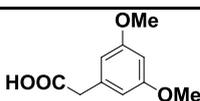
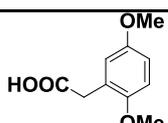
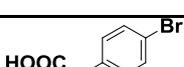
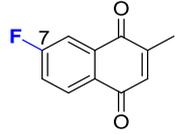
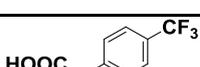
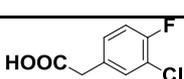
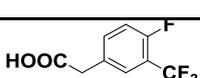
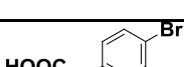
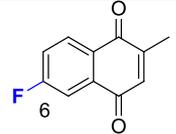
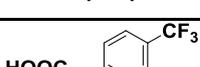
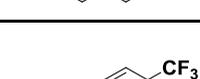


Schéma II. 45

Afin d'éviter des ambiguïtés, nous ferons référence à la réaction de Kochi-Anderson pour les alkylations/benzylations de naphtoquinones par réaction radicalaire.

NQ SYNTHÉTISÉES

Composé	Réactifs		Rendement
	Ménadione	Ac. phénylacétique	
16			78%
17			80%
18			63%

19			71%
20			63%
21			70%
22			
23			65%
24			70%
25			80%
26			55%
27			72%
28			85%
29			86%
31*			45%
32*			55%
33			85%
34			71%
35*			55%

* pas décrits

Dans le Schéma II. 46 nous pouvons voir les 19 NQ synthétisées :

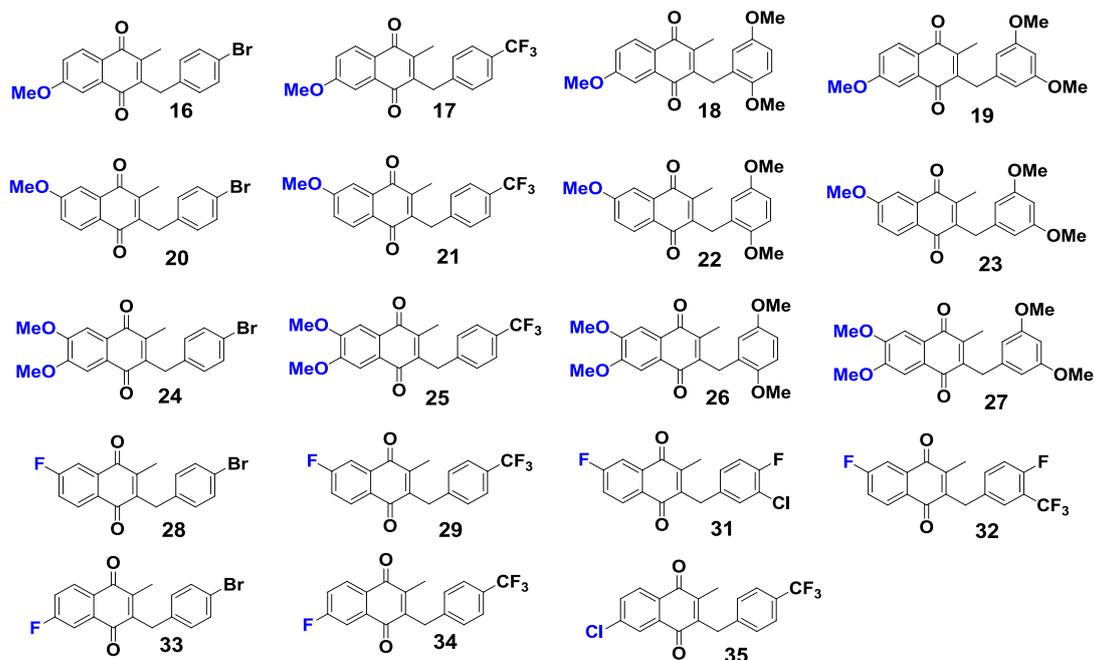
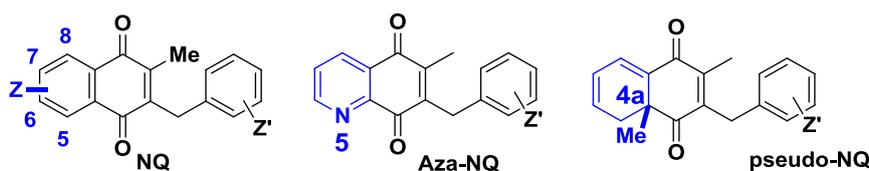


Schéma II. 46

IV.4. La « stratégie naphtol » face aux objectifs chimiques (OC) fixés

La « stratégie naphtol » répond correctement aux deux premiers objectifs fixés **OC1** (régiocontrôle) et **OC2** (diversité fonctionnelle de Z). Notamment la voie tétralone qui est particulièrement robuste et permet d'obtenir rapidement de nouvelles **NQ** substituées sur la partie aromatique, en 5 étapes sur des échelles de matière au-delà du gramme. Cet aspect pragmatique est en accord avec les demandes de la chimie médicinale (objectif **OC6**).

Néanmoins cette stratégie possède des limitations. En premier lieu, le fait que le groupement Z soit introduit en début de synthèse est contraire à l'objectif **OC3** : pour chaque nouveau groupement il faut recommencer toute les étapes de synthèse. Mais surtout l'introduction d'éléments structuraux au sein du noyau **NQ** (**OC4** : aza-NQ et **OC5** : pseudo-NQ) paraît difficilement réalisable par cette stratégie. Aussi, afin de pouvoir surmonter ces limitations nous en avons exploré une deuxième : la « stratégie Diels-Alder ».



V. LA STRATEGIE DIELS-ALDER

La stratégie Diels-Alder présente potentiellement un très grand nombre de degrés de liberté pour répondre à la demande de la chimie médicinale. Elle a pour ambition d'atteindre tous les objectifs chimiques que nous nous sommes fixés. Le Schéma II. 47 illustre les trois voies qui la composent visant la synthèse de ménadiolones/**NQ** (voie **DA1**), d'aza-ménadiolones/**azaNQ** (voie **DA2**) et de *pseudo*-**NQ** (voie **DA3**).

Le contrôle de la chimio- et régiosélectivité de ces réactions Diels-Alder est un élément capital. De précédents travaux dans la littérature nous permettent de dire que le contrôle de la chimiosélectivité et la régiosélectivité de l'addition des diènes (ou azadiènes) sur la quinone peut être assuré par un auxiliaire tel qu'un halogène (bromoquinone¹⁵⁷). Ainsi, deux bromométhylquinones sont les précurseurs communs de la voie **DA1** (**NQ**) et **DA2** (**azaNQ**). La voie **DA3** utilise comme auxiliaires soit un acide boronique¹⁵⁸ (quinones boroniques) soit un sulfoxyde (sulfinylquinone¹⁵⁹).

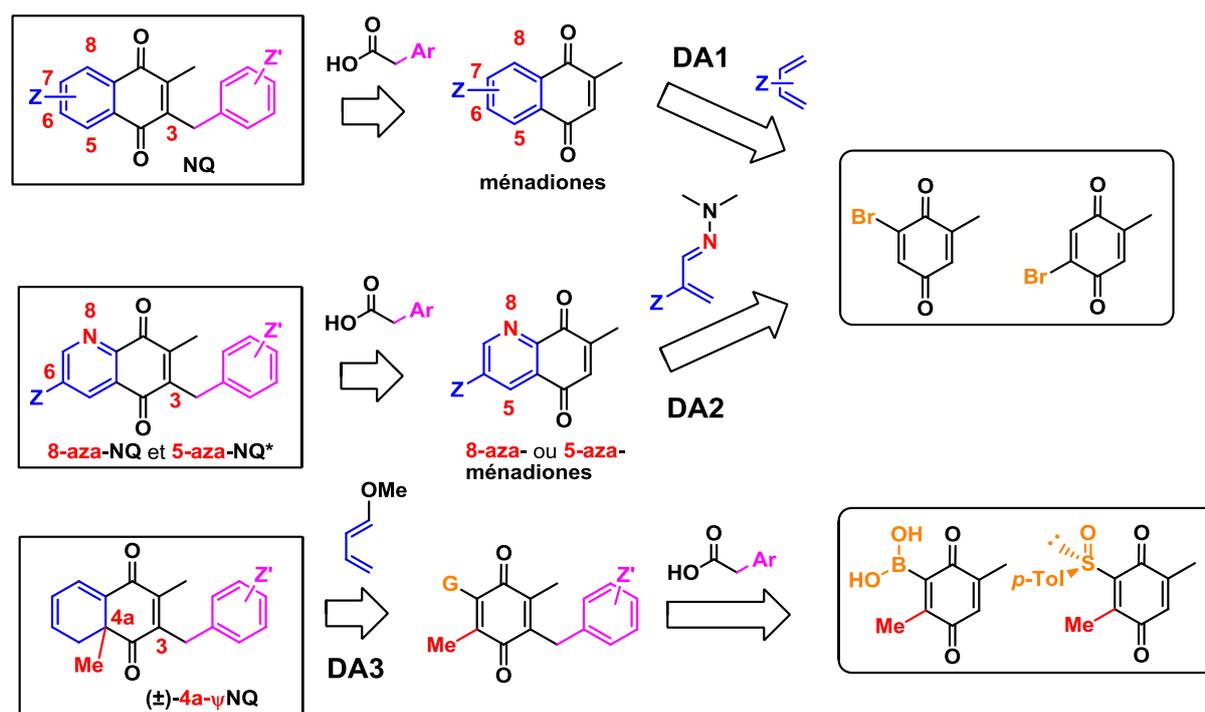


Schéma II. 47

Avant de décrire nos travaux au sein de cette stratégie, nous allons brièvement rappeler les caractéristiques de cette cycloaddition [4 + 2] qu'est la réaction de Diels-Alder.

V.1. La réaction de Diels-Alder : généralités

La réaction de Diels-Alder fut découverte en 1928¹⁶⁰ par Otto Diels et son élève Kurt Alder en identifiant parfaitement les produits issus de la réaction entre le cyclopentadiène **33** et la benzoquinone **34**.

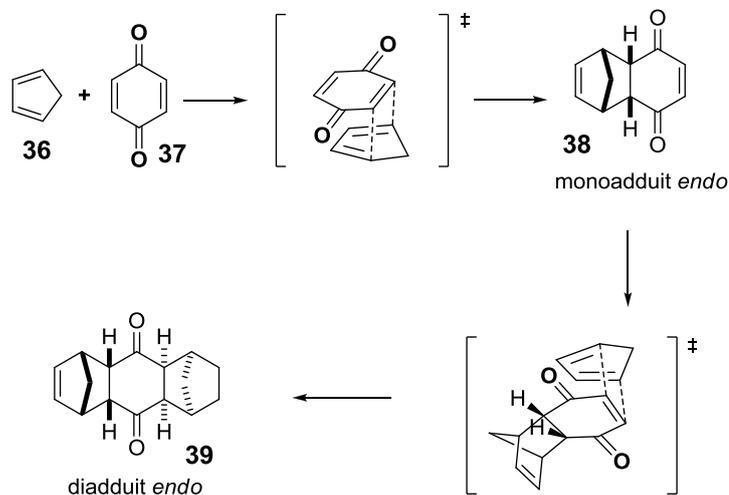


Schéma II. 48

Déjà ces auteurs avaient pu identifier les caractéristiques essentielles de cette réaction :

- 1) Les réactions « d'addition » (*i.e.* de Diels-Alder) se déroulent de manière **stéréospécifique** en donnant toujours une *cis*-addition.
- 2) Dans le cas des diènes cycliques, le « **principe endo** » est souvent suivi.
- 3) Des réactifs dissymétriques se combinent de manière **régiospécifique** pour donner le cycloadduit.
- 4) Avec leur diénophile modèle (anhydride maléique), les diènes porteurs de groupements électroattracteurs retardent la cycloaddition et ceux, porteurs de groupements électrodonneurs l'accélèrent.

De plus, Diels et Alder anticipaient l'utilité de leur découverte en faisant remarquer que par le biais de ce type de réaction la synthèse totale de produits complexes tels que les terpènes, les sesquiterpènes voire même des alcaloïdes pouvaient être grandement facilitée.

Malgré leur vision prophétique sur l'application de la réaction Diels-Alder pour la synthèse totale, il fallut attendre plus de vingt ans avant qu'elle ne soit utilisée à cette fin.

Les premières utilisations en synthèse totale.

La toute première synthèse totale (en 1951) utilisant la réaction de Diels-Alder pour installer de manière stéréosélective des stéréocentres fut celle de la cantharidine par Stork, *et al.*¹⁶¹

La réactivité de la réaction de Diels-Alder

Les concepts de base mécanisme de la réaction de Diels-Alder furent grandement influencés par les règles de Woodward-Hoffmann^{162,163,164} sur la conservation de la symétrie des orbitales.

La théorie des OMF établit la dominance, dans les réactions de cycloaddition, de la HOMO (l'orbitale occupée la plus haute en énergie) du diène et de la LUMO (l'orbitale inoccupée la plus basse en énergie) du diénophile¹⁶⁵ : la réactivité des deux composants entre eux est déterminée par la plus petite différence en énergie entre la HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre. Plus petite est la différence d'énergie, plus les interactions frontières seront stabilisantes et la réaction rapide et facilitée.

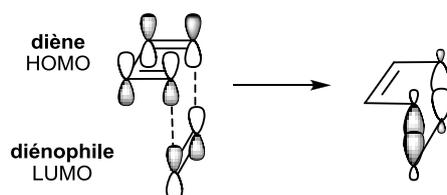


Schéma II. 49

En utilisant ces concepts de base, il est facile de comprendre que pour accélérer une réaction de Diels-Alder on doit enrichir le diène en électrons (avec des groupements électrodonneurs) et appauvrir en électrons le diénophile (avec des groupements électroattracteurs). Il est à remarquer que les substituants sur les réactifs influencent grandement l'énergie des HOMO et des LUMO. Les diènes les plus réactifs seront ceux qui portent de groupement donneurs d'électrons (comme des groupements alkyles, éthers, amines...) et les diénophiles (aldéhydes, cétones, esters, nitriles etc...).

En effet, pour être efficace, la plupart des réactions «classiques» de Diels-Alder s'effectuent à partir d'un diène riche en électrons et un diénophile appauvri en électrons.

Réactivité des diènes

D. Craig et *al.*¹⁶⁶ décrivent la réactivité relative de différents diènes face à l'anhydride maléique. Généralement, les diènes avec des substituants en position 1 (**40**, **42**) sont plus réactifs qu'en position 2 (**41**, **43**).

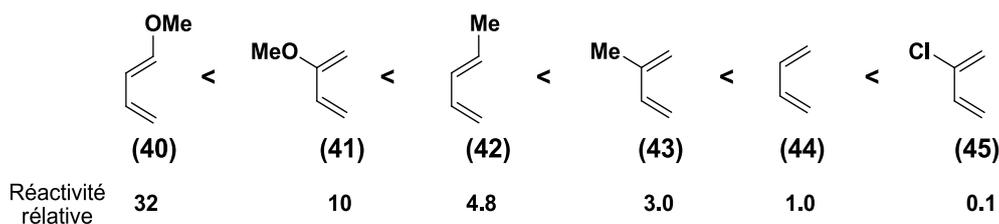


Schéma II. 50

De surcroît, pour qu'une réaction de Diels-Alder puisse s'effectuer, le diène doit adopter une **conformation de type *s-cis***. Ainsi, tous les facteurs qui diminueront l'énergie nécessaire au diène pour adopter la conformation *s-cis* (conformation plus haute en énergie) lui permettront d'être plus réactif.

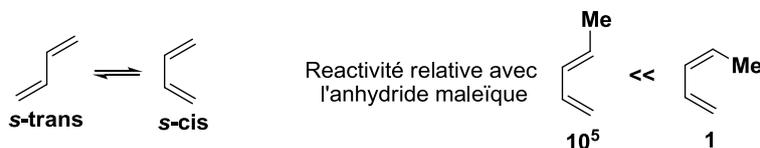


Schéma II. 51

La régiochimie

La **régiochimie** de la réaction de Diels-Alder est sensible à la nature des substituants portés par le diénophile et le diène. La combinaison d'un électro-donneur (ED) sur le diène et d'un électro-attracteur (EA) sur le diénophile donne la meilleure interaction orbitale HOMO-LUMO (Schéma II. 52). Ainsi, lorsque le diène et le diénophile sont asymétriquement substitués, les produits de cycloaddition favorisés sont ceux dont l'orientation respective des substituants est *ortho/para*.

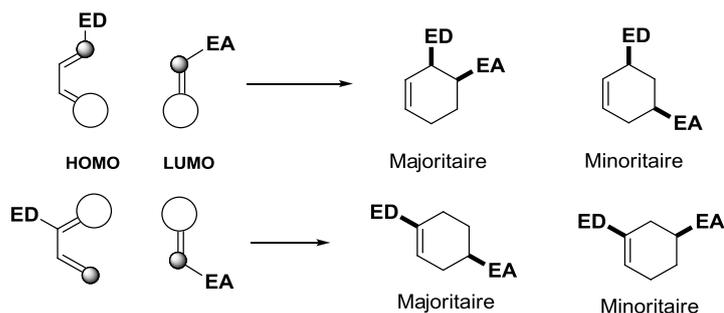


Schéma II. 52

Dans certains cas, les substituants électro-donneurs ont été introduits sur le diénophile tandis que des substituants électro-attracteurs se trouvent sur le diène. Cet arrangement donne naissance à des réactions de Diels-Alder à demande électronique inversée (Schéma II. 53)

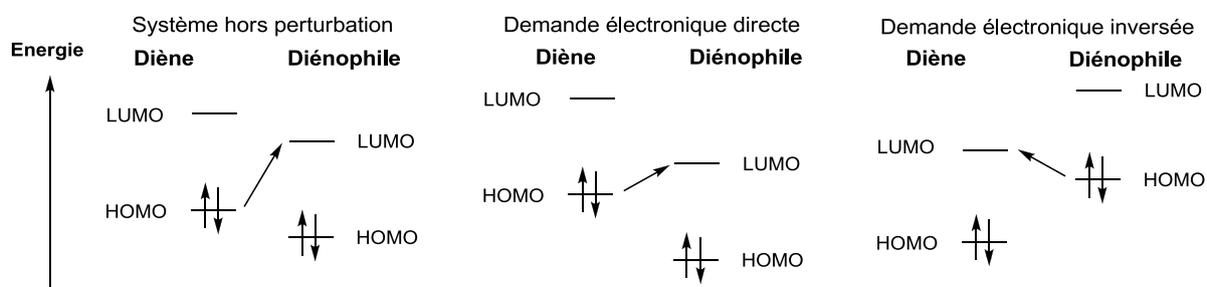


Schéma II. 53

La stéréospécificité

La **stéréospécificité** de la réaction de Diels-Alder provient de la configuration initiale des réactifs qui est conservée lors de la réaction. La manière dont l'approche entre le diène et le diénophile a lieu est également contrôlée. C'est là une des caractéristiques principales de la réaction de Diels-Alder: la règle *endo*.

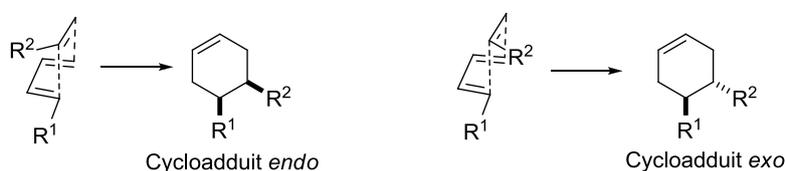
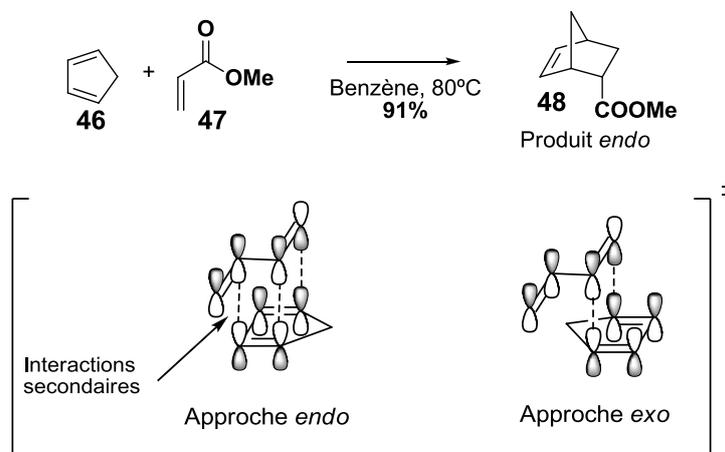


Schéma II. 54

Schéma II. 55¹⁶⁷

En effet, si deux approches sont possibles, c'est en général l'approche *endo* qui est favorisée, du fait des interactions dites secondaires entre les lobes des orbitales des substituants du diénophiles et ceux du système conjugué du diène. Le produit *endo* est souvent stériquement plus encombré, néanmoins c'est le cinétiquement favorable.

La catalyse avec des acides de Lewis :

En 1960, une découverte importante est faite par Yates, et al.¹⁶⁸ : l'utilisation d'acides de Lewis (dans leur travaux : AlCl₃) peut considérablement accélérer la cinétique des réactions Diels-Alder. L'effet catalytique des acides de Lewis (BF₃, SnCl₄, TiCl₄...) résulte de leur coordination aux diénophiles (généralement ceux qui sont porteurs de groupes activateurs carbonylés) et peut être expliqué par la théorie des OMF. La complexation avec les diénophiles abaisse l'énergie de son orbitale LUMO (le diénophile devient plus réactif vis-à-vis du diène et en conséquence il y a une augmentation de la réactivité) et en même temps accentue sa polarisation (mieux contrôler la régiochimie et la stéréochimie (*endo/exo*) de la réaction.)¹⁶⁹

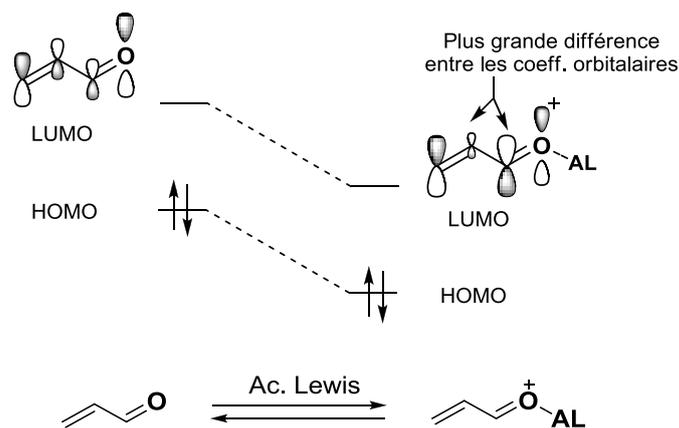


Schéma II. 56

Comme nous pouvons observer sur le Schéma II. 57 lorsque la réaction de cycloaddition entre l'acroléine (**50**) et l'isoprène (**49**) est réalisée en conditions thermiques, le rapport entre les régioisomères *para* (**51**) et *meta* (**52**) est de 71 :29 . Ce ratio monte à 93 :7 avec l'utilisation de SnCl_4 ¹⁷⁰

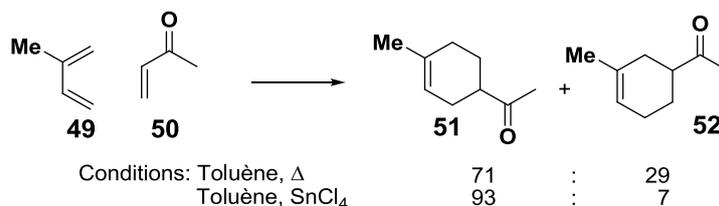


Schéma II. 57

V.2. La réaction de Diels-Alder avec des quinones dans la littérature

Depuis plus de soixante ans, la réaction de Diels-Alder utilisant les quinones en tant que diénophiles s'est révélée être un puissant outil pour la construction de décalines à jonction *cis* substituées. De nombreuses synthèses de produits naturels complexes ont été réalisées en utilisant la réaction de Diels-Alder avec une quinone afin de mettre en place, tôt dans la synthèse, l'arrangement des cycles et stéréocentres, ouvrant ainsi la voie à l'élaboration de la structure visée par une suite de réactions sélectives.¹⁷¹

La synthèse de la (\pm)-résérpine **56** par Woodward¹⁷² illustre ces différents points. La première étape de la synthèse implique une réaction de Diels-Alder entre le vinylacrylate de méthyle **54** et la benzoquinone **53** pour donner spécifiquement l'adduit **55** selon la règle *endo* d'Alder (Schéma II. 58).

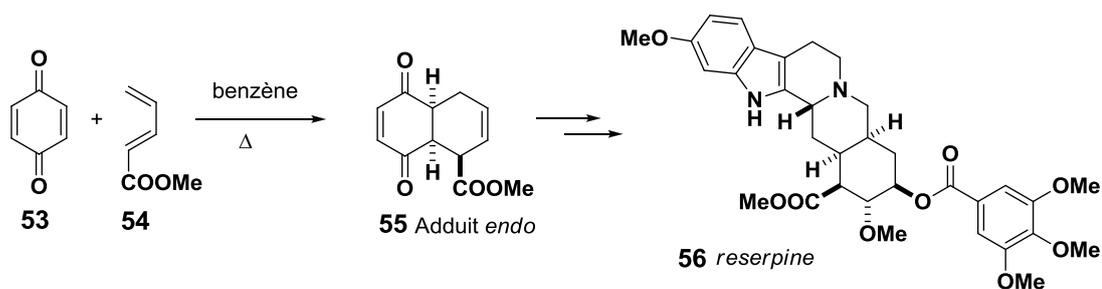


Schéma II. 58

Woodward remarqua qu'en utilisant différents types de noyaux quinone il était possible de contrôler la régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder. Sa synthèse de la cortisone et du cholestérol illustre ce point, ouvrant ainsi la voie à la synthèse des stéroïdes (Schéma II. 59).¹⁷³

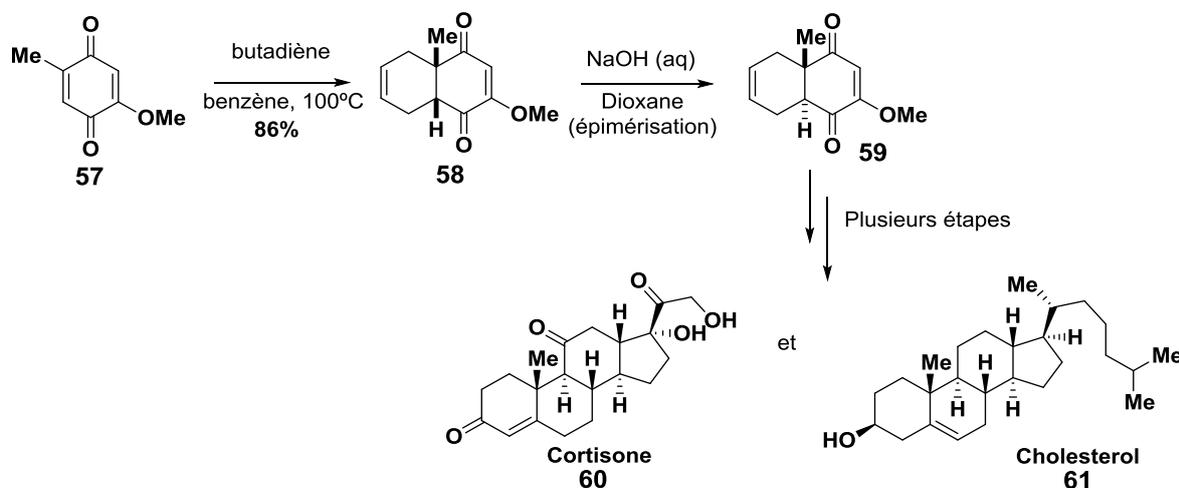


Schéma II. 59

L'utilisation d'auxiliaires sur la quinone, en ayant comme but d'augmenter la réactivité et contrôler la régiochimie. Les groupement électroattracteurs les plus utilisés sont les groupes carbonyl, acyloxy, brome et des groupements sulfinyl avec ou sans la présence d'acides de Lewis. K. Kim et *al.*¹⁷⁴ utilisent le brome comme auxiliaire dans la synthèse totale de la (+)-SF 2315A (Schéma II. 60)

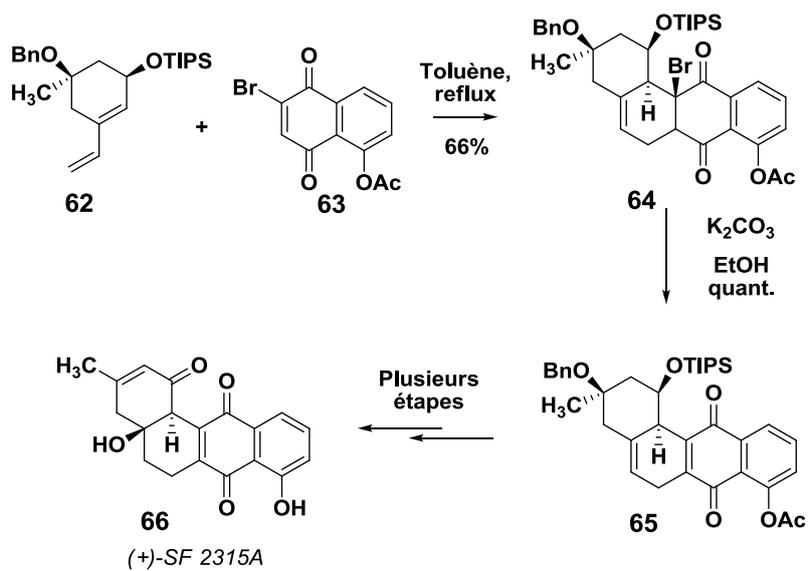


Schéma II. 60

V.3. La réaction de Diels-Alder. Synthèse de NQ substituées. Voie DA1

V.3.1. Synthèse de bromométhylquinones

Ces deux diénophiles, précurseurs communs aux voies **DA1** et **DA2**, sont préparés comme suit :

1) La 2-bromo-6-méthylquinone **69** est synthétisée¹⁷⁵ en deux étapes à partir de l'*o*-crésol **67**. Dans une première étape, l'*o*-crésol est dibromé, dans l'acide acétique à l'aide du dibrome, pour donner le 2,4-dibromo-6-méthylphénol **68** avec un rendement quantitatif. Le dibromophénol formé est ensuite oxydé par le trioxyde de chrome (CrO₃) en 2-bromo-6-méthylquinone.

2) La 2-bromo-5-méthylquinone¹⁷⁶ **72** est préparée à partir du 1,4-diméthoxytoluène **70**. La première étape est une bromation électrophile par le Br₂ dans l'acide acétique pour former le 2-bromo-1,4-diméthoxytoluène **71**. Ce composé subit une oxydation deméthylante par le CAN pour donner la 2-bromo-5-méthylquinone **72**.

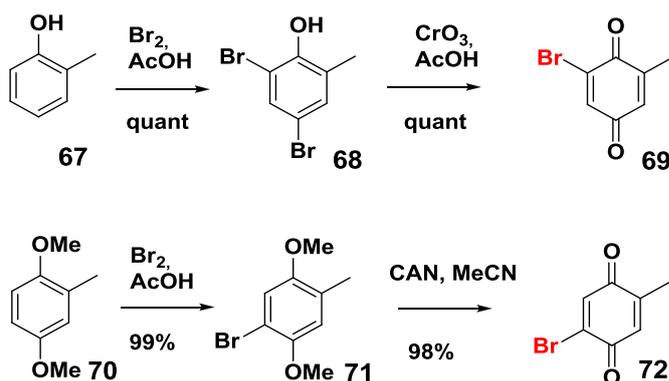


Schéma II. 61

Recristallisées dans le méthanol, ces quinones **69** et **72** peuvent se conserver de nombreux mois au réfrigérateur sans présenter de signe de décomposition. Leur synthèse a été réalisée jusqu'à une échelle de 20 grammes.

V.3.2. Diènes utilisés

De nombreux diènes sont disponibles commercialement (pipéridène, chloroprène, isoprène...) et d'autres sont préparés en 1 ou 2 étapes.¹⁷⁷ Pour la synthèse de ménadiones substituées plusieurs diènes ont été utilisés (Schéma II. 62)

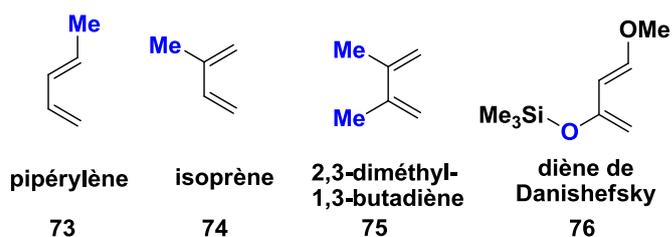


Schéma II. 62

Dans un premier temps nous avons préparé le diène de Danishefsky au laboratoire en une étape à partir de la 4-méthoxybut-3-én-2-one selon la procédure décrite par Danishefsky *et al.*¹⁷⁸ Etant donné que ce dernier est désormais commercial, nous avons par la suite opté pour son achat (gain de temps).

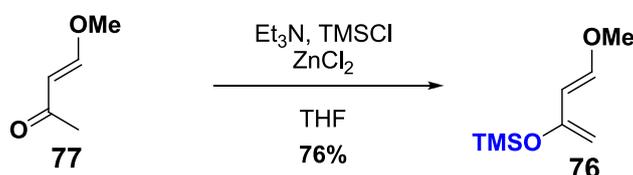


Schéma II. 63

V.3.3. Synthèse de méthylnaphtoquinones

La synthèse de méthylménadiènes par réaction de Diels Alder à partir de bromoquinones se fait en trois étapes : Etape 1 : cycloaddition [4+2], entre la quinone et le diène pour former le cycloadduit. Etape 2 : régénération de la quinone par élimination d'HBr. Etape 3 : aromatisation de la quinone en ménadiène.

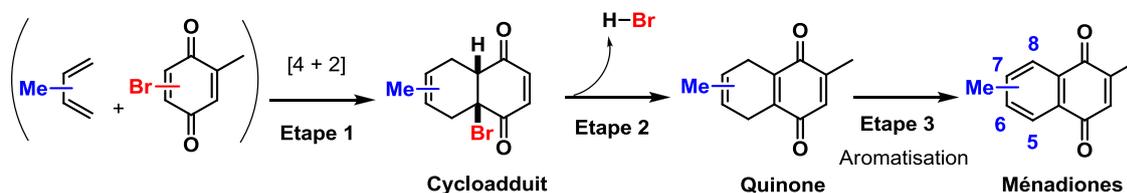
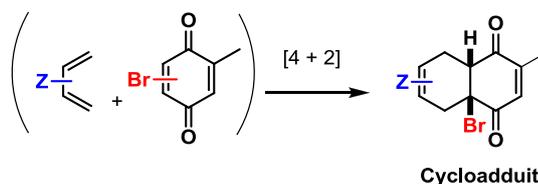


Schéma II. 64

Etape 1 : La cycloaddition [4+2]



Conditions thermiques

Lors des premiers essais de réaction Diels-Alder, nous avons réalisé la cycloaddition entre le pipérylène **73** et la quinone **72** au reflux du THF selon le protocole décrit par Sagar *et al.*¹⁷⁹. Après 24h (Schéma II. 65), la proportion de cycloadduit **78**/produit de départ était de 1 :1 (détermination par RMN ¹H).

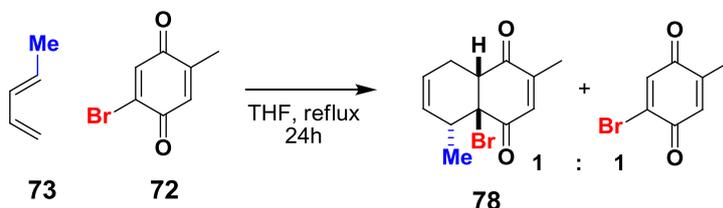


Schéma II. 65

Nous avons ainsi pu confirmer que l'atome de brome permet de contrôler la régiosélectivité et la chimiosélectivité. Par contre, face à la lenteur de la réaction nous avons décidé de travailler en condition acide de Lewis, ces derniers étant connus pour augmenter les cinétiques de réaction.

Conditions acide de Lewis

L'utilisation de 2 éq. de ZnBr₂ dans le CH₂Cl₂ à TA a conduit à la formation de **78** en 10h avec un rendement quantitatif (Schéma II. 66).

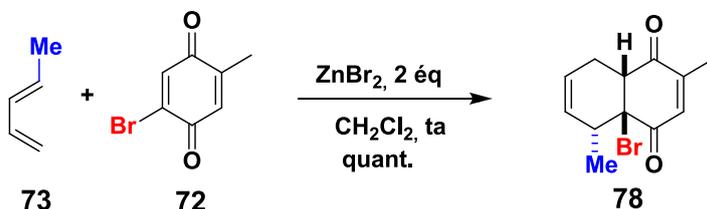
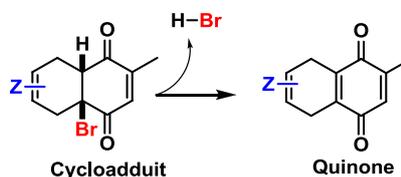


Schéma II. 66

Etape 2 : l'élimination d'HBr

Plusieurs conditions ont été testées afin de pouvoir effectuer l'élimination du bromure d'hydrogène et régénérer la quinone, néanmoins, ceci n'a pas été aussi simple que prévu.

Elimination en conditions basiques

L'emploi de DIPEA¹⁸⁰ (1.0 éq) dans le CH₂Cl₂ amène rapidement à une dégradation totale du cycloadduit. Il est probable que cette amine déprotone le méthyle de la quinone induisant des réactions parasites. (*cf. chap. II section*)

Elimination en conditions thermiques OU/ET acides (silice)

Tout d'abord, nous avons réalisé des essais d'élimination du bromure d'hydrogène en conditions thermiques (toluène, reflux 24h) sans succès.

Boisvert et *al*¹⁸¹. décrivent des problèmes lors de l'aromatisation de cycloadduits issus de la réaction entre des diènes oxygénés de type **79** et la bromoquinone **80**. Ils arrivent à éliminer l'halogénure d'hydrogène par chromatographie sur silice en éluant avec du benzène (Schéma II. 67).

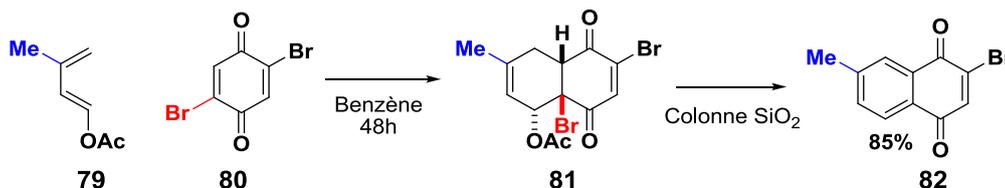


Schéma II. 67

En appliquant leur protocole sur notre cycloadduit, nous isolons 25% de la quinone **83** et récupérons le reste de cycloadduit qui n'a pas réagi (Schéma II. 68).

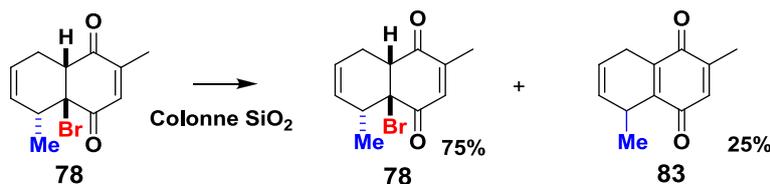


Schéma II. 68

Afin d'éviter l'aspect fastidieux et couteux d'une colonne, nous avons ajouté de la silice à une solution de toluène contenant le cycloadduit **78** à TA. Après 12h nous n'avons retrouvé que le produit de départ. En augmentant la température du mélange à 90°C, nous avons eu le plaisir d'isoler, après colonne, la 5-méthylménadione **84** avec 45% de rendement (Schéma II. 69).

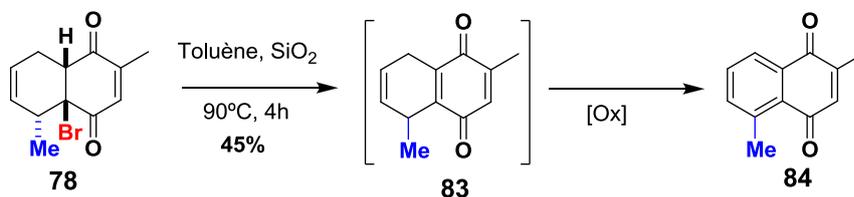
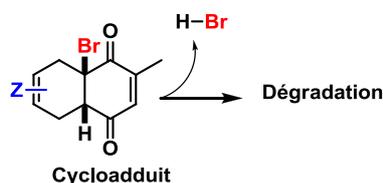


Schéma II. 69

La réactivité des cycloadduits

Les différences entre cycloadduits :



Contrairement au cycloadduit **78**, qui peut être isolé, le cycloadduit **85** a montré une plus grande instabilité : l'élimination de HBr a lieu rapidement après évaporation du solvant en entraînant la dégradation de la molécule (Schéma II. 70).

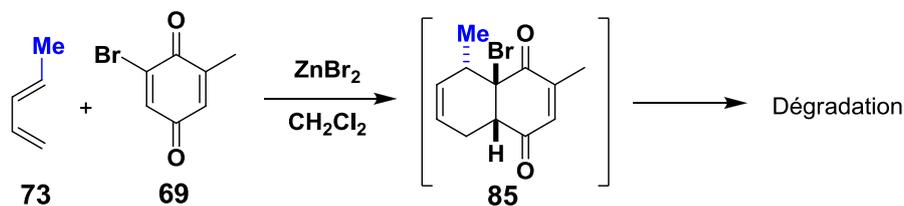


Schéma II. 70

Guzikowski et *al.*¹⁸² décrivent le même problème lors qu'ils réalisent la réaction de Diels-Alder entre le pipérylène et la 2-bromo-6-méthoxyquinone **86**. Comme dans notre cas, le cycloadduit **87** est très instable et il est impossible de l'isoler. Ce problème a été contourné par l'utilisation d'Et₃N qui permet d'éliminer HBr *in situ* et d'obtenir la quinone **88** (Schéma II. 71)

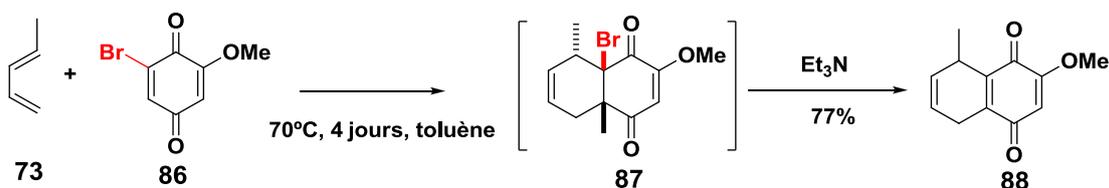


Schéma II. 71

Nous avons voulu nous inspirer de ce protocole, mais sachant que nos produits sont incompatibles avec des bases de type trialkylamine, nous devons utiliser une autre base avec un pKa plus faible mais, soluble dans le milieu réactionnel. Avec ces critères, nous avons sélectionné la pyridine. Cela a permis d'obtenir **89** avec un rendement quantitatif (Schéma II. 72).

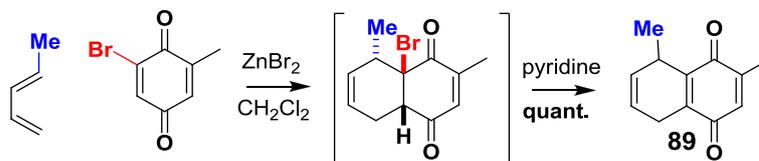


Schéma II. 72

Étape 3 : aromatisation

La quinone **89** générée est ensuite aromatisée par la DDQ pour donner la 8-méthylménadione **90** (Schéma II. 73).



Schéma II. 73

Méthode générale utilisée

Avec la méthodologie ainsi optimisée, nous avons mis en place une séquence synthétique (Schéma II. 74) qui nous a permis de synthétiser cinq méthylménadions à partir des quinones **69** et **72** et le pipérylène, l'isoprène et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène

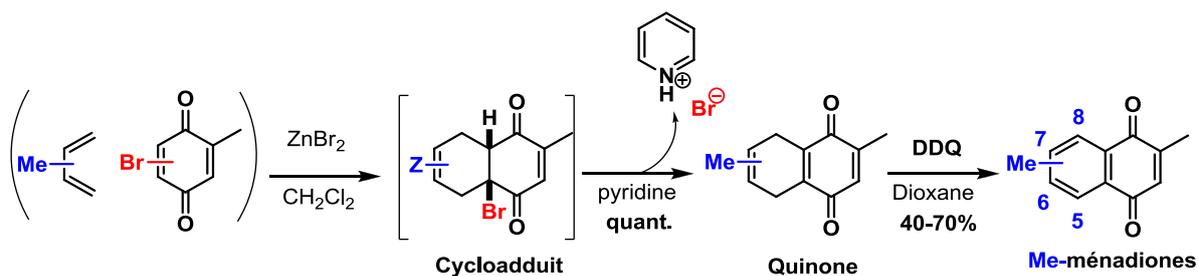


Schéma II. 74

Me-MÉNADIONES SYNTHÉTISÉES

Composé	Produits de départ		Méthyl ménadiones	Rendement Global
	Quinones	Diènes		
84	 72		 5 Me	55 %
91			 7 Me	57%
90	 69		 8 Me	69%
92			 6 Me	70%
93			 7 6 Me Me	45%

SYNTHÈSE DE ME-NQ

Ces ménadiones ont été ensuite transformées en NQ par couplage radicalaire du groupement benzyle dans les conditions de Kochi-Anderson :

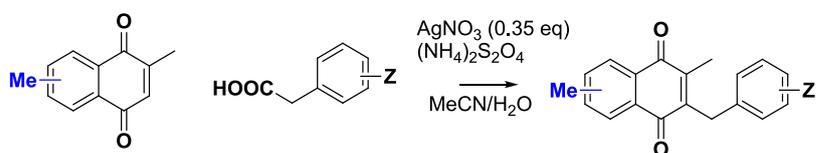


Schéma II. 75

Me-NQ SYNTHÉTISÉES

Composé	Produits de départs		Rendement
	Ménadione	Ac. phénylacétique	
94			76%
95			72%
96			50%
97			65%
98			70%
99			68%
100			67%
101			75%
102			82%
103			87%

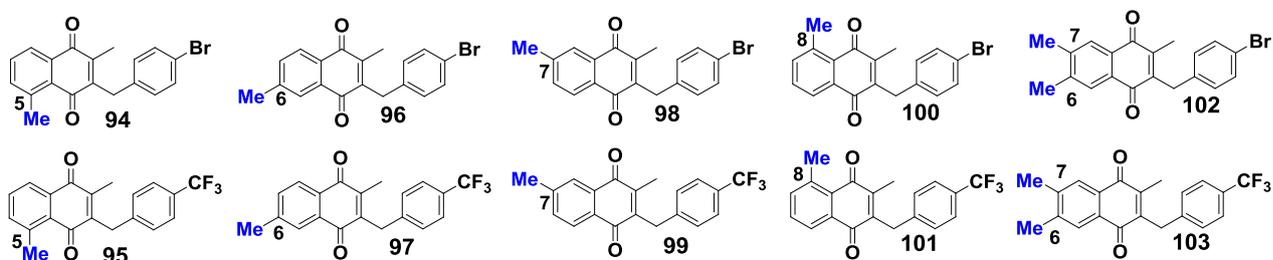


Schéma II. 76

V.3.4. Synthèse d'hydroxynaphtoquinones et dérivés

Les 6- et 7- hydroxyménadiènes ont été synthétisés par réaction de Diels-Alder entre la 2-bromo-5-méthylquinone ou la 2-bromo-6-méthylquinone et le diène de Danishefsky.

A différence des méthylménadiènes, les hydroxyménadiènes sont synthétisés *one-pot*. Ni le cycloadduit ni la quinone ne sont isolables

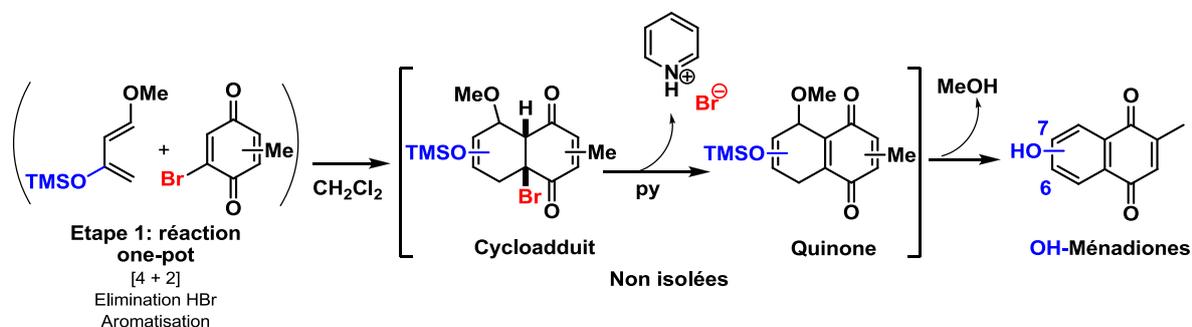


Schéma II. 77

L'utilisation de pyridine permet de piéger l'HBr généré lors de la régénération de la quinone. Ensuite, la perte de MeOH permet l'aromatisation de la ménadiène *in-situ* avec d'excellents rendements (91-96%) (Schéma II. 78).

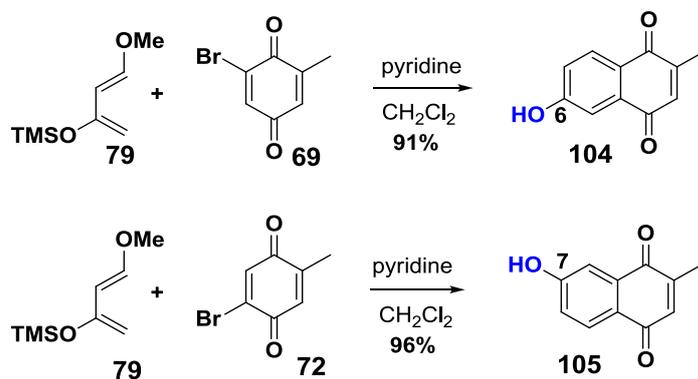


Schéma II. 78

Malheureusement, les conditions de Kochi-Anderson sont incompatibles avec la présence de groupements hydroxyles^{90,92} Afin de pouvoir obtenir des hydroxyNQ, les ménadiènes correspondantes ont été protégées sous forme de triflate:

- 1) les rendements de la protection et déprotection sont très bons
- 2) la réaction de Kochi-Anderson fonctionne très bien en présence de ce groupement et
- 3) c'est un groupement potentiellement derivatisable (ex. réactions de palladation^{183,184} pour introduire des groupements tels qu'amides, sulfonamides...).

Synthèse de triflate-NQ

Les ménadiones triflate **106** et **107** sont synthétisées à partir des hydroxyménadiones correspondantes à l'aide d'une base (pyridine) et l'anhydride triflique avec des rendements quantitatifs. La benzylation radicalaire sur **106** et **107** permet d'obtenir respectivement **108** et **109** avec des rendements de 70 et 80% (Schéma II. 79)

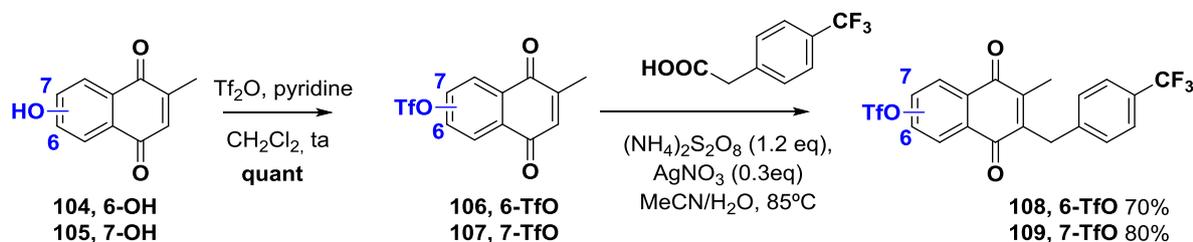


Schéma II. 79

Déprotection du triflate :

La déprotection du triflate est réalisée avec du TBAF dans le THF selon la procédure de Ohgiya *et al.*¹⁸⁵ (Schéma II. 80).

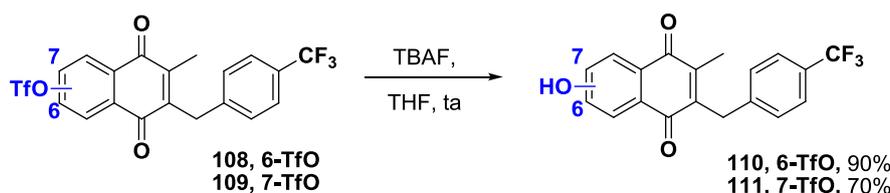


Schéma II. 80

Cette méthode de synthèse a permis un accès rapide aux 6 et 7 hydroxy-NQ. Elles ont été synthétisées en quatre étapes à partir de la 2-bromo-6-méthylquinone et la 2-bromo-7-méthylquinone avec des rendements respectifs de 57% et un 54%.

IV.3.4.a. Synthèse de phosphate-NQ

Nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse des phosphate NQ à partir des hydroxyménadiones afin d'augmenter leur solubilité dans les milieux biologiques¹⁸⁶ ainsi que leur stabilité chimique. Cela mènerait à l'amélioration de la biodisponibilité des NQ lors des tests *in vivo* notamment *per os*.

Des naphthoquinones phosphates : les dérivés de la burparvaquone

Mäntylä *et al.*¹⁸⁷, ont synthétisé des dérivés phosphate de la burparvaquone, une 1,4-naphthoquinone anti-leishmania très efficace (Schéma II. 81). L'introduction d'un groupement phosphate a permis d'augmenter sa solubilité dans l'eau (de 0.03 mg/L pour la burparvaquone à plus de 3.5 g/L pour son analogue **113**).

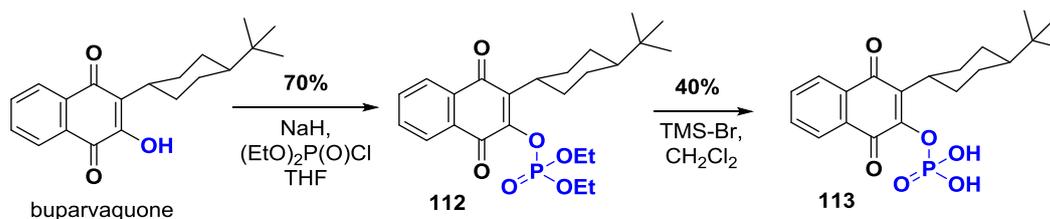


Schéma II. 81

Synthèse des diéthylphosphates NQ 116 et 117

Plusieurs essais ont été effectués (pyridine, chlorure de diéthylphosphate¹⁸⁸, et pyridine, triéthylphosphate et I₂¹⁸⁹). Comme nous avons déjà discuté, nous ne pouvons pas utiliser des bases plus fortes avec les ménadiones. Finalement, la réaction entre les hydroxyménadiones et du chlorure de diéthylphosphate a lieu en milieu basique neutre (excès d'Ag₂O, fraîchement synthétisé) pour obtenir les 6 et 7- diéthylphosphates de ménadione **114** et **115**. L'oxyde d'argent est halogénophile, et permet d'exalter l'électrophilie du chlorure de diéthylphosphate. Les ménadiones phosphates ont été obtenues avec des bons rendements. Ensuite, nous avons synthétisé les **NQ 116** et **117** par addition du groupement benzyle avec les conditions de Kochi-Anderson (Schéma II. 82).

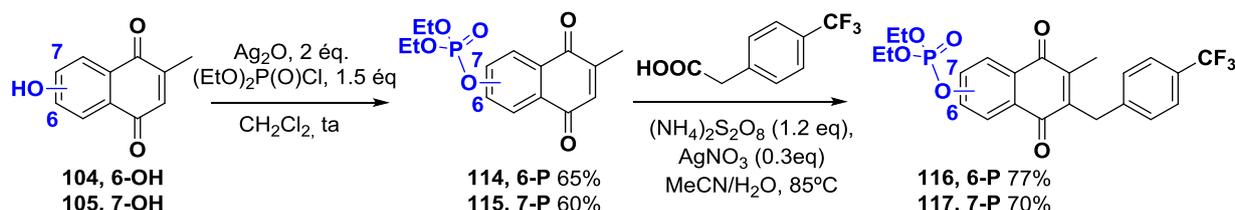


Schéma II. 82

Saponification

Le diéthylphosphate a été finalement déprotégé par du TMS-Br^{189,190} dans le CH₂Cl₂ à température ambiante (Schéma II. 83).

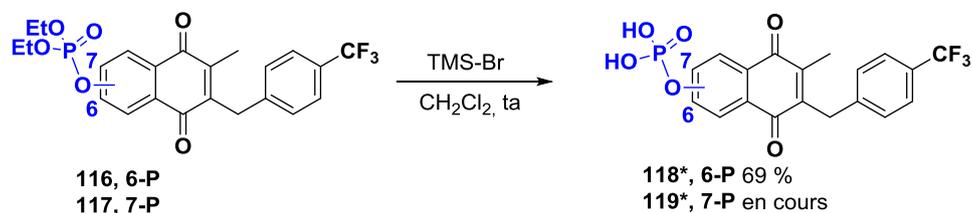


Schéma II. 83

* pas décrits

IV.3.4.b. Dérivatisation des hydroxyménadiones

Les hydroxyménadiones possèdent la propriété d'être facilement dérivatisables, comme nous pouvons voir sur le Schéma II. 84.

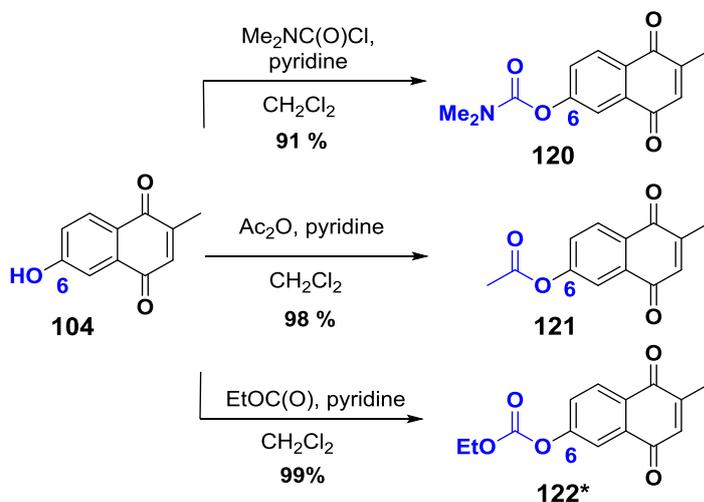
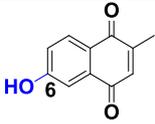
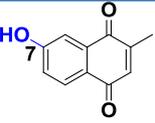
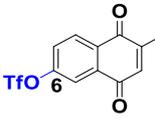
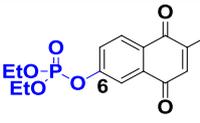
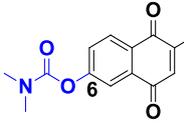
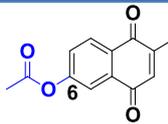
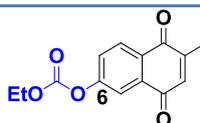
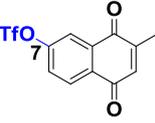
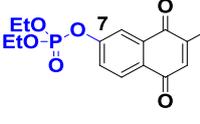


Schéma II. 84

* pas décrit

L'hydroxyménadione **104**, déprotonée par la pyridine dans le CH₂Cl₂ à 0°C, réagit avec du chlorure de diméthylcarbamoyle pour donner la ménadione carbamate **120** avec un rendement de 91%, avec l'anhydride acétique pour donner l'acétyl ménadione **121** avec un rendement de 98% et avec le chloroformiate d'éthyle pour donner la ménadione carbonate **122** avec un rendement du 99%. Les deux dernières ménadiones sont obtenues sans avoir besoin de réaliser de purification.

Tableau récapitulatif des ménadiones synthétisées

Composé	Ménadiones	Rendement Global ^a
Hydroxyménadiones		
104		91%
105		96%
Ménadiones dérivés de la 6-hydroxyménadione		
106		91 %
115		60%
120		83%
121		89%
122		90%
Ménadiones dérivées de la 7-hydroxyménadione		
107		69%
114		70%

a) Rendements calculés à partir des bromométhylquinones

V.4. Synthèse d'aza-naphtoquinones. DA2

Le Schéma II. 85 résume la rétrosynthèse de 5- et 8'-aza-NQ par hétéro-Diels-Alder (HDA). Elle utilise les mêmes bromoquinones que la voie **DA1** et des 1-azadiènes pour former des noyaux quinoline-5,8-diones. Fidèle à notre nomenclature, nous leur avons attribué les noms de 5- ou 8-azaménadiènes.

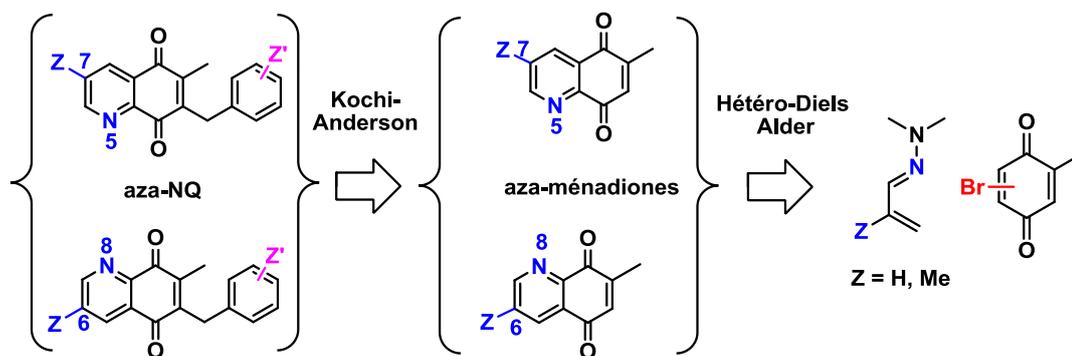


Schéma II. 85

V.4.1. Synthèse de 1-azadiènes

Les azadiènes **125** et **126** sont respectivement synthétisés par condensation de la 1,1-diméthylhydrazine avec l'acroléine **123** et la méthacroléine **124** dans le CH_2Cl_2 avec une catalyse acide (AcOH)¹⁹¹ (Schéma II. 87).

