

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR — STRASBOURG

2007

Thèse présentée pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR

Spécialité Chimie

par

Ronan DIRR

**Synthèse d'analogues d'un produit naturel
anticancéreux, le rocaglaol**

Laboratoire de pharmacochimie de la communication cellulaire, Institut Gilbert
Laustriat, LC1-UMR 7175, Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Soutenue le 30 NOVEMBRE 2007

devant la commission d'examen composée de :

Directeur de Thèse :	Dr. Laurent Désaubry	Université Louis Pasteur, Strasbourg
Rapporteur Interne :	Pr. Marcel Hibert	Université Louis Pasteur, Strasbourg
Rapporteur Externe :	Pr. Roberto Sanz	Université de Burgos
Rapporteur Externe :	Pr. Thierry Constantieux	Université Paul-Cézanne, Marseille

À mes parents, mes amis, mon ange.

Remerciements

Je tiens, dans un premier temps, à remercier le Dr L. Désaubry de m'avoir accueilli au sein de son équipe au cours de ces quatre dernières années, de m'avoir ainsi permis de réaliser cette thèse et de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche.

Ensuite je désire remercier le Pr M. Hibert pour nous avoir accueillis dans son laboratoire et pour les conseils qu'il a pu nous prodiguer, de même que les membres de son équipe.

Je tiens aussi à remercier le Pr. R. Sanz pour m'avoir permis de travailler quelques jours dans son laboratoire à Burgos, pour son accueil et de m'avoir fait découvrir cette ville. Je remercie aussi toute son équipe, surtout Alberto et Delia, qui m'ont accueilli chaleureusement et m'ont montré ce qu'était qu'une soirée étudiante espagnole.

Je remercie aussi le Dr. M. Dobler pour nous avoir donné généreusement de la benzofuranone en grande quantité.

Je remercie aussi les membres du jury, le Pr. M. Hibert, le Pr. R. Sanz et le Dr. T. Constantieux pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Un grand merci à tous ceux qui ont été mes compagnons de paillasse, Stéphane, Nigel, Karim, Ludivine, Pauline, Sabrina et Ali, pour les bons moments passés ensemble et les soutiens mutuels pendant les périodes difficiles.

Un grand merci à toutes les personnes des services d'analyses, Pascale pour sa bonne

humeur contagieuse et sa maîtrise de la LCMS, Patrick pour son abnégation à passer mes produits en HRMS et en GCMS, Cyril pour l'initiation à la RMN et son temps passé sur mes produits fluorés.

Une pensée à tous mes collègues enseignants que j'ai côtoyés pendant mes trois ans de monitorat. Clarisse, ma tutrice, pour ses bons conseils et sa gentillesse, Christophe et Aline pour les amusements lors des corrections. Et à tous mes collègues moniteurs, Lena collègue et surtout amie depuis quelques années, Jérôme pour les franches parties de rigolades et Jean-Baptiste pour sa connaissance.

Un grand salut au clan des docteurs de la K'fet de chimie, Fifi, Riri, Nalain, David, Ptit Seb, Hervé, Mazen, Valérie, Seb (dans l'âme) et Dédé, qui m'a montré ce merveilleux logiciel qu'est L^AT_EX, pour ces années de plaisirs. Une autre pensée aux autres membres de la K'fet, des plus anciens, qui ont été en cours avec moi, aux plus jeunes, que j'ai eu en cours. Un autre salut au groupe des pharmaciennes Yaya, Sandrine, Laury, Héléne. Et pour finir une pensée pour ceux que j'ai oublié de citer, Greg, Toto et les autres, Zbeu, Olivier et tous les autres.

Pour finir, je tiens à remercier ma Chérie pour sa patience pendant ces moments de la fin de thèse, et mes parents pour leur soutien constant.

Merci à tous

Liste des abréviations & formules

Å : ångström

AcOEt : acétate d'éthyle

AcOH : acide acétique

AlMe₃ : triméthylaluminium

Base d'Hünig : N,N-diisopropyléthylamine

BF₃ : trifluorure de bore

BnCl : chlorure de benzyle

BnOH : alcool benzylique

BnONa : benzoate de sodium

B(OMe)₃ : triméthylborate

BzOH : acide benzoïque

CaH : hydrure de calcium

CCl₄ : tétrachlorure de carbone

CCM : chromatographie sur couche mince

CH₂Cl₂ : dichlorométhane

CHCl₃ : chloroforme

CH₂N₂ : diazométhane

CI₅₀ : concentration d'inhibition 50 %

ClCO₂Me : chloroformate de méthyle

Cs₂CO₃ : carbonate de césium

CuSO₄ : sulfate de cuivre

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DE₅₀ : dose efficace 50 %
DCM : dichlorométhane
 δ : déplacement chimique
DIAD : diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DMAP : diméthylaminopyridine
DME : diméthyléther
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
Et₃N : triéthylamine
EtOH : éthanol
GP : groupe protecteur
h : heure
HBr : acide hydrobromique
HCl : acide chlorhydrique
HNMe₂ : diméthylamine
IR : infrarouge
KF : fluorure de potassium
LDA : diisopropylamine lithium
L-Selectride[®] : tri-*sec*-butylborohydrure de lithium
M : mol/L
mCPBA : acide 3-chloroperoxybenzoïque
MeCN : acétonitrile
Me₂NH₂Cl : hydrochlorure de diméthylamine
Me₄N(OAc)₃BH : triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium
Me₂SO₄ : diméthylsulfate
min : minute
mol : mole
mmol : millimole
Na₂CO₃ : carbonate de sodium
NaH : hydrure de sodium
NaIO₄ : periodate de sodium
NaOH : hydroxyde de sodium

NBS : N-bromosuccinimide
NMO : N-oxyde de N-méthyl morpholine
NMP : N-méthyl pyrrolidone
nBuLi : *n*-butyle lithium
OsO₄ : tétroxyde d'osmium
Pd/C : palladium sur charbon
PdCl₂(PPh₃)₂ : chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II)
Pd(OAc)₂ : palladium (II) acétate
PhMe : toluène
PhSCl : chlorothiophénol
PPh₃ : triméthylphosphine
ppm : parties par million
Py : pyridine
Py.BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium
Réactif de Stiles : carbonate de méthylmagnésium
RSA : relation structure-activité
RMN : résonance magnétique nucléaire
SM : spectrométrie de masse
SO₃ : trioxyde de soufre
t.a. : température ambiante
TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBDMSCl : chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle
tBuOH : *tert*-butanol
tBuOK : *tert*-butoxide de potassium
TEG : tétraéthylèneglycol
Ti(OCH₂Ph)₄ : titane tétrabenzyle
THF : tétrahydrofurane
TM : tamis moléculaire
TMS : tétraméthylsilane
TMSCN : cyanure de triméthylsilyle
TMSTf : triflate de triméthylsilyle
TPAP : perruthénate de tétrapropylammonium
Triton-B[®] : hydroxide de benzyltriméthylammonium



Table des matières

Remerciements	III
Liste des abréviations & formules	V
1 Introduction générale	1
1.1 Le cancer, fléau des temps modernes	2
1.1.1 Les médicaments anticancéreux	2
1.1.2 Relation entre cancer et inflammation	3
1.1.3 Synthèse protéique	4
1.2 Les flavaglines	5
1.2.1 Historique	5
1.2.2 Description des effets biologiques <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	5
1.2.3 Description du possible mécanisme et de la cible cellulaire	6
1.2.4 La déhydroaglaiastatine et le silvestrol : deux flavaglines originales .	7
1.2.5 Relation structure activité	7
1.3 Les différentes synthèses effectuées	9
1.4 Objectifs de la thèse	13
2 Synthèse de composés de la famille des flavaglines	15
2.1 Synthèse du rocaglaol	16
2.2 Modification sur le premier aryle	17
2.2.1 Synthèse du composé 27	17
2.2.2 Synthèse du dérivé bromé 36	19

2.3	Modification sur le deuxième aryle	20
2.3.1	Synthèse du composé 46	20
2.3.2	Synthèse du dérivé trifluoré 50	20
2.4	Conclusion des différentes synthèses	22
3	Essai de synthèse d'une flavagline avec un espaceur pour chromatographie d'affinité	23
3.1	Chromatographie sur colonne d'affinité	24
3.1.1	Utilisation dans notre étude	24
3.1.2	Fonctionnement de la chromatographie d'affinité	24
3.1.3	Objectif de la synthèse	25
3.1.4	L'espaceur	25
3.2	Synthèse d'une nouvelle benzofuranone	26
3.2.1	Utilisation de la réaction de Friedel-Crafts	26
3.2.2	Addition nucléophile intramoléculaire	27
3.2.3	Méthode de dilithiation	28
3.3	Conclusion	31
4	Déplacement du fluor sur un cycle aromatique par divers alcools	33
4.1	Substitution aromatique nucléophile	34
4.1.1	Les différentes substitutions nucléophiles aromatiques	34
4.1.2	Propriétés physicochimiques des cycles aromatiques dans les S_NAr	36
4.1.3	Influence des nucléophiles dans les S_NAr	36
4.2	Substitution d'aryle non électrodéficiant	37
4.2.1	État de l'art	37
4.2.2	Synthèse de dérivés résorcinols asymétriques	37
4.2.3	Notre projet	38
4.3	Mise au point de la réaction	38
4.3.1	Tests préliminaires	38
4.3.2	L'influence de la base	39
4.3.3	L'influence du solvant	40
4.3.4	Conditions optimales	40
4.3.5	Conclusion de cette étude	41
4.4	Etude sur d'autres dérivés difluorés	41
4.4.1	Etude et résultats	41

4.4.2	Caractérisation des produits	43
4.4.3	Conclusion de cette étude	45
4.5	Etude avec différents alcools	46
4.5.1	Conclusion de cette étude	48
4.6	Déplacement du deuxième fluor	49
4.7	Prédiction RMN	49
5	Résultats biologiques	53
6	Conclusion et perspectives	55
A	Partie Expérimentale	59
A.1	Solvants et réactifs	60
A.2	Matériel et méthodes	61
A.2.1	Chromatographie	61
A.2.2	Spectroscopie infrarouge	61
A.2.3	Résonance magnétique nucléaire	61
A.2.4	Spectrométrie de masse	63
A.2.5	Point de fusion	63
A.3	Modes opératoires et analyses	64
A.3.1	Les flavaglines	64
A.3.2	Espaceur	99
A.3.3	Déplacement des fluors	102
	Bibliographie	130



1

Introduction générale

1.1 Le cancer, fléau des temps modernes

1.1.1 Les médicaments anticancéreux

L'arsenal mis à la disposition des médecins comprend cinq grandes familles de drogues pour lutter contre le cancer [1]. Elles tendent pratiquement toutes à empêcher la prolifération des cellules cancéreuses. Il est à noter que les cellules cancéreuses sont caractérisées par une prolifération incontrôlée, une perte de la capacité de différenciation cellulaire, une invasivité des tissus adjacents et la capacité de métastaser.¹

Les différentes familles de drogues qui constituent cet arsenal sont :

- **Les agents alkylants** : ils se lient à certaines biomolécules et en particulier à l'ADN. Ils inhibent ainsi la multiplication cellulaire, principalement dans les tissus à activité mitotique élevée. Ces médicaments peuvent entraîner des effets secondaires tels qu'une atteinte de la fonction ovarienne, de la spermatogenèse, ou le développement d'une fibrose pulmonaire. Cette famille comprend le *Cyclophosphamide* (moutarde azotée) dont les effets secondaires peuvent être des nausées, vomissements, myélosuppression, diminution plaquettaire et alopecie ; la *Streptozocine* (nitroso-urée), quant à lui, provoque des insuffisances rénales ou hépatiques. Les dérivés de méthylhydrazine font aussi partie de cette famille.
- **Les antimétabolites** : ils détournent ou bloquent la voie de synthèse de l'ADN, deux groupes principaux constituent cette famille, les antifoliques qui inhibent la déhydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse de tétrahydrofolate donc empêchant la synthèse *de novo* de purines et pyrimidines, exemple du *Méthotrexate*, qui peut affecter la moelle épinière et l'épithélium intestinal. Et les analogues de la pyrimidine tels que la *Fluoro Uracile* qui est un faux nucléotide et la *Cytarabine* qui bloque l'activité des ADN et ARN polymérase.
- **Les produits naturels** : ils regroupent des composés ayant des actions diverses tels que des effets antimitotiques comme les alcaloïdes de la pervenche. Ces composés ont pour particularité d'empêcher la division cellulaire en bloquant les microtubules. Ces substances ont comme effets secondaires le développement de leucopénies et des effets neurotoxiques. Les camptothécines sont des agents dont la cible est la topoisomérase I, celle-ci change le degré d'enroulement de l'ADN et permet la lecture de celui-ci. L'utilisation d'antibiotiques cytotoxiques est aussi courante, la *Doxorubicine* bloque la synthèse de l'ADN et ARN (par blocage enzymatique de la topo-isomérase II), la

¹Capacité à disséminer des tumeurs secondaires dans le corps

Bléomycine est un agent scindant qui provoque la fragmentation de l'ADN. D'autres substances tels que les modificateurs de la réponse immune ont pour but de stimuler la réponse immune anticancéreuse (l'interleukine II et l'interféron α).

- **Les hormones et antagonistes** : tels que les adrenocorticoïdes, les progestines, les œstrogènes, les anti-œstrogènes, les androgènes et anti-androgènes sont tous aussi utilisés dans les chimiothérapies, en particulier dans celles concernant les cancers du sein et de la prostate. Des inhibiteurs de tyrosine kinase tel que l'*Imatinib* (Gleevec) ou des anticorps tels que le *Trastuzumab* (Herceptin) ou le *Bevacizumab* (Avastin) sont aussi couramment utilisés.

En général toutes ces drogues induisent de sévères effets secondaires car leurs actions touchent à la fois les cellules cancéreuses et les cellules saines. Par exemple, les anthracyclines comme la *Doxorubicine*, induisent de graves problèmes de cardiotoxicité. Cette cardiotoxicité est mal comprise et semble impliquer de nombreux facteurs, comme l'interférence avec les récepteurs de la ryanodine et la formation de radicaux libres dans le cœur. Dans le cas spécifique de la *Doxorubicine* les risques de développer des effets secondaires cardiaques, y compris l'arrêt congestif du cœur, une cardiomyopathie, voire de mourir, augmentent considérablement quand la dose cumulative de *Doxorubicine* atteint 550 mg/m^2 . La cardiotoxicité augmente chez les survivants sur le long terme, 2 % après deux ans et 5 % après quinze ans [2].

1.1.2 Relation entre cancer et inflammation

Dans le traitement des maladies liées à l'inflammation ou aux maladies auto-immunes, des médicaments anticancéreux peuvent être associés à des médicaments contre l'inflammation pour la prévention des cancers. Ceci est dû au fait que le processus inflammatoire induit une destruction massive de cellules de la zone concernée puis un remplacement de ces mêmes cellules. Le problème c'est que ce repeuplement implique une forte activité prolifératrice qui pourrait, suite à un dérèglement, aboutir à l'apparition d'un cancer.

Certains médicaments anticancéreux sont utilisés dans le cadre d'un traitement de l'inflammation, associés aux drogues immunosuppressives. Un cas de drogue utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn est le *Methotrexate* qui fait partie de la famille des antimétabolites [1]. D'autres médicaments tels que l'*Azeathropine* et le *Myelophénolate* sont aussi employés dans différentes pathologies [1]. Ces deux médicaments agissent comme antiprolifératifs, antimétabolites et empêchent l'activation des cellules T.

1.1.3 Synthèse protéique

Quand une cellule passe de la quiescence (G0) à la prolifération (G1), son taux de synthèse protéique doit augmenter de 2 à 3 fois pour répondre à la demande. De plus, les cellules doivent préférentiellement synthétiser les protéines de la machinerie à répliquer l'ADN. Des facteurs régulant la multiplication interviennent lors de trois phases de la synthèse protéique : l'initiation, l'élongation et la terminaison.

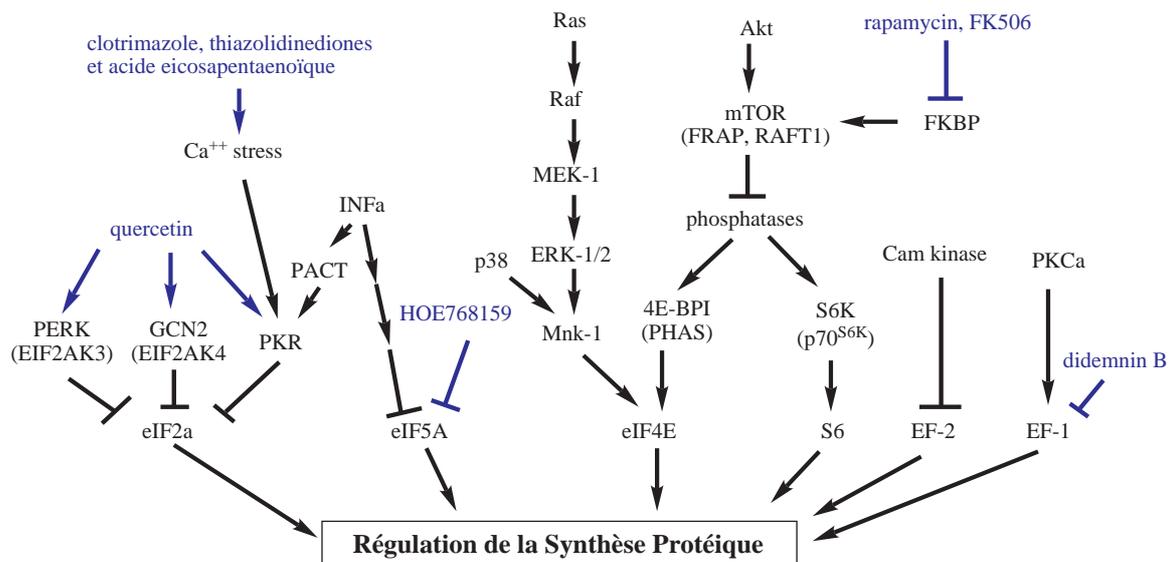


FIG. 1.1 – Régulation des facteurs régulant la synthèse protéique (eEF-1, eEF-2 α , eEF-5A, EF-1, EF-2, 4E-BP1 et S6) par les voies de transduction, et quelques drogues agissant sur ces voies.

Ces facteurs sont régulés par plusieurs voies de signalisations où des drogues peuvent agir à différents niveaux (FIG. 1.1) [3–6].

La phase d'initiation est contrôlée par un petit nombre de facteurs d'initiation (IFs). Il a été montré qu'une surexpression modérée de eIF-4E entraînait des changements phénotypiques dramatiques incluant une prolifération rapide et des transformations malignes [7–12]. D'autres facteurs d'initiation comme l'eIF-2 qui joue entre autre un rôle clé de médiateur des effets antiviraux et antiprolifératifs des interférons INFs sont étudiés avec un intérêt croissant [13,14]. D'autres travaux ont montré que l'eIF-2 était un des médiateur clé de la régulation de la synthèse protéique [15] et que la surexpression de ce facteur entraînait un développement de mélanocytes bénins et malins [16]. Il existe encore d'autres phénomènes pouvant conduire à un cancer (TAB. 1.1) [6].

Facteurs d'initiations	Données Expérimentales
Expression	
eIF-4E	Transformation de cellules <i>in vitro</i> et induction spécifique de c-myc Surexpression dans lymphomas, tête, nuque et dans le cancer du colon Participation à l'invasivité, la métastatition et l'expression de VEGF et FGF-2
eIF-2a	Transformation de cellules <i>in vitro</i> et surexpression dans le cancer du côlon
eIF-4G	Transformation de cellules <i>in vitro</i> Dégradé par les caspases durant l'apoptose
4E-BP1 (PHAS)	Hyperphosphorylation dans les cellules transformées
Inactivation par phosphorylation	
eIF-2a	Phosphorylation dans NO induit l'arrêt de la croissance cellulaire Sa kinase (PKR) est un gène suppresseur de tumeur Les cancers avec beaucoup de PKR ont plus de pronostics favorables L'inhibiteur transdominant des fonctions de PKR (p58) est un oncogène
Activation par phosphorylation	
eIF-4E	Les mitogènes activent la synthèse protéique par la phosphorylation

TAB. 1.1 – Participation de la synthèse protéique dans la tumorigénèse

1.2 Les flavaglines

1.2.1 Historique

En 1982, King *et coll.* ont identifié le rocaglamide **1**, de l'*Aglaia elliptifolia* comme étant l'agent responsable de l'activité anti leucémique de cette plante [17]. Par la suite, d'autres cyclopenta[*b*]benzofuranes, aussi appelées flavaglines, ont été isolées de plusieurs espèces d'*Aglaia* utilisées en médecine traditionnelle dans le Sud-est asiatique (Vietnam, Thaïlande, ...) pour le traitement de l'asthme et d'inflammations cutanées, comme le rocaglaol **2**, la déhydroaglaiastatine **3** et le silvestrol **4** (*FIG. 1.3*) [18].

1.2.2 Description des effets biologiques *in vivo* et *in vitro*

Les flavaglines exercent de puissants effets cytostatiques sur les cellules cancéreuses, sans être toxiques pour les cellules saines [19–25]. Les propriétés anticancéreuses du rocaglamide ont été testées au NCI.¹ Ce composé présente une activité cytostatique ou cytotoxique sur les soixante lignées tumorales humaines et les six souches de levures testées.

¹National Cancer Institute, United States of America

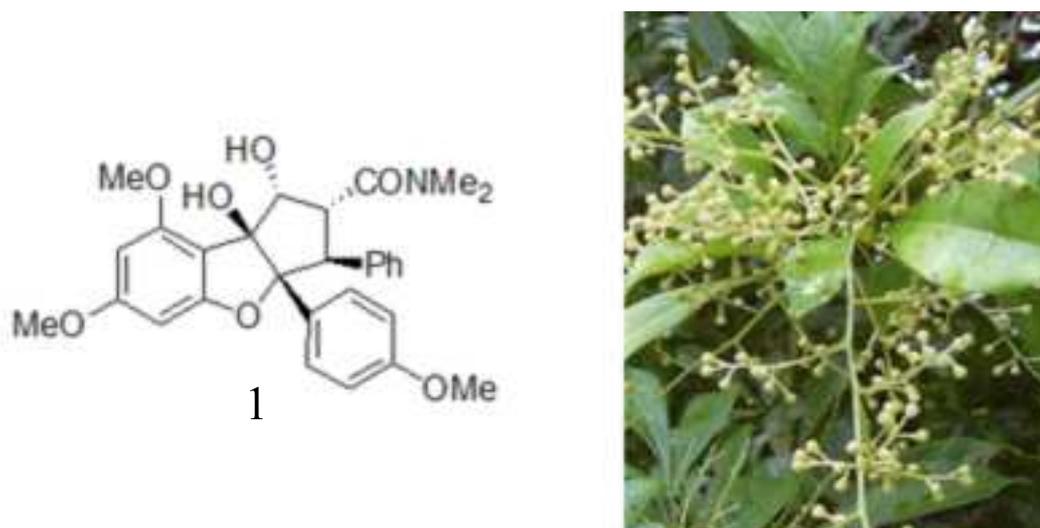


FIG. 1.2 – Molécule de rocaglamide isolée de l'*aglaia elliptifolia*

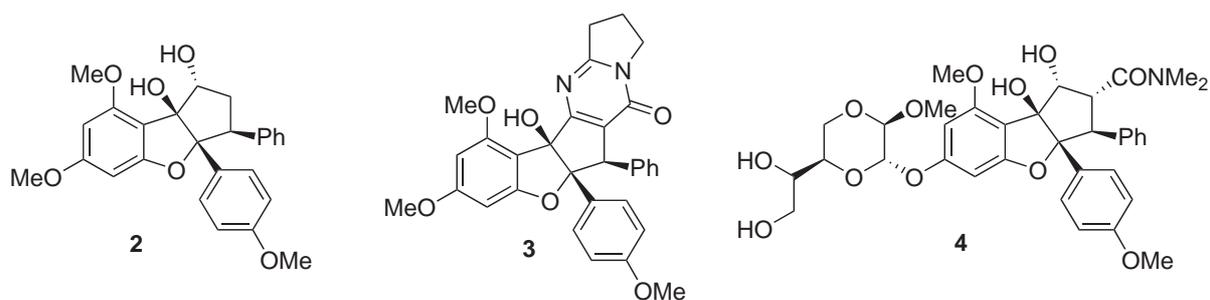


FIG. 1.3 – Différents composés issue de la famille des flavaglines

Il est également actif sur deux des six modèles de croissance tumorale *in vivo* : adénocarcinome mammaire CD8F1 (sous cutané) dans des souris CD8F1 et leucémie P388 (intra péritonéale) dans des souris CD2F1 (CDF1) [10]. Le NCI n'a pas poursuivi ces études, considérant que le rocaglamide n'était pas suffisamment actif *in vivo*. Cette drogue a été testée sur des critères qui conviennent aux cytostatiques. Les récents développements cette dernière décennie d'agents cytostatiques indiquent que ces drogues doivent être évaluées avec des critères différents. Comme diminuer les effets secondaires des drogues utilisées, augmenter l'efficacité des autres traitements et augmenter la qualité de vie du patient.

1.2.3 Description du possible mécanisme et de la cible cellulaire

La cible cellulaire et le mécanisme d'action responsable de l'action cytostatique et anti-inflammatoire des flavaglines demeurent inconnus. Ces composés inhibent la synthèse

protéique, avec des CI_{50} de l'ordre du nanomolaire sur les trois lignées cellulaires qui ont été examinées (cellules Lu1 (carcinome pulmonaire), NRK et MONO-MAC-6 (leucémie)) [22–24]. Ces observations sont importantes au vu de découvertes récentes qui montrent que des drogues agissant sur le contrôle de la synthèse pourraient avoir une activité anticancéreuse [5, 6]. En effet, la synthèse de certaines protéines, particulièrement celles impliquées dans la division cellulaire, requiert des facteurs d'initiation et d'élongation. Certains de ces facteurs sont surexprimés ou suractivés dans les cellules tumorales.

Par ailleurs, le rocaglamide inhibe, à des doses thérapeutiques, l'activation de NF-AT par une activation des kinases p38 la production de cytokine. Il bloque sélectivement l'activité de NF-AT sans altérer NF- κ B et AP-1. Cette inhibition de l'activation de NF-AT provient de la forte activation de JNK et des kinases p38 [26].

1.2.4 La déhydroaglaiastatine et le silvestrol : deux flavaglines originales

La déhydroaglaiastatine **3** a été isolée de racines de la plante médicinale thaïlandaise *Aglaiia odorata* [27]. Récemment Wang *et al.* ont montré que cette molécule présentait un effet cytotoxique plus fort que le rocaglamide sur toutes les lignées cellulaires cancéreuses qu'ils ont testées (DE_{50} entre 2 et 20 nM) (TAB. 1.2) [28].

DE_{50} (nM)	A549 (carcinome pulmonaire humain)	HL-60 (leucémie humaine)	HT-29 (adénocarcinome du côlon humain)	KB (carcinome épidermoïde oral humain)	P-388 (leucémie lymphocytaire de souris)
déhydroaglaiastatine	2,3	1,9	2,9	19	3,4
rocaglamide	5	17	26	44	17

TAB. 1.2 – L'activité cytotoxique de la déhydroaglaiastatine et du rocaglamide sur diverses lignées cellulaires

En 2004, Kinghorn *et coll.* ont identifié le silvestrol **4**, une autre flavagline, qui présente une forte activité cytotoxique *in vitro* (TAB. 1.3) [29].

1.2.5 Relation structure activité

Les laboratoires ont révélé les activités anticancéreuses des flavaglines isolées de plantes ou synthétisées (FIG. 1.4) [18–25, 27–29]. Ces équipes ont établi que les modifications de la

Introduction générale

DE ₅₀ (nM)	Lu1 (cancer pulmonaire humain)	LNCaP (cancer de la prostate hotmone-dépendant humain)	MCF-7 (cancer du sein humain)
silvestrol	1,2	1,5	1,5
paclitaxel	2,3	4,7	0,7
camphotecine	28,7	28,7	28,7

TAB. 1.3 – L'activité cytotoxique du silvestrol comparée à deux drogues anticancéreuses classiques

configuration des substituants sur les positions en C-1, C-2, C-3 et C-3a, la méthylation du groupement OH en C-1 et le remplacement de la liaison éther par un méthylène diminuent fortement les activités cytostatiques. Concernant la substitution sur le C-2, le didesméthyl rocaglamide ($R^2 = \text{CONH}_2$) montre un effet plus puissant que le rocaglamide ($R^2 = \text{CONMe}_2$) ou le rocaglaol. Le remplacement du groupement méthoxy sur C-6 par une substitution d'une moitié dioxanyle augmente aussi l'activité cytostatique. L'introduction d'un méthoxy en C-3 est défavorable pour cette activité.

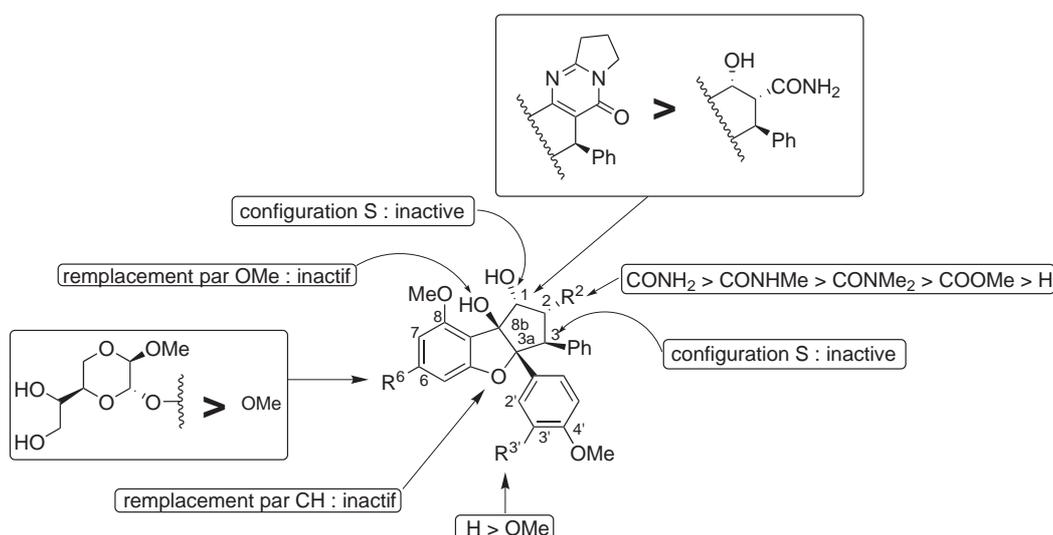
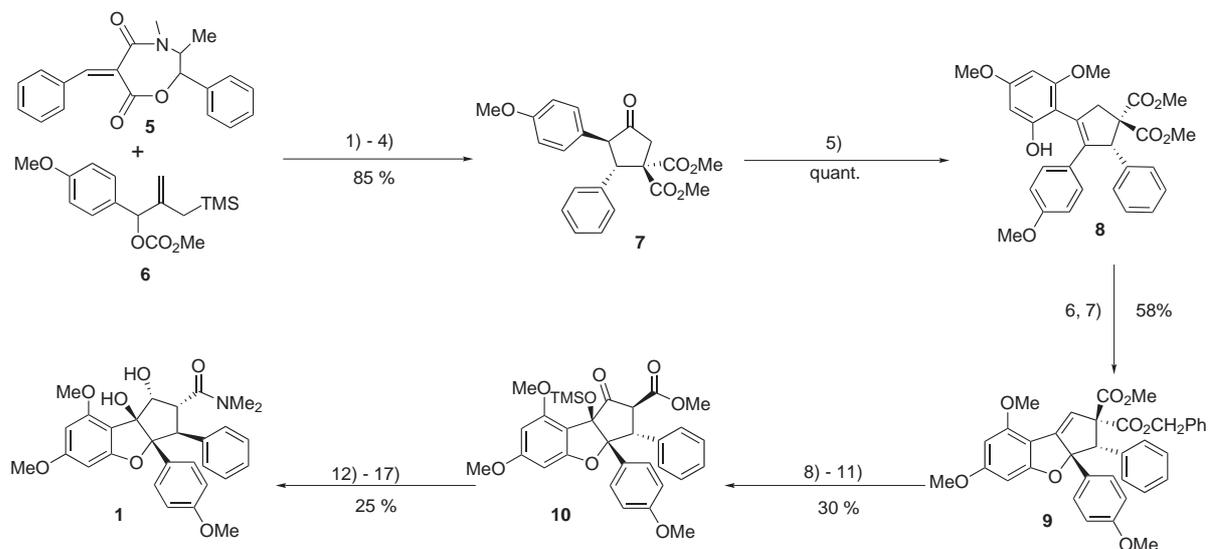


FIG. 1.4 – Profil RSA des flavaglines

1.3 Les différentes synthèses effectuées



Réactifs : 1) Pd(OAc)₂, P(iC₃H₇O)₃, toluène, t.a. ; 2) NaOH, EtOH, t.a. ; 3) CH₂N₂, AcOEt, t.a. ; 4) O₃, MeOH, CH₂Cl₂ ; 5) diméthyl phloroglucinol, BF₃, MeOH, CH₂Cl₂, t.a. ; 6) Ti(OCH₂Ph)₄, PhCH₂OH, BzOH ; 7) DDQ, THF, t.a. ; 8) OsO₄ cat., DABCO, NMO, THF/H₂O, t.a. ; 9) PySO₃, DMSO, Et₃N, t.a. ; 10) TMSTf, base d'Hünig, benzène, t.a. ; 11) Pd/C, EtOH, H₂ ; 12) NaH, PhSCl, THF, t.a. ; 13) mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, -20 °C ; 14) (Me)₂NH₂Cl, AlMe₃, benzène, 45 °C ; 15) Pd(OH)₂/C, H₂, EtOH, t.a. ; 16) KF, MeOH, 40 °C ; 17) Me₄NB(OAc)₃H, MeCN, AcOH, t.a.

FIG. 1.5 – Synthèse en 17 étapes du rocaglamide par B. Trost [30]

1.3 Les différentes synthèses effectuées

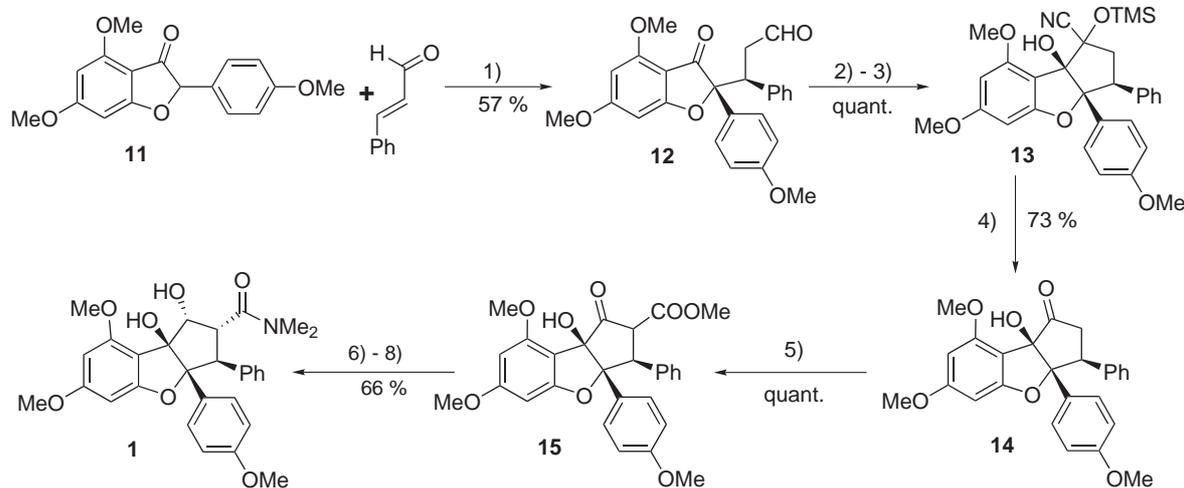
Trost a été le premier, en 1990, à synthétiser le rocaglamide **1**, et ce de façon chirale, en 17 étapes (FIG. 1.5) [30].

Le déroulement de cette synthèse commence par la cycloaddition de l'oxazépinedione **5** avec le composé **6** suivi par une hydrolyse, une estérification et une ozonolyse pour obtenir l'adduit **7**. La condensation avec le diméthyle phloroglucinol donne le composé **8** qui subit une trans-estérification puis une oxydation pour obtenir l'adduit **9** mais avec un rendement variable pour cette réaction. Une hydroxylation catalytique puis une oxydation de Moffat-Doering, suivie par une silylation et une décarboxylation donne le composé **10**. Une sulfénylation puis une déhydrosulfénylation suivie d'une amidation dans les conditions de Weinreb, de l'utilisation du catalyseur de Pearlman, d'une désilylation et d'une réduction diastéréosélective conduisent au rocaglamide **1**.

Cette synthèse se déroule sur un grand nombre d'étapes et utilise des réactions délicates à effectuer.

Introduction générale

Par la suite, Richard Taylor a développé une synthèse racémique plus courte [31]. Cette approche a été améliorée par Markus Dobler *et al.* en 2001 (FIG. 1.6) [32].



Réactifs : 1) triton B, THF, t.a, 1h ; 2) TMSCN, ZnI₂, MeCN, benzène, t.a, 12h ;
3) LDA, THF, -78 °C, 1h ; 4) K₂CO₃, MeOH, t.a, 15 min ; 5) réactif de Stiles (2 éq.), DMF, t.a, 24h ;
6) 6N HCl, 0 °C, 15 min ; 7) HNMe₂, Py.BOP, CH₂Cl₂, t.a, 16h ;
8) Me₄NBH(OAc)₃, MeCN, AcOH, t.a, 18h.

FIG. 1.6 – Synthèse du rocaglamide par M. Dobler [32]

Dans cette synthèse améliorée, Dobler débute sa synthèse avec la benzofuranone **11**. Il réalise une addition de Michael avec le cinnamaldéhyde pour obtenir l'aldéhyde **12**. Ensuite une cyclisation est réalisée sur ce produit pour obtenir le composé **13**, puis ce composé est déprotégé pour obtenir la cétone **14**. Ensuite la carboxylation par le réactif de Stiles donne l'ester **15** de façon quantitative. Et les dernières étapes permettent d'obtenir le rocaglamide **1**.

Cette synthèse présente de bons rendements et elle était la plus courte lorsque nous avons commencé nos travaux.

Une autre synthèse de flavaglines, celle du cœur du rocaglaol **2**, a été décrite par Jacques Ragot. Une des étapes principales consiste en l'ouverture d'un époxyde (FIG. 1.7) [33], mais elle a plus d'étapes que la synthèse du Dr. Dobler.

1.3 Les différentes synthèses effectuées

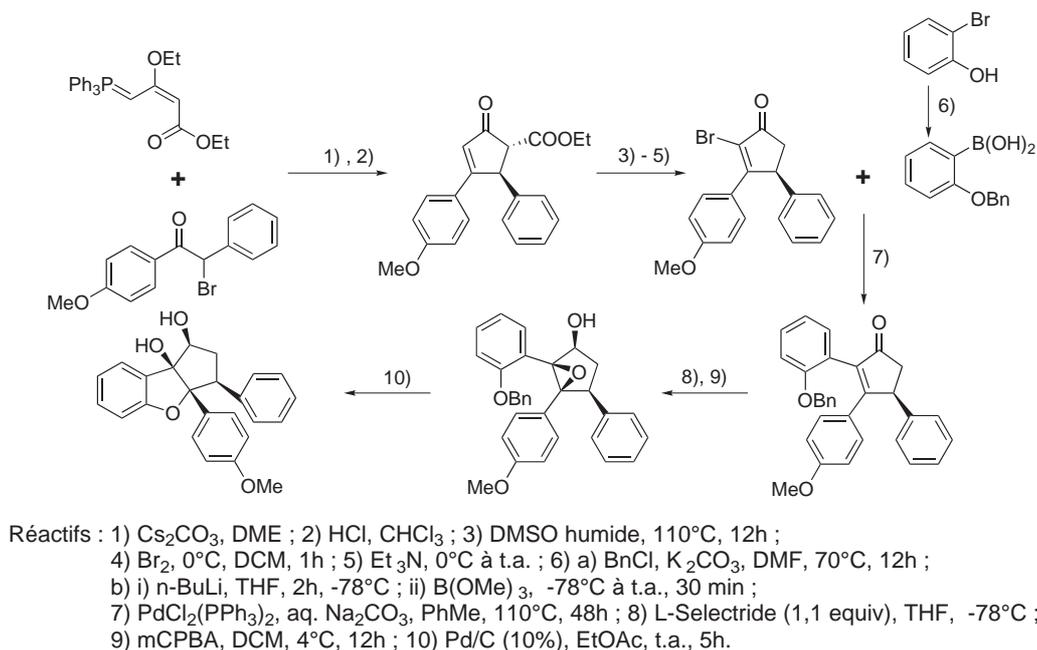
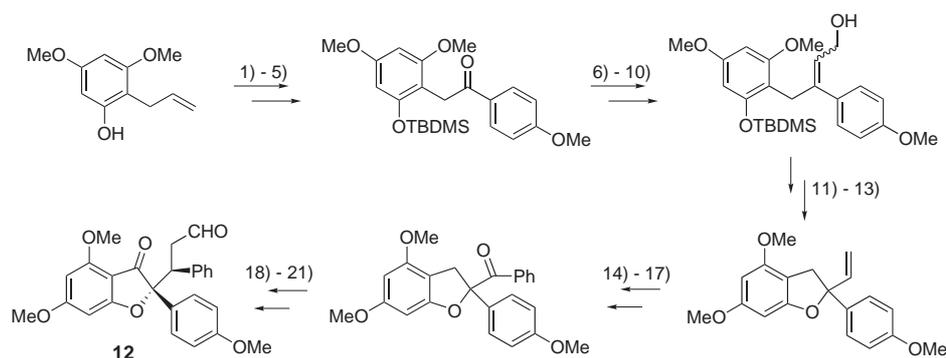


FIG. 1.7 – Synthèse d'un analogue du rocaglaol par J. Ragot [33]

Une synthèse formelle du rocaglamide a également été réalisée par Takumi Watanabe en 21 étapes (FIG. 1.8) [34]. Elle aboutit à la synthèse de l'aldéhyde **12** qui est un intermédiaire du rocaglamide de Taylor et Dobler. Cette synthèse est beaucoup trop longue pour présenter un intérêt en pharmacochimie.

