

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du grade de
DOCTEUR de L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR – STRASBOURG I
SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

Géraldine Isorez

Contribution à la chimie des flavonoïdes :
Accès à des analogues de pigments du vins rouges

Soutenue le 13 décembre 2007 devant la commission d'examen :

Pr. R. Brouillard	Directeur de thèse
Dr. H. Callot	Rapporteur interne, Président du jury
Dr. S. Chassaing	Examineur
Dr. A. Fougerousse	Directeur de thèse
Pr. V. Lattanzio	Rapporteur externe
Pr. C. Tarnus	Rapporteur externe

A mes parents, mon frère et Jean-Christophe

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie des Polyphénols de Strasbourg, sous la direction du Pr. Raymond Brouillard et du Dr. André Fougerousse. Je les remercie de m'avoir accueillie dans leur équipe et de m'avoir initiée à la chimie des polyphénols.

Je remercie le Dr. Henry Callot et les Pr. Céline Tarnus et Vincenzo Lattanzio d'avoir accepté de juger et de corriger ce travail.

Je tiens à remercier particulièrement le Pr. Raymond Brouillard qui m'a toujours encouragée et accompagnée dans mes projets, ce qui m'a permis de me sentir utile et efficace au sein de l'équipe. Son soutien a grandement contribué à l'aboutissement de cette thèse et à l'enthousiasme ressenti lors ce travail.

Mes remerciements les plus amicaux sont pour Marie Kueny-Stotz et Stefan Chassaing, collègues et amis : le trio infernal... Une fine et belle équipe sans qui les trois années de thèse n'auraient pas été aussi riches et formatrices. Stefan, MERCI pour ton enseignement, tes conseils et ta disponibilité qui m'ont tant aidée dans la recherche, l'enseignement et la vie de tous les jours. J'ai énormément appris grâce à toi et j'espère évoluer, maintenant, en conservant ta philosophie du travail et de l'entraide dans une équipe. Marie, mille mercis pour ta présence plus qu'appréciée depuis presque 4 ans, les liens qui se sont créés entre nous sont solides et très sincères.

Durant ces années, il y a également eu de belles rencontres avec plusieurs personnes de la faculté de chimie.

- Je tiens à remercier toute l'équipe du Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique : Yann, Simon, Carmen, Marie-Paule, Annabelle... Merci au Pr. Patrick Pale et au Dr. Jean-Marc Weibel pour votre sympathie et de m'avoir toujours ouvert votre porte pour un conseil ou une discussion. De plus, grâce à vous, j'ai pu apprendre à enseigner et à améliorer mon travail. Merci à

Aurélien Alix pour sa gentillesse et son aide en chimie. Un merci particulier à Alban Orsini pour son soutien, son écoute et ses bons délires.

- Je souhaite également remercier l'équipe du laboratoire de Chimie Organominérale : Julie, Marilyne, Yann, Jack, Damien et j'ai une pensée toute particulière pour Benoît et Christian qui vont beaucoup me manquer.
- Merci au personnel du magasin de chimie et de la RMN, les aller-retours réguliers étaient toujours bien agréables grâce à eux.
- Les étudiants qui m'ont encore plus fait apprécier l'enseignement.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à tous mes proches :

- Hélène DN., Sinan D., Aude MG. ainsi que Céline G. et Hélène S. : des amis essentiels que j'ai toujours plaisir à revoir.
- Les nouveaux copains mais pas des moindres : Nico, Hali, Chris, Julia, Franz, Silvia, Gérard, Natasha, Andy, Nicole, Jean-Marie et Evelyne
- Les collègues fous de JC : Bastien F., Cédric H., Mick K., Yoyo K., Brunch et Laulau K.

Jean-Christophe, merci de m'avoir embarquée dans ta vie, merci pour ton soutien qui est exceptionnel, merci pour tout ce que tu me fais découvrir !

Mes parents et Matthieu, merci d'être là, tout simplement : merci de m'avoir toujours encouragée, recadrée, rassurée et merci pour tous les bons moments passés avec vous.