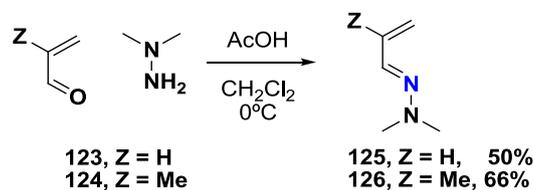


Schéma II. 86

Avant présenter les travaux réalisés, nous allons dresser quelques exemples des réactions d'aza-Diels-Alder dans la littérature.

V.4.2. Synthèse d'aza-1,4-naphtoquinones dans la littérature

La réaction entre 1,4-naphtoquinones et 1-azadiènes est une méthode très attractive pour synthétiser des noyaux quinoline-5,8-diones. Elle a été popularisée par Ghosez et *al.*¹⁹² qui, par addition d'un groupement diméthylamino sur la position 1-N des 1-azadiènes, ont augmenté leur caractère électrophile, et ainsi, leur réactivité. Le groupe de Ghosez a synthétisé des produits de type aza-antraquinones, avec des rendements de 65% (Schéma II. 87).

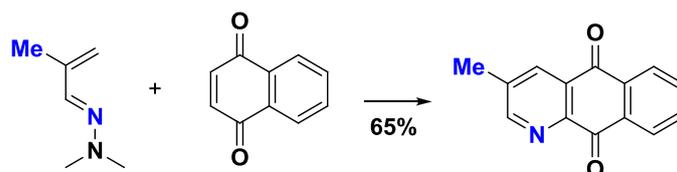


Schéma II. 87

En général, les rendements des réactions d'aza-Diels-Alder entre des 1-azadiènes et des quinones ou des 1,4-naphtoquinones sont bons, voire très élevés (Schéma II. 88)¹⁹³.

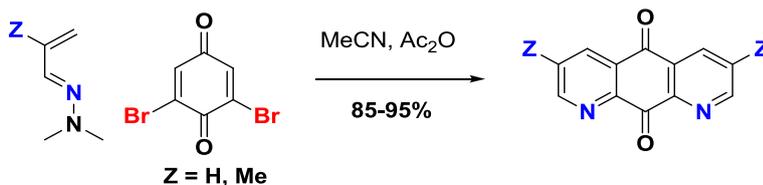


Schéma II. 88

Néanmoins, lorsque cette réaction est spécifiquement utilisée pour la synthèse de 5- et 8-aza-ménadiones, les rendements chutent dramatiquement autour de 8% (Schéma II. 89).¹⁷⁶

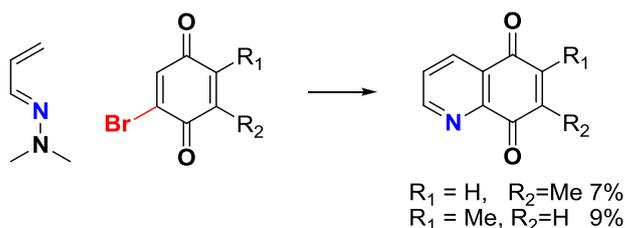


Schéma II. 89

Ce travail réalisé entre l'équipe et le groupe de C. Morin à Grenoble avait permis cependant de révéler cette série d'aza-ménadiones comme des équivalents des ménadiones avec des excellentes propriétés oxydantes des GR dans les tests d'inhibition enzymatique. C'est pourquoi, nous avons décidé de travailler cette HDA, dans l'espoir de pouvoir optimiser ces rendements.

V.4.3. Travaux précédents¹⁹⁴

Ce travail d'exploration a été développé au laboratoire par le Dr. Don Antoine Lanfranchi. Il a permis, encore une fois, de démontrer que si l'on réfléchit au mécanisme de réaction il est possible d'améliorer le rendement dans des conditions très simples. Le projet a été initié par l'étudiant en master, Benoît Bertrand, sous la supervision de Don Antoine Lanfranchi, et a permis d'obtenir les 12 premières aza-NQ. Comme premier travail de thèse, j'ai complété la série afin d'évaluer les relations structure-activité.

Mécanisme réactionnel

Comme il est montré sur le Schéma II. 90, la réaction d'aza-Diels-Alder (à différence de la cycloaddition entre bromoquinones et de méthyl-1,3-diènes, (cf: **Chap. II V.3.1**) est une réaction de type domino, car, une fois que le cycloadduit est formé, l'HBr et la Me₂NH s'éliminent spontanément *in-situ* pour générer les **azaménadiones one-pot**.

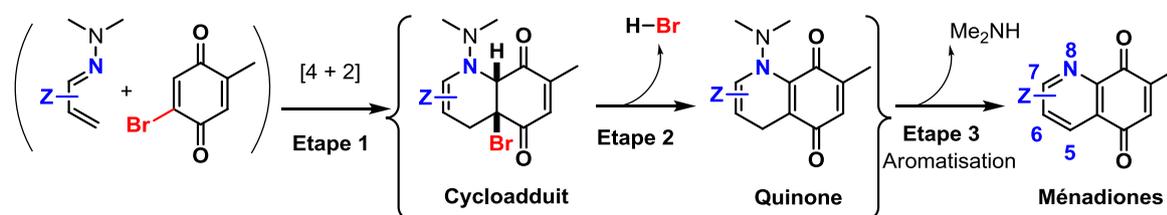


Schéma II. 90

Cette Me₂NH libérée provoque des réactions parasites responsables des fortes chutes du rendement (Schéma II. 91). En effet, étant donnée qu'elle peut être considérée comme une base forte (pK_a= 10.77), elle est capable de déprotoner le méthyle quinonique pour former l'intermédiaire quinone méthylène (**étape a**).⁸⁴ Cette dernière peut subir des réactions de dimérisation, polymérisation ou d'addition de nucléophiles. De surcroit, les bases amines peuvent s'additionner aux doubles liaisons quinoniques (**étape b**).

L'utilisation d'anhydride acétique

Afin d'éviter ces réactions parasites, le Dr. Don Antoine Lanfranchi a introduit un excès de Ac₂O (15-20 éq), pour piéger la Me₂NH libérée (Schéma II. 91, **étape c**). Des signaux caractéristiques de l'acétamide dans les RMN du brut réactionnel ont été observés, prouvant ainsi ce mécanisme. Ces nouvelles conditions de réaction ont ainsi permis une nette amélioration des rendements (de 7-9% à 32-45%)

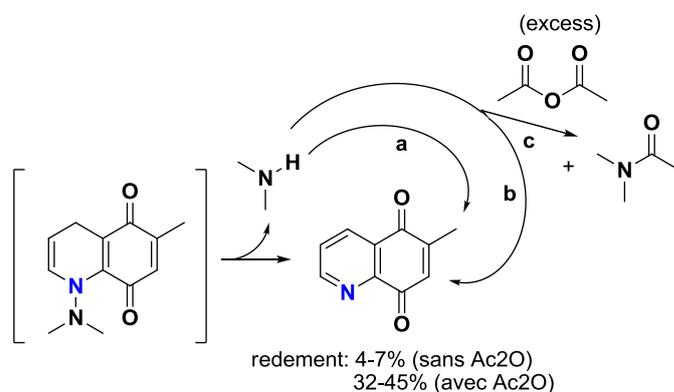


Schéma II. 91

Synthèse d'aza-menadiones :

Avec ce protocole amélioré, j'ai pu ainsi réaliser la synthèse de quatre aza-ménadiones par réaction d'aza-Diels-Alder entre les azadiènes **125** et **126** et les bromoquinones **87** et **92** avec des rendements corrects (Schéma II. 92).

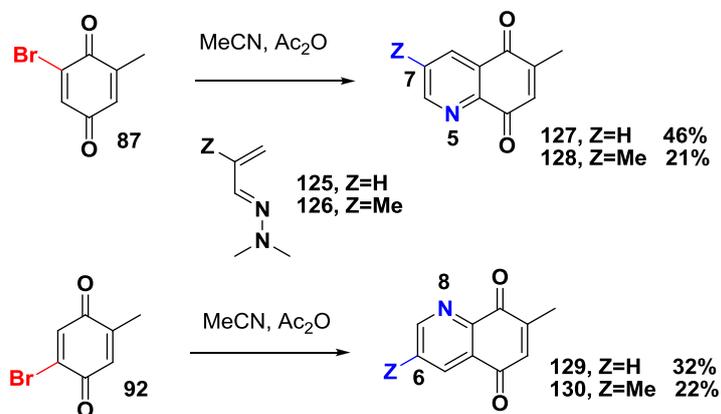


Schéma II. 92

Synthèse d'aza-NQ :

Ces aza-ménadiones ont été ensuite transformées en **aza-NQ** par addition benzylique radicalaire sous les conditions de Kochi-Anderson :

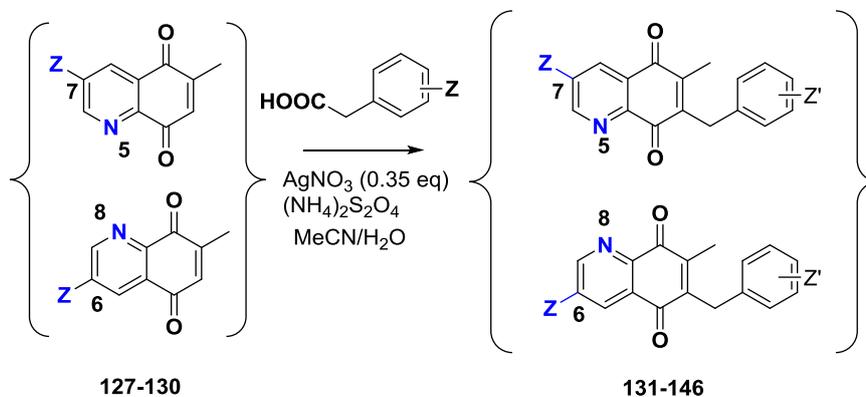
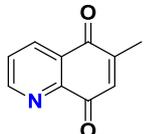
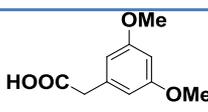
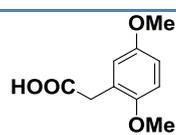
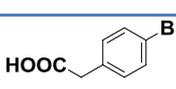
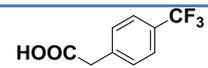
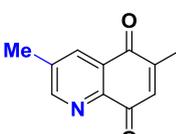
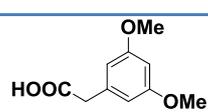
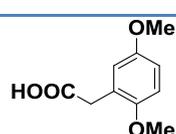
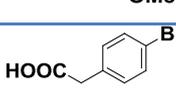
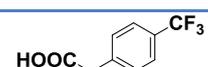
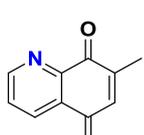
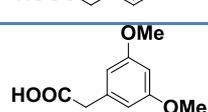
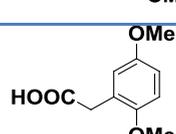
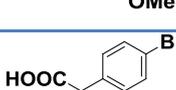
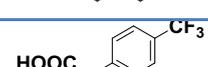
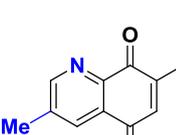
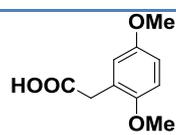
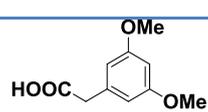
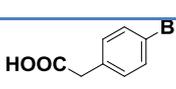
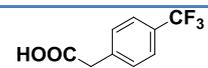


Schéma II. 93

L'ensemble de ces travaux sur les aza-ménadiones et **aza-NQ** a été publié dans ma première publication de thèse : *Org. Biomol. Chem.* (2012) 10, 6375-6387, avec le titre: *Synthesis and biological evaluation of 1,4-naphthoquinones and quinoline-5,8-diones as antimalarial and schistosomicidal agents* (en annexe).¹⁹⁴

composé	Produit de départ		rendement
	azaménadione	acied phénylacétique	
131			20%
132			48%
133			45%
134			50%
135			49%
136			41%
137			57%
138			15%
139			55%
140			45%
141			33%
142			51%
143			50%
144			35%
145			58%
146			50%

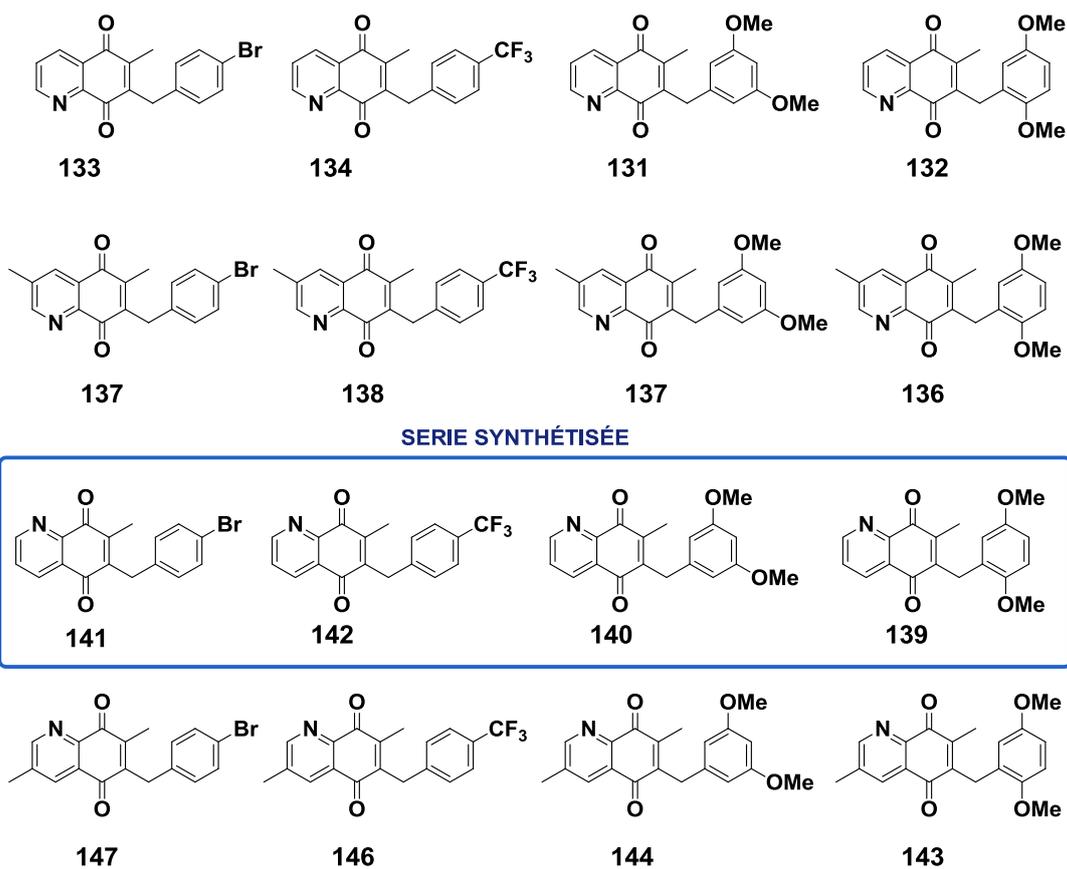


Schéma II. 94

V.5 Synthèse d'une possible prodrogue : Ψ -NQ. DA3

L'intérêt pharmacologique des prodrogues¹⁹⁵

Le terme prodrogue a été définie par Adrien Albert en 1958 d'une façon simple et claire.¹⁹⁶ Ce sont des composés, inertes pharmacologiquement, qui après avoir subi une ou plusieurs transformations *in vivo* (chimiques ou enzymatiques), libèrent leur métabolites actifs. En général, elles sont développées pour améliorer la solubilité, et ainsi la biodisponibilité dès l'absorption, et la stabilité des molécules¹⁹⁷.

Les pseudo-NQ comme molécules prodrogues

Les **NQ** dont l'aromaticité serait « cassée » par l'introduction d'un méthyle angulaire en **4a** ou **8a** (Schéma II. 95) formerait des structures que nous avons baptisées « pseudo-NQ » (Ψ -NQ).

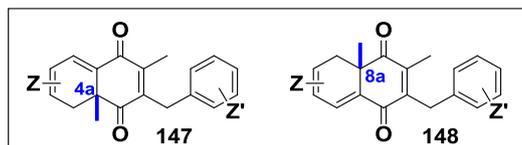


Schéma II. 95

Pourquoi s'intéresser à ces « presque » **NQ** ? En se basant sur les travaux avec des inhibiteurs, en série stéroïde¹⁹⁸, de cytochromes P450 impliqués dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes (ex: les aromatasés), le Dr. Elisabeth Davioud-Charvet a émis l'hypothèse qu'une Ψ -NQ pourrait s'aromatiser *in vivo* régénérant ainsi une **NQ**.

Cet effet prodrogue postulé ne pourrait être révélé que si la Ψ -NQ subit une oxydation de son méthyle angulaire qui mènerait à l'aromatisation (Schéma II. 96). Cette réaction serait catalysée par l'hème libéré dans la vacuole digestive du *P. falciparum* lors de la dégradation de l'hémoglobine. Ainsi, le méthyle angulaire serait oxydé en formyle pour ensuite être éliminé par une deuxième oxydation et conduire spontanément au produit aromatique, à savoir la **NQ** selon le mécanisme indiqué sur le Schéma II. 96.

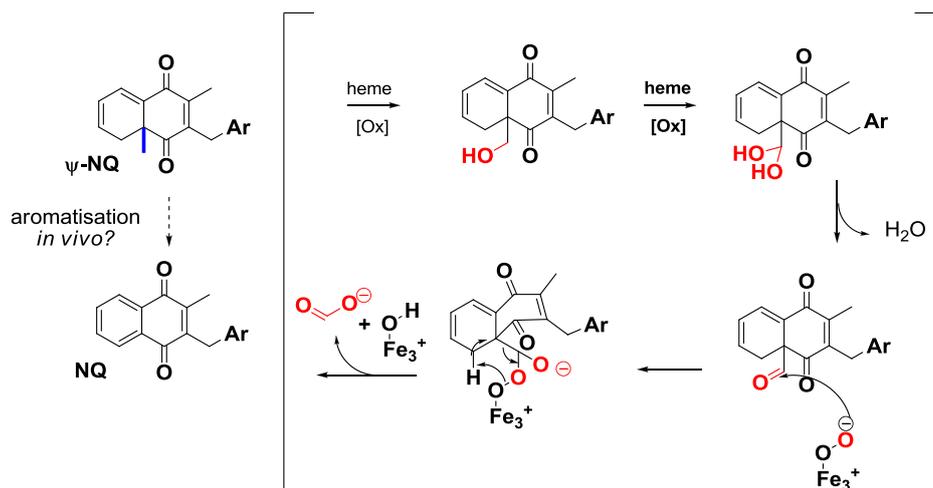


Schéma II. 96

Ce genre d'aromatation est bien connu en biologie, citons l'exemple de la transformation de la testostérone en estradiol catalysée par une aromatasase ayant un hème comme groupement prosthétique^{199,200} (Schéma II. 97).

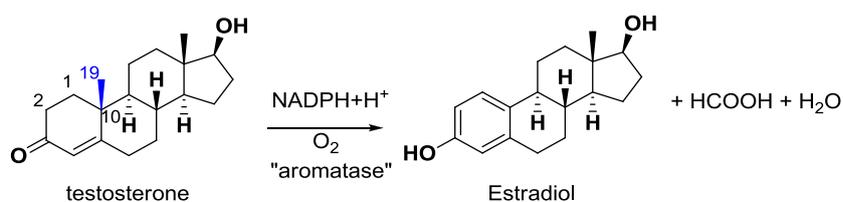


Schéma II. 97

De plus, de récents travaux ont montré que la perte de planéité d'une molécule aromatique améliore sa solubilité²⁰¹. Il n'est donc pas impossible que les ψ -NQ soient plus solubles en milieu biologique que leurs analogues aromatiques NQ.

V.5.1. Synthèse de structure de type ψ -NQ dans la littérature

Dans le cas des ψ -NQ, la présence d'un centre chiral (dû au méthyle angulaire en 4a ou 8a) fait apparaître un nouveau degré de liberté à contrôler : l'énantiosélectivité. Des structures de ψ -NQ ne sont pas décrites dans la littérature. Néanmoins, des synthèses de structures de type ψ -ménadiones ont été réalisées par réaction de Diels-Alder à partir de quinones boroniques et de sulfinylquinones.

Un auxiliaire comme $\text{B}(\text{OH})_2$ donnera des (\pm) ψ -NQ racémiques, alors que l'utilisation d'un sulfoxyde chiral énantio pur devrait offrir la possibilité de faire des ψ -NQ énantio pures dextrogyre (+) ψ -NQ ou lévogyre (-) ψ -NQ, suivant la chiralité sur le sulfoxyde (*R* ou *S*).

1) Les sulfinylquinones

Lanfranchi & Hanquet.²⁰² utilisent la chimie des sulfinylquinones pour synthétiser des structures de type **Ψ -ménadiones** asymétriques avec des excès énantiomériques très élevés (Schéma II. 98)

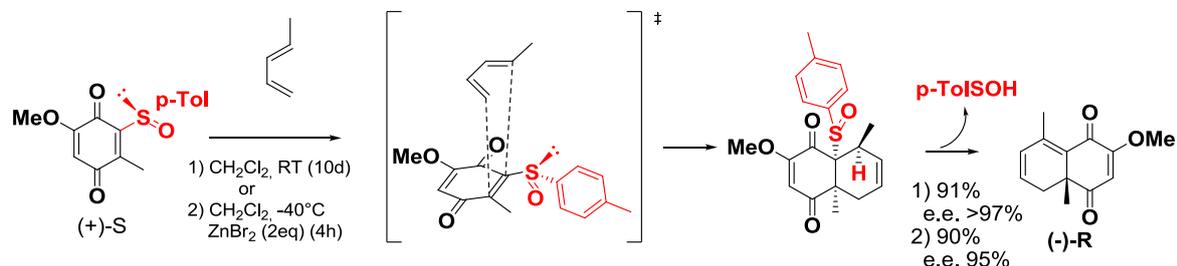


Schéma II. 98

2) Les quinones boroniques

Redondo et *al.*¹⁵⁸ décrivent l'utilisation du groupement boronique comme auxiliaire pour synthétiser une « **Ψ -ménadione**» racémique. En tant que diénophiles, les quinones boroniques sont plus réactives que les sulfinylquinones. Cette remarquable réactivité est due à une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'acide boronique et le carbonyle quinonique (Schéma II. 99).

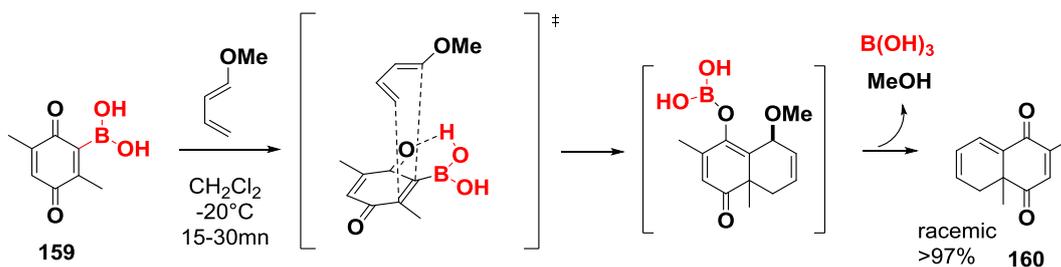


Schéma II. 99

V.5.1. Rétrosynthèse

Le Schéma II. 100 résume la rétrosynthèse des **Ψ -NQ** énantiopures ou racémiques à partir de sulfinylquinones des quinones boroniques. Ces dernières sont synthétisées à partir du précurseur commun **153**.

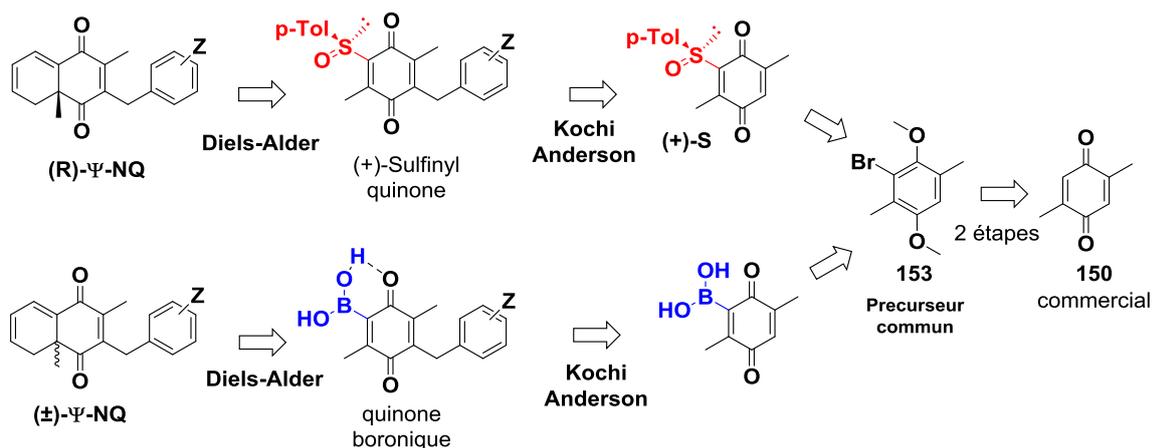


Schéma II. 100

Synthèse du précurseur commun 153

Le précurseur commun **153** est synthétisé en 3 étapes à partir de la 2,5-diméthylquinone commerciale **150**. Tout d'abord, la bromation de cette dernière permet d'obtenir la bromoquinone **151** avec de bons rendements, qui est ensuite réduite en dihydroquinone **152** par le SnCl_2 dans l'éthanol, et aussitôt protégée sous forme de diméthoxydihydroquinone **153** avec un rendement du 75% selon la procédure de Eistert *et al.*²⁰³.

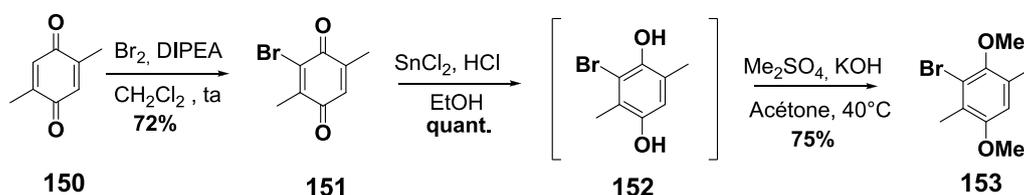


Schéma II. 101

V.5.2. Travaux précédents : Synthèse de sulfanylquinones

Synthèse de la sulfanylquinone 157

Comme dans le subprojet précédent, le Dr. Don Antoine Lanfranchi et l'étudiant Benoit Bertrand ont commencé à développer ce projet. Comme il pourrait sembler plus logique, en premier lieu, nous avons décidé d'utiliser l'auxiliaire sulfoxyde car il devrait permettre d'obtenir les Ψ -NQ énantiomériquement enrichies. À partir du précurseur commun **153**, le groupement sulfynyle est introduit par le sulfinate de menthyle selon la procédure décrite par Andersen *et al.*²⁰⁴, pour former la 1,4-diméthoxyhydroquinone **155**. Cette dernière est ensuite oxydée par le CAN en sulfanylquinone **156** selon le protocole de Carreño *et al.*²⁰⁵. La réaction radicalaire sous les conditions de Kochi-Anderson permet d'obtenir la sulfanylquinone **157** avec un rendement de 31%.

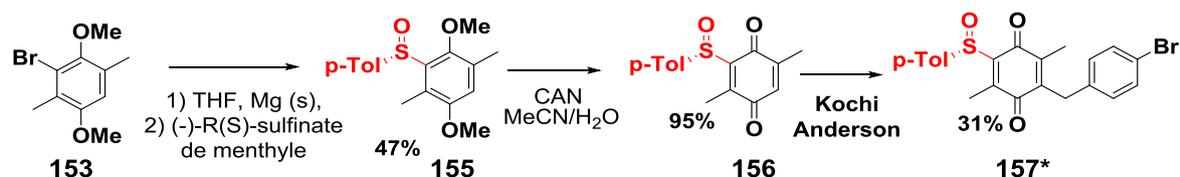


Schéma II. 102

* pas décrit

 Synthèse de la Ψ -NQ **158** à partir de la sulfanylquinone **157**

Malheureusement cette sulfanylquinone s'est avérée incapable de subir une cycloaddition avec différents diènes et ce dans de nombreuses conditions ne nous permettant pas d'obtenir des Ψ -NQ énantiomériquement enrichies (Schéma II. 103).

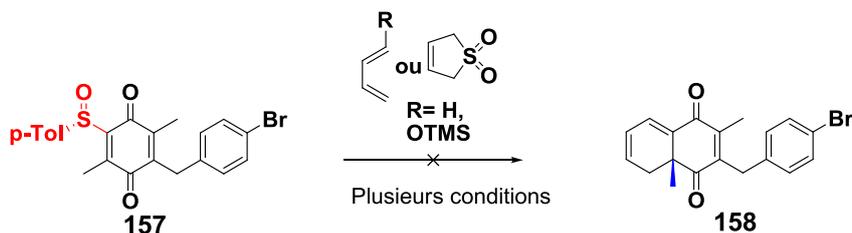


Schéma II. 103

Comme il est montré sur le Tableau 3 : L'utilisation du butadiène avec un acide de Lewis dans le CH_2Cl_2 donne le produit de départ (entrée 2) et avec le sulfolène dans le toluène à reflux (entrée 1) et le 1-triméthylsilyl-1,4-butadiène dans le CH_2Cl_2 le produit se dégrade complètement (entrée 3).

Entrée	Réactifs	Conditions	Rendement
1	1,3-butadiène (excès), ZnBr_2 , CH_2Cl_2	6 hrs at -40°C , 4 jour -15°C	Produit de départ
2	1-triméthylsilyl-1,4-butadiène, CH_2Cl_2	ta, 12 h	Dégradation
3	Sulfolène, tube sellé, toluène	125°C , 2 h 30 min	Dégradation

Tableau 3 : essais de réactions Diels-Alder

La non-réactivité de cette sulfanylquinone **157** pourrait peut-être s'expliquer par le fait que la chaîne benzylique va se situer dans la face opposée à celle occupée par le *p*-tolyle du sulfoxyde, créant ainsi un encombrement stérique sur les deux faces du diénophile.

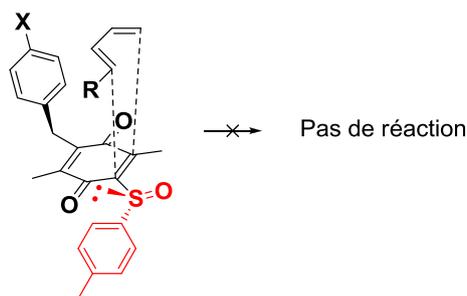


Schéma II. 104

V.5.3. Synthèse de Ψ -NQ à partir de quinones boroniques

Synthèse de la quinone boronique **160**

A partir du précurseur commun **153** nous introduisons le groupement boronique par échange halogène / métal à -78°C dans le THF à l'aide d'un équivalent de *n*-Butyllithium suivi du traitement du lithien par le $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$. Après hydrolyse acide nous obtenons **158** avec un 55% de rendement. Cette espèce est oxydée en quinone boronique **159** par le CAN dans un mélange $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ à 0°C ¹⁵⁸. Malheureusement, les conditions radicalaires de la réaction de Kochi-Anderson n'ont pas été compatibles avec cette quinone boronique et nous n'avons pas pu obtenir la quinone boronique finale désirée (Schéma II. 105).

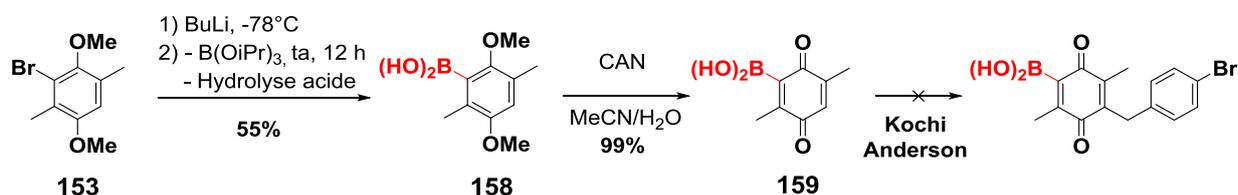


Schéma II. 105

Ce résultat n'est pas surprenant si nous tenons compte des travaux du groupe de Baran (publiés quelques mois après nos essais)²⁰⁶ qui décrivent l'addition radicalaire des arylboroniques sur des quinones en utilisant les conditions de Kochi-Anderson (Schéma II. 106).

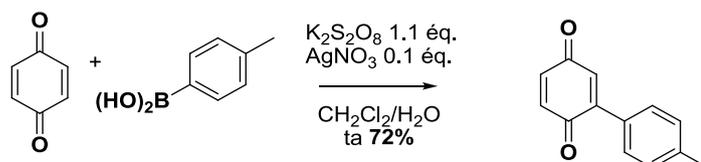


Schéma II. 106

Kochi-Anderson sur la Ψ -ménadione

Parvenus à ces résultats, nous avons décidé de revenir à « l'historique du laboratoire » et, de manière analogue à la synthèse de **NQ** à partir de ménadiones et d'acides phénylacétiques, pourquoi ne pas essayer la benzylation radicalaire sur la Ψ -ménadione ?

Avec cet objectif en tête, nous avons synthétisé la Ψ -ménadione **161** par réaction de Diels-Alder entre la quinone boronique **159** et le 1-méthoxy-1,3-butadiène selon le protocole décrit par Redondo *et al*¹⁵⁸. Malheureusement, cette dernière se dégrade lors de la réaction.

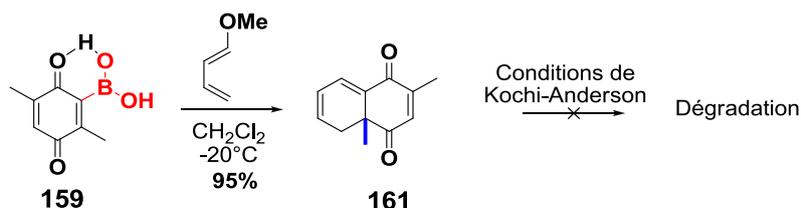


Schéma II. 107

« Changement de la séquence réactionnelle »

Afin de pouvoir contourner l'incompatibilité des conditions de Kochi-Anderson avec le groupement boronique, nous avons inversé la séquence réactionnelle en introduisant en premier la chaîne benzylique et en second, le groupement boronique comme il est montré sur la rétrosynthèse ci-dessous :

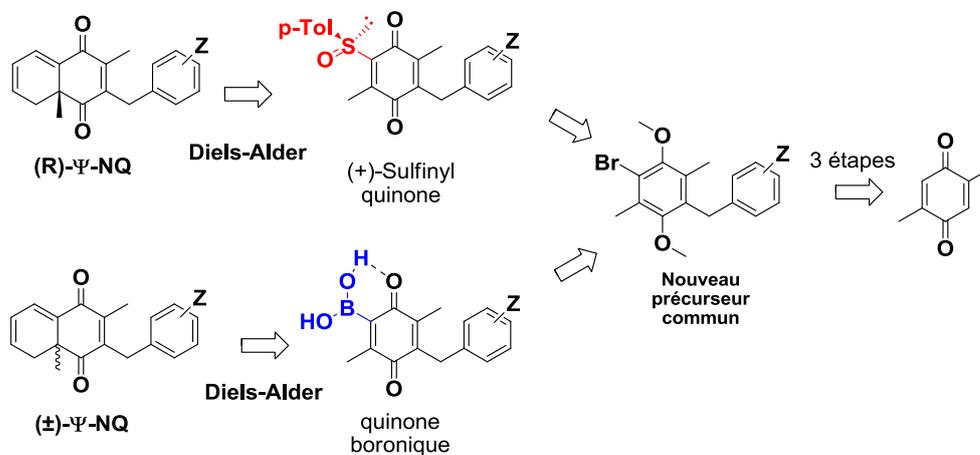


Schéma II. 108

Synthèse du précurseur commun 166:

Nous avons ainsi synthétisé un « nouveau précurseur » **166**, selon la séquence réactionnelle indiquée sur le Schéma II. 109, avec un rendement global de 55%

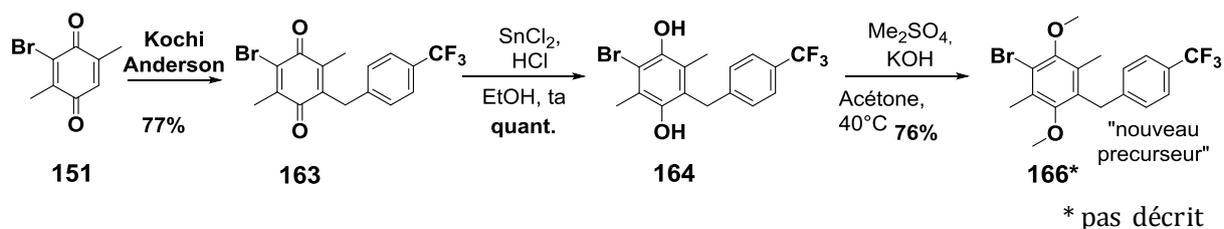


Schéma II. 109

Synthèse de la quinone boronique **168**.

A partir de ce précurseur, nous avons synthétisé la 1,4-diméthoxydihydroquinone boronique **167** en utilisant les conditions décrites pour **156**. L'oxydation déméthylante de **167** avec du CAN à 0°C a donné le mélange 2 : 1.5 de quinone boronique et du produit issu de la dimérisation de la quinone. Ces deux produits sont facilement séparables par précipitation de la quinone boronique dans le CH₂Cl₂ (Schéma II. 110).

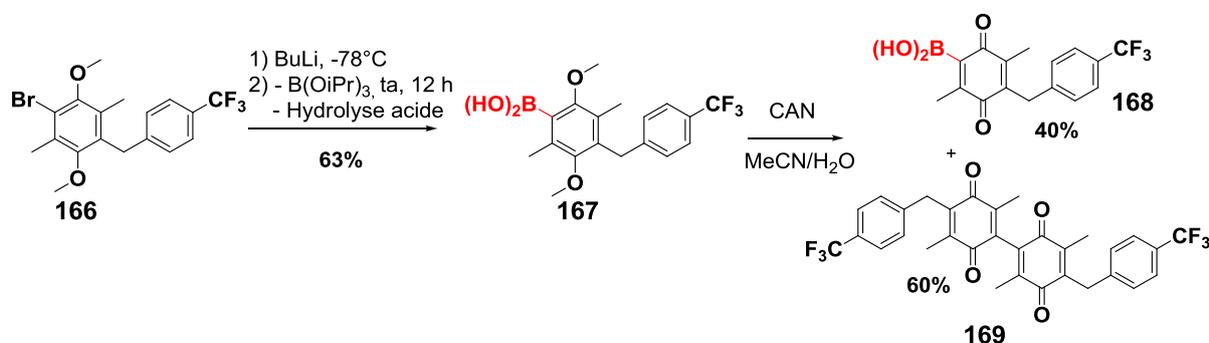


Schéma II. 110

Veguillas et *al.*²⁰⁷ décrivent l'obtention du dimère **171** lors de l'oxydation de **170** avec du CAN *via* un couplage radicalaire oxydatif (Schéma II. 111).

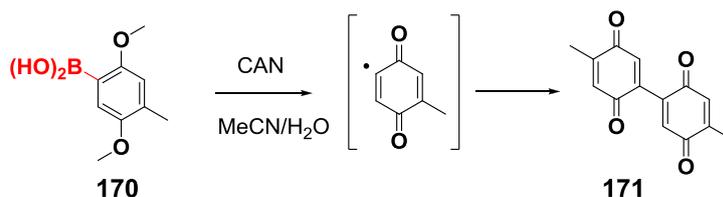


Schéma II. 111

Diels-Alder entre la quinone **168** et le diène **172**

La réaction de Diels-Alder entre la benzyle quinone boronique **168** et le 1-méthoxy-1,3-butadiène **172** nous a enfin permis d'obtenir la 4a-(±)- Ψ -NQ **173** avec un temps de cycloaddition très rapide : ~2h et un très bon rendement (Schéma II. 112).

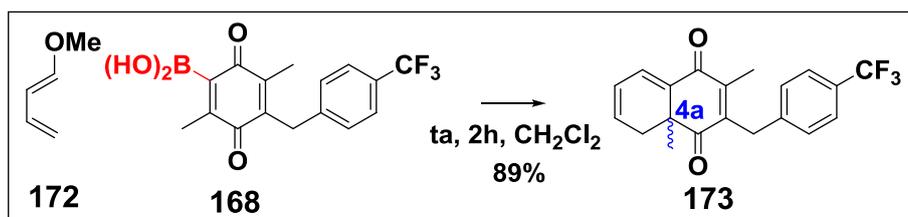


Schéma II. 112

La synthèse de la 4a-(±)-Ψ-NQ **173** a été réalisée en 6 étapes à partir de la 2,5-diméthylquinone commerciale **150** avec un rendement total de 15%.

V.6. La « stratégie Diels-Alder » face aux objectifs chimiques (OC) fixés

La « stratégie Diels-Alder » nous a permis de répondre à tous les objectifs fixés (OC):

1) Les précurseurs communs

La première grande différence par rapport à la « stratégie naphтол » est l'utilisation de seulement deux précurseurs communs (pour les voies **DA1** et **DA2**), de plus le groupement **Z** n'est pas introduit en début de synthèse (objectif **OC3**).

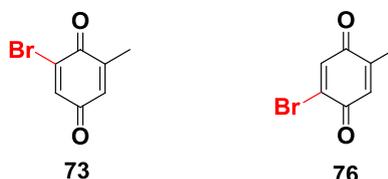


Schéma II. 113

2) Introduction d'éléments fonctionnels (DA1)

La voie **DA1** répond correctement aux deux premiers objectifs fixés **OC1** (régiocontrôle) et **OC2** (diversité fonctionnelle de **Z**) en nous permettant d'obtenir des ménadiones en 1 et 2 étapes. Cet aspect pragmatique est en accord avec les demandes de la chimie médicinale (objectif **OC6**). Ainsi, nous avons synthétisé 15 ménadiones et 15 **NQ** substituées :

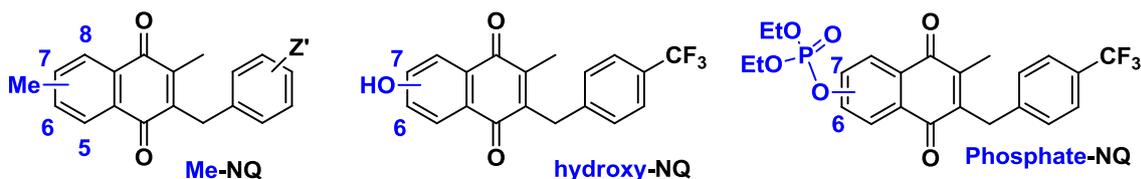


Schéma II. 114

3) Introduction d'éléments structuraux (DA2 et DA3)

Mais surtout elle nous a permis d'introduire des éléments structuraux au sein du noyau NQ et ainsi de synthétiser 16 **aza-NQ** par la voie DA2 (objectif OC4) et une **pseudo-NQ** par la voie DA3 (objectif OC5) :

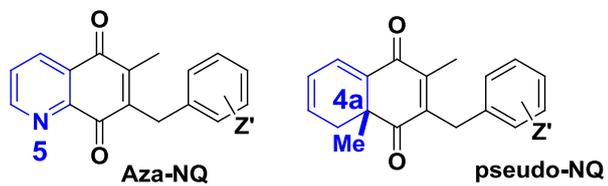


Schéma II. 115

VI. CONTROLE DE LA « PARTIE EST » des NQ

La plateforme de synthèse a permis de synthétiser 53 nouvelles NQ et aza-NQ en contrôlant la position et la nature du groupement **Z** sur la « partie ouest » des NQ. Il paraissait somme toute logique de savoir s'il serait possible de faire de même avec la « partie est » de ces dernières, à savoir : 1) peut-on remplacer le groupement méthyle par d'autres substituants **R** ; 2) est-il envisageable d'utiliser des dérivés d'acides benzoïques à la place d'acides phénylacétiques pour introduire la partie benzylique des NQ (Schéma II.116)

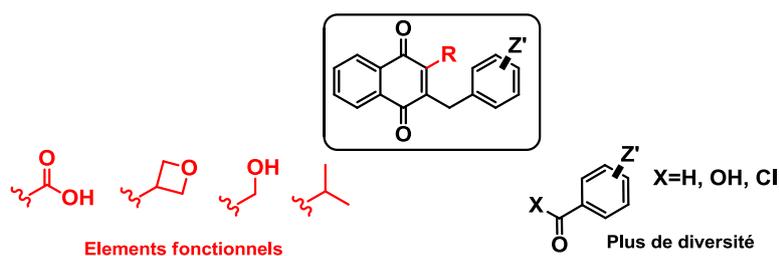


Schéma II. 116

Pour ce faire, nous avons établis des nouveaux objectifs chimiques **OC'X** :

- OC'1.** Contrôler la nature des groupements «**R**» : diversité fonctionnelle maximale (oxétane, méthylènehydroxy etc...)
- OC'2.** « Introduire » le groupement «**R**» le plus tardivement possible dans la synthèse.
- OC'3.** Synthèses courtes, avec des rendements élevés
- OC'4.** Substituer les acides phénylacétiques par des benzaldéhydes ou des dérivés d'acides benzoïques... beaucoup moins onéreux, et surtout, beaucoup plus nombreux commercialement. Cette grande diversité pourrait ouvrir la porte à des décorations benzyliques

Pour accomplir ces quatre objectifs, nous avons exploré une nouvelle route que nous avons baptisée : la voie « tétralone express ».

IV.1. La voie « tétralone express »

Comme son nom l'indique, cette nouvelle voie tétralone permettrait de synthétiser des **NQ** à partir de tétralones et de benzaldéhydes commerciaux (Schéma II. 117). Cette voie permettrait de créer des analogues des NQ en position 2.

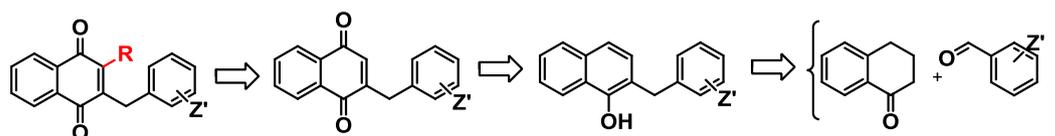


Schéma II. 117

Synthèse envisagée : la desméthyl-**NQ**, analogue de la tête de série antipaludique *P-TM29*

La condensation entre l' α -tétralone **175** et le *p*-trifluorobenzaldéhyde donnerait la benzylidène-tétralone **177** qui serait transformé en benzyl-naphtol **178** par isomérisation de la double liaison. Cet α -benzyl-naphtol serait ainsi oxydé en desméthyl-*P-TM29* **179**. De surcroît, il serait peut-être possible de réaliser soit la condensation-aromatisation soit l'aromatisation-oxydation *one-pot*. Cette synthèse permettrait de raccourcir la voie tétralone à 4, voir 3 étapes (Schéma II. 120).

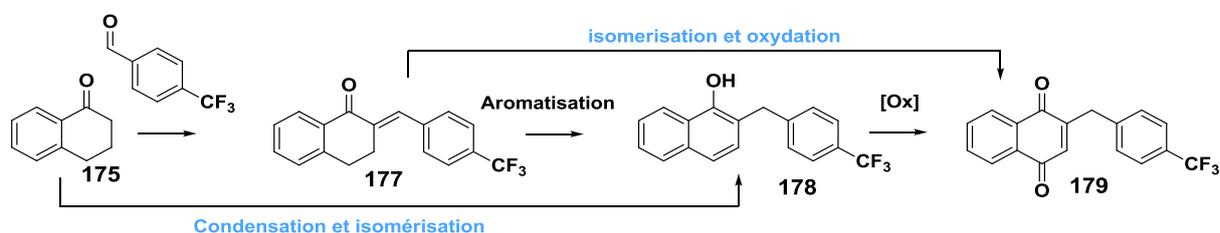


Schéma II. 118

ETAPE 1 : Condensation (et isomérisation) entre l' α -tétralone **175** et le benzaldéhyde **176**

La réaction de condensation entre la tétralone et le 4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde en milieu basique (*t*-BuOK (1.1 éq) dans le *t*BuOH) selon les conditions décrites par Martínez et *al.*²⁰⁸, nous a permis d'obtenir le produit **178** de condensation + isomérisation avec 15% de rendement. Par contre, avec les conditions décrites par Batt et *al.*²⁰⁹ (1.1 éq de KOH dans l'éthanol) nous obtenons le produit **177** avec un rendement quantitatif (Schéma II. 119).

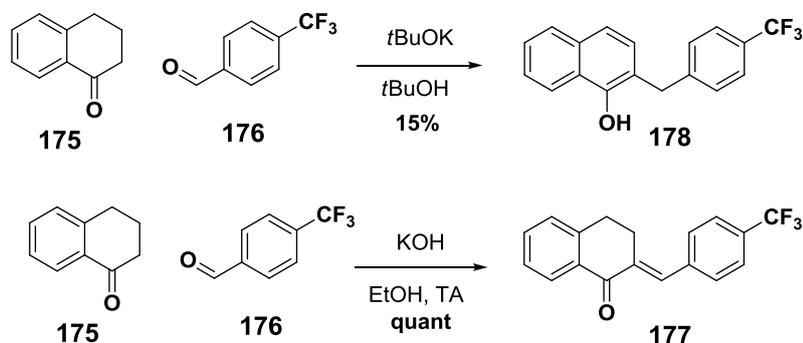


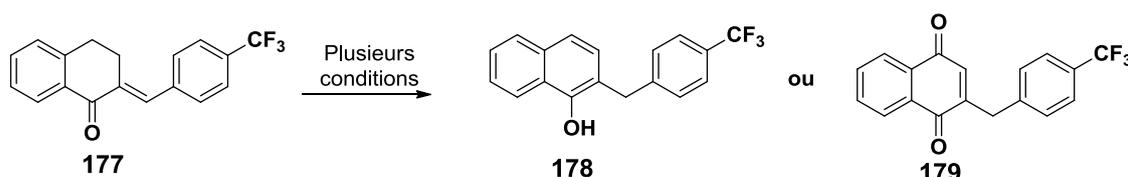
Schéma II. 119

ETAPE 2 : Isomérisation de **177** en α -naphtol (et oxydation)

Pour réaliser l'étape d'isomérisation de **177** en **178** ou d'isomérisation + oxydation en 1,4-naphtoquinone **179** (Schéma II.120) de nombreuses conditions ont été testées (Tableau 4) :

Les tentatives d'isomérisation en milieu acide (TFA²¹⁰), en milieu basique *t*-BuOK²¹¹ et en conditions oxydantes (DDQ, MnO₂, AgO, CrO₃...) n'ont donné aucun résultat positif (Tableau 4) au laboratoire.

Finalement nous avons testé deux catalyseurs métalliques qui sont généralement utilisés pour isomériser des doubles liaisons exocycliques doubles liaisons endocycliques^{212,213} : le RuCl₃ et le RhCl₃ dans l'éthanol à reflux. Seul le trichlorure de rhodium nous a permis d'obtenir le benzylnaphtol **177** avec de très bons rendements (Tableau 4, entrée 10).



	Conditions	Rendement		Conditions	Rendement
1	TFA, DCM, 12h, ta	0%, Produit de départ	6	CuCl ₂ , 5 éq, DCM, ta, 48h	0%, Produit de départ
2	tBuOK, DMSO, 12h, ta	0%, Produit de départ	7	MnO ₂ , 5 éq, DCM, ta, 48h	0%, Produit de départ
3	Trimethylphenol, TFA, 90°C, 24h	0%, Produit de départ	8	Ag ₂ O, 16 éq, HNO ₃ 6M, Dioxane, ta	0%, Produit de départ
4	CrO ₃ , eau, AcOH, 90°C, 12h	0%, Produit de départ	9	RuCl ₃ , EtOH, 24h, reflux	0%, Produit de départ
5	DDQ, Dioxane, 24h, reflux	0%, Produit de départ	10	RhCl₃, (10% mol) EtOH, reflux, 6h	85%, 177

Tableau 4

ETAPE 3 : Oxydation de **178** en 2-benzyl-1,4-naphtoquinone

Finalement, la 1,4-naphtoquinone **179** est obtenue par oxydation avec du PIDA dans un mélange MeCN/eau avec un rendement de 85% (Schéma II.121)

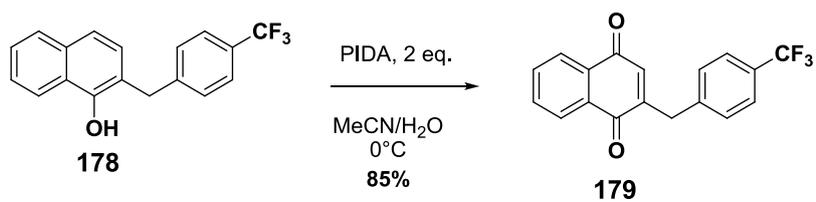


Schéma II. 121

SCHÉMA RÉACTIONNEL :

La 2-benzyl-1,4-naphtoquinone **179** a été obtenue en 3 étapes à partir de α -tétralone commerciale avec un rendement global de 72% (Schéma II. 122).

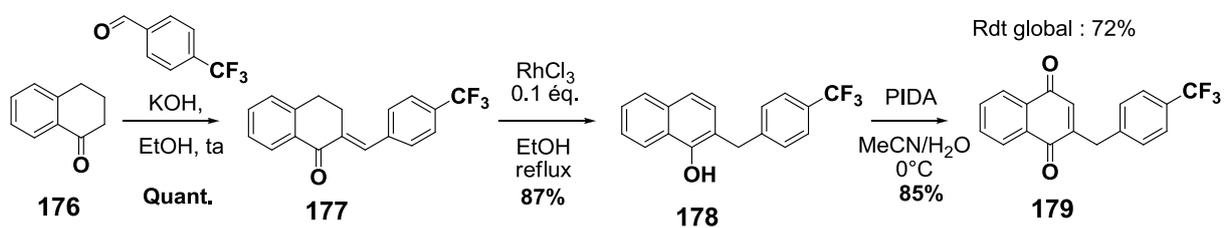


Schéma II. 122

IV.2. La voie tétralone express face aux objectifs fixés :

La voie tétralone express nous a permis d'accomplir tous les objectifs fixés : une synthèse rapide (3 étapes) avec un rendement élevé (72%) nous permet d'obtenir l'intermédiaire **179** (objectif **OC'3**). La voie tétralone express est une voie d'accès rapide et économique d'obtention de 1,4-Naphtoquinones diversement substituées. Elle présente plusieurs avantages qui sont exposés ci-dessus

1) Fonctionnalisation par réaction de Kochi-Anderson

Au-delà de la rapidité, des rendements élevés et de l'utilisation de produits moins chers, l'apport intéressant de cette nouvelle voie se trouve dans le fait d'introduire des groupements **R** en position 2 lors de la dernière étape (conditions de Kochi-Anderson²¹⁴) (objectif **OC'1**). Ainsi, pour la première fois, il nous est possible de synthétiser une seule « desméthylNQ » et de varier la substitution des **NQ** en positions 2 (Schéma II. 123). Afin de mettre à l'épreuve ce nouveau contrôle, nous avons introduit des substituants tels qu'un éthyle (2-Et analogue **180** du P-TM29) ou un méthylène-alcool (2-CH₂OH analogue **181** du P-TM29) (Schéma II. 123) (objectif **OC'2**).

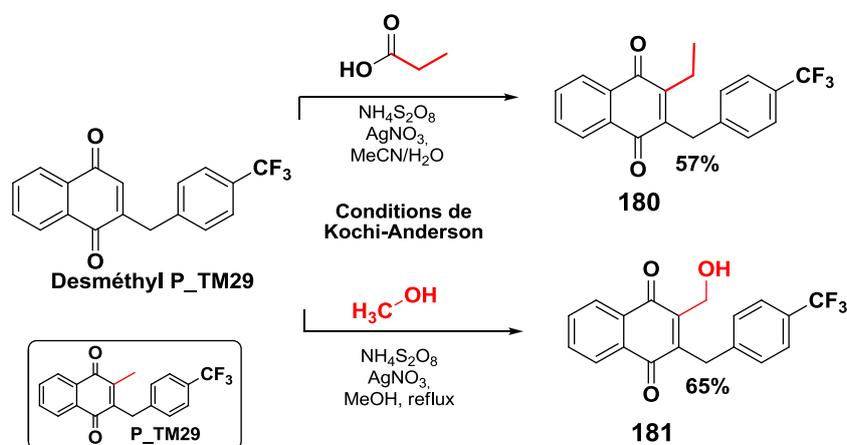


Schéma II. 123

Mécanisme d'introduction du MeOH

Le mécanisme de la réaction radicalaire²¹⁵ pour introduire un groupement méthylène hydroxyle, ne semble pas très évident. Tout d'abord, le cation-radical **182** est formé par le cation Ag²⁺, qui est réduit en Ag⁺. Après la perte du proton hydroxylique du radical cation du méthanol, une transposition-1,2 d'un proton du méthylène forme l'espèce radicalaire **184**, qui réagit avec la 1,4-naphtoquinone **179** (Schéma II. 124)

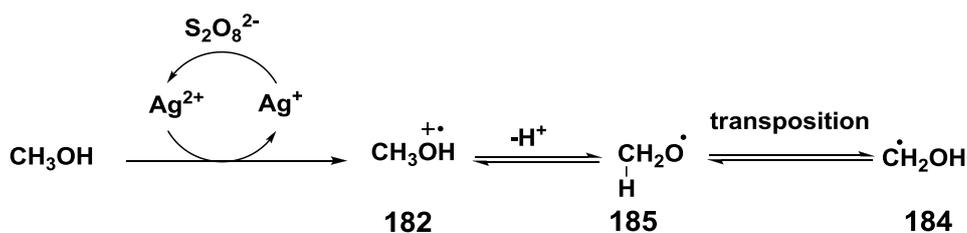


Schéma II. 124

2) Utilisation des benzaldéhydes à la place des acide phénylacétiques

L'un des avantages de cette voie est l'utilisation de benzaldéhydes pour introduire la partie benzylique (objectif **OC'4**). En effet, les benzaldéhydes sont moins chers que les acides phénylacétiques (ex: le 4-(Trifluorométhyl)benzaldéhyde coûte 3€/g alors que l'acide 4-(Trifluorométhyl)phényle acétique cout 40€/g chez Sigma Aldrich). De surcroit, ils sont aussi plus nombreux commercialement ce qui nous permet d'envisager l'incorporation de motifs benzyliques encore inédits comme par exemple un groupement pentafluorosulfanyle (-SF₅), ou une pyridine trifluorométhylée(-CF₃).

3) L'inversion de la position du substituant

Une caractéristique intéressante voit le jour lorsque l'on croise cette voie tétralone « express » avec la voie tétralone de la « stratégie naphтол ». Effectivement, il est possible, à partir d'une seule et unique tétralone, portant un groupement Z en position 6 ou 7, d'obtenir une inversion de la position de ce dernier sur la NQ finale (6-Z-NQ => 7-Z-NQ et *vice versa*. Par exemple, la 6-MeO tétralone coûte 45€/25 g (Sigma Aldrich) mais la 7-MeO-tétralone 217€/25 g, nous pouvons donc synthétiser à partir de la 6-MeO tétralone la 6-méthoxyménadione par la voie tétralone classique, et la 7-MeO tétralone par la voie tétralone express la 7-méthoxyménadione (Schéma II. 125). Cependant, la réaction de Kochi-Anderson en présence de radicaux methyl a été observée moins efficace qu'en présence de radicaux benzyles. L'optimisation de la réaction de Kochi-Anderson en présence d'acide acétique sera étudiée par l'étudiant doctorant, Liwen Feng, au cours de sa thèse.

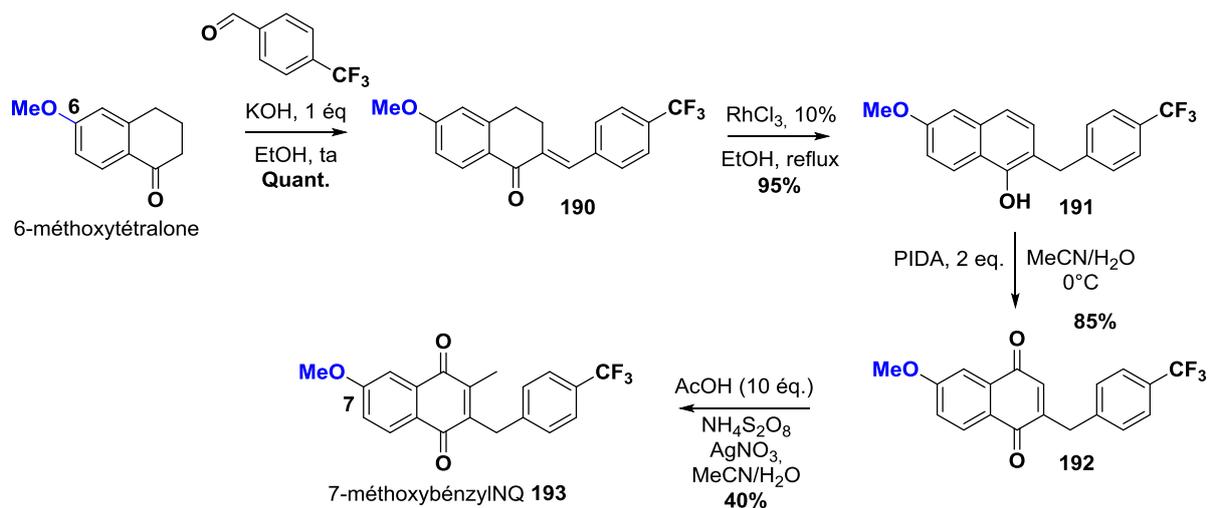


Schéma II. 125

De plus, cela nous permet d'envisager la synthèse des 6 et 7 azamenadiones à partir de la 6-aza- α -tétralone **187** (aisément préparable par oxydation de la tétrahydroquinoline). Ainsi, à partir de la même tétralone **187**, nous obtiendrions la 6-aza-NQ **188** en utilisant la voie tétralone «classique», et la 7-aza-NQ **189** grâce à la voie tétralone «express». (Schéma II. 126)

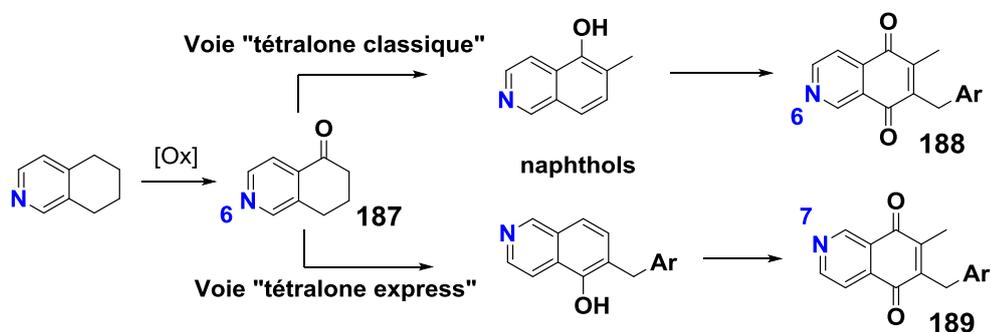


Schéma II. 126

Chapitre III

Propriétés rédox de 2-méthyl-1,4-naphthoquinones

Les structures chimiques des 1,4-naphtoquinones doivent permettre d'assurer des réactions d'oxydation-réduction réversibles et rapides. Afin d'assurer la réversibilité, la position 2 a été substituée par un groupement méthyl, empêchant ainsi la métabolisation de la double liaison C=C en position 2,3. De même, pour les molécules développées au sein de mon équipe d'accueil, la position 3 a été substituée par une unité benzylique, ce qui renforce les propriétés redox déjà décrites de ces 1,4-naphtoquinones et participe aux processus de bioactivation (dérivés 3-benzyl-1,4-naphtoquinone ou 3-BzNQ)

I. Etude spectrophotométrique

I.1. Préparation des solutions

Les composés à analyser, hormis la ménadione (2-méthyl-1,4-naphtoquinone, 99+%, Acros Organics) et la plumbagone (plumbagin, 99+%, Acros Organics), ont été synthétisés dans ce travail de thèse. Des pesées précises ont été réalisées dans des tubes Eppendorf (aliquote), afin d'obtenir un nombre de mol le plus proche de 10^{-5} . Pour chaque composé, le contenu de l'aliquote est ensuite solubilisé dans du DMSO de qualité spectroscopique (diméthylsulfoxyde, MERCK), puis la solution est introduite dans une fiole jaugée de 10 mL qui est complétée à niveau. Les solutions ont donc pour l'ensemble une concentration proche de 1 mM. Les pesées ont été réalisées au moyen d'une balance de précision (Mettler Toledo XA105 Dual Range 0.01/0.1 mg - 41/120 g)

I.2. Spectrophotométrie d'absorption UV-visible

Pour chacune des solutions préparées, nous avons effectué une mesure spectrophotométrique (absorption UV-visible). Pour mener à bien cet étude, deux spectrophotomètres d'absorption UV-vis ont été utilisés : un spectrophotomètre Agilent CARY 5000 series UV-vis-NIR et un spectrophotomètre Agilent CARY 50 Probe UV-vis. Les solutions utilisées possèdent une concentration d'environ 1mM. En assumant que le coefficient d'extinction molaire ϵ du chromophore 1,4-naphtoquinone a une valeur proche de 4000 à 5000 $M^{-1} cm^{-1}$, d'après la loi de Beer-Lambert ($A = \epsilon lC$), des cuves de trajet optique de 2 mm ont été utilisées afin que le chemin optique soit diminué physiquement et donc que les valeurs d'absorbance soient inférieures à 1. Cette procédure nous a permis de nous affranchir des problèmes de concentrations. Nous avons vérifié que dans ces domaines de concentration aucune association intermoléculaire ne pouvait avoir lieu. Cette étude nous a permis d'évaluer l'aptitude de la molécule électroactive à s'oxyder

ou à se réduire en tenant compte des transitions électroniques HOMO-LUMO (transitions π - π^* centrées sur le chromophore 1,4-naphtoquinone).