Une synthèse biomimétique du rocaglamide a été réalisée récemment par Porco *et coll.* [35], cette synthèse est la plus courte mais la photochimie est délicate à mettre en œuvre (FIG. 1.9). L'étape clé de cette synthèse est la génération par photochimie à partir du flavanol **16** de l'oxydopyrylium **17**. L'irradiation du 3-hydroxyflavone (3-HF) **17** et de l'ester cinnamique **18** a produit un mélange d'adduits, **19**, **20** et **21**, résultant d'une réaction de cycloaddition [3+2]. Après purification sur silice, un mélange d'aglaïne **20** et d'adduit **21** (respectivement à 33 % et 17 %) est observé. La silice catalyse la formation du dérivé cyclobutanique **21**. Cette réaction peut être inversée en chauffant à 65°C dans l'acétate d'éthyle. Le produit majoritaire (33 %) est l'adduit endo **20** dans lequel le phényle du dipolarophile est en anti par rapport au pont oxide. En comparaison à **20**, le composé **19** est dérivé d'une cycloaddition [3+2] exo suivie d'un réarrangement acyloïne pendant le processus photochimique. Les auteurs n'ont pas observé la formation de l'adduit **22** mais uniquement son produit de réarrangement **19**. Des conditions basiques ont permis le réarrangement α -cétol du composé **20** en un mélange endo et exo des cycloadduits **23** et

Introduction générale



Réactifs : 1) TBDMSCl, imidazole/DMF, t.a., 1h ; 2) OsO₄, NMO, /aq. THF, t.a., 3h ;
 3) NaIO₄/CH₂Cl₂-H₂O, 0°C, 23h ; 4) 4-MeO-C₆H₄MgBr/THF, -78°C, 2h ;
 5) TPAP, NMO, tamis moléculaire 4Å, t.a., 20h ; 6) bromure d'allylmagnésium/THF, -78°C, 3h ;
 7) OsO₄, NMO, /aq. THF, t.a., 3h ; 8) NaIO₄/aq. THF, t.a., 1h ; 9) CuSO₄·3H₂O/toluène, 120°C, 15 min ;
 10) DIBALH/CH₂Cl₂, -78°C, 30 min ; 11) ClCO₂Me, pyridine/CH₂Cl₂, 0°C, 40 min ; 12) TBAF/THF, 0°C, 2h ;
 13) Pd(PPh₃)₄/MeCN, t.a., 2h ; 14) OsO₄, NMO, /aq. THF, t.a., 20h ; 15) NaIO₄/aq. THF, 0°C, 1h ;
 16) PhMgBr/THF, 0°C, 30 min ; 17) TPAP, NMO, CH₂Cl₂ sur tamis moléculaire 4Å, 1h ;
 18) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH/THF, 80°C ; 19) H₂, 10% Pd/AcOEt, t.a., 4h ;
 20) DIBALH/CH₂Cl₂, -78°C, 20 min ; 21) DDQ/1,4-dioxane, t.a., 40 min.

FIG. 1.8 – Synthèse formelle de T. Watanabe [34]

24.

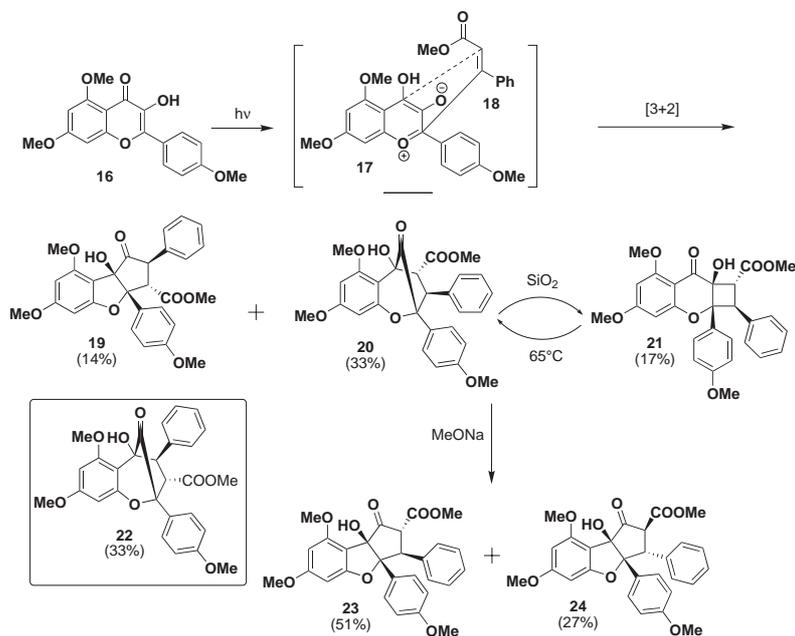


FIG. 1.9 – Synthèse biomimétique de Porco [35]

1.4 Objectifs de la thèse

Notre projet consistait à effectuer la première étude de pharmacochimie des flavaglines en milieu académique. Plus précisément, nous nous sommes concentrés sur les objectifs suivants :

Le premier objectif était la synthèse du rocaglaol **2** et des analogues de ce composé pour déterminer les requis structuraux sur d'autres positions (en modifiant les deux aryles) relatifs aux différentes activités biologiques de ces composés.

Un autre objectif était de synthétiser ces composés en quantité suffisante pour explorer leur potentiel thérapeutique sur différents modèles d'affection (comme les maladies inflammatoires, neuroinflammatoires, l'ischémie cardiaque, vis-à-vis de la cardioprotection, les maladies cardiaques hypoxiques et la neuroprotection [36]).

Un troisième objectif était de conjuguer une flavagline à une matrice de colonne d'affinité pour identifier la ou les cibles moléculaires de ces composés, c'est-à-dire la protéine sur laquelle les flavaglines se lient et qui est à l'origine de leurs effets biologiques.

Synthèse de composés de la famille des flavaglines

2.1 Synthèse du rocaglaol

La première molécule que nous avons voulu synthétiser, de manière racémique, est le rocaglaol **2** que nous avons appelé **FL1** dans le cadre des études pharmacologiques.

Nous nous sommes inspirés des travaux de Taylor et de Dobler [31, 32] pour réaliser cette synthèse (FIG. 2.1).

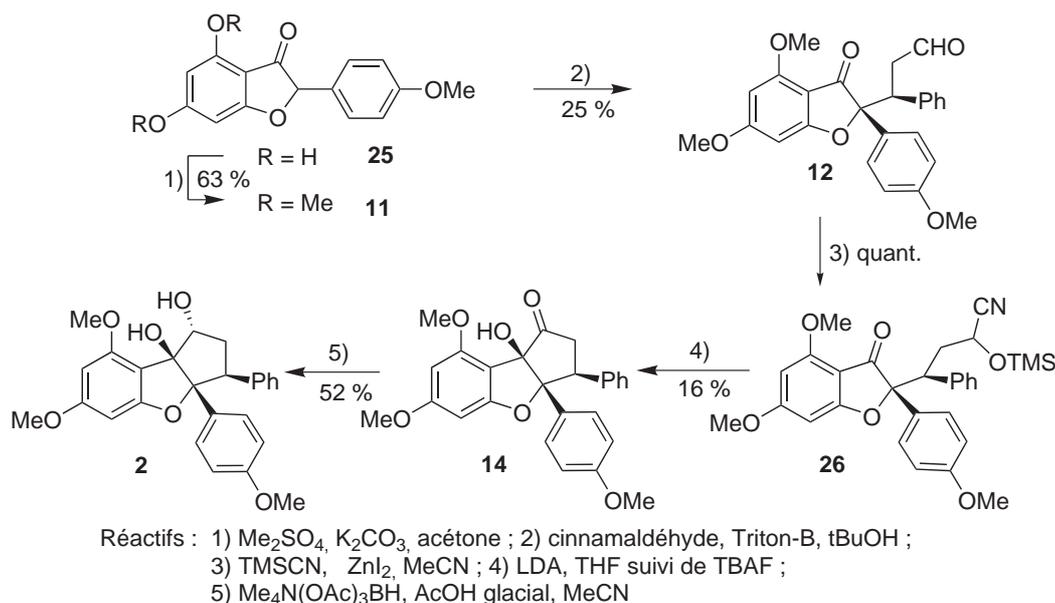


FIG. 2.1 – Voie de synthèse du rocaglaol FL1

La benzofuranone **25** nous a été généreusement offerte par le Dr. Dobler (Sygenta, Bâle). Nous avons méthylé ce composé en le faisant réagir avec du diméthylsulfate en milieu basique, le tout dans du solvant désoxygéné. Nous obtenons le composé **11** avec un rendement de 63 % sous forme de poudre blanche.

Nous avons réalisé la réaction de Michael entre la benzofuranone **11** et le cinnamaldéhyde en présence d'un catalyseur de transfert de phase, le Triton-B, pour obtenir l'isomère *cis* **12** avec un rendement de 25 %. Ce faible rendement s'explique par le fait que seul l'isomère *cis* nous intéresse, l'isomère *trans* est présent à 30 % dans le rendement global de la réaction. L'isomère *cis* est obtenu en plus faible quantité dû au fait qu'il est le produit cinétique tandis que l'isomère *trans* est le produit thermodynamique, donc celui qui a la conformation préférentielle.

La cyanosilylation de l'aldéhyde **12** nous a posé des difficultés. Après plusieurs essais de température et de concentration, nous nous sommes aperçus que le cyanure de trimé-

2.2 Modification sur le premier aryle

thylsilyle doit être d'une excellente qualité pour que la réaction se déroule dans de bonnes conditions sinon c'est le composé déprotégé que nous récupérons, à cause de l'eau contenu dans le réactif et formant de l'acide cyanhydrique. Le produit **26** est utilisé sans purification.

La cyclisation du composé **26** en la cétone **14** se déroule en deux étapes. La première est la cyclisation proprement dite par LDA, la deuxième est la déprotection de l'alcool et le départ du groupement cyano par TBAF, contrairement à la synthèse du Dr Dobler qui déprotège le composé avec du carbonate de potassium. La première étape a nécessité beaucoup de mise au point (variation de la durée de réaction et variation de la température de réaction). La deuxième étape a été simple à mettre au point. L'ensemble de ces deux étapes permettent un rendement de 20 %. Le rendement reste modeste.

L'étape de réduction du composé **14** utilise comme réactif le triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium dans de l'acide acétique glacial pour obtenir le rocaglaol **2** avec un rendement de 52 %. Ce réactif a été utilisé pour obtenir l'alcool dans la position *trans* par rapport à l'alcool tertiaire.

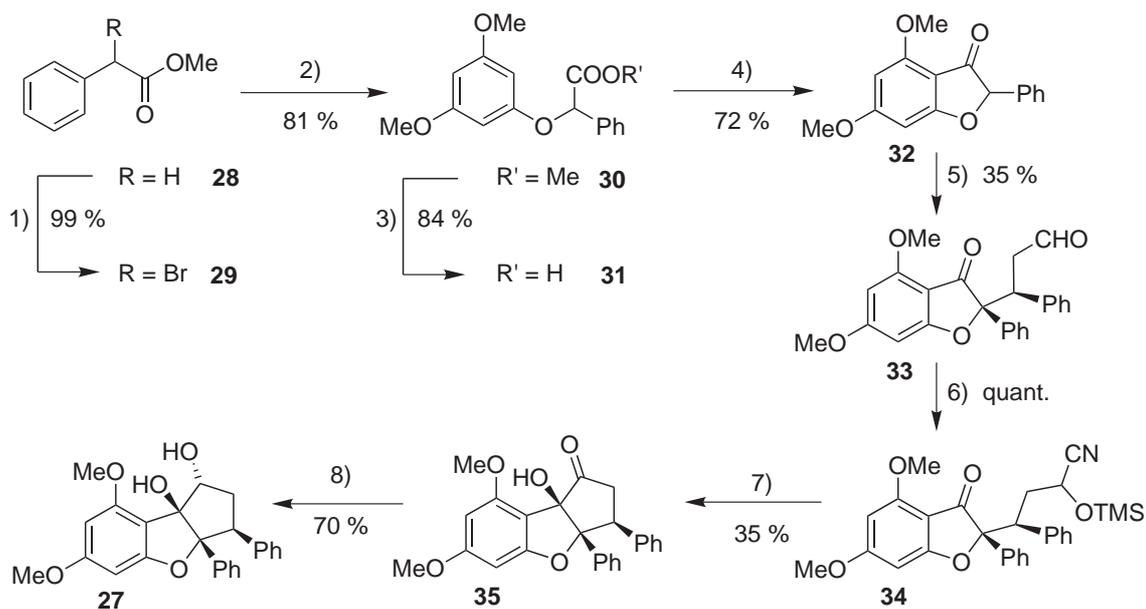
2.2 Modification sur le premier aryle

Pour synthétiser les flavaglines suivantes, nous avons synthétisé les benzofuranones de départ par une réaction intramoléculaire de Friedel-Crafts. Les étapes suivantes ont été similaires à celles utilisées lors de la synthèse du rocaglaol **2**.

2.2.1 Synthèse du composé **27**

La synthèse de la flavagline **27** (*FIG. 2.2*), que nous avons appelée **FL2** dans le cadre des études pharmacologiques, a commencé par la bromation du méthyl phénylacétate **28** par NBS pour obtenir le dérivé bromé **29** avec un rendement quasi quantitatif. La substitution nucléophile du **29** par le 3,5-diméthoxyphénol a donné le composé **30**, avec 81 % de rendement, suivi par la saponification de ce composé pour obtenir l'acide **31** avec un rendement correct de 84 %.

L'étape suivante a été celle de la réaction de Friedel-Crafts, le point critique de la synthèse de la benzofuranone. L'oxychlorure de phosphore a été additionné à l'acide **31** en large excès et au chlorure de zinc, utilisé en quantité catalytique. La benzofuranone **32** a été obtenue avec un rendement de 72 %.



Réactifs : 1) NBS, HBr, CCl_4 ; 2) 3,5-diméthoxyphénol, K_2CO_3 , acétone ; 3) K_2CO_3 , MeOH, H_2O ;
 4) POCl_3 , ZnCl_2 ; 5) cinnamaldéhyde, Triton-B, tBuOH ; 6) TMSCN, ZnI_2 , MeCN ;
 7) LDA, THF suivi de TBAF ; 8) $\text{Me}_4\text{N}(\text{OAc})_3\text{BH}$, AcOH glacial, MeCN

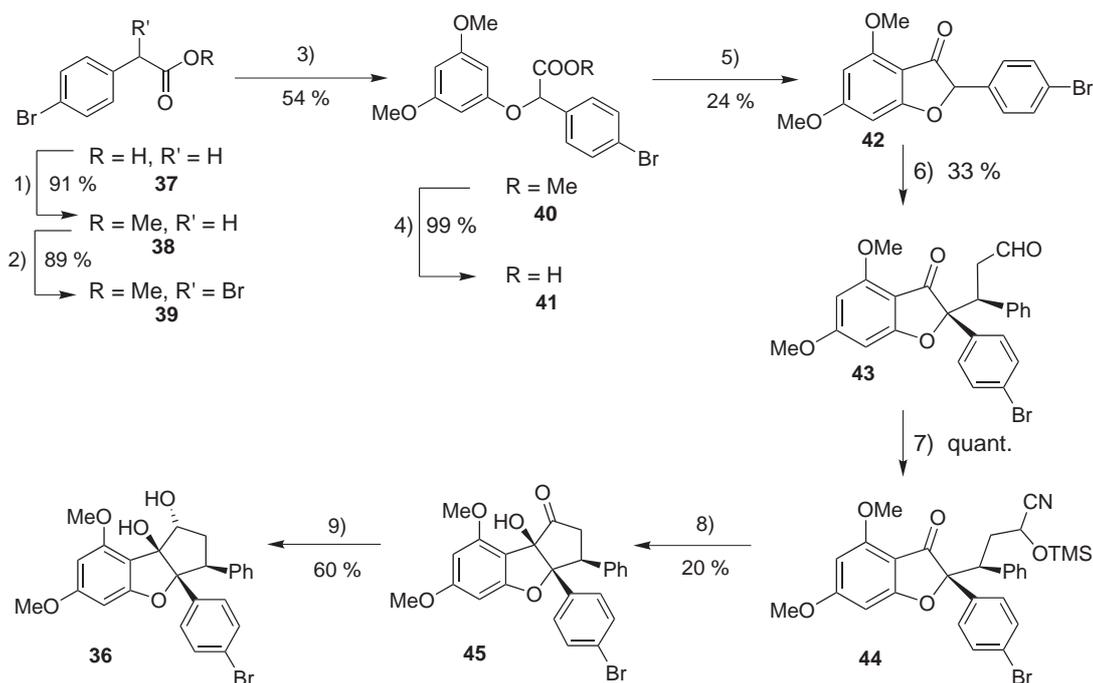
FIG. 2.2 – Voie de synthèse du dérivé FL2

Une fois la benzofuranone **32** obtenue, le reste de la synthèse s'est déroulé en utilisant les mêmes étapes que pour le rocaglaol **2**. Nous avons réalisé la réaction de Michael entre la benzofuranone et le cinnamaldéhyde pour obtenir le composé *cis* **33** avec un rendement de 35 %. Ce rendement sera le plus élevé pour les différentes réactions de Michael.

La cyanosilylation de l'aldéhyde **33** pour obtenir le composé **34** a été réalisée sans purification de façon quantitative. La cyclisation de ce composé par le LDA suivie de la déprotection par TBAF a donné le composé **35** avec un rendement de 35 %. Ici aussi cette cyclisation a été réalisée avec le rendement le plus élevé de toutes les réactions faites sur les autres analogues du rocaglaol **2**, rocaglaol compris.

La dernière étape de la synthèse a été la réduction de la cétone **35** pour obtenir la flavagline finale **27** avec un rendement de 70 % en utilisant comme réactif le triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium dans de l'acide acétique glacial.

2.2 Modification sur le premier aryle



Réactifs : 1) MeOH, HCl gaz ; 2) NBS, HBr, CCl₄ ; 3) 3,5-diméthoxyphénol, K₂CO₃, acétone ; 4) K₂CO₃, MeOH, H₂O ; 5) POCl₃, ZnCl₂ ; 6) cinnamaldéhyde, Triton-B, tBuOH ; 7) TMS-CN, ZnI₂, MeCN ; 8) LDA, THF suivi de TBAF ; 9) Me₄N(OAc)₃BH, AcOH glacial, MeCN

FIG. 2.3 – Voie de synthèse du dérivé bromé FL3

2.2.2 Synthèse du dérivé bromé 36

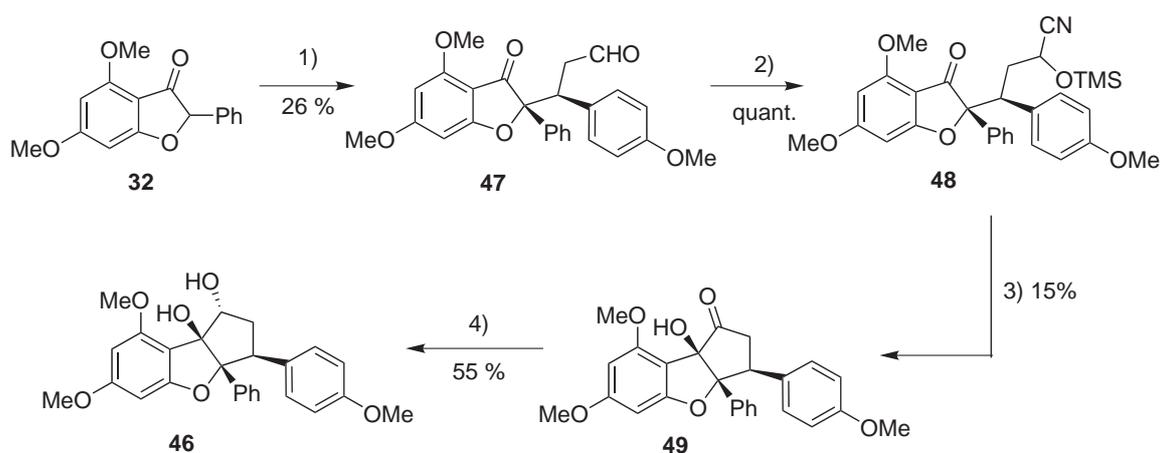
La synthèse de la flavagline **36** (FIG. 2.3), que nous avons appelé **FL3** dans le cadre des études pharmacologiques, a besoin d'une étape de plus que celle de la flavagline **27**. La synthèse a commencé avec la méthylation de l'acide 4-bromophénylacétique **37** par du méthanol saturé en chlorure d'hydrogène pour obtenir l'ester **38** avec 91 % de rendement. La bromation de ce composé par la NBS a donné le composé **39** avec un rendement de 89 %.

Après ces deux étapes, la synthèse se poursuit comme pour la flavagline **27**. Nous obtenons les composés **40**, **41** et de la benzofuranone **42** avec un rendement global de 13 %. L'addition de Michael a donné *cis* **43** avec un rendement de 33 %. Les étapes suivantes ont donné les composés **44**, **45** et la flavagline **36** avec un rendement global de 4 %.

2.3 Modification sur le deuxième aryle

Dans la synthèse des flavaglines suivantes nous avons voulu faire varier la charge électronique sur le deuxième aryle. Pour synthétiser ces deux nouvelles flavaglines nous sommes partis de la benzofuranone **32**.

2.3.1 Synthèse du composé **46**



Réactifs : 1) *trans*-*p*-méthoxycinnamaldehyde, Triton-B, THF ; 2) TMSCN, ZnI₂, MeCN ;
3) LDA, THF suivi de TBAF ; 4) Me₄N(OAc)₃BH, AcOH glacial, MeCN

FIG. 2.4 – Voie de synthèse du dérivé FL4

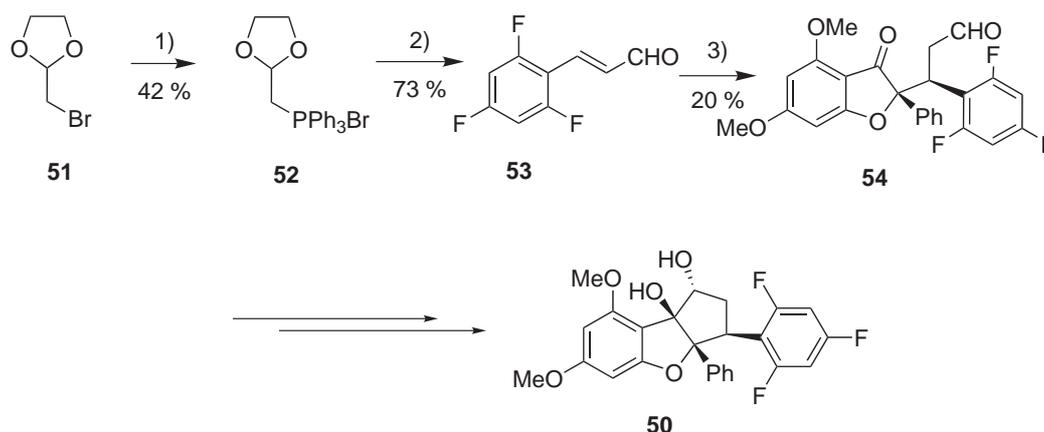
La synthèse de la flavagline **46** (FIG. 2.4), que nous avons appelé **FL4** dans le cadre des études pharmacologiques, utilise comme point de départ la benzofuranone **32**. L'addition de Michael s'est effectuée entre la benzofuranone et le *trans*-*p*-cinnamaldehyde dans du THF pour donner le composé *cis* **47** avec un rendement de 26 %. Nous avons dû changer de solvant, car la réaction ne s'effectuait pas avec du *tert*-butanol pour des raisons que nous ne nous expliquons pas.

Les composés **48**, **49** et la flavagline **46** ont été obtenus avec un rendement global de 8 %.

2.3.2 Synthèse du dérivé trifluoré **50**

La synthèse de la flavagline **50** (FIG. 2.5), que nous avons appelé **FL5** dans le cadre des études pharmacologiques, commence par la synthèse de l'aldéhyde utilisé dans l'addition

2.3 Modification sur le deuxième aryle



Réactifs : 1) triphénylphosphine ; 2) 2,4,6-trifluorobenzaldéhyde, K_2CO_3 , couronne d'éther 18-6, CH_2Cl_2 , HCl ; 3) benzofuranone **32**, Triton-B, THF

FIG. 2.5 – Synthèse du dérivé fluoré

de Michael. Le 2-bromométhyl-1,3-dioxolane **51** a été ajouté à de la triphénylphosphine pour obtenir le sel de Wittig **52** avec un rendement de 42 % [37]. La réaction de Wittig a été effectuée entre le sel de Wittig **52** et le 2,4,6-trifluorobenzaldéhyde en présence de carbonate de potassium et de couronne d'éther (18-6). L'aldéhyde protégé a été hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique pour donner l'aldéhyde **53** avec 73 % de rendement [38].

L'addition de Michael entre l'aldéhyde **53** et la benzofuranone **32** a été réalisée avec quelques difficultés (durée de réaction beaucoup plus courte et température de réaction plus basse) pour obtenir le composé *cis* **54** avec un rendement de 20 %. Le composé *trans* thermodynamique est vraiment plus favorable que le composé *cis* cinétique pour cette réaction, nous avons dû raccourcir grandement la durée de réaction à 5 min.

Lors de la réaction de cyanosilylation nous avons constaté une réaction de rétro-Michael : nous récupérons la benzofuranone **32** et l'aldéhyde **53**.

2.4 Conclusion des différentes synthèses

Composé	Rendement global	Rendement <i>cis</i>	Rendement <i>trans</i>
FL1	62 %	25 %	30 %
FL2	75 %	35 %	35 %
FL3	74 %	33 %	37 %
FL4	64 %	26 %	33 %
FL5	57 %	20 %	34 %

TAB. 2.1 – Récapitulatif des rendements de la réaction de Michael

Nous pouvons observer, à travers ces différents exemples, que ces synthèses sont délicates à mettre en œuvre, surtout à cause de quelques réactions qui font chuter grandement le rendement global des synthèses. La réaction de Friedel-Crafts a été l'étape limitante dans l'obtention des différentes benzofuranones.

L'addition de Michael de la benzofuranone sur le cinnamaldéhyde a fait grandement chuter le rendement du fait que la formation de l'isomère désiré est thermodynamiquement défavorisée (*TAB. 2.1*).

L'autre difficulté a été la réaction de cyclisation. Malgré toutes nos tentatives nous n'avons jamais pu obtenir un rendement supérieur à 30 % bien que nous ayons suivi la procédure du Dr. Dobler qui, lui, obtenait un rendement de 73 % pour l'obtention du composé **14**, ce que nous ne nous expliquons pas [39].

**Essai de synthèse d'une flavagline avec un espaceur
pour chromatographie d'affinité**

3.1 Chromatographie sur colonne d'affinité

3.1.1 Utilisation dans notre étude

La question est : quelle est la ou les cibles moléculaires, c'est-à-dire la ou les protéines qui reconnaissent les flavaglines et qui sont responsables des effets biologiques de ces composés? La méthode que nous voulons utiliser pour découvrir cette cible est celle de la chromatographie sur colonne d'affinité.

3.1.2 Fonctionnement de la chromatographie d'affinité

Il s'agit d'une chromatographie d'affinité (CA) où la séparation se fait parce que la molécule d'intérêt a une affinité d'ordre biologique ou fonctionnelle pour une composante de l'adsorbant, et est donc capable de s'y lier de façon stable.

La chromatographie d'affinité se fait donc avec une matrice sur laquelle se retrouve une molécule ayant la propriété de se lier spécifiquement à la ou les cibles moléculaires. Cette molécule est appelée ligand (*FIG. 3.1*).

Il existe maintenant plusieurs matrices commerciales disponibles pour la préparation de résines d'affinité. L'AffiGel¹ 10 est une résines les plus utilisées pour la préparation des matrices d'affinité (du fait de la facilité de couplage entre cette matrice activée sous forme d'ester N-hydroxysuccinimide avec les amines primaires).

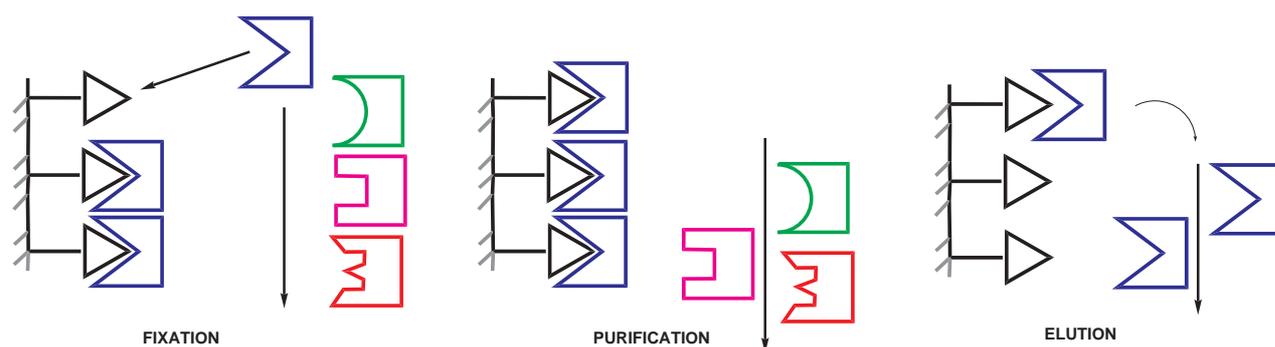


FIG. 3.1 – Les trois étapes de la chromatographie d'affinité

¹Plus d'informations sur les dérivés d'agaroses AffiGel peuvent être trouvées sur le site internet de Bio-Rad Laboratories, Inc. (<http://www.bio-rad.com>)

3.1.3 Objectif de la synthèse

Notre objectif était la synthèse d'une molécule dérivant du rocaglaol **2** et de fixer sur une partie de celle-ci un espaceur flexible capable de laisser toute l'activité à la molécule.

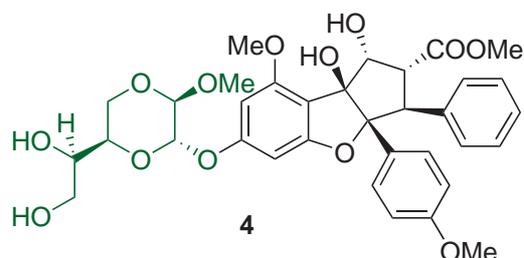


FIG. 3.2 – Silvestrol

Notre hypothèse de départ sur la faisabilité de ce projet provient de l'observation des différentes flavaglines et plus particulièrement du silvestrol **4** qui contient dans sa structure un gros groupement polaire, indiqué en vert (FIG. 3.2), garde une activité cytotoxique supérieure à celle du rocaglamide **1** [29]. Cette activité conservée a fait supposer que c'est à cet endroit que l'espaceur peut être implanté sans affecter l'activité biologique.

La molécule finale devra donc contenir une chaîne partant du même point que le groupement polaire du silvestrol.

3.1.4 L'espaceur

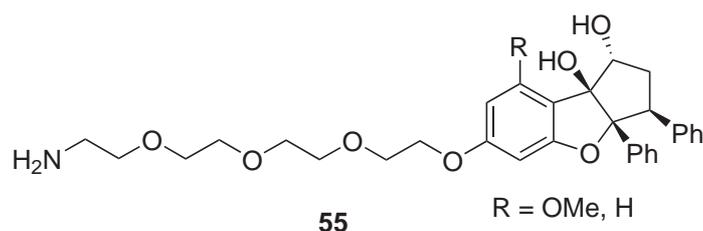


FIG. 3.3 – Molécule étant notre objectif de synthèse

Le groupement espaceur est hydrophile, pour éviter toute auto agrégation, et il est suffisamment long pour ne pas provoquer de gêne stérique entre la matrice et la protéine. La fonction amine permettra à la molécule de se lier de manière covalente à l'Affigel 10. Un type d'espaceur couramment utilisé qui est flexible (ce qui est aussi un de nos critères) polaire et hydrophile est un espaceur constitué d'unités éthylène glycol [40,41]. Nous avons

donc pour objectif de synthétiser la molécule **55** correspondant à celle présentée à la figure 3.3.

3.2 Synthèse d'une nouvelle benzofuranone

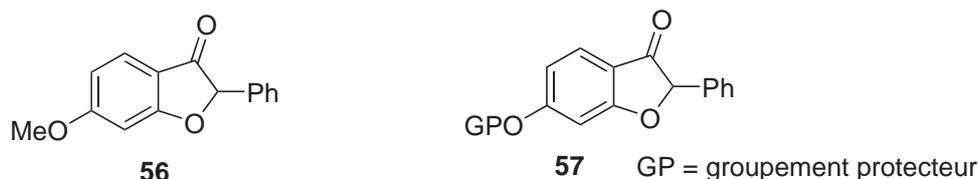


FIG. 3.4 – Nos deux objectifs de synthèse

Il nous a paru évident que nous devons synthétiser une nouvelle benzofuranone moins polaire et n'ayant qu'une seul point d'attache pour l'espaceur, car il y a des problèmes de solubilité avec l'utilisation de la benzofuranone **25**. Dans un premier temps notre objectif de synthèse à été le composé **56** comportant un groupement méthoxy pour vérifier nos hypothèses de synthèse. Dans un deuxième temps notre objectif a été le composé **57** comportant un groupement protecteur sur le point d'attache (*FIG. 3.4*). Nous voulions aussi vérifier l'activité ou non du méthoxy en alpha de la cétone en synthétisant des flavaglines sans ce méthoxy.

3.2.1 Utilisation de la réaction de Friedel-Crafts

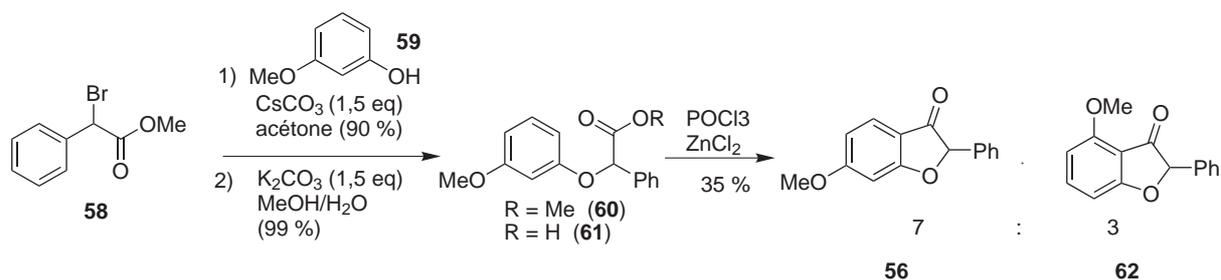


FIG. 3.5 – Schéma de synthèse de la benzofuranone

Nous avons d'abord essayé la même approche que celle développée pour les différentes benzofuranones **32** et **42** (*chap. 2.2 p. 17*).

3.2 Synthèse d'une nouvelle benzofuranone

Nous avons effectué cette synthèse en suivant notre méthode déjà évoquée (FIG. 3.5). Nous sommes partis des produits commerciaux méthyl-2-bromo-2-phénylacétate **58** et 3-méthoxyphénol **59** que nous avons fait réagir avec du carbonate de césium (le carbonate de potassium ne donnant pas de résultats probants). L'ester **60** synthétisé a été saponifié en acide **61**, puis nous avons fait réagir cet acide avec l'oxychlorure de phosphore pour obtenir le mélange de produit **56** et **62** en ayant un rendement global de 35 %. Nous ces deux composés car la réaction de Friedel-Crafts peut s'effectuer sur les deux positions en *ortho* et en *para* du méthoxy. Le ratio entre les deux composés est de 7 : 3 en faveur du composé **56**. Bien que nous ayons essayé plusieurs systèmes d'élution pour chromatographie sur gel de silice, nous n'avons pas pu isoler un des deux isomères du fait de leur polarité identique. Cette impossibilité à séparer les deux composés nous a poussés à nous tourner vers d'autres voies d'accès au composé **56**.

3.2.2 Addition nucléophile intramoléculaire

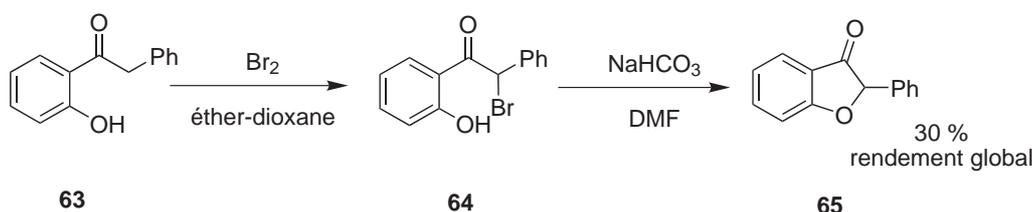
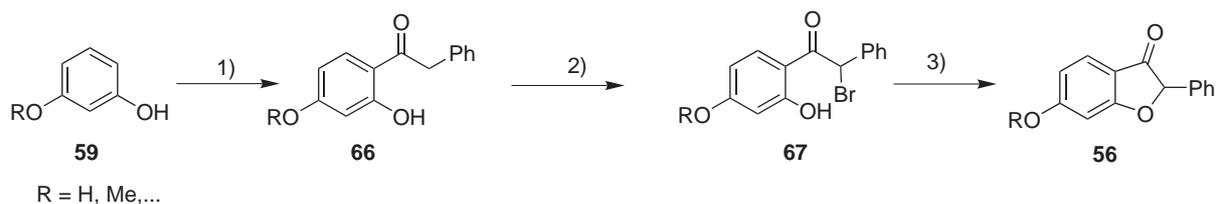


FIG. 3.6 – Synthèse développée par Hasegawa [42]

Au laboratoire une autre voie expérimentée pour la synthèse du composé **56** fut de regarder si des réactions nucléophiles intramoléculaires étaient possibles. Dans ses travaux Hasegawa *et coll.* (FIG. 3.6) montre comment il est passé du 2'-hydroxy-2-phénylacétophénone **63**, qu'il a bromé en 2'-hydroxy-2-bromo-2-phénylacétophénone **64**, en 2-phényl-3-benzo[*b*]furanone **65** de manière économe en étapes et ayant un rendement global sur ces deux étapes de 30 % [42].

La première étape (FIG. 3.7) est celle de l'acylation du (2-méthoxyphénol) **59** pour obtenir le composé **66** [43]. La deuxième étape conduit à bromer le composé **66** pour obtenir le produit **67**. La cyclisation de ce produit pour obtenir la benzofuranone désirée n'a pas pu se faire (produits de départ récupérés).



Réactifs : 1) PhCH₂COCl, AlCl₃ ; 2) Br₂, éther/dioxane ; 3) NaHCO₃, DMF

FIG. 3.7 – Une des voies de synthèse étudiée au laboratoire

3.2.3 Méthode de dilithiation

Nous nous sommes mis en quête d'une nouvelle approche pour obtenir la benzofuranone **56**. Nous avons trouvé dans les récents travaux du Pr. Sanz une méthode qui nous a semblée prometteuse [44]. Sanz montre comment il peut générer un dianion sur un composé benzyl 2-halophényle et faire réagir ce dianion sur un ester carboxylique (FIG. 3.8).

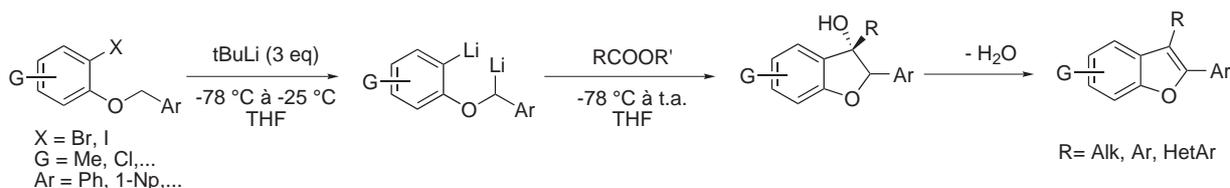


FIG. 3.8 – Travaux du Pr. Sanz

Dans ce contexte nous avons essayé de synthétiser la benzofuranone **56** à partir du composé **68** en passant par l'intermédiaire dilithié **69** (FIG. 3.9).

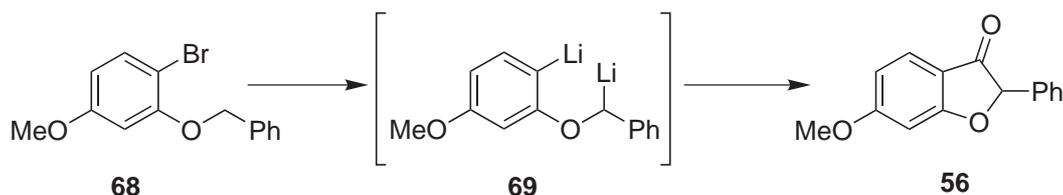


FIG. 3.9 – Hypothèse de travail

3.2.3.1 Mise au point de la réaction de dilithiation

Dans un premier temps avant d'effectuer la synthèse de la benzofuranone **56**, il nous a fallu trouver une méthode d'obtention simple et rapide du composé de départ **68** présenté

3.2 Synthèse d'une nouvelle benzofuranone

dans le chapitre suivant (*chap. 4.6*). Sanz décrit dans ses travaux que l'obtention du dianion n'est pas si aisée. Nous avons donc mis en place une série d'essais pour bien maîtriser le processus de dilithiation, et pour vérifier ceci, nous avons fait réagir cet intermédiaire **69** avec du méthanol deutéré.