Bonne lecture
Géraldine

Introduction : Présentation de flavonoïdes

A. Bref aperçu sur la biosynthèse des flavonoïdes et leur étonnante biodiversité structurale.	p.5
1. La classe des flavonoïdes	p.5
2. Biosynthèse des anthocyanes	p.7
2.1 <u>Les chalcones</u>	p.9
2.1.1 Vers les chalcones : étape biosynthétique	p.9
2.1.2 Chalcones naturelles et propriétés associées	p.9
2.1.3 Vers les chalcones : voies de synthèse	p.10
2.2 <u>Les flavanones</u>	p.11
2.2.1 Vers les flavanones : étape biosynthétique	p.11
2.2.2 Flavanones naturelles et propriétés associées	p.12
2.2.3 Vers les flavanones : voies de synthèse	p.13
2.3 <u>Les flavones</u>	p.14
2.3.1 Vers les flavones : étape biosynthétique	p.14
2.3.2 Flavones naturelles et propriétés associées	p.14
2.3.3 Vers les flavones : voies de synthèse	p.15
2.4 <u>Les dihydroflavonols</u>	p.16
2.4.1 Vers les dihydroflavonols : étape biosynthétique	p.16
2.4.2 Dihydroflavonols naturels et propriétés associées	p.17
2.4.3 Vers les dihydroflavonols : voies de synthèse	p.18
2.5 <u>Les flavonols</u>	p.20
2.5.1 Vers les flavonols : étape biosynthétique	p.20
2.5.2 Flavonols naturels et propriétés associées	p.21
2.5.3 Vers les flavonols : voies de synthèse	p.22

2.6	<u>Les anthocyanes et leurs dérivés</u>	p.24
2.6.1	Vers les dérivés anthocyaniques : étape biosynthétique	p.24
2.6.2	Dérivés anthocyaniques naturels et propriétés associées	p.25
2.6.3	Vers les dérivés anthocyaniques : voies de synthèse	p.27
B.	Pigments naturels et leur comportement en solution aqueuse	p.29
1.	Les pigments anthocyaniques	p.29
1.1	<u>Types d'anthocyanes</u>	p.29
1.2	<u>Changements de structures</u>	p.31
1.2.1	Nature et concentration des anthocyanes	p.31
1.2.2	Autres facteurs	p.32
1.2.3	pH du milieu	p.32
2.	Stabilisation naturelle de la couleur	p.34
2.1	<u>Copigmentation</u>	p.35
2.1.1	Copigmentation intermoléculaire	p.35
2.1.2	Copigmentation intramoléculaire	p.36
2.2	<u>Interactions avec les ions métalliques</u>	p.38
2.3	<u>Utilisation des anthocyanes</u>	p.39
3.	Stabilité de la couleur dans la solution « vin rouge »	p.40
3.1	<u>La vinification</u>	p.40
3.1.1	Fouillage - Egrappage	p.40
3.1.2	Cuaison – Fermentation - Macération	p.41
3.1.3	Ecoulage - Pressurage	p.41
3.1.4	La fermentation malo-lactique	p.42

3.1.5	Remarques	p.42
3.2	<u>Composition en anthocyanes</u>	p.43
3.2.1	Composition selon le cépage	p.43
3.2.2	Climat	p.43
3.2.3	Au cours de la vinification	p.44
3.3	<u>Maturation du vin et évolution des pigments</u>	p.45
3.3.1	Pigments responsables de la couleur du vin rouge	p.45
3.3.2	Réactivité de la malvidine 3- <i>O</i> -glucoside	p.46
3.3.3	Pigments sophistiqués formés à partir de la malvidine-3- <i>O</i> -glucoside	p.48

Voies d'accès à des motifs pyranoanthocyanidiques

A.	Contexte actuel	p.57
1.	Préparation de pyranoanthocyanidines	P.57
1.1	<u>Accès aux pyranoanthocyanes : Voies classiques</u>	p.57
1.1.1	Synthèse	p.57
1.1.2	Pyranoanthocyane phénolique	p.59
1.2	<u>Accès aux 3-déoxy-pyranoanthocyanidines phénoliques: alternative originale</u>	p.60
1.2.1	Formation du sel de 4-méthylflavylium 95	p.61
1.2.2	Réactivité du sel de 4-méthylflavylium 95	p.61
1.2.3	Hypothèse mécanistique de l'étape de condensation	p.62
2.	Optimisation de la stratégie	p.63