II. Etude électrochimique

II.1 Préparation du solvant

Une fiole jaugée de 250 mL a été remplie de DMSO (diméthylsulfoxyde, MERCK) puis a été dégazée par un flux d'argon pendant 30 min (passage par une cartouche Sigma Oxiclear afin d'éliminer les traces d'oxygène). 3.874 g de NBuPF_6 (hexafluorophosphate de tétra-n-butylammonium, 98%, Alfa Aesar) ont ensuite été dissous dans le DMSO dégazé dans une fiole de 100 mL. Cet électrolyte support de caractère inerte (ne réagit pas à l'électrode) est indispensable pour assurer le transport de matière (conduction de charge) par migration et permet de se placer dans un régime de diffusion pure. La solution finale obtenue est donc concentrée à 0.1 M en électrolyte support. Cette solution nous servira de solvant pour toutes nos expériences électrochimiques sur les ménadiones diversement substituées.

II.2 Préparation des solutions

Des pesées précises (aliquotes) de l'ensemble des composés à analyser ont été réalisées, afin d'obtenir un nombre de mole le plus proche de 10^{-5} moles. Pour chaque composé, le contenu de l'aliquote a été ensuite fraîchement solubilisé avant l'expérience dans du DMSO en présence de 0.1 M de $\text{n-Bu}_4\text{NPF}_6$, puis le tout a été introduit dans une fiole jaugée de 10 mL. Les solutions ont donc une concentration proche du mM.

II.3 Principe de fonctionnement

L'étude par voltampérométrie de nos ménadiones substituées a été réalisée grâce à un potentiostat/galvanostat (Radiometer Analytical MDE150/PST50) à température ambiante ($23 \pm 1^\circ\text{C}$). Ce dispositif est équipé d'une électrode de travail tournante (axe constitué de carbone vitreux, $s = 0.07 \text{ cm}^2$, rotation ajustable jusqu'à 1000 rpm) et contrôlé par le logiciel Voltmaster 4. L'électrode tournante fait intervenir trois modes de transports : diffusion, convection et migration. L'électrode tournante est l'une des premières méthodes capable de générer des courants stationnaires de diffusion. Le principe est basé sur le fait que la rotation d'un cylindre autour de son axe de symétrie entraîne sur son électrode disque un pompage du liquide dans lequel il est immergé. Ce mouvement hydrodynamique permet de contrôler l'épaisseur de la

couche de diffusion en fonction de la vitesse angulaire ω (rad s^{-1} ; $\gamma = 1,61 D^{1/3} \nu^{1/6} \omega^{-1/2}$, D = coefficient de diffusion, ν = viscosité cinématique, $\omega = 2f$ avec f = rpm).

Le montage, utilisé lors de nos expériences, comportait une cellule d'électrolyse (10 mL) munie d'un système à trois électrodes. La mesure du courant est réalisée entre la contre électrode (fil de platine) et l'électrode de travail (disque de carbone, $s = 0,07 \text{ cm}^2$). L'électrode de référence est une électrode de type Ag/AgCl (+ 205 mV/ENH)²¹⁶ remplie d'une solution en chlorure de potassium KCl (3 M). Afin de prévenir toute oxydation par l'oxygène dissous, les solutions ont été longuement dégazées à l'argon (phase de dégazage) et un flux de ce gaz a été maintenu à la surface du liquide durant les mesures (phase de léchage).

La voltammétrie est une méthode d'analyse électrochimique qui consiste à perturber l'état d'équilibre d'une solution en contrôlant la différence de potentiel entre deux électrodes spécifiques (électrode de travail et contre-électrode). La mesure du flux de courant résultant de la réduction ou de l'oxydation des composés présents en solution permet alors d'obtenir le profil (courbe transitoire $i = f(E)$) du potentiel en oxydation et en réduction. Ce profil nous permet de connaître le nombre d'électrons échangés, la réversibilité de la réaction rédox considérée, mais également le potentiel $E_{1/2}$ à mi-vague (dans le cas d'un processus réversible). Notons également que l'intensité du courant mesuré résulte de la compétition entre deux phénomènes : la vitesse de transfert électronique au sein de la réaction électrochimique qui a lieu à l'électrode et la vitesse de diffusion de l'espèce électrochimique réactive vers l'électrode. A température constante, les courants de convection sont inexistantes. La présence d'un électrolyte support annule l'influence du courant de migration. Comme la solution n'est pas agitée, la diffusion demeurera le seul mode de transfert de matière dans le milieu réactionnel. Pour nos ménadiones substituées, nous avons utilisé deux méthodes électrochimiques complémentaires: la voltammétrie cyclique (noté CV pour Cyclic Voltammetry) et la voltammétrie à ondes carrées (méthode impulsionnelle notée SWV pour Square Wave Voltammetry). Nous allons décrire brièvement le principe de ces deux techniques électrochimiques.

II.3.1 La voltammétrie cyclique (CV).

C'est une technique d'analyse électrochimique qui consiste à appliquer un balayage (variant linéairement au cours du temps, Figure 27) aller-retour du potentiel et à observer l'intensité qui en résulte (mesure des courbes $i = f(E)$ pour l'oxydation et la réduction du même composé). Cette technique permet, en particulier, d'étudier la rapidité de la réaction rédox en fonction du temps de mesure. C'est une technique plus qualitative que quantitative car beaucoup de paramètres dépendent du temps. Elle permet notamment de repérer rapidement des potentiels

approximatifs de réaction et de se renseigner sur la nature des réactions (chimique ou électrochimique, état physiques des espèces, degré de réversibilité...).

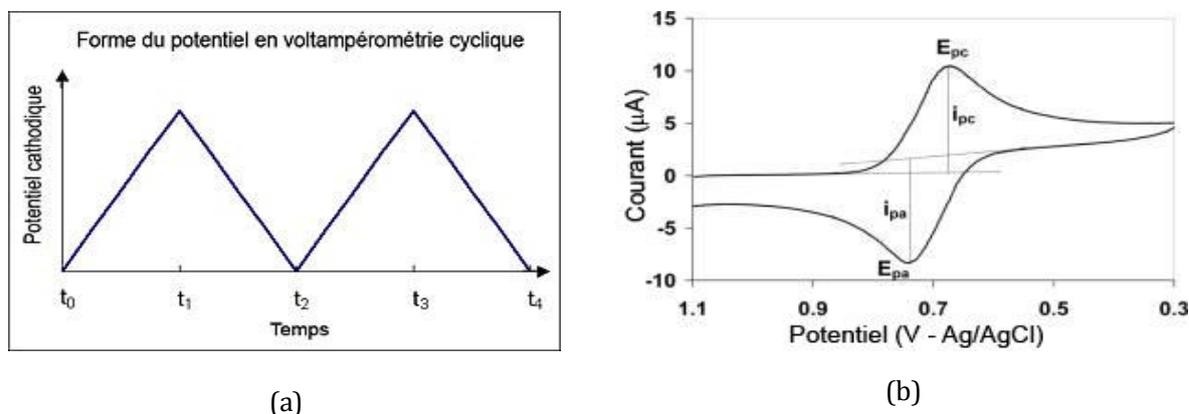


Figure 27. (a) Forme du potentiel en voltammétrie cyclique et (b) voltampérogramme cyclique d'une réaction réversible.

Les voltampérogrammes cycliques de nos ménadiones diversement substituées ont été enregistrés à différentes vitesses de balayage selon deux méthodes. La méthode "*interactive*" nous a permis d'enregistrer les voltampérogrammes pour des vitesses variables ($50 \text{ mV/s} < \nu < 300 \text{ mV/s}$). Cette méthode avait pour but d'étudier si le type de transport de matière induit par l'électrode tournante était bien limité par la diffusion. Dans notre cas, on veut vérifier que le transport de matière par la diffusion est prédominant en se basant sur les équations de Cottrell et de Randles-Sevcik ($i_p = (2.69 \times 10^5)n^{3/2}AD^{1/2}[\text{ménadione}]\nu^{1/2}$). La méthode "*Potential Cyclic Voltammetry*" nous a permis de faire une mesure plus précise des voltampérogrammes (la vitesse de balayage a été fixée arbitrairement à $\nu = 200 \text{ mV s}^{-1}$ pour tous nos substrats ménadiones) et a permis de déterminer les potentiels d'oxydation et de réduction des deux processus rédox centrés sur la partie électroactive 1,4-napthoquinone (Figure 28). Nous en avons déduit les potentiels à mi-vague $E_{1/2}$ ainsi que des informations sur la réversibilité de nos systèmes.

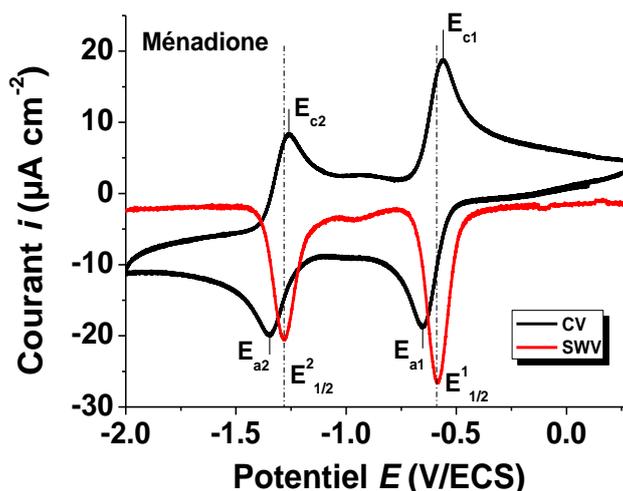


Figure 28. Spectre noir : spectre CV réversible de la ménadione. Spectre rouge. Spectre SWV de la ménadione.

II.3.2 Voltampérométrie à ondes carrées (SWV).

Les techniques à tension pulsée permettent d'augmenter le rapport courant faradique (réaction chimique)/courant capacitif (variation de charges inter-faciales ou courant électrique associé à la charge ou la décharge de la double couche électrochimique), et ainsi la sensibilité. En effet, après un changement instantané de potentiel, la décroissance du courant capacitif a lieu plus rapidement que la décroissance du courant faradique. La voltammétrie à onde carrée (SWV) est basée sur la combinaison d'une modulation d'onde carrée d'amplitude avec une rampe en escalier. Le motif de potentiel appliqué à l'électrode de travail est constitué d'un escalier de potentiel, de hauteur $|\Delta E|$ (de l'ordre de 5 mV), sur les marches duquel une impulsion de potentiel de durée Δt (de l'ordre de 20 ms) et d'amplitude constante, $|\Delta E|$ (de l'ordre de 50 mV), est superposée. L'impulsion de potentiel est appliquée au début de chaque marche de durée $2\Delta t$ (de l'ordre de 40 ms). Le signal mesuré est la différence entre les courants mesurés à la fin de chaque pulse montant et descendant de l'onde carrée. Le principal avantage de la SWV est qu'elle permet de varier le potentiel à des vitesses beaucoup plus élevées, et ainsi d'améliorer la sensibilité non seulement par une augmentation du rapport courant faradique/courant capacitif mais également par la réduction du temps de mesure. La réponse en courant est de type gaussien et le maximum du pic correspond au potentiel standard du couple rédox considéré (Figure 28). L'intensité du pic est proportionnelle à la concentration de l'espèce électroactive et des limites de détection aussi faibles que 10^{-8} M peuvent être atteintes. Cette méthode peut également nous permettre de déterminer le nombre d'électrons échangés au cours de la réaction (largeur à mi-hauteur $L^{1/2} = 3.52RT/nF$).

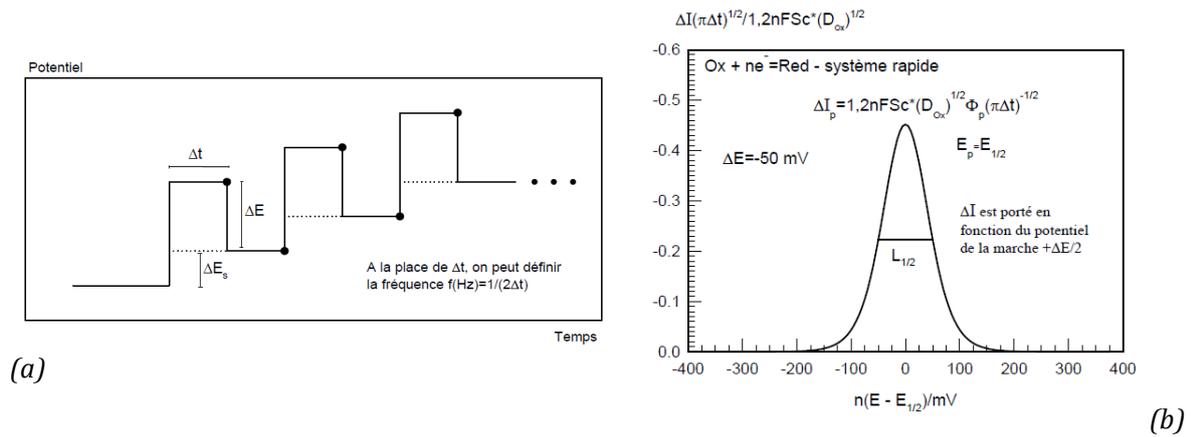


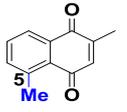
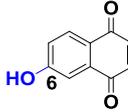
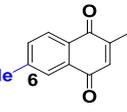
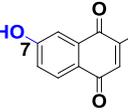
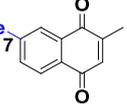
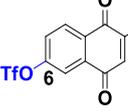
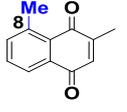
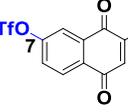
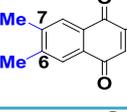
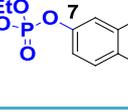
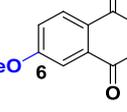
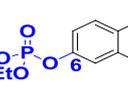
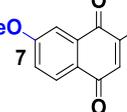
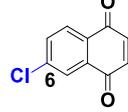
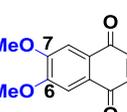
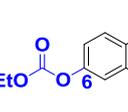
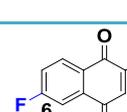
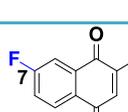
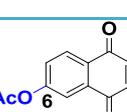
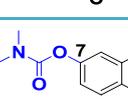
Figure 29. (a) Forme du potentiel en voltammétrie à ondes carrées et (b) spectre SWV d'une réaction réversible.

III. Résultats

III.1. Etudes spectroscopiques

Nous avons enregistré les spectres d'absorption UV-visible de l'ensemble des ménadiones substituées considérées dans ce travail. La concentration de l'ensemble des échantillons était de l'ordre du mM, ce qui nous incitait à utiliser des cuves optiques de 2 mm de trajet optique. Les transitions électroniques de plus faibles énergies observées dans la plupart des échantillons correspondent aux transitions π - π^* centrées sur le chromophore 1,4-napthoquinone (structure de type quinonoïde). Pour les composés hydroxylés (plumbagone, 6- et 7-hydroxy-ménadiones) ou méthoxylés (6- et 7-méthoxyménadiones et 6,7-diméthoxyménadione), nous avons pu observer une bande d'absorption supplémentaire de plus faible énergie qui a été attribuée à une bande de transfert de charge intramoléculaire (ICT) du substituant -OH ou -OCH₃ vers le noyau 1,4-napthoquinone.²¹⁷⁻²²⁰ Enfin, notons que les transitions π - π^* (centrées sur la partie benzène) ou n - π^* (carbonyles de la quinone ou substituants) sont, soit à des énergies plus fortes (transitions masquées par l'absorption du solvant DMSO), ou soit de plus faible intensité et masquées par les transitions π - π^* (1,4-NQ) ou ICT. Notons enfin que plusieurs études préliminaires n'ont pas permis de mettre en évidence d'associations intermoléculaires de nos 1,4-NQ en solution. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Propriétés spectrophotométriques (absorption, coefficient d'extinction molaire au maximum d'absorption) de l'ensemble des ménadiones substituées examinées dans ce travail. Solvant : DMSO, l = 2 mm, [1,4-NQ] ~ mM, T = 25.0 ± 0.2 °C.

N°	Compound	λ_{\max} (nm)	$\epsilon (\lambda_{\max})$ ($\times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	N°	Compound	λ_{\max} (nm)	$\epsilon (\lambda_{\max})$ ($\times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
	Ménadione	331	2.94		Plumbagone	411	3.76
84		348	2.45	104		394 338	1.93 1.47
92		335	2.76	105		393 338	2.18 1.63
82		338	2.82	106		317	3.04
90		347	3.15	107		318	2.97
93		345	2.92	115		327	2.78
10		383 330	1.86 2.06	114		326	2.71
11		382 321	1.70 2.22	15		327	2.63
12		424 351	1.70 2.57	122		315	1.08
14		314	0.92	13		318	2.15
121		330	2.62	120		334	2.54

Nous présentons à la Figure 30 les spectres électroniques des ménadiènes substitués par des groupements méthyles sur des positions différentes du cycle benzénique. Nous observons très clairement que pour un substituant de même nature, la position de substitution peut affecter la transition HOMO-LUMO centrée sur le chromophore 1,4-napthoquinone (π - π^* quinonoïde). Du fait de son caractère inductif donneur (+I), le groupement méthyle enrichit en électron le centre électroactif et est de nature à déstabiliser l'orbitale moléculaire LUMO conduisant à une diminution en énergie de la séparation HOMO-LUMO.

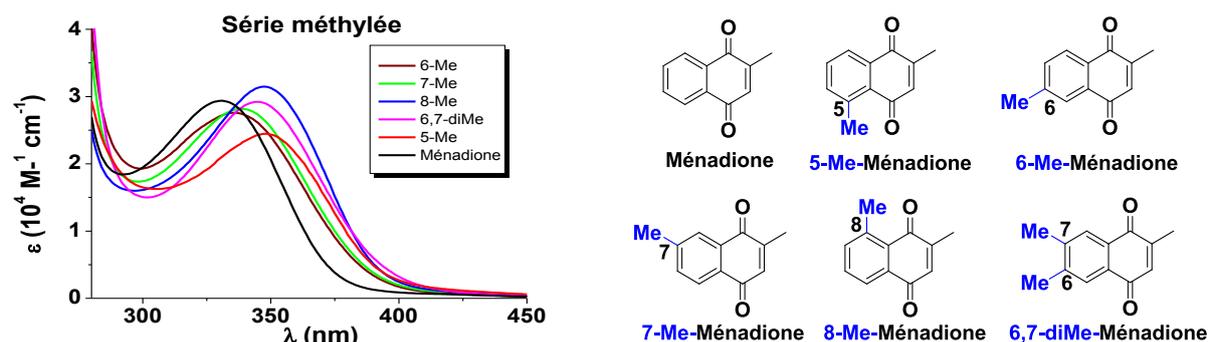


Figure 30. Spectres électroniques (UV-visible) des ménadiènes méthylées. Solvant : DMSO, T = 25.0(2) °C.

Nous comparons à la Figure 31 les spectres électroniques de la ménadiène avec l'ensemble de ses dérivés substitués en position 6 par divers groupements attracteurs ou donneurs. La 6-hydroxyménéadiène et la 6-méthoxyménéadiène se caractérisent par la formation d'une bande d'absorption à des énergies plus faibles qui peut être attribuée à un transfert de charge intramoléculaire. Il apparaît très clairement que la nature du substituant peut influencer de manière importante la transition π - π^* quinonoïde. Les effets les plus importants sont, par exemple, observés pour la 6-trifluorométhanesulfonate-ménéadiène (substituant électro-attracteur par effet inductif $-I$ et par effet mésomère $-M$, effet hypsochrome) ou la 6-méthoxyménéadiène (substituant méthoxyle électro-donneur par effet mésomère $+M$, effet bathochrome).²²¹ Nous remarquons ainsi une première tendance qui montre que lorsqu'on enrichi le noyau 1,4-napthoquinone, la différence d'énergie HOMO-LUMO est plus faible ($\lambda \uparrow$), tandis que lorsqu'on appauvri en électrons ce même chromophore, la différence d'énergie HOMO-LUMO est plus importante ($\lambda \downarrow$). Les mêmes effets peuvent être observés pour des ménadiènes substitués en position 7 (Figure 32)

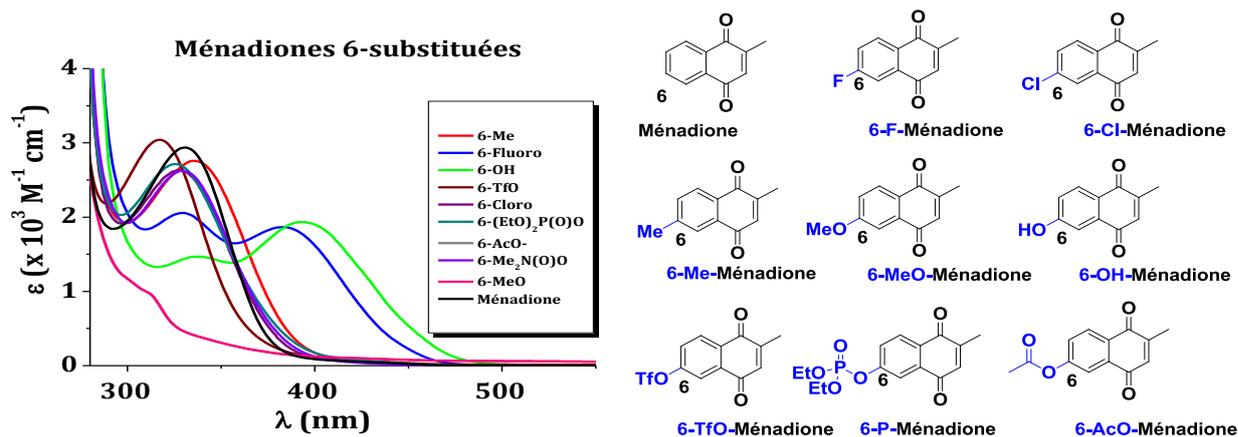


Figure 31 : Spectres électroniques de ménadiones substituées en position 6. Solvant : DMSO, T = 25.0 ± 0.2 °C.

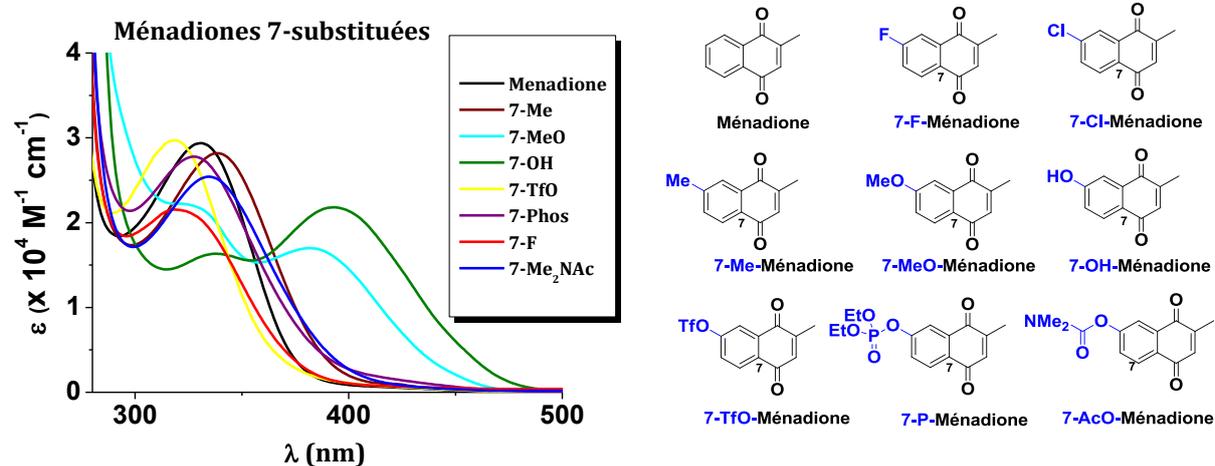


Figure 32. Spectres électroniques (UV-visible) de ménadiones substituées en 7. Solvant : DMSO, T = 25.0(2) °C.

III.2. Etudes électrochimiques

Nous présentons tout d'abord à la Figure 33a le voltampérogramme cyclique (mode interactif) de la ménadione qui montre très clairement l'influence de la vitesse de balayage ($50 \text{ mV s}^{-1} < \nu < 300 \text{ mV s}^{-1}$) sur l'intensité des pics de réduction et d'oxydation des deux processus de transfert mono-électronique). La vitesse n'a par contre aucune influence sur la position des pics de réduction et d'oxydation. Nous avons pu ainsi tracer les variations d' i_p (anodique et cathodique) en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage ($\nu^{0.5}$) (Figure 33b), ce qui nous a permis d'évaluer le mode de transport de la charge.

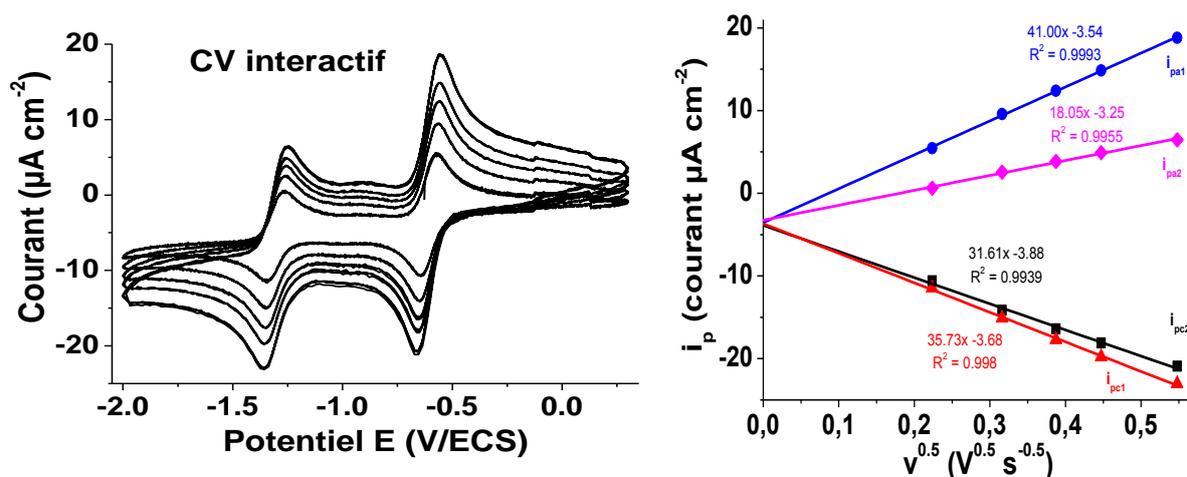


Figure 33. (a) Voltampérogramme cyclique (CV) en mode interactif de la ménadione dans le DMSO et (b) variations de i_{pc} et i_{pa} en fonction de $\nu^{0.5}$. $I = 0.1 \text{ M n-Bu}_4\text{NPF}_6$.

Dans tous les cas, les valeurs de i_{pa} et i_{pc} varient linéairement avec la racine carrée de la vitesse et obéissent donc à l'équation de Randles-Sevcik^{222, 223} :

$$i_p = (2.69 \times 10^5) n^{3/2} A D^{1/2} [\text{ménadione}] v^{1/2}$$

Avec :

i_p : courant du pic cathodique ou anodique

n : nombre d'électrons échangés ;

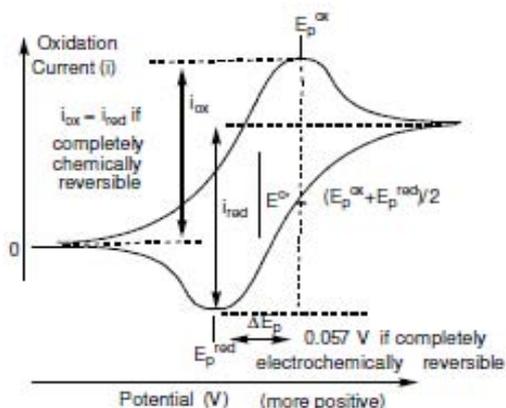
A : surface de l'électrode [cm^2], (0.07 cm^2 dans notre cas) ;

D : coefficient de diffusion de l'espèce réduite ou oxydée [$\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$]

[ménadione] : concentration interfaciale du dérivé de la ménadione sous forme oxydée ou réduite [mol cm^{-3}] ;

v : vitesse de balayage [V s^{-1}].

Les équations de Cottrell et de Randles-Sevcik ont été établies pour des réactions rédox réversibles (Figure 34), dont les cinétiques de réaction sont très rapides et par conséquent pour lesquelles le courant est contrôlé par la diffusion. Si i_p varie linéairement avec la vitesse de balayage, la concentration analytique peut être utilisée et permet ainsi d'estimer les coefficients de diffusion. Par contre, si les coefficients de diffusion sont connus ou estimés à partir d'une autre méthode (RMN DOSY par exemple), l'utilisation de cette équation permet l'accès au nombre d'électrons échangés.



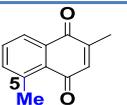
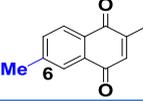
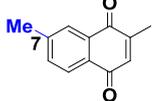
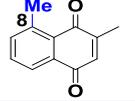
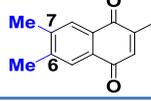
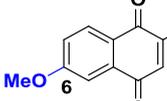
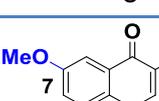
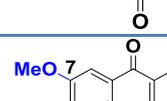
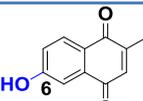
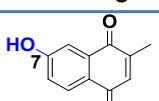
Conditions pour une réaction réversible :

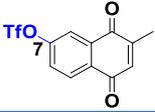
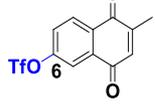
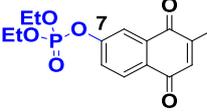
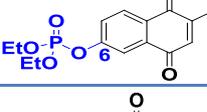
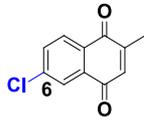
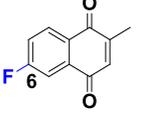
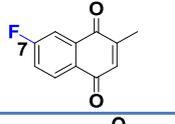
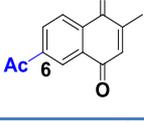
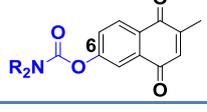
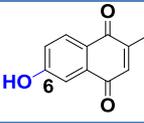
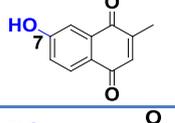
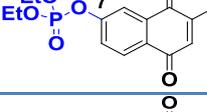
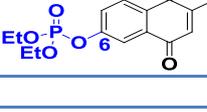
- $i_{ox} = i_{red}$ ($i_{pa} = i_{pc}$)
- Les positions des pics (E_{pa} ou E_{pc}) sont reliées au potentiel formel du processus rédox et ne dépendent pas de la vitesse de balayage
- i_{pa} ou $i_{pc} = f(v^{0.5})$: équation de Randles-Sevcik
- Le potentiel standard $E_0 = (E_{pa} + E_{pc})/2$ et la séparation ΔE_p est de 59 mV pour un transfert mono-électronique

Figure 34. Exemple d'un vague électrochimique réversible, méthode graphique de détermination des i_{pa} et i_{pc} et conditions expérimentales décrivant une réaction réversible.

Pour chaque composé, nous avons ensuite mesuré au moyen de la méthode "*Potential Cyclic Voltammetry*" un voltampérogramme cyclique à la vitesse de balayage de 200 mV s⁻¹ sur lequel nous avons précisé les maxima de potentiel cathodique (pics de réduction) et anodique (pics d'oxydation). Nous avons graphiquement tracé les tangentes pour chacune des 2 vagues, à partir de celles-ci nous avons pu calculer le rapport i_{pc}/i_{pa} (Figure 34).

Tableau 6. Données électrochimiques mesurées par voltammétrie cyclique pour l'ensemble des ménadiques substituées examinées au cours de ce travail. Solvant : DMSO ; I = 0.1 M n-Bu4NPF6, v = 200 mV s⁻¹.

		1 ^{ère} vague rédox					2 ^{ème} vague rédox					
		E_{pc}	E_{pa}	i_{pc}/i_{pa}	$E_{1/2}$	ΔE_p	E_{pc}	E_{pa}	i_{pc}/i_{pa}	$E_{1/2}$	ΔE_p	$\Delta E_{1/2}$
	Ménadione	-0.65	-0.56	0.97	-0.61	93	-1.35	-1.25	0.89	-1.30	96	0.69
84		-0.71	-0.63	1.03	-0.67	78	-1.44	-1.35	0.79	-1.40	92	0.73
92		-0.69	-0.58	0.96	-0.63	104	-1.41	-1.29	0.73	-1.35	120	0.72
91		-0.68	-0.60	0.95	-0.64	86	-1.40	-1.31	1.04	-1.35	87	0.71
90		-0.72	-0.63	0.92	-0.68	86	-1.44	-1.36	0.76	-1.40	76	0.72
93		-0.70	-0.62	1.09	-0.66	82	-1.42	-1.33	0.69	-1.38	92	0.72
10		-0.68	-0.59	1.03	-0.64	90	-1.39	-1.31	0.82	-1.35	82	0.71
11		-0.67	-0.58	1.06	-0.63	88	-1.41	-1.29	0.96	-1.35	122	0.72
12		-0.69	-0.61	1.02	-0.65	82	-1.41	-1.32	0.87	-1.36	88	0.71
	plumbagone	-0.48	-0.39	1.15	-0.44	90	-1.1	-1.02	0.98	-1.06	80	0.62
104		-0.66 ^a	-	-	-	-	-1.08	-0.96	1.0	-1.02	116	nd
105		-0.67 ^a	-	-	-	-	-1.11	-1.01	1.20	-1.06	102	nd

N°		1 ^{ère} vague rédox					2 ^{ème} vague rédox					
		E_{pc}	E_{pa}	i_{pc}/i_{pa}	$E_{1/2}$	ΔE_p	E_{pc}	E_{pa}	i_{pc}/i_{pa}	$E_{1/2}$	ΔE_p	$\Delta E_{1/2}$
	Ménadione	-0.65	-0.56	0.97	-0.61	93	-1.35	-1.25	0.89	-1.30	96	0.69
107		-0.48	-0.40	1.52	-0.44	80	-1.13	-1.03	0.94	-1.08	102	0.64
106		-0.49	-0.42	1.54	-0.46	74	-1.14	-1.05	1.00	-1.10	90	0.64
115		-0.59	-0.51	1.05	-0.55	86	-1.30	-1.22	0.87	-1.26	83	0.71
114		-0.60	-0.51	0.92	-0.55	96	-1.30	-1.20	0.84	-1.25	94	0.7
15		-0.56	-0.46	1.13	-0.51	92	-1.26	-1.18	0.89	-1.22	82	0.71
14		-0.57	-0.51	1.15	-0.54	68	-1.32	-1.14	0.96	-1.23	180	0.69
13		-0.58	-0.49	1.02	-0.54	92	-1.28	-1.18	0.76	-1.23	100	0.69
121		-0.59	-0.52	1.19	-0.55	77	-1.27	-1.20	0.51	-1.24	70	0.69
120		-0.61	-0.53	1.18	-0.57	75	-1.29	-1.21	0.66	-1.25	74	0.68
		3^{ème} vague redox										
104		-	-0.126 ^a	-	-	-						
105		-	-0.124 ^a	-	-	-						
115		-1.77	-1.47	1.75	-1.62	292						
114		-1.72	-1.54	1.22	-1.63	185						

^a signaux irréversibles

La Figure 35 montre les exemples de voltampérogrammes cycliques pour un dérivé ménadione méthylé en position 6 (2 vagues mono-électroniques), une ménadione substituée par un groupement trifluorométhanesulfonate en position 6 (3 vagues mono-électroniques) et une ménadione méthoxylée en position 7 (2 vagues mono-électroniques).

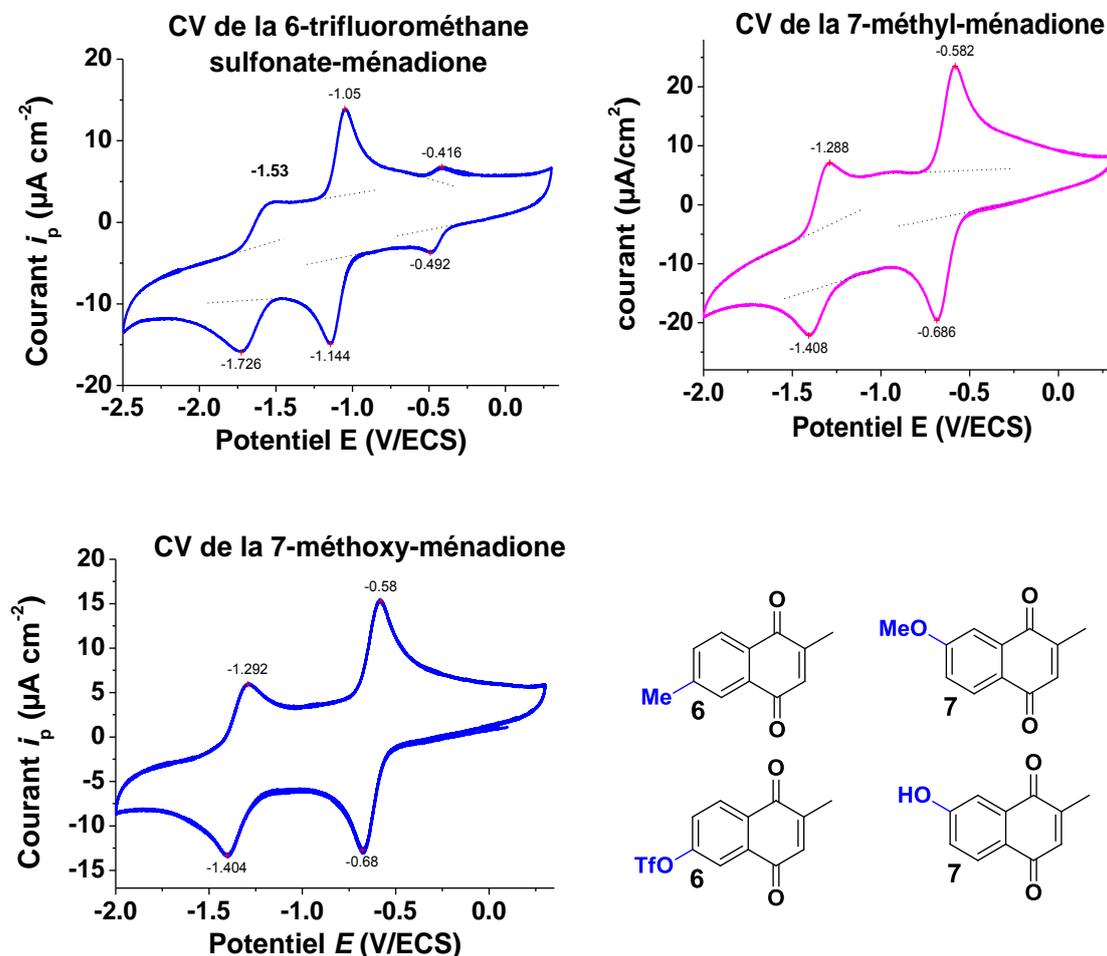


Figure 35. Voltampérogrammes cycliques de quelques ménadiones substituées. Solvant : DMSO ; I = 0.1 M n-Bu₄NPF₆.

De manière inattendue, les composés substitués par un groupement trifluorométhanesulfonate se caractérisent par trois vagues rédox réversibles. Si les deux premiers processus rédox sont probablement centrés sur la partie para-quinone, la troisième vague rédox quasi-réversible ($i_{pa3}/i_{pc3} = 1.22$, $\Delta E_p = 185$ mV) à environ -1,6 V pourrait provenir de l'unité substituée à savoir le groupement trifluorométhanesulfonate.²²⁴ Par ailleurs, comme déjà démontré pour d'autres naphtoquinones hydroxylées, le comportement électrochimique (réduction) des ménadiones 6- et 7-hydroxylées (Figure 37) implique à la fois des réactions de transfert d'électrons et de protonation (Schéma 1). Le groupement phénol, lorsqu'il n'est pas impliqué dans une liaison

hydrogène stable^{225,226} comme pour la plumbagone, peut agir comme donneur de protons. Dans le cas des composés **104** et **105**, nous avons déterminé au moyen de titrages spectrophotométriques couplés à la potentiométrie (Figure 36) les valeurs des pK_a des hydroxyles respectivement en position 6 ($pK_a = 7.10 \pm 0.02$) et 7 ($pK_a = 7.24 \pm 0.03$).

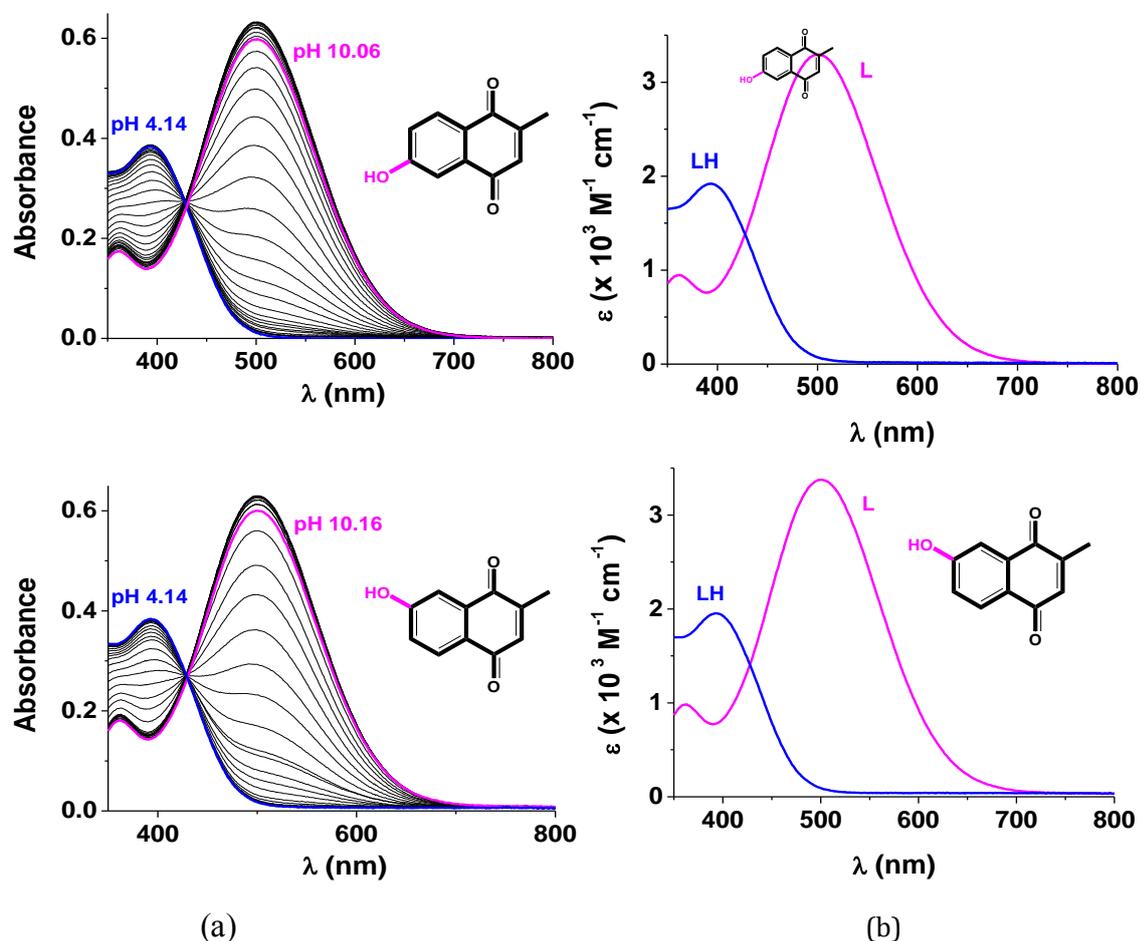


Figure 36. Variation spectrophotométrique (absorption) en fonction du pH (gauche) et spectres électroniques (droite) des ménadiques hydroxylées en position 6 (a) et en position 7 (b). Solvant: eau; $I = 0.1 \text{ M}$ (NaClO_4); $T = 25.0(2) \text{ }^\circ\text{C}$; $[\text{EC149}]_{\text{tot}} = 2.02 \times 10^{-4} \text{ M}$; $[\text{EC153}]_{\text{tot}} = 1.98 \times 10^{-4} \text{ M}$. Les spectres d'absorption n'ont pas été corrigés des effets de dilution.

Le schéma de réaction peut être alors rationalisé selon un mécanisme d'auto-protonation de type ECE-DISP. En effet, le transfert électronique n'est pas toujours la seule étape intervenant dans la transformation de l'espèce Ox en l'espèce Red. Des réactions chimiques peuvent intervenir et conduire à un mécanisme beaucoup plus complexe. Les diverses étapes qui peuvent être dénombrées sont représentées par la lettre C si elles sont de nature chimique et par la lettre E s'il y a transfert électronique. L'acronyme DISP correspond à des réactions de disproportionation. De manière générale pour les naphtoquinones hydroxylées, le mécanisme ECE-DISP suivant a été proposé pour expliquer les observations expérimentales.

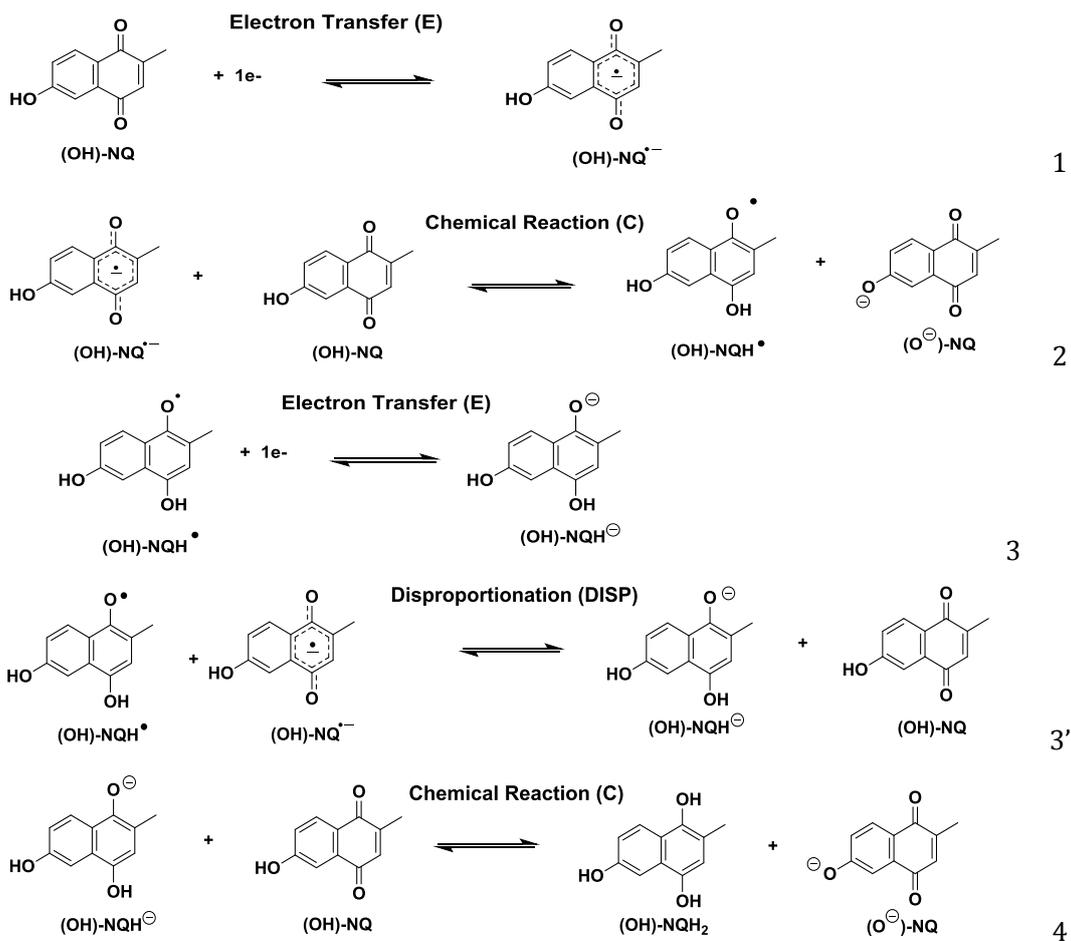


Schéma 1. Mécanisme ECE-DISP proposé pour expliquer le comportement des ménadiques hydroxylées en position 6 ou 7.

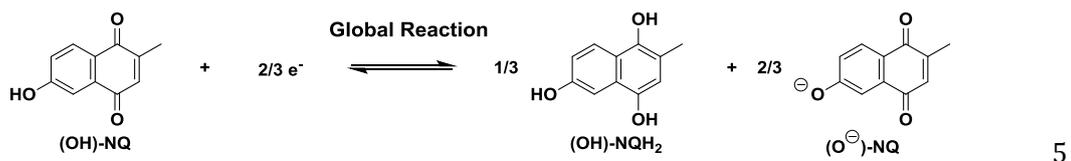


Schéma 2. Réaction globale du mécanisme ECE-DISP

Le mécanisme ECE correspond à la séquence de réactions 1, 2, 3 et 4 et le mécanisme de disproportionation correspond à la séquence de réactions 1, 2, 3' et 4. La première réduction I_c (Figure 37) rend donc compte de la réaction globale (Schéma 2) tandis que le processus réversible (IIIc/IIIa) correspond à la réduction de NQ(O⁻) selon la réaction suivante :

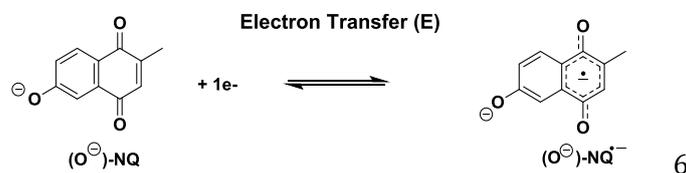


Schéma 3. Réduction de l'espèce déprotonée NQ(O⁻).

La 6-hydroxy-menadione NQ⁻ déprotonée (NQ(O⁻)) en équilibre (réaction globale, Schéma 2) et étant l'un des produits du processus d'auto-protonation (pic de réduction I_c, Figure 37) peut être ensuite impliquée dans un autre processus de réduction mono-électronique (pic de réduction II_c, Figure 37) conduisant à la semi-naphtoquinone radical entièrement déprotonée (NQ^{•-}(O⁻), Schéma 3). Cette hypothèse a été confirmée en comparant le voltampérogramme cyclique enregistré pour la 6-hydroxy-menadione à celle obtenue à partir de la même solution qui a été neutralisée par ajout d'un équivalent de NBU₄OH (Figure 37). La formation de l'intermédiaire transitoire dihydro-naphtoquinone monodéprotonée (NQH⁻(OH)), Eq 3, Schéma 1) peut être rationalisée par le pic d'oxydation se trouvant à -0.126 V (pic d'oxydation III_a, Figure 37). Ce signal anodique coïncide parfaitement avec celui obtenu pour la 6-hydroxy-menadione, en présence d'un donneur de protons externe tel que l'acide acétique (Figure 37). La présence d'un donneur de protons exogène supprime en effet la séquence d'auto-protonation et empêche la formation de (NQ(O⁻)) (couple rédox II_c / II_a). Notons également que lorsque le groupement hydroxyle des ménadiones substituées en position 6 ou 7 est protégé par un groupement méthyl, ce mécanisme ne peut plus avoir lieu (aucun proton disponible) et le comportement électrochimique se résume alors à 2 vagues mono-électroniques comme observées pour la ménadione simple. De même, lorsque le groupement hydroxyle est impliqué dans un pont hydrogène stable (plumbagone), le comportement électrochimique se résume aussi à 2 vagues mono-électroniques.

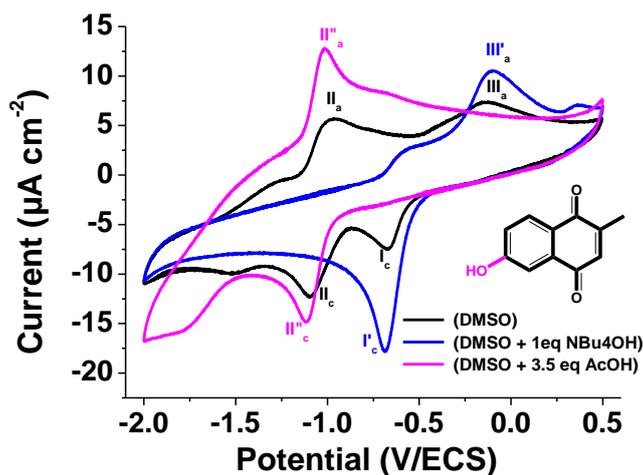
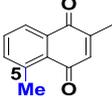
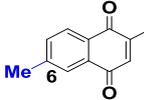
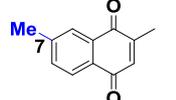
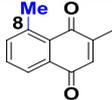
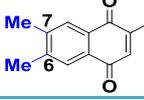
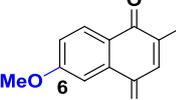
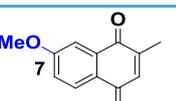
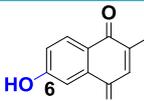
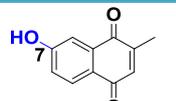
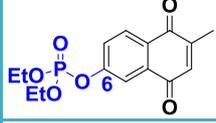
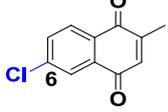
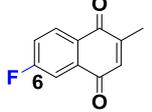
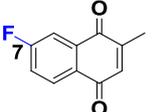
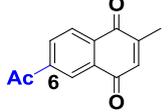
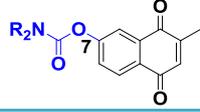


Figure 37. Profils CV de la 6-hydroxyl-ménadione (1 mM) mesurés dans le DMSO dans différentes conditions avec 0.1 M n-Bu₄PF₆ comme électrolyte support à 25°C. Courbe noire : 6-hydroxy-ménadione dans le DMSO; courbe bleue : 6-hydroxy-ménadione dans le DMSO + 3.5 eq d'acide acétique; courbe rose : 6-hydroxy-ménadione dans le DMSO + 1 eq de NBu₄OH.

Nous présentons au Tableau 7 les résultats issus des mesures par la méthode de voltammétrie à ondes carrées (SWV) sur l'ensemble des ménadiones substituées. Rappelons ici que cette méthode donne accès au potentiel de demi-vague de processus rédox réversibles et que l'intensité des pics est proportionnelle à la concentration des espèces. Pour des soucis de comparaison, l'intensité du courant est exprimée en $\mu\text{A cm}^{-2} \text{ M}^{-1}$.

Tableau 7. Données électrochimiques mesurées par voltammétrie à ondes carrées (SWV) pour l'ensemble des ménadiques substituées examinées au cours de ce travail. Solvant : DMSO ; I = 0.1 M n-Bu₄NPF₆.

Composé	1 ^{ère} vague rédox		2 ^{ème} vague rédox		3 ^{ème} vague rédox		$\Delta E_{1/2}$ (V)
	$E^1_{1/2}$ (V)	($\mu\text{A cm}^{-2} \text{M}^{-1}$)	$E^2_{1/2}$ (V)	($\mu\text{A cm}^{-2} \text{M}^{-1}$)	$E^3_{1/2}$ (V)	($\mu\text{A cm}^{-2} \text{M}^{-1}$)	
Ménadione	-0584	-26527.4	-1.278	-20487.6			0.694
	-0.649	-26049.3	-1.378	-18995.1			0.729
	-0.613	-23574.3	-1.325	-13455.4			0.712
	-0.614	-23307.1	-1.329	-14814.5			0.715
	-0.65	-19129.6	-1.384	-11231.5			0.734
	-0.638	-8525.9	-1.364	-13814.7			0.726
	-0.616	-13083.7	-1.323	-13881.8			0.707
	-0.611	-21461.2	-1.33	-14850.9			0.719
Plumbagone	-0.415	-18645.4	-1.046	-8585.7			0.631
	-0.597	-24614.6	-1.035	-19329.3			0.438
	-0.587	-25019.9	-1.044	-13037.8			0.457

Composé	1 ^{ère} vague rédox		2 ^{ème} vague rédox		3 ^{ème} vague rédox		$\Delta E_{1/2}$ (V)
	$E_{1/2}^1$ (V)	i ($\mu\text{A cm}^{-2} \text{M}^{-1}$)	$E_{1/2}^2$ (V)	i ($\mu\text{A cm}^{-2} \text{M}^{-1}$)	$E_{1/2}^3$ (V)	i ($\mu\text{A cm}^{-2} \text{M}^{-1}$)	
Ménadiione	-0584	-26527.4	-1.278	-20487.6			0.694
	-0.531	-19769.1	-1.231	-13082.3			0.7
	-0.489	-20020.0	-1.202	-13063.9			0.713
	-0.512	-5871	-1.231	-3180			0.719
	-0.514	-22168	-1.207	-15322			0.693
	-0.534	-17928	-1.209	-8171			0.675
	-0.548	-18240	-1.226	-10169			0.678

Nous avons comparé à la Figure 38 les voltampérogrammes SWV des ménadiions contenant la fonction méthyle sur différentes positions et à la Figure 39 les voltampérogrammes SWV des ménadiions contenant divers substituants en position 6. Ces comparaisons nous permettent d'observer très clairement que la nature et le caractère (donneur ou attracteur) du substituant ainsi que sa position influencent les potentiels standards des deux processus de transfert d'électrons centrés sur le système électroactif 1,4-naphtoquinone. Ces effets seront discutés dans le détail dans la partie discussion.

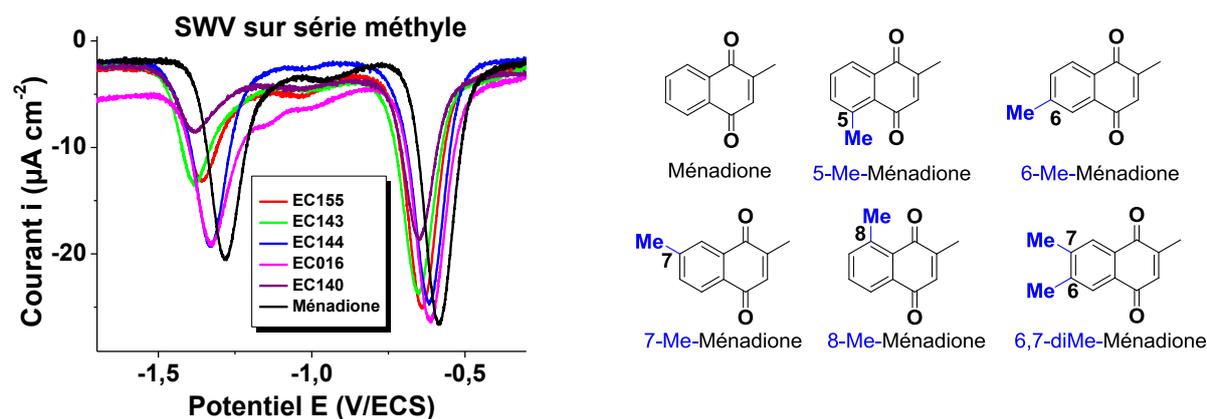


Figure 38. Voltampérogrammes à ondes carrées des ménadiions substituées de la série méthyle. Solvant : DMSO, T = 25.0 ± 0.2 °C.