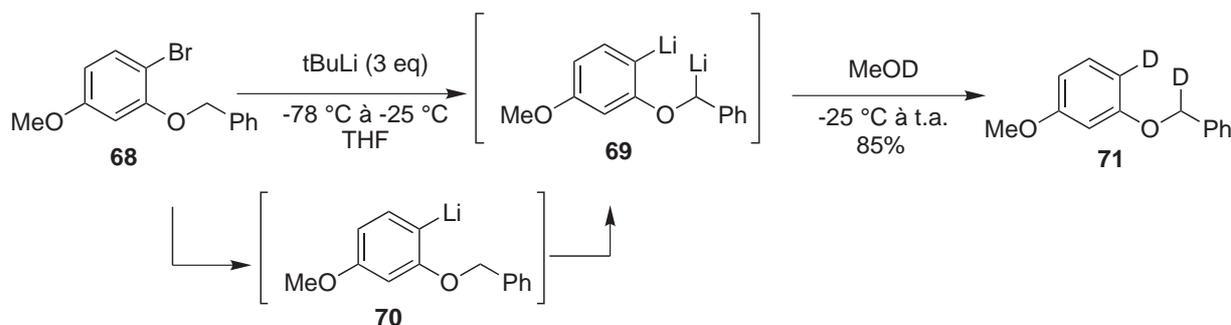


FIG. 3.10 – Synthèse du composé deutéré

Les conditions optimales pour la dilithiation (*FIG. 3.10*) sont de mettre le 2-(benzyloxy)-1-bromo-4-méthoxybenzène **68** et le THF à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Une fois à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ d'ajouter d'un trait le *tert*-butyl lithium, d'attendre 30 min. Au bout de ce temps une coloration verte opaque indique la présence de l'intermédiaire monolithié **70**. À ce moment la solution est laissée 40 min à $-25\text{ }^\circ\text{C}$, la solution se colore en brun opaque indiquant la formation de l'intermédiaire dilithié **69**. C'est à cet instant que le méthanol deutéré est ajouté d'un trait et que la solution est laissée remonter à température ambiante. Le composé **71** est ainsi obtenu avec un rendement de 85 %.

3.2.3.2 Essais de formation de la benzofuranone

La principale différence entre les travaux du Pr. Sanz et notre travail se situe au niveau de l'électrophile utilisé. Sanz a utilisé des esters carboxyliques, puis déshydraté le composé pour obtenir les dérivés benzofuranones (*FIG. 3.8*). Nous avons voulu remplacer les esters carboxyliques par des carbamates, des carbonates. Malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons pu obtenir le composé désiré.

Pour être sûr que nous n'étions passés à côté de quelque chose, nous sommes entrés en contact avec le Pr. Sanz et j'ai pu effectuer une vérification de notre étude dans son laboratoire. La première chose que j'ai effectuée était d'essayer une réaction modèle sur un composé venant de ce laboratoire puis d'essayer cette réaction sur notre composé.

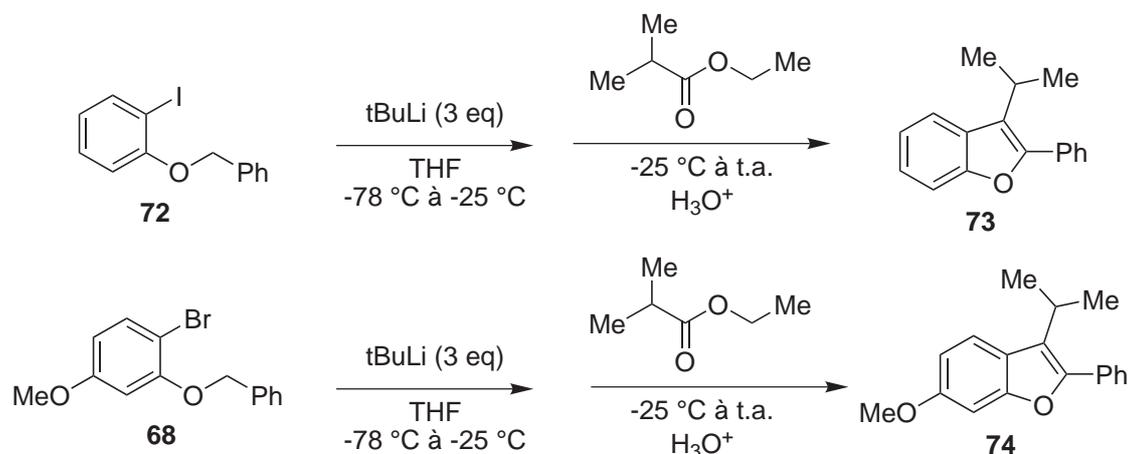


FIG. 3.11 – Essais de réaction modèle

Le composé du Pr. Sanz **72**, une fois dilithié, a été mis en contact avec l'éthyl isobutyrate, pour former la benzofurane **73** (FIG. 3.11). Le produit a bien été identifié. J'ai essayé cette méthode sur notre composé **68**. La réaction semblait moins évidente à cause de l'effet donneur du groupement méthyle sur le cycle qui pouvait déstabiliser le dianion. Malgré cela, l'analyse par GC-MS et RMN du proton et du carbone du brut nous a confirmé que nous obtenions le bon produit **74**.

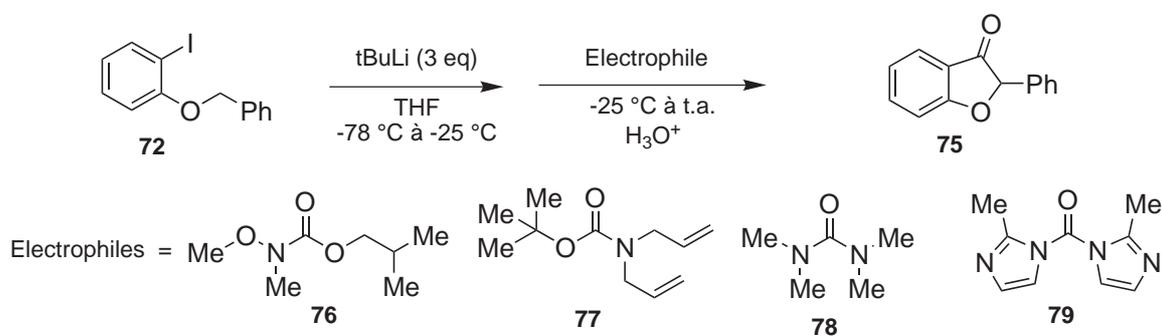


FIG. 3.12 – Les différents essais sur des électrophiles

Ces essais nous ont permis de déterminer que le composé **68**, et vraisemblablement le composé ayant un groupement protecteur à la place du groupement méthyle, acceptait la réaction de dilithiation. Le problème se posait de trouver un bon électrophile pour réussir à obtenir la benzofuranone **75**. Nous avons essayé la réaction modèle avec le composé **72** et différents électrophiles. Dans un premier temps nous avons essayé avec les carbamates **76** et **77**. Aucun des deux électrophiles n'a donné le résultat escompté. Tout au plus nous

avons obtenu le composé déhalogéné (*FIG. 3.11*). Nous avons ensuite essayé avec des urées **78** et **79**. Là aussi le seul composé identifiable obtenu fut le composé déhalogéné.

3.3 Conclusion

Malgré de nombreuses tentatives, par la réaction de Friedel-Crafts, l'addition intramoléculaire ou la méthode de dilithiation, pour obtenir un composé acceptant l'espaceur, nous n'avons pas réussi à synthétiser une benzofuranone correspondant à nos attentes.

La synthèse de la benzofuranone **56** est plus délicate que prévue, sans doute à cause de la non symétrie de la molécule.

Une autre voie d'accès à cette benzofuranone pourrait être d'utiliser la synthèse de Porco [35] et de partir d'un dérivé de flavanol n'ayant qu'un méthoxy sur le cycle aromatique (*chap. 1.3 p. 9*).

4

**Déplacement du fluor sur un cycle aromatique par
divers alcools**

Déplacement du fluor

On voulait développer une nouvelle synthèse de benzofuranones fonctionnalisées à partir de dérivés asymétriques du résorcinol en adoptant la méthode de dilithiation du Pr. Sanz. On a besoin d'avoir accès à ces dérivés du résorcinol qui sont difficilement accessible par alkylation du résorcinol.

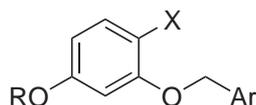


FIG. 4.1 – Dérivés du résorcinol que l'on veut obtenir

Pour cela nous nous sommes intéressés aux substitutions nucléophiles asymétriques qui nous semblent le meilleur moyen d'accès à ce type de composé.

4.1 Substitution aromatique nucléophile

4.1.1 Les différentes substitutions nucléophiles aromatiques

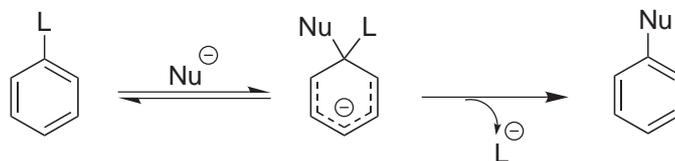


FIG. 4.2 – Mécanisme classique de la S_NAr

La chimie synthétique des composés aromatiques et hétéroatomiques utilise plusieurs mécanismes de substitutions nucléophiles. Le processus réactionnel le plus courant est un mécanisme multi-étapes d'addition-élimination ionique (*ionic addition-elimination multistep mechanism* (Ad_N-E)) qui est initié par l'attaque nucléophile sur le système π -aromatique (benzénique ou hétéroatomique) [45]. Ce mécanisme, aussi appelé S_NAr ou $S_N(AE)$,¹ implique la formation d'intermédiaires carbanioniques pouvant subir un réarrangement intramoléculaire *via* le déplacement du nucléophile ou du groupe partant (FIG. 4.2). De tels intermédiaires pouvant être stabilisés, par exemple par des groupements nitro, ont été isolés et étudiés en détail (complexe de Meisenheimer) [47].

¹ Le terme $S_N(AE)$ a été introduit pour la première fois par Kauffman *et al.* en tant que contraire au mécanisme hétéryne $S_N(EA)$ [46].

4.1 Substitution aromatique nucléophile

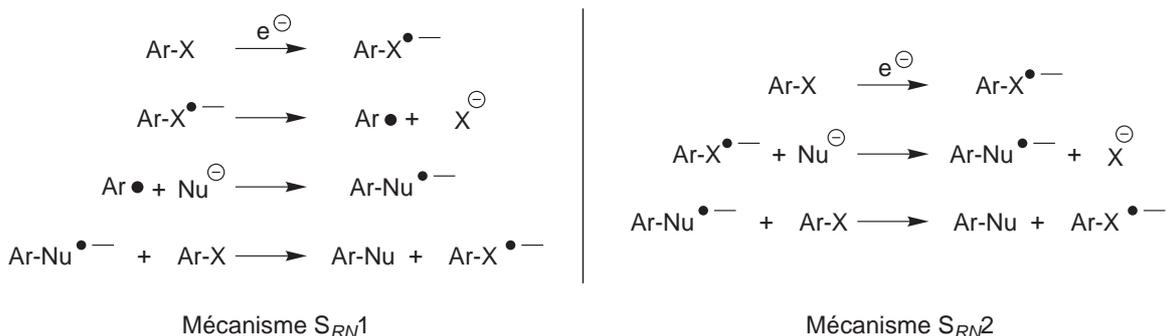


FIG. 4.3 – Mécanismes supposés des substitutions aromatiques $S_{RN}1$ et $S_{RN}2$

Un autre mécanisme a été décrit pour la première fois par Bunnett en 1970 et nommé comme $S_{RN}1$: il s'agit d'un mécanisme radicalaire [48, 49]. Celui-ci implique les étapes d'initiation par irradiation, de propagation et de terminaison (FIG. 4.3).

Un troisième mécanisme, aussi radicalaire, à été proposé par Marquet *et coll.* et nommé $S_{RN}2$: il implique une seule étape pour le transfert d'électrons, l'initiation étant généré par un courant électrique dans le diméthylformamide (FIG. 4.3) [50].

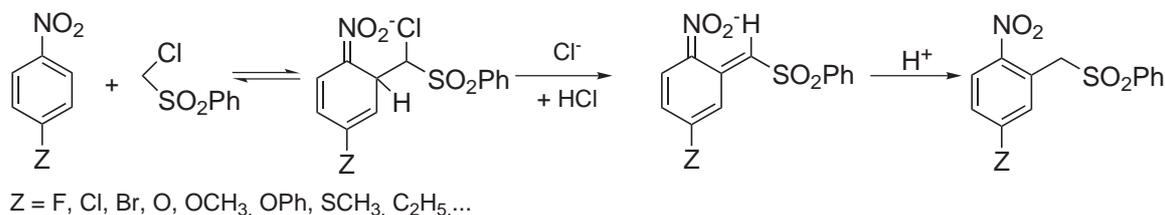


FIG. 4.4 – Mécanisme de la VNS sur un hydrogène

Un autre mécanisme de substitution nucléophile aromatique est la Substitution Aromatique Indirecte (*Vicarious Nucleophilic Substitution (of hydrogen)* ou VNS) [51] (FIG. 4.4).

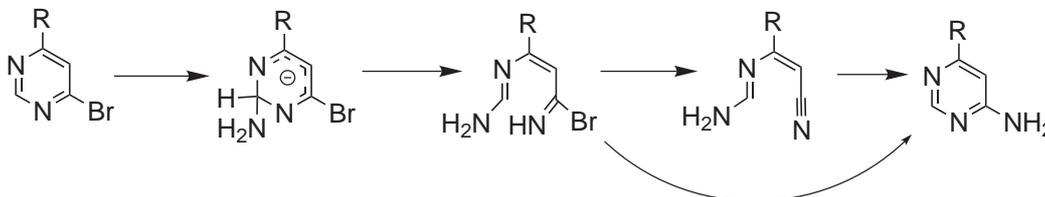


FIG. 4.5 – Mécanisme de la substitution ANRORC

Le dernier mécanisme de substitution aromatique est la Substitution par Addition Nucléophile avec Ouverture puis Fermeture du Cycle (*substitution by Addition of Nucleophile*

with Ring Opening followed by Ring Closing ou S_N (ANRORC)) [52], qui est un mécanisme un peu particulier car il ouvre le cycle aromatique comme on peut le constater (FIG. 4.5).

4.1.2 Propriétés physicochimiques des cycles aromatiques dans les S_NAr

Les différentes substitutions nucléophiles aromatiques s'effectuent généralement sur des cycles aromatiques électrodéficients. Vlasov [53] décrit plusieurs exemples de substitutions de groupements nitro, fluoro et chloro par divers nucléophiles. Il a effectué une étude sur des carbanions, une comparaison entre les anions N^- et P^- , une comparaison entre les anions O^- et S^- , avec des amines et des ions halogènes. Dans tous ces exemples, les cycles aromatiques étaient fortement électrodéficients par la présence de groupes fortement attracteurs comme des groupements nitro ou cyano.

Les caractéristiques physicochimiques des liaisons $Ar-L$ et du groupe partant L , où $L = F, Cl, NO_2$, nous donnent plusieurs informations importantes. Il est montré que la liaison $C-F$ est plus courte, plus stable et moins polarisable que les liaisons $C-Cl$ et $C-NO_2$. Les groupements nitro et fluoro sont aussi caractérisés par un fort effet polaire. Les effets stériques pour le groupement nitro sont plus forts que pour le fluoro. En dépit de ces caractéristiques qui font que la liaison $C-F$ est la plus stable, le groupement fluoro est généralement le meilleur groupe partant, en particulier dans la série des halogènes [54]. Ceci est dû à la stabilisation de la charge négative par l'effet électroattracteur du fluor.

L'effet de stabilisation par un groupement électroattracteur, en particulier du groupement nitro, sur le complexe de Meseinheimer, augmente dans l'ordre *para* > *ortho* >> *meta* [55]. Par conséquent les réactions S_NAr s'effectuent préférentiellement sur des nucléofuges en *para* et en *ortho* de groupement nitro.

4.1.3 Influence des nucléophiles dans les S_NAr

La nature des nucléophiles est aussi déterminante dans la réactivité et la sélectivité des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques. Marquet et Vlasov [53, 56] se sont intéressés à deux familles de nucléophiles généralement utilisées qui illustrent parfaitement les différences de réactivité : il s'agit des alcoolates et des thiolates.

Les principales différences relatives d'activité des substitutions aromatiques sous l'action des alcoolates ou des thiolates sont déterminées par les natures des ces nucléophiles. Les thiolates, nous, sont plus réactifs dans les réactions S_N2 et S_NAr effectuées en solution

4.2 Substitution d'aryle non électrodéficient

que les alcoolates, durs.

Pour les alcoolates, l'activité du nucléofuge, d'une manière générale, décroît suivant cet ordre : $F > NO_2 > Cl$ tandis que, pour les thiolates, elle décroît suivant cet ordre : $NO_2 > F > Cl$. Marquet [56] a montré que les alcoolates substituaient préférentiellement le fluor tandis que les thiolates substituaient préférentiellement le chlore, sur un cycle ayant ces deux atomes plus un groupement nitro comme groupement électroattracteur. Les solvants les plus utilisés pour les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques sont polaires voire protiques, et ces réactions se déroulent à des températures en général élevées.

4.2 Substitution d'aryle non électrodéficient

4.2.1 État de l'art

On considère communément que les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques par des alcoolates sur des groupements fluoro, sur des cycles aromatiques non activés ou désactivés, se déroulent généralement dans des conditions très dures pour obtenir de bons rendements. Des exemples ont été rapportés dans la littérature sur l'utilisation d'additifs comme des catalyseurs de transfert de phase, des métaux de transition, l'utilisation de microondes [57]. Ces travaux montrent en effet qu'il est possible de réaliser des réactions S_NAr sur divers dérivés fluorobenzéniques non activés par des alcoolates dans des conditions non drastiques et donnant d'assez bon rendements (FIG. 4.6).

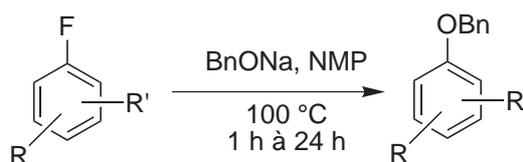


FIG. 4.6 – Exemple de S_NAr

4.2.2 Synthèse de dérivés résorcinols asymétriques

Les travaux de Tocsko [58] décrivent une méthode simple et rapide de synthèse de dérivés résorcinol et catéchol asymétriques, utilisant les réactions de type S_NAr sur des fluorures d'aryles avec une grande variété d'alcoolates (FIG. 4.7). Contrairement aux approches classiques qui utilisent les monoalkylations (en utilisant un large excès de résorcinol) ou la manipulation de nombreux groupes protecteurs [59].



FIG. 4.7 – Synthèse de Toczko de résorcinols asymétriques

4.2.3 Notre projet

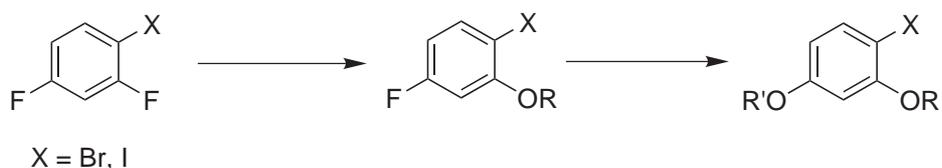


FIG. 4.8 – Notre projet de synthèse

En nous appuyant sur ces différents travaux, nous avons voulu développer la synthèse de dérivés halogénés de type résorcinol non-symétriques (*FIG. 4.8*) pour nos essais de synthèse de benzofuranones décrits au chapitre précédent. Les produits de départ envisagés ont été le 1-bromo-2,4-difluorobenzène **83** et le 1-iodo-2,4-difluorobenzène **80**.

Nous espérons que la présence du brome ou de l'iode en *ortho* et en *para* des fluors pourrait discriminer un de ces deux fluors de manière sélective. Toczko *et coll.* [58] ont montré que l'on n'obtenait pas une di-substitution sur les deux fluors, car le déplacement du premier fluor désactivait le déplacement du deuxième fluor par effet donneur de l'alkoxy.

4.3 Mise au point de la réaction

4.3.1 Tests préliminaires

Nous avons d'abord cherché à vérifier notre hypothèse de travail en suivant les modes opératoires décrits par Toczko (*FIG. 4.9*).

Nous avons fait réagir le 1-iodo-2,4-difluorobenzène **80** avec du *tert*-butoxide de potassium et de l'alcool benzylique dans du DMF. Le résultat de cette réaction a donné un mélange d'adduits **81** et **82** dans des proportions 1 : 1. Ces deux isomères sont facilement repérables en RMN par la différence de déplacements chimiques de leurs protons benzyliques. On observe un déplacement chimique de 5,14 ppm pour l'isomère **81**, un déplacement chimique de 5,04 ppm pour l'isomère **82** et un déplacement chimique de 4,69 ppm pour l'alcool

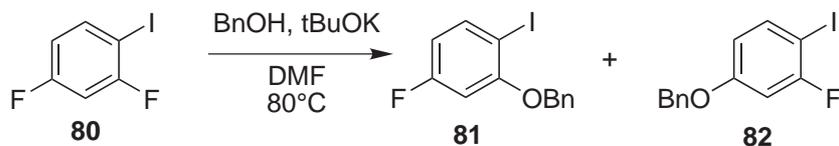


FIG. 4.9 – Test préliminaire de déplacement du fluor

benzylique (la résolution de la structure est présentée dans la partie 4.4.2 (*cf. p. 43*)). Nous avons aussi vu que les deux isomères n'étaient pas séparables par chromatographie sur gel de silice, c'est pour cela que nous avons voulu augmenter sélectivement la proportion d'un isomère par rapport à l'autre.

4.3.2 L'influence de la base

Nous avons d'abord examiné l'influence de la base dans cette réaction, et cela pour optimiser le rendement et la régiosélectivité.

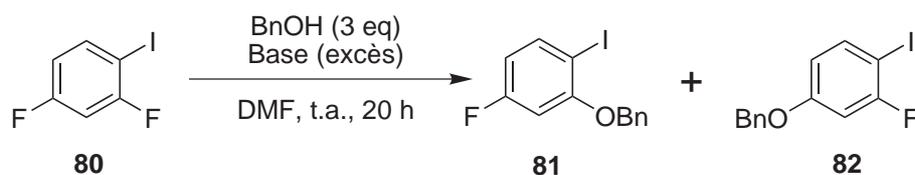


FIG. 4.10 – Etude de la réaction avec diverses bases

Nous avons fait réagir le composé **80** en présence d'alcool benzylique et d'une base en excès, le tout à température ambiante. Les rendements ont été calculés par RMN.

Base	Ratio entre l'alkoxy en <i>ortho/para</i>	Rendement global
NaH	4 : 1	80 %
tBuOK	4 : 1	25 %
CaH	—	0 %
nBuLi (sans DMF)	5 : 1	20 %

TAB. 4.1 – Résultats de l'étude avec les différentes bases

Les résultats (*TAB. 4.1*) nous montrent que la base permettant à la réaction d'avoir le rendement global le plus élevé est l'hydrure de sodium. Le *tert*-butoxide de potassium ne semble pas avoir réagi correctement, de même que l'hydrure de calcium qui, lui, n'a pas

Déplacement du fluor

réagi du tout. Le *n*-butyl lithium, qui a été utilisé dans cette réaction sans ajout de DMF, permet d'avoir la meilleure sélectivité mais le rendement n'est que de 20 %.

4.3.3 L'influence du solvant

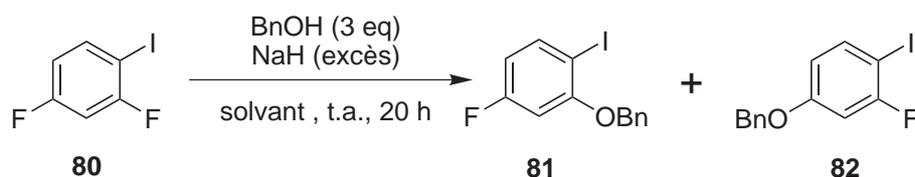


FIG. 4.11 – Etude de la réaction avec différents solvants

Nous avons regardé l'influence du solvant dans cette réaction (FIG. 4.11). Pour cela nous avons fait réagir le composé **80** en présence d'alcool benzylique et d'hydrure de sodium en excès, le tout à 4 °C puis à température ambiante. Les rendements ont été calculés par RMN.

Solvant	Température	Ratio entre l'alkoxy en <i>ortho/para</i>	Rendement global
DMSO	4 °C	2,5 : 1	90 %
DMF	4 °C	3,5 : 1	90 %
THF	4 °C	8,5 : 1	30 %
Toluène	4 °C	—	0 %
THF	t.a.	9 : 1	70 %

TAB. 4.2 – Etude avec différents solvants et à différentes températures

Les résultats (TAB. 4.2) montrent que les conditions optimales sont obtenues en utilisant le THF comme solvant à température ambiante. L'utilisation du DMSO et du DMF offrent les meilleurs rendements : ils sont les mêmes à 4 °C qu'à température ambiante, mais présentent une sélectivité trop faible. Un solvant apolaire comme le toluène ne permet pas à cette réaction d'avoir lieu.

4.3.4 Conditions optimales

Toutes les données recueillies nous ont permis de définir les conditions optimales pour cette réaction avec le substrat désiré. Ces conditions utilisent l'hydrure de sodium dans le THF et à température ambiante.

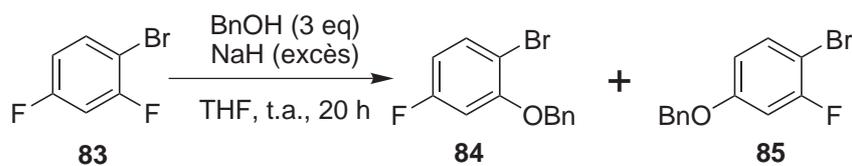


FIG. 4.12 – Réaction modèle avec le 1-bromo-2,4-difluorobenzène

Nous avons essayé ces conditions sur du 1-bromo-2,4-difluorobenzène **83** en présence d'alcool benzylique. Les isomères **84** et **85** ont été obtenus avec un rendement global de 95 % et avec un ratio de 20 : 1. La sélectivité est plus grande pour le dérivé bromé que pour le dérivé iodé sans doute à cause de l'effet électronique attracteur plus fort pour le brome. Il se peut aussi que les effets stériques puissent jouer un rôle, l'iode étant plus volumineux que le brome.

4.3.5 Conclusion de cette étude

Nous avons donc réussi à mettre au point une réaction de substitution nucléophile aromatique sur un composé difluoré sans fort groupement électroattracteur. Le premier élément remarquable a été la réalisation de cette réaction à température ambiante. C'est la première fois que cela est montré. Dans la littérature cette réaction se passe toujours en chauffant [58]. Le deuxième élément remarquable a été d'introduire une sélectivité importante entre les deux fluors grâce à la présence d'un brome sur une position ne permettant pas la symétrie de la molécule. L'effet électronique attracteur du brome, ou de l'iode, permet au fluor en *ortho* de réagir préférentiellement. L'effet du solvant est aussi certain même si nous n'avons pas poussé plus loin des études sur le solvant.

4.4 Etude sur d'autres dérivés difluorés

4.4.1 Etude et résultats

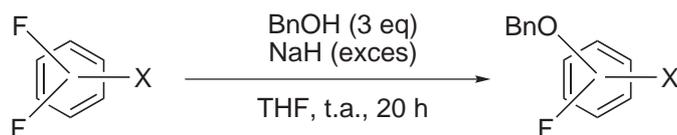
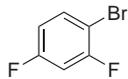
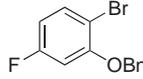
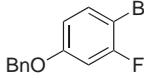
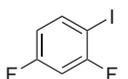
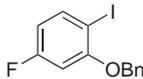
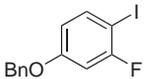
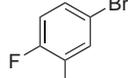
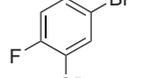
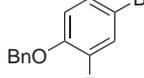
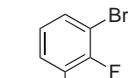
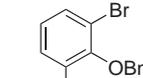
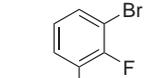
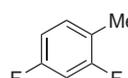
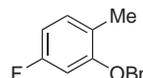
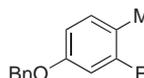


FIG. 4.13 – Conditions de l'étude avec différents difluorobenzènes substitués

Déplacement du fluor

Nous avons cherché à étendre cette étude à d'autres arènes difluorés en utilisant les conditions réactionnelles définies précédemment (*FIG. 4.12*). Ces réactions ont eu lieu avec des rendements compris entre 40 % et 95 %, et avec des régiosélectivités supérieures ou égales à 9 : 1. Le 2,4-difluorotoluène a nécessité une mise au point en utilisant le DMSO au lieu du THF, sans doute due à la moindre polarité de la molécule par rapport aux autres difluorobenzènes substitués utilisés.

F ₂ XAr	Rendement	Produits régiosélectivité
	95 %	 +  20 : 1
	70 %	 +  9 : 1
	61 %	 +  10 : 1
	40 %	 +  25 : 1
	0 % 68 %*	 +  1 : 20

Conditions : NaH, température ambiante, 20 h
* La réaction a été effectuée dans le DMSO au lieu du THF

TAB. 4.3 – Résultats de l'étude portant sur des difluorobenzènes substitués

Nous pouvons constater (*TAB. 4.3*) que dans l'ensemble des cas étudiés la régiosélectivité est très bonne. Il y a seulement les rendements qui varient dans cette étude entre les différents produits de départ. Cela peut s'expliquer par le fait que nous nous sommes fixés une durée constante pour l'ensemble de cette étude, certains réactifs nécessitant sans doute une durée de réaction plus longue.

Nous constatons que dans l'ensemble des exemples présentés le fluor substitué majoritairement est celui ayant la charge électronique la plus faible. L'effet électronique attracteur du brome, ou de l'iode, favorise la substitution du fluor le plus proche. L'effet électronique donneur du méthyle favorise la substitution du fluor le plus éloigné.

4.4.2 Caractérisation des produits

Nous avons fait des études RMN approfondies pour déterminer avec exactitude et sans ambiguïté quelles étaient les structures des composés majoritaires et minoritaires. Nous nous sommes principalement basés sur les couplages entre les protons et les fluors des composés de départ et des produits finaux. Tous ces résultats sont montrés dans les tableaux (4.5 – 4.7).

La première chose est de savoir quelles sont les constantes de couplage entre les différents protons, *ortho*, *méta* et *para*, par rapport à un fluor (*TAB. 4.4*).

Position du proton par rapport au fluor	Constante de couplage	
<i>ortho</i>	entre 8 et 10	Hz
<i>meta</i>	entre 4 et 6	Hz
<i>para</i>	entre 1 et 2	Hz

TAB. 4.4 – Constantes de couplages entre proton et fluor

Nous voyons (*TAB. 4.5*) que lors des résolutions des structures du 1-bromo-2,4-difluorobenzène **83** et des produits des réactions **84** et **85**, le fluor du composé majoritaire a des constantes de couplage équivalentes à celle du fluor F² du composé de départ **83**, indiquant ainsi que le composé majoritaire est le composé **84**.

Fluor	H <i>ortho</i>	H <i>meta</i>	H <i>para</i>
F ¹ départ	8,73 Hz	8,72 Hz	1,25 Hz
F ² départ	16,09 et 7,73 Hz	5,92 Hz	
F produit majoritaire	10,34 et 7,90 Hz	6,18 Hz	

TAB. 4.5 – Constantes de couplages mesurés du 1-bromo-2,4-difluorobenzène **83**

Dans le cas du 1-iodo-2,4-difluorobenzène **80** et des produits de réactions **81** et **82** c'est la même logique qui est à l'œuvre, et on confirme que le composé majoritaire est le composé **81**.

Déplacement du fluor

Ces deux cas étaient les plus faciles à caractériser car les déplacements chimiques des fluors étaient aussi clairement différents. Les structures des composés suivants n'ont été résolues que par l'analyse des constantes de couplage.

Fluor	H <i>ortho</i>	H <i>meta</i>	H <i>para</i>
F ¹ départ	9,84 Hz	8,26 Hz	1,72 Hz
F ² départ	10,01 Hz	3,95 et 7,06 Hz	
F produit majoritaire	10,68 Hz	3,85 et 4,11 Hz	

TAB. 4.6 – Constantes de couplages mesurés du 1-bromo-3,4-difluorobenzène **86**

La comparaison entre les constantes de couplage (*TAB. 4.6*) du 1-bromo-3,4-difluorobenzène **86** et des deux produits de la réaction **87** et **88**, nous montre que les constantes de couplage du produit majoritaire sont semblables à celles du fluor F² du composé de départ. Cette comparaison confirme que le produit majoritaire est le composé **87**.

Fluor	H <i>ortho</i>	H <i>meta</i>	H <i>para</i>
F ¹ départ		5,56 Hz (2X)	1,22 Hz
F ² départ	8,66 Hz	4,48 Hz	1,28 Hz
F produit majoritaire	10,14 Hz	5,42 Hz	1,13 Hz

TAB. 4.7 – Constantes de couplages mesurés du 1-bromo-2,3-difluorobenzène **89**

La comparaison entre les constantes de couplage (*TAB. 4.7*) du 1-bromo-2,3-difluorobenzène **89** et des deux produits de la réaction **90** et **91**, nous montre que les constantes de couplage

du produit majoritaire sont semblables à celles du fluor F² du composé de départ. Cette comparaison confirme que le produit majoritaire est le composé **90**.

Nous avons aussi voulu utiliser la méthode précédente de résolution de structure dans le cadre du 2,4-difluorotoluène **92**. Malheureusement nous n'avons pu extraire toutes les constantes de couplage des composés **93** et **94**.

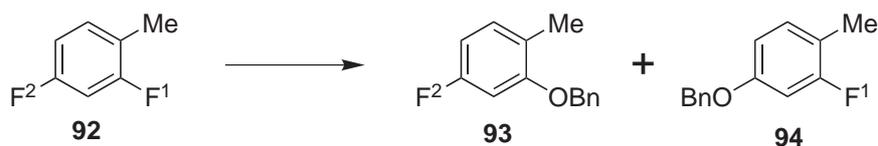


FIG. 4.14 – Réaction avec le 2,4-difluorotoluène

Pour résoudre cette structure nous avons eu recours aux analyses de la NOESY (*FIG. 4.15*). On a constaté un effet nOe entre les protons du CH₂ benzylique (8) et les protons aromatiques (1 et 3) (flèche rouge), et aussi entre les protons du méthyle et le proton aromatique (5) (flèche noire). Ce qui confirme que le composé majoritaire est l'adduit **94**, car si c'était l'autre adduit nous aurions vu un effet entre les protons du méthyle et les protons benzylique.

4.4.3 Conclusion de cette étude

Nous avons montré que la réaction de S_NAr d'alcoolates sur des difluoroarènes est régiosélective avec les conditions que nous avons définies précédemment. Nous avons constaté que les effets électroniques du brome, de l'iode et du méthyle, étaient importants pour la régiosélectivité de la réaction. En effet nous avons constaté que quand nous avons comme substituant un brome ou un iode, l'effet électronique inductif attracteur favorise le déplacement sur le fluor le plus proche du substituant. En revanche quand on a comme substituant un méthyle, l'effet électronique inductif donneur favorise le déplacement sur le fluor le plus éloigné du substituant.

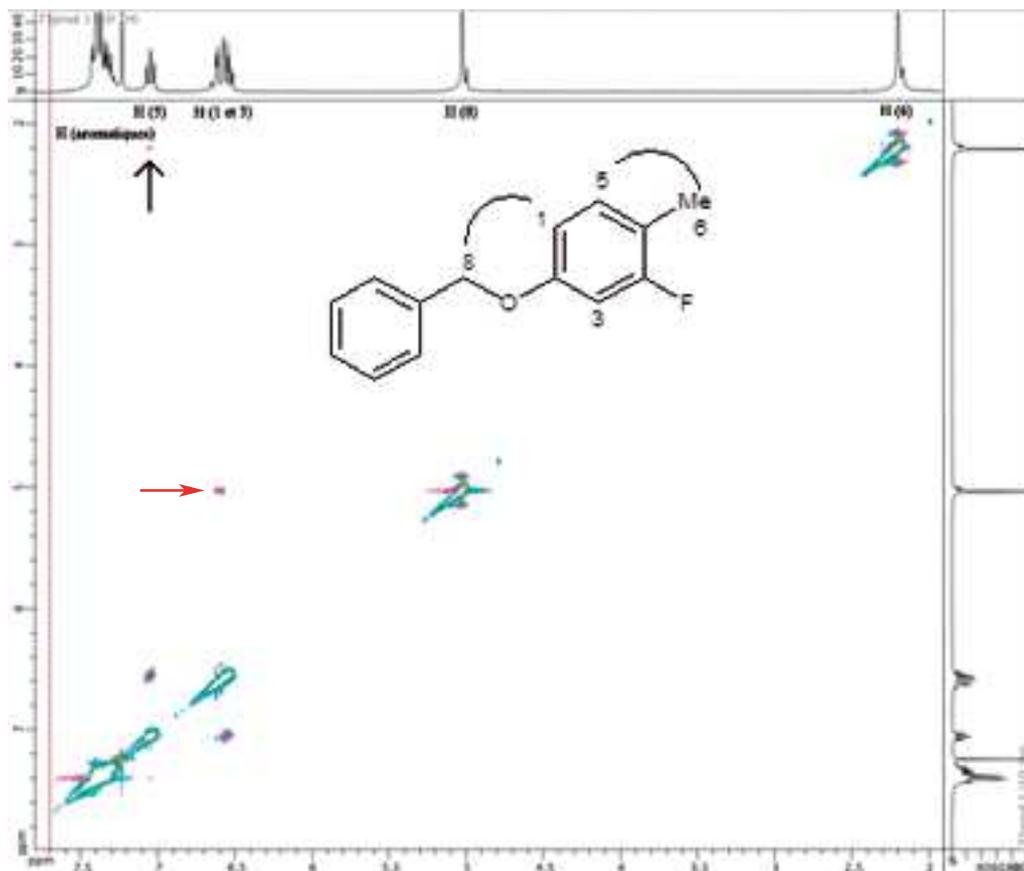


FIG. 4.15 – NOESY du composé

4.5 Etude avec différents alcools

Nous avons ensuite examiné l'utilisation de différents alcools comme groupements nucléophiles pour voir la tolérance de la réaction (FIG. 4.16).

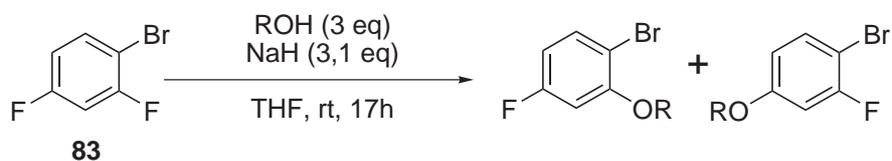
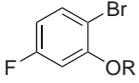
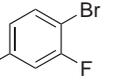
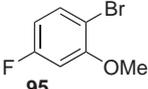
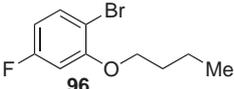
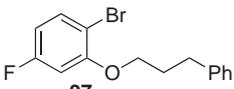
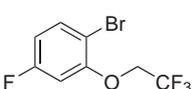
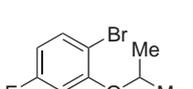
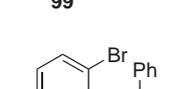
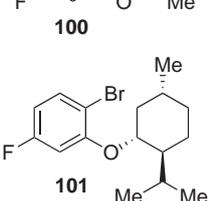
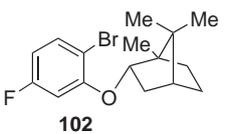
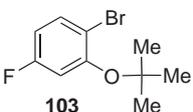


FIG. 4.16 – Schéma de réaction pour les différents alcools

Les résultats permettent d'extraire plusieurs informations. Nous avons effectué l'étude (TAB. 4.8) sur les alcools primaires **95**, **96**, **97** et **98** (entrées 1, 2, 3 et 4). Nous constatons que la réaction se déroule avec des rendements compris entre 42 et 47 % et une régiosélectivité supérieure ou égale à 20 : 1, sauf dans le cas du composé **98** qui est un alcool

4.5 Etude avec différents alcools

Entrée	Composé final majoritaire	Sélectivité		Rendement
				
1		1 - 0		42 %
2		1 - 0		45 %
3		20 - 1		47 %
4		20 - 1		15 %
5		20 - 1		50 %
6		25 - 1		25 %
7		20 - 1		41 %
8		10 - 1		62 %
9		20 - 1		22 %

TAB. 4.8 – Tableau des résultats de l'étude avec différents alcools

désactivé conservant la régiosélectivité mais dont le rendement chute à 15 %.

Les alcools secondaires **99**, **100**, **101** et **102** ont aussi été étudiés (entrées 5, 6, 7 et 8). La réaction se déroule avec ces alcools à des rendements compris entre 41 et 62 % et une

Déplacement du fluor

sélectivité supérieure ou égale à 10 : 1, sauf dans la cas de l'alcool **100** qui a un rendement de 25 %.