2.1	<u>Confirmation de la stratégie sur une série de flavones modèles</u>	p.63
2.2	<u>Validation de la stratégie sur une série de flavonols modèles</u>	p.66
3.	Objectifs et analyse de la stratégie	p.68
3.1	<u>Limites au niveau du cycle B.</u>	p.69
3.2	<u>Limites au niveau du groupement R</u>	p.70
B.	Accès au motif flavonol	p.71
1.	Stratégie B1	p.71
1.1	<u>Présentation de la stratégie</u>	p.71
1.2	<u>Application de la stratégie</u>	p.72
1.3	<u>Bilan et inconvénients de cette stratégie</u>	p.74
1.3.1	Instabilité du produit d'élimination	p.74
1.3.2	Réaction de cétohydroxylation	p.74
2.	Stratégie B2	p.75
2.1	<u>Présentation de la stratégie</u>	p.75
2.2	<u>Formation d'α-O-acétophénonnes 110</u>	p.76
2.2.1	α -hydroxylation par une N-sulfonyloxaziridine : Conditions B2A	p.77
2.2.2	α -hydroxylation par le diacétate de iodosobenzène : Conditions B2B	p.78
2.2.3	α -acétoxylation par le triacétate de manganèse: Conditions B2C	p.82
2.2.4	Bilan de la stratégie B2	p.84
3.	Stratégie B3	p.84
3.1	<u>Présentation et résultats de la synthèse biomimétique B3</u>	p.85
3.2	<u>Bilan et extension de la stratégie B3</u>	p.89

4. Bilan des stratégies B	p.94
4.1 <u>Bilan</u>	p.94
4.2 <u>Perspectives</u>	p.95
C. Accès au motif sel de 4-méthylflavylium	p.97
1. Stratégie C	p.97
1.1 <u>Présentation de la stratégie</u>	p.97
1.2 <u>Synthèse de 1,3-diones ou β-dicétones</u>	p.100
1.2.1 Méthodes classiques	p.100
1.2.2 Alternative originale	p.102
1.3 <u>Application de la stratégie C</u>	p.103
1.3.1 Formation de l' α -aminonitrile 118	p.103
1.3.2 Formation de l'intermédiaire propargylique 119	p.104
1.3.3 Formation de la 1-phényl-butan-1,3-dione 117	p.106
1.3.4 Bilan de la formation de 1-phényl-butan-1,3-diones.	p.109
1.4 <u>Accès au motif sel de 4-méthylflavylium</u>	p.109
2. Extension de la stratégie C	p.111
2.1 <u>α-oxygénation de la benzoylacétone 117a</u>	p.111
2.2 <u>Alternative pour l'obtention de 1-phényl-butan-1,3-dione</u>	p.112
2.2.1 α -chloration de 117	p.113
2.2.2 α -oxygénation de 121a	p.114
2.3 <u>Formation de sels de 4-méthylflavylium oxygénés en position 3</u>	p.115
2.4 <u>Alternative pour accéder à des sels de 4-méthylflavylium 120</u>	p.117
2.5 <u>Perspectives</u>	p.118
D. Accès au motif pyranoanthocyanidine	p.119
1. Formation du cycle D et substitution	p.119

1.1	<u>Présentation de la stratégie</u>	p.119
1.2	<u>Première application de la stratégie</u>	p.120
1.2.1	Synthèse de produits condensés	p.120
1.2.2	Propriétés physico-chimiques des produits condensés	p.125
1.3	<u>Seconde application de la stratégie</u>	p.128
1.3.1	Tentative d'accès à de nouveaux pigments	p.128
1.3.2	Réflexion sur le mécanisme de condensation	p.130
2.	Etude sur le mécanisme de condensation.	p.131
2.1	<u>Screening de molécules et de solvants</u>	p.131
2.1.1	Observations	p.134
2.1.2	Extension	p.135
2.1.3	Bilan et hypothèse	p.136
2.2	<u>Réactivité des espèces par calculs assistés par informatique</u>	p.140
2.3	<u>Nouvelle hypothèse</u>	p.143
3.	Bilan	p.144
E.	Conclusion	p.147
1.	Contexte et objectifs	p.147
2.	Bilan	p.147
3.	Perspectives	p.149