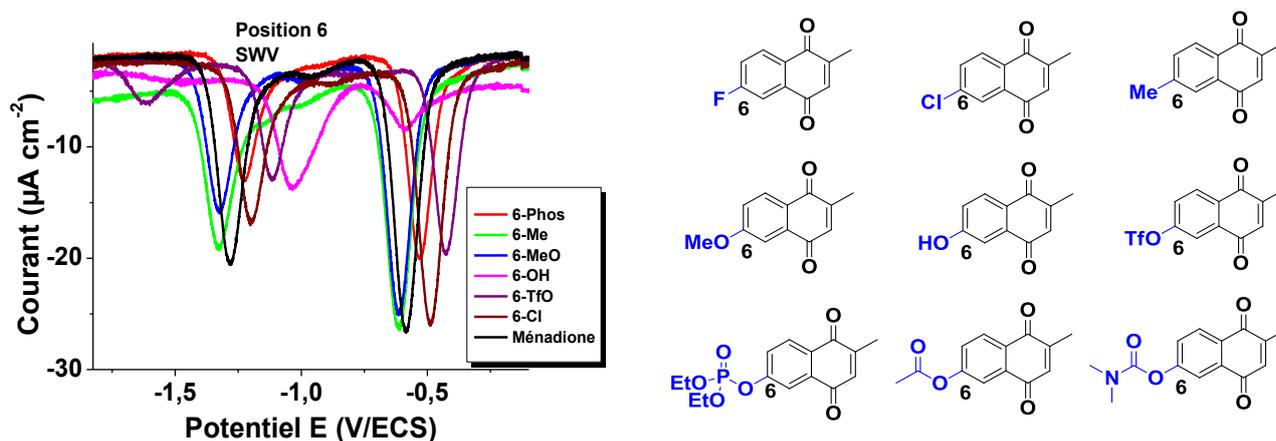


Figure 39. Voltampérogrammes à ondes carrées des ménadiions substituées en position 6 par divers substituants. Solvant : DMSO, T = 25.0 ± 0.2 °C.

IV. Discussion

IV.1 Propriétés spectrophotométriques

La mesure des spectres électroniques de la ménadione et de chacun de ses analogues nous permet de montrer que la substitution (position et nature du substituant) peut moduler de manière significative la transition HOMO-LUMO centrée sur le chromophore 1,4-naphtoquinone (transition $\pi-\pi^*$ de type quinonoïde). Cette transition observée à 331 nm pour la ménadione peut être déplacée de + 20 nm pour la 6,7-diméthoxy-ménadione à - 14 nm pour la 6-trifluorométhanesulfonate-ménadione. La Figure 40 illustre les transitions HOMO et LUMO pour la ménadione ainsi que celles mesurées pour un dérivé chloré EC050 (calculs semi avec la fonction AM1, logiciel de modélisation Spartan 10). Elle montre que la densité électronique est surtout centrée sur la partie benzène pour l'orbitale moléculaire HOMO tandis que l'orbitale moléculaire LUMO est plutôt centrée sur la partie *ortho*-quinone. Pour les composés hydroxylés et méthoxylés, nous avons, en outre, mis en évidence une absorption à des énergies plus faibles qui pourrait correspondre à un transfert de charge intramoléculaire de type ICT. En effet, ces substituants sont plutôt donneurs par effet mésomère (+M, Tableau 8) et peuvent donner naissance à une transition électronique qui illustre ces effets de résonance.

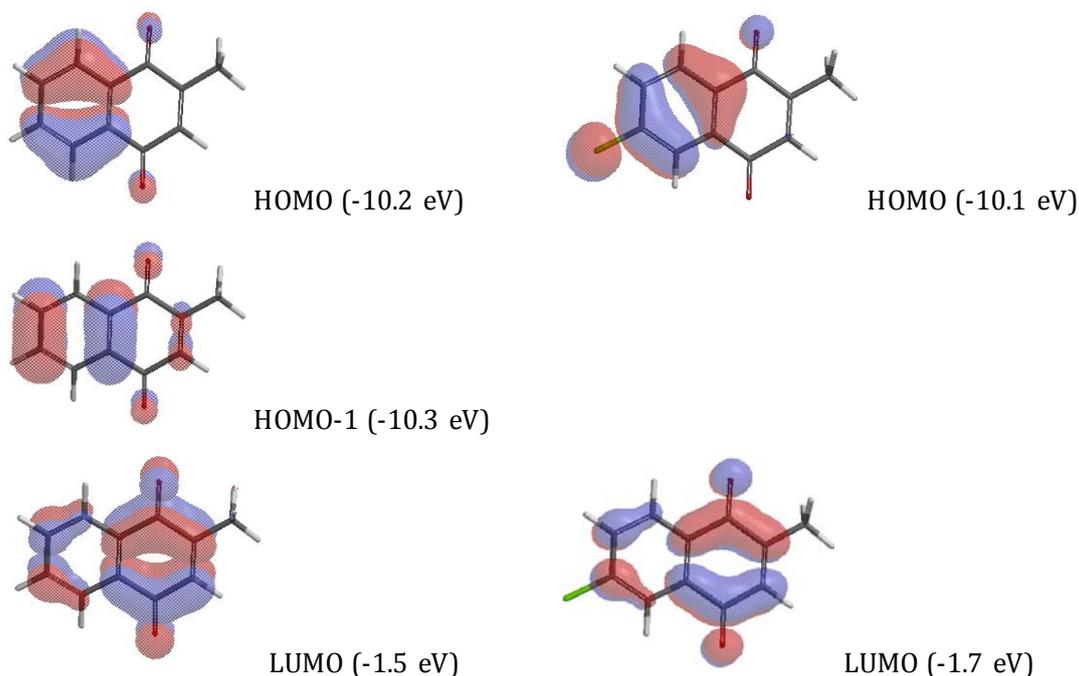


Figure 40. Profils des orbitales HOMO et LUMO pour la ménadione (gauche) et pour la 6-chloro-ménadione. Données mesurées avec le logiciel Spartan selon la méthode semi-empirique AM1

Le Tableau 8 résume les variations de λ_{\max} par rapport à la ménadione, prise comme référence, et compare ces données au caractère électronique des substituants. Les groupements méthyles

purement donneurs par effet inductif (+I) conduisent à un déplacement bathochrome de la transition π - π^* quinonoïde. Ces effets sont additifs (+14 nm pour la 6,7-diméthyl-ménadione / +4 nm pour la 6-méthyl-ménadione et +7 nm pour la 7-méthyl-ménadione). Les deux ménadiones substituées en position 5 ou 8, positions périplanaires par rapport aux carbonyles, conduisent à des déplacements importants qui peuvent être expliqués par des effets stériques, et par conséquent à des contraintes structurales induites sur le chromophore. Les groupements trifluorométhanesulfonates (-I, -M) et chlorures (-I, +M) jouent surtout le rôle de groupements électro-attracteurs (effet -I prédominant pour le chlore) et induisent donc des déplacements hypsochromes de la transition π - π^* quinonoïde. Le caractère électro-attracteur par effet mésomère (+M) des groupements OH semblent l'emporter sur leur caractère inductif donneur car la transition π - π^* quinonoïde est déplacée vers le rouge. La tendance est moins évidente pour les groupements méthoxyles selon leur position et leur nombre.

Tableau 8. Propriétés spectrophotométriques ($\Delta\lambda_{\max}$ par rapport à la ménadione) de l'ensemble des ménadiones substituées examinées dans ce travail et comparaison avec l'effet orienteur des substituants. I : inductif ; M : mésomère.

Composé	R	Position	$\Delta\lambda_{\max}$ (nm)	Effets
Ménadione	H			
84	CH ₃	5	+17	+I
92	CH ₃	6	+4	+I
91	CH ₃	7	+7	+I
90	CH ₃	8	+16	+I
93	CH ₃	6,7	+14	+I
10	OCH ₃	6	-1	-I, +M
11	OCH ₃	7	-10	-I, +M
12	OCH ₃	6,7	+20	-I, +M
Plumbagone	OH	5	+81	-I, +M
104	OH	6	+7	-I, +M
105	OH	7	+7	-I, +M
106	OTf	6	-14	-I, -M
107	OTf	7	-13	-I, -M
114	OP(O)(OC ₂ H ₅) ₂	6	-5	-I
115	OP(O)(OC ₂ H ₅) ₂	7	-4	-I
15	Cl	6	-4	-I, +M

IV.2 Propriétés électrochimiques

A l'exception de quelques ménadiones substituées par un hydroxyle (6- et 7-hydroxyménadione), nous avons toujours observé 2 vagues d'oxydoréduction (quasi)réversibles impliquant chacune un électron. Pour les ménadiones substituées par un groupement trifluorométhanesulfonate, ces deux processus rédox mono-électroniques s'accompagnent d'une troisième vague rédox à des potentiels plus négatifs ($E_{1/2} \sim -1.6$ V), probablement issue de la réduction du groupement aryl dialkyl sulfonate pour conduire au radical anion de l'ester sulfonique. A quelques exceptions, les rapports i_{pc}/i_{pa} de la première vague rédox sont toujours proches de 1 (rapport compris entre 0.92 et 1.08), tandis que ceux de la seconde vague sont souvent proches de 0.8 (rapport compris entre 0.7 et 1.2). En outre, les intensités des pics cathodiques (i_{pc} , pics de réduction) et anodiques (i_{pa} , pics d'oxydation) varient linéairement avec la racine carrée de la vitesse, ce qui suggère que ces processus de réduction et d'oxydation sont gouvernés par la diffusion. La différence $E_{pa}-E_{pc}$ pour chaque processus rédox (valeurs proches de 100 mV) est supérieure à 57 mV (Tableau 6), ce qui montre que ces réactions peuvent être considérées pour la plupart comme quasi-réversibles.

Nous pouvons, pour chacun des processus, calculer les coefficients de diffusion selon la relation de Randles-Sevcik ($i_p = (2.69 \times 10^5)n^{3/2}AD^{1/2}[\text{ménadione}]v^{1/2}$). Les pentes des courbes $i_p = f(v^{1/2})$ permettent de déterminer les coefficients de diffusion dont les valeurs sont comprises entre 8×10^{-7} et 5×10^{-6} cm² s⁻¹ selon l'espèce considérée.²²⁷ Nous pouvons donc supposer que la diffusion est le mode de transfert prédominant. Indépendamment des composés examinés, les coefficients de diffusion décroissent selon la séquence : $pa1 > pc2 > pc1 > pa2$. Le couple $pc1/pa1$ du premier processus rédox semble donc être mieux transporté par diffusion au sein de l'électrode que celui du second processus ($pa2/pc2$). Ceci est corroboré par les intensités de courant et les rapports i_{pa}/i_{pc} plus faibles généralement observées pour la seconde vague rédox par rapport à la première. Ces observations peuvent s'expliquer en partie par des effets électrostatiques. En effet, il sera plus difficile pour la semiquinone mono-anionique de subir une seconde réduction qui impliquerait alors une conversion vers une espèce dihydroquinone dianionique.

Pour la série méthyle, nous pouvons comparer nos valeurs à celles issues d'études électrochimiques de la littérature.²²⁸ Ce sont les seules données (seul le potentiel standard du 1^{er} couple rédox est donné) disponibles à notre connaissance pour des ménadiones substituées sur le cycle benzénique. Ces données²²⁸ ont néanmoins été obtenues avec une autre référence (couple ferrocène/ferrocénium) dont la valeur de potentiel égale à 524 mV qui doit donc être enlevée aux valeurs mesurées pour pouvoir être comparées à nos données.

Tableau 9. Propriétés électrochimiques (potentiel rédox standard du premier processus rédox $E^{1/2}$ de ménadiones méthylées issues de la littérature comparées à nos résultats.

Composé	$E_{1/2}^a$ (mV) ²²⁸	$E_{1/2}^b$ (mV) SWV	$E_{1/2}^b$ (mV) CV
Ménadione	-622	-584	-605
84	-694	-649	-671
92	-649	-613	-634
91	-655	-614	-641
90	-700	-650	-675
93	-685	-638	-663

De manière générale, les mêmes tendances sont observées. Néanmoins, certaines différences sont observées du fait de conditions expérimentales différentes. Les données issues de la référence 228 ont été obtenues avec un électrolyte support de 50 mM de sel de fond (nBu_4BF_4) dans du DMF à une vitesse de balayage de 100 mV s^{-1} . Nos solutions ont été préparées avec 100 mM de nBu_4PF_6 dans du DMSO et les mesures électrochimiques ont été enregistrées à une vitesse de balayage de 200 mV s^{-1} . La différence de solvant peu toutefois être négligée car les deux solvants ont des propriétés proches. Les valeurs de $E^{1/2}$ obtenues grâce à nos deux méthodes électrochimiques (CV et SWV) nous permettent de vérifier l'hypothèse selon laquelle les positions 5 et 8 modifient plus fortement le profil de potentiel que les autres positions 6 ou 7. En effet, nous avons proposé, grâce à une étude préliminaire menée au sein de notre équipe d'accueil, que ces positions ne présentaient aucun intérêt du fait de la variation trop importante du potentiel rédox par rapport à la ménadione. Ces effets sont plus importants pour ces deux substitutions et rendent les composés beaucoup moins oxydants.

IV.3 Effet de la substitution des ménadiones sur les propriétés électrochimiques

En chimie organique, l'équation de Hammett permet de relier les constantes d'équilibre d'un grand nombre de réactions avec la nature des *mé*ta- ou *para*-substituants. Cette équation décrit la variation linéaire d'enthalpie libre comme une fonction de seulement deux paramètres, l'un caractéristique de la réaction (ρ) et l'autre du substituant (σ) :

$$\log K/K_0 = \sigma \rho \quad \text{éq. 7}$$

où K est la constante d'équilibre de la réaction (dans notre cas : transfert d'électron) avec un substituant R (dans notre cas : ménadiones substituées), K_0 celle de la réaction où est R est un atome d'hydrogène (par exemple : la ménadione), σ est un paramètre caractéristique du substituant et ρ un paramètre qui dépend du type de la réaction mais pas du substituant utilisé.

Historiquement, les valeurs de σ_m (substituant en position *mé*ta) et σ_p (substituant en position *para*) ont été tabulées à partir de la déprotonation de l'acide benzoïque dans l'eau à 25°C ($\rho = 1$).²²⁹ Les groupements en position *mé*ta n'agissent donc que selon leur effet inductif, tandis que ceux substitués en position *para* du centre de réaction contribuent selon des effets inductif et mésomère. La position *ortho* n'a pas été considérée dans ce développement car elle implique des contraintes stériques (exemple des ménadiones substituées en position 5 ou 8). Les valeurs de σ_m permettent donc de quantifier uniquement les effets inductifs d'un substituant sur un équilibre donné, alors que les valeurs de σ_p permettront d'évaluer les contributions inductives et mésomères. Si les valeurs de σ_m ou σ_p sont négatives, elles traduiront des effets donneurs, alors que si elles sont positives, elles signifieront des effets attracteurs. Nous avons appliqué ce modèle à nos ménadiones substituées en ne tenant compte que de la valeur de σ_m pour un substituant uniquement inductif donneur ou attracteur et de la valeur de σ_p lorsqu'un effet mésomère s'ajoute au précédent. Les relations suivantes relient les différences d'énergie des transitions HOMO-LUMO₂₂₀ et les différences de potentiels standards au paramètre ρ de réaction et à la somme des σ_m et σ_p :

$$(\Delta E_{1/2} = E_{1/2(\text{ech})} - E_{1/2(\text{ménadione})}) = \rho \Sigma \sigma \quad \text{éq.8}$$

$$(1/\lambda_{\text{ech}} - 1/\lambda_{\text{ménadione}}) = hc/2.3kT \rho \Sigma \sigma \quad \text{éq.9}$$

Une première relation claire (Figure 42) peut être observée entre les potentiels de demi-vague ($E^{1/2}(\text{échantillon}) - E^{1/2}(\text{menadione})$ et $E^{2/2}(\text{échantillon}) - E^{2/2}(\text{menadione})$) du premier et second processus électrochimique. Cela suggère que les substituants portés par le noyau ménadione ont les mêmes effets électroniques à la fois sur l'espèce oxydée 1,4-NQ et sur l'espèce réduite à 1 électron (1,4-NQ⁻).

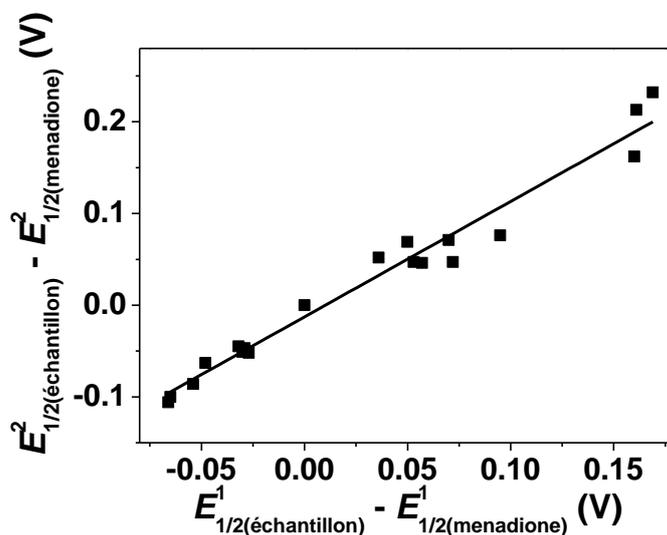


Figure 41. Variation de $\Delta E_{2/2}$ (V, 2ème processus) en fonction de $\Delta E_{1/2}$ (V, 1er processus). $\Delta E_{n/2} = E_{n/2}(\text{échantillon}) - E_{n/2}(\text{menadione})$ avec $n = 1,2$ ($\Delta E_{2/2} = -0.0127 + (1.259 \times \Delta E_{1/2})$, $R^2 = 0.97$). $v = 200$ mV s⁻¹; électrode de référence = KCl(3 M)/Ag/AgCl; électrode de travail = disque de carbone vitreux d'aire = 0.07 cm².

En utilisant les relations précédentes, il a été également possible de corréliser les différences entre les potentiels à demi-vague ($\Delta E_{1/2}^1 = E_{1/2}^1(\text{sample}) - E_{1/2}^1(\text{menadione})$) pour le premier processus monoélectronique à la différence de λ_{\max} ($1/\lambda_{\max} = 1/\lambda_{\max}^{\text{menadione}} - 1/\lambda_{\max}^{\text{sample}}$)²³⁰, où σ (σ_m ou σ_p avec $m = \text{méta-}$ et $p = \text{para}$, position par rapport au site réactif) correspond au paramètre caractéristique du substituant et ρ est le paramètre qui reflète le type de réaction considéré.²³²⁻²³⁴ Si la réactivité de nos ménadiones substituées peut être évaluée en examinant leurs propriétés électrochimiques (premier transfert d'électron) et spectrophotométriques (absorption), le tracé de $[\Delta E_{1/2}^1 (\times nF/2.3RT)]$ en fonction de $[\Delta 1/\lambda_{\max} (\times 2.3kT/hc)]$ doit conduire à une relation linéaire avec une ordonnée à l'origine nulle (symbolisée par la ligne en pointillée sur la Figure 42). Cette hypothèse est globalement respectée pour la plupart de nos composés, avec cependant quelques écarts significatifs pour certains d'entre eux. Par exemple, la plumbagone n'a pas été pris en compte dans cette analyse. En outre, les fortes contraintes stériques induites par la substitution des positions 5- ou 8- (**84** et **90**) modifie sensiblement les propriétés électroniques du noyau 1,4- NQ et se traduit par des propriétés d'absorption particulières et des comportements électrochimiques différents. Les composés méthoxylés (**10**,

11 et 12) sont caractérisés par des effets mésomères (absorption ICT) qui modifient profondément leurs propriétés d'absorption. Cet effet de résonance confère également pour les dérivés méthoxylés des propriétés électrochimiques spécifiques.

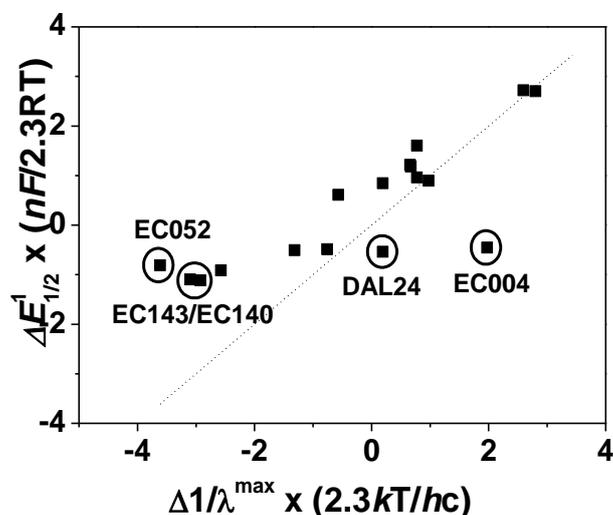


Figure 42. Variation de $\Delta E_{1/2} \times (nF/2.3RT)$ en fonction de $\Delta(1/\lambda_{\max}) \times (2.3kT/hc)$. $\Delta E_{1/2} = E_{1/2}(\text{sample}) - E_{1/2}(\text{menadione})$ et $\Delta(1/\lambda_{\max}) = 1/\lambda_{\max}(\text{menadione}) - 1/\lambda_{\max}(\text{sample})$. La plumbagone a été exclue de cette analyse. La ligne en pointillée est seulement un guide et permet de représenter la variation théorique de $E_{1/2}$ en fonction de $1/\lambda_{\max}$. $v = 200 \text{ mV s}^{-1}$; électrode de référence = $\text{KCl}(3 \text{ M})/\text{Ag}/\text{AgCl}$; électrode de travail = disque de carbone vitreux d'aire = 0.07 cm^2 .

Nous avons ensuite évalué les effets électroniques des substituants sur les propriétés électrochimiques du squelette redox 1,4-NQ. Le comportement électrochimique des dérivés de ménadione dans le DMSO se traduit par deux étapes distinctes de réduction qui conduisent respectivement aux intermédiaires stables, le monoradical monoanion, 1,4-NQ \cdot^- et la dihydronaphtoquinone dianionique, 1,4-NQ $^{2-}$. La réactivité de ces intermédiaires électroactifs dépend donc des propriétés électroniques de l'unité quinone qui peuvent être décrites aussi bien expérimentalement par la différence d'énergie HOMO- LUMO ou de façon plus empirique par le modèle de Hammett (voir ci-dessus).^{233,235} Le potentiel de demi-vague de l'unité ménadione utilisée comme référence dans notre étude ($E_{1/2}(\text{menadione})$) est déplacé vers une nouvelle valeur ($E_{1/2}(\text{échantillon})$) en introduisant un ou plusieurs substituants (Figure 43). Lorsque les interactions stériques sont exclues (menadiones méthylées en position 5 et 8), ces déplacements ne devraient être influencés que par les seuls effets électroniques des substituants qui peuvent être prédits théoriquement par la relation de Hammett - Zuman (8). Dans cette équation, σ_X correspond à la constante électronique d'un substituant X (σ_m représente un groupe en position méta- par rapport au centre réactif et σ_p désigne une fonction en position para). La

constante de réaction ρ_R reflète la sensibilité de la réaction R vis-à-vis d'une perturbation électronique introduit par un substituant X.

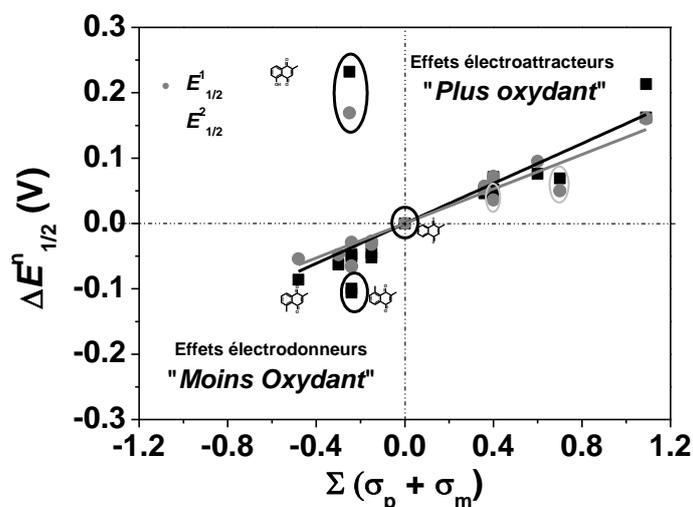


Figure 43. Variation de $\Delta E_{1/2}^1$ (■) et de $\Delta E_{1/2}^2$ (●) vs. $\Sigma(\sigma_m + \sigma_p)$ pour notre série de menadiones substituées. Solvant : DMSO ; I = 0.1 M n-Bu₄PF₆ ; T = 25°C ; v = 200 mV s⁻¹; électrode de référence = KCl(3 M)/Ag/AgCl; électrode de travail = disque de carbone vitreux d'aire = 0.07 cm². Les cercles grisés correspondent aux composés pour lesquels les constantes de Hammett ont été estimées. Les cercles en noir correspondent aux composés en dehors de la relation qui existe. $\Delta E_{1/2}^1 = 0.132(1) \times (\Sigma(\sigma_m + \sigma_p)) - 0.006(4)$ ($R^2 = 0.954$); $\Delta E_{1/2}^2 = 0.141(8) \times (\Sigma(\sigma_m + \sigma_p)) - 0.002(4)$ ($R^2 = 0.952$).

Les analogues de la vitamine K3 sont des systèmes particuliers puisque le substituant situé sur le noyau benzénique (position 6 ou 7) peuvent être considérés comme étant soit un méta-substituant par rapport à l'une des unités carbonyle et comme un para-substituant par rapport à l'autre groupement carbonyle. Comme la 1,4-naphtoquinone est un système conjugué, tout effet électronique peut être, en principe, se propager sur chacun des deux carbonyles. Par conséquent, dans notre analyse, nous avons utilisé la somme ($\sigma_m + \sigma_p$) pour décrire l'effet électronique d'un substituant sur le noyau ménadione. Dans le cas de menadiones polysubstituées (**12** et **93**), la contribution de chaque substituant a été considérée. La Figure 43 illustre la variation de $\Delta E_{1/2}^n$ ($n = 1$ ou 2) pour les premier et second transferts d'électrons. Exceptés quelques dérivés de la ménadione (plumbagone, **84** et **90**), une variation évidente de $\Delta E_{1/2}^1$ et de $\Delta E_{1/2}^2$ peut être observée avec les constantes de Hammett ($\Sigma(\sigma_m + \sigma_p)$). Dans cette analyse, les paramètres σ_m et σ_p étaient indisponibles pour les substituants $-\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (**114** et **115**) et $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**120**) et ont été estimées en calculant les valeurs de pK_a des dérivés d'acide benzoïque méta- et para-substitués en utilisant le logiciel ChemAxon pKa.²³⁶ Les variations observées suggèrent donc que le noyau ménadione électroactif est uniquement influencé par des effets électroniques inductifs ou mésomères. Les substituants attracteurs d'électrons diminuent la densité

électronique de l'unité 1,4-NQ et rendent ces composés " plus oxydant" (*i.e.* plus facile à réduire), tandis que les substituants donneurs d'électrons augmente la densité électronique du noyau aromatique et diminue la propension des composés redox correspondants à être réduit (composés "moins oxydant"). De manière très intéressante, ces propriétés électroniques et électrochimiques sont partagées à la fois par le dérivé de ménadione sous sa forme oxydée et sous sa forme réduite à 1 électron comme le démontre la similitude des valeurs des constantes de réaction ρ_R ($\rho^1_R = 2,20$ et $\rho^2_R = 2,66$, 1 et 2 représente respectivement les premier et second processus de réduction²³⁷). La mise en œuvre stricte de l'équation de Hammett-Zuman indique que l'interception de ces variations doit avoir une valeur nulle. Ceci est observé expérimentalement pour $\Delta E^1_{1/2}$ et $\Delta E^2_{1/2}$ dont les ordonnées à l'origine sont très proches de zéro dans le domaine d'erreur donné (Figure 43). Cette caractéristique indique que les deux transferts d'électrons consécutifs ne sont pas compliqués par des réactions chimiques couplées tels qu'un transfert de protons inter- ou intramoléculaire ou la formation de complexes. Les valeurs positives de ρ_R impliquent que la réaction (*i.e.* réduction) est facilitée par la diminution de la densité électronique de l'électrophore. Un écart subsiste toutefois lorsque des interactions stériques (*e.g.* entre un substituant méthyl et de la fonction carbonyle de la quinone) influencent la réduction de la naphtoquinone comme observé pour **84** et **90**. Il en résulte une perte de coplanarité et, part conséquent, une diminution de la conjugaison et une valeur plus négative du potentiel de réduction ($E_{1/2}$). Un écart est également observé pour la plumbagone pour laquelle une liaison hydrogène intramoléculaire stabilise la charge négative des produits réduits et rend ces dérivés plus oxydants.

L'ensemble de ces travaux d'électrochimie sur les ménadiones, en collaboration avec l'équipe d'infochimie de l'Université de Strasbourg dirigée par le Prof. Alexandre Varnek, a été publié dans une seconde publication de thèse : *Chemistry Eur. J.* (2015), 21, 3415-3424, avec le titre: *Electrochemical properties of substituted 2-methyl-1,4-naphthoquinones: redox behavior predictions*.²³⁸¹⁹⁴

Chapitre IV

Synthèse de métabolites postulés : les benzoxanthones antiparasitaires

I. Les xanthones dans la littérature

Les xanthones sont des métabolites secondaires qui existent dans certaines familles de plantes. Le noyau xanthone ou 9*H*-xanthen-9-one ou dibenzo- γ -pyrone et sa numérotation sont indiqués sur le Schéma IV. 1

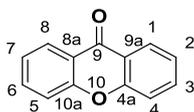


Schéma IV. 1 : Noyau xanthone

I.1. Classification des xanthones

En fonction des types de substituants sur le noyau xanthone, elles sont classées comme : xanthones simples oxygénées, xanthones glycosylées, xanthones prénylées, bisxanthones et xanthones diverses comme les benzoxanthenes par exemple (Schéma IV. 2).

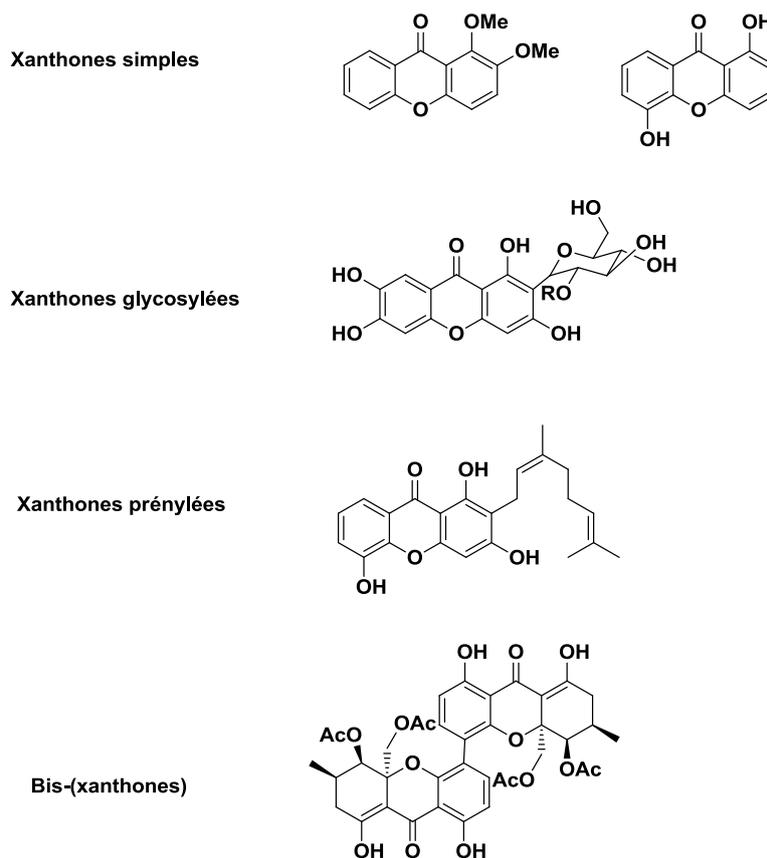


Schéma IV. 2

Les xanthones extraites de sources naturelles sont étudiées depuis des décennies notamment pour leurs propriétés médicinales. En effet, elles possèdent d'importantes activités

biologiques : d'anti-tumorale^{239,240}, anti-inflammatoire²⁴¹ anti-thrombotique²⁴² à anti-parasitaire.²⁴³

En plus de leurs propriétés décrites plus haut, les xanthonnes, peuvent aussi présenter des activités antioxydantes. C'est l'exemple de la mangiférine²⁴⁴ et de la mangostine.

La **mangostine** est isolée des fruits de l'arbre *Garcinia mangostana*, le mangoustan, commun au sud-est de l'Asie. Les principaux métabolites présents dans ce fruit sont des xanthonnes prénylées, dont les α -mangostine, (β)-mangostine et γ -mangostine, sont les plus abondants.

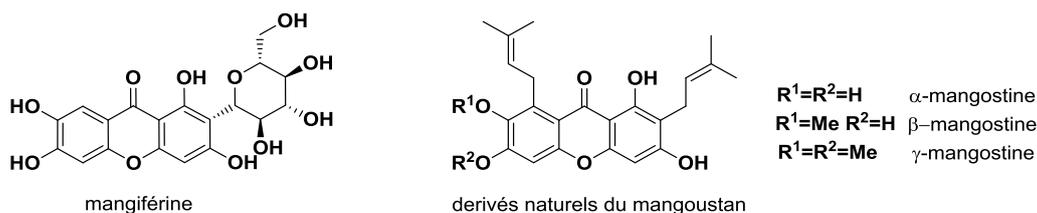


Schéma IV. 3

Il a été démontré que ces xanthonnes polyhydroxylées (i.e. phénoliques) possèdent également de très intéressantes propriétés d'inhibition vis-à-vis de la peroxydation des lipides, ainsi que des propriétés capteurs de radicaux libres contre les anions superoxydes²⁴⁵

I.2. Xanthonnes antiparasitaires

Taylor *et al* ont testé *in vitro* les mangostines et quelques dérivés synthétiques²⁴⁶ contre des souches K1 de *Plasmodium falciparum* (résistantes à la chloroquine- et à la pyriméthamine-). Même si la (β)-mangostine présente une faible activité (IC_{50} de 17 μ M) quelques dérivés de cette xanthone prénylée ont montré de fortes activités antipaludiques avec des IC_{50} autour de 10 nM.

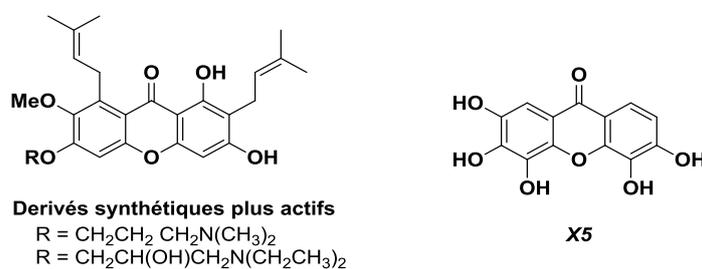


Schéma IV. 4

La 2,3,4,5,6-pentahydroxyxanthone (**X5**) est décrite pour ses propriétés antipaludiques contre des souches résistantes de *Plasmodium falciparum*. Son activité antipaludique *in vitro*, ainsi que l'activité de quelques-uns de ses dérivés est corrélée à leur capacité d'inhiber la biocristallisation

de l'hème bloquant ainsi la formation de l'hémozoïne. Les études de S.A.R réalisées par Ignatushchenko *et al.* indiquent qu'un degré élevé d'hydroxylation favorise son potentiel inhibiteur et que l'hydroxylation en positions 4- et 5- est indispensable.²⁴⁷

II. Les benzoxanthenes : métabolites III postulés des NQ

Selon l'hypothèse de l'équipe d'accueil, les benzylnaphtoquinones (benzyINQ) pourraient être oxydées *in vivo* sur la position benzylique conduisant à l'espèce benzoylménadione (benzoyINQ), appelé métabolite I. Cette espèce peut à son tour subir une réduction à 1 ou 2 électrons pour donner respectivement la semiquinone radical ou la benzoyl-dihydroneaphtoquinone (benzoyINQH2, métabolite II).⁹² Dans les conditions de stress oxydant l'espèce semiquinone radical pourrait subir un couplage oxydatif phénolique intramoléculaire pour former un troisième métabolite de type xanthone dans la vacuole digestive du parasite. Les xanthenes sont des espèces fluorescentes, il serait donc envisageable d'observer leur absorption et l'accumulation du nombre de globules rouges parasités par microscopie à fluorescence confocale.^{248,249}

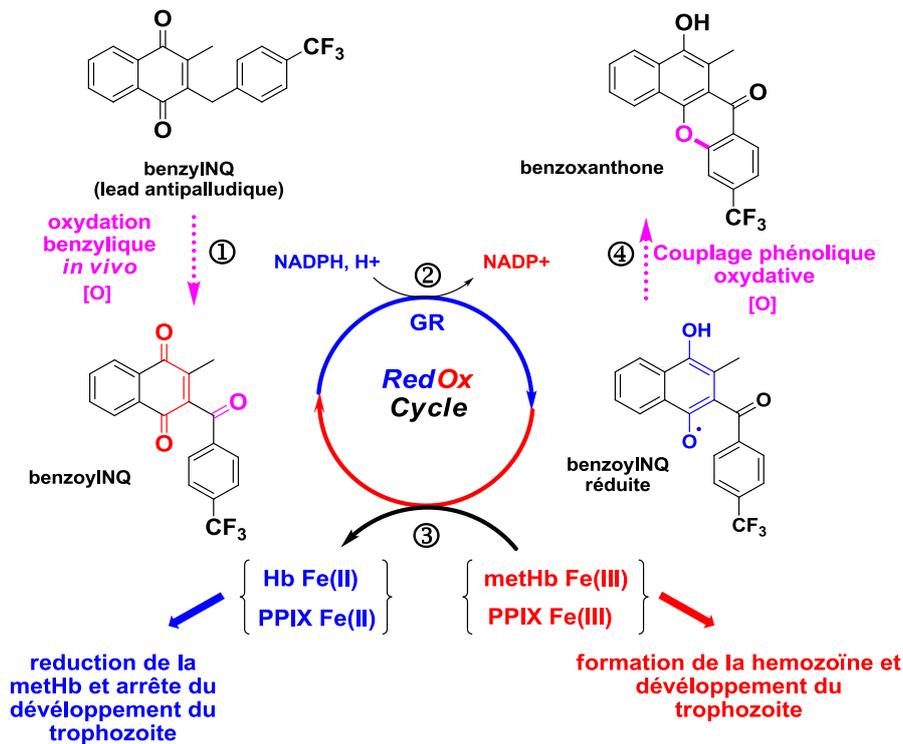


Schéma IV. 5 : mécanisme de formation des benzoxanthenes

Métabolites des 1,4-Naphtoquinones

Dans ce chapitre, nous discuterons de la synthèse des benzoxanthenes des 3 NQ antiparasitaires *lead*: le P_TM29 pour la malaria, et les P_TM58 et P_TM60 pour la schistosomiase.

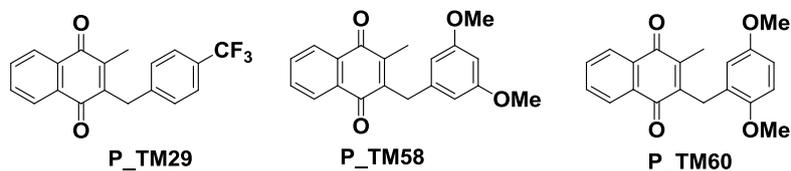


Schéma IV. 6 : les molécules leads

La figure ci-dessous présente les métabolites I, II, et III de ces trois naphtoquinones NQ

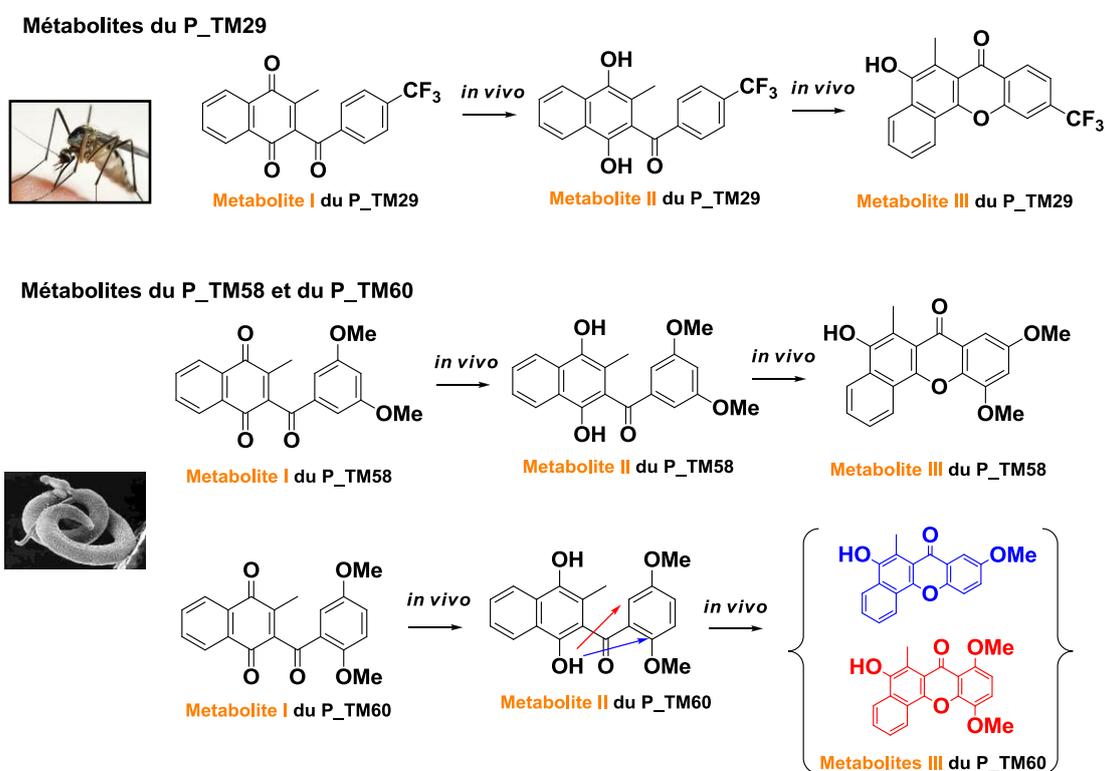


Schéma IV. 7 : métabolites des NQ antiparasitaires.

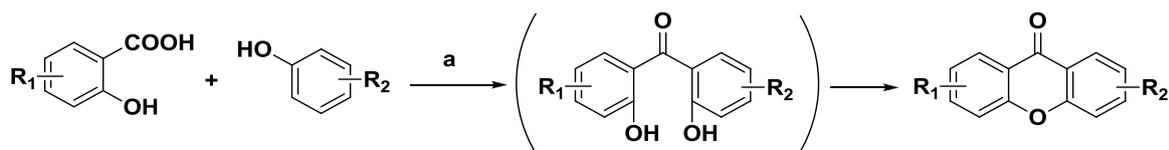
De par leur motif benzoylique symétrique, les métabolites benzoylNQ générés à partir des dérivés P_TM29 et P_TM58 ne peuvent mener respectivement qu'à une seule benzoxanthone par couplage oxydatif phénolique. Par contre dans le cas du P_TM60, il est possible d'envisager la formation de deux benzoxanthenes. La première serait issue du couplage oxydatif phénolique (pour donner une benzoxanthone diméthoxylée), alors que la deuxième pourrait éventuellement être formée *via* une S_NAr sur le groupement méthoxy en *ortho* du carbonyle (qui donnerait une benzoxanthone monométhoxylée).

III. Synthèse de benzoxanthonés dans la littérature

La première synthèse de xanthonés a été réalisée par Michael et Kostanecki à la fin du XIX^{ème} siècle par distillation de l'acide salicylique et du phénol dans l'anhydride acétique.^{250,251} Par la suite, plusieurs routes synthétiques ont été explorées afin de pouvoir obtenir des xanthonés en conditions moins drastiques. On distingue généralement trois méthodes de synthèse de xanthonés: 1) par réaction de Grover Shah et Shah 2) via des benzophénones et 3) via des diaryl éthers.

1) La réaction de Grover Shah et Shanh (GSS):

Cette réaction permet d'obtenir des benzoxanthonés simples par condensation d'acides salicyliques à partir de phénols à l'aide d'un mélange de $ZnCl_2$ et de $POCl_3$ ²⁵². D'autres agents déshydratants ont été ensuite explorés comme le réactif de Nencki ($ZnCl_2$)²⁵³, l'acide polyphosphorique²⁵⁴, le réactif d'Eaton (P_2O_5/CH_3SO_3H)²⁵⁵, ou des acides de Lewis tels que l' $AlCl_3$, le $TiCl_4$, ou le $SnCl_4$.



a) $ZnCl_2/POCl_3$ (Grover, Shah and Shah), or $ZnCl_2$ (Nencki), or polyphosphoric acid, or P_2O_5/CH_3SO_3H (Eaton's reagent), or $AlCl_3$, or $TiCl_4$, or $SnCl_4$.

Schéma IV. 8 : Synthèse de benzoxanthonés à partir de dérivés d'acides salicyliques

2) Synthèse de xanthonés via des benzophénones :

La synthèse de xanthonés via l'intermédiaire benzophénone est la méthode la plus utilisée dans la littérature. Les xanthonés sont obtenues en deux étapes : 1) Synthèse de l'intermédiaire benzophénone, 2) puis cyclisation intramoléculaire avec souvent des rendements élevés²⁵⁶. Plusieurs méthodes de synthèse des benzophénones précurseurs sont répertoriées dans la littérature²⁵⁷, la plus utilisée étant probablement l'acylation de Friedel-Crafts.

Une fois la benzophénone préparée, trois méthodes de cyclisations sont décrites : la plus courante est la $SNAr$, les deux autres sont basées sur des couplages oxydatifs. Le plus souvent ces deux dernières sont catalysées par des sels métalliques (ex : CuI ($X=Br, I$))

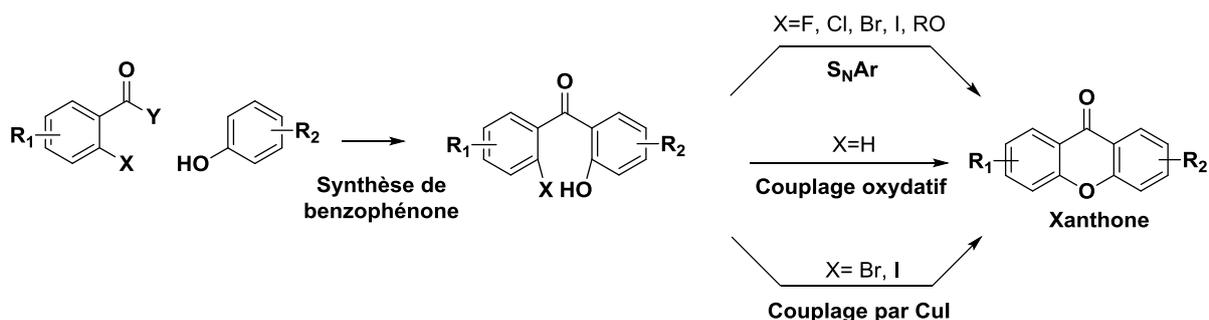


Schéma IV. 9 : Méthodes de synthèse de xanthonnes via benzophénones

En 2006, le groupe de Larock²⁵⁸ décrit la synthèse de xanthonnes avec des rendements très élevés. Il prépare les benzophénones précurseurs à l'aide de palladium entre des phénols et des benzonitriles fluorés. La présence du fluor, excellent groupement partant pour la cyclisation intramoléculaire via une S_NAr permet alors d'excellents rendements de cyclisation en conditions basiques (K₂CO₃).

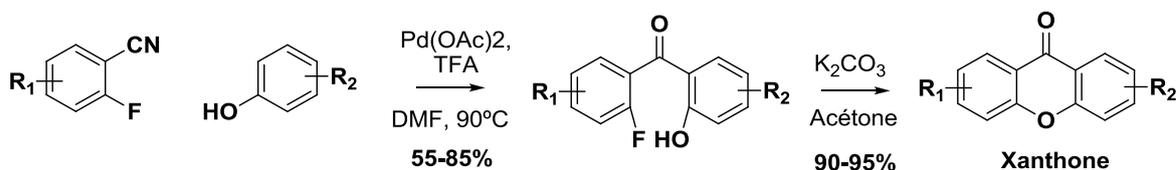


Schéma IV. 10 : Synthèse de benzophénones par couplage au palladium

3) Synthèse de xanthonnes via diaryléthers : cette troisième méthode utilise la réaction de condensation d'Ullman pour former les diaryléthers en présence de Cu ou CuCl, base, DMF.^{259,260} La cyclisation de ces derniers en xanthonnes est réalisé soit par catalyse acide ou basique (Y = COOH, COOR ou COCl), soit par catalyse avec du Pd(AcO)₂ (Y = CHO).

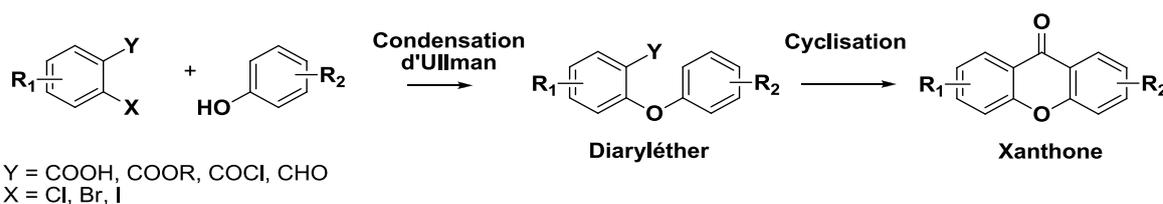


Schéma IV. 11 : Synthèse de xanthonnes via diaryléther

4) Nouvelles méthodologies :

En 2005, le groupe de Larock décrit la synthèse de xanthonnes par condensation d'acides salicyliques et des triméthylsilylaryl triflates²⁶¹. En présence de fluorure de césium, les triméthylsilylaryl triflates génèrent un aryne, extrêmement réactif, qui réagit avec le salicylate par un couplage nucléophile intermoléculaire, suivi de cyclisation par S_EAr pour donner la xanthonne.

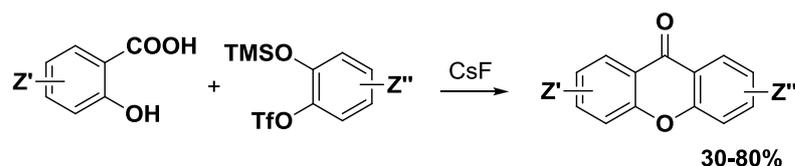


Schéma IV. 12 : Synthèse de xanthenes via formation d'arynes

En 2009, une nouvelle route de synthèse de xanthenes par cyclisation entre des dérivés du salicaldéhyde et du 1,2-dibromobenzène par catalyse au palladium a été décrite par Wang *et al.*²⁶². Plusieurs xanthenes ont été synthétisés par cette méthode avec des rendements modérés.

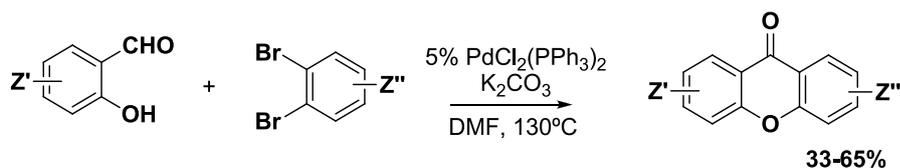


Schéma IV. 13 : Synthèse de xanthenes par couplage au palladium

IV. Synthèse de benzoxanthenes

IV.1. Synthèse de métabolites : travaux précédents.

IV.1. Synthèse de la benzoxanthone 197 : métabolite III de P_TM29

La benzoxanthone **197** a été synthétisée par Laure Johann^{263,264} au sein du laboratoire à partir de la ménadione. Premièrement, le 2-bromo-3-méthyl-diméthoxynaphtalène **192** est synthétisé en 3 étapes selon la procédure de Bauer *et al.*⁸⁹ Ce dernier est couplé avec le chlorure de 2-fluoro-(4-trifluorométhyle)-benzoyle commercial et déprotégé par le BBr₃ pour obtenir la dihydroquinone. Le traitement de cet intermédiaire par du K₂CO₃ dans l'acétone mène à la formation de la benzoxanthone **197** via une S_NAr intramoléculaire. Cette synthèse comporte 6 étapes avec un rendement global de 14%.

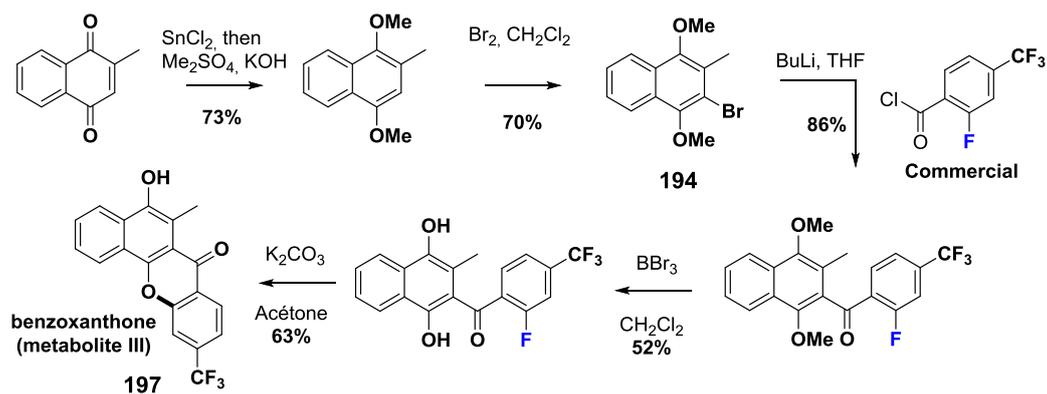


Schéma IV. 14

IV.2. Synthèse des benzoxanthes « méthoxylées » comme métabolites potentiels

L'objectif de ce projet est la synthèse des benzoxanthes méthoxylées des molécules *leads* anti-schistosomiase (Schéma IV. 15)

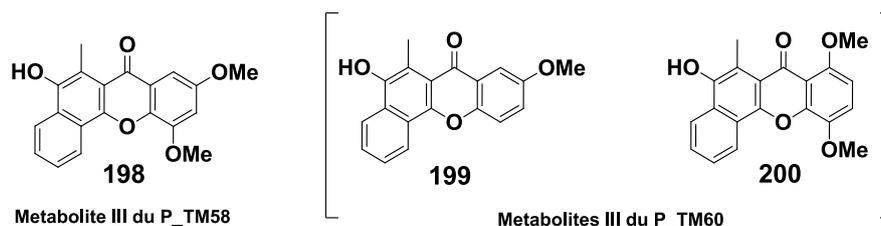


Schéma IV. 15

IV.2.1. Stratégie de synthèse

Si l'on effectue la rétrosynthèse de ces méthoxybenzoxanthes en se basant sur la synthèse de la benzoxanthone **197**, on se heurte très rapidement aux problèmes suivants : 1) les chlorures d'acide méthoxylés et fluorés ne sont pas connus dans la littérature, et donc pas accessibles commercialement ; 2) l'utilisation d'agent de déméthylation tel que le BBr_3 est totalement incompatible avec les groupements méthoxy portés sur la partie benzénique. De surcroit, plusieurs expériences menées au laboratoire ont montré que les benzoylNQH₂ intermédiaires se réoxydent très facilement à l'air en benzoylNQ incapables alors d'être cyclisées en benzoxanthes Schéma IV. 1 : Noyau xanthone (Schéma IV. 16).

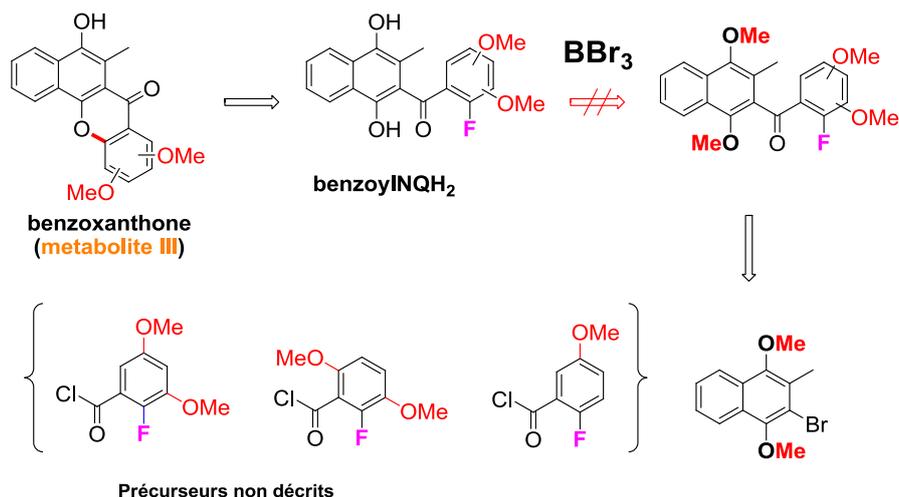


Schéma IV. 16

Afin de contourner ces difficultés synthétiques, le Dr. Don Antoine Lanfranchi a mis en place une nouvelle rétrosynthèse en utilisant des précurseurs légèrement modifiés. Les groupements méthyles du bromodiméthoxynaphtalène sont remplacés par des groupements méthoxyméthyl (MOM), très résistants en milieu basique, mais assez facilement clivable en conditions acides. De plus, les précurseurs benzéniques peuvent être des benzaldéhydes (Y=H) ou des esters (Y=OMe), et pas seulement des chlorures d'acides. Le groupement partant X pouvant être un atome de chlore ou un nitro plus facile à introduire en série aromatique qu'un atome de fluor et aussi beaucoup moins onéreux. La préparation de ces précurseurs sera détaillée plus loin (Schéma IV.17).

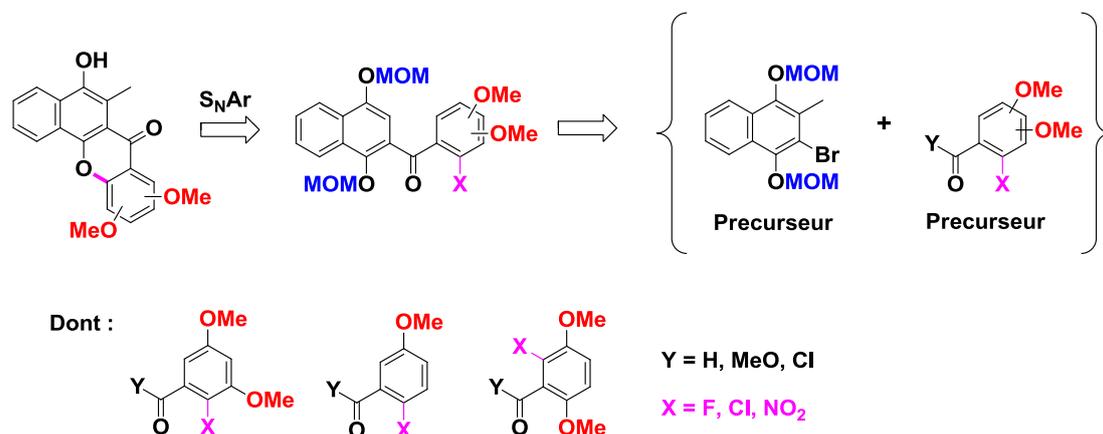


Schéma IV. 17

IV.2.2. Synthèse des nouveaux précurseurs

L'approche exploratoire de la synthèse des nouveaux précurseurs et intermédiaires MOMés a été réalisée par le Dr. Don Antoine Lanfranchi. J'ai ensuite participé à la synthèse des méthoxybenzoxanthenes, et supervisé l'étudiant en master 2, Jérémy Boilevin.

Synthèse de la 2-bromo-ménadione

La 2-bromo-ménadione **201** est synthétisée par bromation de la ménadione. La seule méthode de synthèse a été décrite au début des années 40²⁶⁵ par Br₂, l'AcONa dans l'acide acétique pendant 3 jours avec un rendement de 71%. Il est remarquable de constater que ce protocole est ainsi repris, au fil des décennies, tel quel par de nombreux auteurs. Le Dr. Don Antoine Lanfranchi a néanmoins développé d'autres conditions : lorsque la bromation est réalisée par le Br₂ dans le CH₂Cl₂ pour former l'intermédiaire dibromé, suivi de l'addition de pyridine, le rendement de la réaction atteint 96%. De surcroît, il est possible d'obtenir 20 à 30 g de produit **192** en quelques heures.

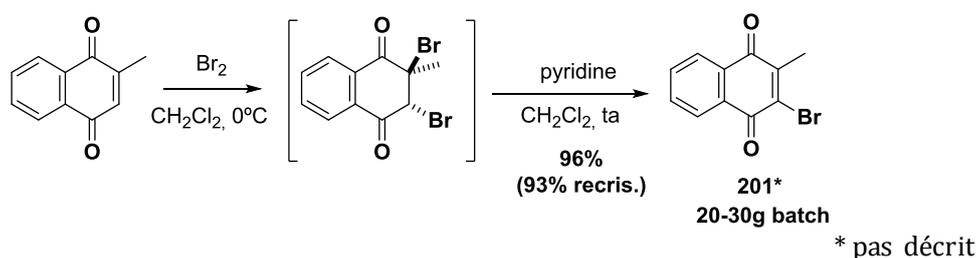


Schéma IV. 18

Synthèse du précurseur diMOMé

La bromoménadione **201** est réduite en dihydroquinone **202** par le SnCl₂/HCl dans l'éthanol. Le produit est précipité dans l'eau glacé pour donner un solide blanc qui au contact avec de l'air devient violet rapidement. Cette coloration est certainement due à la formation à l'état de trace de la semiquinone radical. En effet, cet intermédiaire **202** est très sensible à l'oxydation. Il est séché de son eau par évaporation azeotropique avec du toluène préalablement saturé d'argon (3x40ml/g de produit). Ce fastidieux séchage limite les possibilités de faire des lots de précurseur-**203** supérieur à 5-6g.

Une fois que la dihydroquinone **202** est sèche, elle est déprotonée avec de la DIPEA dans du CH₂Cl₂ (préalablement saturé d'Argon) et protégée sous forme diméthylènediméthoxynaphtalène **203** à l'aide du MOM-Cl. Cette méthode a permis la synthèse du précurseur diMOMés **203** avec un rendement de 85% en 2 étapes.

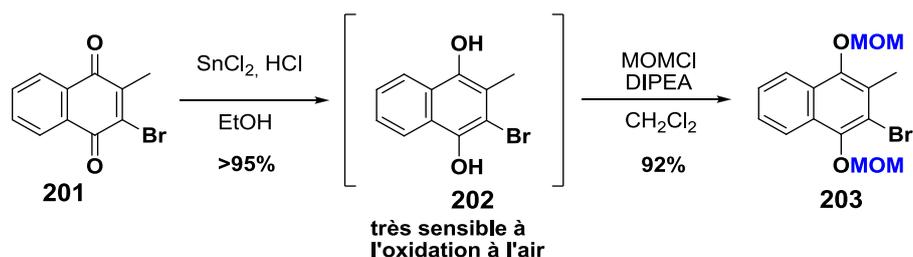


Schéma IV. 19 : Synthèse du 2-bromo-3-méthyl- diméthylènediméthoxynaphtalène

Une voie de synthèse alternative de **203** a été exploré afin d'éviter le pénible séchage azéotropique de **202**, et dans l'espoir de pouvoir en produire de plus grandes quantités²⁶⁶. Il s'agit d'une réduction/protection *one-pot* par catalyse de transfert de phase. La bromoménadione **201** est d'abord réduite en milieu basique par le dithionite dans un mélange biphasique CH₂Cl₂/eau (préalablement saturé d'Argon) et 0.1 éq d'aliquat 335. Deux heures après, le MOM-Cl et une solution de soude 3M préalablement saturé d'argon sont rajoutés pour donner **203** avec 77% de rendement.