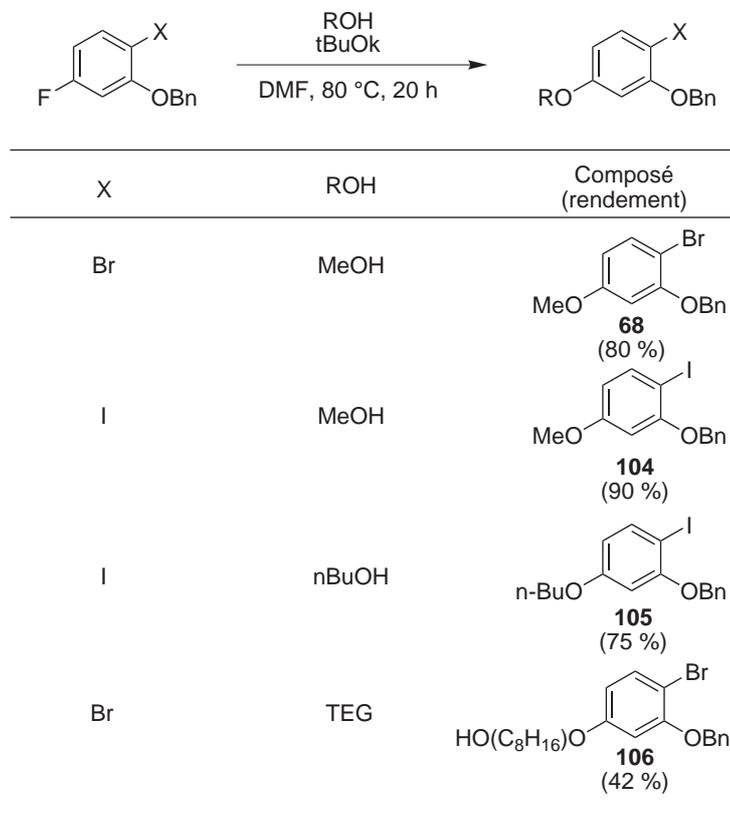
Le dernier alcool étudié a été l'alcool tertiaire **103**. La réaction s'est déroulée avec un rendement de 22 % et une régiosélectivité de 20 : 1.

4.5.1 Conclusion de cette étude

Nous avons constaté avec satisfaction que la réaction était assez souple dans son utilisation, permettant d'accepter un nombre important d'alcools différents, même des alcools dont les alcoolates sont peu nucléophiles.

Les seuls alcools qui ne sont pas vraiment compatibles avec cette réaction sont les alcools tertiaires, sans doute à cause de la gêne stérique, et les phénols.

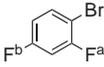
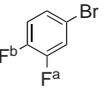
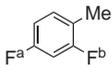
4.6 Déplacement du deuxième fluor



TAB. 4.9 – Déplacement du deuxième fluor

Nous avons poursuivi nos travaux en examinant le déplacement du deuxième fluor. Nous nous sommes encore inspirés du travail de Toczko *et coll.* pour déplacer le deuxième fluor [58], en abaissant la température à 80 °C (au lieu de 100 °C) (TAB. 4.9). Nous avons ainsi obtenu les adduits **68**, **104** et **105** correspondants, avec des rendements supérieurs à 75 %, sauf dans le cas du tétraéthylène glycol **106** où le rendement n'est que de 42 % sans doute du au fait que c'est un dialcool.

4.7 Prédiction RMN

Entrée	Molécule	Déplacements chimiques expérimentaux			Déplacements chimiques prédits		
		δF^a	δF^b	$\delta F^a - \delta F^b$	δF^a	δF^b	$\delta F^a - \delta F^b$
1		-103.1	-111.1	8.0	-107.1	-111.9	4.8
2		-130.9	-134.8	3.9	-129.3	-132.8	3.5
3		-134.4	-139.1	4.7	-142.5	-131.5	-11
4		-113.8	-114.9	1.1	-110.0	-116.2	6.2

Solvant utilisé : CDCl₃
Logiciel utilisé : ACD / Labs 6.00

TAB. 4.10 – Prédiction RMN sur les différents difluorobenzènes

Nous avons supposé que les effets électroniques étaient importants. L'effet électronique attracteur du brome, ou de l'iode, permettant majoritairement la substitution du fluor le plus proche. L'effet électronique donneur du méthyle permettant la substitution majoritaire du fluor le plus éloigné. Nous avons voulu voir si cette supposition était fondée en observant les effets électroniques sur les fluors.

Pour vérifier cela nous avons voulu savoir s'il y avait une corrélation entre la réactivité constatée des différents fluors et leurs déplacements chimiques en RMN. Pour cela nous avons comparé le déplacement chimique des deux fluors de chaque difluoroarène (par convention nous avons appelé le fluor déplacé majoritairement F^a et le deuxième fluor est noté F^b) (TAB. 4.10). C'est effectivement le cas. On constate dans tous les exemples examinés que c'est le fluor le plus déblindé qui est déplacé majoritairement. Nous voyons bien l'influence des effets électroniques se traduisant sur les déplacements chimiques des fluors, un effet électronique attracteur déblindé le fluor le plus proche et un effet électronique donneur blinde le fluor le plus proche.

Cette observation pourrait permettre de prévoir la réactivité d'autres difluoroarènes. Dans le cas où les déplacements chimiques sont inconnus, un logiciel comme ACD/Labs6.00 ne permet pas de calculer les déplacements chimiques avec une précision suffisante (entrée

3).

Entrée	Substrat difluoré	Composés monofluorés correspondants	Déplacements chimiques prédits des dérivés monofluorés			
			δF^a	δF^b	$\delta F^a - \delta F^b$	
1				-106.0	-115.7	9.7
2				-106.0	-110.9	4.9
3				-110.9	-115.7	4.8
4				-119.2	-118.4	0.8

Logiciel utilisé : ACD / Labs 6.00

TAB. 4.11 – Prédiction RMN sur les différents difluorobenzènes

En revanche, nous avons trouvé que l'on pouvait également corréler cette réactivité en prédisant le déplacement chimique des fluors des réactifs monofluorés correspondants (TAB. 4.11). Dans chaque cas, le fluor prédit comme étant le plus déblindé indique la position la plus réactive (la différence de déplacement chimique entre F^a et F^b est supérieure à zéro). Cette prédiction plus précise sur les composés monofluorés est sans doute due au mode de calcul du logiciel plus précis dans le cas des monofluorés que les composés difluorés.

5

Résultats biologiques

Résultats biologiques

L'équipe de Thierry Cresteil à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif sur Yvette, a examiné les propriétés anticancéreuses de nos composés sur plusieurs lignées cellulaires. Il a montré que le composé FL3 présente une cytotoxicité sur les cellules cancéreuses supérieure à celle du rocaglaol (FL1). Ces résultats suggèrent qu'un groupement hydrophobe (en particulier un brome) sur le cycle aromatique en *para* est favorable à l'activité cytotoxique.

Un autre fait remarquable est que FL3 augmente les effets cytotoxiques (c'est-à-dire la faculté à tuer les cellules) de la doxorubicine sur la lignée HL60 (venant d'une tumeur leucémique).

L'équipe de Canan Nebigil à l'ESBS à Illkirch a montré que non seulement les flavaglines ne sont pas toxiques pour le cœur, mais qu'en plus elles protègent les cellules cardiaques de la toxicité à la doxorubicine. Comme pour l'effet anticancéreux, c'est le composé FL3 qui présente les effets cardioprotecteurs les plus prononcés.

FL3 est la première molécule à augmenter l'effet cytotoxique des anthracyclines sur les cellules cancéreuses et à diminuer leurs effets cardiotoxiques. Nous savons que cette cardiotoxicité représente en enjeu majeur de santé publique. La toxicité aiguë, subaiguë et chronique provoquent des dommages graves chez les personnes âgées et surtout chez les enfants [60].

Une drogue comme FL3 pourrait améliorer les traitements faisant appel aux anthracyclines par trois mécanismes différents :

- en augmentant leurs effets anticancéreux
- en diminuant leur cardiotoxicité
- en retardant, grâce aux effets cytostatiques de FL3, l'apparition de la résistance des cellules cancéreuses aux anthracyclines

Flavaglines potentiate the anticancer effects of anthracyclines and alleviate their cardiotoxicity

Ronan Dirr,¹ Gülen Turkeri,¹ Geneviève Aubert,² Thierry Cresteil,² Canan Nebigil,¹ Laurent Désaubry¹

¹ Institut Gilbert Laustriat, LC1-UMR7175, CNRS/Université Louis Pasteur, Illkirch, France and ² Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR 2301, Gif-sur-Yvette, France

Grant support: Association de Recherche contre le Cancer.

Requests for reprints: Laurent Désaubry, Faculté de Pharmacie de Strasbourg, LC1-UMR7175, CNRS/ULP, 74 route du Rhin, BP 24, 67401 Illkirch cedex, France. Phone: (+33)-390-244-141; Fax: (+33)-390-244-310. E-mail: desaubry@chimie.u-strasbg.fr

Running Title: Flavaglines as anticancer and cardioprotective drugs.

Key Words: Flavaglines, rocaglaol, doxorubicin, cardiotoxicity, apoptosis.

Abstract

Flavaglines, exemplified by rocaglaol, constitute a family of natural compounds that display promising anticancer properties. We present therein the first synthetic analogue of rocaglaol displaying an enhanced *in vitro* cytotoxicity, and we also demonstrate that flavaglines may potentiate the efficacy of anthracyclines for the treatment of cancer while decreasing their acute side effect linked to cardiotoxicity. We synthesized racemic rocaglaol (FL1) and its analogues FL2-4 to examine *in vitro* their cytotoxicity on cancer and normal cells. Replacing the 4-methoxyphenyl moiety of rocaglaol by a 4-bromophenyl improved the cytotoxicity on all tested cancer cell lines. This active analogue, FL3, inhibited cell proliferation and viability ($IC_{50} \approx 1$ nM) at doses lower than the parent rocaglaol (FL1) and those of various antitumor agents in many human cancer cell lines. Particularly, FL3 retained its potency in adriamycin-resistant cells compared to sensitive MCF7 cells. HL60 cells accumulated in G2/M phase of the cell cycle and progressively acquired sub-G0-G1 DNA content after 48 h of exposure to FL3, indicating that FL3 induced a mitotic arrest, leading to tumor cell death. Induction of apoptosis was confirmed by TUNEL staining. Concentrations of FL3 that blocked HL60 cells in G2/M phase had a limited effect on caspase 3/7 activities, suggesting that in these cells flavaglines induce cell death via multiple pathways. Moreover, FL3 enhanced doxorubicin cytotoxicity in Hep G2 cells. Flavaglines did not display any cardiotoxic effects in H9c2 cardiomyocytes, but surprisingly protected cardiomyocytes from doxorubicin toxicity. The structural requirements of flavaglines for this cardioprotection were identical to those for cytotoxicity on cancer cells. In H9c2 cardiomyocytes, the most active compound, FL3, inhibited doxorubicin-induced apoptosis in a concentration-dependent manner reaching its maximum at 1 nM. At this concentration, FL3 completely abolished apoptosis of H9c2 cells induced by a 1000 higher concentration of doxorubicin.

FL3 is the first compound that enhances *in vitro* the cytotoxicity of anthracyclines on cancer cells and alleviates their toxicity on cardiomyocytes. These unique properties confirm that flavaglines may have promising future applications in the clinical management of cancer.

Introduction

Flavaglines are a family of natural compounds extracted from Asian plants of the genus *Aglaia* (reviewed in ref 1 and 2). Rocaglamide was the first flavagline isolated by King *et al.* in 1982 on the basis of its potent *in vivo* activity against murine P388 lymphocytic leukaemia (3). Since then, many other flavaglines, such as rocaglaol or silvestrol, have been isolated, mainly by the pharmacognosy laboratories of Kinghorn, Pezzuto and Proksch (1, 2). These cyclopenta[*b*]benzofurans have been shown to inhibit the proliferation of tumor cells in a low nanomolar range, either by cytostatic (4-8) or cytotoxic effects (9-14) depending on the compound and the cell line.

Unlike other anticancer drugs, flavaglines are extremely effective in cancer cell lines (included NCI cell line panel) (4-15) without displaying any significant toxicity on normal cells (such as human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) (16), intestinal epithelial cell line IEC18 (8), normal peripheral blood lymphocytes and bone marrow stem cells (13)). Moreover, these compounds do not induce any loss of body weight or any other sign of toxicity in mice (4).

Although their molecular mode of action is not known, it has been established that flavaglines potently inhibit the synthesis of protein but not of DNA and RNA, suggesting that their cytostatic properties involve *inhibition of protein synthesis* in several cancer cell lines (4, 6, 7). This inhibition occurs at concentrations far below those of actinomycin D or cycloheximide, two well-known inhibitors of protein synthesis. Marian and coll have recently reported that after a 2-hour exposure, flavaglines strongly activate the stress-response mitogen-activated protein kinase p38 in SW480 colorectal tumor cell line (8). This activation of p38 was also found by Li-Weber in human leukaemia cells (13). Like many other anticancer drugs, flavaglines induce apoptosis via the intrinsic (mitochondrial) pathway (13, 14).

Pezzuto and coll. have shown that a rocaglate derivative delays for 23 days the growth of a human breast cancer cell line (BC1) in athymic mice (4). Similarly, NCI scientists also reported that rocaglamide delayed the growth of mammary adenocarcinoma CD8F1 tumors implanted in CD8F1 mice and P388 leukemia tumors in CD2F1 mice (15). Because the tumors were not totally eradicated, this investigation was not pursued (17). However, within the last decade, newly designed preclinical and clinical trials allowed the development of cytostatic drugs (e.g. gleevec, herceptin,

tamoxifen, retinoic acid) (18). It is currently accepted that drugs may produce no regression of tumor masses, and yet improve the reduction in symptoms, the amelioration of acute and chronic side-effect due to chemotherapy and finally increase the life span of cancer patients. Flavaglines could therefore find very promising use in association with other anticancer agents, even though their pharmacological profile is deeply different from those of classical cytotoxics currently used in clinics.

The unique biological profile of flavaglines has attracted considerable interest these last ten years, but all the studies relative to their structure-activity relationships were limited to compounds extracted from *Aglaia* species. The specificity of flavaglines cytotoxicity toward cancer cells coupled to a unique array of biological activity and an unknown mode of action prompted us to pursue the exploration of their structure-activity relationships and their therapeutic potential in the treatments of cancer. We describe therein the first synthetic analogue of rocaglaol displaying an enhanced *in vitro* cytotoxicity compared to the parent natural compound, and we present also evidence that flavaglines may potentiate the efficacy of anthracyclines for the treatment of cancer while decreasing their acute side effect linked to cardiotoxicity.

Results

Synthesis of rocaglaol analogues FL1-4.

The structural requirements for the antiproliferative capacity tested upon cancer cell lines were so far limited to flavaglines extracted from plants. To examine the substitution effects on the two aryl moieties, we synthesized racemic rocaglaol (FL1) and its analogues (FL2-4) by the approach developed by Dobler and collaborators (19) (Fig. 1).

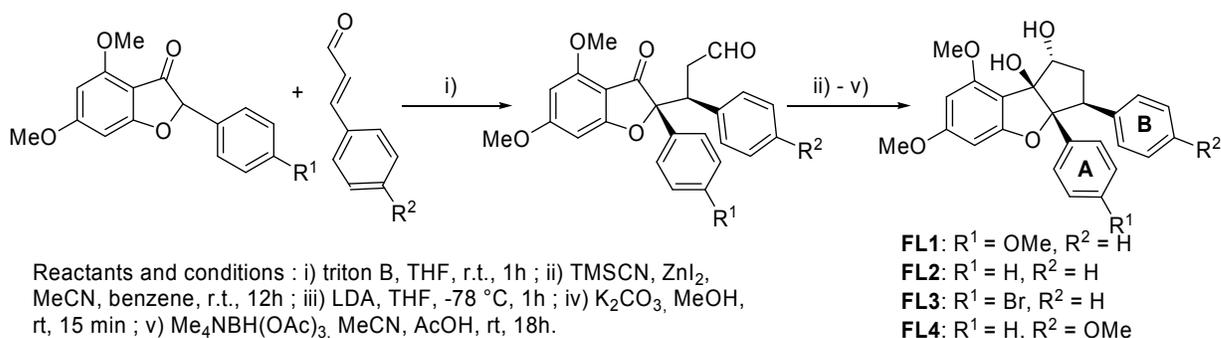


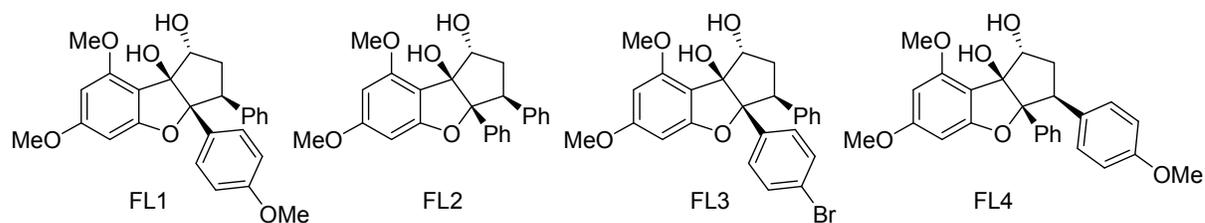
Figure 1. Synthesis of racemic rocaglaol (FL1) and its analogues (FL2-4).

Effect of flavagline analogues FL1-4 on human cancer cell viability

The effect of rocaglaol and its analogues was determined on human cancer cell lines by MTS assay after a 72 h treatment. As shown in table 1, FL1 (racemic rocaglaol) reduced the cell proliferation and viability more effectively than the anticancer drug doxorubicin on a panel of human cancer cell lines. Effects were observed in the low nanomolar range. Removing the methoxy group present on ring A decreased potency more than 1 000 times (compound FL2). Conversely, the replacement of the methoxy group on ring A by a bromine atom improved the cytotoxicity on all these cancer cell lines (compound FL3). The rank of activity (H << MeO < Br) suggests a preference for an hydrophobic substituent in the para position of ring A. Introducing a methoxy on the para position of ring B was detrimental for the cytotoxicity (compare FL4 with FL2).

Interestingly, the cytotoxic effect of FL1 and FL3 was retained in cell lines expressing P-gp (MDR1) since the IC₅₀ measured in HCT15 and MCF7R was similar to those measured in their no P-gp expressing counterparts HCT116 and MCF7 cell lines. This was further confirmed by the direct measurement of drug efflux from MCF7R (NCI/ADR-RES) cells in the presence of 0.1 to 1 μM FL1-4: none of the flavagline compounds affected the efflux of rhodamine 123 from cells, demonstrating the lack of interaction between flavaglines and drug efflux pumps. This is consistent with the IC₅₀ measured in cell lines expressing P-gp.

Table 1: Inhibition of cell proliferation by flavaglines FL1-4 on various human cancer cell lines (IC₅₀, nM).



Cell lines	FL1	FL2	FL3	FL4	Doxorubicin
KB	2	2500	<1	>10000	1
MCF7	4	10000	1	NI	12
MCF7R	4	10000	<1	>10000	58
HCT116	6	6000	<1	>10000	6
HCT15	6	8000	1	NI	81
HepG2	70	>10000	4	NI	240
HL60	3	6000	<1	>10000	13

Time- and dose-dependent effects of flavaglines on growth arrest and induction of apoptosis in HL60 cells

To investigate the effects of flavaglines on cell cycle phases and apoptosis, HL60 cancer cells were treated for 24 or 48 h in a medium containing varying concentrations of FL1 and FL3. A similar experiment was performed with 20 μM doxorubicin as a positive control. DNA content was determined by flow cytometry of PI-stained cells (Fig. 2). By 24 h, cell cycle was not modified by FL1 or FL3 (data not shown). However, incubation of HL60 cells for 48 h with FL1 (200 nM) or FL3 (20 nM) resulted in the accumulation of cells in the G2/M phase of the cell cycle. Note that treatment of cells with 1% DMSO alone (vehicle control) for 48 h had no effect on cell cycle profile compared with untreated controls (data not shown).

An increase in the percentage of total cells in the sub-G0-G1 peak, characteristic of apoptotic cells, was observed progressively after 48 hours with both FL1 and FL3. These results strongly suggest that flavaglines induced a mitotic arrest, leading to tumor cell death.

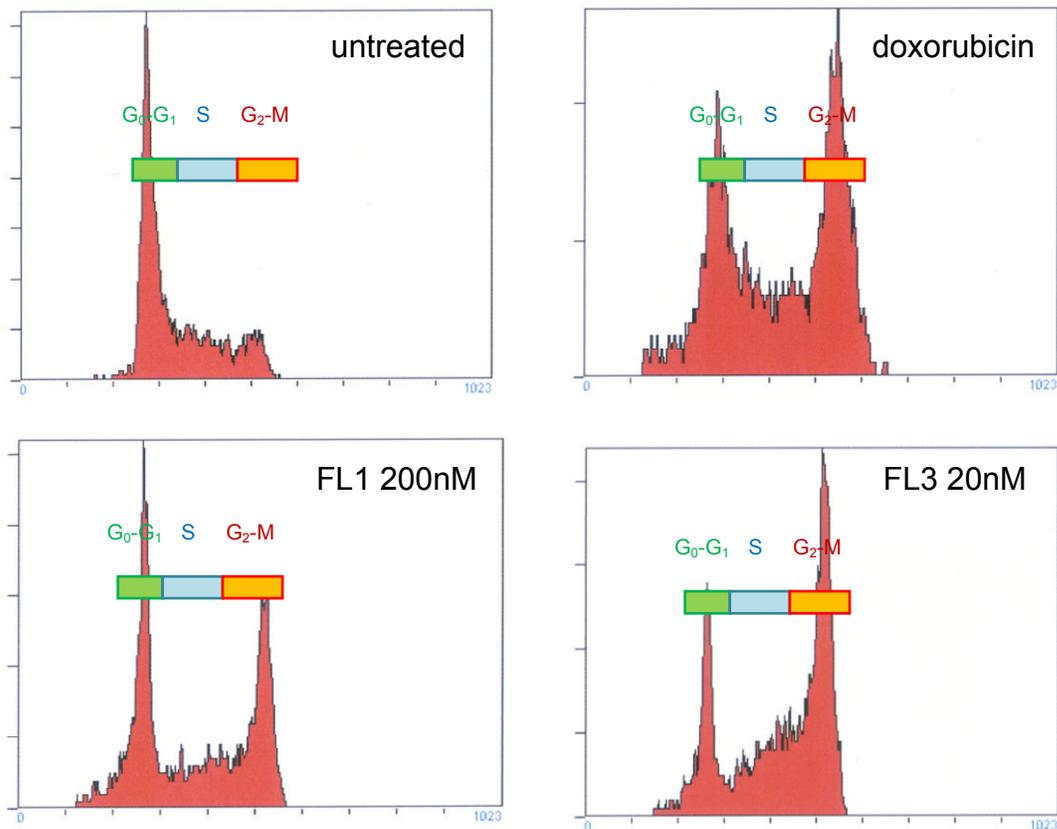


Figure 2. Blockade of HL60 cell cycle progression by FL1 and FL3. HL60 cells were treated with doxorubicin, FL1 and FL3 at a dose corresponding to 10 times the IC₅₀ for 48 hr. Cells were stained with propidium iodide and the cell cycle distribution was determined using flow cytometry.

Involvement of caspases 3/7 in FL1 and FL3-induced apoptosis in HL60 cells.

To examine the cell death mechanism in cancer cells, we investigated the effect of flavaglines on the activation of caspases 3, 7, 8 and 9 in HL60 cells. As shown in Fig. 3, a 48 h treatment with 10 nM FL3 weakly but significantly induced caspase 3/7 activity as compared to doxorubicin-induced caspase activity. 1 μ M doxorubicin increased caspase 3/7 activity by 14 fold in HL60 cells. As expected, FL1 required a higher concentration to activate caspase 3/7 activity. In contrast, no cleavage of the upstream caspase cascade precursors (caspases 8 and 9) was detected after FL3 treatment in the same cells (data not shown). Interestingly, neither FL1 nor FL3 significantly activated caspases 3/7 in a concentration-dependent manner but showed a maximum at 100 and 10 nM respectively. These results suggest that the weak activation of

caspses 3/7 could result from an indirect effect of flavaglines on the cellular machinery.

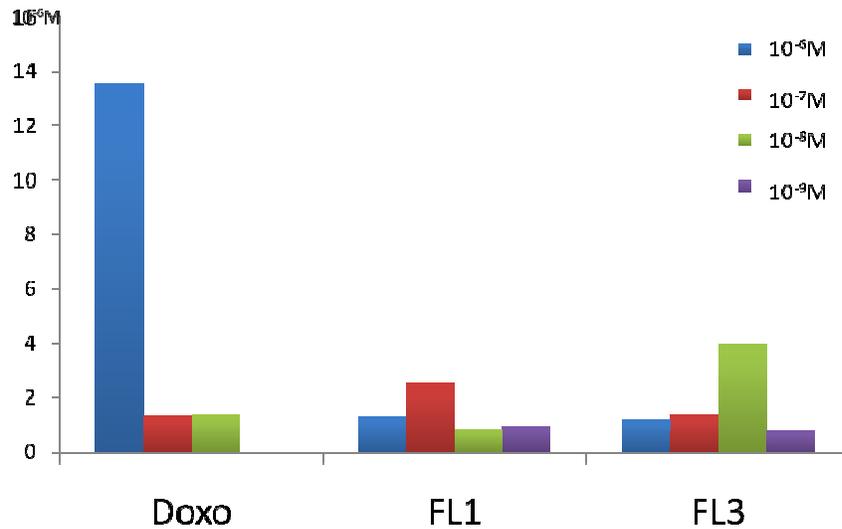


Figure 3. Activation of caspases 3/7 by doxorubicin, FL1 and FL3 (10^{-9} - 10^{-6} M) in HL60 cells.

Flavaglines potentiate doxorubicin cytotoxicity

Flavaglines have been shown to sensitize therapy-resistant leukemic T cells to apoptosis induced by $\text{TNF}\alpha$, cisplatin, and γ -irradiation (20), but their possible potentiation effects upon anthracycline-induced cytotoxicity has not been investigated yet. Because of the critical need to develop efficient therapies of hepatocellular carcinoma (21), we selected HepG2 cells to investigate whether FL1 and FL3 could potentiate doxorubicin-induced apoptosis. Note that these slowly growing cells display a low sensitivity toward clinically used anticancer drugs. Gratifyingly, both FL1 and FL3 effectively enhanced doxorubicin cytotoxicity (Fig. 4). Flavaglines and doxorubicin were more cytotoxic when they were associated, than when they were tested alone. As expected, this enhancement was more pronounced with FL3 than FL1.

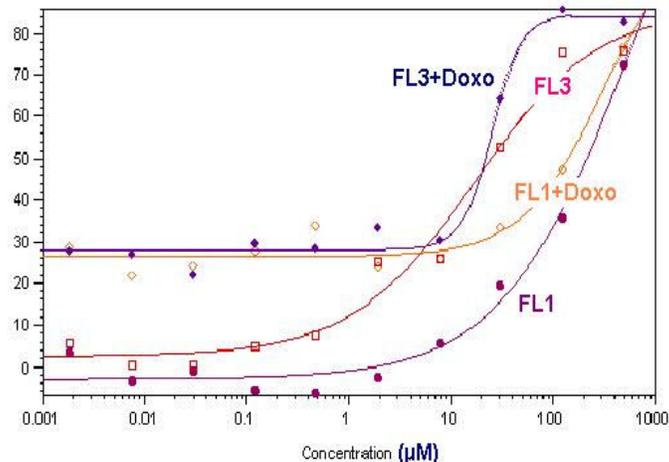


Figure 4. Inhibition of cell proliferation of HepG2 cells exposed to FL1 and FL3 with or without 150 nM doxorubicin.

Flavaglines are not cardiotoxic

Most of anticancer drugs, such as cisplatin, gleevec and herceptin are cardiotoxic (22). This cardiotoxicity is even a major limitation to the use of anthracyclines in clinics (23, 24). This prompted us to investigate whether flavaglines are cardiotoxic in H9c2 cardiomyoblast cell lines. These myoblasts derived from rat heart represent a classical *in vitro* model of cardiotoxicity (25). H9c2 cells were treated with FL1 and FL3 or their vehicle for 16 h and then labeled with annexin and PI for FACS analysis. Remarkably, incubation of the H9C2 cells with different concentrations of flavagline for 14 to 24h did not alter the apoptotic cell number as compared to the vehicle treatment, indicating that flavaglines do not display any advert sign of apoptosis in H9c2 cardiomyocytes (Fig. 5).

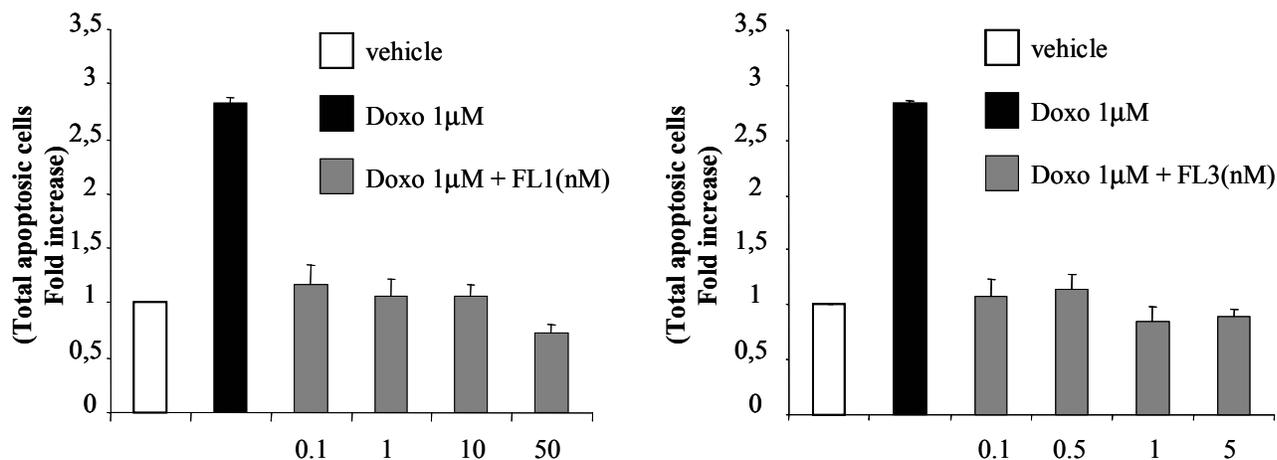


Figure 5. Neither FL1 nor FL3 induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes. Increase of total apoptosis relative to the vehicle.

Flavaglines alleviate doxorubicin cardiotoxicity

The lack of cardiotoxicity demonstrated by flavaglines prompted us to investigate whether FL1 and FL3 could alter the apoptosis induced by doxorubicin in cardiomyocytes. Thus, apoptosis was induced in H9c2 cells by doxorubicin and detected by FACS analysis after labeling the cells with annexin and PI. Incubation of the cells with 1 μ M doxorubicin for 14h induced 32% apoptosis (total apoptotic cells). Excitingly, preincubation of H9c2 cells with different concentrations of flavaglines significantly reduced the apoptosis induced by doxorubicin (Fig. 6A-B).

The rank of cardioprotection by flavaglines in H9C2 cardiomyocytes was similar to the one observed for their cytotoxicity on cancer cells: FL4 < FL2 << FL1 < FL3. The most active compound, FL3, inhibited doxorubicin-induced apoptosis in a concentration-dependent manner reaching its maximum at 1 nM. At this concentration, FL3 diminished by 70 % the apoptosis induced by 1 μ M doxorubicin.

Next, we investigated the cardioprotection mechanism of flavaglines in H9C2 cells. FL3 reduced doxorubicin-mediated caspase-3 activity as shown in western blot analysis using an antibody specific for the active form of caspase 3. H9c2 cardiomyocytes incubated for 14h with 1 μ M doxorubicin plus 1 nM FL3 failed to activate the cleavage of procaspase 3 in caspase 3 (Fig. 6 C-D).

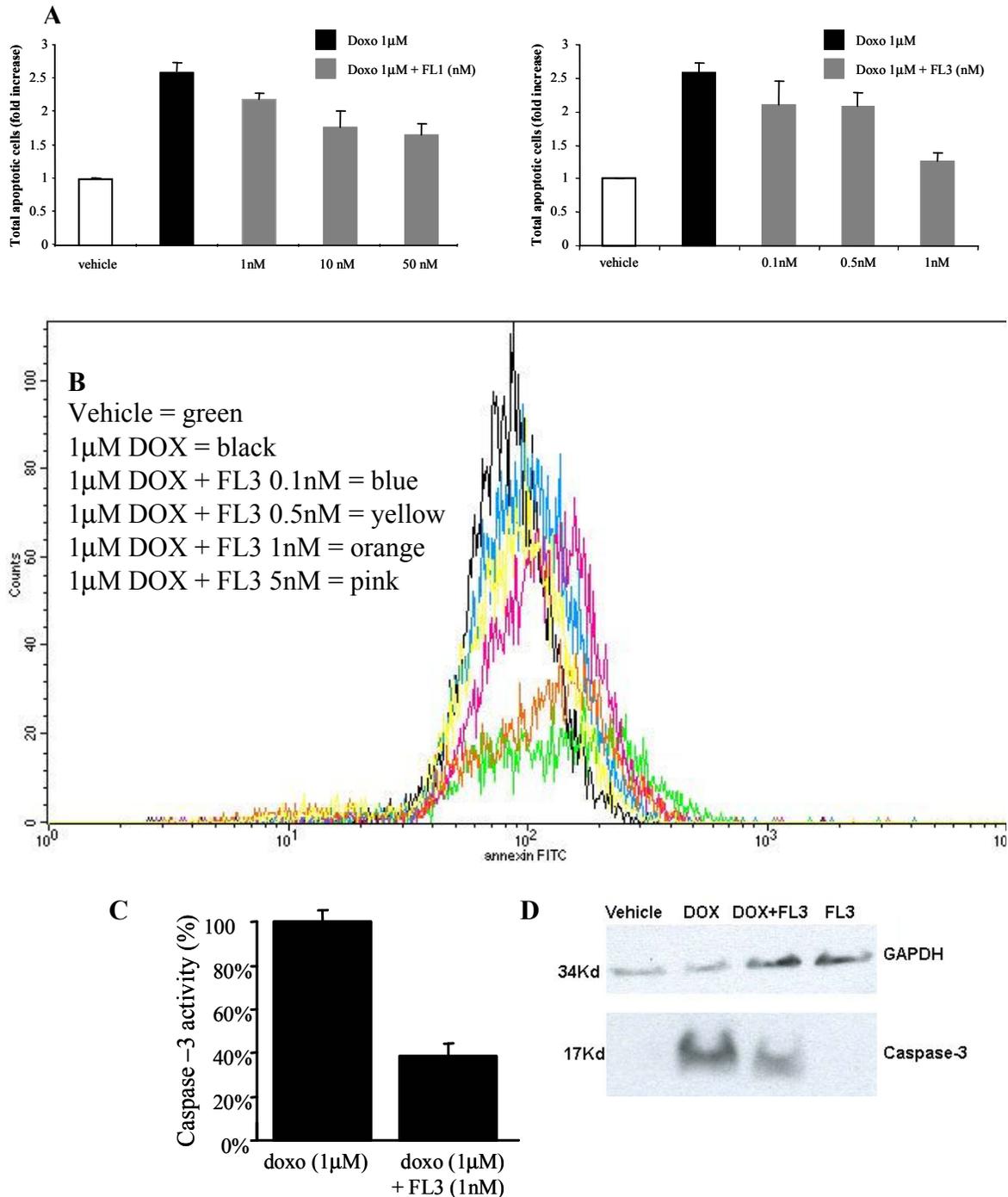


Figure 6. Protection of flavaglines FL1-3 against apoptosis induced by doxorubicin in H9c2 cells. A. Total apoptosis relative to the vehicle. B. Representative illustration of the cytoprotective effect of FL3. Early and late apoptosis was measured by FACS analysis of cells stained with fluorescein-labeled annexinV and PI. Cells were exposed to FL3 or its vehicle for 6 h before to be treated with 1 µM doxorubicin for 14h. C and D. Inhibition of doxorubicin-induced caspase-3 activation by FL3 (1 nM) in H9c2 cells (Western blot of caspase 3).

Discussion

Because of the difficulties encountered in the synthesis of flavaglines, structure-activity studies have been so far confined to compounds extracted from plants. Our studies, however, have revealed important features pertinent for the design of analogues that display enhanced pharmacological properties. Flavaglines even potentiate doxorubicin-induced toxicity in HepG2 cells. Additionally not only flavaglines do not induce cardiotoxicity in cardiomyocytes, but surprisingly, they also prevent doxorubicin-mediated cardiotoxicity.

All previously reported structure-activity relationships were performed with natural flavaglines. Modifications of the configuration of substituent at C-1, C-2, C-3 and C-3a positions and methylation of the OH group at C-1 abolish the cytostatic/cytotoxic activity, while the substitution at C-2 by esters or amides group is well tolerated (a more exhaustive presentation of the structure-activity relationships is reviewed in ref 1 and 2). Our present study extends this knowledge by showing that replacement of the electron-donating methoxy on ring A by a more lipophilic bromide significantly improves the cytotoxic potential. The cognate compound, FL3 displays a cytotoxicity that is much more pronounced than those of doxorubicin, taxol or cisplatin on a majority of human cancer cell lines.

Except for silvestrol and episilvestrol that have the peculiarity to be substituted by a complex dioxanyl ring, flavaglines are generally considered to be cytostatic rather than cytotoxic (4-8). However, here we found that flavaglines display a strong cytotoxicity on many cancer cell lines. We showed that FL1 and FL3 block the cell cycle in phase G₂/M, which is consistent with the observations reported earlier from other laboratories that flavaglines cause dose-dependent G₂/M phase arrest of various cancerous cell lines (7, 8, 14). This G₂/M cell cycle arrest is associated with the intrinsic apoptosis pathway and is induced by many other clinically used cytotoxic drugs (26).

The weak induction of caspases 3/7 and the absence of effect on caspases 8 and 9 by FL1 and FL3 in HL60 cells is reminiscent of Kinghorn and Marian's observation that natural flavaglines silvestrol and aglaiastatin induce apoptosis without activating caspase-3 in LNCap and SW480 cells (8, 9). On the other hand, Li-Weber recently reported that rocaglamide induces caspases 2, 3, 8 and 9 and triggers apoptosis through the intrinsic pathway in several leukemia cell lines isolated from

patients (13). Likewise, Swanson showed that rocaglaol (non-racemic FL1) increased the level of cleaved caspase-7 and induced the intrinsic apoptotic pathway in LNCap (14). Taken together, these data indicate that flavaglines block proliferation and induce cell death via multiple pathways depending on the tested cell type and the structure of the flavagline.

The enhancement of doxorubicin cytotoxicity by FL1 and FL3 in HepG2 cells is reminiscent of Stockwell's recent report that other inhibitors of protein synthesis (cycloheximide, emetine, and dihydroglycorine) also potentiate doxorubicin's lethality by an unknown mechanism (27).

We also provided the first evidence that flavaglines protect cardiomyocytes (e.g. non-cancerous cells) against apoptosis induced by doxorubicin. Albeit anthracyclines are highly potent antineoplastic agents, their usefulness is limited by the appearance of resistance and by their cardiotoxicity (23, 24). This toxicity is exacerbated after heart γ -ray irradiation, during chemotherapy combinations and also in children. Thus, flavaglines are the first compounds to display a dual effect by increasing the apoptotic potential of anthracyclines in cancer tissues while alleviating their cardiotoxicity. This is puzzling from a mechanistic point of view and is of paramount importance in clinic.

Many studies showed that flavaglines are cytostatic or cytotoxic on *all* cancer cell lines, which suggest that the molecular target of these drugs is ubiquitous. Now, we show that flavaglines promote survival in cardiomyocytes. All together, these observations suggest that binding of flavaglines to their targets affect a fundamental cellular pathway whose downstream effects lead to growth arrest or cell death in cancer cells, and to survival in cardiomyocytes.

The benefit of flavaglines to current anticancer treatment might be triple: 1) flavaglines could enhance the tumoricide effects of currently used anticancer agents; 2) they could alleviate some of the adverse effects of these agents, especially the cardiac ones; 3) in virtue of their cytostatic effects, the association of flavaglines to other anticancer drugs may also be beneficial, as resistance evolution may be delayed. A drug with all these attributes would greatly improve current treatments.