Annexes

Partie expérimentale	p.153
-----------------------------	-------

Partie bibliographique	p.207
-------------------------------	-------

Ac	acétyle	v	nombre d'ondes en cm^{-1}
ADP	Adénosine DiPhosphate	M	mol.L^{-1}
AL	acide de lewis	m/z	Rapport masse sur charge (en SM)
APCI	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>	MA	MicroAnalyse
Ar	aryle	Me	Méthyle
ATP	Adénosine Triphosphate	mg	milligramme
Bn	benzyle	mL	milliLitre
^t Bu	^t -butyle	mol	mole
cat.	catalytique	mmol	millimole
CCM	Chromatographie sur couche mince	MO	Micro-Ondes
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-DicyanobenzoQuinone	MOM	MéthOxyMéthyle
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>	NCS	N-ChloroSuccinimide
DMDO	DiMéthylDiOxirane	[O]	réaction d'Oxydation
DMF	N,N-DiMéthylFormamide	PF	Point de Fusion
DMSO	DiMéthylSulfOxide	Ph	Phényle
DPPH	2,2-DiPhényl1-PicrylHydrazyl	Pi	Phosphate inorganique
dr	<i>diastereomeric ratio</i>	ppm	Partie par million
ϵ	coefficient d'absorption molaire en $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{cm}^{-1}$	PPTS	<i>Para</i> -ToluèneSulfonate de Pyridinium
ee	excès enantiomérique	py	pyridine
éq.	équivalent	rdt	rendement
ESI	<i>ElectroSpray Ionization</i>	R _f	Rapport frontal
Et	Ethyle	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
g	gramme	RPE	Résonance paramagnétique Electronique
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>	SM	Spectrométrie de Masse
HMDS	HexaMéthylDisilazane	TA	Température Ambiante
HR	Haute Résolution	TBAI	<i>Tétra</i> ButylAmmonium Iodide
Hz	Hertz	TEMPO	2,2,6,6-TetraMéthyl-1-PipéridinylOxy
IR	Infra-Rouge	Tf	Triflate
L	Litre	THF	TétraHydroFurane
λ	longueur d'onde en nm	TFA	Acide TrifluoroAcétique
LDA	Diisopropylamidure de lithium	PTSA ou <i>p</i> -TsOH	<i>Para</i> -TolueneSulfonic Acid
		UV-Vis	UltraViolet-Visible

Introduction : Présentation de flavonoïdes

A. Bref aperçu sur la biosynthèse des flavonoïdes et leur étonnante biodiversité structurale (p. 5-28)

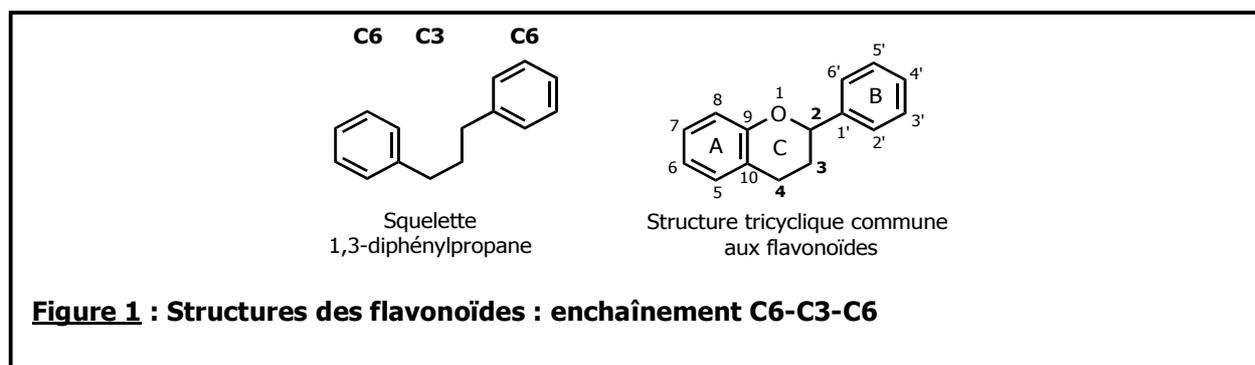
B. Pigments naturels et leur comportement en solution aqueuse (p. 29-53)