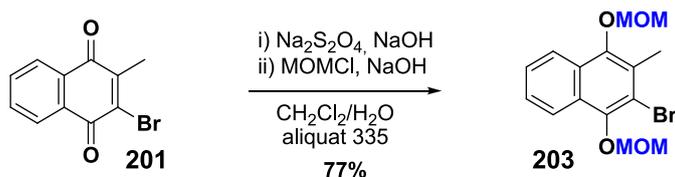


Schéma IV. 20 : Synthèse du 2-bromo-3-méthyl- diméthylènemethoxy-naphtalène *one-pot*

Travaux precedentes, synthèse de **197** à partir du précurseur **203**

Après avoir préparé le précurseur **203**, le Dr. Don Antoine Lanfranchi a réalisé la synthèse de la benzoxanthone **197** avec une nette amélioration du rendement global par rapport à l'utilisation du précurseur diméthoxy-naphtalène (48% vs. 14%).

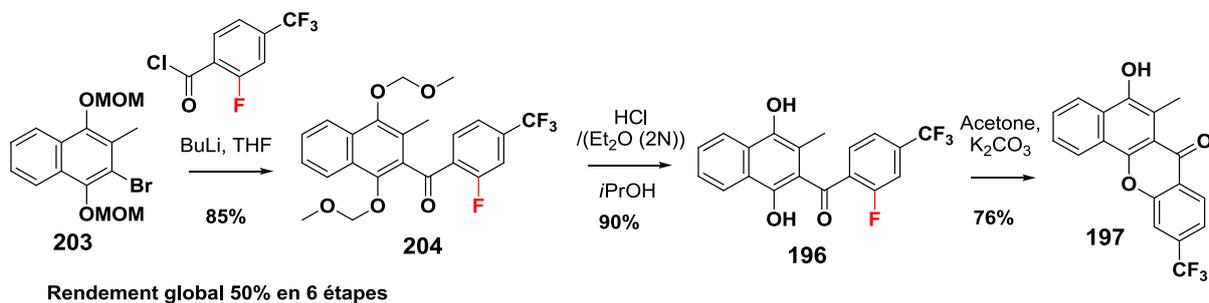


Schéma IV. 21

Avantage de l'utilisation du groupement protecteur MOM : la mono-déprotection sélective

Ce groupement protecteur comporte un autre avantage, car nous pouvons envisager de monodéprotéger le MOM en *béta* du carbonyle à l'aide du MgBr₂ pour ensuite réaliser la cyclisation (S_NAr) et former la benzoxanthone désirée (Schéma IV. 22).

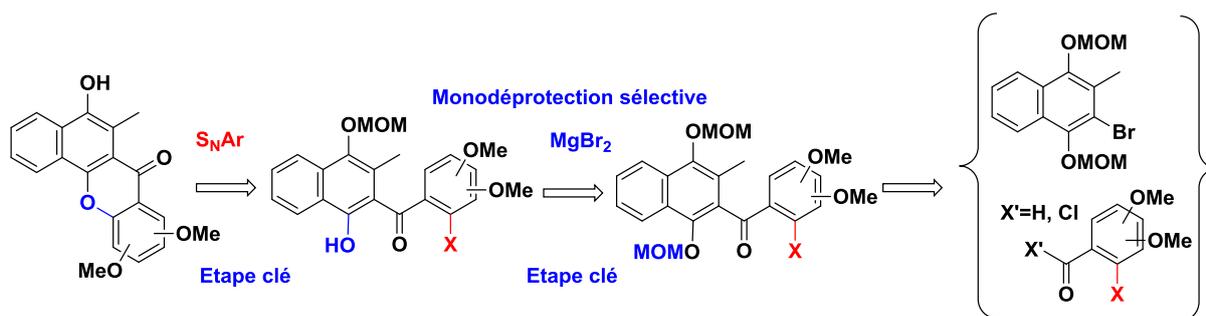


Schéma IV. 22 : Schéma rétrosynthétique

La S_NAr : mécanisme de réaction.

Comme nous l'avons fait jusqu'au présent, nous allons commencer par faire une petite introduction sur la réaction de S_NAr , son mécanisme et les problèmes que nous pourrions nous rencontrer. En premier lieu, c'est une réaction se passe en deux étapes, une étape d'addition du nucléophile, suivi d'une étape d'élimination du groupement partant.

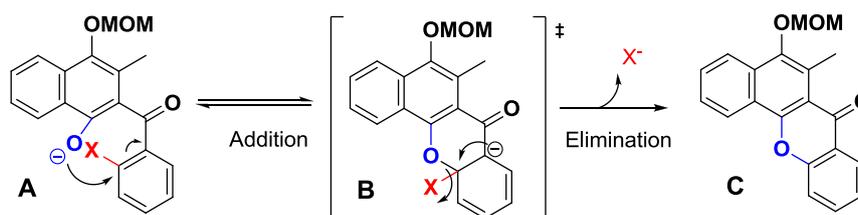


Schéma IV. 23

La première étape implique l'addition du nucléophile $-O^-$ à électrophile $-X$ pour former un intermédiaire **B** avec une cassure de l'aromaticité: le carbone subissant la substitution devient sp^3 . Cette étape d'addition est l'étape limitante, et sa vitesse dépend de la polarité de la liaison carbone-groupement partant ($C-X$) et de la taille de X . La deuxième étape (élimination) dépend de la polarisabilité de la liaison $C-X$, c'est-à-dire, du pouvoir nucléofuge du groupement $-X$.

Etant donné que l'étape d'addition est souvent l'étape déterminante de la vitesse réactionnelle, la réactivité de la S_NAr va dépendre de la taille et l'électronégativité du groupement partant ($-X$) de cette façon : $F > MeO > Cl > Br > I$.

Même si le $-F$ est meilleur groupement partant que $-Cl$, ce dernier comporte 2 grands avantages: il est beaucoup plus simple à introduire et beaucoup moins couteux. Pour ces raisons, nous avons finalement décidé de synthétiser les aldéhydes, chlorure d'acides ou des esters méthyliques portant un Cl comme groupement partant.

Les problèmes de régiosélectivité : Cl- vs MeO-

Même si la réactivité du chlore est inférieure à celle du méthoxy, il est possible de l'inverser en fonction du solvant utilisé.²⁶⁷ (Tableau 10)

- Les solvants protiques (**entrées 1, 2, 3 et 4**), solvatent et stabilisent les anions phénates en ralentissant la vitesse de l'addition, qui devient l'étape déterminante de la réaction. Le **-MeO** devient meilleur groupement partant que **-Cl**

Au contraire, l'utilisation de solvants polaires aprotiques (**entrées 5 et 6**) exalte la nucléophilie de l'anion phénate et en conséquence, la vitesse de l'addition augmente et l'étape d'élimination devient l'étape déterminante. Le **-Cl**, meilleur nucléofuge que le **-MeO**, devient meilleur groupement partant.

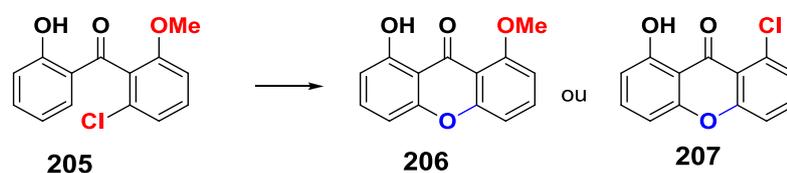


Schéma IV. 24

Entrée	Solvant	Température (°C)	Rapport 206/207
1	MeOH	80	1:11
2	H ₂ O	100	1:8.6
3	Formamide	80	1:7.7
4	THF	80	1:8.5
5	DMF	45	1.7:1
6	DMPU	50	2.8:1

Tableau 10

Pour chaque benzoxanthere, un précurseur benzylique différent doit être synthétisé. Leurs synthèses seront décrites plus loin.

IV.2.3. Synthèse du métabolite III du P_TM58

La benzoxanthere **198** est le métabolite III postulé du P_TM58 (Schéma IV. 25)

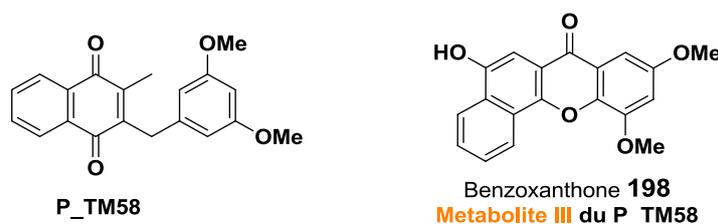


Schéma IV. 25

Rétrosynthèse :

La synthèse de la benzoxanthone **198** a été réalisée en cinq étapes à partir du benzaldéhyde **209** et du précurseur commun **203** (Schéma IV. 33)

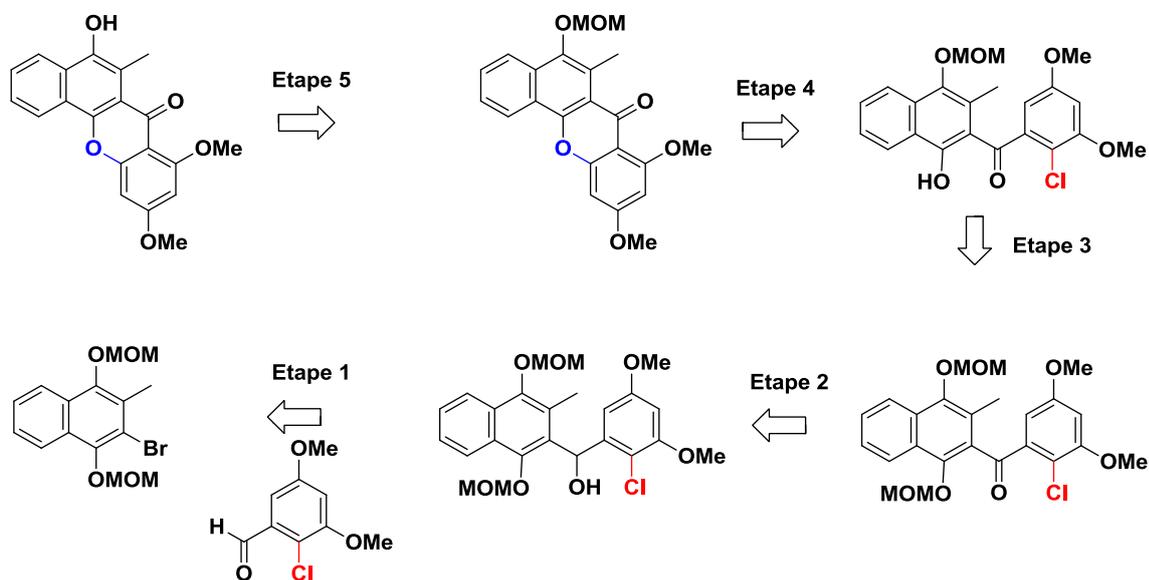


Schéma IV. 26

 Synthèse du 2-chloro-3,5-diméthoxybenzaldéhyde **209**

Le 2-chloro-3,5-diméthoxybenzaldéhyde **209** a été obtenu en une étape avec un rendement de 57% par chloration électrophile aromatique du 3,5-diméthoxybenzaldéhyde **208** commercial avec la NCS dans le chloroforme (Schéma IV. 27).

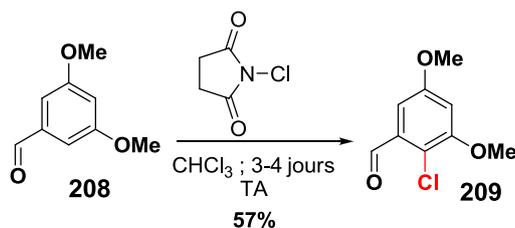


Schéma IV. 27

ETAPE 1 : Couplage benzylique

Le benzhydrol **210** est synthétisé par couplage benzylique entre l'anion lithié de **203** et l'aldéhyde **209**. L'échange halogène / métal s'effectue à -78°C durant 1 h dans le THF à l'aide d'1.05 éq. de *n*-BuLi. Ensuite, une solution du chlorobenzaldéhyde **209** est rajoutée goutte à goutte à la même température. Après 30 min la réaction est traitée pour obtenir **210** avec 84% de rendement.

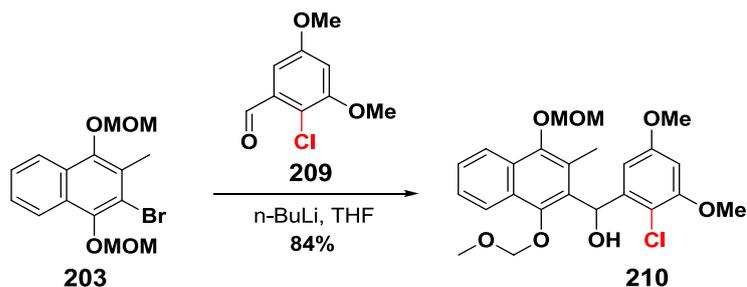


Schéma IV. 28

ETAPE 2 et 3 : Oxydation et deprotection sélective

L'alcool benzylique **210** est oxydé en **211** avec de l'IBX dans le CH_2Cl_2 avec un rendement quantitatif. La monodéprotection du groupement MOM est réalisée avec du $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le benzène pour donner le produit monodeprotégé **212** avec 92% de rendement isolé. (Schéma IV. 29).

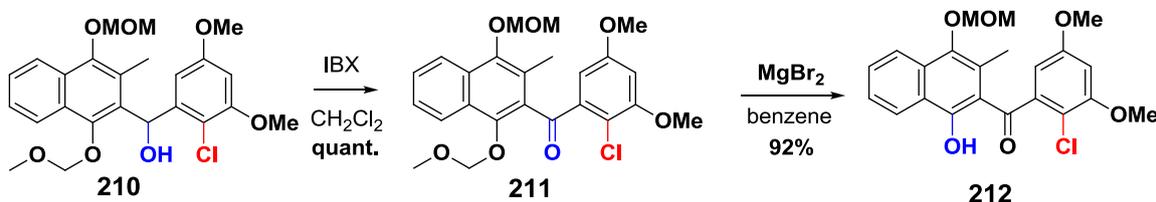


Schéma IV. 29

ETAPE 4: cyclisation intramoléculaire

La $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ pour synthétiser la benzoxanthone protégée **213** est effectuée avec du K_2CO_3 dans la DMF à 100°C .

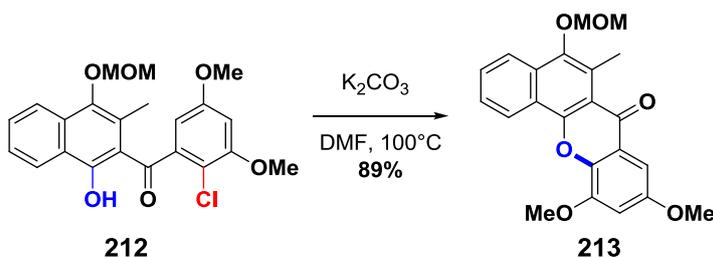


Schéma IV. 30

La benzoxanthone **213** a été synthétisée en 8 étapes à partir de la ménadione avec un rendement global de 30%.

IV.2.4. Synthèse du métabolite III « monométhoxylé » du P_TM60

Comme nous avons expliqué précédemment, la benzoxanthone **199** est le métabolite III postulé du P_TM60 (Schéma IV. 31)

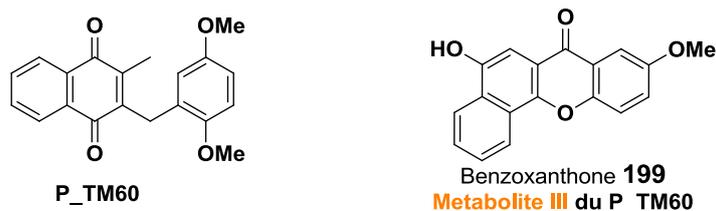


Schéma IV. 31

Synthèse du chlorure de 2-fluoro-5-méthoxybenzoyle **216**

Tout d'abord, le 2-fluoro-4-méthoxybenzaldéhyde commercial **214** est oxydé par l'eau oxygénée en milieu basique pour donner l'acide **215** qui est ensuite transformé en chlorure d'acide par le SOCl_2 dans le toluène (Schéma IV. 32). Ce chlorure de 2-fluoro-4-méthoxybenzoyle est engagé directement dans l'étape précédente pour éviter son hydrolyse. Cette synthèse est réalisée dans deux étapes avec un rendement de 91%.

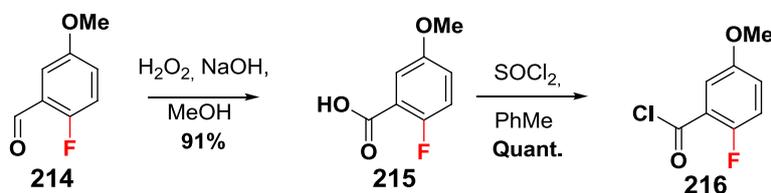


Schéma IV. 32

Rétrosynthèse

La rétrosynthèse de la benzoxanthone **199** est détaillée sur le Schéma IV. 29 :

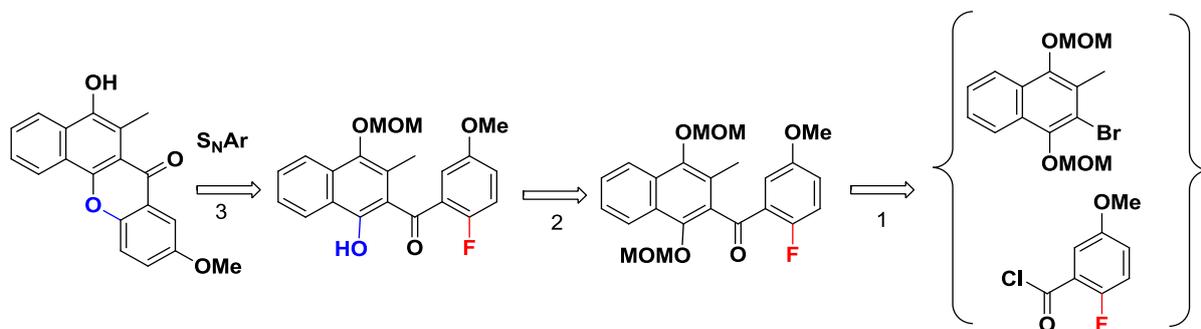


Schéma IV. 33

ETAPE 1 : Couplage benzylique

Le précurseur **203** est traité avec 1.05 éq de $n\text{BuLi}$ dans le THF à -78°C . Une heure après, le chlorure d'acide **216** est ajoutée goutte à goutte. Après traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice, la benzophénone **217** est isolée avec un rendement de 81% (Schéma IV. 35)

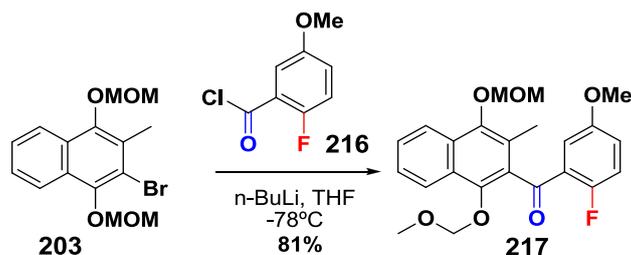


Schéma IV. 34

ETAPE 2 ET 3 : monodéprotection du groupement MOM et cyclisation

La monodéprotection du groupement MOM de **217** est réalisée avec du $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le benzène à température ambiante pour donner **218** avec un 96% de rendement (Schéma IV. 35). Ce produit subi la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ intramoléculaire par traitement avec K_2CO_3 dans l'acétone à 40°C pour donner **219** avec un rendement de 80%.

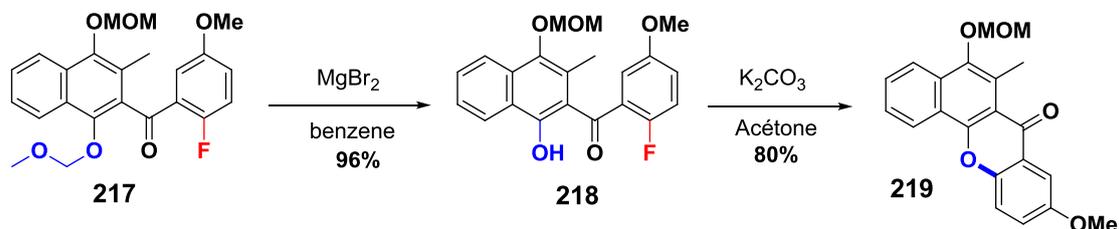


Schéma IV. 35

ETAPE 4 : Déprotection du groupement MOM

Le groupement MOM est déprotégé par le $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (2N) dans l'*i*PrOH avec un rendement du 95% (Schéma IV.36).

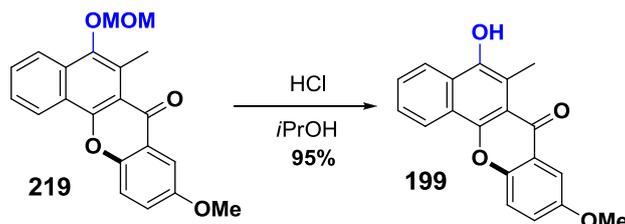


Schéma IV. 36

La benzoxanthone **199** a été synthétisée à partir de la ménadione et du 2-fluoro-5-méthoxybenzaldehyde (tous deux commerciaux) en 7 étapes avec un rendement global de 48%.

IV.2.5. Synthèse du métabolite III « diméthoxylé » du P_TM60

La benzoxanthone **200**, le deuxième métabolite postulé du P_TM60, a été synthétisée par l'étudiant master Jérémy Boilevin sous ma guidance.



Schéma IV. 37

Comme il est montré sur le Schéma IV. 38, lors des S_EAr (ex: Cl_2 , Br_2 ...) sur le 2,5-diméthoxybenzaldehyde la position 4 est favorisée²⁶⁸ :

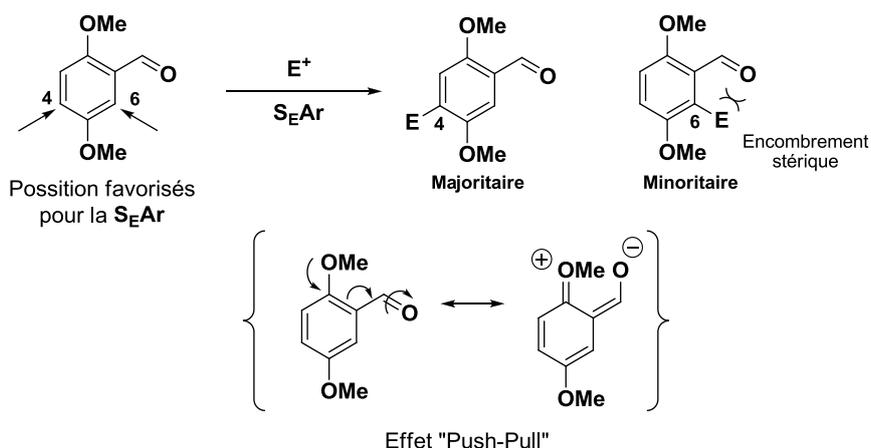


Schéma IV. 38

L'utilisation du groupement nitro

Si on approfondit plus avant la littérature sur les substitutions nucléophiles aromatiques, nous trouvons que le groupement NO_2 est aussi utilisé comme nucléofuge lors des réactions de S_NAr et il a un comportement décrit comme « halogène-like »²⁶⁹.

Sa réactivité varie^{270,271} : $F, NO_2 \gg Cl > Br > I$ ou $F > NO_2 > Cl > Br > I$ en fonction des différents substrats, mais il est décrit de façon générale comme meilleur groupement partant que le Cl, surtout quand il s'agit de S_NAr intramoléculaires. Dans ce cas spécifique, NO_2 peut même s'avérer être meilleur groupement partant que le fluor ! (Schéma IV. 39)²⁷²

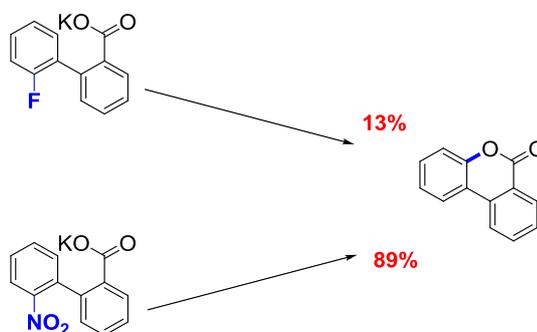


Schéma IV. 39

Etant donné son comportement de type halogène, sa réactivité comme groupement partant augmente avec des solvants polaires aprotiques, comme nous l'avons expliqué précédemment pour le cas du chlore.

Synthèse du 2-nitro-3,5-diméthoxybenzaldéhyde :

À différence de la chloration ou de la bromation électrophile, l'introduction du groupement nitro en position 6 du 2,5-diméthoxybenzaldéhyde est possible grâce à la stabilisation électronique²⁷³ du même par en position *ortho* aldéhyde (Schéma IV. 40)

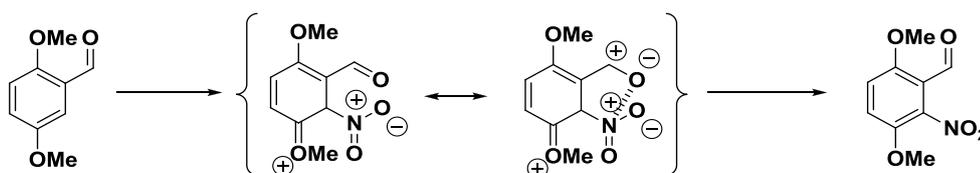


Schéma IV. 40

Nitration électrophile aromatique

Le 2-nitro-3,5-diméthoxybenzaldéhyde est synthétisé par nitration électrophile aromatique à partir du 2,5-diméthoxyaldéhyde commercial selon la procédure décrite par Yang *et al.*²⁷⁴ à l'aide de l'acide nitrique dans l'anhydride acétique pour donner un mélange de régioisomères d'*o*-nitration **220** et *p*-nitration **221**. Nous avons observé que lorsque la réaction est réalisée à 0°C, le rapport *p*-Nitro/*o*-Nitro est de 1:2. Ce rapport monte à 1 : 10 lorsque la réaction est réalisée à température ambiante.

Les deux régioisomères sont facilement séparables par recristallisation dans l'éthanol pour obtenir l'aldéhyde **221** souhaitée avec un rendement de 72% (Schéma IV. 41).

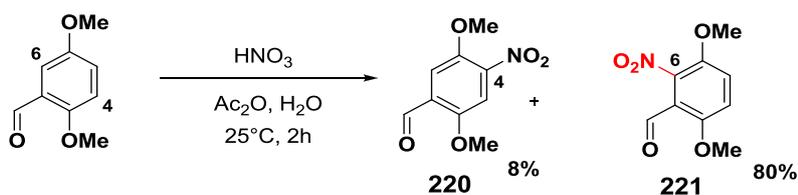


Schéma IV. 41

Synthèse du chlorure de 2-nitro-3,6-diméthoxybenzoyle

Le 2-nitro-3,5-diméthoxybenzaldéhyde **221** est ensuite oxydé en **222** par l'eau oxygénée dans le MeOH avec 70% de rendement. Lorsque cet acide est transformé en chlorure d'acide **223** par le chlorure de thionyle, nous n'obtenons que des produits de dégradation.

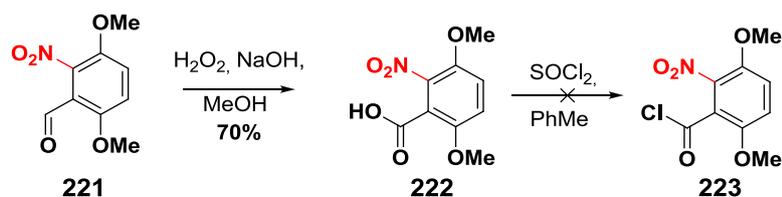


Schéma IV. 42

Rétrosynthèse

La rétrosynthèse de la benzoxanthone **199** est détaillée sur le Schéma IV. 43:

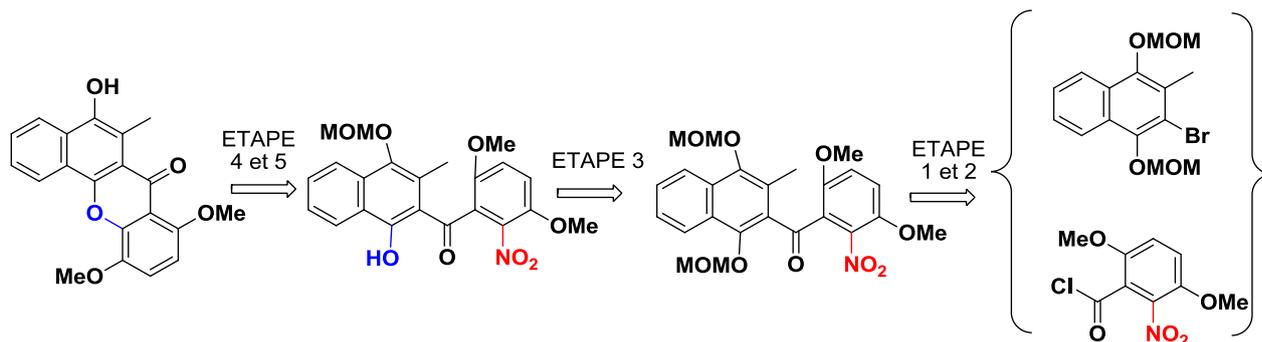


Schéma IV. 43

ETAPE 1 : Couplage benzylique

Nous avons utilisé le 2-nitro-3,5-diméthoxybenzaldéhyde **221** pour réaliser le couplage benzylique. À différence du cas précédent, l'addition du nitrobenzaldéhyde à une solution de **203** préalablement lithié ne donne que 50% du produit de couplage **224** accompagné de 50% du **225**, produit issu de la debromation de **203**. Lors de la purification chromatographique sur colonne, un autre produit a été isolé et caractérisé, il s'agit du nitroarène **226**, le produit de départ subi une déformylation !

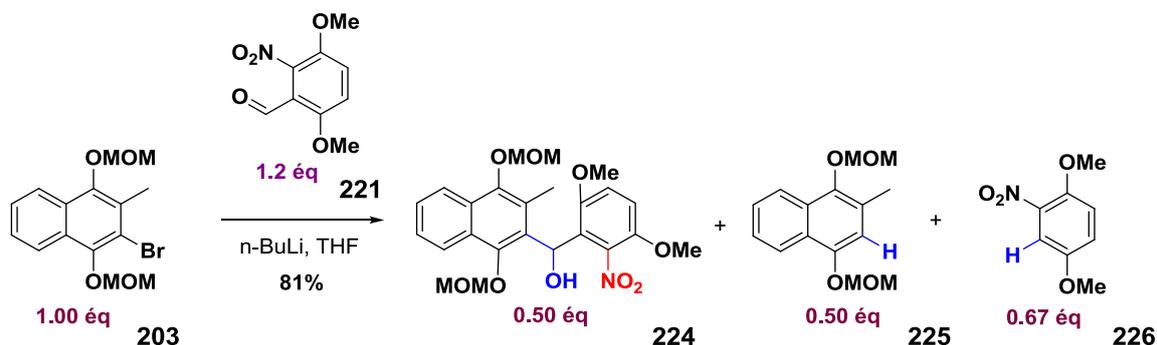


Schéma IV. 44

Pour pouvoir donner une explication acceptable de cette réaction secondaire, nous avons dû bien approfondir dans la littérature, pour bien comprendre les particularités et le comportement des nitroarènes en présence de radicaux.

Mécanisme de déformylation supposé et généralités sur les propriétés électrochimiques des nitroarènes :

Une des propriétés des nitrobenzènes est de pouvoir assez facilement accepter un électron pour former un radical anion. Notons pour l'anecdote, la présence de groupement « nitro » dans un certain nombre de médicaments prescrits, qui lors de leur introduction dans l'organisme, subiront une métabolisation par voie radicalaire.²⁷⁵ La première étape dans ce procès de réduction du groupement « nitro » est définie par l'équation qui implique le couple Redox (« nitro »/radical carbanion) dont le $E_{1/2}$ présente une méthode appropriée pour définir sa réactivité. La deuxième étape est la réduction du radical nitroxyle en hydroxylamine²⁷⁶.

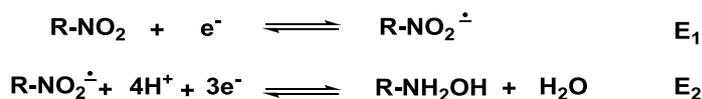


Schéma IV. 45

Ces réactions sont des équilibres. Grâce à l'éq. de Nerst il est possible de calculer la constante

d'équilibre (K_{eq}) à partir des potentiels d'oxydo-réduction : $E^\circ = \frac{RT}{nF} \ln K_{eq}$ à $T = 298 \text{ K}$

La réduction E1 est favorisée en milieu aprotique ou mixte (aprotique/ protique), a $\text{pH} > 8$ ²⁷⁶ et à faibles concentrations du réactif. Le rapport E_1/E_2 définit la stabilité du radical-anion, qui peut subir des réactions d'isomérisation ou de dismutation.²⁷⁷

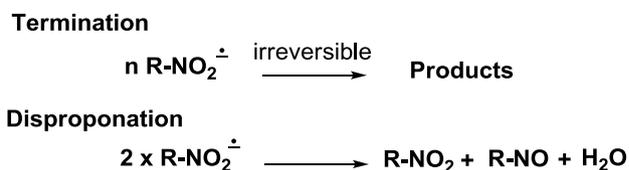


Schéma IV. 46

L'influence des substituants

Les groupements électroattracteurs en position *ortho* et *para* au nitro vont stabiliser le radical nitroxyle²⁷⁸ :

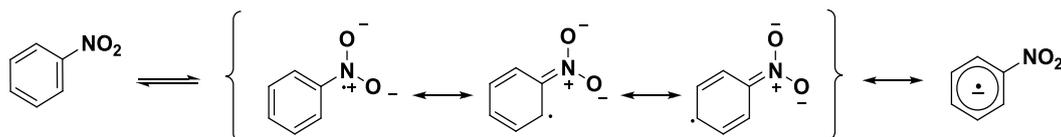


Schéma IV. 47

Mécanisme supposé.

Le groupement nitro est connu pour réaliser des réactions REDOX avec des alcoolates²⁷⁹. Dans notre cas, lorsque le produit de couplage benzylique **227** est formé, le groupement nitro pourrait réagir avec l'alcoolate formé pour donner le radical **228**²⁸⁰

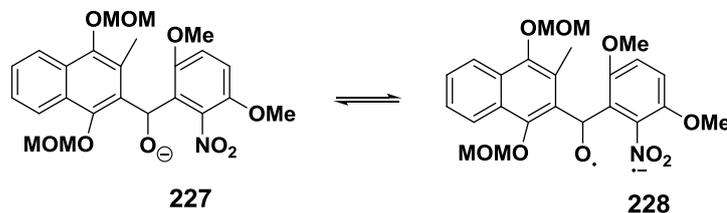


Schéma IV. 48

Le transfert d'électrons « alcoolate-nitro »

C'est type de transfert d'électrons entre alcoolates et nitroarènes est décrit dans la littérature par Shifman *et al.*²⁸¹. Comme nous pouvons voir sur le Schéma IV. 49, la réaction entre le 1,5-dinitrobenzène **230** et le triéthylborane **229** en présence d'une base (le *t*-BuOK) et un solvant polaire (le *t*-BuOH) mène au produit de substitution du nitro par une chaîne éthylique **231**.

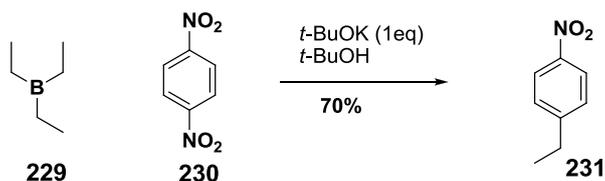


Schéma IV. 49

La première étape du mécanisme correspond au transfert d'un électron de l'alcoolate au groupement nitro pour former le radical-anion nitroxybenzyl **232** et le radical *t*-butoxyde **231**. Ce dernier réagit avec du BEt₃ en libérant le radical éthyle. En dernier lieu, le radical alkyle **232** réagit avec le radical nitroarène qui substitue le nitro avec la perte d'un anion nitrite en donnant **234**.

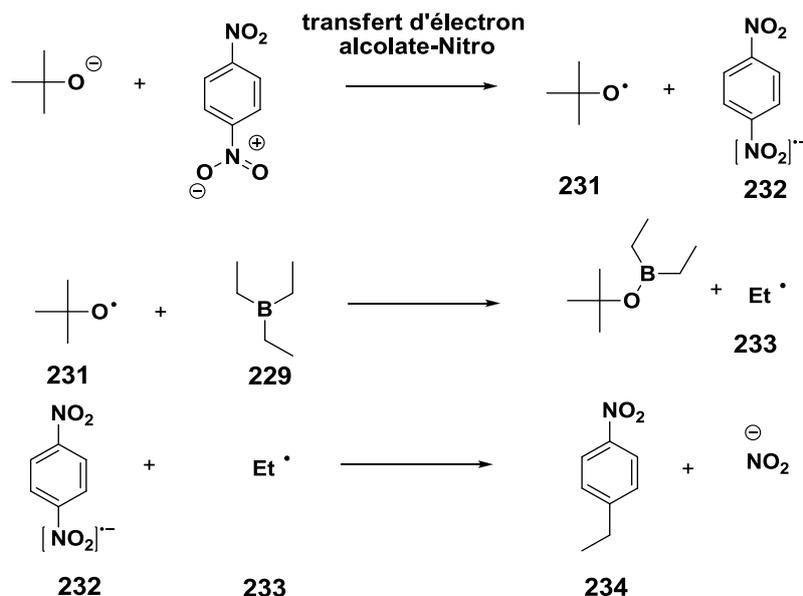


Schéma IV. 50

Le transfert d'électrons « nitro-nitro »

Les radicaux-anions nitroxybenzyles peuvent subir des transferts d'électrons entre eux lors d'une réaction redox du type²⁸²



Schéma IV. 51

De cette façon, le diradical nitrosylbenzhydrol **228** pourrait s'oxyder en radical alcoolate **235** en transférant un électron au 2-nitro-3,5-diméthoxybenzaldéhyde **221**. Ce dernier est ainsi réduit en nitro radical-anion **236** (Schéma IV. 52).

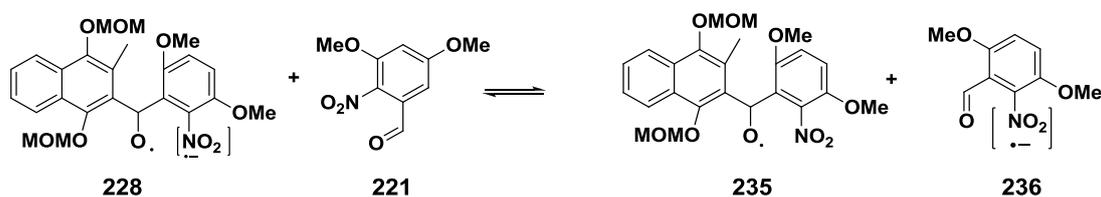
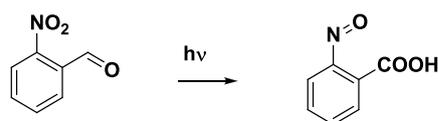


Schéma IV. 52

Les transpositions des nitro-benzaldéhydes

Les caractéristiques des *o*-nitrobenzaldéhydes²⁸³ : plusieurs études de photochimie et d'ESR UV-Vis décrivent les *o*-nitrobenzaldéhydes comme substrats de réaction de photo transpositions pour former des acides nitrosobenzocarboxyliques, ainsi que des réactions de déformylation par photolyse via un radical formyl.

Photoréarrangement



Photolyse

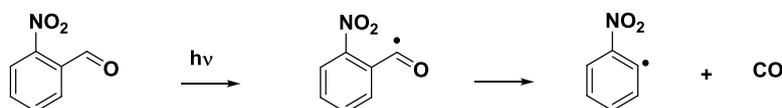


Schéma IV. 53

Néanmoins, aucune réaction de déformylation de *alpha*-nitrobenzaldéhydes n'a été répertoriée, à notre connaissance, par voie chimique. Nous avons donc appliqué ces concepts photochimiques à notre cas particulier et nous avons supposé que le radical-anion **236** suit une déformylation selon le mécanisme indiqué sur le Schéma IV.54 :

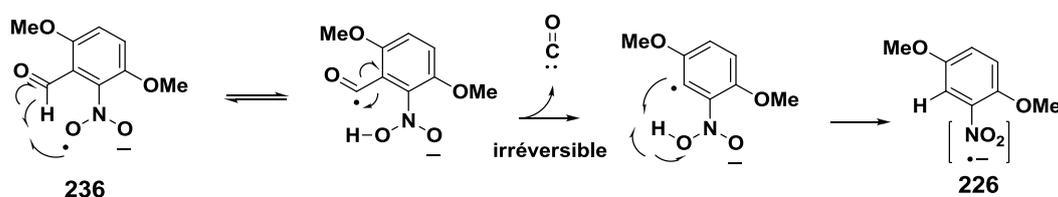


Schéma IV. 54

La réaction de déformylation est la seule étape irréversible de cette cascade de réaction REDOX et aussi, la force motrice de la réaction.

ETAPE 1 et 2: Couplage benzylique par addition inverse et oxydation.

Afin d'augmenter la vitesse de la réaction du couplage, nous avons réalisé cette réaction par addition inverse. Cette fois-ci, nous obtenons le produit de couplage **224** avec un rendement excellent (98% vs. 50%). L'alcool benzylique formé est oxydé par l'IBX pour donner le **237** avec un rendement du 90%, (Schéma IV. 55).

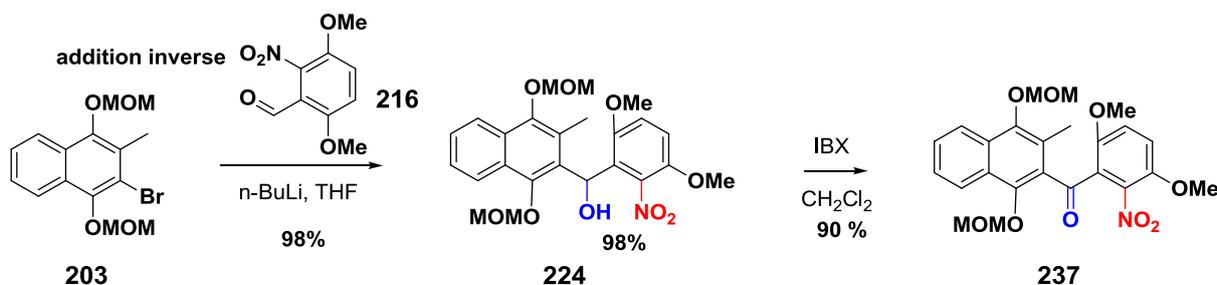


Schéma IV. 55

ETAPE 3 et 4 :

La monodémomation de **237** avec du $MgBr_2$ donne **238**. Plusieurs conditions de cyclisation ont été testé (Tableau 11). Lorsque le produit subi la S_NAr à température ambiante pendant 24h (entrée1) nous obtenons un mélange 2:1 des benzoxanthes **239** et **240**. Lorsque la réaction est réalisé à $T = 100^\circ C$ nous obtenons un mélange 4:1 après 1h de réaction (entrée 3) (Schéma IV.56).

Tableau 11

Entrée	Conditions	Rapport 239/240
1	Ta, 24h	2 : 1
2	50°C, 3h	3 : 1
3	100°C, 1h	4 : 1

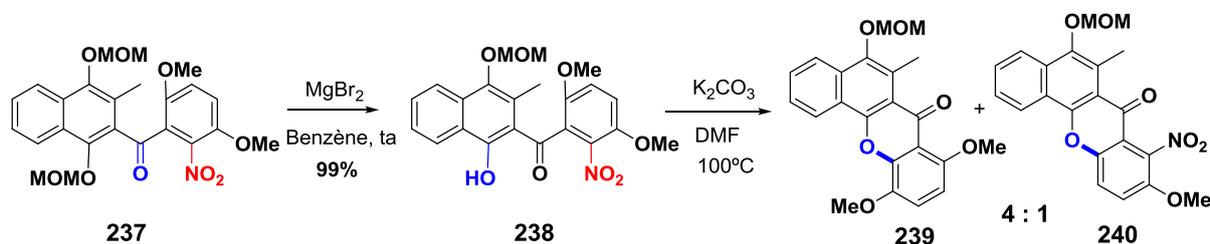


Schéma IV. 56

ETAPE 5 : Déprotection du groupement MOM

Ce mélange de benzoxanthes est séparé par chromatographie sur colonne de silice et le groupement MOM est déprotégé avec de l'HCl dans un mélange d'*i*PrOH et CH_2Cl_2 pour donner la benzoxanthone diméthoxylée du métabolite du P_TM60 avec 85% de rendement (Schéma IV. 57).

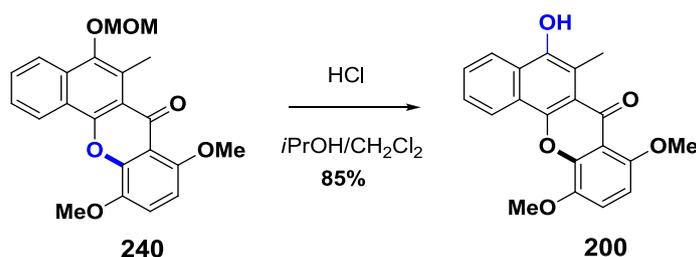


Schéma IV. 57

Cette synthèse est réalisée en 9 étapes avec un rendement global de 39%.

Conclusion générale

Au sein du laboratoire d'Elisabeth Davioud-Charvet, des nouvelles NQ ont été prouvées comme des molécules *leads* antipaludiques très prometteuses. Elles possèdent toutes les caractéristiques nécessaires pour être considérées comme de possibles médicaments:

- a. Des activités contre les parasites en culture, exprimées par les IC_{50} , à l'échelle du bas nanomolaire,
- b. Elles n'induisent pas des phénomènes de résistance,
- c. Un coût de production faible.

Malheureusement, malgré sa puissante activité *in vitro*, ces molécules n'arrivent pas à guérir le modèle souris infectée par *P. berghei*. L'optimisation de ces molécules a donc été l'objectif de ma thèse, en développant de nouvelles méthodologies de synthèse de nouvelles NQ substituées sur la partie ouest, et ainsi empêcher/diminuer la métabolisation *in vivo* des molécules au stade hépatique. De surcroît, il était aussi nécessaire d'augmenter leur solubilité et ainsi leur biodisponibilité.

Avec ce but, mes travaux de thèse se sont focalisés, pas seulement sur la synthèse de nouvelles NQ, mais surtout d'établir une plateforme de synthèse qui permettrait d'obtenir de façon relativement simple des nouvelles NQ quelque soit « l'habillement » souhaité. Au début de notre travail avec le Dr. Don Antoine Lanfranchi, pratiquement aucune méthode générale n'était disponible ou décrite sur la substitution des ménadiones substituées sur la partie ouest et des NQ polysubstituées sur les parties ouest et est. Dans ce contexte, nos objectifs initiaux en chimie étaient bien de contrôler la position du groupement Z, ainsi que d'introduire un azote ou un méthyl angulaire, et synthétiser une prodrogue dans la partie aromatique.

De cette façon, j'ai tout d'abord exploré la stratégie naphthol, plus robuste et sûre, car elle est basée sur de la chimie déjà connue.

En seconde lieu, la stratégie Diels-Alder a été explorée. Cette voie s'est révélée plus efficace, robuste, plus rapide, pour synthétiser de nouvelles NQ, mais aussi des aza-NQ et une pseudo-NQ. Finalement, un contrôle total sur la partie est a pu être atteint par la voie tetralone « express », avec toutefois la dernière étape à optimiser. Celle-ci sera par un autre étudiant en thèse dans l'équipe.

Dans le troisième chapitre nous avons réalisé une étude électrochimique des ménadiones substituées sur la partie ouest et des NQ polysubstituées sur les parties ouest et est, pour établir une corrélation entre l'activité biologique et le potentiel redox des NQ. Cette étude va permettre d'écarter les « habillements » en fonction du rapport électro-négativité/ E^0 /activité biologique.

Dans le dernier chapitre, j'ai pu synthétiser des nouvelles benzoxanthenes, qui sont des métabolites postulés et ainsi mieux comprendre le métabolisme *in vivo* de ces molécules

L'ensemble de ce travail nous a permis de synthétiser des nouvelles NQ substituées sur la partie ouest et ainsi d'obtenir les premières connaissances des relations structure-activité, qui serviront en infochimie à développer des outils de prédictions pour la chimie médicinale, dans un futur proche.

Deux articles sont déjà parus sur mes travaux de thèse. Une grande partie de mes résultats est encore non publiée, en raison de la complexité à rassembler les données et propriétés biologiques portées par nos molécules.

Cependant, l'ensemble des méthodologies de synthèses des ménadiones, et des NQ polysubstituées sur les parties ouest et est, a été rassemblé dans un manuscrit soumis, où je figure comme premier auteur, avec le titre: *Synthetic engineering for versatile access to polysubstituted 2-methyl-1,4-naphthoquinones derivatives*.

Enfin, un brevet européen a été déposé au cours de ma thèse protégeant les structures et les procédés de synthèse des NQ polysubstituées antiparasitaires :

E. Cesar Rodo, E. Davioud-Charvet, D. A. Lanfranchi, L. Johann, D. L. Williams, *Total synthesis of redox-active 1,4-naphthoquinones and metabolites, and their therapeutic use as antimalarial and schistomicidal agents*. EP 11305346 (CNRS-Strasbourg University, Heidelberg University, Rush University at Chicago, 29-03-2011). Eur. Pat. Appl. (2012), EP 2505583 A1 20121003. Extension PCT Int. Appl. PCT/EP2012/055741 (29-03-2012), WO 2012131010 A1 20121004.

PARTIE EXPERIMENTALE

Solvents and reagents : : Commercially available starting materials were purchased from Sigma-Aldrich, ABCR GmbH & Co. KG, Alfa Aesar, and Apollo Scientific and were used without further purification. Solvents were obtained from Sigma-Aldrich and Carlos Erba; unless noticed reagent grade was used for reactions and column of chromatography and analytical grade was used for recrystallizations. When specified, anhydrous solvents were required; dichloromethane (DCM) was distilled over CaH₂ under argon. Tetrahydrofuran (THF) was distilled over sodium/benzophenone under argon or dried by passage through an activated alumina column under argon. 1,4-Dioxane and dimethylformamide (DMF) were purchased anhydrous over molecular sieves from Sigma-Aldrich. Triethylamine (Et₃N), diisopropylethyl amine (DIPEA), pyrrolidine, piperidine were distilled over KOH under argon and stored over KOH. All reactions were performed in standard glassware. Microwave reactions were carried out on two different apparatus (Biotage Initiator™ and CEM) with comparable results (cross compared); supplier standard microwave vials were used. Thin Layer Chromatography (TLC) were used to monitor reactions (vide infra). Crude mixtures were purified either by recrystallization or by flash column of chromatography. The latter were performed using silica gel 60 (230-400 mesh, 0.040-0.063 mm) purchased from E. Merck. Automatic flash chromatographies were carried out in a Biotage Puriflash apparatus with UV-Vis detection at 254 nm (unless otherwise specified). Monitoring and primary characterization of products were achieved by Thin Layer Chromatography on aluminum sheets coated with silica gel 60 F254 purchased from E. Merck. Eluted TLC's were revealed under UV (325 nm and 254 nm) and with chemicals

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) The Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were registered in a *Bruker avance 300* apparatus (¹H NMR 300 MHz, ¹³C NMR 75 MHz) at the ECPM. *Bruker avance 400* apparatus was used (¹H NMR 400 MHz, ¹³C NMR 100 MHz) for more complex spectra at the ECPM. All chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm). The chemical shifts are referred to the used partial deuterated NMR solvent (for CDCl₃: ¹H NMR, 7.27 ppm and ¹³C NMR, 77.16 ppm). The coupling constants (*J*) and the non equivalence ($\Delta\nu$) are given in Hertz (Hz). Resonance patterns are reported with the following notations: br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), qt. (quintuplet), m (multiplet), dd (doublet of doublets), AB (AB system), (ABX) (AB system of an ABX) and A₂B₂ (A₂B₂ aromatic system). In addition, the following acronyms will be used: C=O carbonyl group; C_q: quaternary carbon; CH₂: secondary carbon; CH₃: methyl group.

Specific rotations : Specific rotations (α_D) were determined at ambient temperature in a *Perkin Elmer 241 polarimeter* for sodium ($\lambda=589$ nm) in a 10 cm glass cuvette. The concentration is

done in g/100 mL, the solvents and concentrations are given for each chiral compound. Specific rotations are given by the following equation (l is the length of the glass cuvette in dm) :

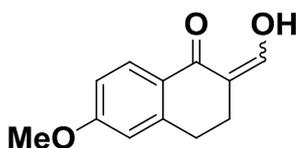
Microanalyses : Microanalyses were obtained at “*Service de Microanalyses*” at *institut de chimie of Strasbourg*. **Mass spectrometry**: Mass spectra (ESI-MS) were obtained on a microTOF LC spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen). High Resolution Mass (HRM) spectra were measured and fitted with calculated data. **Melting points** : Melting points were determined on a Büchi melting point apparatus and were not corrected.

I. GENERAL PROCEDURES FOR THE NAPHTOL SYNTHESIS STRATEGY

I.1. General procedure 1 : *alpha*-formylation of tetralone²⁸⁴

A mixture of tetralone in toluene (1 eq, 0.45 mmol.mL⁻¹) and ethyl formate (2.0 eq) was prepared. The solution was cooled to -78°C under Argon and mechanically stirred while potassium *tert*-butoxide (2.0 eq) was added in portions: the solution became milky and pinky. The solution was warmed to -5°C until TLC monitoring (petroleum ether / Et₂O: 3 : 1) indicated the completion of the reaction. The solution was quenched with 10% HCl (the pink solution disappeared) and the mixture extracted with Et₂O. The organic phases were dried (brine, MgSO₄) and concentrated in vacuo to yield *alpha*-formyl tetralone (usually as solid compound)

2-(hydroxymethylene)-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one 2a



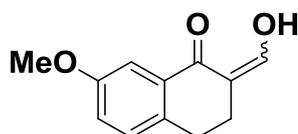
Light brown solid
 Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₃
 Molecular Weight: 204.22 g/mol
 Yield = 98 %

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.91 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.82 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 7.3 Hz) ppm .

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 208.1 (C=O) 175.1 (CH), 163.5 (C_q), 144.5 (C_q), 128.8 (CH), 126.2 (CH), 113.1 (CH), 112.6 (C_q), 108.21 (CH), 55.5 (OCH₃), 29.4 (CH₂), 23.3 (CH₂) ppm.

m.p. 66-67 °C (lit. 68-69 °C)²⁸⁵;

2-(hydroxymethylene)-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one 2b



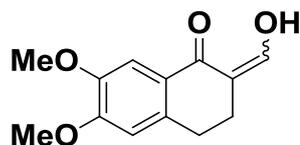
Light brown solid
 Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₃
 Molecular Weight: 204.22 g/mol
 Yield =83 %

Commercially available 7-methoxytetralone (15.02g, 84.88mmol, 1 eq.) was used as starting material and treated according to the general procedure 1 to give **1b** (14.12g, 69.0 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 12.40 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 3.81 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.6 (C=O), 160.5 (C_q), 158.0 (C_q), 132.9 (C_q), 129.1 (CH), 125.5 (C_q), 124.3 (CH), 123.3 (CH), 119.3 (CH), 114.6 (C_q), 102.1 (CH), 55.5 (OCH₃), ppm.

mp. 35-36 °C (lit. 33-34 °C)²⁸⁶

2-(hydroxymethylene)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one 2c

Light brown solid

Chemical Formula: C₁₃H₁₄O₄

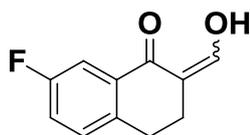
Molecular Weight: 234.25 g/mol

Yield = 98 %

Commercially available 6,7-dimethoxytetralone, (5.00g, 24.2 mmol) was used as starting material and treated according to the general procedure 1 to give **1c** (5.6g, 24.1 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 186.1 (C=O), 169.7 (CH), 153.24 (C_q), 148.1 (C_q), 137.0 (C_q), 124.9 (C_q), 110.3 (CH), 108.3 (CH), 108.2 (C_q), 56.1 (2xOCH₃), 28.97 (CH₂), 23.7 (CH₂) ppm.

2-(hydroxymethylene)-7-fluor-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one 2d

Light brown solid

Chemical Formula: C₁₁H₉FO₂

Molecular Weight: 192.19 g/mol

Yield = 99 %

Commercially available 7-fluorotetralone (5.00g, 30.45mmol) was used as starting material and treated according to the general procedure 1 to give **1d** (5.7g, 30.35 mmol)

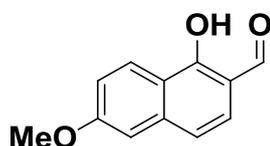
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.1Hz, , J = 2.8Hz ,1H), 7.11-7.24 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 180.8 (C=O), 177.6 (CH), 161.8 (d, J_{C-F} = 245.0Hz, C_q), 22.7 (CH₂), 137.0 (d, J_{C-F} = 3.2 Hz, C_q), 133.2 (d, J = 7.2 Hz, C_q), 129.5 (d, J_{C-F} = 7.3Hz, CH), 119.7 (d, J_{C-F} = 19.4Hz, CH), 111.7 (d, J = 22.8Hz, CH), 108.5 (C_q), 28.0 (CH₂) ppm.

1.2. General procedure 2: aromatisation of α -formyl-tetralone in α -formylnaphthol

To a solution of formyltetralones in dioxane (1.0 eq, 0.2M) was added 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (or DDQ) (1.0 eq) at room temperature. A white precipitate appeared rapidly. After completion of the reaction (TLC monitoring), the white precipitate was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (silica gel, eluant cyclohexane/Et₂O : 3 :1).

1-hydroxy-6-methoxy-2-naphthaldehyde 3a



White powder
 Chemical Formula: C₁₂H₁₀O₃
 Molecular Weight: 202.21 g/mol
 Yield = 75 %

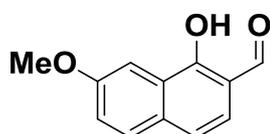
1a was used as starting material (4.08g, 19.69mmol) and treated according to the general procedure 2 to give **2a** (2.86g, 14.2mmol)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 12.70 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 2.6 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 3.96 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 195.6 (C=O), 162.0 (C_q), 161.5 (C_q), 139.6 (C_q), 127.5 (CH), 126.1 (C_q), 119.0 (CH), 116.4 (CH), 116.2 (CH), 113.2 (C_q), 106.3 (CH), 55.5 (OCH₃) ppm

m.p. 128-129 °C (lit., 133 °C)²⁸⁷.

1-hydroxy-7-methoxy-2-naphthaldehyde 3b



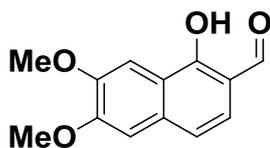
White powder
 Chemical Formula: C₁₂H₁₀O₃
 Molecular Weight: 202.21 g/mol
 Yield = 66 %

1b was used as starting material (13.70g, 67.12mmol) and treated according to the general procedure 2 to give **2b** (9.3g, 46.02 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 12.40 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 3.81 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.6 (C=O), 160.5 (C_q), 158.0 (C_q), 132.9 (C_q), 129.1 (CH), 125.5 (C_q), 124.3 (CH), 123.3 (CH), 119.3 (CH), 114.6 (C_q), 102.1 (CH), 55.5 (OCH₃) ppm.

1-hydroxy-6,7-methoxy-2-naphthaldehyde 3c



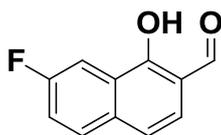
White powder
Chemical Formula: C₁₃H₁₂O₄
Molecular Weight: 232.23 g/mol
Yield = 66 %

1c was used as starting material (5.30g, 22.6mmol) and treated according to the general procedure 2 to give **2c** (3.40g, 15.23mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 12.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (AB system, J = 8.7 Hz, $\Delta\nu$ = 30.1, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 195.9 (C=O) 56.0 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 102.7 (CH), 106.4 (CH), 113.5 (C_q), 118.0 (CH), 119.6 (C_q), 125.6 (CH), 134.7 (C_q), 149.4 (C_q), 153.1 (C_q), 160.4 (C_q) ppm.

1-hydroxy-7-fluor-2-naphthaldehyde 3d



White powder
Chemical Formula: C₁₁H₇FO₃
Molecular Weight: 190.17 g/mol
Yield = 62 %

1d was used as starting material (5.30g, 28.61 mmol) and treated according to the general procedure 2 to give **2d** (3.40g, 17.79 mmol)

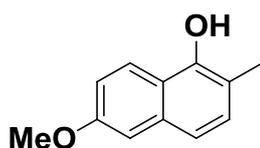
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 12.54 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.9Hz J = 2.7Hz) 7.80 (dd, J = 8.9Hz, J = 5.4Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 196.4 (C=O), 160.9 (d, J = 1.5 Hz, C_q), 160.8 (d, J = 247.0 Hz, C_q), 134.3 (d, J = 1.5 Hz, C_q), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 125.8 (d, J_{C-F} = 2.6 Hz, CH), 125.5 (d, J_{C-F} = 8.8 Hz, C_q), 119.2 (CH) 114.6 (C_q), 108.2 (d, J_{C-F} = 22.9 Hz, CH) ppm.

1.3. General procedure: reduction of 2-formyl-1-naphtols VI into VII²⁸⁸

To a solution of 2-formyl-1-naphtol in tetrahydrofuran (1.0 eq, 1 mmol.mL⁻¹) was added triethylamine (1.2 eq). The solution was cooled to 0°C and then ethyl chloroformate (1.2 eq) was added over a period of 30 min. The solution was left under stirring during 30-60 min (white precipitates formation). The precipitates (triethylamine hydrochloride) were removed by filtration and washed with tetrahydrofuran (twice less than the amount used for the reaction). To the combined filtrates were added, at 5-15°C, an aqueous solution of NaBH₄ (4.0 eq, 2.6 M). When the addition was completed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1-2 h, then diluted with water. The solution was cooled to 0°C and made acidic by the slow addition of aqueous HCl (10%). The aqueous solution was extracted with Et₂O. The organic phases were washed with dilute solution of NaOH (10%), dried (brine, MgSO₄) and concentrated in vacuo to yield methylnaphtol (usually as a solid or an oil which crystallized on standing).