References

- 1 Kim S, Salim AA, Swanson SM, Kinghorn AD. Potential of cyclopenta[*b*]benzofurans from *Aglaia* species in cancer chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2006;6:319-45.
- 2 Proksch P, Edrada RA, Ebel R, Bohnenstengel F, Nugroho BW. Chemistry and biological activity of rocaglamide derivatives and related compounds in *Aglaia* species (Meliaceae). *Curr Org Chem* 2001;5:923–38.
- 3 King M.L., Chiang C.C., Ling H.C., Fujita E., Ochiai M., McPhail A.T. X-Ray crystal structure of rocaglamide, a novel antileukemic 1H-cyclopenta[*b*]benzofuran from *Aglaia elliptifolia*. *Chem Commun* 1982;1150-51.
- 4 Lee S.K., Cui, B., Mehta R.R., Kinghorn A. D., Pezzuto J.M. Cytostatic mechanism and antitumor potential of novel 1H-cyclopenta[*b*]benzofuran lignans isolated from *Aglaia elliptica*. *Chem Biol Interact* 1998;115:215-228.
- 5 Bohnenstengel FI, Steube KG, Meyer C, et al. Structure activity relationships of antiproliferative rocaglamide derivatives from *Aglaia* species (Meliaceae). *Z Naturforsch [C]* 1999;54:55-60.
- 6 Ohse T, Ohba S, Yamamoto T, Koyano T, Umezawa K. Cyclopentabenzofuran lignan protein synthesis inhibitors from *Aglaia odorata*. *J Nat Prod* 1996;59:650-652.
- 7 Bohnenstengel FI, Steube KG, Meyer C, Quentmeier H, Nugroho BW, Proksch P. 1H-cyclopenta[*b*]benzofuran lignans from *Aglaia* species inhibit cell proliferation and alter cell cycle distribution in human monocytic leukemia cell lines. *Z Naturforsch [C]* 1999;54:1075-1083.
- 8 Hausott B, Greger H, Marian B. Flavaglines: a group of efficient growth inhibitors block cell cycle progression and induce apoptosis in colorectal cancer cells. *Int J Cancer* 2004;109:933-940.
- 9 Kim S, Hwang BY, Su BN, et al. Silvestrol, a potential anticancer rocaglate derivative from *Aglaia foveolata*, induces apoptosis in LNCaP cells through the mitochondrial/apoptosome pathway without activation of executioner caspase-3 or -7. *Anticancer Res* 2007;27:2175-83.
- 10 Wang S-K, Duh Chang-Y. Cytotoxic cyclopenta[*b*]benzofuran derivatives from the stem bark of *Aglaia formosana*. *Planta Medica* 2001, 67: 555-557.

- 11 Cui B, Chai H, Santisuk T, et al. Novel cytotoxic 1H-cyclopenta[b]benzofuran lignans from *Aglaia elliptica*. *Tetrahedron* 1997;53:17625-17632.
- 12 Wu TS, Liou MJ, Kuoh CS, Teng CM, Nagao T, Lee KH. Cytotoxic and antiplatelet aggregation principles from *Aglaia elliptifolia* *J Nat Prod* 1997;60:606-608.
- 13 Zhu JY, Lavrik IN, Mahlknecht U, et al. The traditional Chinese herbal compound rocaglamide preferentially induces apoptosis in leukemia cells by modulation of mitogen-activated protein kinase activities. *Int J Cancer* 2007;121:1839-46.
- 14 Mi Q, Su BN, Chai H, et al. Rocaglaol induces apoptosis and cell cycle arrest in LNCaP cells. *Anticancer Research* 2006, 26:947-952.
- 15 <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/assay/assay.cgi?q=cids&qstatus=done&reqid=854522230955921318>
- 16 Su BN, Chai H, Mi Q, et al. Activity-guided isolation of cytotoxic constituents from the bark of *Aglaia crassinervia* collected in Indonesia. *Bioorg Med Chem.* 2006;14:960 -72.
- 17 Personal communication, Dr. Daniel Zaharevitz (Chief, Information Technology Branch, DTP, NCI, Bethesda)
- 18 Millar AW, Lynch KP. Rethinking clinical trials for cytostatic drugs. *Nature Reviews Cancer* 2003;3:540-5459.
- 19 Dobler, MR Bruce I, Cederbaum F, et al. Total synthesis of (\pm)-rocaglamide and some aryl analogues, *Tetrahedron Lett.* 2001;42: 8281-8284.
- 20 Baumann B, Bohnenstengel F, Siegmund D, et al. Rocaglamide derivatives are potent inhibitors of NF-kappa B activation in T-cells. *J Biol Chem* 2002;277:44791-800.
- 21 Levin B., Amos C. Therapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332:1294-6.
- 22 Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22:263-302.
- 23 Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004; 56: 185-229.
- 24 Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabro R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs.* 2005;7:67-76.

- 25 Ekhterae D, Lin Z, Lundberg MS, Crow MT, Brosius FC 3rd, Núñez G. ARC inhibits cytochrome c release from mitochondria and protects against hypoxia-induced apoptosis in heart-derived H9c2 cells. *Circ Res.* 1999;85:e70-7.
- 26 Kin R. Recent advances in understanding the cell death pathways activated by anticancer therapy. *Cancer* 2005;103:1551-60.
- 27 Smukste I, Bhalala O, Persico M, Stockwell BR. Using small molecules to overcome drug resistance induced by a viral oncogene *Cancer Cell* 2006;9:133–146.

6

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Toutes les études de relation structure-activité avec des produits naturels extraits de plantes sont limitées aux molécules présentes dans la nature. Des collaborations avec des laboratoires de pharmacognosies sont nécessaires. L'étude pharmacologique des flavaglines a été limitée par leur disponibilité.

Notre travail est le premier à porter sur la pharmacochimie des flavaglines en milieu académique (les études effectuées en milieu industriel n'ont donné lieu à aucune publication autres que des brevets où l'essentiel des informations restent obscures).

Sur le plan chimique nous avons synthétisé le rocaglaol de façon racémique et trois de ses analogues (FIG. 6.1).

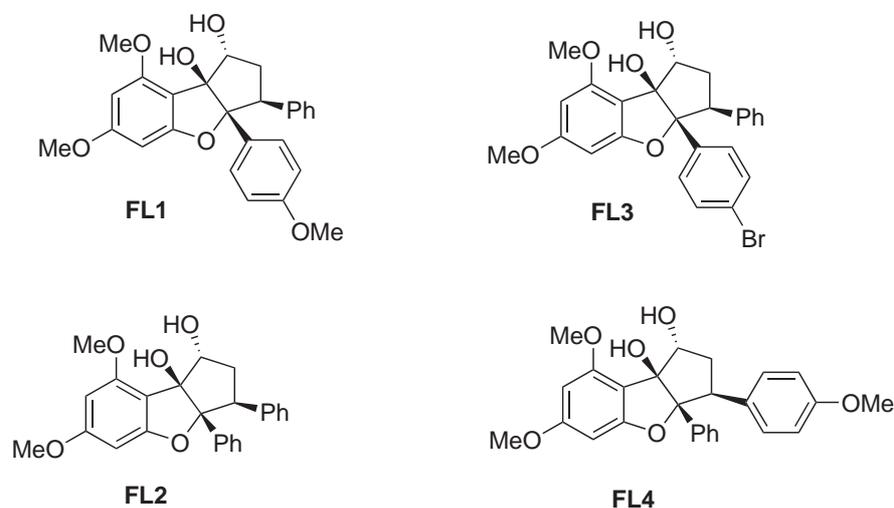


FIG. 6.1 – Flavaglines synthétisées au cours de nos travaux

Nous avons mis au point une nouvelle réaction permettant la substitution nucléophile aromatique régiosélective de dérivés difluorobenzènes asymétriques par différents alcoo-lates, et ce, dans des conditions douces et avec une très bonne sélectivité.

Sur le plan pharmacologique nous avons identifié un composé plus cytotoxique que le rocaglaol (produit naturel). Nous avons montré que ce composé augmentait la cytotoxicité de la doxorubicine et surtout qu'il protégeait les cardiomyocytes de l'apoptose induite par la doxorubicine.

Le composé FL3, **36** est le premier composé qui augmente *in vitro* la cytotoxicité des anthracyclines sur des cellules cancéreuses et diminue leur toxicité sur les cardiomyocytes. Ces propriétés uniques confirment que les flavaglines peuvent avoir de futures applications dans la gestion clinique du cancer.

Il reste à accomplir les études suivantes : voir la potentialité de ce composé dans différents modèles de cancers, déterminer la cardioprotection *in vivo*, déterminer l'action anticancéreuse *in vivo*, vérifier l'action de ce composé sur des affections liées à l'inflammation *in vitro* et *in vivo* (Alzheimer, arthrite, maladie de Crohn). Il reste encore à déterminer ces requis structuraux pour les différentes activités.

Il est également important de conjuguer une flavagline à une matrice de chromatographie d'affinité pour identifier la ou les cibles moléculaires de ces composés.

A

Partie Expérimentale

A.1 Solvants et réactifs

Les solvants anhydres utilisés ont été préparés par distillation sous argon, en présence de leur agent déshydratant respectif :

- Acétonitrile — CaH_2
- Dichlorométhane — CaH_2
- Éther — CaH_2
- THF — sodium/benzophénone

Les autres solvants et co-solvants anhydres ont été préparés à partir de solvants commerciaux de qualité CLHP par addition de tamis moléculaire activé (TM 4Å) :

- Acétate d'éthyle
- Benzène
- Chloroforme
- DMF
- DMSO
- Éthanol
- Méthanol
- Pyridine
- Tétrachlorure de carbone
- Toluène
- Triéthylamine

Les produits commerciaux ont été utilisés sans aucune purification à l'exception des composés suivants :

- Alcool benzylique : distillation sous vide
- Diéthylamine : distillation à pression atmosphérique
- Oxychlorure de phosphore : distillation sous vide

A.2 Matériel et méthodes

A.2.1 Chromatographie

L'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince de silice (CCM Merck DC PLatten Kieselgel 60F254). La révélation des plaques a été effectuée par illumination ultraviolette à 254 ou 365 nm, puis par pulvérisation d'un révélateur (acide phosphomolybdique, vanilline) suivi d'un chauffage à 200°C, ou par exposition de la plaque à des vapeurs d'iode.

Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées en employant la silice Merck (Kieselgel 60, 40-60 m, 230-400 mesh ASTM). Le système d'élution est précisé pour chaque purification.

A.2.2 Spectroscopie infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre (Nicolet 380 avec ATR). Les échantillons ont été déposés, soit directement sur l'appareil sous forme solide, soit en solution dans du chloroforme ou de l'acétone déposée et séchée sur l'appareil. Tous les spectres effectués ont été précédés d'un spectre blanc. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .

A.2.3 Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur des appareils Brüker WP-200 SY, équipé d'une sonde $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ 5 mm (Dual) pour le proton (fréquence d'irradiation : 200 MHz) et pour le carbone 13 (fréquence d'irradiation : 50 MHz), d'une sonde $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ 5 mm (Dual) pour le fluor 19 (fréquence d'irradiation : 188 MHz), et Brüker DPX 300 (300 MHz), équipé d'une sonde $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ 5 mm (Dual) pour le proton (fréquence d'irradiation : 300 MHz) et pour le carbone 13 (fréquence d'irradiation : 75 MHz). Les spectres ^{13}C ont été découplés du proton pendant l'acquisition. Les paramètres utilisés pour le proton permettent d'obtenir des informations quantitatives par intégration des différents pics.

A.2.3.1 Références

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par millions (ppm) par rapport à la référence standard (TMS) pour le noyau considéré :

Partie Expérimentale

- Proton (TMS à 0,00 ppm)
- Carbone 13 (TMS à 0,00 ppm)
- Fluor 19 (CFCl₃ à 0,00 ppm)

Dans la majorité des cas, une référence secondaire dont le déplacement chimique est connu est utilisée à la place de la référence standard (*TAB. A.1*).

Noyau	Solvant	Références	Déplacements chimiques (ppm)
¹ H	CDCl ₃	CHCl ₃	7,26
	CD ₃ OD	CD ₂ HOD	3,31
	DMSO - <i>d6</i>	CD ₂ H ₂ SOCD ₃	2,50
	D ₂ O	HDO	4,63
¹³ C	CDCl ₃	CHCl ₃	77,00
	CD ₃ OD	CD ₃ OD	49,00
	DMSO - <i>d6</i>	CD ₃ SOCD ₃	39,70
	D ₂ O	tert-butanol interne	70,30 et 30,20
¹⁹ F	Tous	CFCl ₃	0,00

TAB. A.1 – Référence secondaire des déplacements chimiques

A.2.3.2 Système de spins

Pour les systèmes de spins du premier ordre, les déplacements chimiques et les constantes de couplage J (exprimés en Hz) ont été lus directement sur le spectre. La description des spectres utilise les abréviations suivantes :

s : singulet quint : quintuplet
d : doublet sext : sextuplet
t : triplet hep : heptuplet
qua : quadruplet m : multiplet

Les systèmes de spins, les déplacements chimiques réels et les constantes de couplage ont été calculés à l'aide de logiciels dédiés (MestRe-C 4.7 et NMRnotebook 2.0).

Les attributions des signaux des spectres ont été effectuées, dans la mesure du possible, par comparaison aux données de la littérature, ou à des molécules de structures voisines ou encore grâce à des expériences complémentaires (DEPT135, COSY, HMBC, HMQC...).

Les spectres ^{13}C de base correspondent à des expériences C13CPD, des expériences découplées du proton.

La numérotation des atomes d'un composé donné n'est pas forcément liée à la nomenclature de celui-ci, mais se réfère à l'exploitation des spectres de RMN. Pour les spectres de RMN du proton, le numéro attribué à un proton correspond au numéro du carbone qui le porte (par ex. protons H_2 portés par C_2)

A.2.4 Spectrométrie de masse

Les différents spectres de masses utilisés ont une LCMS 1200 SLMSD agilent (ESI/APCI, simple quadripôle), une GCMS GCMS5975 agilent (IE, simple quadripôle) et une HRMS micrOTOF-Q 87 agilent (GSI, Q-Tof).

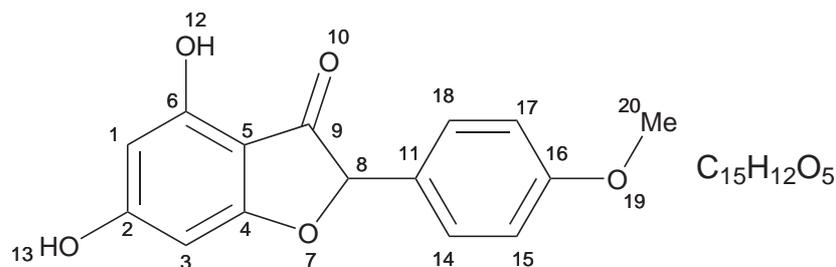
A.2.5 Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés en tubes capillaires à l'aide d'un appareil Stuart Scientific (Melting Point SMP1).

A.3 Modes opératoires et analyses

A.3.1 Les flavaglines

25 — 4,6-dihydroxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3(2H)-one



– MODE OPERATOIRE

Produit récupéré chez le Dr. Dobler

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.25$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN 1H (CD_3OD , 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.22 et 6.91 (4H, AA'BB', $J = 8.86$ Hz, $H_{14,15,17,18}$) ; 6.02 (1H, d, $J = 1.77$ Hz, H_3) ; 5.93 (1H, d, $J = 1.79$ Hz, H_1) ; 5.43 (1H, s, H_8) ; 3.77 (3H, s, H_{20}).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) :

δ (ppm) : 196.79 (C_9) ; 169.79 (C_4) ; 162.44 (C_6) ; 160.58 (C_2) ; 158.91 (C_{16}) ; 128.11 ($C_{14,18}$) ; 127.58 (C_{13}) ; 114.13 ($C_{15,17}$) ; 102.19 (C_5) ; 96.54 (C_1) ; 90.38 (C_3) ; 87.03 (C_8) ; 54.75 (C_{20}).

IR :

ν/cm^{-1} : 3152 ; 2837 ; 1597 ; 1512 ; 1154 ; 828.

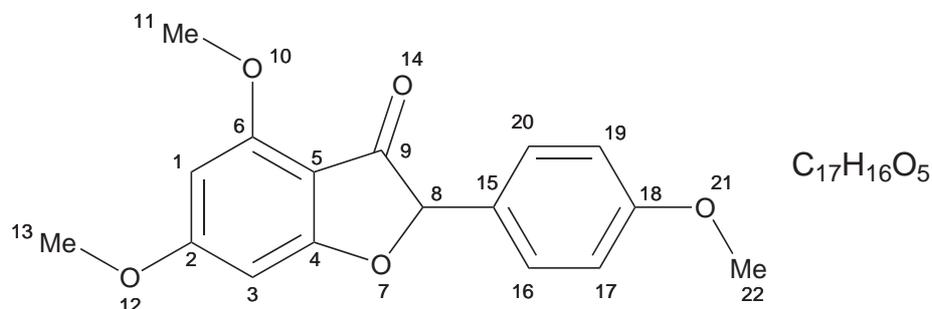
SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $C_{15}H_{12}Li_1O_5$: 279.0845 ; masse trouvée : 279.0839 (3.33 ppm).

Point de fusion

littérature : 188–192 °C [31] ; trouvé : 189–190 °C .

11 — 4,6-diméthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3(2H)-one



– MODE OPERATOIRE

À une suspension désoxygénée de carbonate de potassium (60,5 g, 438 mmol) et de diméthyle sulfate (55,2 g, 438 mmol) dans de l'acétone sec (250 mL) sous argon, a été additionnée la benzofuranone **25** (20 g, 73 mmol) dans de l'acétone désoxygénée (250 mL) via une canule. Le mélange a été chauffé à reflux sous argon pendant 30 min, du méthanol (80 mL) a été additionné puis le mélange a été chauffé 1 h. de plus. Le mélange rouge obtenu a été concentré en huile à l'aide d'un évaporateur rotatif, puis du méthanol (300 mL) a été additionné. La solution claire résultante a été chauffée sous agitation vigoureuse, ensuite une solution aqueuse à 5 % d'HCl (220 mL) a été ajoutée goutte à goutte, à travers le condenseur, à une vitesse assez lente pour maintenir la solution limpide, le reflux a été maintenu 3 h. La solution a été laissée revenir à température ambiante, en maintenant une forte agitation durant le temps que le produit précipite. La filtration et le séchage sous vide ont donné un solide blanc (13,9 g, 63 %).

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.30$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 6.88 et 7.29 (4H, AA'BB', $J = 8.9$ Hz, $H_{16,17,19,20}$); 6.21 (1H, d, $J = 1.81$ Hz, H_3); 6.03 (1H, d, $J = 1.80$ Hz, H_1); 5.42 (1H, s, H_8); 3.89 (3H, s, H_{11}); 3.87 (3H, s, H_{13}); 3.78 (3H, s, H_{22}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) :

Partie Expérimentale

δ (ppm) : 194.85 (C₉); 175.94 (C₂); 170.04 (C₄); 160.01 (C₆); 159.39 (C₁₈); 128.05 (C₁₅); 126.73 (C_{16,20}); 114.19 (C_{17,19}); 103.95 (C₅); 93.18 (C₈); 88.83 (C₁); 86.68 (C₃); 56.05 (C₁₁); 55.33 (C₁₃); 55.20 (C₂₂).

IR :

ν/cm^{-1} : 2943; 2839; 1701; 1612; 1593; 1216; 1155; 1103.

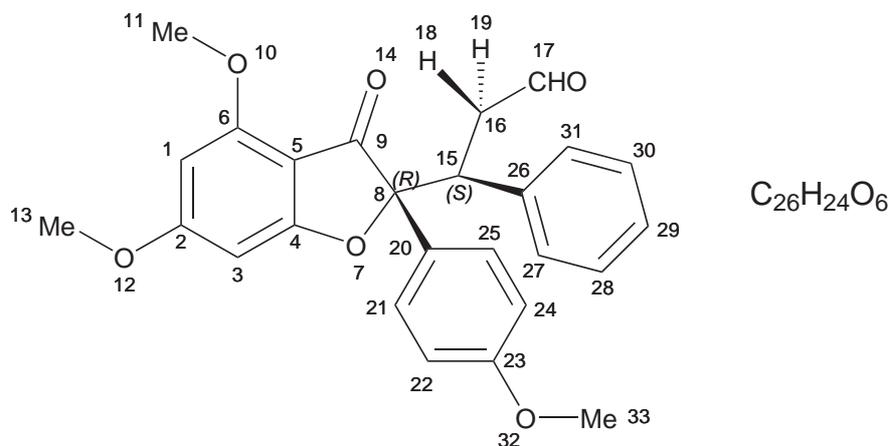
SM (HR-MS, micrOTOF, ES⁺) :

masse calculée pour C₁₇H₁₆LiO₅ : 307.1158; masse trouvée : 307.1152 (-1.57 ppm).

Point de fusion

littérature : 120–122 °C [31]; trouvé : 119–121 °C .

12 — (S)-3-((R)-4,6-diméthoxy-2-(4-méthoxyphényl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3-phénylpropanal



– MODE OPERATOIRE

Du tert-butanol (250 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à la benzofuranone **11** (4,4 g, 14,6 mmol). Après avoir chauffé la réaction jusqu'à 50 °C, une solution à 40 % d'hydroxide de benzyltriméthylammonium dans du méthanol (333 μL , 2,16 mmol) a été ajoutée et immédiatement suivie par l'addition de cinnamaldéhyde (3,70 mL, 29,2 mmol). Après une agitation magnétique de 2 h la solution a été refroidie jusqu'à température ambiante. La solution a été concentrée et acidifiée avec une solution d'HCl à 1 M (30 mL). Une extraction au dichlorométhane et un lavage standard ont donné une huile jaune purifiée par chromatographie

sur gel de silice (gradient éther/pentane 2 : 8 à éther/pentane 6 : 4) pour obtenir le cétoaldéhyde cis (1,55 g, 25 %) qui est un solide blanc.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.40$ (éluant éther/heptane 9 : 1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 9.39 (1H, dd, $J = 1.29, 2.36$ Hz, H_{17}) ; 7.30–7.33 (2H, m, $\text{H}_{27,31}$) ; 7.07–7.17 (3H, m, $\text{H}_{28,29,30}$) ; 6.88 et 7.54 (4H, AA'BB', $J = 8.90$ Hz, $\text{H}_{21,22,24,25}$) ; 6.21 (1H, d, $J = 1.82$ Hz, H_3) ; 5.79 (1H, d, $J = 1.82$ Hz, H_1) ; 4.20 (1H, dd, $J = 4.37, 10.59$ Hz, H_{15}) ; 3.85 (3H, s, H_{33}) ; 3.78 (3H, s, H_{13}) ; 3.69 (3H, s, H_{11}) ; 3.03 (1H, ddd, $J = 2.44, 10.03, 17.20$ Hz, H_{18}) ; 2.68 (1H, ddd, $J = 1.27, 4.30, 17.30$ Hz, H_{19}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 200.35 (C_9) ; 195.05 (C_2) ; 174.20 (C_4) ; 169.68 (C_{23}) ; 159.65 (C_6) ; 159.06 (C_{26}) ; 136.77 ($\text{C}_{28,30}$) ; 129.57 ($\text{C}_{21,25}$) ; 128.47 ($\text{C}_{27,31}$) ; 128.21 (C_{20}) ; 127.34 (C_{29}) ; 126.38 (C_{23}) ; 114.08 ($\text{C}_{22,24}$) ; 104.01 (C_5) ; 93.59 (C_8) ; 92.83 (C_1) ; 88.42 (C_3) ; 55.93 (C_{11}) ; 55.88 (C_{13}) ; 55.32 (C_{33}) ; 46.99 (C_{15}) ; 44.28 (C_{16}).

IR :

ν/cm^{-1} : 2942 ; 2839 ; 1717 ; 1700 ; 1618 ; 1593 ; 1216 ; 1155.

SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_6$: 433.1651 ; masse trouvée : 433.1646 (0.04 ppm).

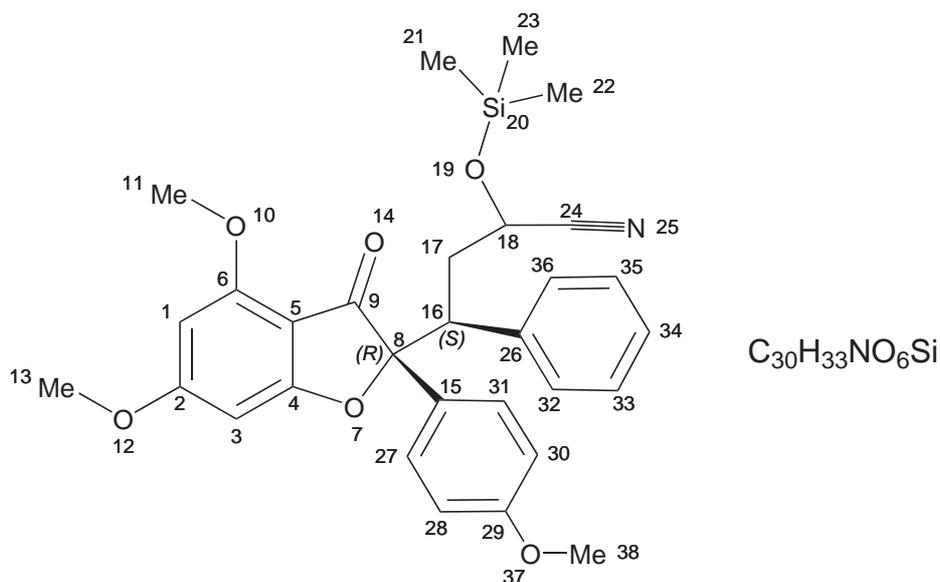
Point de fusion

littérature : 74–75 °C [31] ; trouvé : 72–75 °C .

26 — (4S)-4-((R)-4,6-diméthoxy-2-(4-méthoxyphényl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-phényl-2-(triméthylsilyloxy)butanenitrile

– MODE OPERATOIRE

De l'acétonitrile (8 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à l'aldéhyde **12** (680 mg, 1,57 mmol). Du cyanure de triméthylsilyle (628 μL , 4,71 mmol) a été ajouté goutte à goutte et, immédiatement après, de l'iodure de zinc (en quantité



catalytique) a été additionné à température ambiante et sous argon. Le mélange résultant a été agité pendant 1 h, puis filtré et concentré sous vide. Le brut réactionnel (850 mg) a été utilisé sans purification.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.50$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

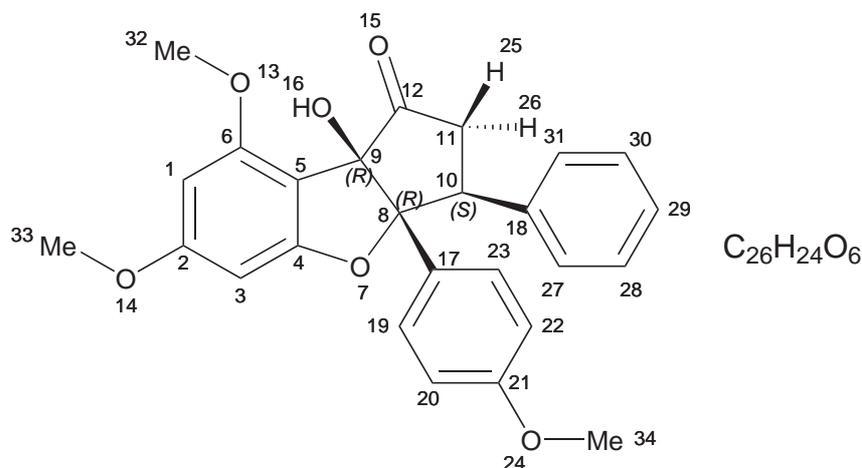
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.58 (2H, dd, $J = 6.91, 8.92$ Hz, $H_{27,31}$) ; 7.28–7.33 (2H, m, $H_{32,36}$) ; 7.13–7.16 (3H, m, $H_{33,34,35}$) ; 6.88 (2H, d, $J = 8.92$ Hz, $H_{28,30}$) ; 6.21 (1H, t, $J = 1.59$ Hz, H_3) ; 5.78 (1H, t, $J = 1.52$ Hz, H_1) ; 3.83 (4H, s, $H_{18,38}$) ; 3.77 (1H, s, H_{16}) ; 3.76 (3H, s, H_{13}) ; 3.66 (3H, s, H_{11}) ; 2.22–2.41 (2H, m, H_{17}) ; -0.01 (9H, d, $J = 2.77$ Hz, $H_{21,22,23}$).

14 — (3S,3aR,8bR)-8b-hydroxy-6,8-diméthoxy-3a-(4-méthoxyphényl)-3-phényl-2,3,3a,8b-tétrahydro-1H-benzo[*b*]cyclopenta[*d*]furan-1-one

– MODE OPERATOIRE

LDA (1,73 mmol, 0,77 M) a été additionné, goutte à goutte à -78 °C et sous argon, à une solution de cyanhydrine protégée **26** (834 mg, 1,57 mmol) dans du THF sec (7 mL). Après une agitation magnétique de 2 h à -78 °C la solution a été chauffée jusqu'à -50 °C pour 10 min La réaction a été arrêtée par l'addition d'une solution



aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (10 mL). Après une extraction standard au dichlorométhane un solide jaune (690 mg) a été obtenu. Ce solide a été directement traité par une solution de fluorure de tétra-n-butylammonium (1,43 mL, 1 M dans du THF) triméthylsilyléajoutée, goutte à goutte à température ambiante, dans du THF sec (5 mL). La solution a été agitée 5 h puis arrêtée par l'addition d'acétate d'éthyle (5 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle et un lavage standard ont donné un solide jaunâtre purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir un solide blanc (90 mg, 16 %). Les RMN sont conformes à la publication de référence de Porco. [61]

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.45$ (éluant éther/heptane 9 : 1)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.11 (3H, dd, $J = 1.66, 4.93$ Hz, $H_{28,29,30}$); 6.95 (4H, dd, $J = 4.24, 7.83$ Hz, $H_{19,23,27,31}$); 6.68 (2H, d, $J = 8.84$ Hz, $H_{20,22}$); 6.34 (1H, d, $J = 1.86$ Hz, H_3); 6.11 (1H, d, $J = 1.85$ Hz, H_1); 3.96 (1H, d, $J = 4.99$ Hz, H_{10}); 3.85 (3H, s, H_{32}); 3.83 (3H, s, H_{33}); 3.70 (3H, s, H_{34}); 3.10 (1H, br s, H_{16}); 3.04 (1H, d, $J = 5.24$ Hz, H_{26}); 3.00 (1H, d, $J = 7.41$ Hz, H_{25}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) :

δ (ppm) : 210.68 (C_{12}); 164.70 (C_2); 161.18 (C_4); 158.76 (C_{21}); 158.42 (C_6); 137.20 (C_{18}); 127.98 ($C_{28,30}$); 127.86 ($C_{19,23}$); 127.82 ($C_{27,31}$); 126.79 (C_{17}); 125.81 (C_{29});

Partie Expérimentale

113.09 (C_{20,22}); 106.48 (C₈₅); 101.21 (C₈); 92.60 (C₁); 89.67 (C₃); 88.53 (C₉); 55.71 (C₃₂); 55.57 (C₃₃); 55.08 (C₃₄); 48.56 (C₁₀); 39.85 (C₁₁).

IR :

ν/cm^{-1} : 3502; 2935; 2839; 1748; 1596; 1146.

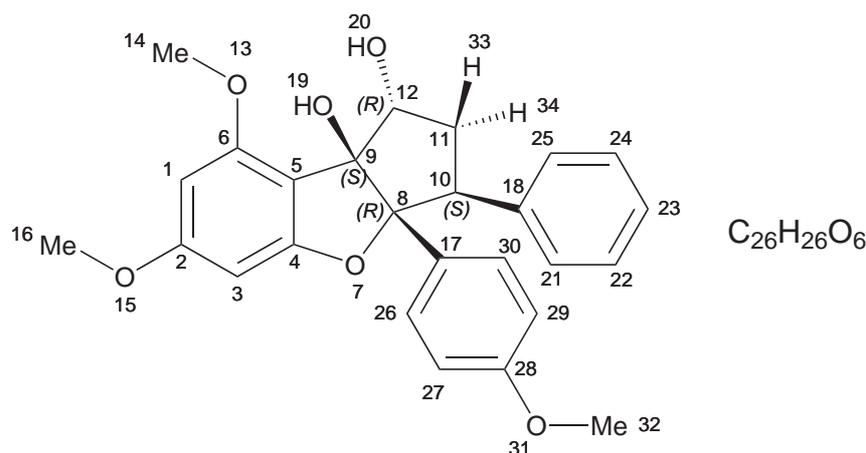
SM (HR-MS, micrOTOF, ES⁺) :

masse calculée pour C₂₆H₂₄K₁O₆ : 471.1210; masse trouvée : 471.1204 (-5.73 ppm).

Point de fusion

littérature : 150–152 °C [31]; trouvé : 148–151 °C .

2 — (1R,3S,3aR,8bS)-6,8-diméthoxy-3a-(4-méthoxyphényl)-3-phényl-1,2,3,3a-tétrahydro-8bH-benzo[*b*]cyclopenta[*d*]furan-1,8b-diol



– MODE OPERATOIRE

De l'acétonitrile (1,2 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à du triacétoxyborohydrure de tétramethylammonium (526 mg, 2 mmol) suivi par l'addition d'acide acétique glacial (1,2 mL). Après une agitation magnétique de 30 min à température ambiante, une solution de la cétone **14** (90 mg, 0,21 mmol) dans de l'acétonitrile (4 mL) a été ajoutée. Le mélange résultant a été agité toute la nuit à température ambiante. La réaction a été arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (40 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle et un lavage standard ont donné un solide jaunâtre purifié par chromatographie sur gel de

silice (gradient ether/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir un solide blanc (47 mg, 52 %).

Les RMN sont conformes aux publications de référence de Kinghorn et Porco. [61,62]

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.40$ (éluant éther/heptane 9 : 1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.08–7.13 (5H, m, $\text{H}_{26,30,22,23,24}$) ; 6.97–7.00 (2H, m, $\text{H}_{21,25}$) ; 6.67 (2H, d, $J=8.90$ Hz, $\text{H}_{27,29}$) ; 6.28 (1H, d, $J=1.98$ Hz, H_3) ; 6.13 (1H, d, $J=1.88$ Hz, H_1) ; 4.80 (1H, d, $J=6.18$ Hz, H_{12}) ; 3.99 (1H, dd, $J=6.58, 10.08$ Hz, H_{10}) ; 3.89 (3H, s, H_{14}) ; 3.83 (3H, s, H_{16}) ; 3.69 (3H, s, H_{32}) ; 3.31 (1H, br s, H_{19}) ; 2.73 (1H, ddd, $J=6.18, 13.80, 13.90$ Hz, H_{34}) ; 2.20 (1H, d, $J=6.91$ Hz, H_{33}) ; 1.80 (1H, br s, H_{20}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 163.84 (C_2) ; 160.93 (C_4) ; 158.55 (C_{28}) ; 156.97 (C_6) ; 138.65 (C_{18}) ; 128.88 ($\text{C}_{22,24}$) ; 128.06 ($\text{C}_{26,30}$) ; 127.60 ($\text{C}_{21,25}$) ; 126.78 (C_{17}) ; 126.20 (C_{23}) ; 112.64 ($\text{C}_{27,29}$) ; 107.76 (C_5) ; 103.47 (C_8) ; 94.77 (C_9) ; 92.39 (C_1) ; 89.37 (C_3) ; 79.01 (C_{12}) ; 55.73 (C_{13}) ; 55.62 (C_{16}) ; 55.02 (C_{32}) ; 53.17 (C_{10}) ; 36.36 (C_{11}).

IR :

ν/cm^{-1} : 3500 ; 2937 ; 2838 ; 1599 ; 1513 ; 1498 ; 1147.

SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Na}_1\text{O}_6$: 457.1627 ; masse trouvée : 457.1622 (-4.04 ppm).

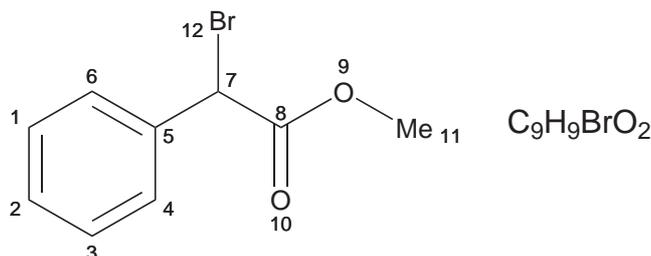
Point de fusion

littérature : 161–162 °C [39] ; trouvé : 158–160 °C .

29 — méthyl 2-bromo-2-phénylacétate

– MODE OPERATOIRE

Du tétrachlorure de carbone (500 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, au méthyl phénylacétate (50 g, 333 mmol) et du N-bromosuccinimide (61 g, 343 mmol). Après agitation de l'acide hydrobromique (1 mL) a été additionné



goutte à goutte et la solution a été chauffée à reflux toute la nuit. Le mélange a été laissé revenir à température ambiante, puis filtré. Après concentration, une extraction à l'éther suivie d'un lavage standard ont donné un solide jaune pâle (75,3g, 99 %). Ce composé est disponible chez Aldrich et notre composé a été identifié par comparaison avec les données récoltées. La RMN proton est conforme à la publication de Meyer et de celle d'Epstein. [63, 64]

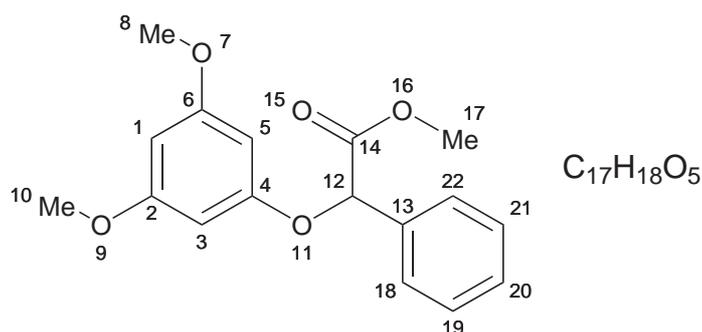
– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.45$ (éluant éther/heptane 7 : 3)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.33–7.56 (5H, m, $H_{1,2,3,4,6}$) ; 5.38 (1H, s, H_7) ; 3.75 (3H, s, H_{11}).

30 — méthyl 2-(3,5-diméthoxyphénoxy)-2-phénylacétate



– MODE OPERATOIRE

De l'acétone désoxygénée (150 mL) a été additionnée, à température ambiante et sous argon, à du carbonate de potassium (60,8 g, 440 mmol) et du 3,5-diméthoxyphénol (30 g, 194 mmol). Après avoir chauffé à reflux l'ester **29** (43,8 g, 138 mmol), dissout

dans de l'acétone désoxygénée (50 mL), a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant 6 h à reflux puis refroidi à température ambiante. La solution a été filtrée, concentrée et lavée avec du pentane. Une extraction à l'éther suivie d'un lavage standard ont donné une huile jaune purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient ether/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir une huile incolore (47,2 g, 81 %).

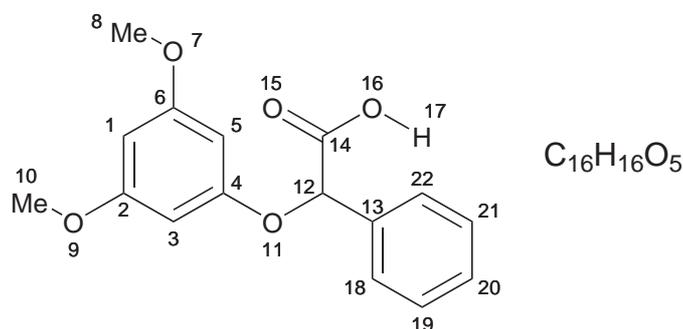
– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.50$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.55–7.58 (2H, m, $\text{H}_{19,21}$) ; 7.38–7.40 (3H, m, $\text{H}_{18,20,22}$) ; 6.11 (3H, m, $\text{H}_{1,3,5}$) ; 5.61 (1H, s, H_{12}) ; 3.74 (9H, s, $\text{H}_{8,10,17}$).

31 — acide 2-(3,5-diméthoxyphénoxy)-2-phénylacétique



– MODE OPERATOIRE

Du méthanol (160 mL) a été additionné, à température ambiante, à l'ester **30** (25 g, 82,7 mmol). Après avoir chauffé jusqu'à 55 °C, du carbonate de potassium (16 g, 115,8 mmol) a été ajouté suivi par l'addition d'eau distillée (16 mL). La solution a été agitée pendant 3 h à 55 °C puis filtrée pour enlever le carbonate de potassium et lavée avec du méthanol. Après concentration la solution a été diluée dans de l'eau et lavée avec de l'éther. La solution a été acidifiée à un pH d'environ 2–3 avec une solution aqueuse d'HCl 2 M. Une extraction à l'éther suivie d'un lavage standard ont donné un cristal blanc (20,0 g, 84 %).

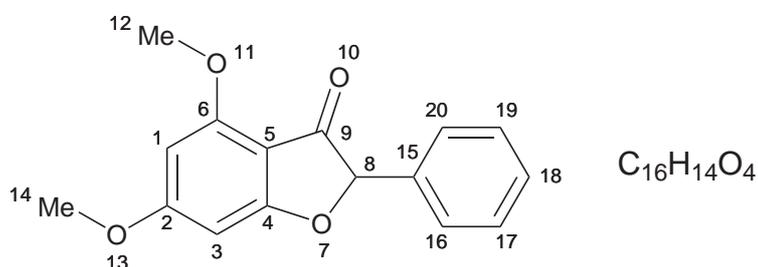
– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.20$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.54–7.59 (2H, m, $\text{H}_{19,21}$) ; 7.37–7.39 (3H, m, $\text{H}_{18,20,22}$) ; 6.13 (3H, m, $\text{H}_{1,3,5}$) ; 5.61 (1H, s, H_{12}) ; 3.73 (6H, s, $\text{H}_{8,10}$).

32 — 4,6-diméthoxy-2-phénylbenzofuran-3(2H)-one



– MODE OPERATOIRE

L'oxychlorure de phosphore (40 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à l'acide **31** (17 g, 59 mmol). Après dissolution à l'aide d'un bac à ultrasons, du chlorure de zinc sec (12,1 g, 88,5 mmol) a été ajouté rapidement. La réaction a été agitée toute la nuit à température ambiante. Le mélange résultant a été versé précautionneusement sur de la glace. Une extraction au dichlorométhane puis un lavage standard ont donné une huile rouge purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 2 : 8 à éther/pentane 7 : 3) pour obtenir un solide blanc (11,48 g, 72 %).