A. Bref aperçu sur la biosynthèse des flavonoïdes et leur étonnante biodiversité structurale.

1. La classe des flavonoïdes

Les flavonoïdes appartiennent à la famille des polyphénols : ce sont des molécules aromatiques polysubstituées ayant un rôle de métabolites secondaires chez les plantes. La classe des flavonoïdes est l'une des plus abondantes et à ce jour, plus de 9000 structures naturelles ont été isolées et caractérisées.¹ Ces composés sont réputés pour leur caractère anti-oxydant, neutralisant les radicaux libres et limitant ainsi certains dommages oxydatifs responsables de maladies. Ils sont donc à l'origine d'effets physiologiques bénéfiques pour l'organisme humain et méritent l'intérêt croissant que la recherche leur porte.²

La structure d'un flavonoïde s'organise toujours autour d'un squelette 1,3-diphénylpropane C6-C3-C6 (**Figure 1**), décrit par une nomenclature spécifique. Les deux cycles benzéniques sont nommés cycle A et cycle B. Le chaînon propyle C3 peut être complété par une fonction éther formant ainsi un cycle central, appelé cycle C.



¹ Harborne, J. B. ; Baxter, H. ; *The handbook of natural flavonoids*, John Wiley & Sons : Chichester, **1999**. Harborne, J. B. ; *The flavonoids. Advances in research since 1986* ; Chapman & Hall : London, **1994**. Harborne, J. B. ; *The flavonoids. Advances in research since 1980* ; Chapman & Hall : London, **1988**. Harborne, J. B. ; Mabry T. J. ; *Advances in flavonoid research, 1975-1980* ; Chapman & Hall : London, **1982**. Harborne, J. B. ; Mabry, T. J. ; *The flavonoids* ; Chapman & Hall : London, **1975**.

² Raskin, I. ; Ribnicky, D. ; Komarnytsky, S. ; Ilic, N. ; Poulev, A. ; Borisjuk, N. ; Brinker, A. ; Moreno, D. ; Ripoll, C. ; Yaboki, N. ; O'Neal, J. ; Cornwell, T. ; Pastor, I. ; Fridlender, B. ; *Trends Biotechnol.*, **2002**, 20, pp 522-531.

Les flavonoïdes se divisent en plusieurs sous-classes qui se distinguent par une diversité fonctionnelle au niveau des positions 2, 3 et 4 du cycle C (**Figure 1**). Par ailleurs, au sein d'une même sous-classe, les possibilités de substitution des cycles A et B sont multiples : onze carbones du squelette flavonoïde peuvent porter un substituant de type hydroxyle, méthoxyle, méthyle, isoprényle ou benzyle. Chaque groupement hydroxyle, ainsi que certains carbones, peuvent être conjugués avec un sucre et le glycoside correspondant peut être acylé à partir d'un acide phénolique ou aliphatique (**Figure 2**).^{3,4}