6-methoxy-2-methylnaphthalen-1-ol 4a



White powder

Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₂

Molecular Weight: 188.21 g/mol

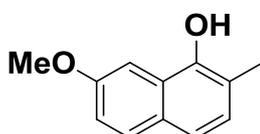
Yield = 70 %

2a was used as starting material (1.32 g, 6.47 mmol) and treated according to the general procedure 3 to give **3a** (0.85g, 4.53mmol)

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.24 (AB system, J = 8.1 Hz, Δv=17.1, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.19 (s, 1 OH), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 158.1 (C_q) 15.7 (CH₃), 55.8 (OCH₃), 149.4 (C_q), 135.3 (C_q), 130.3 (CH), 123.2 (CH), 120.1 (C_q), 119.5 (CH), 118.3 (CH), 114.8 (C_q), 106.2 (CH) ppm.

7-methoxy-2-methylnaphthalen-1-ol 4b



White powder

Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₂

Molecular Weight: 188.21 g/mol

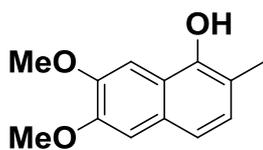
Yield = 66 %

2b was used as starting material (8.90g, 44.0mmol) and treated according to the general procedure 3 to give **3b** (5.46g, 29.04 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.5 (C_q), 147.6 (C_q), 129.2 (CH), 129.0 (C_q) 126.5 (CH), 125.2 (C_q), 120.0 (CH), 118.2 (CH), 116.7 (C_q), 99.5 (CH), 55.4 (-OCH₃), 15.75 (CH₃) ppm.

6,7-dimethoxy-2-methylnaphthalen-1-ol **4c**



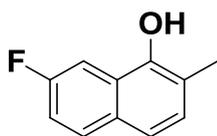
White powder
Chemical Formula: C₁₃H₁₃O₃
Molecular Weight: 218.25 g/mol
Yield = 68 %

2c was used as starting material (3.10 g, 13.88 mmol) and treated according to the general procedure 3 to give **3c** (2.0g, 8.70 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H) 7.24 (AB system, J = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 17.0, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.19 (s, 1 OH), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.2 (C_q), 149.1 (C_q), 147.8 (C_q), 129.3 (C_q), 127.2 (CH), 119.6 (C_q), 118.7 (CH), 114.7 (C_q), 106.2 (CH), 100.3 (CH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 15.58 (CH₃) ppm.

7-fluoro-2-methylnaphthalen-1-ol **4d**



White powder
Chemical Formula: C₁₁H₉FO
Molecular Weight: 176.19 g/mol
Yield = 72 %

2c was used as starting material (2.90 g, 15.16 mmol) and treated according to the general procedure 3 to give **3d** (2.35g, 13.5 mmol)

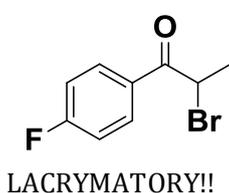
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.90-7.36 (m, 1H), 7.29 (AB system, J = 8.5 Hz, $\Delta\nu$ = 50.1, 2H) 7.24-7.17 (m, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.2 (C_q), 148.3 (d, J_{C-F} = 5.7 Hz, C_q), 130.4 (C_q), 130.0 (d, J_{C-F} = 8.9 Hz, CH), 128.2 (d, J_{C-F} = 2.7 Hz, CH), 125.2 (d, J_{C-F} = 8.6 Hz, C_q), 120.0 (d, J_{C-F} = 1.1, CH), 117.3 (C_q), 115.7 (d, J_{C-F} = 25.2 Hz, CH), 105.1 (d, J_{C-F} = 22.4, CH), 15.7 (CH₃) ppm.

I.4. General procedure 4 : *alpha*-bromination of propiophenone^[3]

To a stirred solution of propiophenone in acetic acid (1 eq, 2.45 mmol.mL⁻¹) was added dropwise bromine/AcOH (1 eq, 20 mmol.mL⁻¹) keeping the temperature below 20°C. The reaction mixture was stirred at R.T. for 1-2h, during which period the orange/red color of the mixture turned yellowish. The reaction mixture was poured in 10 volumes of water. The precipitated solids was filtered, washed with water and dried and directly used as such in the next step. (Note: sometimes the bromo compounds may not crystallize, the aqueous phase should then be extracted with an organic solvent such as dichloromethane) Due to its lacrymatory nature the crudes were directly engaged in the next step (6.1).

2-bromo-1-(4-fluorophenyl)propan-1-one 5a.



Colourless oil

Chemical Formula: C₉H₈BrFO

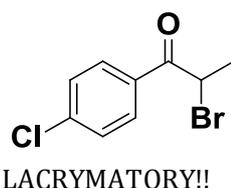
Molecular Weight: 231.06 g/mol

Yield = 99 %

4'-fluoropropiophenone was used as starting material (15 g, 98.6 mmol) and treated according to the general procedure 4 to give **5a** (21.64g, 98.0 mmol)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J*_{H-F} = 5.4 Hz, 2H), 7.16 (mc, 2H), 5.25 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm

2-bromo-1-(4-chlorophenyl)propan-1-one 5b



White powder

Chemical Formula: C₉H₈BrClO

Molecular Weight: 247.52 g/mol

Yield = 98 %

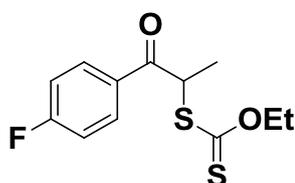
4'-chloropropiophenone was used as starting material (10.0 g, 59.30 mmol) and treated according to the general procedure 4 to give **5b** (14.6g, 58.11 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.24 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm

I.5. General procedure 5: nucleophilic substitution of α -bromopropiophenone²⁸⁹

To a solution of α -bromopropiophenone in acetone (1 eq, 0.51 mmol.mL⁻¹) at 0°C was added Potassium *O*-ethyl xanthate (1.1 eq) and the reaction mixture was stirred until disappearance of the starting material. Acetone was then evaporated and the resulting mixture was partitioned between water and dichloromethane. The organic phase was dried with brine and then MgSO₄. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane / EtOAc).

O-ethyl S-1-(4-fluorophenyl)-1-oxopropan-2-yl carbonodithioate **6a**



Yellow oil

Chemical Formula: C₉H₈FO₂S₂

Molecular Weight: 272.36 g/mol

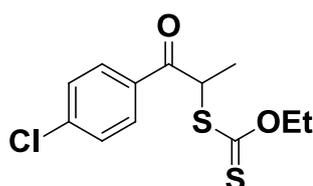
Yield = 57 %

5a was used as starting material (22.7 g, 98.27 mmol) and treated according to the general procedure 4 to give **6a** (15.21g, 56.01 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (dd, J = 8.7 Hz, $J_{\text{H-F}}$ = 5.4 Hz, 2H), 7.15 (mc, 2H), 5.43 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 212.9 (C=S), 195.2 (C=O), 167.7 (C_q), 164.3 (C_q), 131.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 9.1 Hz, 2 x CH), 115.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.7 Hz, 2 x CH), 70.8 (CH₂), 17.0 (CH₃), 49.9 (CH), 13.7 (CH₃) ppm

S-1-(4-chlorophenyl)-1-oxopropan-2-yl O-ethyl carbonodithioate **6b**



Yellow oil

Chemical Formula: C₉H₈ClO₂S₂

Molecular Weight: 288.81 g/mol

Yield = 75 %

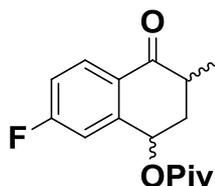
5b was used as starting material (14.5 g, 58.58 mmol) and treated according to the general procedure 5 to give **6b** (9.80g, 33.93 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.25Hz, 2H), 5.34 (q, J = 7.1Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.53 (d, J = 7.1, 3H), 1.31 (t, J = 7.2Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 212.8 (C=S), 195.6 (C=O), 140.1 (C_q), 133.4 (C_q), 130.3 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 70.8 (CH₂), 49.9 (CH), 16.8 (CH₃), 13.7 (CH₃) ppm.

I.6. General procedure 6 for preparation of α -methyl- γ -O-pivalate-tetralones

A solution of xanthate (15 mmol, 1 eq), vinyl pivalate (30 mmol, 2 eq) in 15 mL of dichloroethane was saturated with a stream of Argon for 10-15 min. The solution was refluxed under Argon. Laurolyl peroxide (DLP) was then added (5 mol %) to the refluxing solution followed by additional portions (2-3 mol %, every 1h-1h30). When TLC monitoring showed that starting material was consumed (after 6 to 8 additions of DLP), the solution was cooled to room temperature and filtrated through a column of basic alumina (eluant : dicholoromethane). The organic phase was evaporated. The crude was dissolved in dichloroethane (350 mL) and the solution was saturated with a stream of Argon for 10-15 mn. If the aromatic moiety bears an electrowithdrawing substituent then camphorsulfonic acid (CSA, 0.1 eq) is added. The solution was refluxed under Argon. Laurolyl peroxide (DLP) was then added to the refluxing solution followed by additional portions (20 mol %, every 1h-1h30). When TLC monitoring showed that starting material was consumed (after 1.2-1.4 eq of DLP), the solution was cooled to room temperature and filtrated through a column of basic alumina (eluant : dicholoromethane). The organic phase was evaporated. The crude was purified by flash chromatography (cyclohexane / EtOAc) on silica gel to obtain an oil. The title compounds were obtained as a mixture (1/1) of *cis* and *trans* diastereoisomers.

cis- and trans- 7-fluoro-3-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl pivalate 8a

Brown oil

Chemical Formula: C₁₆H₁₉FO₃

Molecular Weight: 278.32 g/mol

Yield = 26 %

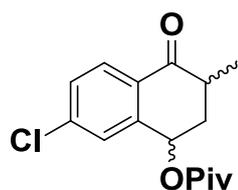
6a was used as starting material (4.11g, 15.11 mmol) and treated according to the general procedure 6 to give **8a** (1.09 g, 3.93mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): DIA1 δ = 1.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.92 (mc, 1H), 2.49 (dt, J = 12.5 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 2.72 (mc, 1H), 6.15 (dd, J = 11.2 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.5 Hz, J = 2.7 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8 Hz, J = 5.9 Hz, 1H) ppm

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): DIA2 δ = 1.19 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 2.17 (ddd, J = 14.3 Hz, J = 11.4 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 2.35 (dt, J = 14.3 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 3.00 (mc, 1H), 6.06 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 8.8 Hz, J = 5.9 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): DIA1 δ = 15.3 (CH₃), 27.2 (3 x CH₃, *t*-Bu), 37.3 (CH₂), 39.0 (C_q, *t*-Bu), 40.6 (CH), 68.9 (OCH), 112.3 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz, CH), 115.7 (d, J_{C-F} = 21.7 Hz, CH), 128.2 (d, J_{C-F} = 2.2 Hz, C_q), 130.7 (d, J_{C-F} = 9.9 Hz, CH), 145.7 (d, J_{C-F} = 8.9 Hz, C_q), 166.0 (d, J_{C-F} = 256 Hz, C_q), 177.9 (OC=O), 197.3 (C=O) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): DIA2 δ = 14.1 (CH₃), 27.0 (3 x CH₃, *t*-Bu), 36.0 (CH₂), 37.0 (CH), 67.6 (OCH), 115.8 (d, J_{C-F} = 21.9 Hz, CH), 116.7 (d, J_{C-F} = 21.9 Hz, CH), 128.5 (d, J_{C-F} = 2.3 Hz, C_q), 130.5 (d, J_{C-F} = 9.6 Hz, CH), 149.9 (d, J_{C-F} = 9.0 Hz, C_q), 165.7 (d, J_{C-F} = 256 Hz, C_q), 177.7 (OC=O), 198.2 (C=O) ppm.

cis- and trans- 7-chloro-3-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl pivalate 8b

Brown oil

Chemical Formula: C₁₆H₁₉ClO₃*Molecular Weight:* 294.77 g/mol

Yield = 25 %

6b was used as starting material (9.0 g, 31.1 mmol) and treated according to the general procedure 6 to give **8b** (2.29g, 7.75 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.47 (dt, J = 12.4 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 10.9 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (d, J =8.6, 1H) 8.10 (d, J =8.6, 1H), 1H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): DIA2 δ = 1.19 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 2.17 (ddd, J = 14.3 Hz, J = 11.4 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 2.35 (dt, J = 14.3 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 3.00 (mc, 1H), 6.05 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (d, J =8.6, 1H) 8.10 (d, J =8.6, 1H), 1H).

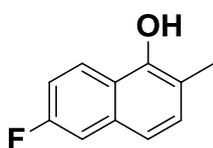
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) DIA1 δ = 15.4 (CH₃), 27.2 (3 x CH₃, *t*-Bu), 37.2 (CH₂), 39.0 (C_q, *t*-Bu), 40.6 (CH), 69.2 (OCH), 113.4 (CH), 116.1 (CH), 127.4 (C_q), 131.4 (CH), 145.2 (C_q), 166.2 (C_q), 178.0 (OC=O), 198.5 (C=O) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): DIA2 δ = 15.3 (CH₃), 27.0 (3 x CH₃, *t*-Bu), 36.2 (CH₂), 37.5 (CH), 38.9 (C_q, *t*-Bu), 68.2 (OCH), 115.8 (CH), 116.7 (d, J_{C-F} = 21.9 Hz, CH), 128.5 (C_q), 130.5 (CH), 149.9 (C_q), 165.7 (C_q), 177.9 (OC=O), 199.5 (C=O) ppm

1.7. General procedure 7: 2-methylnaphtol preparation by dehydration

A solution of tetralone (2.5 mmol, 1.0 eq) in toluene (75mL) and *p*-TsOH-H₂O (7.2 mmol, 2.9 eq) was refluxed for 3-4h with a Dean-stark apparatus. When starting material was totally consumed, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, neutralized with saturated Na₂CO₃, extracted with CH₂Cl₂, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The naphthol was directly used as such in the next step.

6-fluoro-2-methylnaphthalen-1-ol 9a



White solid

Chemical Formula: C₁₁H₉FO

Molecular Weight: 176.19 g/mol

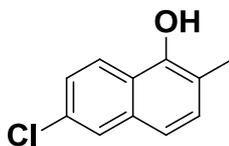
Yield = 98 %

8a was used as starting material (690 mg, 2.50 mmol) and treated according to the general procedure 5 to give **9a** (431 mg, 2.45 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.85 (dd, J_{H-F} = 5.3 Hz, J = 9.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.6 Hz, J_{H-F} = 10.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 6.98 (AB system, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (td, J = 2.6 Hz, J = 9.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 161.3 (d, J_{C-F} = 246.0 Hz, C_q), 149.7 (C_q), 135.0 (d, J_{C-F} = 9.2 Hz, C_q), 131.2 (CH), 124.7 (d, J_{C-F} = 9.2 Hz, CH), 122.2 (C_q), 120.1 (d, J_{C-F} = 5.2 Hz, CH), 116.4 (C_q), 115.9 (d, J_{C-F} = 25.2 Hz, CH), 111.1 (d, J_{C-F} = 20.0 Hz, CH), 16.0 (CH₃) ppm.

7-chloro-2-dimethylnaphthalen-1-ol 9b



White solid

Chemical Formula: C₁₁H₉ClO

Molecular Weight: 192.64 g/mol

Yield = 90 %

8b was used as starting material (2.0 g, 6.79 mmol) and treated according to the general procedure 5 to give **9b** (1.20 g, 6.23 mmol)

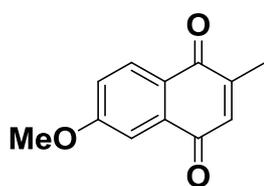
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 4H), 2.39 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.4 (C_q), 134.3 (C_q), 131.3 (C_q), 130.3 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 123.1 (CH), 122.6 (C_q), 119.2 (CH), 116.4 (C_q), 15.6 (CH₃) ppm.

1.8. General procedure: oxidation of methylnaphtols VII into menadiones

To a stirred solution of naphthol (5.8 mmol, 1 eq) in acetonitrile (70 mL) and water (30 mL) at -5°C was added [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (12.1 mmol, 2.1 eq) portionwise over 20-30 mn. After stirring for 30mn at -5°C, the reaction mixture was stirred at RT for 1h. Saturated NaHCO₃ solution was added to the reaction orange mixture and the reaction mixture extracted with Et₂O (3 x 120 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (eluant : hexanes / Et₂O).

6-methoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione **10**



Yellow powder

Chemical Formula: C₁₂H₁₀O₃

Molecular Weight: 202.21 g/mol

Yield = 65%

3a was used as starting material (2.0g, 10.63 mmol) and treated according to the general procedure 6 to give **11** (1.40g, 6.91 mmol)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.18 (d, J = 1.8 Hz, 3H) ppm.

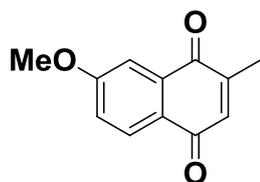
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.06 (C=O), 184.56 (C=O), 163.96(C_q), 148.52 (C_q), 135.25 (CH), 134.33 (C_q), 129.02 (CH), 125.77 (C_q), 120.21 (CH), 109.29 (CH), 55.91 (OCH₃), 16.52 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₀O₃Na 225.0522; found 225.0522.

elemental analysis calcd for C₁₂H₁₀O₃ (%) C, 71.28; H, 4.98; found : C, 71.16; H, 5.05

m.p. : 146-148°C (Et₂O).

7-methoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione **11**



Yellow powder

Chemical Formula: C₁₂H₁₀O₃

Molecular Weight: 202.21 g/mol

Yield = 60 %

3b was used as starting material (3.50 g, 18.60 mmol) and treated according to the general procedure 6 to give **12** (2.25g, 11.16 mmol)

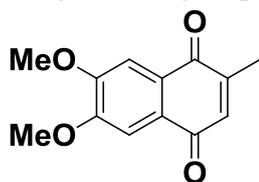
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.18 (d, J = 1.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.81 (C=O), 184.30 (C=O), 164.05 (C_q), 147.71 (C_q), 136.03 (CH), 134.26 (C_q), 128.65 (CH), 125.96 (C_q), 120.23 (CH), 110.06 (CH), 56.02 (OCH₃), 16.52 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁O₃ 203.0703; found 203.0718.

m.p. (hexane/ethyl acetate): 108-109°C.

6,7-dimethoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione **12**



Orange powder

Chemical Formula: C₁₃H₁₂O₄

Molecular Weight: 232.23 g/mol

Yield = 66 %

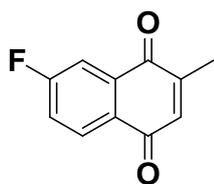
3c was used as starting material (1.70 g, 7.79 mmol) and treated according to the general procedure 6 to give **13** (1.20 g, 5.17 mmol)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.72 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 6H), 2.15 (d, J = 1.6 Hz, 3H), ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 185.14 (C=O), 184.68 (C=O), 153.45 (C_q), 153.37 (C_q), 147.82 (C_q), 135.32 (CH), 127.18 (C_q), 127.03 (C_q), 108.16 (CH), 107.66 (CH), 56.59 (2 x OCH₃), 16.53 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃O₄ 233.0808; found 233.0826.

m.p. (hexane/ethyl acetate): 183°C

7-fluoro-2-methylnaphthalene-1,4-dione 13

Yellow powder

Chemical Formula: C₁₁H₇FO₂

Molecular Weight: 190.17 g/mol

Yield = 65 %

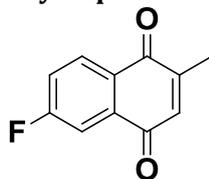
3d was used as starting material (1.70 g, 9.65 mmol) and treated according to the general procedure 6 to give **14** (1.19 g, 6.27 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (dd, J = 8.4 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.4 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 1.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.49 (C=O), 183.62 (C=O), 166.01 (d, J_{C-F} = 255.8 Hz, C_q), 148.26 (C_q), 135.80 (CH), 134.73 (d, J_{C-F} = 7.5 Hz, C_q), 129.32 (d, J_{C-F} = 9.0 Hz, CH), 128.92 (d, J_{C-F} = 3.0 Hz, C_q), 120.81 (d, J_{C-F} = 22.5 Hz, CH), 113.27 (d, J_{C-F} = 24.0 Hz, CH), 16.38 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₈FO₂ 191.0503; found 191.0491.

m.p (hexane/ethyl acetate): 109-110°C.

6-fluoro-2-methylnaphthalene-1,4-dione 14

Yellow powder

Chemical Formula: C₁₁H₇FO₂

Molecular Weight: 190.17 g/mol

Yield = 67 %

8a was used as starting material (430 mg, 2.44 mmol) and treated according to the general procedure 6 to give **15** (302 mg, 1.64 mmol)

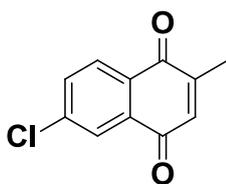
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (dd, J = 8.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 8.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 1.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.21 (C=O), 183.74 (C=O), 166.3 (d, J_{C-F} = 255.8 Hz, C_q), 148.54 (C_q), 135.66 (CH), 135.34 (d, J_{C-F} = 8.0 Hz, C_q), 129.82 (d, J_{C-F} = 9.0 Hz, CH), 128.74 (d, J_{C-F} = 3.0 Hz, C_q), 120.74 (d, J_{C-F} = 22.5 Hz, CH), 112.85 (d, J_{C-F} = 23.25 Hz, CH), 16.50 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₁₄F₂O₄Na 403.0752; found 403.0761.

m.p (hexane/ethyl acetate): 109-110°C.

6-chloro-2-methylnaphthalene-1,4-dione **15**



Yellow powder

Chemical Formula: C₁₁H₇ClO₂

Molecular Weight: 206.63 g/mol

Yield = 44 %

8c was used as starting material (1.0 g, 5.19 mmol) and treated according to the general procedure 6 to give **16** (471.8 mg, 2.28 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.85 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 184.61 (C=O), 183.82 (C=O), 148.58 (C_q), 140.74 (C_q), 135.54 (CH), 133.66 (CH), 133.45 (C_q), 130.42 (C_q), 128.36 (CH), 126.23 (CH), 16.54 (CH₃),

MS (EI):*m/z* (%): 206.0 ([M]⁺, 100), 208.0 ([M + H]⁺, 35), 188.1 ([M - CH₃]⁺, 15).

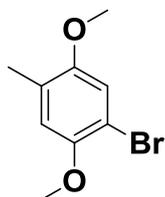
HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₈ClO₂ 207.0207; found 207.0215.

m.p. (hexane/ethyl acetate): 104-105°C.

II. DIELS ALDER STRATEGY: SYNTHESIS OF POLYSUBSTITUTED 1,4-NQ

II.1. Synthesis of bromomethylquinones

1-Bromo-2,5-dimethoxy-4-methylbenzene 71



White solid

Chemical Formula: C₉H₁₁BrO₂

Molecular Weight: 231.09 g/mol

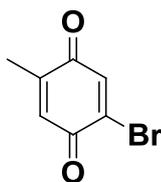
Yield = 99 %

To a stirred solution of 1,4-dimethoxy-2-methylbenzene 11 (10 g, 65.7 mmol) and sodium acetate (5.65 g, 72.3 mmol, 1.1 eq.) in acetic acid (150 mL) was added dropwise bromine (11 g, 3.6 mL, 69.0 mmol, 1.05 eq.) at rt. After stirring was continued for 1 h, the reaction mixture was poured onto 1 L of water, and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with water, saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution, and brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford num

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.99 (1H, s), 6.74 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.18 (3H, s) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.2 (C_q), 149.7 (C_q), 126.8 (C_q), 115.4 (CH), 115.2 (CH), 108.0 (C_q), 56.9 (CH₃), 56.0 (CH₃), 16.3 (CH₃), ppm.

m.p. (from EtOAc) 81–82 °C

2-Bromo-5-methyl-1,4-benzoquinone 72

Yellow needles

Chemical Formula: C₇H₅BrO₂

Molecular Weight: 201.02 g/mol

Yield = 99 %

To a stirred solution of 4-bromo-2,5-dimethoxytoluene (0.300 g, 1.30 mmol) in acetonitrile (6 mL) was added a solution of ceric ammonium nitrate (2.139 g, 2.90 mmol, 3 equiv.) in water (6 mL). After 30 minutes at room temperature, acetonitrile was evaporated and the aqueous rest was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) and the organic layer was washed with water (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to afford the title compound (0.237 g, 1.18 mmol, 99%);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (3H, d, J 1.5, CH₃), 6.79 (1H, q, J 1.5, 6-H) 7.27 (1H, s, 3-H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 15.6 (CH₃), 132.5 (CH), 137.4 (Cquat), 138.1 (CH), 146.4 (Cquat), 179.4 (C=O) and 185.1 (C[double bond, length as m-dash]O),

m.p. 94–5 °C (lit.,⁴⁷ 105–7 °C);

2,4-Dibromo-6-methylphenol 68

White solid

Chemical Formula: C₇H₆Br₂O

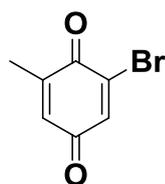
Molecular Weight: 265.93 g/mol

Yield = 99%

To a solution containing (10.9 g, 101 mmol) of O-cresol in 90% glacial acetic acid in water was added 32.3 g (202 mmol) of bromine. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h then poured into 500 mL of water. The white precipitate was collected by filtration, washed with water and dried to give the product as a colorless solid: yield 26.4 g (99%); mp 56-57 °C, lit^{1a} mp 56 °C; silica gel TLC R_f 0.58 (4:1 hexanes–ethyl acetate);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.27 (s, 3H), 5.56 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.42 (s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.82, 110.64, 112.27, 127.87, 131.47, 133.27 and 149.94.

2-Bromo-6-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione. benzoquinone 69

Yellow needles

Chemical Formula: C₇H₅BrO₂*Molecular Weight:* 201.02 g/mol

Yield = 99 %

To a suspension containing (20.0 g, 75.8 mmol) of 2,4-dibromo-6-methylphenol in 50 mL of 80% acetic acid in water and 25 mL of acetonitrile was added 8.34 g (83.4 mmol) of CrO₃ as a solution in 25 mL of water. The reaction mixture was heated to 60°C for 1.5 h, cooled to room temperature, diluted with 400 mL of water. The orange solid was filtrated and washed with water. Recrystallization in EtOH yield the product as orange needles: 14.4 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.12 (s, 3H), 6.63 (m, 1H) and 7.20 (d, 1H, J = 2.7 Hz);

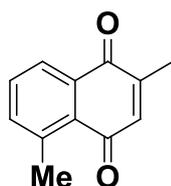
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.04, 133.63, 137.54, 138.30, 145.89, 180.14, 185.01

m.p. 92-94 °C, (lit. 94 °C)

II.2. General procedure for preparation of menadiones by Diels-Alder reaction

A solution of bromomethylquinone (1.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (0.15mmol/ml) was added to a suspension of ZnBr_2 (1.2eq) in dry CH_2Cl_2 (1.5mmol/ml). The mixture was stirred for 5 minutes and the appropriated diene was added (10eq). After stirring overnight the reaction mixture was quenched with a solution of saturated NH_4Cl . The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined CH_2Cl_2 layers were washed with brine and dried with MgSO_4 . Pyridine (2eq) was added and the mixture was stirred at rt for 4h. CH_2Cl_2 was evaporated to yield the quinone as yellow oil. The quinone (1.0 eq) was solubilized in dioxane (0.3M) and to this solution was added 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (1.0 eq) at room temperature. After completion of the reaction (TLC monitoring), the white precipitate was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (silica gel, eluant cyclohexane / EtOAc, 4:1).

2,5-dimethylnaphthalene-1,4-dione **84**



Yellow needles

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$

Molecular Weight: 186.21 g/mol

Yield = 55 %

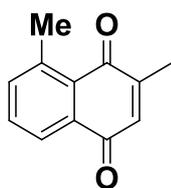
2-bromo-5-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **72** (2.72 g, 13.55 mmol) and piperilen (10 ml, 135.5 mmol) were used as starting material and treated according to the general procedure 6 to give **84** (1.387 g, 7.45 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (dd, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.49(m, 2H), 6.76 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.16 (d, J = 1.5 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 187.08 (C=O), 185.96 (C=O), 146.21 (C_q), 140.98 (C_q), 137.59 (CH), 137.40 (CH), 133.65 (C_q), 132.64 (CH), 129.76 (C_q), 125.42 (CH), 22.55 (CH_3), 15.87 (CH_3) ppm.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2$ 187.0754; found 187.0774.

mp (from hexane/ethyl acetate): 93°C.

2,8-dimethylnaphthalene-1,4-dione 90

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₂H₁₀O₂

Molecular Weight: 186.21 g/mol

Yield = 70 %

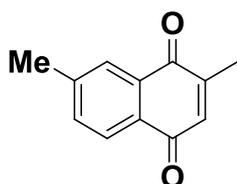
2-bromo-6-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **69** (2.50 g, 13.55 mmol) and pyperilen (10 ml, 135.5 mmol) were used as starting material and treated according to the general procedure 6 to give **90** (1.76 g, 9.48 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 6.81 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 187.51 (C=O), 185.34 (C=O), 149.45 (C_q), 141.28 (C_q), 137.65 (CH), 134.27 (CH), 133.76 (C_q), 132.79 (CH), 129.84 (C_q), 124.99 (CH), 22.89 (CH₃), 16.86 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁O₂ 187.0754; found 187.0761.

m.p. (hexane/ethyl acetate): 132°C.

2,7-dimethylnaphthalene-1,4-dione 91

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₂H₁₀O₂

Molecular Weight: 186.21 g/mol

Yield = 57 %

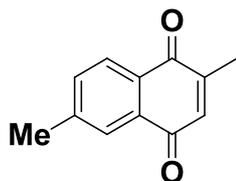
2-bromo-5-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (2.50 g, 12.42 mmol) and isoprene (4.5 ml) were used as starting material and treated according to the general procedure 6 to give **91** (1.31 g, 7.07 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 6.79 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 187.49 (C=O), 185.30 (C=O), 149.43 (C_q), 141.26 (C_q), 137.62 (CH), 134.25 (CH), 133.75 (C_q), 132.76 (CH), 129.84 (C_q), 124.97 (CH), 22.85 (CH₃), 16.82 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁O₂ 187.0754; found 187.0749.

m.p. (from hexane/ethyl acetate): 111-112°C.

2,6-dimethylnaphthalene-1,4-dione 92

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₂H₁₀O₂

Molecular Weight: 186.21 g/mol

Yield = 70 %

2-bromo-6-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **69** (2.50 g, 12.42 mmol) and isoprene (4.5 ml) were used as starting material and treated according to the general procedure 6 to give **92** (1.62 g, 8.69 mmol)

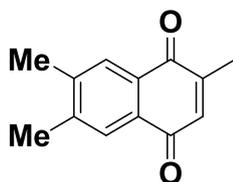
m.p (from hexane/ethyl acetate): 114-115 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.41 (C=O), 185.33 (C=O), 148.18 (C_q), 144.75 (C_q), 135.50 (CH), 134.29 (CH), 132.17 (C_q), 129.95 (C_q), 126.73 (CH), 126.43 (CH), 21.84 (CH₃), 16.47 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁O₂ 187.0754; found 187.0768.

m.p (from hexane/ethyl acetate): 114-115 °C.

2,6,7-trimethylnaphthalene-1,4-dione 93

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₃H₁₂O₂

Molecular Weight: 200.23 g/mol

Yield = 40 %

2-bromo-5-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **69** (2.00 g, 9.95 mmol) and 2,3-dimethyl,1,3butadiene (11.20 ml, 99.49 mmol) were used as starting material and treated according to the general procedure 6 to give **93** (796.9 mg, 3.988 mmol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.76 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.76 (C=O), 185.31 (C=O), 147.89 (C_q), 143.39 (C_q), 143.30 (C_q), 135.50 (CH), 130.28 (C_q), 130.17 (C_q), 127.54 (CH), 127.08 (CH), 20.13 (2 x CH₃), 16.41 (CH₃) ppm.

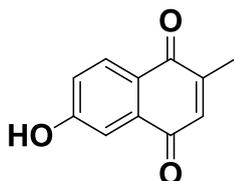
HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₂O₂Na 223.0730; found 223.0730.

m.p (from hexane/ethyl acetate): 111-112°C.

II.3. General procedure 7 for Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene

1-Methoxy-3-(trimethylsiloxy)-1,3-butadiene (2.0eq) was added dropwise to a methylbromoquinone (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.2M) at 0°C . The solution was stirred at room temperature for 2 h, then pyridine (1.5eq) was added and the suspension stirred under air at rt for 6h. Concentration and flash column chromatography eluting with ethyl acetate/toluene (1:2) gave the hydroxy--methylnaphthalene-1,4-dione .

6-hydroxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione **104**



Orange solid

Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$

Molecular Weight: 188.18 g/mol

Yield = 86 %

2-bromo-6-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **72** (2.00 g, 9.90 mmol 1eq) and Danishefsky's diene (2.9 ml, 14.85 mmol, 1.5 eq) were used as starting material and treated according to the general procedure 7 to give **104** (1.60 g, 8.50 mmol)

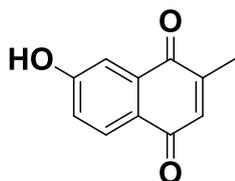
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 6.93 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 1.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 185.18 (C=O), 184.31 (C=O), 163.07 (C_q), 148.75 (C_q), 135.27(CH), 134.49 (C_q), 129.56 (CH), 124.44 (C_q), 121.03 (CH), 111.82 (CH), 16.45 (CH_3) ppm.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3$ 189.0546; found 189.0557.

m.p. 175°C (from hexane/ethyl acetate).

7-hydroxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione **105**



Orange solid

Chemical Formula: C₁₁H₈O₃

Molecular Weight: 188.18 g/mol

Yield = 91%

2-bromo-6-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **69** (2.00 g, 9.90 mmol 1eq) and Danishfsky's diene (2.9 ml, 14.85 mmol, 1.5 eq) were used as starting material and treated according to the general procedure 7 to give **105** in an excellent yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 1.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 185.17 (C=O), 183.47 (C=O), 162.49 (C_q), 147.19 (C_q), 135.42 (CH), 133.85 (C_q), 128.44 (CH), 123.95 (C_q), 120.51 (CH), 111.86 (CH), 15.76 (CH₃) ppm.

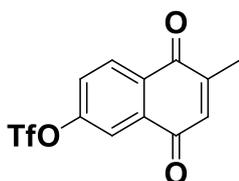
HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₉O₃ 189.0546; found 189.0549.

m.p (from hexane/ethyl acetate): 180°C dec.

II.4. General procedure 8: synthesis of triflates menadiones

To a solution of hydroxymenadione (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.03M) was added pyridine (2.0 eq) at room temperature under an argon atmosphere. After 10 min, Tf_2O (1.5 eq.) was added at 0 °C and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 2h. The reaction mixture was treated with a solution of 5% NaHCO_3 (1ml/mmol). The mixture extracted with CH_2Cl_2 . The organic phases were dried with MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to yield menadione triflate .

6-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate **106**



Yellow solid

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$

Molecular Weight: 320.24 g/mol

Yield = 100%

The hydroxymenadione **104** (300mg, 1.59 mmol) was used as starting material and treated according to the general procedure 8 to give **106** (519 mg, 1.59 mmol)

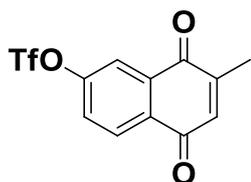
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 1.6 Hz, 3H) ppm .

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 183.70 (C=O), 183.10 (C=O), 152.91 (C_q), 148.71 (C_q), 135.84 (CH), 134.30 (C_q), 131.65 (C_q), 129.13 (CH), 126.41 (CH), 119.37 (CH), 118.69 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 318.9 Hz, CF_3), 16.51 (CH_3) ppm.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ 321.0039; found 321.0085.

m.p (petroleum ether/ethyl acetate) 82 °C .

methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate 107



Yellow solid

Chemical Formula: C₁₂H₇F₃O₅S

Molecular Weight: 320.24 g/mol

Yield = 100%

The hydroxymenadione **105** (300mg, 1.59 mmol) was used as starting material and treated according to the general procedure 8 to give **107** (519 mg, 1.59 mmol)

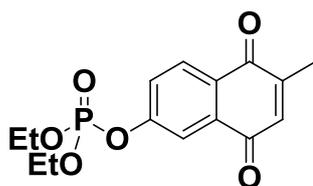
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 183.68 (C=O), 183.09 (C=O), 152.90 (C_q), 148.71 (C_q), 135.83 (CH), 134.30 (C_q), 131.65 (C_q), 129.112 (CH), 126.40 (CH), 119.35 (CH), 118.71 (q, *J*_{C-F} = 322.35 Hz, CF₃), 16.48 (CH₃) ppm.

m.p. (from hexane/ethyl acetate): 90-91°C.

II.5. General procedure 9 for the synthesis of phosphatemenadiones

To a solution of hydroxymenadione (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.03M) was added AgO (5.0 eq) at room temperature under an argon atmosphere. After 10 min, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ (1.5 eq.) was added at and the mixture stirred for 12h. The reaction mixture was treated with water. The mixture was filtrated over a pad of celite and extracted with CH_2Cl_2 . The organic phases were dried with MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash column chromatography eluting with ethyl acetate/toluene (1:2) to yield the pure phosphatemenadiones

diethyl (6-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl) phosphate 114

Yellow oil

Chemical Formula: C₁₅H₁₇O₆P

Molecular Weight: 324.27 g/mol

Yield = 60%

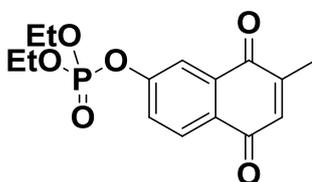
The hydroxymenadione **104** (500mg, 2.66 mmol) was used as starting material and treated according to the general procedure 9 to give **114** (503 mg, 1.57 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 4H), 2.19 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.43 (C=O), 183.97 (C=O), 155.13 (d, J_{C-P} = 5.3 Hz, C_q), 148.51 (C_q), 135.68 (CH), 134.26 (C_q), 129.18 (CH), 129.02 (C_q), 125.01 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz, CH), 117.22 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz, CH), 65.14 (d, J_{C-P} = 4.5 Hz, 2 x CH₂), 16.51 (CH₃), 16.12 (d, J_{C-P} = 5.3 Hz, 2 x CH₃) ppm.

³¹P NMR (162MHz, CDCl₃): δ = -7.0 ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₇O₆PNa 347.0655; found 347.0639.

diethyl (7-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl) phosphate 115

Yellow oil

Chemical Formula: C₁₅H₁₇O₆P

Molecular Weight: 324.27 g/mol

Yield = 65%

The hydroxymenadione **105** (500mg, 2.66 mmol) was used as starting material and treated according to the general procedure 9 to give **115** (455 mg, 1.49 mmol) as a yellow oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 4H), 2.19 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 184.67 (C=O), 183.84 (C=O), 155.02 (d, J = 6.6 Hz, C_q), 148.24 (C_q), 135.79 (CH), 134.07 (C_q), 129.09 (C_q), 128.68 (CH), 125.08 (d, J = 5.5 Hz, CH), 117.66 (d, J = 5.5 Hz, CH), 65.15 (d, J = 6.5 Hz, 2xCH₂), 16.46 (CH₃), 16.11 (d, J = 6.5, 2xCH₃) ppm.

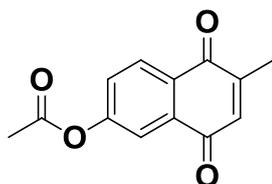
³¹P NMR (162MHz, CDCl₃): δ = -6.6 ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₇O₆PNa 347.0655; found 347.0696.

II.6. Synthesis procedures of other hydroxymenadione derivatives

6-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl acetate **121**

To a solution of **104** (90mg, 0.48mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (18 ml) was added pyridine (100mg, 1.0mmol, 2.0 eq) at room temperature under an argon atmosphere. After 10 min, Ac₂O (97 mg, 0.96 mmol, 2.0 eq.) was added and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 2h. The reaction mixture was treated with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic phases were dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to yield the **121** (100 mg, 0.47mmol).



Yellow powder

Chemical Formula: C₁₃H₁₀O₄

Molecular Weight: 230.22 g/mol

Yield = 98%

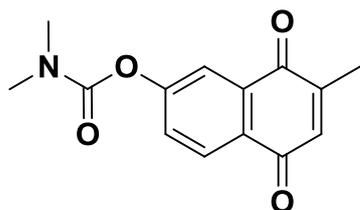
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.35 (3H), 2.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 184.51 (C=O), 183.97 (C=O), 168.54 (C_q), 154.93 (C_q), 148.43 (C_q), 135.66 (CH), 133.90 (C_q), 129.72 (C_q), 128.61 (CH), 126.81 (CH), 119.17 (CH), 21.07 (CH₃), 16.49 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₀O₄Na 253.0471; found 253.0493.

7-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl dimethylcarbamate 120

To a solution of **105** (90mg, 0.48mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (18 ml) was added pyridine (100mg, 1.0mmol, 2.0 eq) at room temperature under an argon atmosphere. After 10 min, N,N-dimethylcarbamoyl (171 mg, 1.60 mmol, 3.0 eq.) was added and the mixture was stirred to room temperature for 2h. The reaction mixture was treated with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic phases were dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the crude product. Purification by flash chromatography (AcOEt/CyClo 1:4) afforded the pure product **120** (125mg, 0.44 mmol)



Yellow powder

Chemical Formula: C₁₄H₁₃NO₄

Molecular Weight: 259.26 g/mol

Yield = 91%

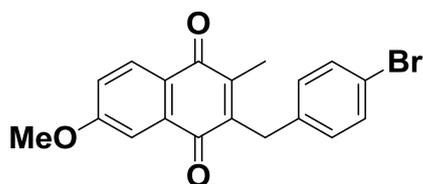
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 3.13 (3H), 3.04 (3H), 2.18 (d, J = 1.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 184.86 (C=O), 184.11 (C=O), 155.84 (C_q), 148.16 (C_q), 135.78 (CH), 133.65 (C_q), 129.23 (C_q), 127.97 (CH), 126.93 (CH), 119.53 (CH), 36.84 (CH₃), 36.57 (CH₃), 16.45 (CH₃) ppm.

III. General procedure for the synthesis of compounds Ia1

The corresponding menadione derivatives, compounds of formula (IIa1), (1 eq, 0.05 mmol.mL⁻¹) and a phenyl acetic acid derivative (compounds of formula (III)) (2 eq) were added to a stirred solution of MeCN / H₂O (3 / 1) and heated at 85° C (70° C in the flask). AgNO₃ (0.35 eq) was added first and then (NH₄)₂S₂O₈ (1.3 eq, 0.36 mmol.mL⁻¹) in MeCN / H₂O (3 / 1) was added dropwise. The reaction mixture was then heated 2-3 hours at 85° C. MeCN was evaporated and the mixture was extracted with DCM. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture diethyl ether and cyclohexane. When necessary, the compound was recrystallised from hexane or a mixture of EtOAc / hexane.

3-(4-bromobenzyl)-6-methoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione 16



Yellow needles

Chemical Formula: C₁₁H₈O₃

Molecular Weight: 371,22 g/mol

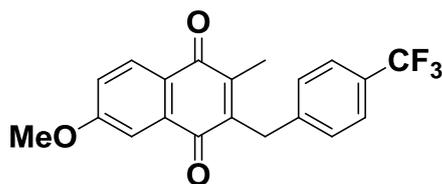
Yield = 78%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.25 ((AB)₂ system, *J* = 8.0 Hz, Δ*v* = 40.9 Hz, 4H), 7.17 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.6 (C=O); 184.2 (C=O); 163.9 (Cq); 144.7 (Cq); 144.2 (Cq); 137.1 (Cq); 133.9 (Cq); 131.6 (2xCH); 130.2 (2xCH); 128.8 (CH), 125.6 (Cq); 120.3 (CH); 120.2 (Cq); 109.6 (CH); 55.8 (CH₃); 31.9 (CH₂); 13.3 (CH₃) ppm

elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₁₅BrO₃ : C 61.47, H 4.07, Br 21.52 ; found C 61.32, H 4.14, Br 21.30

m.p. (from hexane/EtOAc) : 135 – 137 °C

6-methoxy-2-methyl-3-(4-trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 17

Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₃O₃

Molecular Weight: 360,33g/mol

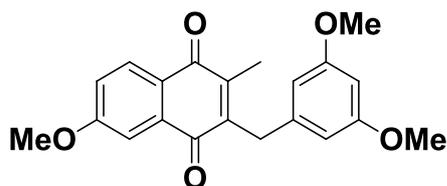
Yield = 80%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.61 (C=O); 184.14 (C=O); 163.97 (C_q); 145.07 (C_q); 143.92 (C_q); 142.33 (C_q); 133.89 (C_q); 128.90 (CH); 128.85 (2XCH); 128.75 (q, *J* = 33 Hz, C_q), 125.95 (C_q); 125.72 (q, *J* = 4.1 Hz, 2xCHar); 123.17 (q, *J* = 269,85Hz, CF₃), 120.39 (CH); 109.68 (CH); 55.89 (CH₃); 32.40 (CH₂); 13.36 (CH₃) ppm

elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₁₅F₃O₃ : C 66.67, H 4.20 ; found C 66.64, H 4.58,

m.p. (from hexane/EtOAc) : 86 – 87 °C

3-(3,5-dimethoxybenzyl)-6-methoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione 18

Yellow needles

Chemical Formula: C₂₁H₂₀O₅

Molecular Weight: 352.38 g/mol

Yield = 71%

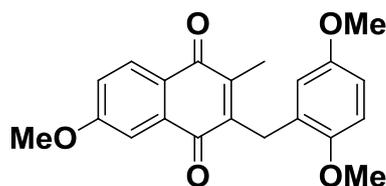
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.30 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.23 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.6 (C=O); 184.3 (C=O); 163.8 (C_q); 160.9 (C_q); 144.8 (C_q); 144.5 (C_q); 140.2 (C_q); 134.1 (C_q); 128.8 (CH); 125.8 (C_q); 120.1 (CH), 109.7 (CH); 106.8 (2xCH); 98.0 (CH); 55.8 (CH₃); 55.3 (CH₃); 32.5 (CH₂); 13.3 (CH₃) ppm.

MS (EI) : m/z (%) : 352.1 ([M⁺], 100), 337.2 ([M⁺-CH₃], 93)

elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₂₀O₅ : C 71.58, H 5.72 found C 71.44, H, 5.79

m.p. (hexane/EtOAc) : 149 °C

3-(2,5-dimethoxybenzyl)-6-methoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione 19

orange needles

Chemical Formula: C₂₁H₂₀O₅

Molecular Weight: 352.38 g/mol

Yield = 65%

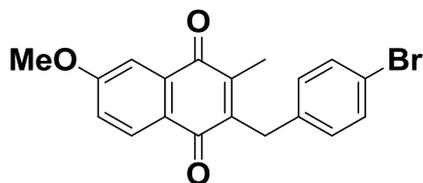
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.65 (C=O); 184.43 (C=O); 163.80 (C_q); 153.55 (C_q); 151.55 (C_q); 145.16 (C_q); 144.89 (C_q); 134.23 (C_q); 128.70 (CH); 127.77 (C_q); 125.85 (C_q); 120.06 (CH), 116.20 (CH); 111.18 (CH); 110.91 (CH); 109.63 (CH); 55.98 (CH₃); 55.84 (CH₃); 55.64 (CH₃); 26.73 (CH₂); 13.02 (CH₃) ppm.

MS (EI) : m/z (%) : 352.1 ([M⁺], 100), 337.2 ([M⁺-CH₃], 93)

elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₂₀O₅ : C 71.58, H 5.72 found C 71.23, H 5.98

m.p. (hexane/EtOAc) : 109-110 °C

(4-bromobenzyl)-7-methoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione 20

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₉H₁₅BrO₃

Molecular Weight: 371,22 g/mol

Yield = 63%

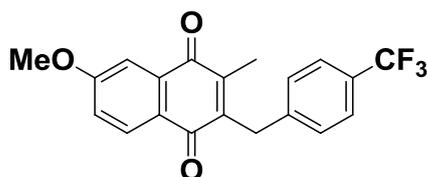
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.34 (C=O); 183.63 (C=O); 163.94 (C_q); 144.86 (C_q); 144.02 (C_q); 137.22 (C_q); 134.07 (C_q); 131.69 (2xCH); 130.35 (2xCH); 129.00 (CH); 125.53 (C_q); 120.21 (CH); 120.21 (C_q); 109.60 (CH), 55.91 (CH₃); 31.87 (CH₂); 13.27 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₅BrO₃Na 393.0097; found 393.0083.

m.p. (from hexane/EtOAc) 149-151°C

7-methoxy-2-methyl-3-(4-trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 21



Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₃O₃

Molecular Weight: 360,33g/mol

Yield = 70%

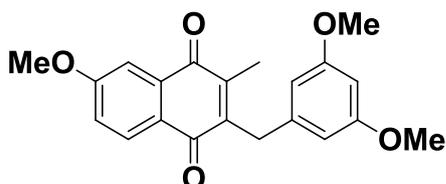
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (d, *J* = 8.4Hz, , 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.4Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.24 (C=O), 183.56 (C=O), 163.99 (C_q), 144.50 (C_q), 144.30 (C_q), 142.35 (C_q), 134.07 (C_q), 128.90 (CH), 128.78 (q, *J* = 35,7 Hz, C_q), 128.56 (2XCH); 125.60 (q, *J* = 3.6 Hz 2xCH), 125.48 (C_q), 124.56 (q, *J* = 270Hz, CF₃), 120.24 (CH), 109.66 (CH), 55.91 (CH₃), 32.31 (CH₂), 13.31 (CH₃) ppm

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₆ F₃O₃ 361.1046; found 361.1075.

m.p. (from hexane/EtOAc) 137-139°C

3-(3,5-dimethoxybenzyl)-7-methoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione 22



orange needles

Chemical Formula: C₂₁H₂₀O₅

Molecular Weight: 352.38 g/mol

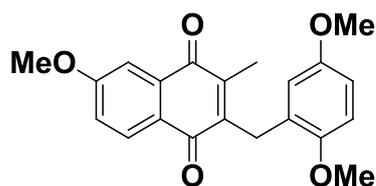
Yield = 77%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.21 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.43 (C=O); 183.67 (C=O); 163.85 (C_q); 160.91 (2xC_q); 145.06 (C_q) 144.10 (C_q); 140.44 (C_q); 134.14 (C_q); 128.99 (CH); 125.66 (C_q); 120.12 (CH), 109.50 (CH); 106.88 (2xCH); 98.02 (CH); 55.87 (-OCH₃); 55.27 (-OCH₃x2); 32.47 (CH₂); 13.24 (CH₃) ppm.

elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₂₀O₅ : C 71.58, H 5.72 found C 71.41, H, 5.82

m.p. (from hexane/EtOAc) : 151-153°C.

3-(2,5-dimethoxybenzyl)-6-methoxy-2-methylnaphthalene-1,4-dione 23

orange needles

Chemical Formula: C₂₁H₂₀O₅

Molecular Weight: 352.38 g/mol

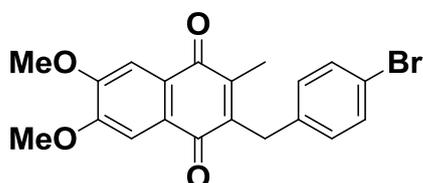
Yield = 65%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.14 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.47 (C=O); 183.69 (C=O); 163.75 (C_q); 153.56 (C_q); 151.53 (C_q); 145.53 (C_q); 144.47 (C_q); 134.20 (C_q); 128.94 (CH); 127.83 (C_q); 125.85 (C_q); 120.05 (CH), 116.17 (CH); 111.18 (CH); 110.90 (CH); 109.45 (CH); 56.0 (CH₃); 55.99 (CH₃); 55.64 (CH₃); 26.56 (CH₂); 12.99 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₁O₅ 353.1384; found 353.1394.

m.p. (from hexane/EtOAc) : 180°C dec.

6,7-dimethoxy-2-methyl-3-(4-bromobenzyl)naphthalene-1,4-dione 24

Orange powder

Chemical Formula: C₂₀H₁₇BrO₄

Molecular Weight: 390.45 g/mol

Yield = 75%

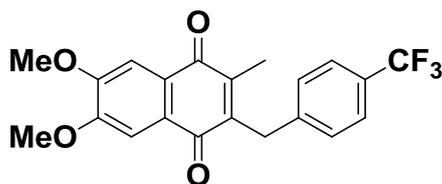
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.67 (C=O); 184.06 (C=O); 153.31 (2xC_q); 144.14 (C_q); 143.94 (C_q); 137.32 (C_q); 131.68 (2xCH); 130.31 (2xCH); 126.86 (C_q); 126.69 (C_q); 120.24 (C_q); 107.95 (CH); 107.81 (CH); 56.48 (OCH₃), 56.43 (OCH₃), 31.91 (CH₂); 13.22 (CH₃) ppm.

MS (EI) :*m/z* (%) : (400.0 [M]⁺, 28), 385.0 ([M - CH₃]⁺, 100)

elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₁₇BrO₄ : C 59.87, H 4.27 found C, 59.62 H, 4.49

m.p. (from hexane/EtOAc) : >200 °C dec

6,7-dimethoxy-2-methyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 25

Orange powder

Chemical Formula: C₂₁H₁₇F₃O

Molecular Weight: 390.45 g/mol

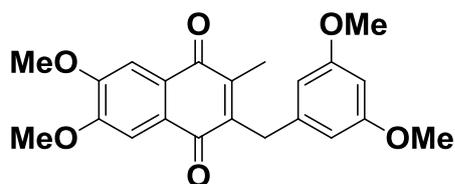
Yield = 80%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.53-7.48 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.55 (C=O); 183.98 (C=O); 153.35 (C_q); 153.34 (C_q); 144.22 (C_q); 143.77 (C_q); 142.45 (C_q); 128.86(2xCH); 128.76 (q, J= 32.18 Hz, C_q); 126.85 (C_q); 126.63 (C_q); 125.55 (q, J=3.53 Hz, 2xCH); 124.15 (q, J= 270.53 Hz, CF₃); 107.94 (CH); 107.83 (CH); 56.47 (OMe); 56.42 (OMe); 32.34 (CH₂); 13.26 (CH₃) ppm

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₈F₃O₄ 391.1152; found 391.1169.

m.p. (from hexane/EtOAc) : >200 °C dec

2-(3,5-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalene-1,4-dione 26

Orange powder

Chemical Formula: C₂₂H₂₂O₆

Molecular Weight: 382.41 g/mol

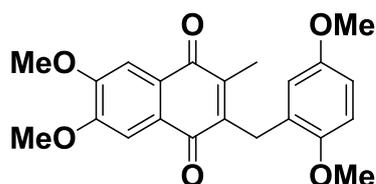
Yield = 55%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (s, 2H), 6.37 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.20 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.79 (C=O); 184.09 (C=O); 160.90 (2xC_q); 153.22 (2xC_q); 144.34 (C_q); 144.03 (C_q); 140.54 (C_q); 126.91 (C_q); 126.80 (C_q); 108.00 (CH); 107.76 (CH); 106.85 (2xCH); 97.96 (CH); 56.46 (CH₃); 56.43 (CH₃); 55.27 (2xCH₃); 32.49 (CH₂); 13.21 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₂O₆Na 405.1309; found 405.1317.

m.p. (from hexane/EtOAc) : 168-169 °C

2-(2,5-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalene-1,4-dione 27

Orange powder

Chemical Formula: C₂₂H₂₂O₆

Molecular Weight: 382.41 g/mol

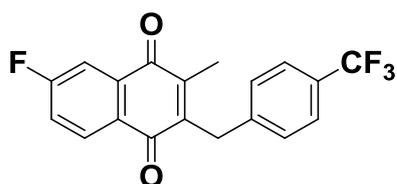
Yield = 72%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (s, 2H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.86 (C=O); 184.10 (C=O); 153.55 (C_q); 153.17 (C_q); 153.12 (C_q); 151.54 (C_q); 144.75 (C_q); 144.42 (C_q); 127.92 (C_q); 126.97 (C_q); 126.9 (C_q); 116.21 (CH); 111.17 (CH); 110.82 (CH); 108.01 (CH); 107.75 (CH); 56.45 (CH₃); 56.43 (CH₃); 56.00 (CH₃); 55.64 (CH₃); 26.60 (CH₂); 12.97 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₂O₆ 382.1411; found 382.1395.

m.p. (from hexane/EtOAc) : 166-167 °C

6-fluoro-3-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 29

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₉H₁₂F₄O₂

Molecular Weight: 348.29 g/mol

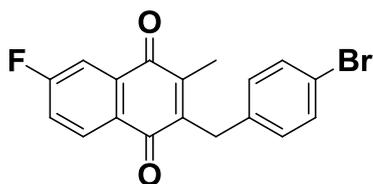
Yield = 65%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.12 (C=O); 183.26 (C=O); 166.01 (d, *J* = 255.53 Hz, C_q); 145.01 (C_q); 144.67 (C_q); 136.87 (C_q); 134.65 (d, *J* = 8.80 Hz, CH); 131.77 (2xCH); 130.32 (2xCH); 129.87 (q, *J* = 33.22 Hz, C_q); 129.78 (q, *J* = 243.83 Hz, CF₃); 129.75 (C_q); 128.93 (q, *J* = 24.1 Hz, C_q); 120.65 (d, *J* = 22.35 Hz, CH); 112.99 (d, *J* = 23.48 Hz, CH); 31.93 (CH₂); 13.36 (CH₃) ppm.

m.p. (from hexane/EtOAc) : 104-105 °C

2-(4-bromobenzyl)-6-fluoro-3-methylnaphthalene-1,4-dione 28



Yellow needles

Chemical Formula: C₁₈H₁₂BrFO₂

Molecular Weight: 359.19 g/mol

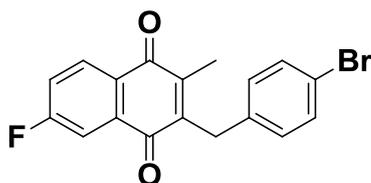
Yield = 86%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (dd, J = 8.7 Hz, 5.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.24 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.12 (C=O); 183.25 (C=O); 166.02 (d, J = 255.53 Hz, C_q); 145.00 (C_q); 144.67 (C_q); 136.86 (C_q); 134.64 (d, J = 8.2 Hz, C_q); 131.77 (2xCH); 130.31 (2xCH); 129.81 (d, J = 8.9 Hz, CH); 128.55 (C_q); 120.8 (d, J = 22.58 Hz, CH); 120.64 (C_q); 113.04 (d, J = 23.18 Hz, CH); 31.93 (CH₂); 13.35 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₂BrFO₂Na 380.9897; found 380.9904.

m.p. (from hexane/EtOAc) : 107 °C

3-(4-bromobenzyl)-6-fluoro-2-methylnaphthalene-1,4-dione 33

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₈H₁₂BrFO₂

Molecular Weight: 359.19 g/mol

Yield = 85%

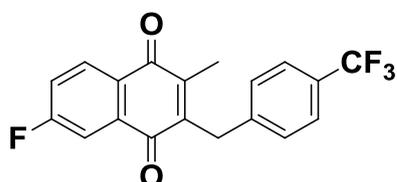
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (dd, *J* = 8.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.24 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 183.88 (C=O); 183.47 (C=O); 166.01 (d, *J* = 255.23 Hz, C_q); 144.93 (C_q); 144.86 (C_q); 136.83 (C_q); 134.53 (d, *J* = 7.95 Hz, C_q); 131.77 (2xCH); 130.47 (2xCH); 129.7 (d, *J* = 8.9 Hz, CH); 128.71 (C_q); 120.64 (d, *J* = 23.03 Hz, CH); 120.43 (C_q); 113.19 (d, *J* = 23.48 Hz, CH); 31.98 (CH₂); 13.31 (CH₃) ppm

MS (EI) :m/z (%) : 358.0 ([M⁺], 17), 343.0 ([M - CH₃]⁺, 100)

elemental analysis calcd (%) for C₁₈H₁₂BrFO₂ : C 60.19, H 3.37, Br 22.25; found C 60.08, H 3.58, Br 22.36

m.p. (from hexane/EtOAc) 127 - 129 °C

6-fluoro-2-methyl-3-(4-trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 34

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₉H₁₂F₄O₂

Molecular Weight: 348.29 g/mol

Yield = 55%

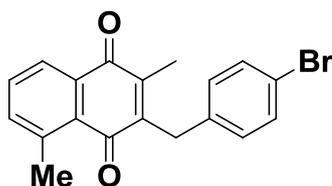
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (dd, *J* = 8.7 Hz, 5.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 183.78 (C=O); 183.42 (C=O); 165.83 (d, *J* = 255.53 Hz, C_q); 145.15 (C_q); 144.56 (C_q); 141.94 (C_q); 134.41 (d, *J* = 7.95 Hz, C_q); 129.33 (q, *J* = 35.7 Hz, C_q); 129.1 (C_q); 128.76 (2xCH); 128.70 (CH); 127.12 (q, *J* = 243.83 Hz, CF₃); 125.62 (C_q); 125.57 (q, 3.3 Hz, 2xCH); 120.87 (d, *J* = 22.43 Hz, CH); 113.26 (d, *J* = 23.48 Hz, CH); 32.41 (CH₂); 13.40 (CH₃) ppm.

elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₁₂F₄O₂ : C 65.52, H, 3.47 ; found C 65.39, H 3.58

m.p. (from hexane) 106-107°C

3-(4-bromobenzyl)-2,5-dimethylnaphthalene-1,4-dione 94



Yellow needles

Chemical Formula: C₁₉H₁₅BrO₃

Molecular Weight: 355.23 g/mol

Yield = 76%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1.5 Hz 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

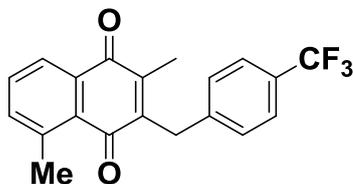
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 186.36 (C=O); 185.65 (C=O); 149.96 (C_q); 142.94 (C_q); 141.10 (C_q); 137.57 (CH); 137.28 (C_q); 133.54 (C_q); 132.65 (CH); 131.69 (2xCH); 130.25 (2xCH); 129.72 (C_q); 125.23 (CH); 120.21 (C_q); 32.07 (CH₂); 22.93 (CH₃); 13.07 (CH₃) ppm.