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.25$ (éluant éther/heptane 7 : 3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.32–7.40 (5H, m, $\text{H}_{16,17,18,19,20}$) ; 6.26 (1H, d, $J = 1.81$ Hz, H_3) ; 6.04 (1H, d, $J = 1.81$ Hz, H_1) ; 5.48 (1H, s, H_8) ; 3.89 (6H, s, $\text{H}_{12,14}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

δ (ppm) : 194.28 (C₉); 175.98 (C₂); 170.00 (C₄); 159.42 (C₆); 134.53 (C₁₈); 130.54 (C₁₅); 128.64 (C_{16,20}); 126.19 (C_{17,19}); 103.47 (C₅); 93.25 (C₈); 88.81 (C₁); 86.62 (C₃); 56.04 (C_{12,14}).

IR :

ν/cm^{-1} : 2928; 1694; 1614; 1588; 1214; 1102.

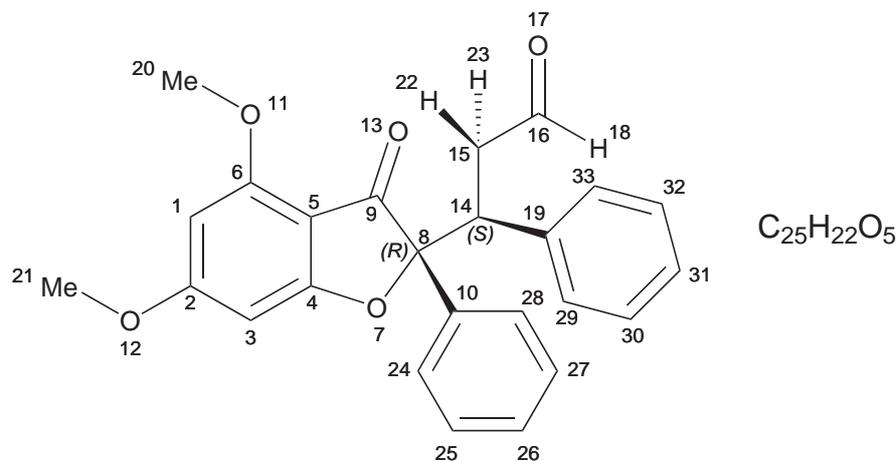
SM (HR-MS, micrOTOF, ES⁺) :

masse calculée pour C₁₆H₁₄Li₁O₄ : 277.1052; masse trouvée : 277.1047 (2.15 ppm).

Point de fusion

trouvé : 125–127 °C .

33 — (S)-3-((R)-4,6-diméthoxy-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3-phénylpropanal



– MODE OPERATOIRE

Du tert-butanol (250 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à la benzofuranone **32** (4,05 g, 15,0 mmol). Après avoir chauffé la réaction jusqu'à 50 °C, une solution à 40 % d'hydroxide de benzyltriméthylammonium dans du méthanol (341 μ L, 1,90 mmol) a été ajoutée et immédiatement suivie par l'addition de cinnamaldéhyde (3,77 mL, 30,0 mmol). Après une agitation magnétique de 10 min la solution a été refroidie jusqu'à température ambiante. La solution a été concentrée et acidifiée avec de L'HCl à 1 M (35 mL). Une extraction au dichlorométhane et un

Partie Expérimentale

lavage standard ont donné une huile jaune purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 2 : 8 à éther/pentane 6 : 4) pour obtenir le cétoaldéhyde cis (1,90 g, 35 %) qui est un solide blanc.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.40$ (éluant éther/heptane 9 : 1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 9.39 (1H, s, H_{18}); 7.75 (2H, d, $J = 7.68$ Hz, $\text{H}_{29,30}$); 7.30–7.39 (5H, m, $\text{H}_{24,25,26,27,28}$); 7.07–7.14 (3H, m, $\text{H}_{30,31,32}$); 6.23 (1H, br s, H_3); 5.80 (1H, br s, H_1); 4.25 (1H, dd, $J = 4.25, 10.68$ Hz, H_{14}); 3.86 (3H, s, H_{21}); 3.70 (3H, s, H_{20}); 3.06 (1H, ddd, $J = 2.15, 10.93, 17.44$ Hz, H_{22}); 2.64 (1H, dd, $J = 4.17, 17.28$ Hz, H_{23});

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 200.20 (C_9); 194.66 (C_{16}); 174.20 (C_2); 169.72 (C_4); 158.94 (C_6); 136.60 (C_{19}); 136.49 (C_{10}); 129.56 ($\text{C}_{30,32}$); 128.68 ($\text{C}_{25,27}$); 128.32 ($\text{C}_{29,33}$); 128.20 ($\text{C}_{24,28}$); 127.36 (C_{31}); 125.03 (C_{26}); 107.31 (C_5); 93.75 (C_8); 92.86 (C_1); 88.41 (C_3); 55.93 (C_{20}); 55.87 (C_{21}); 47.01 (C_{14}); 44.22 (C_{15}).

IR :

ν/cm^{-1} : 2842; 1719; 1700; 1616; 1589; 1153; 728.

SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Li}_1\text{O}_5$: 409.3802; masse trouvée : 409.1622 (-0.13 ppm).

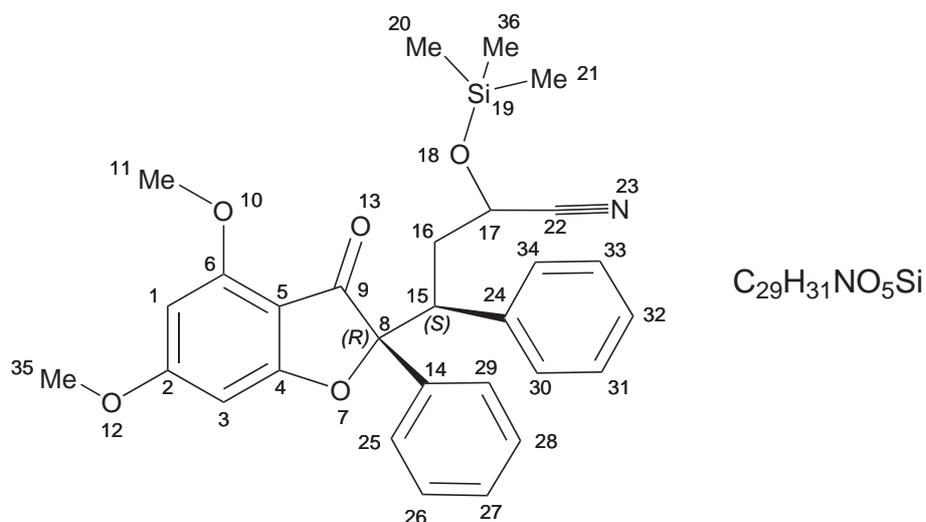
Point de fusion

trouvé : 82–84 °C .

34 — (4S)-4-((R)-4,6-diméthoxy-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-phényl-2-(triméthylsilyloxy)butanenitrile

– MODE OPERATOIRE

De l'acétonitrile (17 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à l'aldéhyde **33** (1,3 g, 3,23 mmol). Du cyanure de triméthylsilyle (961 mg, 9,69 mmol) a été ajouté goutte à goutte et immédiatement après de l'iodure de zinc (en quantité



catalytique) a été additionné à température ambiante et sous argon. Le mélange résultant a été agité pendant 1 h, puis filtré et concentré sous vide. Le brut réactionnel (1,76 g) a été utilisé sans purification.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.50$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

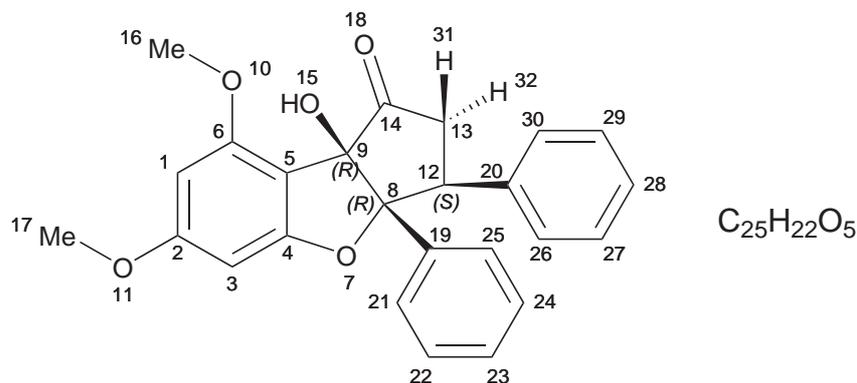
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.69 (2H, td, $J = 1.60, 7.03$ Hz, $H_{25,29}$) ; 7.24–7.39 (6H, m, $H_{27,30,31,32,33,34}$) ; 7.15 (2H, dd, $J = 2.51, 7.58$ Hz, $H_{26,28}$) ; 6.23 (1H, t, $J = 1.93$ Hz, H_3) ; 5.78 (1H, t, $J = 1.66$ Hz, H_1) ; 3.88 (1H, m, H_{17}) ; 3.83 (4H, s, $H_{15,35}$) ; 3.65 (3H, s, H_{11}) ; 2.50–2.44 (2H, m, H_{16}) ; -0.01 (9H, d, $J = 2.19$ Hz, $H_{20,21,36}$).

35 — (3S,3aR,8bR)-8b-hydroxy-6,8-diméthoxy-3,3a-diphényl-2,3,3a,8b-tétrahydro-1H-benzo[b]cyclopenta[d]furan-1-one

– MODE OPERATOIRE

LDA (3,41 mmol, 0,5 M) a été additionné, goutte à goutte à -78 °C et sous argon, à une solution de cyanhydrine protégée **34** (1,55 g, 3,10 mmol) dans du THF sec (15 mL). Après une agitation magnétique de 2 h à -78 °C la solution a été chauffée jusqu'à -50 °C pour 10 min. La réaction a été arrêtée par l'addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (20 mL). Après une extraction standard



au dichlorométhane un solide jaune (1,49 g) a été obtenu. Ce solide a été directement traité par une solution de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (2,7 mL, 1 M dans du THF) triméthylsilyléajoutée, goutte à goutte à température ambiante, dans du THF sec (13 mL). La solution a été agitée toute la nuit, puis arrêtée par l'addition d'acétate d'éthyle (5 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle et un lavage standard ont donné un solide jaunâtre purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir un solide blanc (440 mg, 35 %).

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.40$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.13–7.15 (3H, m, $H_{21,23,25}$) ; 7.04–7.10 (5H, m, $H_{22,24,27,28,29}$) ; 6.92–6.95 (2H, m, $H_{26,30}$) ; 6.37 (1H, d, $J = 1.94$ Hz, H_3) ; 6.12 (1H, d, $J = 1.93$ Hz, H_1) ; 3.94 (1H, d, $J = 11.61$ Hz, H_{12}) ; 3.85 (3H, s, H_{16}) ; 3.83 (3H, s, H_{17}) ; 3.16 (1H, br s, H_{15}) ; 3.06 (1H, s, H_{32}) ; 3.03 (1H, d, $J = 1.82$ Hz, H_{31}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) :

δ (ppm) : 210.56 (C_{14}) ; 164.72 (C_2) ; 161.06 (C_4) ; 158.40 (C_6) ; 136.97 (C_{20}) ; 133.72 (C_{19}) ; 127.89 ($C_{27,29}$) ; 127.79 ($C_{22,24}$) ; 127.60 ($C_{26,30}$) ; 127.44 ($C_{21,25}$) ; 126.79 (C_{28}) ; 126.50 (C_{23}) ; 106.36 (C_5) ; 101.26 (C_8) ; 92.64 (C_1) ; 89.68 (C_3) ; 88.79 (C_9) ; 55.70 (C_{16}) ; 55.55 (C_{17}) ; 48.67 (C_{12}) ; 39.70 (C_{13}).

IR :

ν/cm^{-1} : 3514 ; 3468 ; 3040 ; 2937 ; 2836 ; 1741 ; 1594 ; 1125.

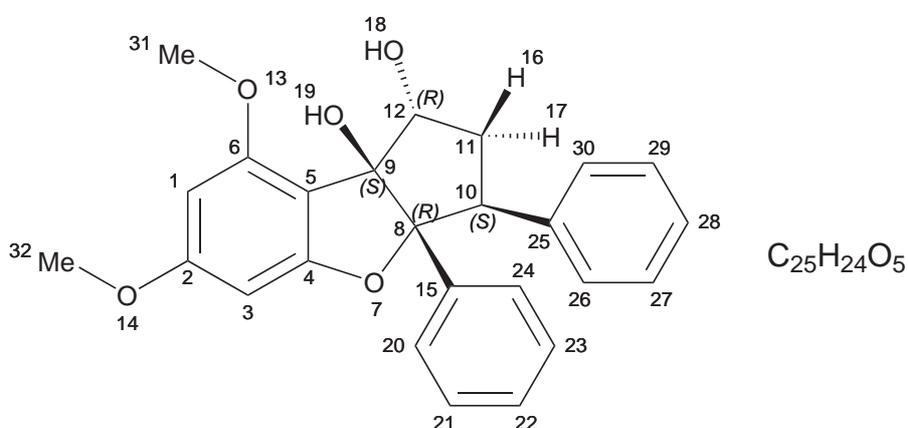
SM (HR-MS, micrOTOF, ES⁺) :

masse calculée pour C₂₅H₂₂Na₁O₅ : 425,1365 ; masse trouvée : 425.1359 (-1.04 ppm).

Point de fusion

trouvé : 155–158 °C .

27 — (1R,3S,3aR,8bS)-6,8-diméthoxy,3a-diphényl-1,2,3,3a-tétrahydro-8bH-benzo[*b*]cyclopenta[*d*]furan-1,8b-diol



– **MODE OPERATOIRE**

De l'acétonitrile (4 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à du triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium (1,7 g, 6,58 mmol) suivi par l'addition d'acide acétique glacial (4 mL). Après une agitation magnétique de 30 min à température ambiante, une solution de la cétone **35** (380 mg, 0,94 mmol) dans de l'acétonitrile (10 mL) a été ajoutée. Le mélange résultant a été agité pendant 24 h à température ambiante. La réaction a été arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (50 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle et un lavage standard ont donné un solide jaunâtre purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir un solide blanc (266 mg, 70 %).

– **ANALYSES**

CCM : R_f = 0.30 (éluant éther/heptane 8 : 2)

Partie Expérimentale

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.20–7.23 (2H, m, $\text{H}_{20,24}$) ; 7.08–7.15 (6H, m, $\text{H}_{21,22,23,27,28,29}$) ; 6.96–7.00 (2H, m, $\text{H}_{26,30}$) ; 6.30 (1H, d, $J= 1.91$ Hz, H_3) ; 6.13 (1H, d, $J= 1.90$ Hz, H_1) ; 4.80 (1H, d, $J= 6.12$ Hz, H_{12}) ; 4.01 (1H, dd, $J= 6.58, 14.03$ Hz, H_{10}) ; 3.96 (3H, s, H_{31}) ; 3.82 (3H, s, H_{32}) ; 3.37 (1H, br s, H_{19}) ; 2.76 (1H, ddd, $J= 6.42, 13.89, 13.90$ Hz, H_{17}) ; 2.16 (1H, dd, $J= 7.37, 12.94$ Hz, H_{16}) ; 1.93 (1H, br s, H_{18}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 163.79 (C_2) ; 160.78 (C_4) ; 156.86 (C_6) ; 138.43 (C_{25}) ; 134.75 (C_{15}) ; 127.96 ($\text{C}_{27,29}$) ; 127.61 ($\text{C}_{21,23}$) ; 127.51 ($\text{C}_{26,30}$) ; 127.11 ($\text{C}_{20,24}$) ; 126.19 (C_{28}) ; 124.84 (C_{22}) ; 107.67 (C_5) ; 103.44 (C_8) ; 94.80 (C_9) ; 92.38 (C_1) ; 89.34 (C_3) ; 79.07 (C_{12}) ; 55.65 (C_{31}) ; 55.57 (C_{32}) ; 53.30 (C_{10}) ; 36.21 (C_{11}).

IR :

ν/cm^{-1} : 3486 ; 3324 ; 3059 ; 3000 ; 2936 ; 1593 ; 1139.

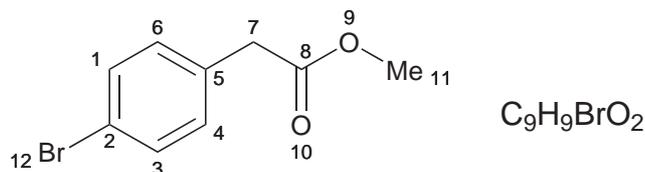
SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Na}_1\text{O}_5$: 427,1521 ; masse trouvée : 427.1516 (-2.02 ppm).

Point de fusion

trouvé : 161–162 °C .

38 — méthyl 2-(4-bromophényl)acétate



– MODE OPERATOIRE

L'acide 4-bromophénylacétique (30,0 g, 140 mmol) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à une solution de méthanol sec (500 mL) saturée en chlorure d'hydrogène. Après avoir été chauffée à reflux 3 h, la solution a été concentrée. Une extraction à l'acétate d'éthyle suivie d'un lavage standard ont donné un solide blanc (29,02 g, 91 %). Voir la pulication de Pour. [65]

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.85$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

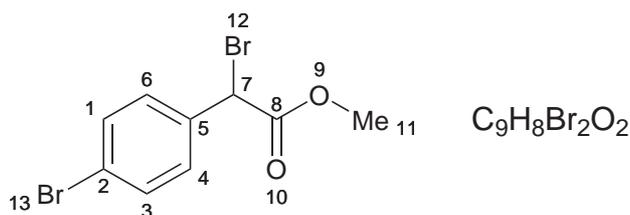
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.15 et 7.44 (4H, AA'BB', $J = 8.75$ Hz, $\text{H}_{1,3,4,6}$) ; 3.69 (3H, s, H_{11}) ; 3.58 (2H, s, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 171.51 (C_8) ; 132.91 (C_2) ; 131.69 (C_5) ; 131.02 ($\text{C}_{1,3}$) ; 121.20 ($\text{C}_{4,6}$) ; 52.19 (C_{11}) ; 40.54 (C_7).

39 — méthyl 2-bromo-2-(4-bromophényl)acétate



– MODE OPERATOIRE

Du tétrachlorure de carbone (300 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à l'ester **38** (29 g, 126,6 mmol) et à du N-bromosuccinimide (24,3 g, 136,5 mmol). Après agitation de l'acide hydrobromique (4 gouttes) a été additionné goutte à goutte et la solution a été chauffée à reflux toute la nuit. Le mélange a été laissé revenir à température ambiante, puis filtré. Après concentration une extraction à l'éther suivie d'un lavage standard ont donné un solide jaune pâle (34,6 g, 89 %). Voir la publication de référence d'Epstein. [64]

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.40$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

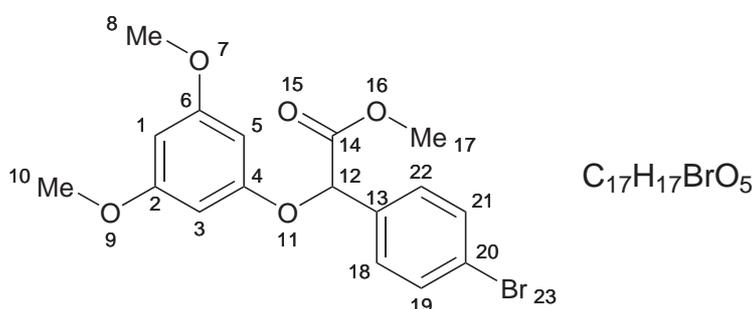
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.36–7.61 (4H, m, $\text{H}_{1,3,4,6}$) ; 5.40 (1H, s, H_7) ; 3.89 (3H, s, H_{11})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 168.45 (C_8) ; 134.76 (C_2) ; 132.04 (C_5) ; 130.33 ($\text{C}_{1,3}$) ; 123.60 ($\text{C}_{4,6}$) ; 53.54 (C_{11}) ; 45.38 (C_7).

40 — méthyl 2-(4-bromophényl)-2-(3,5-diméthoxyphénoxy)acétate



– MODE OPERATOIRE

De l'acétone désoxygénée (135 mL) a été additionnée, à température ambiante et sous argon, à du carbonate de potassium (35,3 g, 255 mmol) et du 3,5-diméthoxyphénole (21,3 g, 138 mmol). Après avoir chauffé à reflux, l'ester **39** (34,8 g, 138 mmol), dissout dans de l'acétone désoxygénée (30 mL), a été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant 2 h à reflux et puis refroidi à température ambiante. La solution a été filtrée, concentrée et lavée avec du pentane. Une extraction à l'éther suivie d'un lavage standard ont donné une huile jaune purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir une huile jaune pâle (23,42 g, 54 %).

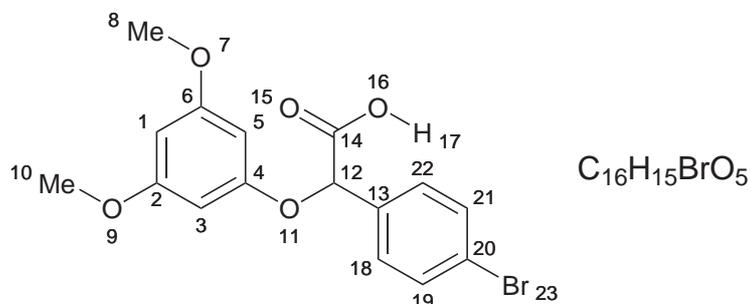
– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.50$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.56–7.59 (2H, m, $\text{H}_{19,21}$) ; 7.37–7.40 (2H, m, $\text{H}_{18,22}$) ; 6.13 (3H, m, $\text{H}_{1,3,5}$) ; 5.63 (1H, s, H_{12}) ; 3.75 (9H, s, $\text{H}_{8,10,17}$).

41 — acide 2-(4-bromophényl)-2-(3,5-diméthoxyphénoxy)acétique



– MODE OPERATOIRE

Du méthanol (150 mL) a été additionné, à température ambiante, à l'ester **40** (23,42 g, 61 mmol). Après avoir chauffé jusqu'à 55 °C, du carbonate de potassium (11,71 g, 85 mmol) a été ajouté, suivi par l'addition d'eau distillée (11 mL). La solution a été agitée pendant 2 h à 55 °C puis elle a été filtrée pour enlever le carbonate de potassium et lavée avec du méthanol. Après concentration la solution a été diluée dans de l'eau et lavée avec de l'éther. La solution a été acidifiée à un pH d'environ 2–3 avec une solution aqueuse d'HCl 2 M. Une extraction à l'éther suivie d'un lavage standard ont donné un cristal blanc (22,7 g, 99 %).

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.20$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

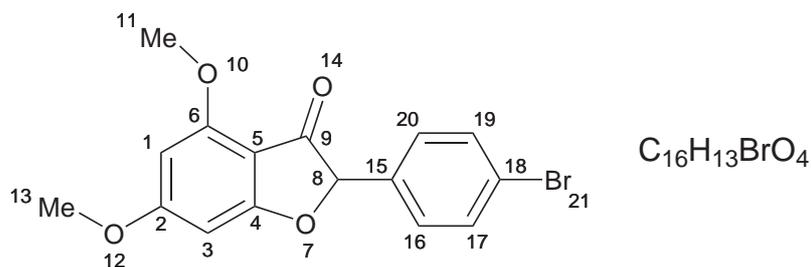
δ (ppm) : 7.52–7.56 (2H, m, $H_{19,21}$); 7.38–7.40 (2H, m, $H_{18,22}$); 6.13 (3H, m, $H_{1,3,5}$); 5.62 (1H, s, H_{12}); 3.74 (6H, s, $H_{8,10}$).

42 — 2-(4-bromophényl)-4,6-diméthoxybenzofuran-3(2H)-one

– MODE OPERATOIRE

L'oxychlorure de phosphore (15 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à l'acide **41** (22,7 g, 62 mmol). Après dissolution à l'aide d'un bac à ultrasons, du chlorure de zinc sec (12,9 g, 95 mmol) a été ajouté rapidement. La ré-

Partie Expérimentale



action a été agitée toute la nuit à température ambiante. Le mélange résultant a été versé précautionneusement sur de la glace. Une extraction au dichlorométhane puis un lavage standard ont donné une huile rouge purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 2 : 8 à éther/pentane 7 : 3) pour obtenir un solide blanc (5,03 g, 24 %).

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.25$ (éluant éther/heptane 7 : 3)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.28 et 7.47 (4H, AA'BB', $J = 8.9$ Hz, $H_{16,17,19,20}$) ; 6.24 (1H, d, $J = 1.81$ Hz, H_3) ; 6.03 (1H, d, $J = 1.80$ Hz, H_1) ; 5.40 (1H, s, H_8) ; 3.88 (3H, s, H_{11}) ; 3.87 (3H, s, H_{13}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) :

δ (ppm) : 193.49 (C_9) ; 175.76 (C_2) ; 170.11 (C_4) ; 159.45 (C_6) ; 133.54 (C_{18}) ; 131.70 (C_{15}) ; 127.65 ($C_{16,20}$) ; 122.62 ($C_{17,19}$) ; 103.45 (C_5) ; 93.32 (C_8) ; 88.88 (C_1) ; 85.64 (C_3) ; 56.44 (C_{11}) ; 56.01 (C_{13}).

IR :

ν/cm^{-1} : 3011 ; 2843 ; 1699 ; 1615 ; 1592 ; 1231 ; 1153.

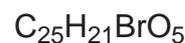
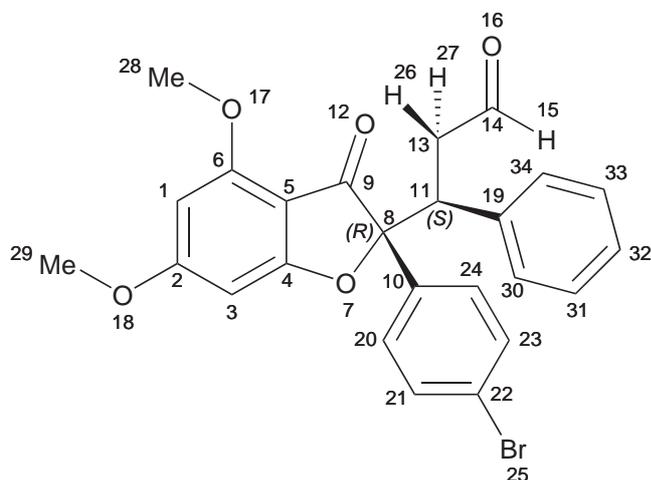
SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $C_{16}H_{14}Br_1O_4$: 349.0075 ; masse trouvée : 349.0070 (2.21 ppm).

Point de fusion

trouvé : 118–120 °C .

43 — (S)-3-((R)-2-(4-bromophényl)-4,6-diméthoxy-3-oxo-2,3-dihydro-benzofuran-2-yl)-3-phénylpropanal



– **MODE OPERATOIRE**

Du tert-butanol (300 mL) a été additionnée, à température ambiante et sous argon, à la benzofuranone **42** (4,7 g, 13,5 mmol). Après avoir chauffé la réaction jusqu'à 50 °C, une solution à 40 % d'hydroxide de benzyltriméthylammonium dans du méthanol (306 μL , 1,69 mmol) a été ajoutée et immédiatement suivie par l'addition de cinnamaldéhyde (3,40 mL, 27,0 mmol). Après une agitation magnétique de 2 h la solution a été refroidie jusqu'à température ambiante. La solution a été concentrée et acidifiée avec de L'HCl à 1 M (30 mL). Une extraction au dichlorométhane et un lavage standard ont donné une huile jaune purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 2 : 8 à éther/pentane 6 : 4) pour obtenir le cétoaldéhyde cis (1,94 g, 33 %) qui est un solide blanc.

– **ANALYSES**

CCM : $R_f = 0.40$ (éluant éther/heptane 9 : 1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 9.41 (1H, d, $J = 1.13$ Hz, H_{15}); 7.49 et 7.63 (AH, AA'BB', $J = 8.75$ Hz, $\text{H}_{20,21,23,24}$); 7.29–7.32 (2H, m, $\text{H}_{30,34}$); 7.08–7.17 (3H, m, $\text{H}_{31,32,33}$); 6.21 (1H, d, $J = 1.79$ Hz, H_3); 5.81 (1H, d, $J = 1.77$ Hz, H_1); 4.19 (1H, dd, $J = 4.03, 10.89$ Hz, H_{11}); 3.85 (3H, s, H_{29}); 3.70 (3H, s, H_{28}); 3.07 (1H, ddd, $J = 2.30, 10.88, 17.34$ Hz, H_{26});

Partie Expérimentale

2.61 (1H, ddd, $J = 0.95, 4.00, 17.32$ Hz, H_{27}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

δ (ppm) : 199.97 (C_9) ; 194.14 (C_{14}) ; 174.07 (C_2) ; 169.90 (C_4) ; 159.06 (C_6) ; 136.26 (C_{19}) ; 135.62 (C_{22}) ; 131.96 (C_{10}) ; 131.78 ($C_{31,33}$) ; 129.51 ($C_{21,23}$) ; 128.24 ($C_{30,34}$) ; 127.50 (C_{32}) ; 126.87 ($C_{20,24}$) ; 122.65 (C_5) ; 103.74 (C_8) ; 93.00 (C_1) ; 88.44 (C_3) ; 55.95 (C_{28}) ; 55.90 (C_{29}) ; 46.83 (C_{11}) ; 44.04 (C_{13}).

IR :

ν/cm^{-1} : 2725 ; 1720 ; 1699 ; 1617 ; 1590 ; 1154 ; 747.

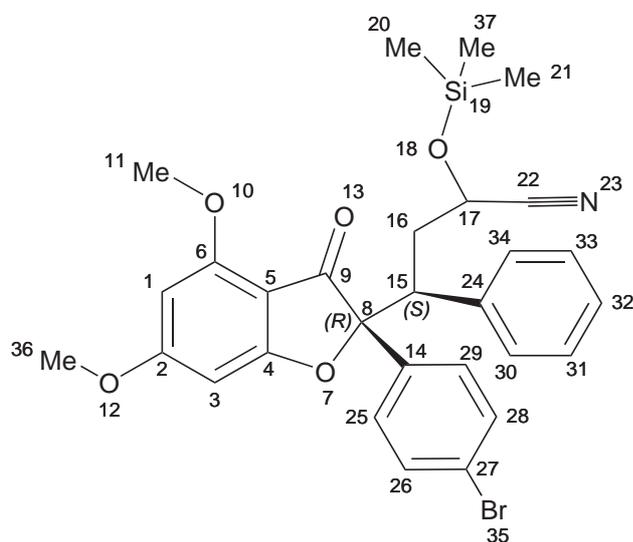
SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrLi}_1\text{O}_5$: 487;0732 ; masse trouvée : 487.0727 (-0.02 ppm).

Point de fusion

trouvé : 73–76 °C .

44 — (4S)-4-((R)-2-(4-bromophényl)-4,6-diméthoxy-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-phényl-2-(triméthylsilyloxy)butanenitrile



– MODE OPERATOIRE

De l'acétonitrile (12 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à l'aldéhyde **43** (1,2 g, 2,5 mmol). Du cyanure de triméthylsilyle (744 mg, 7,5 mmol) a

été ajouté goutte à goutte et immédiatement après de l'iodure de zinc (en quantité catalytique) a été additionné à température ambiante et sous argon. Le mélange résultant a été agité pendant 1 h, puis filtré et concentré sous vide. Le brut réactionnel (1,74 g) a été utilisé sans purification.

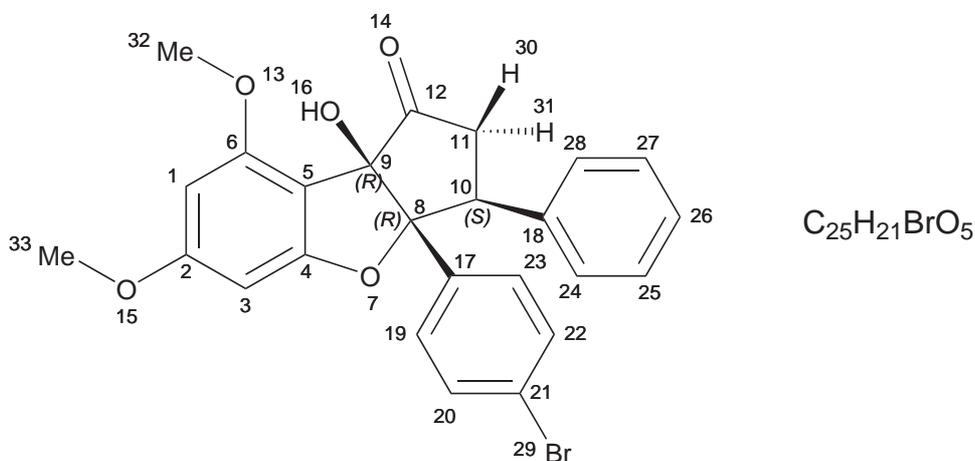
– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.50$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.47–7.60 (4H, m, $\text{H}_{25,26,28,29}$) ; 7.13–1.23 (5H, m, $\text{H}_{30,31,32,33,34}$) ; 6.21 (1H, t, $J = 2.35$ Hz, H_3) ; 5.79 (1H, t, $J = 2.33$ Hz, H_1) ; 3.87–3.89 (1H, m, H_{17}) ; 3.83 (3H, s, H_{36}) ; 3.70–3.76 (1H, m, H_{15}) ; 3.66 (3H, s, H_{11}) ; 2.30–2.38 (2H, m, H_{16}) ; -0.01 (9H, d, $J = 4.54$ Hz, $\text{H}_{20,21,37}$).

45 — (3S,3aR,8bR)-3a-(4-bromophényl)-8b-hydroxy-6,8-diméthoxy-3-phényl-2,3,3a,8b-tétrahydro-1H-benzo[*b*]cyclopenta[*d*]furan-1-one



– MODE OPERATOIRE

LDA (2,7 mmol, 0,6 M) a été additionné, goutte à goutte à -78°C et sous argon, à une solution de cyanhydrine protégée **44** (1,43 g, 2,46 mmol) dans du THF sec (12 mL). Après une agitation magnétique de 2 h à -78°C la solution a été chauffée jusqu'à -50°C pour 10 min. La réaction a été arrêtée par l'addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (15 mL). Après une extraction standard au dichloromé-

Partie Expérimentale

thane un solide jaune (1,49 g) a été obtenu. Ce solide a été directement traité par une solution de fluorure de tétra-n-butylammonium (2,7 mL, 1 M dans du THF) triméthylsilyle ajoutée, goutte à goutte à température ambiante, dans du THF sec (10 mL). La solution a été agitée 4 h puis arrêtée par l'addition d'acétate d'éthyle (5 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle et un lavage standard ont donné un solide jaunâtre purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir un solide blanc (240 mg, 20 %).

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.35$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.24–7.27 (2H, m, $\text{H}_{24,28}$) ; 7.10–7.12 (3H, m, $\text{H}_{25,26,27}$) ; 6.89–6.94 (4H, m, $\text{H}_{19,20,22,23}$) ; 6.33 (1H, d, $J = 1.90$ Hz, H_3) ; 6.10 (1H, d, $J = 1.88$ Hz, H_1) ; 3.90 (1H, dd, $J = 10.20, 12.10$ Hz, H_{10}) ; 3.84 (3H, s, H_{33}) ; 3.81 (3H, s, H_{32}) ; 3.21 (1H, br s, H_{16}) ; 2.96–3.09 (2H, m, $\text{H}_{30,31}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 210.30 (C_{12}) ; 164.81 (C_2) ; 160.88 (C_4) ; 158.37 (C_6) ; 136.65 (C_{18}) ; 132.96 (C_{21}) ; 130.69 (C_{17}) ; 128.32 ($\text{C}_{25,27}$) ; 128.04 ($\text{C}_{20,22}$) ; 127.84 ($\text{C}_{24,28}$) ; 127.07 (C_{26}) ; 121.71 ($\text{C}_{19,23}$) ; 106.16 (C_5) ; 100.82 (C_8) ; 92.77 (C_1) ; 89.66 (C_3) ; 88.62 (C_9) ; 55.73 (C_{32}) ; 55.58 (C_{33}) ; 48.58 (C_{10}) ; 39.59 (C_{11}).

IR :

ν/cm^{-1} : 3477 ; 2942 ; 2841 ; 1750 ; 1621 ; 1597 ; 1149.

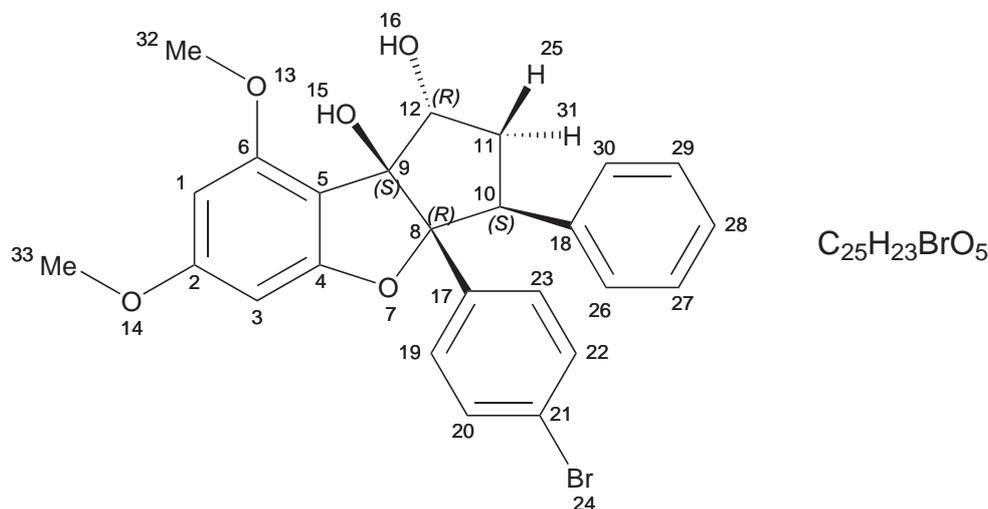
SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Br}_1\text{Na}_1\text{O}_6$: 503.0470 ; masse trouvée : 503.0465 (-0.99 ppm).

Point de fusion

trouvé : 148–151 °C .

36 — (1*R*,3*S*,3*aR*,8*bS*)-3*a*-(4-bromophényl)-6,8-diméthoxy-3-phényl-1,2,3,3*a*-tétrahydro-8*bH*-benzo[*b*]cyclopenta[*d*]furan-1,8*b*-diol



– **MODE OPERATOIRE**

De l'acétonitrile (1,8 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à du triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium (828 mg, 3,15 mmol) suivi par l'addition d'acide acétique glacial (1,8 mL). Après une agitation magnétique de 30 min à température ambiante, une solution de la cétone **45** (170 mg, 0,35 mmol) dans de l'acétonitrile (4,5 mL) a été ajoutée. Le mélange résultant a été agité toute la nuit à température ambiante. La réaction a été arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (40 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle et un lavage standard ont donné un solide jaunâtre purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient ether/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir un solide blanc (103 mg, 60 %).

– **ANALYSES**

CCM : $R_f = 0.25$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.23–7.26 (2H, m, $H_{20,22}$) ; 7.05–7.12 (5H, m, $H_{19,23,27,28,29}$) ; 6.95–6.98 (2H, m, $H_{26,30}$) ; 6.28 (1H, d, $J = 1.84$ Hz, H_3) ; 6.13 (1H, d, $J = 1.82$ Hz, H_1) ; 4.77 (1H, d, $J = 5.96$ Hz, H_{12}) ; 3.99 (1H, dd, $J = 6.54, 13.99$ Hz, H_{10}) ; 3.86 (3H, s, H_{32}) ; 3.83 (3H, s, H_{33}) ; 3.27 (1H, br s, H_{15}) ; 2.67 (1H, ddd, $J = 6.37, 13.88, 13.89$ Hz, H_{31}) ;

Partie Expérimentale

2.14 (1H, dd, $J = 6.97, 13.35$ Hz, H_{25}); 1.89 (1H, br s, H_{16}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

δ (ppm) : 163.94 (C_2); 160.65 (C_4); 156.84 (C_6); 138.06 (C_{18}); 134.12 (C_{21}); 130.16 (C_{17}); 129.42 ($C_{27,29}$); 127.91 ($C_{20,22}$); 127.74 ($C_{26,30}$); 126.45 (C_{28}); 121.38 ($C_{19,23}$); 107.43 (C_5); 103.14 (C_8); 94.81 (C_9); 92.53 (C_1); 89.38 (C_3); 79.05 (C_{12}); 55.72 (C_{32}); 55.64 (C_{33}); 53.23 (C_{10}); 36.14 (C_{11}).

IR :

ν/cm^{-1} : 3486; 2942; 2841; 1624; 1598; 1147.

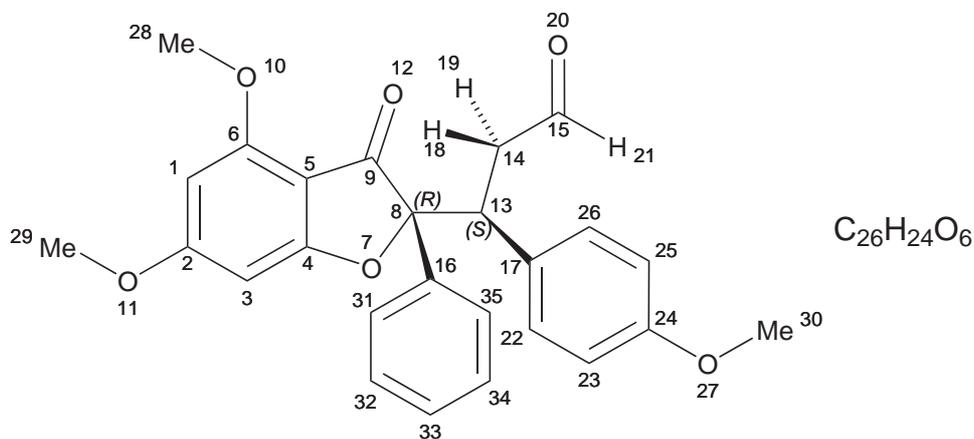
SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Br}_1\text{K}_1\text{O}_6$: 521.0366 ; masse trouvée : 521.0360 (-2.85 ppm).