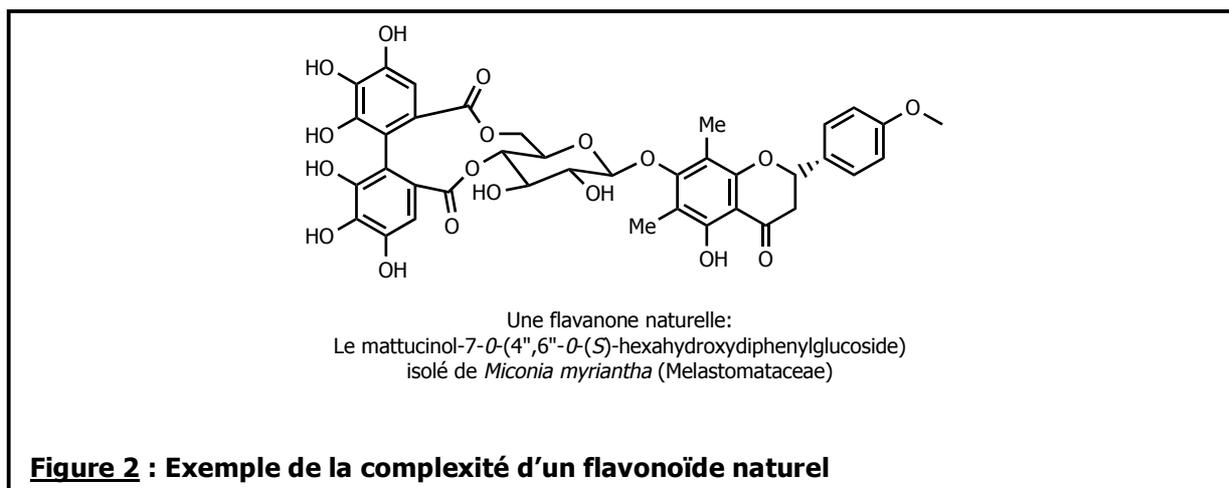


Figure 2 : Exemple de la complexité d'un flavonoïde naturel

A cette multiplicité de structures, s'associent les différentes propriétés bio-physico-chimiques des flavonoïdes. Par exemple, les dérivés anthocyanique (du grec anthos : fleur, kuanos : bleu), grâce à leur squelette 2-phénylbenzopyrylium, présentent des propriétés de chromophores et sont donc en partie responsables de la couleur des fleurs et des fruits dans le règne végétal. Ces molécules jouent un rôle très important chez les plantes, leurs diverses propriétés seront exposées dans le chapitre **B**.

Nous avons utilisé plusieurs sous-classes de flavonoïdes au cours de ce travail et nous proposons de les présenter selon le fil conducteur de leurs voies métaboliques.

³ Williams, C. A. ; Grayer, R. J. ; *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, 21, 539-573. Harborne, J. B. ; Williams, C. A. ; *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, 18, 310-333.

⁴ Li, X.-C. ; Jacob, M. R. ; Pasco, D. S. ; Elsohly, H. N. ; Nimrod, A. C. ; Walker, L. A. ; Clarck, A. M. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 1282-1285.

2. Biosynthèse des flavonoïdes

Depuis plusieurs décennies, l'analyse et la compréhension du métabolisme phénolique, plus particulièrement celui des flavonoïdes, constituent un réel défi pour un grand nombre d'équipes scientifiques.^{5,6} Ce sont d'abord des méthodes classiques d'identification, qui ont permis les premières analyses,⁷ : comme l'extraction de micro-organismes et la recristallisation des enzymes. Puis ces vingt dernières années, des techniques plus performantes ont fait leur apparition, comme le génie génétique précisant le rôle et le comportement de certains gènes ou encore la manipulation de l'ADN et de l'ARN (extraction, digestion enzymatique, amplification, séquençage, quantification) .⁸

Toutes les étapes de la biosynthèse des flavonoïdes ne sont pas encore clairement élucidées, mais elle constitue l'une des plus élaborées en rapport avec les métabolites secondaires (**Schéma 1**).^{6,7} Grâce à des réactions enzymatiques, un grand nombre de sous-classes de flavonoïdes deviennent des intermédiaires, dont nous proposons de décrire quelques étapes clés (**Tableau 1**).

	Enzymes	Intermédiaires synthétisés
2.1	CHS (Chalcone synthase)	Chalcone
2.2	CHI (Chalcone Isomérase)	Flavanone
2.3	FS (Flavone Synthase)	Flavone
2.4	F3H (Flavanone-3-Hydroxylase)	Dihydroflavonol
2.5	FLS (Flavonol Synthase)	Flavonol
2.6	Chaîne enzymatique (FNR, ANS, GT)	Dérivés anthocyaniques