MS (EI) : *m/z* (%) :

elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₁₅BrO₃ : C 64.24, H 4.26; found C 64.01, H 4.33

m.p. (from hexane/EtOAc) : 149-150 °C

2,5-dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 95



Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₃O₂

Molecular Weight: 344.33g/mol

Yield = 76%

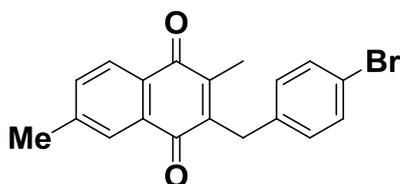
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 186.28 (C=O); 185.54 (C=O); 145.58 (C_q); 143.23 (C_q); 142.43 (C_q); 141.15 (C_q); 137.61 (CH); 133.53 (C_q); 132.70 (CH); 129.65 (C_q); 128.79 (2xCH); 128.6 (q, *J* = 31Hz, C_q), 125.4 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH); 125.3 (CH); 124.1 (q, *J* = 273.0 Hz, CF₃); 32.47 (CH₂); 22.89 (CH₃); 13.08 (CH₃) ppm.

MS (EI) : *m/z* (%) :

elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₁₅F₃O₂ : C, 69.76; H, 4.39; found C 69.49, H 4.54.

m.p. (from hexane/EtOAc) : 87-88 °C

3-(4-bromobenzyl)-2,6-dimethylnaphthalene-1,4-dione 96

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₉H₁₅BrO₂

Molecular Weight: 355.23 g/mol

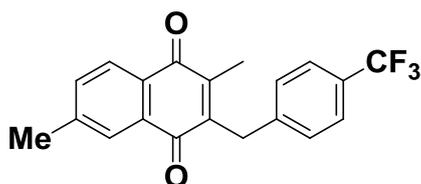
Yield = 50 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 185.07 (C=O) ; 184.85 (C=O) ; 144.65 (C_q) ; 144.52 (2xC_q) ; 137.17(C_q) ; 134.31 (CH) ; 131.84 (C_q) ; 131.68 (2xCH) ; 130.32 (2xCH) ; 129.87 (C_q) 126.85 (CH) ; 126.57 (CH) ; 120.26 (C_q) ; 31.90 (CH₂) ; 21.85 (CH₃) 13.29(CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₅BrO₂Na 377.0148; found 377.0136.

m.p. (from hexane/EtOAc) 103-104°C

2,6-dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 97

Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₃O₂

Molecular Weight: 344.33g/mol

Yield = 65%

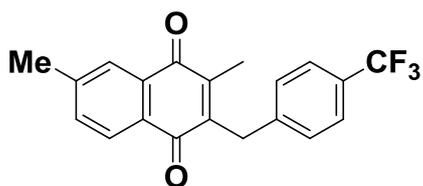
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.4, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.48 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 184.98 (C=O); 184.81 (C=O); 144.82 (C_q); 144.74 (C_q); 144.17 (C_q); 142.31 (C_q); 134.38 (CH); 131.81 (C_q); 129.87 (C_q); 128.87 (2xCH); 128.58 (q, J = 28.9 Hz, C_q); 126.88 (CH); 126.62 (CH); 125.6 (q, J = 3.8 Hz, 2xCH); 124.18 (q, J = 269.7 Hz, CF₃); 32.34 (CH₂); 21.84 (CH₃); 13.33 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₅F₃O₂Na 367.0916; found 367.0911.

m.p. (from hexane/EtOAc) 93-94 °C

2,7-dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 99



Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₃O₂

Molecular Weight: 344.33g/mol

Yield = 68%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm.

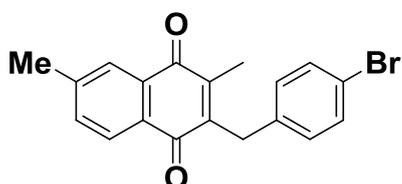
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.43 (C=O); 184.37 (C=O); 144.77 (C_q); 144.61 (C_q); 144.34 (C_q); 142.32 (C_q); 134.37 (CH); 132.00 (C_q); 129.69 (C_q); 128.72 (q, *J* = 31.88 Hz, C_q), 126.74 (2xCH); 125.94 (2xCH); 125.58 (q, *J* = 3.0 Hz, 2xCH); 124.2 (q, *J* = 270.60 Hz, CF₃); 32.32 (CH₂); 21.84 (CH₃); 13.32 (CH₃) ppm

MS (EI) : *m/z* (%) : 345.11 ([M⁺], 100), 346.11 ([M + H⁺], 25),

elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₁₅F₃O₂ : C, 69.76; H, 4.39; found C 69.42, H 4.49,

m.p. (from hexane/EtOAc) : 102-104 °C

2,7-dimethyl-3-(4-bromobenzyl)naphthalene-1,4-dione 98



Yellow needles

Chemical Formula: C₁₉H₁₅BrO₃

Molecular Weight: 355.23 g/mol

Yield = 70%

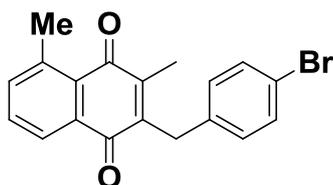
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.54 (C=O); 184.44 (C=O); 144.68 (2xC_q); 144.33 (C_q); 137.18 (C_q); 134.31 (CH); 132.00 (C_q); 131.70 (2xCH); 130.33 (2xCH); 129.73 (C_q); 126.70 (2xCH); 120.26 (C_q); 31.89 (CH₂); 21.85 (CH₃); 13.28 (CH₃) ppm.

MS (EI) : *m/z* (%) : 355.03 ([M⁺], 100), 356.04([M + H⁺], 25),

elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₁₅BrO₃ : C 64.24, H 4.26; found C 64.05, H 4.33

m.p. (from hexane/EtOAc) : 122-123 °C

2,8-dimethyl-3-(4-bromobenzyl)naphthalene-1,4-dione 100

Yellow needles

Chemical Formula: C₁₉H₁₅BrO₃

Molecular Weight: 355.23 g/mol

Yield = 67%

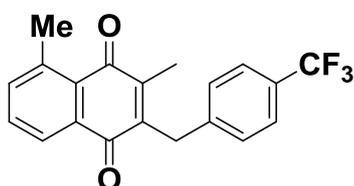
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.2 Hz 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 187.15 (C=O); 184.94 (C=O); 145.88 (C_q); 143.18 (C_q); 140.97(C_q); 137.54 (CH); 137.23 (C_q); 133.40 (C_q); 132.67 (CH); 131.68 (2xCH); 130.31 (2xCH); 129.85 (C_q); 125.38 (CH); 120.24 (C_q); 31.77 (CH₂); 22.89 (CH₃); 13.57 (CH₃) ppm.

MS (EI) : *m/z* (%) 355.03 ([M⁺], 100), 356.04([M + H⁺], 27),

elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₁₅BrO₃ : C 64.24, H 4.26; found C 64.19, H 4.37

m.p. (from hexane/EtOAc) : 116-118 °C

2,8-dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 101

Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₃O₂

Molecular Weight: 344.33g/mol

Yield = 75 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm.

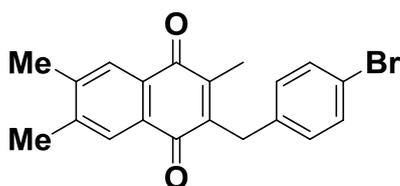
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 187.04 (C=O); 184.88 (C=O); 146.18 (C_q); 142.85 (C_q); 142.40 (C_q); 141.06 (C_q); 137.61 (CH); 133.38 (C_q); 132.72 (CH); 129.87 (C_q); 129.00 (2xCH); 128.98 (q, *J* = 22.35 Hz, C_q); 125.57 (q, *J* = 3.0 Hz, 2xCH); 125.42 (CH); 124.24 (q, *J* = 271.35 Hz, CF₃); 32.23 (CH₂); 22.87 (CH₃); 13.63 (CH₃) ppm.

MS (EI) : *m/z* (%) : 344.2 ([M⁺], 27), 329.2 ([M⁺-CH₃], 100)

elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₁₅F₃O₂ : C, 69.76; H, 4.39; found C 69.69, H 4.53,

m.p. (from hexane/EtOAc) : 98-99 °C

2,6,7-trimethyl-3-(4-bromobenzyl)naphthalene-1,4-dione 102



Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₇BrO₂

Molecular Weight: 369.25 g/mol

Yield = 82%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.00 (s, 3H) ppm.

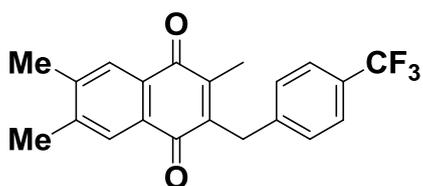
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.46 (C=O); 184.81 (C=O); 144.45 (C_q); 144.27 (C_q); 143.37 (2xC_q); 137.29 (C_q); 131.67 (2xCH); 130.34 (2xCH); 130.10 (C_q); 129.94 (C_q); 127.53 (CH); 127.36 (CH); 120.22 (C_q); 31.86 (CH₂); 20.18 (2xCH₃); 13.26 (CH₃) ppm.

MS (EI) : m/z (%) : 369.05 ([M⁺], 100), 370.05 ([M + H⁺], 27),

elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₁₇BrO₂ : C 65.05, H 4.64; found C 64.66, H 4.71

m.p. (from hexane/EtOAc) : 129-130 °C

2,6,7-trimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 103



Yellow needles

Chemical Formula: C₂₁H₁₇F₃O₂

Molecular Weight: 358.36g/mol

Yield = 87%

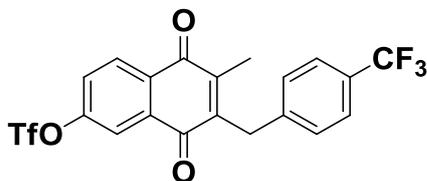
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 ((AB)₂ system, J = 8.4 Hz, Δν = 52.8 Hz, 4H), 4.06 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.36 (C=O); 184.75 (C=O); 144.55 (C_q); 144.09 (C_q); 143.46 (C_q); 143.48 (C_q); 142.43 (C_q); 130.09 (C_q); 129.90 (C_q); 128.88 (2xCH); 128.73 (q, J = 27.89 Hz, C_q); 127.55 (CH); 127.41 (CH); 125.58 (q, J = 3.3 Hz, 2xCH); 124.4 (q, J = 270.3 Hz, CF₃); 32.30 (CH₂); 20.19 (2xCH₃); 13.30 (CH₃) ppm.

elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₁₇F₃O₂ : C, 70.38; H, 4.78; found C 70.32, H 4.96

m.p. (from hexane/EtOAc) : 143-144 °C

6-methyl-5,8-dioxo-7-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-5,8-dihydronaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate 108



Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₂F₆O₅S

Molecular Weight: 478.36 g/mol

Yield = 80%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 ((AB)₂ system, J = 8.1 Hz, Δν = 58.5 Hz, 4H), 4.10 (s, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm.

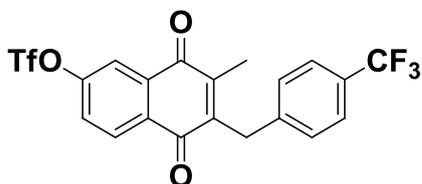
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 183.41 (C=O); 182.64 (C=O); 152.93 (C_q); 145.38 (C_q); 144.97 (C_q); 141.62 (C_q); 134.03 (C_q); 131.45 (C_q); 129.36 (CH); 129.18 (q, J = 34.35 Hz, C_q), 128.90 (2xCH); 126.41 (CH), 125.71 (q, J = 3.3 Hz, 2xCH); 124.17 (q, J = 264.53 Hz, CF₃); 119.33 (CH); 118.39 (q, J = 317.7 Hz, S-CF₃); 32.46 (CH₂); 13.46 (CH₃) ppm.

MS (EI) : m/z (%) 478.1 ([M⁺], 15), 363.0 ([M⁺-CH₃], 100)

elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₁₂F₆O₅S : C, 50.22; H, 2.53; found C 50.13, H 2.84

m.p. (from hexane/EtOAc) : 127 °C.

7-methyl-5,8-dioxo-6-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-5,8-dihydronaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate 109



Yellow needles

Chemical Formula: C₂₀H₁₂F₆O₅S

Molecular Weight: 478.36 g/mol

Yield = 70%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 ((AB)₂ system, J = 8.1 Hz, Δν = 58.8 Hz, 4H), 4.01 (s, 2H), 2.29 (s, 3H) ppm.

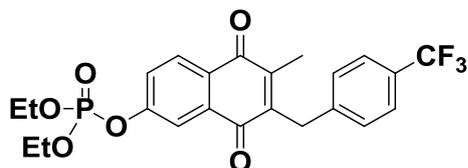
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 183.27 (C=O); 182.86 (C=O); 152.95 (C_q); 145.38 (C_q); 144.94 (C_q); 141.66 (C_q); 134.17 (C_q); 131.28 (C_q); 129.62 (CH); 129.52 (q, J = 29.18 Hz, C_q); 128.99 (2xCH); 126.43 (CH); 125.60 (q, J = 3.3 Hz, 2xCH); 124.5 (q, J = 270.53 Hz, CF₃); 119.24 (CH); 118.20 (q, J = 318.83 Hz, S-CF₃); 32.39 (CH₂); 13.52 (CH₃) ppm.

MS (EI) : m/z (%) 478.1 ([M⁺], 19), 363.0 ([M⁺-CH₃], 100)

elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₁₂F₆O₅S : C, 50.22; H, 2.53; found C 50.27, H 2.79

m.p. (from hexane/EtOAc) : 87-88 °C

diethyl-6-methyl-5,8-dioxo-7-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-5,8-dihydronaphthalen-2-yl phosphate 116



Yellow powder

Chemical Formula: $C_{26}H_{22}F_3O_6P$

Molecular Weight: 482,39 g/mol

Yield = 77%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30-4.22 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 183.98 (C=O), 183.58 (C=O), 155.4 (d, J = 6.5 Hz, C_q), 145.10 (C_q), 144.52 (C_q), 142.01 (C_q), 133.82 (C_q), 129.05 (CH), 128.87 (2*CH), 128.76 (C_q), 128.61 (q, J = 32.50 Hz, C_q), 125.62 (q, J = 4.0 Hz, 2xCH), 125.12 (d, J = 5.1 Hz, CH), 124.01 (q, J = 270.5 Hz, CF_3), 117.60 (d, J = 5.5 Hz, CH), 65.13 (d, J = 6.2 Hz, 2x CH_2), 32.40 (CH_2), 16.12 (d, J = 6.6 Hz, 2x CH_3), 13.40 (CH_3).

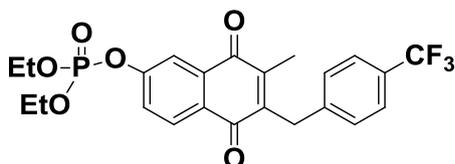
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = -6.97.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -62.51.

MS (EI) : m/z (%) : 482.1 ($[M]^+$, 51).

elemental analysis calcd (%) for $C_{26}H_{22}F_3O_6P$: C 57.27, H 4.60 found C 57.90, H 4.77

Diethyl-7-methyl-5,8-dioxo-7-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-5,8-dihydronaphthalen-2-yl phosphate 117



Yellow powder

Chemical Formula: $C_{26}H_{22}F_3O_6P$

Molecular Weight: 482,39 g/mol

Yield = 70%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31-4.22 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 184.24 (C=O), 183.42 (C=O), 155.07 (d, J = 6.6 Hz, C_q), 144.95 (C_q), 144.62 (C_q), 142.05 (C_q), 133.98 (C_q), 129.20 (CH), 129.09 (C_q), 129.88 (2xCH), 128.86 (q, J = 34.6 Hz, C_q), 125.63 (q, J = 3.3 Hz, 2xCH), 125.12 (d, J = 4.8 Hz, CH), 124.08 (q, J = 270.8 Hz, CF_3), 117.49 (d, J = 5.5 Hz, CH), 65.18 (d, J = 6.6 Hz, 2x CH_2), 32.34 (CH_2), 16.12 (d, J = 6.9 Hz, 2x CH_3), 13.41 (CH_3).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = -7.01

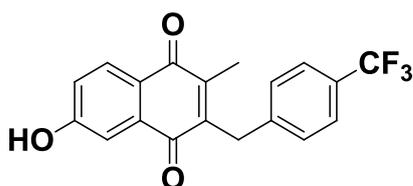
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -62.51

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{26}H_{23}F_3O_6P$: 483.1179; found 483.1199.

IV.1 General procedure for the triflate deprotection

To a solution of trifluoromethanesulfonic ester (1eq) in THF (0.2M), TBAF \times 3H₂O (3 eq) was added. The mixture was stirred for 3h, diluted with EtOAc (10 mL) and the THF was evaporated. The mixture was neutralized with 1 N aqueous HCl solution. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography EtOAc /Cyclohexane 4:1 to give the hydroxynaphthoquinone.

6-hydroxy-3-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 110



Yellow needles
 Chemical Formula: C₁₉H₁₃F₃O₃
 Molecular Weight: 346.30 g/mol
 Yield = 100%

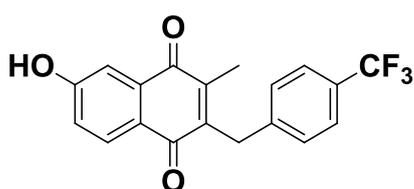
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.23 (s, 3H) ppm

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 184.69 (C=O); 183.85 (C=O); 163.11 (C_q); 145.50 (C_q); 143.56 (C_q); 143.09 (C_q); 134.09 (C_q); 129.55 (2xCH); 129.44 (CH); 127.39 (q, *J* = 30.9 Hz, C_q); 125.80 (q, *J* = 3.3 Hz, 2xCH), 125.75 (C_q); 124.77 (q, *J* = 270.6 Hz, CF₃); 121.18 (CH); 112.25 (CH); 32.13 (CH₂); 13.52 (CH₃) ppm.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₃F₃O₃Na 369.0709; found 369.0672.

m.p. (from hexane/EtOAc) : >200 °C dec.

7-hydroxy-3-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 111



Yellow needles
 Chemical Formula: C₁₉H₁₃F₃O₃
 Molecular Weight: 346.30 g/mol
 Yield = 100%

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 10.91 (bs, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 ((AB)₂ system, *J* = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 53.1 Hz, 4H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H) 7.12 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.13 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 184.68 (C=O); 182.81 (C=O); 162.58 (C_q); 144.06 (C_q); 143.62 (C_q); 143.38 (C_q); 133.81 (C_q); 129.07 (2xCH); 128.97 (CH); 126.83 (q, *J* = 31.65 Hz, C_q); 125.64 (q, *J* = 3.23 Hz, 2xCH); 125.16 (C_q); 124.42 (q, *J* = 270.0 Hz, CF₃); 120.57 (CH); 111.65 (CH); 31.55 (CH₂); 12.91 (CH₃) ppm.

MS (EI) : *m/z* (%) : 346.1 ([M⁺], 32), 331.0 ([M⁺-CH₃], 100)

elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₁₃F₃O₃ C, 65.90; H, 3.78; found C 66.13, H 3.67

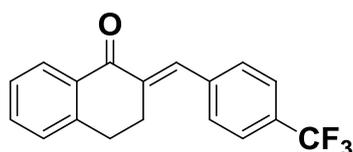
m.p. (from hexane/EtOAc) : >200 °C, dec.

IV. TETRALONE EXPRESS ROUTE

IV.1 General procedure for the condensation of p-trifluorobenzaldehyde and commercial tetralone's

A solution of KOH (2.30 g, 41.04 mmol, 1.2 eq) in EtOH (105.5 ml) was added to a mixture of α -tetralone (5 g, 4.562 ml, 34.2 mmol, 1 eq.) and p-CF₃-benzaldehyde (6.55 g, 5.16 ml, 37.62 mmol, 1.1 eq) at rt. The solution was stirred at rt for 4h. The reaction mixture was poured onto water and a white solid precipitated. The solid was filtered, washed with water (2x50ml) and dried under vacuum to give the alkene compound (10.3 g 34.0 mmol)

(E)-2-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one **177**



White solid
Chemical Formula: C₁₈H₁₃F₃O
Molecular Weight: 302.30
Yield = 85%

α -tetralone (5 g, 4.562 ml, 34.2 mmol, 1 eq.) was used as starting material and treated according to the general procedure IV.1 to give **177** (10.3 g 34.0 mmol, quant.) as a white solid.

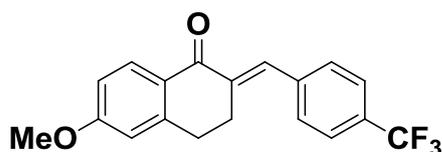
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 ((AB)₂ system, J = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 45.9 Hz, 4H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 187.49 (C=O); 143.19 (C_q); 139.47 (C_q); 137.41 (C_q); 134.66 (CH); 133.56 (CH); 133.23 (C_q); 130.02 (q, J = 31.57 MHz, C_q); 129.91 (2xCH); 129.42 (CH); 128.31 (CH); 127.18 (CH); 125.60 (q, J = 3.3 Hz, 2xCH); 124.07 (q, J = 270.3, CF₃); 28.81 (CH₂), 27.20 (CH₂) ppm.

MS (EI) :m/z (%) : 302.1 ([M⁺], 68), 301.1 ([M-H]⁺, 100)

Elemental analysis calcd (%) for C₁₈H₁₃F₃O₁ : C 71.53, H 4.33; found C 71.16, H 4.58

m.p. (from EtOH) : 170-172°C

(E)-2-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one 190

White solid

Chemical Formula: C₁₉H₁₅F₃O₂

Molecular Weight: 332.32

Yield = 99%.

6-methoxytetralone (6.00 g, 34 mmol, 1.00 eq) was used as starting material and treated according to the general procedure **IV.1** to give **190** (10.75 g, 32.35 mmol, 95%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 ((AB)₂ system, J = 8.4 Hz, $\Delta\nu$ = 62.4 Hz, 4H), 6.29 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 186.35 (C=O); 163.82 (C_q), 145.71 (C_q), 139.67 (C_q), 137.55 (C_q), 134.05 (CH), 130.92 (CH), 130.03 (q, J = 34.7 Hz, C_q), 129.86 (2xCH), 126.80 (C_q), 125.36 (q, J = 3.3 Hz, 2xCH), 124.14 (q, J = 270.1 Hz, CF₃); 113.55 (CH), 112.37 (CH), 55.52 (CH₂), 55.52 (CH₃), 29.25 (CH₂), 27.24 (CH₂) ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -62.67.

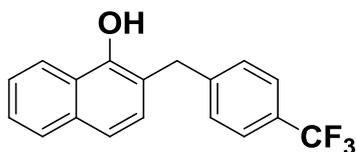
MS (EI): m/z (%): 332.1 ([M]⁺, 58)

Elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₁₆F₃O₂: C, 68.67; H, 4.55; found C 69.05, H 4.33,

IV.2 General procedure for the isomerization to the corresponding benzylnaphthol derivatives

A solution of the enone (1.0 g , 3.31 mmol, 1 éq) and RhCl_3 (69 mg, 0.331 mmol, 0.1 éq) was heated at reflux in ethanol (70 ml) for 6 h. After concentration, the residue was partitioned between water and ethyl acetate, and the organic phase was dried "sur" MgSO_4 and concentrated. Chromatography (Cyclo/AcOEt 5:1) gave the pure product (920 mg, 3.04 mmol)

2-(4 (trifluoromethyl)benzyl)naphthalen-1-ol **178**



White solid

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}$

Molecular Weight: 302.29

yield = 96%.

The enol **177** (1.0 g , 3.31 mmol, 1 éq) was used as starting material and treated according to the general procedure **IV.2** to give **180** (920 mg, 3.04 mmol) as a white solid

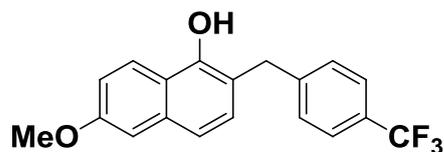
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.87-7.84 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.99 (s, 1H, OH), 4.03 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 148.63 (C_q); 144.05 (C_q); 133.82 (C_q); 128.90 (2xCH); 128.81 (q, $J=33.42$ Hz, C_q); 128.63 (CH); 128.00 (CH); 126.79 (CH); 125.71 (CH); 125.63 (q, $J=3.83$ Hz, 2xCH); 124.59 (C_q); 124.2 (q, $J=264.23$, CF_3); 120.98 (CH); 120.72 (CH); 119.57 (C_q); 36.2 (CH_2) ppm

MS (EI) : m/z (%) : 302.1 ($[\text{M}^+]$, 100)

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_1$: C 71.53, H 4.33 ; found C 71.87, H 4.21.

m.p. (from cyclohexane) 83-84°C

6-methoxy-2-(4 (trifluoromethyl)benzyl)naphthalen-1-ol 191

White solid

Chemical Formula: C₁₉H₁₅F₃O₂*Molecular Weight:* 332.32 g/mol

yield = 87%.

The enol **190** (5.00 g, 15 mmol, 1.00 eq) was used as starting material and treated according to the general procedure **IV.2** to give the naphthol **191** (4.75 g, 14.29 mmol, 95%) as a white solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.84 (C_q), 148.96 (C_q), 144.15 (C_q), 135.26 (C_q), 129.60 (CH), 129.37 (2xCH), 128.76 (q, J = 32.7 Hz, C_q), 125.63 (q, J = 4.0 Hz, 2xCH), 124.4 (q, J = 281.4 Hz, CF₃), 122.88 (CH), 119.96 (C_q), 119.82 (CH), 118.28 (CH), 117.36 (C_q), 105.99 (CH), 55.34 (CH₂), 36.05 (CH₃) ppm.

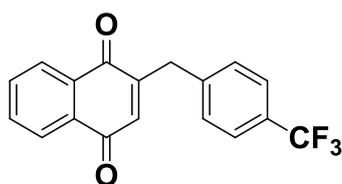
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -62.40 ppm.

MS (EI): m/z (%): 332.1 ([M]⁺, 58)

IV.3 General procedure for the oxidation of benzylnaphthol derivatives into 2-benzyl-1,4-naphthoquinones

To a stirred solution of naphthol (800mg, 2.65 mmol, 1 eq) in acetonitrile (35 mL) and water (12 mL) at -5°C was added [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (1.74g, 5.29 mmol, 2.1 eq) portionwise over 20-30 mn. After stirring for 30mn at -5°C , the reaction mixture was stirred at RT for 1h. Saturated NaHCO_3 (15ml) solution was added to the reaction orange mixture and the reaction mixture extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . The crude was purified by flash chromatography (automatique) on silica gel (eluant : cyclohexane / AcOEt 1:10 to 1:5) to give the desired benzyl menadione compound in excellent yield (710 mg, 2.25 mmol)

2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione **179**



yellow needles

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$

Molecular Weight: 316,07 g/mol

Yield = 89%.

The naphthol **178** ((800mg, 2.65 mmol, 1 eq) was used as starting material and treated according to the general procedure III.3 to give **179** (710 mg, 2.25 mmol) as a yellow solid

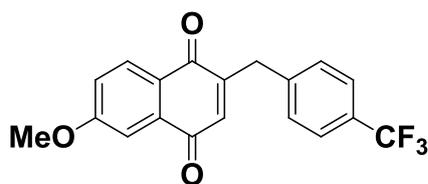
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.13-8.02 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.49 ((AB)₂ system, J = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 61.8 Hz, 4H) 6.63 (t, J =1.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H) ppm

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 184.87 (C=O); 184.72 (C=O); 149.78 (CH); 141.00 (C_q); 135.90 (CH); 133.96 (CH); 133.87 (C_q); 132.05 (C_q); 129.74 (2xCH); 129.41 (q, J =32.48 Hz, C_q); 126.75 (CH); 126.22 (CH); 125.78 (q, J =3.83Hz, 2xCH); 125.77 (C_q); 124.12 (q, J =269.18 Hz, CF_3); 35.67 (CH₂) ppm

MS (EI) : m/z (%) : 316.1 ([M⁺], 100), 299.1 (35), 247.1 (85)

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$: C 68.36, H 3.51 ; found C 71.87, H 4.21,

m.p. (from hexane/EtOAc) : 98-100°C

6-methoxy-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 192

yellow solid

Chemical Formula: C₁₉H₁₃F₃O₃

Molecular Weight: 346.31 g/mol

Yield = 85%.

The naphthol **191** ((800mg, 2.65 mmol, 1 eq) was used as starting material and treated according to the general procedure **IV.3** to give **192** (1.98 g, 5.72 mmol, 75%) as a red solid.

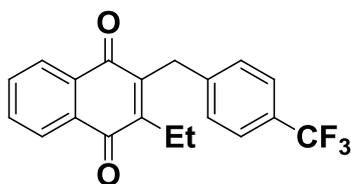
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 ((AB)₂ system, J = 8.0 Hz, $\Delta\nu$ = 84.4 Hz, 4H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 5H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.99 (C=O); 183.69 (C=O); 164.21 (C_q); 150.11 (C_q); 141.16 (C_q); 135.46 (CH); 134.13 (C_q); 129.75 (2xCH); 129.26(CH); 129.22 (q, J =32.8 Hz, C_q); 125.75 (C_q); 125.52 (q, J =3.6 Hz, 2xCH); 124.22 (q, J =270.5 Hz, CF₃); 120.52 (CH); 109.41 (CH); 55.97 (CH₃); 35.66 (CH₂) ppm

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ = -62.4.

MS (EI) : m/z (%) : 346.1 ([M]⁺, 100).

Elemental analysis calcd (%) for 2 C₁₉H₁₃F₃O₃ : C, 65.90; H, 3.78; found C 66.17, H 3.41

2-ethyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 180

yellow solid

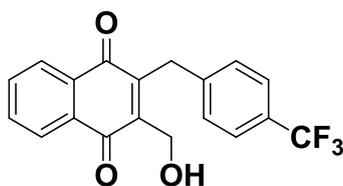
Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₃O₂

Molecular Weight: 344,33 g/mol

Yield = 47 %.

To a stirred solution of **179** (500 mg, 1.58 mmol, 1 eq.) and propanoic acid (234 mg, 3.16 mmol, 2 eq) in solution of MeCN (27 ml) / H₂O (9 ml) heated at 85° C (70° C in the flask). AgNO₃ (93.99 mg, 0.55 mmol, 0.35 eq) was added first and then a solution (NH₄)₂S₂O₈ (469 mg, 2.05 mmol, 1.3 eq) in MeCN (3 ml) / H₂O (1 ml) was added dropwise. The reaction mixture was then heated 3 hours at 85° C. MeCN was evaporated and the mixture was extracted with DCM. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (eluant : cyclohexane / AcOEt 1:10 to 1:5) to afford the pure product **180** (256 mg, 0.74 mmol)

m.p. (from hexane/EtOAc) : 86-88°C**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.14-8.09 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H) 7.45 ((AB)₂ system, J = 8.4 Hz, Δν = 54.3 Hz, 4H) 4.11 (s, 2H), 2.74 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.**¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 184.9 (C=O); 184.8 (C=O); 150.1 (C_q); 143.6 (C_q); 142.7 (C_q); 133.7 (CH); 133.6 (CH); 132.2 (C_q); 131.9 (C_q); 128.8 (q, J = 31.8 Hz, C_q); 128.7 (2xCH); 126.5 (CH); 126.4 (CH); 125.6 (q, J = 3.8 Hz, 2xCH); 124.1 (q, J = 270.1 Hz, CF₃); 32.0 (CH₂); 20.9. (CH₂) 13.5 (CH₃) ppm**MS (EI) :m/z (%) :** 344.1 ([M⁺], 13), 316.1 ([M-CH₂CH₃+H]⁺, 100), 305.1 ([M-CH₂CH₃+H]⁺, 100)**Elemental analysis** calcd (%) for C₂₀H₁₅F₃O₂ : C 69.76, H 4.39; found C 66.64, H 4.58,

2-(hydroxymethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)naphthalene-1,4-dione 181

yellow solid

Chemical Formula: C₁₉H₁₃F₃O₃

Molecular Weight: 346,08 g/mol

yield = 49 %.

179 (300 mg, 0.95 mmol, 1 eq) was solubilised in MeOH (35 ml) and heated at 80° C (70° C in the flask). AgNO₃ (48 mg, 0.28 mmol, 0.35 eq) was added first and then (NH₄)₂S₂O₈ (294 mg, 1.19 mmol, 1.35 eq) in MeOH (6 ml) / H₂O (2 ml) was added dropwise. The reaction mixture was then heated 3 hours at 80° C. MeOH was evaporated and the mixture was extracted with DCM. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (eluant : toluene) to afford the pure product **181** (160 mg, 0.46 mmol).

m.p. (from hexane/Et₂O) : 90-91°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13-8.02 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.48 ((AB)₂ system, J = 8.0 Hz, Δν = 50.0 Hz, 4H), 4.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.37 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 186.4 (C=O); 184.8 (C=O); 145.2 (C_q); 141.0 (C_q); 134.2 (CH); 134.0 (CH); 131.9 (C_q); 131.8 (C_q); 129.1 (2xCH); 129.0 (q, J=32.5 Hz, C_q); 126.7 (CH); 126.4 (CH); 125.7 (q, J=3.8 Hz, 2xCH); 124.1 (q, J=271.9 Hz, CF₃); 58.1 (CH₂); 35.2 (CH₂) ppm.

MS (EI) :m/z (%) : 346.1 ([M⁺], 100), 328.1, (41), 259.1 (100)

Elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₁₃F₃O₃ : C 65.9, H 3.78 ; found C 71.87, H 4.21,

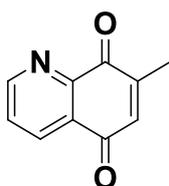
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₄F₃O₃ 347.0655; found 347.0639.

V. DIELS ALDER STRATEGY : SYNTHESIS OF AZANAPHTOQUINONES

V.1 General procedure for the synthesis of azamenadiones

The corresponding azamenadione derivatives, compounds of formula (II), (1 eq, 0.05 mmol.mL⁻¹) and a phenyl acetic acid derivative (compounds of formula (III)) (2 eq) were added to a stirred solution of MeCN / H₂O (3 / 1) and heated at 85° C (70° C in the flask). AgNO₃ (0.35 eq) was added first and then (NH₄)₂S₂O₈ (1.3 eq, 0.36 mmol.mL⁻¹) in MeCN / H₂O (3 / 1) was added dropwise. The reaction mixture was then heated 2-3 hours at 85° C. MeCN was evaporated and the mixture was extracted with DCM. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture diethyl ether and toluene (70 / 30). When necessary, the compound was further purified by trituration in diethyl ether.

7-methylquinoline-5,8-dione **129**



Brown solid

Chemical Formula: C₁₀H₇NO₂

Molecular Weight: 173.17 g/mol

Yield = 33%

(E)-2-allylidene-1,1-dimethylhydrazine **125** (1.27 g, 12.93 mmol, 1.3 equiv.) and acetic anhydride (12.7 mL) were added in 165 mL of MeCN and stirred at room temperature. 2-bromo-5-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (2 g, 9.95 mmol, 1 equiv.) in 85 mL of MeCN was then added dropwise (slowly during 60 min). The reaction mixture was stirred at room temperature during 90 minutes. The crude was then concentrated and purified by column chromatography using diethyl ether and toluene (70/30) to afford **129** (485 mg, 2.69 mmol, 33%)

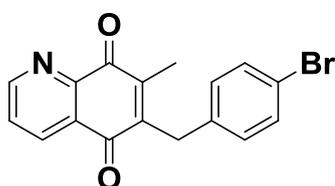
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.04-9.06 (dd, ³J = 4.7 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H), 8.45-8.48 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H), 7.68-7.72 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H), 7.04 (d, ³J = 1.5 Hz, 1H), 2.26 (dd, ⁴J = 1.5 Hz, 3H),

In accordance with the literature ^[10]

V.2 Generale procedure for the synthesis of 3-benzyl-2-méthyl-aza-1,4-naphthoquinones

The corresponding azamenadione derivatives (1 eq., 0.05 mmol.mL⁻¹) and phenylacetic acid (2 eq.) were added to a stirred solution of CH₃CN : H₂O (3 : 1) and heated at 85° C. AgNO₃ (0.35 eq.) was added first and then (NH₄)₂S₂O₈ (1.3 equiv., 0.36 mmol.mL⁻¹) in CH₃CN : H₂O (3:1) was added dropwise. The reaction mixture was then heated 2-3 hours at 85° C. CH₃CN was evaporated and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The crude mixture was generally purified by flash chromatography on silica gel using a mixture diethyl ether and toluene (70:30). When necessary, the compound was furtherpurified by trituration in diethyl ether.

6-(4-bromobenzyl)-7-methylquinoline-5,8-dione 141



Yellow solid

Chemical Formula: C₁₇H₁₂BrNO₂

Molecular Weight: 342.19 g/mol

Yield = 46%

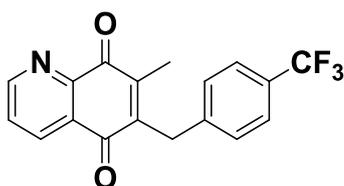
m.p.: 132-133°C (from Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 9.01 (dd, *J* = 4.6 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.9 Hz, 4.6 Hz, 1H), 7.24 ((AB)₂ system, *J* = 8.4 Hz, Δ*v* = 114.9 Hz, 4H), 3.99 (s, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 184.0 (C=O), 183.5 (C=O), 154.5 (CH), 147.5 (C_q), 145.5 (C_q), 144.3 (C_q), 136.5 (C_q), 134.6 (CH), 131.8 (2xCH), 130.2 (2xCH), 128.7 (C_q), 127.5 (CH), 120.5 (C_q), 31.9 (CH₂), 13.5 (CH₃) ppm.

MS (EI) *m/z* (% relative intensity): 342.9 (22) [*M+H*]⁺, 327.9 (92), 325.9 (100), 247.1 (47)

Elemental analysis calculated (%) for C₁₇H₁₂BrNO₂ : C 59.67, H 3.53, N 4.09, Br 23.35 ; found C 59.56, H 3.68, N 4.18, Br 23.50.

7-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)benzyl)quinoline-5,8-dione 142

Yellow solid

Chemical Formula: $C_{18}H_{12}F_3NO_2$

Molecular Weight: 331.29 g/mol

Yield = 51%

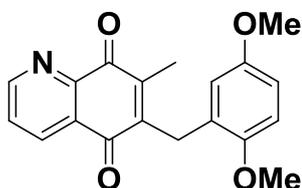
m.p.: 124-126 °C (from Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.03 (dd, J = 4.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 7.9 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9 Hz, 4.7 Hz, 1H), 7.44 ((AB)₂ system, J = 8.0 Hz, $\Delta\nu$ = 56.4 Hz, 4H), 4.11 (s, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.0 (C=O), 183.5 (C=O), 154.6 (CH), 147.5 (C_q), 145.9 (C_q), 144.0 (C_q), 134.7 (CH), 129.0 (q, J =33.7 Hz, C_q), 128.9, (CH), 128.7 (C_q), 127.6 (CH), 125.7 (q, J =3.7 Hz, 2xCH); 122.2 (C_q), 32.3 (CH₂), 13.7 (CH₃) ppm.

MS (EI) : m/z (%) : 331.0 ([M]⁺, 23), 316.0 ([M-CH₃]⁺, 100).

Elemental analysis calculated (%) for C₁₈H₁₂F₃NO₂·0.3H₂O: C, H 3.53, N 4.09, Br 23.35 ; found C 59.56, H 3.68, N 4.18.

6-(2,5-dimethoxybenzyl)-7-methylquinoline-5,8-dione 139

Red solid

Chemical Formula: C₁₉H₁₇NO₄

Molecular Weight: 323.34 g/mol

Yield = 48%

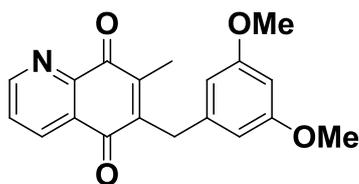
m.p.: 122-123°C (from Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.02 (d, 3J = 4.5 Hz, 1H), 8.43 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, 3J = 7.8 Hz, 3J = 4.5 Hz, 1H), :6.72 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 183.9 (C=O), 183.6 (C=O), 154.1 (CH), 153.5 (C_q), 151.5 (C_q), 147.5 (C_q), 145.9 (C_q), 145.1 (C_q), 134.7 (CH), 129.0 (C_q), 127.4 (CH), 127.0 (C_q), 116.4 (CH), 111.2 (CH), 111.1 (CH), 55.9 (CH₃), 55.6 (CH₃), 27.0 (CH₂), 13.3 (CH₃) ppm.

EI MS (70 eV, m/z (%)) : 324.1 ([M + H]⁺, 24), 323.1 ([M]⁺, 100); 308.1([M - CH₃]⁺, 54).

Elemental analysis calculated for C₁₉H₁₇NO₄: C, 70.58; H 5.30; N, 4.33 found: C, 70.51; H, 5.38; N, 4.22.

6-(2,5-dimethoxybenzyl)-7-methylquinoline-5,8-dione 140

Red solid
Chemical Formula: $C_{19}H_{17}NO_4$
Molecular Weight: 323.34 g/mol
Yield = 31%

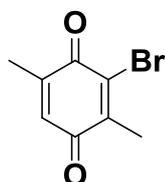
m.p.: 152-153°C (from Et_2O).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.02 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, 3J = 7.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7 Hz, 4J = 4.7 Hz, 1H), 6.37-6.30 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), δ = 2.33 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 184.0 (C=O), 183.6 (C=O), 160.9 (C_q), 154.3 (CH), 147.6 (C_q), 145.7 (C_q), 144.6 (C_q), 139.7 (C_q), 134.7 (CH), 128.9 (C_q), 127.5 (CH), 106.8 (2xCH), 98.1 (CH), 55.3 (2xOCH₃), 32.5 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm.

EI MS (70 eV, m/z (%)): 323.1 ([M]⁺, 69), 308.1([M -CH₃]⁺, 88), 77.1 (100).

Elemental analysis calculated (%) for $C_{19}H_{17}NO_4$: C, 70.58; H, 5.30; N, 4.33 found: C, 70.56; H, 5.37; N, 4.21.

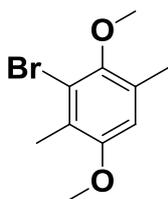
VI. DIELS ALDER STRATEGY : SYNTHESIS OF Ψ -NAPHTHOQUINONES**3-bromo-2,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione 151**

Yellow needles
Chemical Formula: C₈H₇BrO₂
Molecular Weight: 215.04 g/mol
Yield = 77 %

To a solution of 2,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (2.45 g, 17.99 mmol, 1 eq), in 50 ml de DCM, a solution of bromine (1.05 ml, 18.88 mmol, 1.05 eq) in 15 ml of DCM was added dropwise at 0°C. The mixture was stirred for 2h at rt when DIPEA (3.15 ml, 17.99 mmol, 1.0 eq) was added. The mixture was stirred for 3h and poured into water. The aqueous phase was extracted with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography Cyclohexane/AcOEt afford **166**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (d, J = 1.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.1(C=O), 179.8(C=O), 146.0 (C_q), 145.5 (C_q), 135.9 (C_q), 133.1 (CH), 15.9 (CH₃), 15.1 (CH₃) ppm.

2-Bromo-1,4-dimethoxy-3,5-dimethylbenzene 153

White solid

Chemical Formula: C₁₀H₁₃BrO₂*Molecular Weight:* 245.11g/mol

Yield = 80 %

3-bromo-2,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (3g, 13.95 mmol, 1eq) was dissolved in 52 ml of EtOH by slight heating and a solution of SnCl₂ (6.62 g, 34.9 mmol, 2.5 eq) in HCl (4.6 ml) was added. The tallow solution turned to brown. It was then stirred at rt till this brown color disappeared (~15min). Finally EtOH was evaporated and the residue was poured into water (30 ml). The white precipitated was filtered and washed with water. Then, it was dissolved in 65 ml of acetone and set under Ar. Me₂SO₄ (5.23 g, 3.93 ml, 3 eq) was added and a solution of KOH (3.13g, 5 éq) in 13 ml of MeOH was added dropwise at 60 °C. After 1h, another 0.5 eq of Me₂SO₄ were added cautiously and the reaction mixture was stirred for another 30 min. Then 40 ml of aq. NaOH 2N were added to hydrolyse rest of Me₂SO₄. After evaporation of the solvents, the aqueous rest was extracted with Et₂O dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography Cyclohexane/AcOEt 5:1 afford **153**

m.p.56-58 °C.**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.60 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).**¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ= 152.2, 151.1, 132.6, 130.1, 111.8, 111.4, 60.3, 56.5, 16.6, 16.4.**HRMS** Calcd for C₁₀H₁₃BrO₂ 244.0099, found 244.0108 [M⁺].

Preparation of sodium salt of *p*-tolylsulfinate :

Hydrated sodium *p*-tolylsulfinate (200 g) salt was previously dried by azeotropic distillation with toluene (500 ml) during 24 h. Dried sodium *p*-toluenesulfinate (50 g, 0.28 mmol, 1 equiv.) was added portionwise to a solution of thionyl chloride (50 mL, 0.69 mmol, 2.5 equiv.) in toluene (100 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 additional hour after the end of the addition. The reaction mixture was concentrated (3/4 of the solution was removed) by distillation of the azeotrope SOCl₂/toluene under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in anhydrous diethyl ether (130 mL) and the white slurry (due to the formation of NaCl) was cooled to 0°C. At this temperature, a solution of (-)-menthol (43.8 g, 0.28 mmol, 1 equiv.) in pyridine (50 mL) was added dropwise. After the end of the addition, the mixture was stirred 1 h 30 at room temperature. The reaction was slowly quenched at 0 °C by distilled water (100 mL). The two phases were separated and the organic phase was washed with HCl solution (10 %) (2×50 ml), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in acetone (100 mL) and a few drops of concentrated HCl solution were added. The resulting mixture was allowed to crystallize in the freezer. The resulting crystals were filtered and washed with cold hexane. The mother solution was concentrated and the same operation was repeated several times.

White crystals

Yield = 90 % (75.2 g, 0.25 mmol)

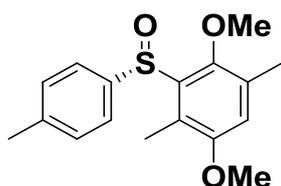
m.p. = 110 °C (Crystallized in Acetone)

[α]²⁵_D : -202 (c = 2 in acetone)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ = 7.46 (A₂B₂, J = 8.2 Hz, Δν = 84 Hz, 4H), 4.12 (td, J = 11.0 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.28 (dtd, J = 12.1 Hz, J = 4.5 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 2.13 (sept d, J = 6.9 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.35 (ddd, J = 11.0, J = 3.2 Hz, J = 2.6 Hz, 1H,), 1.22 (td, J = 12.1 Hz, J = 11.0 Hz 1H), 1.04 (dddd, J = 15.5 Hz, J = 11.0 Hz, J = 2.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.92-0.82 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 143.2 (C_q), 142.4 (C_q), 129.6 (CH), 125.0 (CH), 80.1 (CH), 47.9 (CH₂), 42.9 (CH), 31.7 (CH), 25.2 (CH), 23.2 (CH₃), 22.0 (CH₃), 21.5 (CH₃), 20.8 and 15.5 (CH₃).

260 Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A.; *Synthesis*, **1987**, 173.

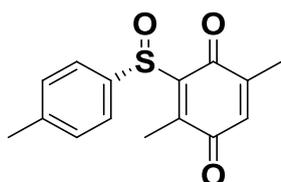
(S)-1,4-dimethoxy-2,5-dimethyl-3-(p-tolylsulfinyl)benzene 155

White solid
 Chemical Formula: C₁₇H₂₀O₃S
 Molecular Weight: 304.40 g/mol
 Yield = 45 %

153 (2.5 g, 10.24 mmol, 1 equiv.) in 5 mL THF was added dropwise to solid magnesium (261.27 mg, 10.75 mmol, 1.05 equiv.) in 10 mL THF under argon. Dibromoethane (0.1 mL) was then added to initiate the reaction and the mixture was stirred at RT during 2 hours. It was then cooled at 0°C and added dropwise to a solution of (-)-*R(S)*-menthyle sulfinate (3.91 g, 13.31 mmol, 1.3 equiv.). The mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. It was then cooled to 0°C and saturated NH₄Cl was added. It was extracted with diethyl ether, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. It was then purified by column chromatography using EtOAc and cyclohexane with a gradient from (5/95) to (30/70) to give a white solid: **155** (1.47 g, 4.83 mmol, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.47 (d, ³J = 8.23 Hz, 2H), 7.23-7.25 (d, ³J = 8.06 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). In accordance with the literature [14]

[α]_D²⁰ = -180.46 (C = 1.085 g/100mL ; DCM) (Literature: [α]_D²⁰ = -123.7 (C = 1 g/100mL ; CHCl₃))

(S)-2,5-dimethyl-3-(p-tolylsulfinyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione 156

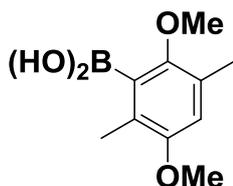
White solid
 Chemical Formula: C₁₅H₁₄O₃S
 Molecular Weight: 274.40 g/mol
 Yield = 99 %

An aqueous solution of ammonium cerium (IV) nitrate (CAN) (6.30 g, 11.50 mmol, 2.5 equiv.) in 80 mL of water was quickly added to a solution of (S)-1,4-dimethoxy-2,5-dimethyl-3-(p-tolylsulfinyl)benzene **155** (1.4 g, 4.60 mmol, 1 equiv.) in 90 mL of MeCN at RT. After stirring for 60 min the organic solvent was evaporated and the mixture extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give a red solid: **156** (1.19g, 4.34 mmol, 95%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-7.67 (d, ³J = 8.24 Hz, 2H), 7.31-7.34 (d, ³J = 8.00 Hz, 2H), 6.65 (d, ⁴J = 1.54 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.03 (d, ⁴J = 1.54 Hz, 3H).

In accordance with the literature [14]

[α]_D²⁰ = +602.5 (C = 0.4 g/100mL ; DCM) (Literature: [α]_D²⁰ = +440 (C = 0.4 g/100mL; CHCl₃))

(2,5-dimethoxy-3,6-dimethylphenyl)boronic acid 158

White solid

Chemical Formula: C₁₀H₁₅BO₄

Molecular Weight: 210.03 g/mol

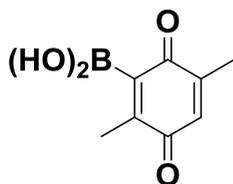
Yield 55%

A solution of *n*-BuLi (3.10 mL, 4.89 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of 13-bromo-1,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzene (1 g, 4.08 mmol, 1 equiv.) in THF (25 mL) under argon at -78°C. The mixture was stirred at this temperature for 30 min and then triisopropylborate (2.37 mL, 10.2 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise at -78°C. After 15 min the mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The mixture was then acidified with hydrochloric acid 10 % (8 mL). The solvent was evaporated and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was triturated in DCM to give a white solid: **5** (470 mg, 2.24 mmol, 55%)

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆): δ = 6.68 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

¹¹B NMR (400 MHz, Acetone-d₆): δ = 30.27

In accordance with the literature ^[8]

(2,5-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)boronic acid 159

Yellow solid

Chemical Formula: C₈H₉BO₄

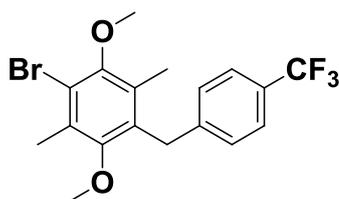
Molecular Weight: 179.97 g/mol

Yield: 99%

An aqueous solution of ammonium cerium (IV) nitrate (CAN) (2.90 g, 2.22 mmol, 2.5 equiv.) in 30 mL of water was quickly added to a solution of (2,5-dimethoxy-3,6-dimethylphenyl)boronic acid **158** (0.445 g, 2.12 mmol, 1 equiv.) in 30 mL of MeCN at RT. After stirring for 2 hours the organic solvent was evaporated and the mixture extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give **159** as a yellow solid (380 mg, 2.11 mmol, 99%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.64 (s, 2H), 6.58-6.59 (q, ⁴J = 1.52 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (d, ⁴J = 1.53 Hz, 3H)

In accordance with the literature ^[8]

1-bromo-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)benzene 166

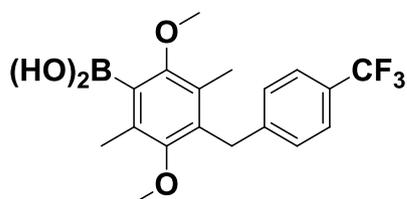
White solid

Chemical Formula: $C_{18}H_{18}BrF_3O_2$

Molecular Weight: 403.23 g/mol

Yield = 75%

3-bromo-2,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **151** (2.65 g, 7.10 mmol, 1eq) was dissolved in 27 ml of EtOH by slight heating and a solution of $SnCl_2$ (3.37 g, 17.75 mmol, 2.5 eq) in HCl (2.5 ml) was added. The yellow solution turned to brown. It was then stirred at rt till this brown color disappeared (~15min). Finally EtOH was evaporated and the residue was poured into water (30 ml). The white precipitated was filtered and washed with water. Then, it was dissolved in 65 ml of acetone and set under Ar. Me_2SO_4 (2.02 ml, 3 eq) was added and a solution of KOH (1.99 g, 5 éq) in 7.5 ml of MeOH was added dropwise at 60 °C. After 1h, another 0.5 eq of Me_2SO_4 were added cautiously and the reaction mixture was stirred for another 30 min. Then 30 ml of aq. NaOH 2N were added to hydrolyse rest of Me_2SO_4 . After evaporation of the solvents, the aqueous rest was extracted with Et_2O dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography Cyclohexane/AcOEt 4:1 afford **166**

(2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)phenyl)boronic acid 167

White solid

Chemical Formula: $C_{18}H_{20}BF_3O_4$

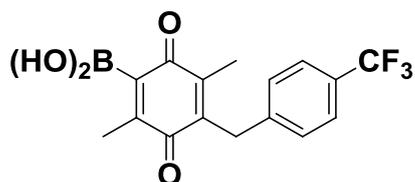
Molecular Weight: 368.16 g/mol

Yield = 63%

A solution of *n*-BuLi 1.6 in hexanes (3.88 mL, 1.2 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of **166** 1-bromo-2,5-dimethoxy-3,6-dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)benzene (2.10 g, 5.2 mmol 1eq.) in THF (30 mL) under argon at - 78°C. The mixture was stirred at this temperature for 30 min and then triisopropylborate (3.73 g, 19.82 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise at - 78°C. After 15 min the mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The mixture was then acidified with hydrochloric acid 10 % (8 mL). The solvent was evaporated and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography Cyclohexane/AcOEt 3:1 afford **167**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.35 (AB_2 , J_{AB} = 8.80, $\Delta\nu$ = 89.2, 4H), 5.61 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

(2,5-dimethyl-3,6-dioxo-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)cyclohexa-1,4-dien-1-yl)boronic acid **168**



Yellow solid
Chemical Formula: C₁₆H₁₄BF₃O₄
Molecular Weight: 338.09 g/mol
Yield = 40%

The reaction of (2,5-Dimethoxy-3,6-dimethylphenyl)boronic acid **167** (950 mg, 2.57 mmol) with CAN (3.52 g, 6.42mmol) in aqueous CH₃CN gave compound **168** as a yellow solid in a 40%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 7.41 (AB₂, J_{AB}=8.04, Δν=47.93, 4H), 6.76 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

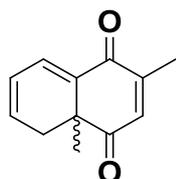
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 195.1(C=O), 187.7(C=O), 157.4, 146.7, 133.8, 15.9 (CH₃), 15.1 (CH₃) ppm.

B NMR: δ= 27.6 ppm.

IV.1. General procedure for Diels-Alder reactions with quinoylboronic acids.

To a solution of the corresponding 2-quinonylboronic acid (0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) was added the diene (0.6- 0.8 mmol). The resulting mixture was stirred at the temperature and time indicated in each case. Water (3 mL) was then added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 mL x 3). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo*.

4a-Dimethyl-4a,5-dihydronaphthalene-1,4-dione **160**



Yellow oil
Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₂
Molecular Weight: 188.22 g/mol
Yield = 90 %

The reaction of quinone **159** (50 mg, 0.28 mmol) with 1-methoxy-1,3-butadiene (83 μ l, 0.83 mmol) gave 74 mg (99%) of pure **160**. Reaction time: 60 min., temperature: -20 °C.

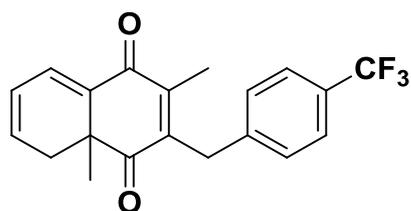
Yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.20 (m, 2H), 2.57 (ddd, J = 19.1, 5.2, 1.4 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.77 (t, J = 1.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 1.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.7, 185.4, 151.8, 135.2, 134.2, 130.8, 123.5, 44.6, 31.9, 25.1, 16.7.

MS (EI) m/z (%): 188.1 (70) [M⁺], 173 (85), 170 (89), 141 (89), 96 (100).

2,4a-dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4a,5-dihydronaphthalene-1,4-dione 173



Yellow solid

Chemical Formula: C₂₀H₁₇F₃O₂

Molecular Weight: 346.34 g/mol

Yield = 83%

The reaction of quinone **168** (50 mg, 0.28 mmol) with 1-methoxy-1,3-butadiene (83 μ l, 0.83 mmol) gave 74 mg (99%) of pure **173**. Reaction time: 2h, rt

m.p. : 59-61°C (hexane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 ((AB)₂ system, J = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 72.3 Hz, 4H), 7.17 (dd, J = 5.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 6.28 (m, 2H), 3.97 (AB system, J = 14.1 Hz, $\Delta\nu$ = 70.5 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.2 (C=O), 185.0 (C=O), 147.9 (C_q), 144.5 (C_q), 142.0 (C_q), 134.2 (CH), 133.4 (C_q), 130.7 (CH), 128.9 (q, J_{C-F} = 33.7 Hz, C_q), 128.8 (CH), 127.7 (q, J_{C-F} = 270.4 Hz, C_q), 125.6 (q, J_{C-F} = 3.9 Hz, CH), 123.5 (CH), 44.0 (C_q), 33.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 24.8 (CH₃), 13.6 (CH₃) ppm

¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃): -62.4 ppm (CF₃)

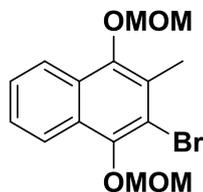
EI MS (70 eV, m/z (%)): 346.2 ([M]⁺, 100), 331.1 ([M - CH₃]⁺, 55), 347.2 ([M + H]⁺, 20)

elemental analysis calcd. for C₂₀H₁₇F₃O₂: C, 69.36; H, 4.95; found: C, 69.54 ; H, 5.12

VII. SYNTHESIS OF BENZOXANTHONES

VII.1. Synthesis of precursors

2-bromo-1,4-bis(methoxymethoxy)-3-methylnaphthalene 203



White solid

Chemical Formula: C₁₅H₁₇BrO₄

Molecular Weight: 341,20 g/mol

Yield = 85%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.58 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.12 (s, 3H), 5.24 (s, 3H), 7.48-7.57 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H) ppm.

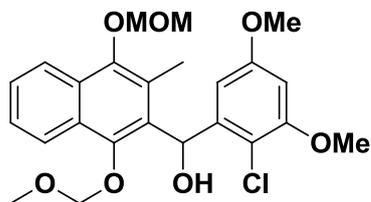
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (CH₃), 58.0 (CH₃), 58.3 (CH₃), 100.2 (CH₂), 100.3 (CH₂), 117.5 (C_q), 122.3 (CH), 122.6 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 127.7 (C_q), 128.1 (C_q), 128.2 (C_q), 147.7 (C_q), 148.2 (C_q) ppm

EI MS (70 eV, m/z (%)): 215.1 (100), 340.0 ([M]⁺, 51), 185.1 (49), 115.0 (46), 261.1 (45), 171.0 (38), 143.0 (29)

elemental analysis calcd. for C₁₅H₁₇BrO₄: C, 52.80; H, 5.02 found: C, ; H,

VI.1. GENERALE PROCEDURE FOR THE COUPLING OF DI(METHOXYMETHOXY)-3-METHYLNAPHTHALENE AND PRECURSORS

(±)-(1,4-bis(methoxymethoxy)-3-methylnaphthalen-2-yl)(2-chloro-3,5-dimethoxyphenyl)methanol 210



White solid

Chemical Formula: C₂₄H₂₇ClO₇

Molecular Weight: 462,92g/mol

Yield = 84%

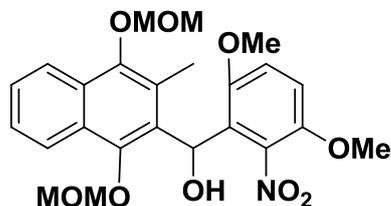
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.34 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.06 (AB system, J = 5.6 Hz, Δν = 39.2 Hz, 1H), 5.08 (AB system, J = 5.8 Hz, Δν = 80.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.8 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H) ppm

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (CH₃), 55.5 (CH₃), 56.2 (CH₃), 57.6 (CH₃), 57.9 (CH₃), 68.5 (CH), 98.5 (CH), 100.1 (CH₂), 100.2 (CH₂), 105.21 (CH), 112.4 (C_q), 122.5 (CH), 122.6 (CH), 125.7 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (C_q), 127.0 (C_q), 129.3 (C_q), 131.6 (C_q), 142.9 (C_q), 148.4 (C_q), 148.5 (C_q), 155.7 (C_q), 158.5 (C_q) ppm

EI MS (70 eV, m/z (%)): 365.1 (100), 340.0 (26), 462.1 ([M]⁺, 4)

elemental analysis calcd. For C₂₄H₂₇ClO₇ : C, 62.27; H, 5.88; found: C, ; H,

m.p. : 46-47°C

[1,4-bis(methoxymethoxy)-3-methylnaphthalen-2-yl](3,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)methanol **224**

White solid

Chemical Formula: C₂₄H₂₇NO₉*Molecular Weight:* 473,92g/mol

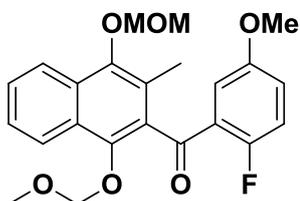
Yield = 98%

To a solution of **203** (300 mg, 0.879 mmol, 1.20 eq) in THF (1.5 mL) under argon was added at -78°C n-BuLi (1.6 M, 0.733 mL, 1.17 mmol, 1.60 eq) and the mixture was stirred for 45min and was added dropwise in **224** (154 mg, 0.733 mmol, 1.00 eq). The mixture was stirred 1,5h at -78°C, poured onto 15ml of saturated NH₄Cl. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with 2*15ml of ether. The organic layer was washed with saturated NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄ to yield a red visqueous oil. A silica gel column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 4:1) was made to purify the product and yield **224** (340 mg, 0.72 mmol, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13 (dd, *J* = 5.4, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.07 ((AB)₂ system, *J* = 4.2 Hz, Δ*ν* = 44.4 Hz, 2H), 5.07 ((AB)₂ system, *J* = 7.2 Hz, Δ*ν* = 7.1 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.50 ((AB)₂ system, *J* = 6.9 Hz, Δ*ν* = 39 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 6.3, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 6, *J* = 0.6 Hz, 1H).