Point de fusion

trouvé : 156–159 °C .

47 — (S)-3-((R)-4,6-diméthoxy-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3-(4-méthoxyphényl)propanal



– MODE OPERATOIRE

Du tétrahydrofurane (35 mL) a été additionnée, à température ambiante et sous argon, à la benzofuranone **32** (500 mg, 1,85 mmol). Une solution à 40 % d'hydroxide de benzyltriméthylammonium dans du méthanol (341 μL , 1,90 mmol) a été ajoutée, à température ambiante, et immédiatement suivie par l'addition de trans-p-

méthoxycinnamaldéhyde (450 mg, 2,77 mmol). Après une agitation magnétique de 30 min la solution a été arrêtée avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (5 mL). Une extraction au dichlorométhane et un lavage standard ont donné une huile jaune purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 2 : 8 à éther/pentane 6 : 4) pour obtenir le cétoaldéhyde cis (210 mg, 26 %) qui est un solide blanc.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.30$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 9.38 (1H, dd, $J = 1.17, 2.53$ Hz, H_{21}) ; 7.23–7.36 (5H, m, $\text{H}_{31,32,33,34,35}$) ; 6.69 et 7.74 (4H, AA'BB', $J = 8.78$ Hz, $\text{H}_{22,23,25,26}$) ; 6.23 (1H, d, $J = 1.82$ Hz, H_3) ; 5.82 (1H, d, $J = 1.80$ Hz, H_1) ; 4.21 (1H, dd, $J = 4.17, 10.97$ Hz, H_{14}) ; 3.86 (3H, s, H_{30}) ; 3.71 (3H, s, H_{29}) ; 3.70 (3H, s, H_{28}) ; 3.01 (1H, ddd, $J = 2.64, 11.01, 17.18$ Hz, H_{18}) ; 2.59 (1H, ddd, $J = 1.16, 4.16, 17.18$ Hz, H_{19}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 200.23 (C_{15}) ; 195.65 (C_9) ; 174.57 (C_2) ; 170.27 (C_4) ; 159.27 (C_{24}) ; 158.51 (C_6) ; 136.48 (C_{16}) ; 130.47 ($\text{C}_{32,34}$) ; 129.49 ($\text{C}_{22,26}$) ; 128.65 ($\text{C}_{31,35}$) ; 127.98 (C_{17}) ; 125.16 (C_{24}) ; 113.38 ($\text{C}_{23,25}$) ; 94.35 (C_8) ; 93.27 (C_1) ; 88.84 (C_3) ; 56.04 (C_{28}) ; 55.90 (C_{29}) ; 55.04 (C_{30}) ; 47.11 (C_{13}) ; 44.05 (C_{14}).

IR :

ν/cm^{-1} : 2945 ; 2842 ; 1714 ; 1703 ; 1618 ; 1593 ; 1216 ; 1155.

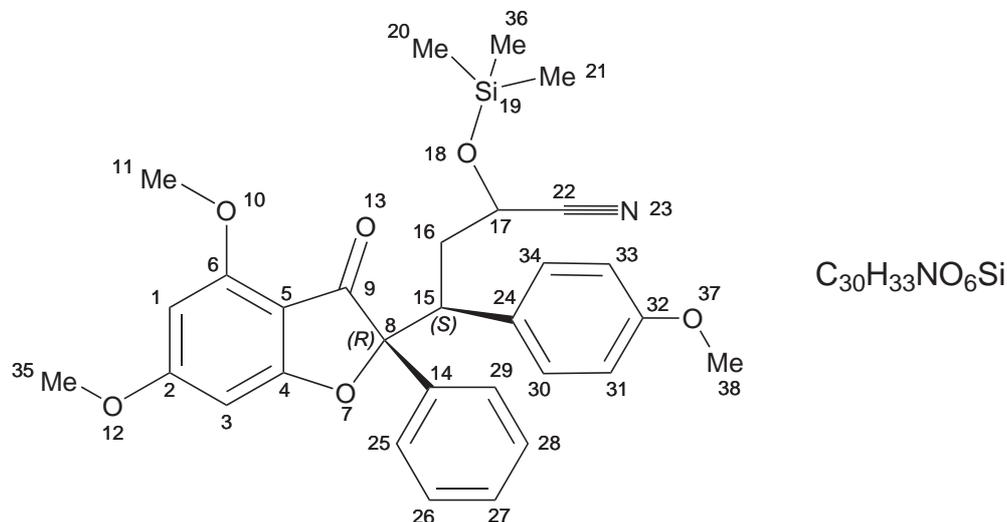
SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_6$: 433.1651 ; masse trouvée : 433.1646 (0.04 ppm).

Point de fusion

trouvé : 72–74 °C .

48 — (4S)-4-((R)-4,6-diméthoxy-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-(triméthylsilyloxy)butanenitrile



– MODE OPERATOIRE

De l'acétonitrile (20 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à l'aldéhyde **47** (1,47 g, 3,40 mmol). Du cyanure de triméthylsilyle (674 mg, 6,80 mmol) a été ajouté goutte à goutte et immédiatement après de l'iodure de zinc (en quantité catalytique) a été additionné à température ambiante et sous argon. Le mélange résultant a été agité pendant 1 h, puis filtré et concentré sous vide. Le brut réactionnel (1,78 g) a été utilisé sans purification.

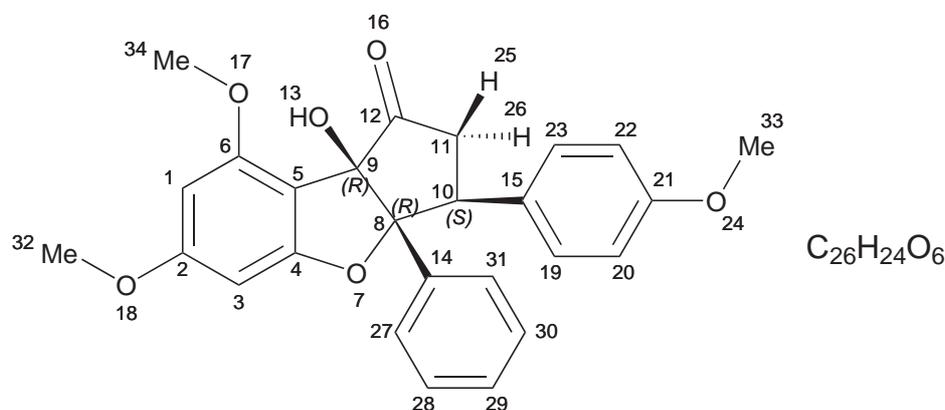
– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.45$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.68 (2H, dd, $J = 7.78, 12.82$ Hz, $H_{31,33}$) ; 7.16–7.40 (5H, m, $H_{25,26,27,28,29}$) ; 6.71 (2H, dd, $J = 3.87, 8.76$ Hz, $H_{30,34}$) ; 6.24 (1H, t, $J = 1.76$ Hz, H_3) ; 5.81 (1H, t, $J = 1.86$ Hz, H_1) ; 3.88–3.92 (1H, m, H_{17}) ; 3.86 (3H, s, H_{35}) ; 3.77–3.82 (1H, m, H_{15}) ; 3.72 (3H, s, H_{11}) ; 3.69 (3H, s, H_{38}) ; 2.02–2.36 (2H, m, H_{16}) ; -0.02 (9H, s, $H_{20,21,36}$).

49 — (3S,3aR,8bR)-8b-hydroxy-6,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-3a-phényl-2,3,3a,8b-tétrahydro-1H-benzo[*b*]cyclopenta[*d*]furan-1-one



– **MODE OPERATOIRE**

LDA (4,2 mmol, 0,65 M) a été additionné, goutte à goutte à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et sous argon, à une solution de cyanhydrine protégée **48** (1,75 g, 3,40 mmol) dans du THF sec (15 mL). Après une agitation magnétique de 2 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ la solution a été chauffée jusqu'à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour 10 min. La réaction a été arrêtée par l'addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (20 mL). Après une extraction standard au dichlorométhane un solide jaune (1,60 g) a été obtenu. Ce solide a été directement traité par une solution de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (3,7 mL, 1 M dans du THF) triméthylsilylée ajoutée, goutte à goutte à température ambiante, dans du THF sec (10 mL). La solution a été agitée toute la nuit, puis arrêtée par l'addition de méthanol (5 mL). Une extraction au dichlorométhane et un lavage standard ont donné un solide jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir un solide jaune (200 mg, 15 %).

– **ANALYSES**

CCM : $R_f = 0.45$ (éluant éther pur)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.03–7.18 (5H, m, $H_{27,28,29,30,31}$) ; 6.82 (2H, d, $J = 8.58\text{ Hz}$, $H_{19,23}$) ; 6.62 (2H, d, $J = 8.81\text{ Hz}$, $H_{20,22}$) ; 6.35 (1H, d, $J = 1.99\text{ Hz}$, H_3) ; 6.11 (1H, d, $J = 1.99\text{ Hz}$, H_1) ; 3.86–3.91 (1H, m, H_{10}) ; 3.85 (3H, s, H_{34}) ; 3.83 (3H, s, H_{32}) ; 3.70 (3H, s, H_{33}) ; 3.02

Partie Expérimentale

(1H, d, J= 3.71 Hz, H₂₆); 2.97 (1H, d, J= 6.02 Hz, H₂₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :

δ(ppm) : 210.74 (C₁₂); 168.31 (C₂); 164.72 (C₄); 161.12 (C₂₁); 158.40 (C₆); 133.85 (C₁₄); 129.01 (C_{28,30}); 128.92 (C_{19,23}); 127.66 (C_{27,31}); 127.46 (C₁₅); 126.56 (C₂₉); 113.23 (C_{20,22}); 106.42 (C₅); 101.32 (C₈); 92.61 (C₉); 89.69 (C₁); 88.76 (C₃); 55.71 (C₃₄); 55.57 (C₃₂); 55.11 (C₃₃); 48.07 (C₁₀); 40.14 (C₁₁).

IR :

ν/cm⁻¹ : 3503; 2932; 2842; 1746; 1596; 1148.

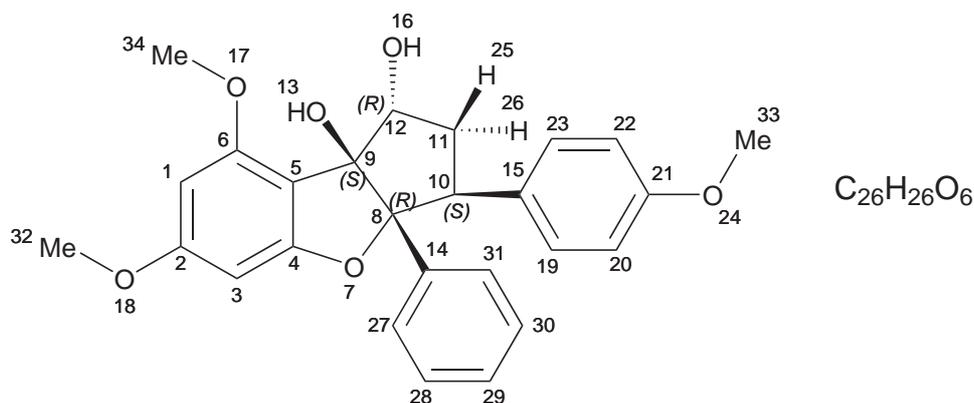
SM (HR-MS, micrOTOF, ES⁺) :

masse calculée pour C₂₆H₂₄K₁O₆ : 471.1209; masse trouvée : 471.1204 (-4.93 ppm).

Point de fusion

trouvé : 146–148 °C .

46 — (1R,3S,3aR,8bS)-6,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-3a-phényl-1,2,3,3a-tétrahydro-8bH-benzo[*b*]cyclopenta[*d*]furan-1,8b-diol



– MODE OPERATOIRE

De l'acétonitrile (1,8 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à du triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium (985 mg, 3,74 mmol) suivi par l'addition d'acide acétique glacial (1,8 mL). Après une agitation magnétique de 30 min à température ambiante, une solution de la cétone **49** (180 mg, 0,42 mmol) dans de

l'acétonitrile (4 mL) a été ajoutée. Le mélange résultant a été agité pendant 24 h à température ambiante. La réaction a été arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (50 mL). Une extraction au dichlorométhane et un lavage standard ont donné un solide jaunâtre purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient ether/pentane 5 : 5 à éther pur) pour obtenir un solide jaune (100 mg, 55 %).

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.40$ (éluant éther pur)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.24–7.36 (5H, m, $\text{H}_{27,28,29,30,31}$) ; 6.96 (2H, m, $\text{H}_{19,23}$) ; 6.72 (2H, m, $\text{H}_{20,22}$) ; 6.39 (1H, s, H_3) ; 6.25 (1H, s, H_1) ; 4.92 (1H, d, $J = 5.23$ Hz, H_{12}) ; 4.09 (1H, m, H_{10}) ; 4.00 (3H, s, H_{34}) ; 3.94 (3H, s, H_{32}) ; 3.80 (3H, s, H_{33}) ; 3.44 (1H, br s, H_{13}) ; 2.83 (1H, dd, $J = 6.90$ 12.64 Hz, H_{26}) ; 2.26 (1H, s, H_{25}) ; 1.82 (1H, br s, H_{16}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 163.94 (C_2) ; 160.93 (C_4) ; 158.03 (C_{21}) ; 156.99 (C_6) ; 134.88 (C_{14}) ; 130.61 ($\text{C}_{28,30}$) ; 128.98 ($\text{C}_{19,23}$) ; 127.73 ($\text{C}_{27,31}$) ; 127.25 (C_{15}) ; 126.99 (C_{29}) ; 113.02 ($\text{C}_{20,22}$) ; 107.87 (C_5) ; 103.60 (C_8) ; 94.88 (C_9) ; 92.48 (C_1) ; 89.42 (C_3) ; 79.24 (C_{12}) ; 55.76 (C_{34}) ; 55.66 (C_{32}) ; 55.07 (C_{33}) ; 52.78 (C_{10}) ; 36.75 (C_{11}).

IR :

ν/cm^{-1} : 3504 ; 2942 ; 2838 ; 2359 ; 2597 ; 1597 ; 1513 ; 1146.

SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Na}_1\text{O}_6$: 457,1627 ; masse trouvée : 457.1622 (0.33 ppm).

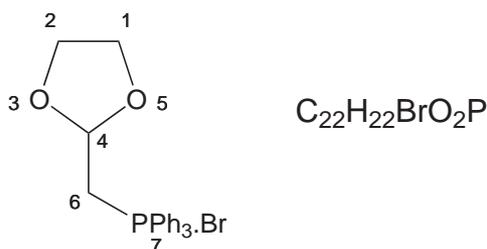
Point de fusion

trouvé : 153–156 °C .

52 — Sel de Wittig

– MODE OPERATOIRE

Le 2-bromométhyl-1,3-dioxolane (25 g, 151 mmol) et la triphénylphosphine (39,6 g,



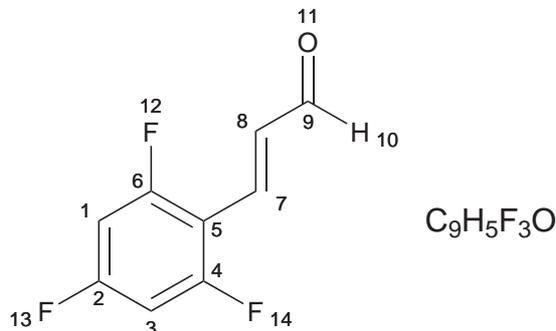
151 mmol) ont été mis ensemble à chauffer à 100 °C pendant 24 h. Le solide apparu a été recristallisé plusieurs fois (éther/diclorométhane 8 : 2) pour obtenir un solide blanc (26,71 g, 42 %).

– ANALYSES

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.59–7.83 (15H, m, H_{arom}) ; 5.39 (1H, td, $J= 3.92, 13.29$ Hz, H_4) ; 4.37 (2H, dd, $J= 3.94, 12.98$ Hz, H_6) ; 3.60 (4H, quint d, $J= 1.75, 14.44$ Hz, $H_{1,2}$).

53 — (E)-3-(2,4,6-trifluorophényl)acryaldéhyde



– MODE OPERATOIRE

Le 2,4,6-trifluorobenzaldéhyde (2,0 g, 12,5 mmol) et le sel de Wittig **52** (6,43 mg, 15 mmol) ont été ajoutés à du diclorométhane . Du carbonate de potassium (2,07 g, 15 mmol) et de l'éther-couronne-18-6 (40 mg, 0,15 mmol) ont été additionnés et la solution à été chauffée à 50 °C toute la nuit. Le mélange obtenu a été filtré, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium a été ajoutée et une extraction au diclorométhane a été effectuée suivie d'un lavage standard pour obtenir un solide jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient pentane pur à éther/pentane 3 : 8) pour obtenir un solide jaune qui est l'aldéhyde protégé. Le solide a été hydrolysé

avec une solution d'HCl à 10 % (100 mL) puis a été extrait avec du dichlorométhane . Le produit a été séché au sulfate de magnésium, concentré sous vide pour obtenir un solide blanc (1,68 g, 73 %).

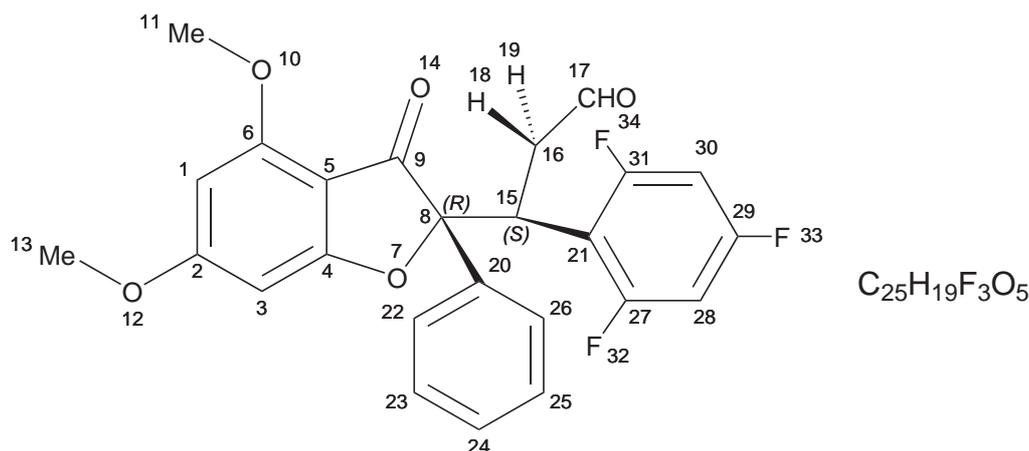
– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.25$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) :

δ (ppm) : 9.69 (1H, d, $J = 7.58$ Hz, H_{10}) ; 7.49 (1H, d, $J = 16.45$ Hz, H_7) ; 6.93 (1H, dd, $J = 7.57, 16.44$ Hz, H_8) ; 6.77 (2H, td, $J = 1.75, 10.32$ Hz, $\text{H}_{1,3}$).

54 — (S)-3-((R)-4,6-diméthoxy-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3-(2,4,6-trifluorophényl)propanal



– MODE OPERATOIRE

Du tétrahydrofurane (5 mL) a été additionnée, à température ambiante et sous argon, à la benzofuranone **32** (500 mg, 1,85 mmol). Une solution à 40 % d'hydroxide de benzyltriméthylammonium dans du méthanol (341 μL , 1,90 mmol) a été ajoutée, à température ambiante, et immédiatement suivie par l'addition de l'aldéhyde **53** (520 mg, 2,78 mmol). Après une agitation magnétique de 5 min la solution a été arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (1 mL). Une extraction au dichlorométhane et un lavage standard ont donné une huile jaune purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 2 : 8 à éther/pentane 6 : 4) pour obtenir le cétoaldéhyde cis (171 mg, 20 %) qui est un solide blanc.

Partie Expérimentale

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.30$ (éluant éther/heptane 7 : 3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 9.50 (1H, s, H_{17}) ; 7.75–7.77 (2H, m, $\text{H}_{22,26}$) ; 7.29–7.37 (3H, m, $\text{H}_{23,24,25}$) ; 6.52 (2H, br s, $\text{H}_{28,30}$) ; 6.28 (1H, s, H_3) ; 5.90 (1H, s, H_1) ; 4.62 (1H, d, $J = 6.69$ Hz, H_{15}) ; 3.88 (3H, s, H_{13}) ; 3.75 (3H, s, H_{11}) ; 3.34 (1H, dd, $J = 10.49, 18.24$ Hz, H_{18}) ; 2.84 (1H, dd, $J = 3.13, 18.33$ Hz, H_{19}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 199.49 (C_9) ; 193.77 (C_{17}) ; 174.06 (C_2) ; 169.87 (C_4) ; 161.97 (d, $J = 249.25$ Hz, C_{29}) ; 161.45 (d, $J = 249.36$ Hz, $\text{C}_{27,31}$) ; 159.06 (C_6) ; 135.88 (C_{20}) ; 128.41 ($\text{C}_{23,25}$) ; 128.09 (C_{24}) ; 125.08 ($\text{C}_{22,26}$) ; 109.65 (dd, $J = 4.55, 17.80$ Hz, C_{21}) ; 102.91 (C_5) ; 100.41 ($\text{C}_{28,30}$) ; 93.07 (C_8) ; 92.99 (C_1) ; 88.50 (C_3) ; 55.89 (C_{13}) ; 55.78 (C_{11}) ; 41.91 (C_{15}) ; 36.73 (C_{16}).

IR :

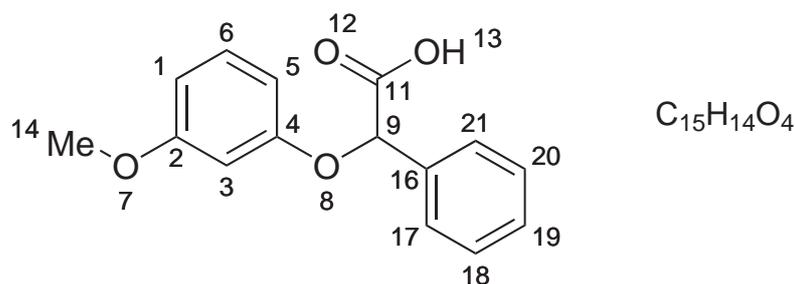
ν/cm^{-1} : 2955 ; 2846 ; 1713 ; 1712 ; 1614 ; 1597 ; 1213 ; 1155.

SM (HR-MS, micrOTOF, ES^+) :

masse calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_5$: 457.1263 ; masse trouvée : 457.1257 (-0.44 ppm).

Point de fusion

trouvé : 74–76 °C .



agitée pendant 3 h à 55 °C puis filtrée pour enlever le carbonate de potassium et lavée avec du méthanol. Après concentration la solution a été diluée dans de l'eau et lavée avec de l'éther. La solution a été acidifiée à un pH d'environ 2–3 avec une solution aqueuse d'HCl 2 M. Une extraction à l'éther suivie d'un lavage standard ont donné un cristal blanc (0,92 g, 99 %).

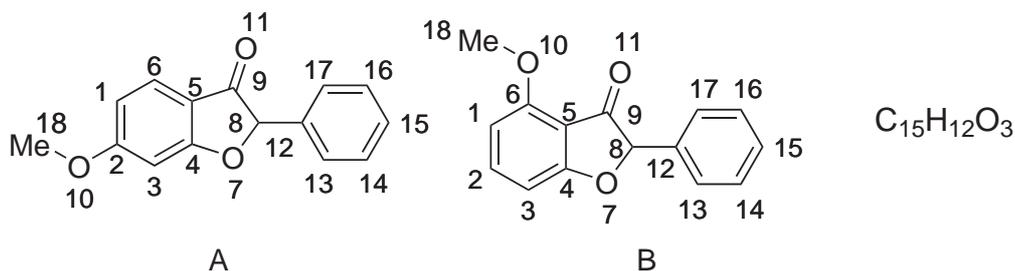
– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.25$ (éluant éther/heptane 8 : 2)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.67–7.89 (2H, m, $H_{15,19}$) ; 7.17–7.40 (3H, m, $H_{16,17,18}$) ; 7.18 (1H, m, H_6) ; 6.57–6.68 (3H, m, $H_{1,3,5}$) ; 5.81 (1H, s, H_9) ; 3.79 (3H, s, H_{14}).

56 et 62 — 6-méthoxy-2-phénylbenzofuran-3(2H)-one et 4-méthoxy-2-phénylbenzofuran-3(2H)-one



– MODE OPERATOIRE

L'oxychlorure de phosphore (5 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à l'acide **61** (0,92 g, 3,6 mmol). Après dissolution à l'aide d'un bac à ultrasons, du chlorure de zinc sec (740 mg, 88,5 mmol) a été ajouté rapidement. La réaction a

été agitée toute la nuit à température ambiante. Le mélange résultant a été versé précautionneusement sur de la glace. Une extraction au dichlorométhane puis un lavage standard ont donné une huile rouge purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther/pentane 2 : 8 à éther/pentane 7 : 3) pour obtenir un solide blanc (325 mg, 35 %).

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.30$ (éluant éther/heptane 7 : 3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.77 (1H, d, $J = 8.26$ Hz, H_{6A}); 7.45–7.59 (7.6 H, m,

$\text{H}_{13A,14A,15A,16A,17A,2B,13B,14B,15B,16B,17B}$); 6.42–6.60 (2.9H, m, $\text{H}_{1A,3A,1B,3B}$); 6.00 (1.4H, s, $\text{H}_{8A,8B}$); 3.83 (1.3H, s, H_{18B}); 3.77 (3H, s, H_{18A}).

A.3.3 Déplacement des fluors

Méthode A

Le diméthylformamide (4 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à une base en excès (3 équivalents). À une solution, refroidie à 0 °C, de l'alcool benzylique (620 μ L, 6 mmol) a été ajouté doucement. Après une agitation de 15 min. à 0 °C le 1-iodo-2,4-difluorobenzène (240 μ L, 2 mmol) a été additionné rapidement et la solution a été laissée revenir à température ambiante pendant deux jours. La réaction a été arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (3 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle et un lavage standard ont donné une huile jaunâtre.

Méthode B

Du solvant (4 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à de l'hydrure de sodium en excès. À une solution, refroidie à 0 °C, de l'alcool benzylique (620 μ L, 6 mmol) a été ajouté doucement. Après une agitation de 15 min. à 0 °C le 1-iodo-2,4-difluorobenzène (240 μ L, 2 mmol) a été additionné rapidement et la solution a été laissée revenir à température ambiante pendant deux jours. La réaction a été arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (3 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle et un lavage standard ont donné une huile jaunâtre.

Méthode C

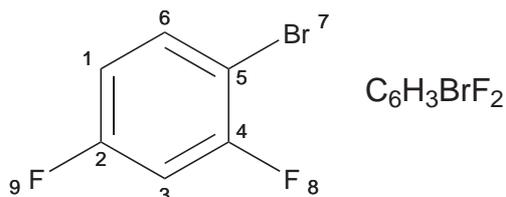
Du tétrahydrofurane (3 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à de l'hydrure de sodium (75 mg, 3,15 mmol). À une solution, refroidie à 0 °C, de l'alcool benzylique (325 μ L, 3,12 mmol) a été ajouté doucement. Après une agitation de 15 min. à 0 °C le composé difluoré (1,04 mmol) a été additionné rapidement et la solution a été laissée revenir à température ambiante pour 17 h.. La réaction a été arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (3 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle, un lavage standard et une chromatographie sur gel de silice (éluant pentane pur à pentane/éther 7 : 3) ont donné le composé désiré.

Méthode D

Du tétrahydrofurane (4 mL) a été additionné, à température ambiante et sous argon, à de l'hydrure de sodium (126 mg, 5,5 mmol) lavé avec du pentane. À une solution, refroidie à 0 °C, de l'alcool (5,3 mmol) a été ajouté doucement. Après une agitation de 15 min. à 0 °C le 1-bromo-2,4-difluorobenzène (200 μ L, 1,77 mmol) a été additionné rapidement et la

solution a été laissée revenir à température ambiante pour 17 h.. La réaction a été arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (3 mL). Une extraction à l'acétate d'éthyle, un lavage standard et une chromatographie sur gel de silice (éluant pentane pur à pentane/éther 7 : 3) ont donné le composé désiré.

83 — 1-bromo-2,4-difluorobenzène



– MODE OPERATOIRE

Produit de départ, disponible chez Aldrich.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.6$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : 7.52 (1H, ddd, $J = 5.90, 7.89, 8.76$ Hz, H_6); 6.91 (1H, ddd, $J = 2.78, 8.61, 8.63$ Hz, H_3); 6.82 (1H, m, H_1).

RMN $^1H - \{^{19}F\}$ ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : 7.52 (1H, d, $J = 8.88$ Hz, H_6); 6.91 (1H, d, $J = 2.82$ Hz, H_3); 6.82 (1H, dd, $J = 2.84, 8.85$ Hz, H_1).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : -103.06 (1F, ddd, $J = 1.25, 8.72, 8.73$ Hz, F_8); -111.10 (1F, ddd, $J = 5.92, 7.73, 16.09$ Hz, F_9).

RMN $^{19}F - \{^1H\}$ ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : -102.99 (1F, d, $J = 7.42$ Hz, F_8); -111.09 (1F, d, $J = 7.42$ Hz, F_9).

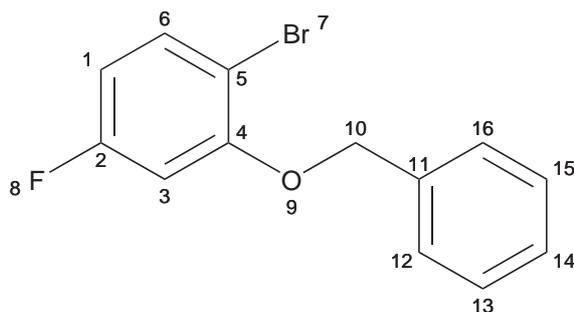
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) :

δ (ppm) : 162.21 (dd, $J = 13.58, 235.70$ Hz, C_4); 159.25 (dd, $J = 13.56, 236.16$ Hz, C_2);

Partie Expérimentale

133.84 (d, $J = 9.38$ Hz, C_6); 112.68 (dd, $J = 3.34, 22.29$ Hz, C_1); 105.18 (t, $J = 26.06$ Hz, C_3); 103.73 (dd, $J = 4.01, 21.19$ Hz, C_5);

84 — 2-(benzyloxy)-1-bromo-4-fluorobenzène



$C_{13}H_{10}BrFO$
Masse exacte : 280,0

– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode C (*cf. p. 102*) avec du 1-bromo-2,4-difluorobenzène. Une huile transparente (211 mg, 72 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : 7.44 (6H, m, $H_{6,12,13,14,15,16}$); 6.70 (1H, dd, $J = 2.73, 10.38$ Hz, H_3); 6.61 (1H, m, H_1); 5.15 (2H, s, H_{10}).

RMN $^1H - \{^{19}F\}$ ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : 7.43 (6H, m, $H_{6,12,13,14,15,16}$); 6.70 (1H, d, $J = 2.74$ Hz, H_3); 6.61 (1H, dd, $J = 2.77 - 8.71$ Hz, H_1); 5.15 (2H, s, H_{10}).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : -112.31 (1F, ddd, $J = 6.18, 7.90, 10.34$ Hz, F_8).

RMN $^{19}F - \{^1H\}$ ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : -112.31 (1F, s, F_8).

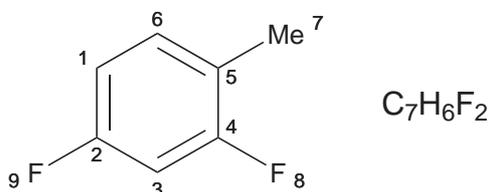
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 162.55 (d, $J= 246.3$ Hz, C_2); 155.85 (d, $J= 10$ Hz, C_4); 135.77 (s, C_{11}); 133.53 (d, $J= 9.6$ Hz, C_6); 128.63 (s, $\text{C}_{12,16}$); 128.11 (s, C_{14}); 126.96 (s, $\text{C}_{13,15}$); 108.70 (d, $J= 22.4$ Hz, C_1); 106.64 (d, $J= 3.4$ Hz (C_5); 101.99 (d, $J= 26.7$ Hz, C_3); 70.86 (s, C_{10}).

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 11.326(g)min., 11.720(p)min. ; masse 280.0.

92 — 2,4-difluorotoluène



– MODE OPERATOIRE

Produit de départ, disponible chez Aldrich.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.6$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.12 (1H, dd, $J= 8.76, 15.36$ Hz, H_6); 6.74–6.80 (2H, m, $\text{H}_{1,3}$); 2.24 (3H, s, H_7).

RMN $^1\text{H} - \{^{19}\text{F}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.12 (1H, d, $J= 8.76$ Hz, H_6); 6.78 (1H, t, $J= 2.58$ Hz, H_1); 6.75 (1H, t, $J= 2.91$ Hz, H_3); 2.24 (3H, s, H_7).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -113.76 (1F, dddd, $J= 2.07, 4.14, 4.25, 6.33, 12.67$ Hz, F_9); -114.86 (1F, quintd, $J= 1.18, 7.36$ Hz, F_8).

RMN $^{19}\text{F} - \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

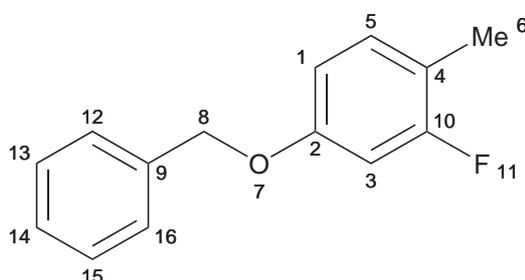
Partie Expérimentale

$\delta(\text{ppm})$: -113.76 (1F, d, $J = 6.33$ Hz, F₉) ; -114.94 (1F, d, $J = 6.33$ Hz, F₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 161.26 (dd, $J = 11.75, 245.49$ Hz, C₄) ; 161.08 (dd, $J = 11.73, 246.96$ Hz, C₂) ; 131.63 (dd, $J = 6.63, 9.30$ Hz, C₆) ; 120.42 (dd, $J = 3.72, 17.15$ Hz, C₅) ; 110.64 (dd, $J = 3.77, 20.92$ Hz, C₁) ; 103.33 (t, $J = 25.66$ Hz, C₃) ; 13.85 (d, $J = 3.17$ Hz, C₇).

94 — 4-(benzyloxy)-2-fluorotoluène



C₁₄H₁₃FO
Masse exacte : 216,1

– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode C (*cf. p. 102*) et du 2,4-difluorotoluène, mais en utilisant comme solvant du diméthylsulfoxyde. Une huile transparente (153 mg, 68 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.34–7.48 (5H, m, H_{12,13,14,15,16}) ; 7.10 (1H, ddd, $J = 0.64, 5.50, 78.32$ Hz, H₅) ; 6.65 (1H, dd, $J = 2.43, 9.00$ Hz, H₃) ; 6.60 (1H, ddd, $J = 2.42, 6.94, 8.20$ Hz, H₁) ; 5.07 (2H, s, H₈) ; 2.26 (3H, s, H₆).

RMN ¹H – {¹⁹F} (CDCl₃, 400 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.33–7.47 (5H, m, H_{12,13,14,15,16}) ; 7.09 (1H, td, $J = 0.63, 7.15$ Hz, H₅) ; 6.64 (1H, dd, $J = 2.46, 10.86$ Hz, H₃) ; 6.59 (1H, td, $J = 2.48, 8.31$ Hz, H₁) ; 5.06 (2H, s, H₈) ; 2.25 (3H, s, H₆).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 400 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -108.09 (1F, dddd, $J = 0.98, 8.18, 8.24, 10.75$ Hz, F_{11}).

RMN $^{19}\text{F} - \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 400 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -108.09 (1F, s, F_{11}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 161.84 (d, $J = 242.38$ Hz, C_{10}) ; 157.50 (d, $J = 9.56$ Hz, C_2) ; 136.79 (s, C_9) ; 130.76 (d, $J = 9.54$ Hz, C_5) ; 128.56 (s, $\text{C}_{13,15}$) ; 127.91 (s, C_{14}) ; 127.09 (s, $\text{C}_{12,16}$) ; 122.40 (d, $J = 3.34$ Hz, C_4) ; 106.51 (d, 20.77 Hz, C_1) ; 99.76 (d, $J = 25.58$ Hz, C_3) ; 70.01 (s, C_8) ; 15.74 (s, C_6).

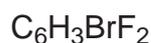
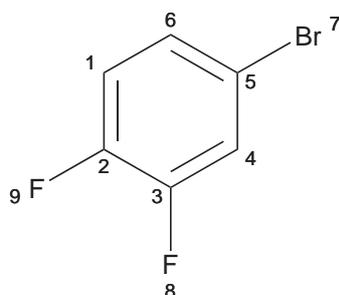
IR :

ν/cm^{-1} : 3034 ; 2928 ; 1608 ; 1504 ; 1275 ; 1152.

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 10.072(g)min., 10.293(p)min. ; masse 216.1.

86 — 1-bromo-3,4-difluorobenzène



– MODE OPERATOIRE

Produit de départ, disponible chez Aldrich.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.6$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) :

Partie Expérimentale

$\delta(\text{ppm})$: 7.34 (1H, ddd, $J = 2.38, 7.05, 9.58$ Hz, H_4) ; 7.22 (1H, dddd, $J = 1.77, 2.34, 4.03, 8.76$ Hz, H_6) ; 7.06 (1H, quadd, $J = 1.46, 8.54$ Hz, H_1).

RMN $^1\text{H} - \{^{19}\text{F}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.34 (1H, t, $J = 1.64$ Hz, H_4) ; 7.20–7.25 (1H, m, H_1) ; 7.06 (1H, t, $J = 7.52$ Hz, H_6).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -134.40 (1F, dddd, $J = 1.72, 8.26, 9.84, 20.57$ Hz, F_8) ; -139.10 (1F, dddd, $J = 3.95, 7.06, 10.01, 20.61$ Hz, F_9).

RMN $^{19}\text{F} - \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -134.40 (1F, d, $J = 20.58$ Hz, F_8) ; -139.10 (1F, d, $J = 20.58$ Hz, F_9).

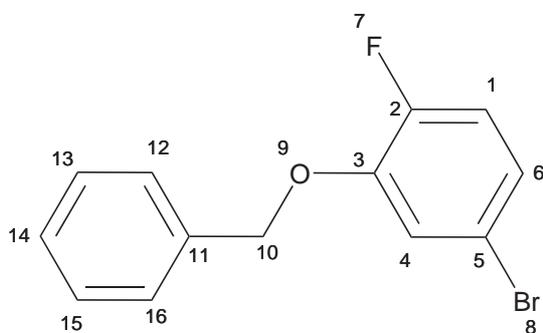
RMN ^{13}C Dept (CDCl_3 , 100 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: (+)150.43 (dd, $J = 13.53, 253.09$ Hz, C_3) ; (+)149.81 (dd, $J = 12.46, 249.02$ Hz, C_2) ; (-)127.67 (dd, $J = 4.04, 6.05$, C_6) ; (-)120.95 (d, $J = 19.92$ Hz, C_4) ; (-)118.57 (d, $J = 18.32$ Hz, C_1) ; (+)115.99 (dd, $J = 4.03, 7.32$ Hz, C_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 150.43 (dd, $J = 13.53, 253.09$ Hz, C_3) ; 149.81 (dd, $J = 12.46, 249.02$ Hz, C_2) ; 127.67 (dd, $J = 4.04, 6.05$, C_6) ; 120.95 (d, $J = 19.92$ Hz, C_4) ; 118.57 (d, $J = 18.32$ Hz, C_1) ; 115.99 (dd, $J = 4.03, 7.32$ Hz, C_5).

87 — 3-(benzyloxy)-1-bromo-4-fluorobenzène



$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrFO}$
Masse exacte : 280,0

– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode C (*cf. p. 102*) avec du 1-bromo-3,4-difluorobenzène. Une huile transparente (181 mg, 62 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.35–7.45 (5H, m, $\text{H}_{12,13,14,15,16}$) ; 7.15 (1H, dd, $J = 2.10, 7.47$ Hz, H_4) ; 7.04 (1H, ddd, $J = 2.49, 4.07, 7.93$ Hz, H_6) ; 6.97 (1H, td, $J = 1.61, 8.72$ Hz, H_1) ; 5.11 (3H, s, H_{10}).

RMN $^1\text{H} - \{^{19}\text{F}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.37–7.42 (5H, m, $\text{H}_{12,13,14,15,16}$) ; 7.15 (1H, s, H_4) ; 7.01 (2H, br s, $\text{H}_{1,6}$) ; 5.11 (2H, s, H_{10}).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 400 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -108.16 (1F, dddd, $J = 3.32, 3.85, 4.11, 10.68$ Hz, F_7).

RMN $^{19}\text{F} - \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 400 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -108.16 (1F, s, F_7) ;

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 152.10 (d, $J = 246.88$ Hz, C_2) ; 147.50 (d, $J = 11.74$, C_3) ; 135.80 (s, C_{11}) ; 128.67 (s, $\text{C}_{13,15}$) ; 128.33 (s, C_{14}) ; 127.49 (s, $\text{C}_{12,16}$) ; 124.18 (d, $J = 6.75$ Hz, C_6) ; 118.90 (d, $J = 1.87$ Hz, C_4) ; 117.48 (d, $J = 19.74$ Hz, C_1) ; 116.18 (d, $J = 3.83$ Hz, C_5) ; 71.55 (s, C_{10}).

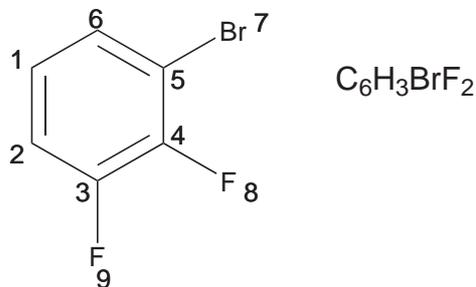
IR :

ν/cm^{-1} : 2924 ; 1605 ; 1496 ; 1259 ; 1204.

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 11.327(g)min., 11.417(p)min. ; masse 280.0.

89 — 1-bromo-2,3-difluorobenzène



– MODE OPERATOIRE

Produit de départ, disponible chez Aldrich.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.6$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.32–7.36 (1H, m, H_6) ; 7.13 (1H, ddd, $J = 1.21, 7.67, 15.95$ Hz, H_2) ; 6.98 (1H, ddd, $J = 1.12, 6.65, 13.44$ Hz, H_1).

RMN $^1\text{H} - \{^{19}\text{F}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.31 (1H, t, $J = 7.35$ Hz, H_6) ; 7.14 (1H, d, $J = 8.06$ Hz, H_2) ; 7.00 (1H, t, $J = 8.17$ Hz, H_1).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -130.85 (1F, tdd, $J = 1.22, 5.56, 21.31$ Hz, F_8) ; -134.79 (1F, dddd, $J = 1.28, 4.48, 8.66, 21.08$ Hz, F_9).

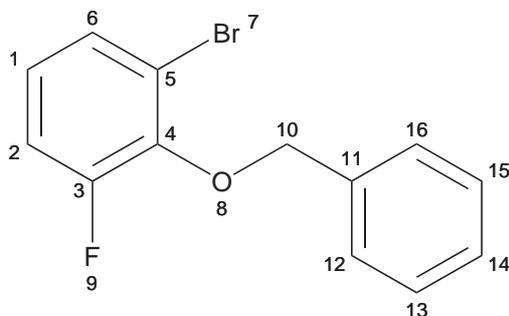
RMN $^{19}\text{F} - \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -130.85 (1F, d, $J = 21.32$ Hz, F_8) ; -134.79 (1F, d, $J = 21.34$ Hz, F_9).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 150.97 (dd, $J = 13.41, 251.95$ Hz, C_8) ; 148.15 (dd, $J = 14.37, 248.79$, C_9) ; 128.30 (d, $J = 3.67$ Hz, C_6) ; 124.78 (dd, $J = 5.01, 7.14$ Hz, C_1) ; 116.48 (d, $J = 17.48$ Hz, C_2) ; 110.46 (d, $J = 17.46$ Hz, C_5).

90 — 2-(benzyloxy)-1-bromo-3-fluorobenzène



$C_{13}H_{10}BrFO$
Masse exacte : 280,0

– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode C (*cf. p. 102*) avec du 1-bromo-2,3-difluorobenzène. Une huile transparente (117 mg, 40 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) :

δ (ppm) : 7.53–7.55 (2H, m, $H_{13,15}$); 7.35–7.42 (3H, m, $H_{12,14,16}$); 7.33 (1H, td, $J = 1.53, 8.10$ Hz, H_6); 7.07 (1H, ddd, $J = 1.55, 8.32, 10.62$ Hz, H_2); 6.93 (1H, ddd, $J = 5.32, 8.23, 8.25$ Hz, H_1); 5.14 (2H, s, H_{10}).

RMN $^1H - \{^{19}F\}$ ($CDCl_3$, 400 MHz) :

δ (ppm) : 7.53–7.55 (2H, m, $H_{13,15}$); 7.35–7.42 (3H, m, $H_{12,14,16}$); 7.33 (1H, dd, $J = 1.55, 8.10$ Hz, H_6); 7.07 (1H, ddd, $J = 0.62, 1.52, 8.25$ Hz, H_2); 6.93 (1H, t, $J = 8.20$ Hz, H_1); 5.14 (2H, s, H_{10}).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 400 MHz) :

δ (ppm) : -125.83 (1F, ddd, $J = 1.13, 5.42, 10.14$ Hz, F_9).

RMN $^{19}F - \{^1H\}$ ($CDCl_3$, 400 MHz) :

δ (ppm) : -125.83 (1F, s, F_9).

Partie Expérimentale

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 156.23 (d, $J = 250.46$ Hz, C_3) ; 144.18 (d, $J = 13.16$ Hz, C_4) ; 136.39 (s, C_{11}) ; 128.48 (d, $J = 3.38$ Hz, C_6) ; 128.44 (s, $\text{C}_{13,15}$) ; 128.42 (s, C_{14}) ; 128.37 (s, $\text{C}_{12,16}$) ; 124.75 (d, $J = 8.17$ Hz, C_1) ; 118.14 (d, $J = 2.93$ Hz, C_5) ; 116.11 (d, $J = 19.70$ Hz, C_2) ; 75.69 (d, $J = 4.93$ Hz, C_{10}).

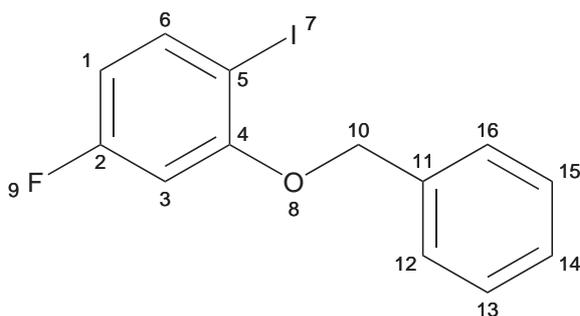
IR :

ν/cm^{-1} : 2928 ; 1474 ; 1267 ; 875.

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 1 pic, 11.042(g)min. ; masse 280.0.

81 — 2-(benzyloxy)-1-iodo-4-fluorobenzène



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FIO}$
Masse exacte : 344,0

– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode C (*cf. p. 102*) avec du 1-iodo-2,4-fluorobenzène. Une huile transparente (239 mg, 70 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.45 (6H, m, $\text{H}_{6,12,13,14,15,16}$) ; 6.72 (1H, dd, $J = 2.73, 10.38$ Hz, H_3) ; 6.62 (1H, m, H_1) ; 5.14 (2H, s, H_{10}).

RMN $^1\text{H} - \{^{19}\text{F}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.45 (6H, m, H_{6,12,13,14,15,16}); 6.72 (1H, d, J= 2.74 Hz, H₃); 6.62 (1H, dd, J= 2.77 8.71 Hz, H₁); 5.14 (2H, s, H₁₀).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -110.41 (1F, ddd, J= 6.20, 7.92, 10.31 Hz, F₉).

RMN ¹⁹F – {¹H} (CDCl₃, 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -110.41 (1F, s, F₉).

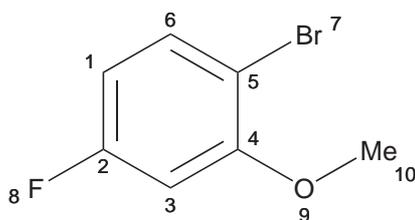
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 164.26 (d, J= 246.79 Hz, C₂); 158.65 (d, J= 9.3 Hz, C₄); 140.03 (d, J= 9.41 Hz, C₆); 136.26 (s, C₁₁); 129.10 (s, C_{13,15}); 128.54 (s, C₁₄); 127.43 (s, C_{12,16}); 110.08 (d, J= 21.88 Hz, C₁); 101.63 (d, J= 26.36 Hz, C₃); 80.03 (d, J= 3.42 Hz, C₅); 71.45 (s, C₁₀).

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 12.056(m)min., 12.876(m)min. ; masse 328.0.

95 — 1-bromo-4-fluoro-2-méthoxybenzène



C₇H₆BrFO
Masse exacte : 204,0

– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode D (*cf. p. 102*) avec comme alcool du méthanol. Une huile transparente (152 mg, 42 %) a été obtenue. Produit disponible chez Fluorochem sous le nom de 2-Bromo-5-fluoroanisole.

– ANALYSES

CCM : R_f = 0.5 (éluant éther/heptane 1 : 9)

Partie Expérimentale

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.50 (1H, tdd, $J= 6.05, 8.40, 14.85$ Hz, H_6) ; 6.90 (1H, td, $J= 2.82, 8.61$ Hz, H_3) ; 6.61 (1H, m, H_1) ; 3.89 (3H, s, H_{10}).

RMN $^{19}\text{F} - \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -112.28 (1F, s, F_8).

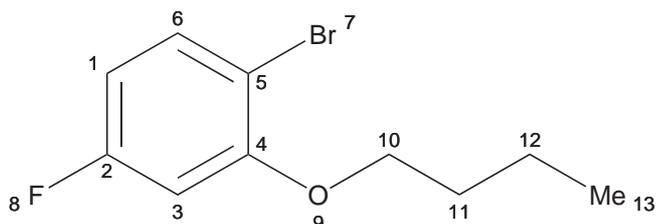
IR :

ν/cm^{-1} : 2922 ; 2852 ; 1460 ; 1376.

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 1 pic, 6.075(g)min. ; masse 206.0.

96 — 1-bromo-2-butoxy-4-fluorobenzène



– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode D (*cf. p. 102*) avec comme alcool du n-butanol. Une huile transparente (197 mg, 45 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.46 (1H, dd, $J= 6.24, 8.67$ Hz, H_6) ; 6.62 (1H, dd, $J= 2.73, 10.54$ Hz, H_3) ; 6.56 (1H, td, $J= 2.71, 8.50$ Hz, H_1) ; 4.00 (2H, t, $J= 6.40$ Hz, H_{10}) ; 1.83 (2H, quin, $J= 6.45$ Hz, H_{11}) ; 1.55 (2H, quin, $J= 7.56$ Hz, H_{12}) ; 0.99 (3H, t, $J= 7.36$ Hz, H_{13}).

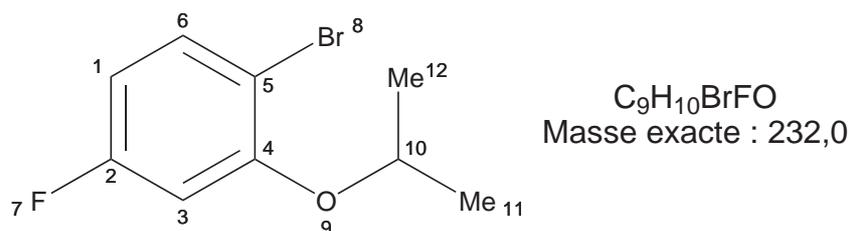
RMN $^{19}\text{F} - \{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -112.66 (1F, s, F₈).

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 8.231(g)min., 8.666(p)min. ; masse 246.0.

99 — 1-bromo-4-fluoro-2-isopropoxybenzène



– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode D (*cf. p. 102*) avec comme alcool de l'isopropanol. Une huile transparente (206 mg, 50 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : R_f = 0.5 (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.46 (1H, dd, J= 6.30, 8.71 Hz, H₆) ; 6.64 (1H, dd, J= 2.82, 10.70 Hz, H₃) ; 6.56 (1H, m, H₁) ; 4.51 (1H, sextuplet, J= 6.07 Hz, H₁₀) ; 1.39 (6H, d, J= 6.08 Hz, H_{11,12}).

RMN ¹⁹F – {¹H} (CDCl₃, 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -112.97 (1F, s, F₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 162.57 (d, J= 245.9 Hz, C₂) ; 155.39 (d, J= 10.4 Hz, C₄) ; 133.53 (d, J= 9.7 Hz, C₆) ; 108.37 (d, J= 22.5 Hz, C₁) ; 107.59 (d, J= 3.1 Hz, C₅) ; 103.05 (d, J= 22.1 Hz, C₃) ; 72.28 (s, C₁₀) ; 21.83 (s, C_{11,12}).

IR :

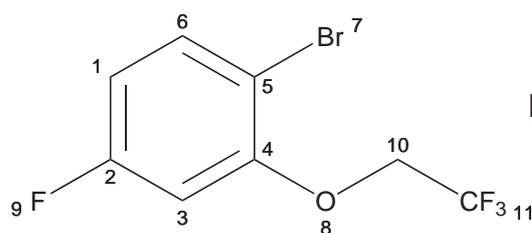
Partie Expérimentale

ν/cm^{-1} : 2978 ; 2925 ; 2359 ; 2342 ; 1600 ; 1479 ; 1282.

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 6.731(g)min., 7.206(p)min. ; masse 232.0.

98 — 1-bromo-4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)benzène



– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode D (*cf. p. 102*) avec comme alcool du trifluoroéthanol. Une huile transparente (72 mg, 15 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.52 (1H, ddd, $J = 5.97, 8.73, 8.90$ Hz, H_6) ; 6.67–6.74 (2H, m, $\text{H}_{1,3}$) ; 4.39 (2H, quad, $J = 7.93$ Hz, H_{10}).

RMN ^{19}F – $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -111.47 (1F, s, F_9) ; -74.02 (3F, s, F_{11}) ;

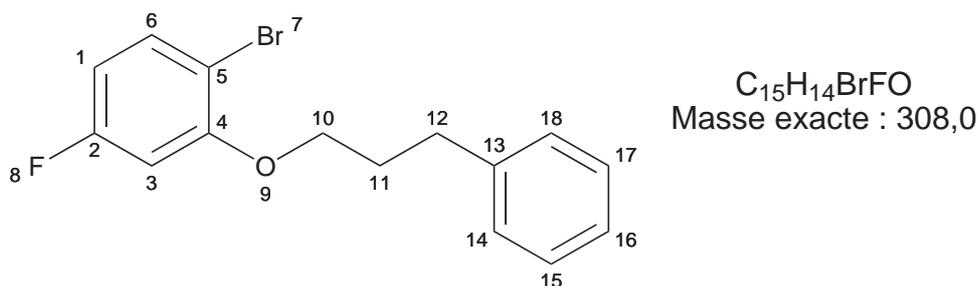
SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 1 pic, 5.528(g)min. ; masse 272.0.

97 — 1-bromo-4-fluoro-2-(3-phénylpropoxy)benzène

– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode D (*cf. p. 102*) avec comme alcool du



3-phénylpropanol. Une huile transparente (257 mg, 47 %) a été obtenue.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) :

δ (ppm) : 7.50 (1H, dd, $J = 6.24$ 9.11 Hz, H₆) ; 7.23–7.35 (5H, m, H_{14,15,16,17,18}) ; 6.56–6.62 (2H, m, H_{1,3}) ; 4.00 (2H, t, $J = 6.18$ Hz, H₁₀) ; 2.90 (2H, t, $J = 7.51$ Hz, H₁₂) ; 2.20 (2H, td, $J = 6.20, 7.65$ Hz, H₁₁).

RMN ¹⁹F – {¹H} (CDCl₃, 200 MHz) :

δ (ppm) : -112.53 (1F, s, F₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :

δ (ppm) : 162.62 (d, $J = 246.12$ Hz, C₂) ; 156.16 (d, $J = 10.18$ Hz, C₄) ; 141.07 (s, C₁₃) ; 133.37 (d, $J = 9.66$ Hz, C₆) ; 128.49 (s, C_{14,18}) ; 128.42 (s, C₁₆) ; 125.98 (s, C_{15,17}) ; 108.21 (d, $J = 22.54$ Hz, C₁) ; 106.33 (d, $J = 3.50$ Hz, C₅) ; 101.24 (d, $J = 26.68$ Hz, C₃) ; 67.91 (s, C₁₀) ; 31.83 (s, C₁₂) ; 30.41 (s, C₁₁).

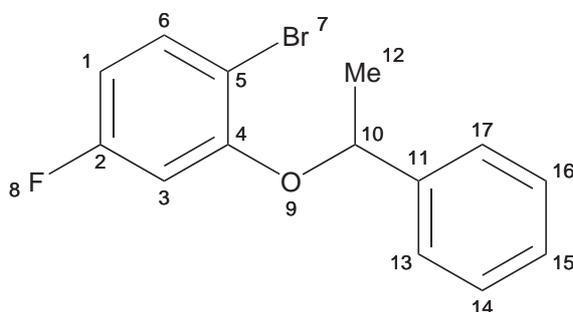
IR :

ν/cm^{-1} : 3026 ; 2929 ; 1604 ; 1469 ; 1282 ; 1041.

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 12.738(g)min., 13.135(p)min. ; masse 310.0.

100 — 1-bromo-4-fluoro-2-(1-phényléthoxy)benzène



$C_{14}H_{12}BrFO$
Masse exacte : 294,0

– **MODE OPERATOIRE**

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode D (*cf. p. 102*) avec comme alcool du 1-phényléthanol. Une huile transparente (131 mg, 25 %) a été obtenue.

– **ANALYSES**

CCM : $R_f = 0.5$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : 7.27–7.49 (6H, m, $H_{6,13,14,15,16,17}$) ; 6.46–6.56 (2H, m, $H_{1,3}$) ; 5.30 (1H, dd, $J = 6.43, 12.85$ Hz, H_{10}) ; 1.70 (3H, d, $J = 6.42$ Hz, H_{12}).

RMN ^{19}F – $\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : -112.71 (1F, s, F_8) ;

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) :

δ (ppm) : 162.32 (d, $J = 246.27$ Hz, C_2) ; 155.17 (d, $J = 10.25$ Hz, C_4) ; 141.81 (s, C_{11}) ; 133.38 (d, $J = 9.67$ Hz, C_6) ; 128.76 (s, $C_{13,17}$) ; 127.84 (s, C_{15}) ; 125.46 (s, $C_{14,16}$) ; 108.54 (d, $J = 22.70$ Hz, C_1) ; 107.14 (d, $J = 3.37$ Hz, C_5) ; 103.37 (d, $J = 26.63$ Hz, C_3) ; 77.65 (s, C_{10}) ; 24.32 (s, C_{12}).

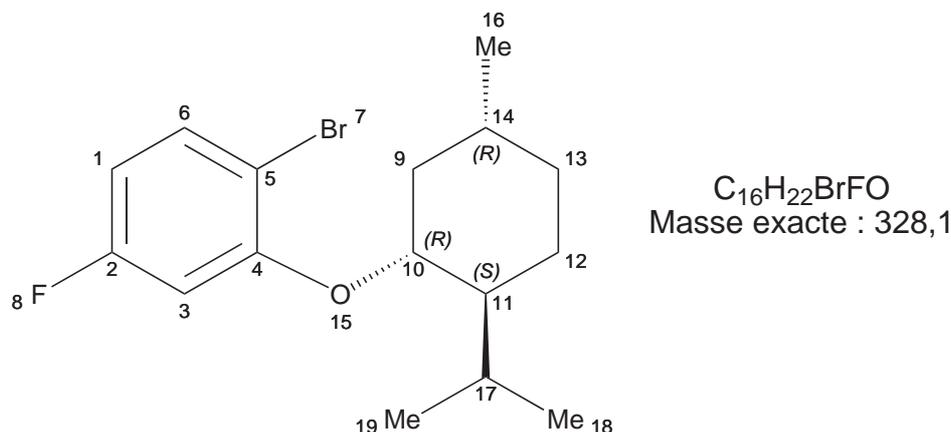
IR :

ν/cm^{-1} : 2981 ; 1602 ; 1580 ; 1478 ; 1281.

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 11.053(g)min., 11.541(p)min. ; masse 296.0.

101 — 1-bromo-4-fluoro-2-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyloxy)benzène



– **MODE OPERATOIRE**

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode D (*cf. p. 102*) avec comme alcool du menthol.

– **ANALYSES**

CCM : $R_f = 0.4$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : 7.45 (1H, dd, $J = 6.32, 8.68$ Hz, H_6) ; 6.63 (1H, dd, $J = 2.73, 10.80$ Hz, H_3) ; 6.53 (1H, m, H_1) ; 4.02 (1H, td, $J = 4.12, 10.47$ Hz, H_{10}) ; 2.09-2.29 (2H, m, H_9) ; 1.54-1.76 (2H, m, H_{12}) ; 1.10-1.13 (3H, m, $H_{13,17}$) ; 0.94 (8H, d, $J = 7.09$ Hz, $H_{11,14,18,19}$) ; 0.76 (3H, d, $J = 6.96$ Hz, H_{16}).

RMN $^{19}F - \{^1H\}$ ($CDCl_3$, 200 MHz) :

δ (ppm) : -112.93 (1F, s, F_8) ;

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) :

δ (ppm) : 162.65 (d, $J = 245.63$ Hz, C_2) ; 155.62 (d, $J = 10.13$ Hz, C_4) ; 133.56 (d, $J = 9.79$ Hz, C_6) ; 107.90 (d, $J = 22.59$ Hz, C_1) ; 107.27 (d, $J = 3.35$ Hz, C_5) ; 101.96 (d, $J = 26.22$ Hz, C_3) ; 79.37 (s, C_{10}) ; 47.67 (s, C_{11}) ; 39.81 (s, C_9) ; 34.29 (s, C_{13}) ; 31.41

Partie Expérimentale

(s, C₁₄); 26.05 (s, C₁₇); 23.61 (s, C₁₆); 22.05 (s, C₁₂); 20.70 (s, C₁₉); 16.58 (s, C₁₈).

IR :

ν/cm^{-1} : 2955; 2925; 2870; 1602; 1478; 1288.

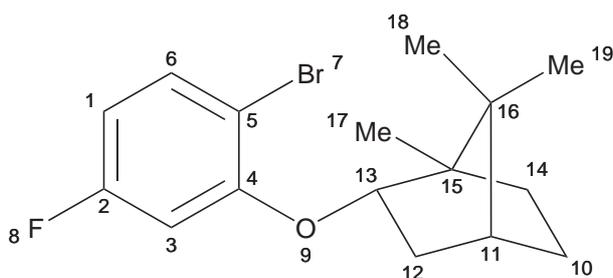
SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 2 pics, 11.761(g)min., 12.313(p)min. ; masse 328.1.

Point de fusion

trouvé : 143–145 °C .

102 — 2-(2-bromo-5-fluorophénoxy)1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptane



C₁₆H₂₀BrFO
Masse exacte : 326,1

– MODE OPERATOIRE

Le composé a été obtenu en utilisant la méthode D (*cf. p. 102*) avec comme alcool du bornéol.

– ANALYSES

CCM : R_f = 0.4 (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) :

δ (ppm) : 7.44 (1H, dd, J= 6.24, 8.54 Hz, H₆); 6.55 (1H, dd, J= 2.81, 8.33 Hz, H₃); 6.47 (1H, dd, J= 2.85, 7.16 Hz, H₁); 4.31 (1H, ddd, J= 1.69, 3.26, 9.14 Hz, H₁₃); 2.38 (2H, ddd, J= 3.49, 9.03, 13.49 Hz, H₁₂); 1.78 (2H, dd, J= 3.18, 6.90 Hz, H₁₀); 1.23-1.43 (2H, m, H₁₄); 1.12 (1H, dd, J= 3.26, 13.34 Hz, H₁₁); 0.97 (3H, s, H₁₈); 0.94 (3H, s, H₁₇); 0.93 (3H, s, H₁₉).

RMN ^{19}F – $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 200 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: -112.93 (1F, s, F₈) ;

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 162.59 (d, J= 245.61 Hz, C₂) ; 156.27 (d, J= 10.02 Hz, C₄) ; 133.22 (d, J= 9.77 Hz, C₆) ; 107.68 (d, J= 22.56 Hz, C₁) ; 106.96 (d, J= 3.34 Hz, C₅) ; 102.18 (d, J= 26.40 Hz, C₃) ; 84.59 (s, C₁₃) ; 49.96 (s, C₁₅) ; 47.54 (s, C₁₆) ; 45.12 (s, C₁₁) ; 36.41 (s, C₁₂) ; 27.81 (s, C₁₄) ; 26.91 (s, C₁₀) ; 19.63 (s, C₁₈) ; 18.92 (s, C₁₉) ; 13.70 (s, C₁₇).

IR :

ν/cm^{-1} : 2952 ; 2359 ; 1603 ; 1479 ; 1420 ; 1287.

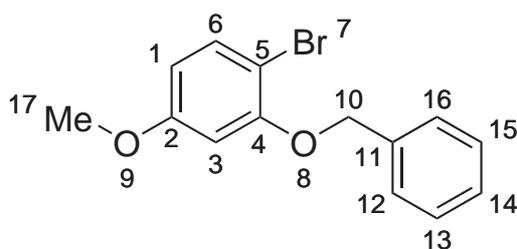
SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 3 pics, 10.228(p)min., 12.033(g)min., 12.511(p)min. ; masse 326.1 pour les deux derniers.

Point de fusion

trouvé : 135–138 °C .

68 — 2-(benzyloxy)-1-bromo-4-méthoxybenzène



$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$
Masse exacte : 292,0

– MODE OPERATOIRE

Le *tert*-butoxide de potassium (7 g, 57,2 mmol) a été additionné à du DMF (40 mL), à 0 °C le méthanol (3,5 mL, 86 mmol) a été ajouté à la solution. Après 10 min à 0 °C le composé fluoré **84** (4 g, 14,3 mmol) dissout dans 4 mL de DMF a été additionné à la solution. La solution a été chauffée à 80 °C pendant 20 h. La réaction a été arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium . Une extraction à l'acétate d'éthyle , un lavage standard et une chromatographie sur gel de silice (éluant pentane pur à pentane/éther 7 : 3) ont donné 3,37 g (80 %) d'un

Partie Expérimentale

liquide incolore.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.3$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.32–7.50 (6H, m, $\text{H}_{6,12,13,14,15,16}$) ; 6.53 (1H, d, $J = 2.68$ Hz, H_3) ; 6.42 (1H, dd, $J = 2.66, 8.70$ Hz, H_1) ; 5.13 (2H, s, H_{10}) ; 3.76 (3H, s, H_{17}).

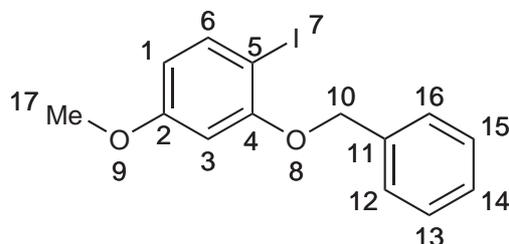
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 159.97 (C_2) ; 155.57 (C_4) ; 136.34 (C_{11}) ; 133.12 (C_6) ; 128.51 ($\text{C}_{12,16}$) ; 127.87 (C_{14}) ; 126.94 ($\text{C}_{13,15}$) ; 106.42 (C_1) ; 103.14 (C_5) ; 101.58 (C_3) ; 70.67 (C_{10}) ; 55.46 (C_{17}).

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 3 pics, 8.522(p)min., 13.186(g)min., 13.359(p)min. ; masse 293.0.

104 — 2-(benzyloxy)-1-iodo-4-méthoxybenzène



$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{IO}_2$
Masse exacte : 340,0

– MODE OPERATOIRE

Le *tert*-butoxide de potassium (743 mg, 6,08 mmol) a été additionné à du DMF (5 mL), à 0 °C le méthanol (600 μL , 9,12 mmol) a été ajouté à la solution. Après 10 min à 0 °C le composé fluoré **81** (500 mg, 1,52 mmol) dissout dans 1 mL de DMF a été additionné à la solution. La solution a été chauffé à 80 °C pendant 20 h. La réaction a été arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium . Une extraction à l'acétate d'éthyle , un lavage standard et une chromatographie sur gel de silice (éluant pentane pur à pentane/éther 7 : 3) ont donné 480 mg (90 %) d'un liquide incolore.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.3$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

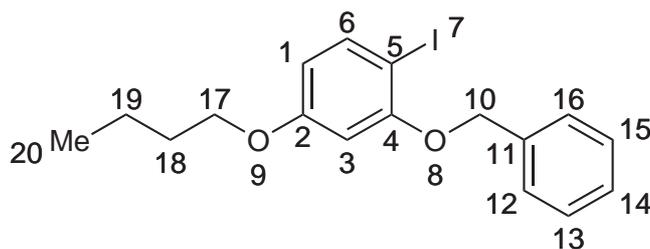
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

$\delta(\text{ppm})$: 7.68 (1H, d, $J = 8.61$ Hz, H_6) ; 7.54 (2H, d, $J = 7.34$ Hz, $\text{H}_{12,16}$) ; 7.33–7.45 (3H, m, $\text{H}_{13,14,15}$) ; 6.51 (1H, d, $J = 2.62$ Hz, H_3) ; 6.36 (1H, dd, $J = 2.66, 8.61$ Hz, H_1) ; 5.13 (2H, s, H_{10}) ; 3.77 (3H, s, H_{17}).

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 3 pics, 9.384(p)min., 13.879(g)min., 14.073(p)min. ; masse 340.0.

105 — 2-(benzyloxy)-4-butoxy-1-iodobenzène



$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{IO}_2$
Masse exacte : 398,1

– MODE OPERATOIRE

Le *tert*-butoxide de potassium (743 mg, 6,08 mmol) a été additionné à du DMF (5 mL), à 0 °C le butanol (840 μL , 9,12 mmol) a été ajouté à la solution. Après 10 min à 0 °C le composé fluoré **81** (500 mg, 1,52 mmol) dissout dans 1 mL de DMF a été additionné à la solution. La solution a été chauffé à 80 °C pendant 20 h. La réaction a été arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium . Une extraction à l'acétate d'éthyle , un lavage standard et une chromatographie sur gel de silice (éluant pentane pur à pentane/éther 7 : 3) ont donné 435 mg (75 %) d'un liquide incolore.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.3$ (éluant éther/heptane 1 : 9)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

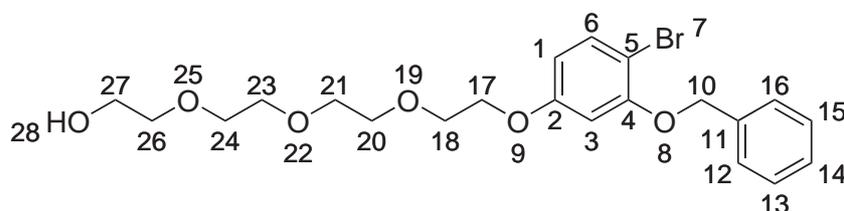
Partie Expérimentale

δ (ppm) : 7.66 (1H, d, $J = 8.61$ Hz, H_6) ; 7.55 (2H, d, $J = 7.34$ Hz, $H_{12,16}$) ; 7.30–7.44 (3H, m, $H_{13,14,15}$) ; 6.54 (1H, d, $J = 2.62$ Hz, H_3) ; 6.36 (1H, dd, $J = 2.66, 8.61$ Hz, H_1) ; 5.14 (2H, s, H_{10}) ; 3.92 (2H, t, $J = 6.21$ Hz, H_{17}) ; 1.64–1.67 (2H, m, H_{18}) ; 1.47 (2H, sex, $J = 6.88$ Hz, H_{19}) ; 0.95 (3H, t, $J = 6.87$ Hz, H_{20}).

SM (GC-MS) :

Chromatogramme : 3 pics, 9.408(p)min., 15.283(g)min., 15.323(p)min. ; masse 382.1.

106 — 2-(2-(2-(2-(3-(benzyloxy)-4-bromophénoxy)éthoxy)éthoxy)-éthoxy)éthanol



– MODE OPERATOIRE

Le *tert*-butoxide de potassium (1,74 g, 14,28 mmol) a été additionné à du DMF (10 mL), à 0 °C le tétraéthylèneglycol (3,69 mL, 21,42 mmol) a été ajouté à la solution. Après 10 min à 0 °C le composé fluoré **84** (1 g, 3,57 mmol) dissout dans 2 mL de DMF a été additionné à la solution. La solution a été chauffé à 80 °C pendant 20 h. La réaction a été arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium . Une extraction à l'acétate d'éthyle , un lavage standard et une chromatographie sur gel de silice (éluant pentane pur à pentane/éther 5 : 5) ont donné 683 mg (42 %) d'un liquide incolore.

– ANALYSES

CCM : $R_f = 0.2$ (éluant éther/heptane 3 : 7)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

δ (ppm) : 7.32–7.48 (6H, m, $H_{6,12,13,14,15,16}$) ; 6.56 (1H, d, $J = 2.68$ Hz, H_3) ; 6.40 (1H, dd, $J = 2.66, 8.70$ Hz, H_1) ; 5.12 (2H, s, H_{10}) ; 4.07 (2H, t, $J = 4.10$ Hz, H_{17}) ; 3.82 (2H, t, $J = 4.13$ Hz, H_{27}) ; 3.66–3.72 (12H, m, $H_{18,20,21,23,24,26}$).

SM (LC-MS, ES⁺) :

masse calculée pour C₂₁H₂₇Br₁Na₁O₆ : 477.1 ; masse trouvée : 477.0.

Bibliographie

- [1] J. G. Hardman, L. E. Limbird, and A. G. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*; Goodman & Gilman's, 2001.
- [2] L. Kremer, E. van Dalen, M. Offringa, J. Ottenkamp, and P. Voûte, *J. Clin. Oncol.*, **2001**, *19*(1), 191.
- [3] R. E. Rhoads, *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*, 30337.
- [4] T. E. Dever, *Cell.*, **2002**, *108*(545).
- [5] F. Meric and K. K. Hunt, *Mol. Cancer Ther.*, **2002**, *1*, 971.
- [6] M. Caraglia, A. Budillon, G. Vitale, G. Lupoli, P. Tagliaferri, and A. Abbruzzese, *Eur. J. Biochem.*, **2000**, *267*, 3919.
- [7] B. Anthony, P. Carter, and A. De Bennetti, *Int. J. Cancer*, **1996**, *65*, 858.
- [8] A. De Bennetti and A. L. Harris, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **1999**, *31*, 59.
- [9] B. Raught, A. C. Gingras, A. James, D. Medina, N. Sonenberg, and J. M. Rosen, *Cancer Res.*, **1996**, *56*, 4382.
- [10] I. B. Rosenwald, *Cancer Lett.*, **1996**, *102*, 113.
- [11] L. M. Shantz and A. E. Pegg, *Cancer Res.*, **1994**, *54*, 2313.
- [12] M. J. West, N. F. Sullivan, and A. E. Willis, *Oncogene*, **1995**, *11*, 2515.
- [13] O. Donze, R. Jagus, A. E. Koromilas, J. W. Hershey, and N. Sonenberg, *EMBO*, **1995**, *14*, 3828.
- [14] R. Jagus, B. Joshi, and G. N. Barber, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **1999**, *31*, 123.
- [15] B. Datta, R. Datta, S. Mukherjee, and Z. Zhang, *Exp. Cell. Res.*, **1999**, *250*, 223.

BIBLIOGRAPHIE

- [16] I. B. Rosenwald, S. Wang, L. Savas, B. Woda, and J. Pullman, *Cancer*, **2003**, *98*, 1080.
- [17] M. L. King, C. C. Chiang, H. C. Ling, E. Fujita, M. Ochiai, and A. T. McPhail, *Chem. Comm.*, **1982**, page 1150.
- [18] P. Proksch, R. Ebel, F. I. Bohnenstengel, and B. W. Nugroho, *Current Org. Chem.*, **2001**, *5*, 923.
- [19] M. L. Cui, H. Chai, T. Santisuk, V. Reutrakul, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, and A. D. Kinghorn, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17625.
- [20] T. S. Wu, M. J. Liou, C. S. Huoh, C. M. Teng, T. Nagao, and K. H. Lee, *J. Nat. Prod.*, **1997**, *60*, 606.
- [21] F. I. Bohnenstengel, K. G. Steube, C. Meyer, B. W. Nugroho, P. D. Hung, L. C. Lie, and P. Proksch, *Naturforsch. [C]*, **1999**, *54*, 55.
- [22] F. I. Bohnenstengel, K. G. Steube, C. Meyer, H. Quentmeier, B. W. Nugroho, and P. Proksch, *Naturforsch. [C]*, **1999**, *54*, 1075.
- [23] S. K. Lee, B. Cui R.R. Mehta, A. D. Kinghorn, and J. M. Pezzuto, *Chem. Biol. Interact.*, **1998**, *115*, 215.
- [24] T. Ohse, S. Ohba, T. Yamamoto, and K. Umesawa, *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 650.
- [25] B. Hausott, H. Greger, and B. Marian, *Int. J. Cancer*, **2004**, *109*, 933.
- [26] P. Proksch, M. Giaisi, M. K. Palfi, A. Merling, H. Spring, P. H. Krammer, and M. Li-Weber, *The Journal of Immunology*, **2005**, *174*, 7075.
- [27] U. Kokpol, B. Venaskulchai, J. Simpson, and R. T. Weavers, *Chem. Commun.*, **1994**, *19*, 773.
- [28] S.-K. Wang and C.-Y. Duh, *Planta Medica*, **2001**, *67*, 555.
- [29] B. Y. Hwang, B.-N. Su, H. Chai, Q. Mi, L. B. S. Kardono, J. J. Afriastini, S. Riswan, B. D. Santarsiero, A. D. Mesecar, C. R. Fairchild R. Wild, G. D. Vite, W. C. Rose, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, S. M. Swanson, and A. D. Kinghorn, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3350.
- [30] B. M. Trost, P. D. Greenspan, B. V. Yang, and M. G. Saulnier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9022.
- [31] A. E. Davey, M. J. Schaeffer, and R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, page 2657.

- [32] M. R. Dobler, I. Bruce, F. Cederbaum, N. G. Cooke, L. J. Diorazio, R. H. Hall, and E. Irving, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8281.
- [33] K. Thede, N. Diedrichs, and J. P. Ragot, *Org. Lett.*, **2004**, *6*(24), 4595.
- [34] T. Watanabe, Y. Shiraga, T. Takeuchi, M. Otsuka, and K. Umezawa, *Heterocycle*, **2000**, *53*, 1051.
- [35] B. Gerard, G. Jones II, and J. A. Porco Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*(42), 13621.
- [36] T. Fahrig, I. Gerlach, and E. Horváth, *Molecular Pharmacology*, **2005**, *67*, 1544.
- [37] T. M. Cresp, M. V. Sargent, and P. Vogel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, page 37.
- [38] F. Chen, P. Kota, J. W. Blount, and R. A. Dixon, *Phytochemistry*, **2001**, *58*(17), 1035.
- [39] R. G. Hall, H. Szczepanski, I. Bruce, N. G. Cooke, L. J. Diorazio, M. Dobler, and F. Cederbaum); New cyclopenta-benzofuran derivatives, used as pesticides, especially insecticides and acaricides for plant protection; mars , **2000**.
- [40] C. Visintin, A. E. Aliev, D. Riddall, D. Baker, M. Okuyama, P. M. Hoi, R. Hiley, and D. Selwood, *Org. Lett.*, **2005**, *7*(9), 1699.
- [41] T. Shiyama, M. Furuya, A. Yamazaki, T. Terada, and A. Tanaka, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 2831.
- [42] K. Hanaya, T. Muramatsu, and E. Hasegawa, *Chemistry & Industry*, **1990**, *23*, 802.
- [43] P. Nussbaumer, P. Lehr, and A. Billich, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*(19), 4310.
- [44] R. Sanz, D. Miguel, A. Martinez, and A. Pérez, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*(10), 4024.
- [45] J. F. Bunnett and R. E. Zahler, *Chemical Reviews*, **1951**, *49*, 273.
- [46] Th. Kauffman, A. Risberg, J. Schulz, and R. Weber, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, *5*(47), 3563.
- [47] F. Terrier, *Chemical Reviews*, **1982**, *82*(2), 77.
- [48] J. K. Kim and J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*(25), 7463.
- [49] J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 413.
- [50] J. Marquet, F. Casado, M. Cervera, M. Espin, I. Gallardo, M. Mir, and M. Niat, *Pure & Appl. Chem.*, **1995**, *67*(5), 703.
- [51] M. Małkosza and J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 282.
- [52] H. C. van der Plas, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 462.

BIBLIOGRAPHIE

- [53] V. M. Vlasov, *Russian Chemical Reviews*, **2003**, 72(8).
- [54] G. Bartoli and P. E. Todesco, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 125.
- [55] A. J. Birch, A. L. Hinde, and L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102(21), 6430.
- [56] M. Cervera, J. Marquet, and X. Martín, *Tetrahedron*, **1996**, 52(7), 2557.
- [57] J. R. Rodriguez, J. Agejas, and A. B. Bueno, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5661.
- [58] A. Kim, J. D. Powers, and J. F. Toczko, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71(5), 2170.
- [59] B. Loubinoux, G. Coudert, and G. Guillaumet, *Synthesis*, **1980**, 8, 638.
- [60] T. Petit, *Bull. Cancer*, **2004**, 91, S159.
- [61] B. Gerard, S. Sangji, D. J. O'Leary, and J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(24), 7754.
- [62] B.-N. Su, H. Chai, Q. Mi, S. Riswan, L. B. S. Kardono, J. J. Afriastini, B. D. S. Andrew, D. Mesecar, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, S. M. Swanson, and A. D. Kinghorn, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 260.
- [63] E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, and L. de B. P. de Souza, *Synthetic Communications*, **2004**, 34(5), 783.
- [64] J. W. Epstein, H. J. Brabander, W. J. Fanshawe, C. M. Hofmann, T. C. McKenzie, S. R. Safir, A. C. Osterberg, D. B. Cosulich, and F. M. Love, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1981**, 24(5), 481.
- [65] M. Pour, M. Špuák, V. Buchta, P. Kubanová, M. Vopršalová, V. Wsól, H. Fáková, P. Koudelka, H. Pourová, and R. Schiller, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2001**, 44(17), 2701.