MS (EI) : *m/z* (%) : 473.2 ([M]⁺, 27).

(1,4-bis(methoxymethoxy)-3-methylnaphthalen-2-yl)(2-fluoro-5-methoxyphenyl)methanone 217



white solid

Chemical Formula: $C_{23}H_{23}FO_6$

Molecular Weight: 414.23 g/mol

Yield : 81 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.32 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.36 (dd, $J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 3.2$ Hz, 1H), 7.50-7.4 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 8.11 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 1H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 13.8 (CH_3), 55.9 (CH_3), 57.6 (CH_3), 57.9 (CH_3), 100.2 (CH_2), 101.0 (CH_2), 114.2 (CH), 117.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.7$ Hz, CH), 121.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.8$ Hz, CH), 122.5 (CH), 123.0 (CH), 123.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.8$ Hz, C_q), 126.1 (CH), 127.3 (CH), 128.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 224.8$ Hz, C_q), 133.1 (C_q), 146.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz, C_q), 148.3 (C_q), 155.4 (C_q), 156.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz, C_q), 158.0 (C_q), 193.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz, C=O) ppm

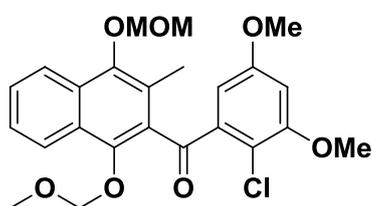
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -121.3 ppm

EI MS (70 eV, m/z (%)): 153.0 (100), 337.1 (83), 198.1 (81), 414.1 ($[\text{M}]^+$, 47)

VI.2. GENERALE PROCEDURE FOR OXYDATION OF BENZRYOL WITH IBX

To a solution of 5 (200 mg, 0.422 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (4.5 mL) under Argon at RT was added dropwise IBX (354 mg, 1.27 mmol, 3.00 eq) in DMSO (5 mL). After, 4h, the conversion was complete. CH_2Cl_2 was added to the mixture which was washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, H_2O . The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. A silica gel column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) was made to purify the product and yield 6 (190 mg, 0.38 mmol, 90%) as a red solid.

(1,4-bis(methoxymethoxy)-3-methylnaphthalen-2-yl)(2-chloro-3,5-dimethoxyphenyl)methanone 211



Oil (faint yellow).

Chemical Formula: For $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClO}_7$

Molecular Weight: 460,92g/mol

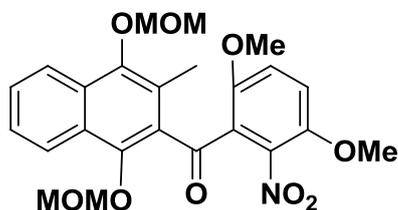
Yield : 93 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.36 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49-7.62 (m, 2H), 8.14 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 4.2 Hz, J = 0.9 Hz, 2H) ppm

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.9 (CH_3), 55.7 (CH_3), 56.5 (CH_3), 57.8 (CH_3), 57.9 (CH_3), 100.2 (CH_2), 101.4 (CH_2), 103.1 (CH), 107.1 (CH), 114.0 (C_q), 122.9 (CH), 123.3 (CH), 124.6 (C_q), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 125.7 (C_q), 127.6 (C_q), 132.1 (C_q), 139.2 (C_q), 147.7 (C_q), 148.3 (C_q), 156.5 (C_q), 158.6 (C_q), 195.8 (C=O), ppm

EI MS (70 eV, m/z (%)): 383.1 (100), 393.1 (47), 83.9 (46), 335.1 (29), 460.1 ($[\text{M}]^+$, 6)

VI.3. GENERALE PROCEDURE FOR THE SELECTIVE MONODEPROTECTION

1,4-bis(methoxymethoxy)-3-methylnaphthalen-2-yl](3,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)methanone 237

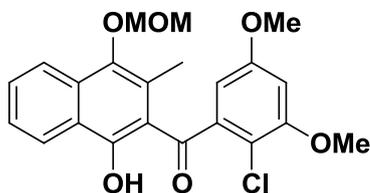
Red solid.

Chemical Formula: C₂₄H₂₅NO₉*Molecular Weight:* 471,76/mol*Yield :* 90 %.

To a solution of **224** (200 mg, 0.422 mmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) under Argon at RT was added dropwise IBX (354 mg, 1.27 mmol, 3.00 eq) in DMSO (5 mL). After, 4h, the conversion was complete. CH₂Cl₂ was added to the mixture which was washed with Na₂S₂O₃, H₂O. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. A silica gel column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) was made to purify the product and yield **237** (190 mg, 0.38 mmol, 90%) as a red solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.09 ((AB)₂ system, *J* = 6.9 Hz, Δ*v* = 57 Hz, 2H), 7.49 (dt, *J* = 6.3, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 5.1, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 6 Hz, 1H).

VI.4. GENERALE PROCEDURE FOR THE SELECTIVE MONODEPROTECTION

(2-chloro-3,5-dimethoxyphenyl)(1-hydroxy-4-(methoxymethoxy)-3-methylnaphthalen-2-yl)methanone 212

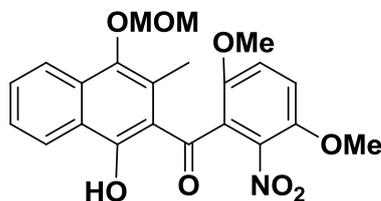
Bright yellow solid.

Chemical Formula: C₂₂H₂₁ClO₆*Molecular Weight:* 356,12g/mol*Yield :* 87 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 13.63 (s, 1H) ppm

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (CH₃), 56.0 (CH₃), 56.6 (CH₃), 58.1 (CH₃), 96.1 (CH), 100.3 (CH₂), 101.6 (CH), 103.9 (CH), 111.5 (C_q), 115.3 (C_q), 122.2 (CH), 124.4 (C_q), 125.1 (CH), 126.0 (CH), 131.0 (CH), 132.9 (C_q), 142.8 (C_q), 144.3 (C_q), 159.6 (C_q), 161.3 (C_q), 199.8 (C=O) ppm

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 356.1 (100), 341.1 (41), 358.1 (36), 371.1 (29), 171.0 (27), 115.0 (26), 416.1 ([M]⁺, 21)

2-[(3,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)carbonyl]-4-(methoxymethoxy)-3-methylnaphthalen-1-ol 238

Yellow solid.

Chemical Formula: C₂₂H₂₁NO₈*Molecular Weight:* 420,80g/mol*Yield :* 99 %.

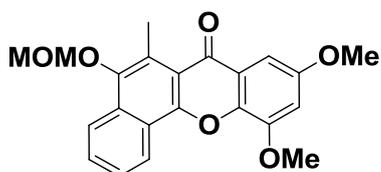
To a solution of **236** (170 mg, 0.361 mmol, 1.00 eq) in benzene (2.66 mL) under Argon at RT was added MgBr₂.OEt₂ (102 mg, 0.397 mmol, 1.10 eq). The day after, 1.5 eq more MgBr₂ was added to the reaction mixture which contained residual starting material. At the end of the day, as the conversion started, another 1.5 eq MgBr₂ was added and the mixture was stirred overnight. The mixture was poured onto saturated NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to yield **237** (153 mg, 0.36 mmol, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = s, 3H), 3.62 □s, 3H), 3.69 □s, 3H), 3.94 □s, 3H), 5.03 □s, 2H), 7.11 ((AB)₂ system, *J* = 6.9 Hz, Δ*v* = 24 Hz, 2H), 7.52 □dt, *J* = 6.3, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.70 □dt, *J* = 5.1, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 13.69 (s, 1H).

IV.5 GENERALE PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF XANTHONES

To a solution of benzoyl naphthalene (1.00 eq) in DMF (0.03 M) under argon was added K_2CO_3 (1.50 eq). The mixture was poured onto 8×10^{-2} M saturated NH_4Cl . Ethyl acetate was added to separate the layers. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 in vacuo and purified by column chromatography (toluene/ether 4:1) to yield the protected benzoxanthone

9,11-dimethoxy-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-7H-benzo[c]xanthen-7-one 213



white solid

Chemical Formula: $C_{22}H_{20}O_6$

Molecular Weight: 335,21g/mol

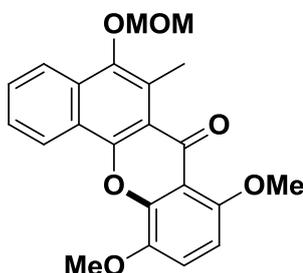
The benzophenone **212** (650 mg, 1.56 mmol, 1 eq,) was used as starting material and treated according to the general procedure IV.5 to give **213** (527 mg, 1.40 mmol, 89%) as a white solid.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.99 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.5 (CH_3), 55.9 (CH_3), 56.6 (CH_3), 58.2 (CH_3), 96.1 (CH), 100.3 (CH_2), 105.7 (CH), 116.7 (C_q), 122.5 (CH), 123.6 (CH), 124.2 (C_q), 126.1 (C_q), 126.5 (CH), 130.0 (CH), 131.5 (C_q), 140.9 (C_q), 147.4 (C_q), 149.9 (C_q), 152.0 (C_q), 156.4 (C_q), 178.4 5 (C=O) ppm

EI MS (70 eV, m/z (%)): 335.1 (100), 380.1 ($[M]^+$, 30)

1,4-dimethoxy-10-(methoxymethoxy)-11-methyl-12H-5-oxatetraphen-12-one 239



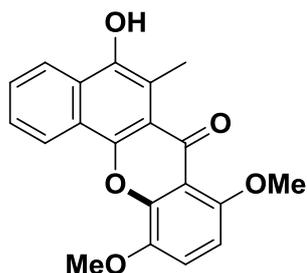
white solid

Chemical Formula: $C_{22}H_{20}O_6$

Molecular Weight: 335,21g/mol

The benzophenone **237** (140 mg, 0.328 mmol, 1.00 eq) was used as starting material and treated according to the general procedure IV.5 to give **238** (65 mg, 0.17 mmol, 52%) as a white solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.97 ((AB)₂ system, J = 6.9 Hz, $\Delta\nu$ = 132 Hz, 2H), 7.66 □dt, J = 6.3, J = 0.6 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 5.1, J = 0.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 6 Hz, 1H).

10-hydroxy-1,4-dimethoxy-11-methyl-12H-5-oxatetraphen-12-one 200

white solid

Chemical Formula: C₂₂H₂₀O₆*Molecular Weight:* 335,21g/mol

To a solution of **237** (65 mg, 0.171 mmol, 1.00 eq) in MeOH (20 mL) was added quickly under argon Amberlyst 15 (30 mg). Then, the flask was put in the argon-flushed rotary evaporator under 400 mbar atmosphere, equipped with a 35°C water bath for a full day. Then, methanol was evaporated and the mixture was filtrated to remove amberlyst and yield **200** (38.5 mg, 0.11 mmol, 67%) as a white powder.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.89 [(AB)₂ system, J = 6.9 Hz, $\Delta\nu$ = 132 Hz, 2H), 7.63 (dt, J = 6.3, J = 0.6 Hz, 1H), 7.79 8dt, J = 5.1, J = 0.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6 Hz, 1H).

ANNEXES¹: ACTIVITÉS BIOLOGIQUES

¹ & publication de thèse : *Org. Biomol. Chem.* (2012) 10, 6375-6387, *Synthesis and biological*

BIOLOGICAL ASSAYS

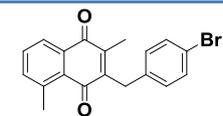
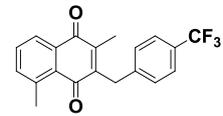
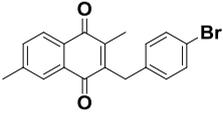
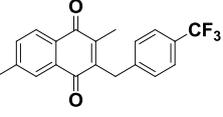
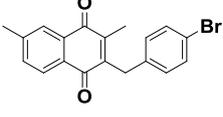
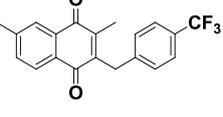
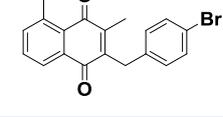
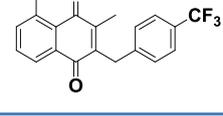
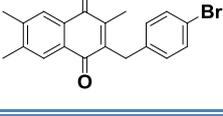
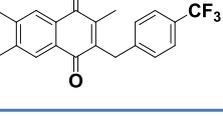
Toxicity

Cytotoxicity of compounds is evaluated toward human diploid embryonic lung fibroblast hMRC-5SV2 cells; this cell strain derived from fetal lung tissues and was firstly described in 1970. hMRC-5SV2 cells are cultured in 96-well plates with five different concentrations of the product (64, 16, 4, 1 and 0.25 μ M). After 3 days incubation, the cell viability is assessed fluorimetrically after addition of resazurin and fluorescence is measured ($\lambda_{\text{ex}} = 550 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 590 \text{ nm}$). The results are expressed as percentage reduction in cells growth/viability compared to control wells, and a 50 % cytotoxic concentration is calculated. Reference cytotoxic drugs are usually not included in the test because of health hazards for laboratory personnel. Additionally, toxicity toward mouse macrophages is qualitatively observed. Three concentrations are tested toward these cells (64, 16 and 4 μ M) and the range of toxicity is indicated as follows, from the less toxic compound to the most toxic one: T1 (toxic at 64 μ M), T2 (toxic at 64 and 16 μ M) and T3 (toxic at 64, 16 and 4 μ M).

Effect against *S. mansoni* worms

The compounds were tested to determine whether they could affect the survival of axenically cultured adult *S. mansoni* worms. Adult *S. mansoni* worms were cultured in the presence of different concentrations of the inhibitors and mobility and parasite death were monitored. Two groups were used for each compound: one is drug alone, and the other is drug + human RBCs (10 μ l/well) or + 10 μ M hemoglobin (Hb). The final concentrations of compounds were 50 μ M.

ACTIVITE ANTIPLASMODIUM
I.1. NQ
Variation selon la position du substituant

Compounds ^{a1}	Structure	Pf Dd2 IC ₅₀ (nM)	h MRC-5 Toxicity IC ₅₀ (μM)
96		1820 ± 71 (3)	>64
97		3638 ± 193 (2)	>64
98		171 ± 66 (3)	>64
99		215 ± 68 (3)	>64
100		992 ± 107 (3)	>64
101		439 ± 205 (5)	>64
102		3761 ± 972 (3)	>64
103		3004 ± 941 (2)	>64
104		2706 ± 26 (2)	>64
105		3243 ± 260 (3)	>64

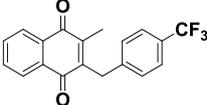
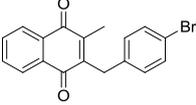
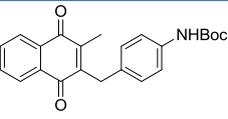
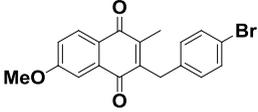
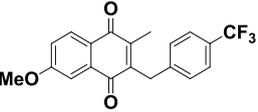
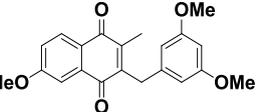
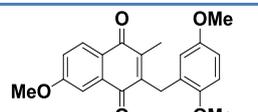
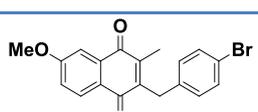
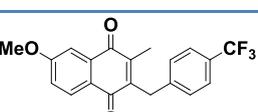
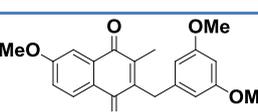
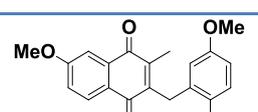
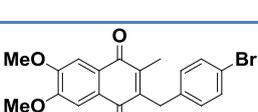
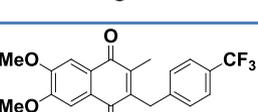
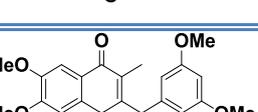
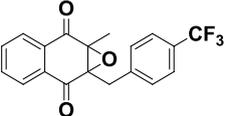
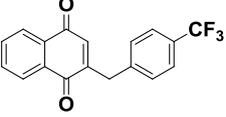
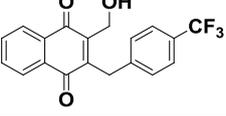
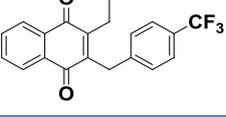
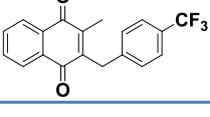
Controls	Structure	Pf Dd2 IC ₅₀ (nM)	h MRC-5 Toxicity IC ₅₀ (μM)
CQ		99 ± 16 (6)	>64
P_TM29		58 ± 11 (9)	>64
P_TM24	 P_TM24 = HB67	82 ± 20 (7)	>64
P_TM45	 P_TM45	109 ± 46 (3)	>64

Tableau VII. 1

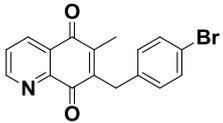
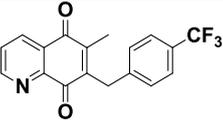
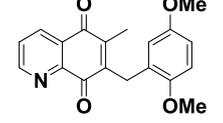
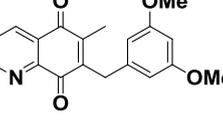
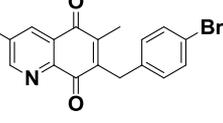
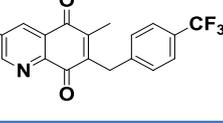
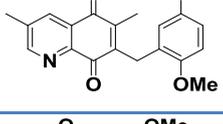
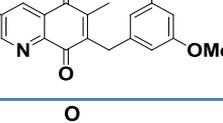
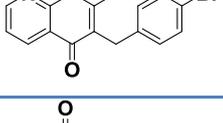
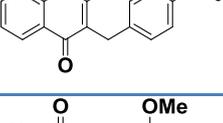
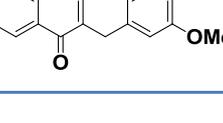
Variation selon la nature du substituant

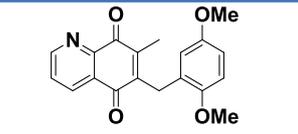
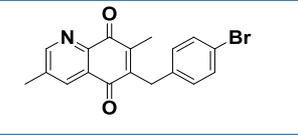
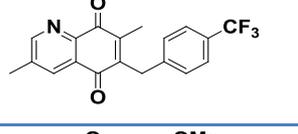
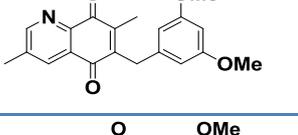
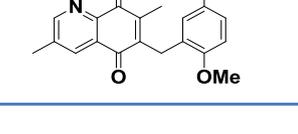
Compounds ^{a1}	Structure	Pf Dd2 IC ₅₀ (nM)	h MRC-5 Toxicity IC ₅₀ (μM)
16		171 ± 69 (3)	>64
17		186 ± 58 (3)	>64
18		1163	>64
19		104 ± 58 (4)	>64
20		3230 (1)	>64
21		3187 (1)	>64
22		778 ± 89 (4)	>64
23		2187 (1)	>64
24		881 ± 129 (4)	>64
25		3685.0 (1)	>64
26		2704 (1)	>64

Compounds ^{a1}	Structure	Pf Dd2 IC ₅₀ (nM)	h MRC-5 Toxicity IC ₅₀ (μM)
27		1365 ± 521 (4)	>64
28		74 ± 32 (4)	13.55
29		83 ± 12 (4)	>64
33		83 ± 23 (3)	19.40
34		59 ± 11 (3)	
35		242 ± 60 (4)	7.06
108		236 ± 37 (4)	13.88
109		3546 ± 902 (3)	>64
110		107 ± 14 (3)	>64
111		273 ± 31 (3)	6.18
118		157 ± 49 (2)	
119		518 ± 231 (3)	

EC279		241 ± 131 (2)	
179		3698 ± 191 (2)	
181		102 ± 43 (3)	
180		240 ± 40 (3)	
P-TM29		58 ± 11 (9)	>64
chloroquine		99 ± 16 (6)	51.54 ^[1]

I.2. Aza-napthoquinones

Compounds ^{a1}	Structure	Pf 3D7 IC ₅₀ (nM)	Pf Dd2 IC ₅₀ (nM)	h MRC-5 Toxicity IC ₅₀ (μ M)
133		1,700 – 2,400	2459.0	6.41
134		727	1715.0	4.45
132		1349.7	1206.3	5.25
131		1510.8	2172.2	2.58
137		340.25	691.3	30.05
138		460.25	364.7	2.95
136		391.5	437.5	1.87
137		442.5	623.5	4.00
133		9516.6	9131.2	5.90
134		> 3,200	> 3,200	6.93
131		> 3,100	> 3,100	1.78

132		> 3,100	> 3,100	2.15
147		> 2,800	> 2,800	2.28
146		> 2,900	> 2,900	9.19
144		> 3,000	> 3,000	0.67
143		> 3,000	> 3,000	0.95
P-TM29		67.5	69.2	> 32
chloroquine		7.9	147.7	51.54 ^[1]

RÉFÉRENCES

-
- [1] *World malaria report 2011*, World Health Organization, Geneva.
- [2] K. Kaur, M. Jain, R. P. Reddy, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245-3264.
- [3] Trouiller et al. *The Lancet* **2002**, *359*, 2188.
- [4] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849; b) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.
- [5] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.
- [6] J. M. Karle, I. L. Karle, L. Gerena, W. K. Milhous, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 1538-1544.
- [7] F. ter Kuile, N. J. White, P. Holloway, G. Pasvol, S. Krishna, *Exp. Parasitol.*, **1993**, *76*, 85-95
- [8] R. N. Price, F. Nosten, C. Luxemburger, F. O. ter Kuile, L. Paiphun, T. Chongsuphajaisiddhi, N. J. White, *Lancet* **1996**, *347*, 1654-1658
- [9] E. Fink, *Bull. World Health Organ.*, **1974**, *50*, 213-222
- [10] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, second ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [11] a) L. Tilley, P. Loria, M. Foley, Chloroquine and other Quinoline Antimalarials, in *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance and New Directions in Drug Discovery*, P. J. Rosenthal, Humana, Totowa, **2001**, pp. 43-63; b) T. J. Egan, *Targets* **2003**, *2*, 115-124; P. M. O'Neill, S. A.; Berry, N. G.; Jeyadevan, J. P.; Biagini, G. A.; Asadollaly, E.; Park, B. K.; Bray, P. G., *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 479-507; dM. Mungthin, P. G. Bray, R. G. Ridley, S. A. Ward, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2973-2977.
- [12] a) D. E. Goldberg, *Infect. Agents Dis.* **1992**, *1*, 207-211; b) S. E. Francis, D. J. Sullivan, D. E. Goldberg, *Annu. Rev. Microbiol.* **1997**, *51*, 97-123
- [13] H. Ginsburg, *Acta Trop.* **2005**, *96*, 16-23.
- [14] T. E. Wellems, C.V. Plowe, *J. Infect. Dis.* **2001**, *184*, 770-776.
- [15] C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, O. Domarle, G. Blampain, P. Millet, A. J. Georges, H. Abessolo, D. Dive, J. Lebib, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715-3718;
- [16] O. Domarle, G. Blampain, H. Agnanet, T. Nzadiyabi, J. Lebib, J. S. Brocard, L. A. Maciejewski, C. Biot, A. J. Georges, P. Millet, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 540-544.
- [17] D. Dive, C. Biot, *ChemMedChem*, **2008**, *3*, 383-391.
- [18] L. Delhaes, H. Abessolo, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. Maciejewski, J. Brocard, D. Camus, D. Dive, *Parasitol. Res.* **2001**, *87*, 239-244
-

- [19] Boudreau, E., B. Schuster, J. Sanchez, W. Novakowski, R. Johnson, D. Redmond, R. Hanson, and L. Dausel. *Trop. Med. Parasitol.* **1993**, *44*, 257-265.
- [20] Okeyeh, J. N., L. Lege-Oguntoye, J. O. Emembolu, M. Agbo.. *Ann. Trop. Med. Parasitol*, **1996**, *90*, 265-268.
- [21] Schwartz, E., I. Potasman, M. Rotenberg, S. Almog, and S. Sadetzki.. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2001**, *65*, 189-192.
- [22] Ejov, M., T. Tun, S. Aung, and K. Sein. *Bull. World Health Organ.*, **1999**, *77*, 244-249.
- [23] Brasseur, P., R. Moyou, J. Kouamouo, and P. Druilhe, *Lancet*, **1990**, *59*, 336-359.
- [24] Fontanet, A., A. Walker, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1993**, *49*, 465-472.
- [25] Radloff, P. D., J. Philipps, M. Nkeyi, D. Sturchler, M. L. Mittelholzer, and P. G. Kremsner, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1996**, *55*, 259-262.
- [26] K. H. Rieckmann, J. V. McNamara, L. Kass, R. D. Powell, *Mil Med* **1969**, *134*, 802–819.
- [27] D. M. D. Coleman, N. A. Coleman, *Drug-Safety* **1996**, *14*, 394–405.
- [28] K. Kaur, M. Jain, R. P. Reddy, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245–3264.
- [29] H. Liu, L. A. Walker, N. P. D. Nanayakkara, R. J. Doerksen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1172–1175.
- [30] Z. S. Bowman, J. E. Oatis, J. L. Whelan, D. J. Jollow, D. C. McMillan, *J. Pharmacology Experimental Therapeutics* **2004**, *309*, 79–85.
- [31] K. H. Voitel, *J. Mol. Med.* **1926**, *5*, 2117–2118
- [32] M. Akoachere, K. Buchholz, E. Fischer, J. Burhenne, W. E. Haefeli, R. H. Schirmer, K. Becker, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2005**, *49*, 4592–4597.
- [33] B. Coulibaly, A. Zoungrana, F. P. Mockenhaupt, R. H. Schirmer, C. Klose, U. Mansmann, P. E. Meissner, O. Müller, *PLoS One* **2009**, *4*, e5318.
- [34] R. H. Schirmer, H. Adler, M. Pickhardt, E. Mandelkow, *Neurobiology of aging* **2011**, *32*, 2325–e7.
- [35] O. Blank, E. Davioud-Charvet, M. Elhabiri, *Antioxidants & redox signaling* **2012**, *17*, 544–554.
- [36] C. H. Williams Jr, *Chemistry and biochemistry of flavoenzymes* **1992**, *3*, 121–211.
- [37] A. Nzila, S. A. Ward, K. Marsh, P. F. G. Sims, J. E. Hyde, *Trends Parasitol.* **2005**, *21*, 292-298.
- [38] A. Gregson, C. V. Plowe, *Pharmacol. Rev.* **2005**, *57*, 117-145.
- [39] A. C. Anderson, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 121-128.
- [40] D. C. M. Chan, A. C. Anderson, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 377-398.
- [41] A. Brossi, B. Venugopalan, L. Dominguez Gerpe, H. J. C. Yeh, J. L. Flippen-Anderson, P. Buchs, X. D. Luo, W. Milhous, W. Peters, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 645–650.

-
- [42] O. Faye, J. Correa, B. Camara, T. Dieng, Y. Dieng, O. Gaye, I. B. Bah, O. N'Dir, M. Fall, S. Diallo, *Med Trop (Mars)* **1998**, *58*, 361–364.
- [43] P. L. Olliaro, R. K. Haynes, B. Meunier, Y. Yuthavong, *Trends in Parasitology* **2001**, *17*, 122–126.
- [44] S. R. Meshnick, *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32*, 1655-1660.
- [45] A. T. Hudson, M. Dickins, C. D. Ginger, W. E. Gutteridge, T. Holdich, D. B. A. Hutchinson, M. Pudney, A. W. Randall, V. S. Latters, *Drugs Exp. Clin. Res.* **1991**, *17*, 427-435.
- [46] J. J. Kessler, B. B. Lange, T. Merbitz-Zahradnik, K. Zwickers, P. Hill, B. Meunier, H. Palsdottir, C. Hunte, S. Meshnick, B. L. Trumppower, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 31312-31318.
- [47] I. K. Srivastata, J. M. Morrisey, E. Darrouzet, F. Daldal, A. B. Vaidya, *Mol. Microbiol.* **1999**, *33*, 704-711.
- [48] C. J. Canfield, M. Pudney, W. E. Gutteridge, *Exp. Parasitol.* **1995**, *80*, 373-381.
- [49] E. D. Beytia, J. W. Porter, *Annual Review of Biochemistry* **1976**, *45*, 113–142
- [50] B. Lell, R. Ruangweerayut, J. Wiesner, M. A. Missinou, A. Schindler, T. Baranek, M. Hintz, D. Hutchinson, H. Jomaa, P. G. Kremsner, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 735–738.
- [51] Centers for Disease Control and Prevention www.cdc.gov.
- [52] C. K. Shekhar. *Drugs* **1991**, *42*, 379-405
- [53] T. E. Mansour, E. Bueding, *Brit. J. Pharmacol.* **1954**, *9*, 459-462.
- [54] N. M. Woolhouse, *Biochem. Pharmacol.* **1979**, *28*, 2413-2418
- [55] D. Cioli, L. Pica-Mattocchia, *Pharmacol. Ther.*, **1995**, *68*, 35-85.
- [56] H. Gelband, *Am J Trop Med Hyg*, **1994**, *50*, 655–662.
- [57] I. Andrews, *Pharmac. Ther.* **1985**, *29*, 119-156.
- [58] M. J. Doenhoff, L. Pica-Mattocchia, *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* **2006**, *4*, 199-210.
- [59] L. Pica-Mattocchia, D. Cioli, *Int. J. Parasitol.* **2004**, *34*, 527-533.
- [60] C. A., Redman, A. Robertson, P. G. Fallon, J. Modha, J. R. Kusel, M. J. Doenhoff, R. J. Martin. *Parasitol. Today* **1996**, *12*, 14-20.
- [61] A. Harder, P. Andrews, H. Thomas, *Parasitol. Res.*, **1987**, *73*, 245-249.
- [62] H. Frohberg, *Arzneimittelforschung* **1984**, *34*, 1137-1144.
- [63] M.L. Clapper, L.C. Everley, L.A. Strobel, A.J. Townsend, P.F. Engstrom, *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 469-474.
- [64] R. L. Krauth-Siegel, H. Bauer, R. H. Schirmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 690–715.
- [65] K. K. Ncokazi, T. J. Egan, *Anal. Biochem.* **2005**, *338*, 306.
-

- [66] M. Riscoe, J. X. Kelly, R. Winter, *Current Medicinal Chemistry* **2005**, *12*, 2539–2549.
- [67] P. Loria, S. Miller, M. Foley, I. Tilley, *Biochem. J* **1999**, *339*, 363–370.
- [68] S. Meierjohann, R. Walter, S. Muller, *Biochem. J* **2002**, *368*, 761–768.
- [69] M. F. Oliveira, J. C. d'Avila, C. R. Torres, P. L. Oliveira, A. J. Tempone, F. D. Rumjanek, C. M. Braga, J. R. Silva, M. Dansa-Petretski, M. A. Oliveira, W. de Souza, S. T. Ferreira. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, *111*, 217-221
- [70] J. B. Corrêa Soares, C. M. Maya-Monteiro, P. R. Bittencourt-Cunha, G. C. Atella, F. A. Lara, J. C. d'Avila, D. Menezes, M. A. Vannier-Santos, P. L. Oliveira, T. J. Egan, M. F. Oliveira. *FEBS Lett.*, **2007**, *581*, 1742-1750.
- [71] E. Beutler, M. C. Baluda, *Blood* **1963**, *22*, 323–333.
- [72] T. Hogg, K. Nagarajan, S. Herzberg, L. Chen, X. Shen, H. Jiang, M. Wecke, C. Blohmke, R. Hilgenfeld, C. L. Schmidt, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 25425–25437.
- [73] D. Monti, B. Vodopivec, N. Basilico, P. Oliario, D. Taramelli, *Biochemistry* **1999**, *38*, 8858–8863.
- [74] P. Bermejo-Bescós, S. Martín-Aragón, K.L. Jiménez-Aliag, A. Ortega, M.T. Molina, E. Buxaderas, G. Orellana, *A.G. Csáky, Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2010**, *400*, 169.
- [75] J. P. Malerich, J. Li, D. Joder, E. L. M. Viera, T. S. L. Keesen, R. Vaidyanathan, K. J. Gollob, M. J. Tanga, *Drug Development Research*, **2013**, 1-5
- [76] E.A. Hillard, F. Caxico de Abreu, D.C. Melo Ferreira, G. Jaouen, M. Oliveira Fonseca Goulart, C. Amatore, *Chem. Commun.* **2008**, 2612.
- [77] M. Aguilar-Martinez, N.A. Macias-Ruvalcaba, J.A. Bautista-Martinez, F. Gomez, F.J. Gonzalez, I. Gonzalez, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1721.
- [78] Aguilar-Martínez M., Cuevas G., Jiménez-Estrada M., González I., Lotina-Hennsen B., Macías-Ruvalcaba N.. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3684-3694.
- [79] L.F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, *49*, 857.
- [80] L.H. Carvalho, E.M. Rocha, D.S. Raslan, A.B. Oliveira, A.U. Krettli, *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1988**, *21*, 485.
- [81] E. Pérez-Sacau, A. Estévez-Braun, Á.G. Ravelo, D. Gutiérrez Yapu, A. Giménez Turba, *Chem. & Biodivers.*, **2005**, *2*, 264.
- [82] C. R. Weiss, S. V. K. Moiden, S. L. Croft, P. J. Houghton, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1306-1309.
- [83] B. Onegi, C. Kraft, I. Kohler, M. Freund, K. Jenett-Siems, K. Siems, G. Beyer, M. F. Melzig, U. Bienzle, E. Eich, *Phytochemistry* **2002**, *60*, 39-44.

-
- [84] L. Salmon-Chemin, E. Buisine, V. Yardley, S. Kohler, M.-A. Debreu, V. Landry, C. Sergheraert, S. L. Croft, R. L. Krauth-Siegel, E. Davioud-Charvet, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 548–565.
- [85] L. Salmon-Chemin, A. Lemaire, S. De Freitas, B. Deprez, C. Sergheraert, E. Davioud-Charvet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 631–635.
- [86] C. Biot, H. Bauer, R. H. Schirmer, E. Davioud-Charvet, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5972–5983.
- [87] E. Davioud-Charvet, S. Delarue, C. Biot, B. Schwöbel, C. C. Boehme, A. Müssigbrodt, L. Maes, C. Sergheraert, P. Grellier, R. H. Schirmer, K. Becker, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4268–4276.
- [88] W. Friebolin, B. Jannack, N. Wenzel, J. Furrer, T. Oeser, C. P. Sanchez, M. Lanzer, V. Yardley, K. Becker, E. Davioud-Charvet, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1260–1277. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1260–1277.
- [89] H. Bauer, K. Fritz-Wolf, A. Winzer, S. Kühner, S. Little, V. Yardley, H. Vezin, B. Palfey, R. H. Schirmer, E. Davioud-Charvet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10784–10794.
- [90] Müller, T., Bauer, H., Schirmer, H., Davioud-Charvet E. *European patent*, EP 08290278.4 “1,4-Naphthoquinones derivatives and therapeutic use thereof”, March 26, **2008**. PCT/EP2009/053483 (25-03-2009).
- [91] E. Davioud-Charvet, D. A. Lanfranchi. In *Apicomplexan parasites – Molecular approaches toward targeted drug development* (Ed.: K. Becker), volume 2, 2011, pp. from the series ***Drug Discovery in Infectious Diseases***, (Ed.: P. M. Selzer), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 978-3-527-32731-7.
- [92] T. Müller, L. Johann, B. Jannack, M. Brückner, D. A. Lanfranchi, H. Bauer, C. Sanchez, V. Yardley, C. Deregnacourt, J. Schrével, M. Lanzer, R. H. Schirmer, E. Davioud-Charvet, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11557–11571.
- [93] T. Müller, T. J. J. Müller, E. Davioud-Charvet, *Flavins and Flavoproteins* 2008, *16*, 443–452. Frago, S., Gómez-Moreno, C., Medina, M., Eds. *Prensas Universitarias de Zaragoza*, Spain, 2008.
- [94] J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1651–1659
- [95] M. Chigr, H. Fillion, A. Rougny, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5913.
- [96] K. H. Dötz, P. Tomuschat. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 187–198.
- [97] M. W. Davies, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3525–3532.
- [98] A. Kraus, H. Sugimoto; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2263–2266.

- [99] G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, D. J. Madar; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072-6094.
- [100] L. S. Liebeskind, S. L. Baysdon, V. Goedken, R. Chidambaram; *Organometallics* **1986**, *5*, 1086-1092.
- [101] L. S. Liebeskind; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3053-3060.
- [102] R. Solorio-Alvarado, E. Pena-Cabrera, J. García-Soto, J. Lopez-Godinez, F. J. González, A. Álvarez-Hernández; *Arkivoc*; **2009**, *2*, 239-257.
- [103] J. Dessolin, C. Biot, E. Davioud-Charvet; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5616-5619.
- [104] J. Sauer, R. Sustmann; *Angew.Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 779-807; *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773-801.
- [105] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis; *Angew.Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742-1773.
- [106] M. Watanabe, S. Hisamatsu, H. Hotokezaka, S. Furukawa; *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2810-2820.
- [107] A. Bohle, A. Schubert, Y. Sun, W. R. Thiel, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1011-015.
- [108] A. Couladouros, A. T. Strongilos; Product class 3: naphtho-1,4-quinones; *Science of synth.* **2006**, *28*, 217-322
- [109] R. Schmid, F. Goebel, A. Warnecke, A. Labahn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1199-1202
- [110] G. Fawaz, L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 996-1000.
- [111] H. Zimmer, D. C. Lankin, S. W. Horgan, *Chemical Reviews* **1971**, *71*, 229-246.
- [112] R. W. Franck, R. B. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4632-4635.
- [113] V. Nair, A. Deepthi, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 1862-1891.
- [114] B. E. Love, J. Bonner-Stewart, L. A. Forrest, *Synlett* **2009**, *2009*, 813-817
- [115] Y. Tanoue, K. Sakata, M. Hashimoto, S. Morishita, M. Hamada, N. Kai, T. Nagai, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 99-104..
- [116] K. H. Dötz, , *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 644-645
- [117] A. Meijere, H. Schirmer, M. Duetsch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4124-4162.
- [118] M. A. Brimble, M. R. Nairn, H. Prabakaran, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1937-1992.
- [119] K. H. Dötz and M. Popall, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 1158.
- [120] D. L. Boger, O. Hüter, K. Mbiya and M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11839.
- [121] D. B. Grotjahn and K. H. Dötz, *Synlett*, **1991**, 381.

-
- [122] H. G. Schmalz, S. Siegel in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [123] J. M. Timko, A. Yamashita, *Organic Syntheses* **1993**, 72, 72.
- [124] F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 178–180.
- [125] G. A. Kraus, H. Sugimoto, *Tetrahedron Letters* **1978**, 19, 2263–2266
- [126] A. S. Mitchell, R. A. Russell, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5207–5236.
- [127] M. P. Sibi, M. A. J. Miah, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 737–742.
- [128] M. P. Sibi, J. W. Dankwardt, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 271–273.
- [129] M. Pohmakotr, K. H. Geiss, D. Seebach; Anwen. der Magnesium derivate von Thioacrolein-Dianionen zur synthese schwefelfreier
- [130] V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 879–933.
- [131] M. P. Sibi, J. W. Dankwardt, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 271–273.
- [132] Couladouros, E. A.; Strongilos, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 535–538.
- [133] G. Bringmann, G. Zhang, A. Hager, M. Moos, A. Irmer, R. Bargou, M. Chatterjee, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5778–5789.
- [134] N. Kakusawa, K. Inui, J. Kurita, T. Tsuchiya, *Heterocycles* 1996, 43, 1601–1604.
- [135] M. C. Venuti, B. E. Loe, G. H. Jones, J. M. Young, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2132–2136.
- [136] T. Komiyama, Y. Takaguchi, S. Tsuboi, *Synthesis* **2006**, 2006, 1405–1407.
- [137] R. L. Nunes, L. W. Bieber, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 219–221.
- [138] E. Davioud-Charvet, D. A. Lanfranchi, L. Johann, D. L. Williams, E. Cesar Rodo, *Total Synthesis of Redox-Active 1,4-Naphthoquinones and Their Metabolites and Their Therapeutic Use as Antimalarial and Schistocidal Agents*, **2012**, WO/2012/131010.
- [139] D. G. Batt, G. D. Maynard, J. J. Petraitis, J. E. Shaw, W. Galbraith, R. R. Harris. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 360–70.
- [140] S. H. Kim, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4931–4934
- [141] R. B. Turner, D. E. Nettleton, R. Fereb, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5923–5926
- [142] L. D. Quin, K. A. Mescha, W. L. Orton, *Phosphorous and Sulfur and the Related Elements*, **1982**, 12, 161–177
- [143] B. C. Pearce B. C. Pearce, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 526–541
- [144] N. Minanmi, S. Kikima, *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, 6, 1490–1494
- [145] F. Mazzini, T. Netscher, P. Salvadori, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9303–9306.
- [146] A. Vargas-Cordero, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3717–3719

-
- [147] A. Cordero-Vargas, I. Pérez-Martín, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3018–3025.
- [148] W. K. Anderson, A. N. Jones, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1559–1565.
- [149] M. Van der Mey, K. M. Bommelé, H. Boss, A. Hatzelmann, M. Van Slingerland, G. J. Sterk, H. Timmerman, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2008–2016.
- [150] R. Guignard, *Synlett* **2012**, *24*, 157–160.
- [151] T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6317–6320.
- [152] H.-J. Teuber, W. Rau, *Chem. Berichte* **1953**, *86*, 1036–1047.
- [153] P. Bachu, J. Sperry, M. A. Brimble, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3343–3350.
- [154] K. Suzuki, T. Tatsuoka, T. Murakami, T. Ishihara, K. Aisaka, T. Inoue, R. Ogino, M. Kuroki, T. Miyazaki, F. Satoh, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 139.
- [155] L. KrishnaKumari, M. Pardhasaradhi, *Indian J. of Chem. Sec. B* **1982**, *21*.
- [156] N. Jacobsen, K. Torssell, *Acta Chem. Scand.*, **1973**, *27*, 3211–3216.
- [157] Addition diènes oxygénés : B. M. Trost, W. H. Pearson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 269–272.
- [158] M. C. Redondo, M. Veguillas, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *48*, 370–374
- [159] M. C. Carreño, G. Hernandez-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Comm.* **2009**, 6129–6144.
- [160] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann Chem*, **1928**, *98*, 8460.
- [161] G. Stork ; E. E. van Tamelen ; L. J. Friedman ; A. W. Burgstahler *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4501
- [162] R. B. Woodwars, R. Hoffmann, *Angew. Chem Int. Ed Engl.* **1969**, *8*, 781–854
- [163] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 17 [].
- [164] A. P. Marchand, R. E. Lehr, *Pericyclic Reactions*, **1977**, Vol. 1 et II, Academic Press, New York
- [165] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*; 4th ed.; Plenum Press: New York, 2000.
- [166] D. Craig J. J. Shipman, and R. B. Fowler, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2885.
- [167] K. P. C Vollhardt, *Traité de Chimie Organique*; DeBoeck Université: Bruxelles, 1995.
- [168] P. Yates ; P. Beaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436–4437
- [169] D. A. Evans, J. S. Johnson, *Diels-Alder Reactions*, Springer-Verlag: Berlin, 1999.
-

-
- [170] J. Clayden, S. Warren, N. Greeves, *Chimie organique*, De Boeck Supérieur, **2002**.
- [171] E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667
- [172] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657.
- [173] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223-4251.
- [174] K. Kim, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl*, **1995**, *34*, 2396–2398
- [175] F. Löbermann, P. Mayer, D. Trauner, *Angew. Chem.*, **2010**, *122*, 6335–6338;
- [176] C. Morin, T. Besset, J. Moutet, M. Fayolle, M. Brückner, D. Limosin, K. Becker and E. Davioud-Charvet *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2731-2742
- [177] a) Cazeau et al. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2089. b) Masaaki et al. *Chem. Comm.* **1997**, 1787. c) Roberge & Brassard *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4161.
- [178] Danishefsky, S.; Kitahara, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7807.
- [179] S. Sagar, I. R. Green, *Synthesis* **2009**, *2009*, 935–940.
- [180] J. G. Bauman, R. C. Hawley, H. Rapoport, *J. Organic Chemistry* **1985**, *50*, 1569–1573.
- [181] L. Boisvert, P. Brassard, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4052-4059
- [182] A .P. Guzikowski, S. A. Espitia, J. E. Hawkinson, J. E. Huettner, D. F. Nogales, R. M. Wodward, E. Weber, C. Keana *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4643–4653
- [183] J. Yin and S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1101-1104
- [184] O. A. Akrawi, M. Hussain , P. Langer *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 1093–1095
- [185] T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 6317–6320.
- [186] B. Testa, *ADME-Tox approaches* **2007**, *5*, 1009–1041.
- [187] A. Mäntylä, T. Garnier, J. Rautio, T. Nevalainen, J. Vepsäläinen, A. Koskinen, S. L. Croft, T. Järvinen, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 188–195.
- [188] K. P. Mandal, F. Gao, Z. Lu, Z. Ren, Z. Ramesh, J. S. Birtwistle, K. Kaluarachchi, X. Chen, R.C. Bast, W. Liao, J. S. McMurray, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3549–3563
- [189] C. Dax, M. Coinción, J. Sygusch, C. Blonski, *Biochemistry*, **2005**, *44*, 5430-5443
- [190] L. Azema, C. Lherbet, C. Baudoina, C. Blonski, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3440–3443
- [191] a) Y. Kamitori, M. Hojo, R. Msuda, T. Yoshida, S. Ohara, K. Yamada, N. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 519-526; b) E. Gómez-Bengoá, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3497-3501.

- [192] L. Ghosez, P. Bayard, P. Nshimyumukiza, V. Gouverneur, F. Sainte, R. Beaudegnies, M. Rivera, A.-M. Frisque-Hesbain, C. Wynants, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11021–11042.
- [193] Pérez, P. López-Alvarado, C. Avendaño, J. Carlos, Menéndez *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1561–1567
- [194] D. A. Lanfranchi, E. Cesar-Rodo, B. Bertrand, H.-H. Huang, L. Day, L. Johann, M. Elhabiri, K. Becker, D. L. Williams, E. Davioud-Charvet, *Org. Bio. Chem.* **2012**, *10*, 6375–6387.
- [195] V. S. Tegeli, Y. S. Thorat, G. K. Chougule, U. S. Shivsharan, G. B. Gajeli, S. T. Kumbhar, *Int J. Research Pharmacy* **2010**, *1*, 32-57.
- [196] A. Albert, *Nature* **1958**, *182*, 421–423.
- [197] B. Testa, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2097–2106.
- [198] E. Davioud, P. Schambel, A. Viger, A. Marquet, *Steroids* **1993**, *58*, 141–144.
- [199] A. D. Vaz, K. J. Kessell, M. J. Coon, *Biochem.* **1994**, *33*, 13651–13661.
- [200] M. Akhtar, J. N. Wright, P. Lee-Robichaud, *J. Steroid Biochem. Mol. Bio.* **2011**, *125*, 2–12.
- [201] M. Ishikawa, Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539–1554
- [202] D. A. Lanfranchi, G. Hanquet, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4854–4861.
- [203] B. Eistert, G. Bock, *Chemische Berichte* **1959**, *92*, 1247–1257.
- [204] K. K. Anderesen; W. Gaffield; N. E. Papanikolaou; J. W. Foley; R. I. Perkins *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637-5646
- [205] M. C. Carreño, J. L. Garcia Ruano, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4003–4006.
- [206] Y. Fujiwara, V. Domingo, I. B. Seiple, R. Gianatassio, M. Del Bel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292–3295.
- [207] Marcos Veguillas, M. C. Redondo, I. García, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3707–3719
- [208] A. Martínez, J. C. Barcia, A. M. Estévez, F. Fernández, L. González, J. C. Estévez, R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2147–2149
- [209] D. G. Batt, G. D. Maynard, J. J. Petraitis, J. E. Shaw, W. Galbraith, R. R. Harris, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 360-371
- [210] K. F. Eidman, P. J. Nichols, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.
- [211] E. Campbell, J. J. Martin, J. Bordner, E. F. Kleinman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4806–4809.
- [212] M. Taniura, Y. Tamai, *Process for Producing 2-Methyl-1-Naphthol*, **1993**, EP0558069 (A1).
- [213] A. R. Matlin, W. C. Agosta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 365–368.

-
- [214] M. A. J. Duncton, *Med. Chem. Commun.*, **2011**, *2*, 1135-1161
- [215] T. Nam, C. L. Rector, H. Kim, A. F.-P. Sonnen, R. Meyer, W. M. Nau, J. Atkinson, J. Rintoul, D. A. Pratt, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10211–10219.
- [216] D.T. Sawyer, A. Sobkowiak, J.L. Jr-Roberts, *Electrochem. Chemists*, 2nd Ed., Wiley: New York, **1995**, 192.
- [217] K.A. Idriss, H. Sedaira, E.Y. Hashem, M.S. Saleh, S.A. Soliman, *Monatshefte für Chemie*, **1996**, *127*, 29.
- [218] M. Umadevi, A. Ramasubbu, P. Vanelle, V. Ramakrishnan, *J. Raman Spectrosc.*, **2003**, *34*, 112.
- [219] E.A. Perpète, C. Lambert, V. Wathélet, J. Preat, D. Jacquemin, *Spectrochim. Acta Part A*, **2007**, *68*, 1326.
- [220] V. Prezhdo, O. Prezhdo, E. Ovsiankina, *Spectrochim. Acta Part A*, **1995**, *51*, 2465.
- [221] Le groupement méthoxyle peut être également attracteur par effet inductif (-I).
- [222] (a) J.E.B. Randles, *Faraday Soc. Trans.*, **1948**, *44*, 327. (b) A. Sevcik, *Coll. Czechoslovak Chem. Commun.*, **1948**, *13*, 349.
- [223] F.G. Cottrell, *Z. Phys. Chem.*, **1903**, *42*, 385.
- [224] J.C. Carnahan, Jr., W.D. Closson, J.R. Ganson, D.A. Juckett, K.S. Quaal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2526.
- [225] M. Gomez, F.J. González, I. González, *J. Electroanal. Chem.*, **2005**, *578*, 193.
- [226] C. Frontana, I. González, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, 299.
- [227] J. Mauzeroll, A.J. Bard, *PNAS*, **2004**, *101*, 7862.
- [228] R. Schmid, F. Goebel, A. Warnecke, A. Labahn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1199.
- [229] (a) L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 96. (b) D.H. McDaniel, H.C. Brown, *Inorg. Chem.*, **1958**, 420. (c) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
- [230] E. D. Costa, M. T. Molina, F. C. de Abreu, F. D. D. Silva, C. D. Costa, W. Pinho, I. B. Valentim, B. Aguilera-Venegas, F. Perez-Cruz, E. Norambuena, C. Olea-Azar, M. O. F. Goulart, *Int. J. Electrochem. Sci.* **2012**, *7*, 6524.
- [231] M. Umadevi, A. Ramasubbu, P. Vanelle, V. Ramakrishnan, *J. Raman Spectrosc.* **2003**, *34*, 112.
- [232] D. H. McDaniel, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 420.
- [233] L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96.
- [234] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
-

-
- [235] P. Zuman, *Substituent effects in organic polarography*, Plenum Press, **1967**.
- [236] ChemAxon, *pKa Calculator Plugin*, <https://www.chemaxon.com/products/calculator-plugins/property-predictors/>, **2007**.
- [237] R. J. Drievergen, E. E. Moret, L. H. M. Janssen, J. S. Blauw, J. J. M. Holthuis, S. J. P. Kelder, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, W. E. Vanderlinden, *Anal. Chim. Acta* **1992**, *257*, 257.
- [238] M. Elhabiri, P. Sidorov, E. Cesar-Rodo, G. Marcou, D. A. Lanfranchi, E. Davioud-Charvet, D. Horvath, A. Varnek *Chemistry Eur. J.* **2015**, *21*, 3415-3424.
- [239] M. Pedro, F. Cerqueira, M. E. Sousa, M. S. J. Nascimento, M. Pinto, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, *10*, 3725–3730
- [240] N. Yoshimi, K. Matsunaga, M. Katayama, Y. Yamada, T. Kuno, Z. Qiao, A. Hara, J. Yamahara, H. Mori, *Cancer Letters* **2001**, *163*, 163–170.
- [241] C.-N. Lin, M.-I. Chung, S.-J. Liou, T.-H. Lee, J.-P. Wang, *J. Pharmacy and Pharmacology* **1996**, *48*, 532–538.
- [242] C.-N. Lin, H.-K. Hsieh, S.-J. Liou, H.-H. Ko, H.-C. Lin, M.-I. Chung, F.-N. Ko, H.-W. Liu, C.-M. Teng, *J. Pharmacy and Pharmacology* **1996**, *48*, 887–890.
- [243] M. V. Ignatushchenko, R. W. Winter, H. P. Bächinger, D. J. Hinrichs, M. K. Riscoe, *FEBS letters* **1997**, *409*, 67–73.
- [244] T. Sato, A. Kawamoto, A. Tamura, Y. Tatsumi, T. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 721–724.
- [245] C.-M. Andersson, A. Hallberg, T. Högberg, *Advances in Drug Research* (Ed.: Bernard Testa and Urs A. Meyer), Academic Press, **1996**, pp. 65–180.
- [246] W. Mahabusarakam, K. Kuaha, P. Wilairat, W. C. Taylor, *Planta Med.* **2006**, *72*, 912-916.
- [247] M. V. Ignatushchenko, R. W. Winter, H. P. Bächinger, D. J. Hinrichs, M. K. Riscoe, *FEBS Lett.* **1997**, *409*, 67–73.
- [248] M. K. Riscoe, J. X. Kelly, R. W. Winter, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2539-2549.
- [249] J. X. Kelly, R. W. Winter, A. Cornea, D. H. Peyton, D. J. Hinrichs, M. K. Riscoe, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2002**, *123*, 47-54.
- [250] A. Michael, A., *Ann. Chem. J.*, **1883**, *5*, 81.
- [251] V. Kostanecki, *Ber. D. Chem*, **1892**, *25*, 1649-1651.
- [252] P. K. Grover, G. D. Shah, R. C. Shah, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3982.
- [253] K. S. Pankajamani, T. R. Seshadri, *J. Sci. Industr. Res.*, **1954**, *13B*, 396-400.
- [254] B. M.; Desai, P. R. Desai, R. D. Desai, *J. Indian Chem. Soc.*, **1960**, *37*, 53-55.

-
- [255] R. K. M. Pillai, P. Naiksatam, F. Johnson, R. Rajagopalan, P. C. Watts, R. Cricchio, S. Borrás, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 717.
- [256] L. M. M. Vieira, A. Kijjoa, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2413-2446.
- [257] a) L. W. Lampe, P. F. Hughes, C. K. Biggers, S. H. Smith, H. Hu, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4572-4581. b) L. K. Casillas, C. A. Townsend, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4050-4059. c) R. A. Finnegan, K. E. Merkel, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2986-2989. d) S. Horne, R. Rodrigo, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4520-4522, e) K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, A. Koide, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8402-8403, f) A. Couture, E. Deniau, Lebrun, P. Grandclaoudon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 780-794.
- [258] C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3551-3558.
- [259] A. A. Moroz, M.S., Shvartsberg, *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 679-689.
- [260] D. Frlan, R. Kikelj, *Synthesis*, **2006**, *14*, 2271-2285.
- [261] J. Zhao, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4273-4275.
- [262] Z. Wang, K. Xie, Z. Tan, X. An, X. Zhou, C.-C. Guo, Z. Peng, *Chem. Commun.* **2009**, 6469-6471.
- [263] L. Johann, PhD Thesis from Strasbourg University and Heidelberg University, May 20 2011, Strasbourg.
- [264] M. Bielitzka, D. Belorgey, K. Ehrhardt, L. Johann, D. A. Lanfranchi, V. Gallo, E. Schwarzer, F. Mohring, E. Jortzik, D. L. Williams, K. Becker, P. Arese, M. Elhabiri, E. Davioud-Charvet *Antioxid. Redox Signal.* **2015**, *22*, 1337-1351.
- [265] R. Adams, T. A. Geissman, B. R. Baker, H. M. Teeter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 528-534
- [266] W. R. Roush, D. J. Madar, D. S. Coffey, *Canadian Journal of Chemistry* **2001**, *79*, 1711-1726.
- [267] L. Hintermann, R. Masuo, R., Suzuki, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4859-4862.
- [268] a) L. Rubenstein, *J. Chem. Soc. Transactions* **1925**, *127*, 1998-2004. b) F. Ahmad, M. J. Bruce, *Pertanika* **1984**, *7*, 1-4.
- [269] V. M. Vlasov, *Russian Chem. Reviews*, **2003**, *72*, 681-703
- [270] J. H. Gorvin, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1988**, 1331.
- [271] S. Tamaddon, F. Tamaddon, *J. Heterocyclic Chem.*, **2001**, *38*, 617-622.
- [272] James R. Beck, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2057-2068
- [273] A. Author, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1965**, *1965*, 7571-7601.
- [274] D. Yang, W. Guo, Y. Cai, L. Jiang, K. Jiang, X. Wu, *Heteroatom Chem.* **2008**, *19*, 229-233.
- [275] R. Millet, S. Urig, J. Jacob, E. Amtmann, J.-P. Moulinoux, S. Gromer, K. Becker, E. Davioud-Charvet, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7024-7039.
-

- [276] L. J. Núñez-Vergara, M. Bonta, P. . Navarrete-Encina, J. . Squella, *Electrochimica Acta* **2001**, *46*, 4289–4300.
- [277] Nicholson, R.; Shain, I. *Analytical Chemistry*, **1964**, *36*, 706.
- [278] J. D. Steill, J. Oomens, *International Journal of Mass Spectrometry* **2011**, *308*, 239–252.
- [279] G. A. Russell, R. K. Norris, *Organic reactive intermediates* **1973**, *26*, 423.
- [280] D. P. Kennedy, D. C. Brown, S. C. Burdette, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4486–4489.
- [281] A. Shifman, N. Palani, S. Hoz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 944
- [282] A. Alvarez-Lueje, H. Pessoa, L. J. Núñez-Vergara, J. A. Squella, *Bioelectrochemistry and bioenergetics* **1998**, *46*, 21–28.
- [283] D. Chen, J. Zhou, Q. Tian, *J. Photochem. Photobiol.* **1996**, *98*, 21–26
- [284] B. C. Pearce, R. A. Parker, M. E. Deason, D. D. Dischino, E. Gillepsie, A. A. Qureshi, K. Volk, J. J. Kim Wright *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 526-541
- [285] S. Kim , Jillian R. Gunther, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.*, **2008**, *21*, 4931–4934
- [286] R. B. Turned, O. Naldel, R. Ferebee *J. Am. Chem. Soc.* ,**1956**, *78*, 5923-5927
- [287] Bilger, C.; Demerseman, P.; Royer, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **1987**, *22*, 363.
- [288] N. Minami & S. Kijima *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1490-1494
- [289] A. C. Vargas, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3717-3719

Synthèse totale de (aza) naphthoquinones polysubstituées à visée antiparasitaire

Résumé

Le paludisme et la schistosomiase sont des maladies parasitaires tropicales qui affectent plus de 800 millions de personnes dans le monde, notamment dans des pays en voie de développement. Bien qu'il existe des traitements contre ces infections, de nombreuses résistances à ces dernières sont apparues les dernières décennies. Malgré « l'urgence humanitaire », l'industrie pharmaceutique n'est que très peu investie dans la conception et le développement de nouvelles thérapies pour ces maladies dites « de la pauvreté ».

Afin de trouver des nouveaux candidat-médicaments contre ces parasites, une librairie de 3-benzyl-2-méthyl-naphthoquinones portant différents substituants sur la partie benzylique avait été précédemment développée au sein du laboratoire d'accueil. Malgré la puissante activité antipaludique d'une molécule identifiée comme tête de série, il n'y avait pas de guérison totale des souris infectées, suggérant que les naphthoquinones sont rapidement métabolisées en milieu biologique.

Une plateforme de synthèse a été établie permettant d'obtenir de façon relativement simple des nouvelles naphthoquinones avec des substituants divers sur la partie aromatique, et ainsi, améliorer leurs propriétés pharmacocinétiques, d'une part en augmentant leur demi-vie, leur solubilité, et leur biodisponibilité dans les milieux biologiques, d'autre part en modifiant leurs potentiels redox, et en étudiant les métabolites actifs. L'ensemble de ce travail nous a permis de synthétiser une cinquantaine de nouvelles naphthoquinones et ainsi d'obtenir les premières connaissances des relations structure/activité, qui serviront en infochimie à développer des outils de prédiction pour la chimie médicinale redox.

Mot-clefs: antiparasitaire, benzoxanthone, (hetero-)Diels-Alder, métabolites, naphthol, naphthoquinones, paludisme, plateforme de synthèse, pro-drug, redox, tétralone. (ordre alphabétique)

Résumé en anglais

Malaria and schistosomiasis are tropical parasitic diseases, which affect more than 800 million people worldwide, especially in developing countries. Multidrug-resistance of malarial strains toward broadly used antimalarial drug treatment (e.g. chloroquine, quinine) has spread all over the world in the last five decades. Despite the humanitarian emergency, pharmaceutical industries are not investing in the research and production of new therapies for diseases of poverty.

In order to develop new potential ethical drugs against these parasites, a library of polysubstituted 3-benzyl-2-methylnaphthoquinone derivatives functionalized at the benzylic core were previously synthesized in the host laboratory. Despite the strong antimalarial activity of an identified lead compound, the infected mice were not totally cured, suggesting that the naphthoquinones are rapidly metabolized under biological conditions.

A platform of synthetic methodologies has been established in order to produce, via straightforward routes, new polysubstituted benzylmenadione derivatives functionalized at the aromatic ring of the naphthoquinone core, and to improve their pharmacokinetic properties by (i) increasing their half-life, solubility, bioavailability, (ii) modifying their redox potentials, and (iii) studying their active metabolites. The synthetic methodologies exemplified with 50 described compounds provide the structure-activity relationships as the basis for the development of new cheminformatics tools to be used in redox medicinal chemistry.

Keywords: antiparasitic, benzoxanthone, (hetero-)Diels-Alder, malaria, metabolites, naphthol, naphthoquinones, pro-drug, redox, synthetic platform, tetralone.