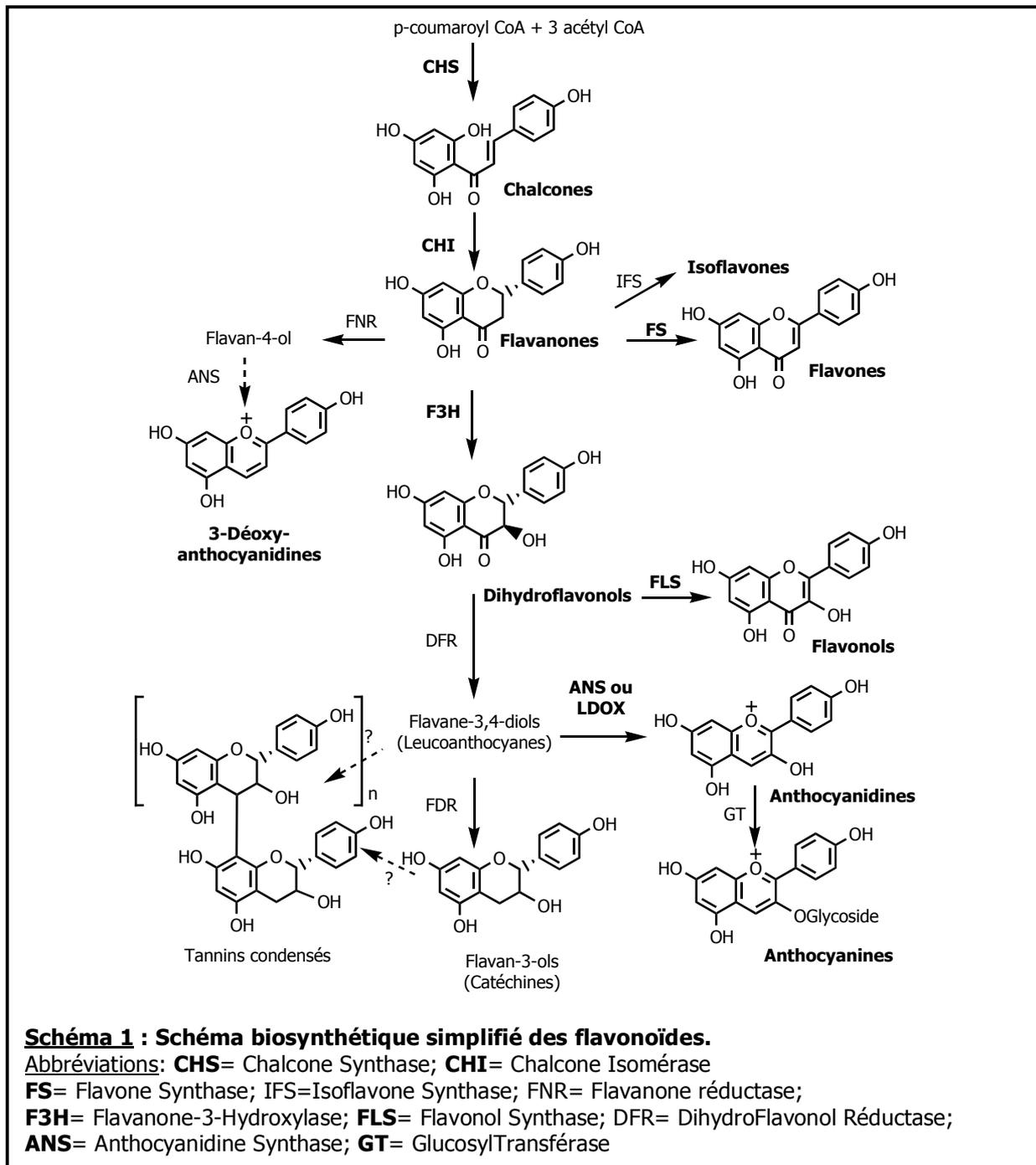
Tableau 1 : Molécules impliquées dans la biosynthèse des flavonoïdes

⁵ Stafford, H. A. ; *Flavonoid metabolism* , CRC Press : Boca Raton, **1990**.

⁶ Heller, W. ; Forkmann, G. ; *The flavonoids. Advances in research since 1986* ; Chapman & Hall : London, **1994**. Harborne, J. B. ; *Secondary Plant Products. Encyclopedia of plant physiology*, Springer-Verlag : Berlin, **1980**, pp 329-402.

⁷ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; pp 39-54.

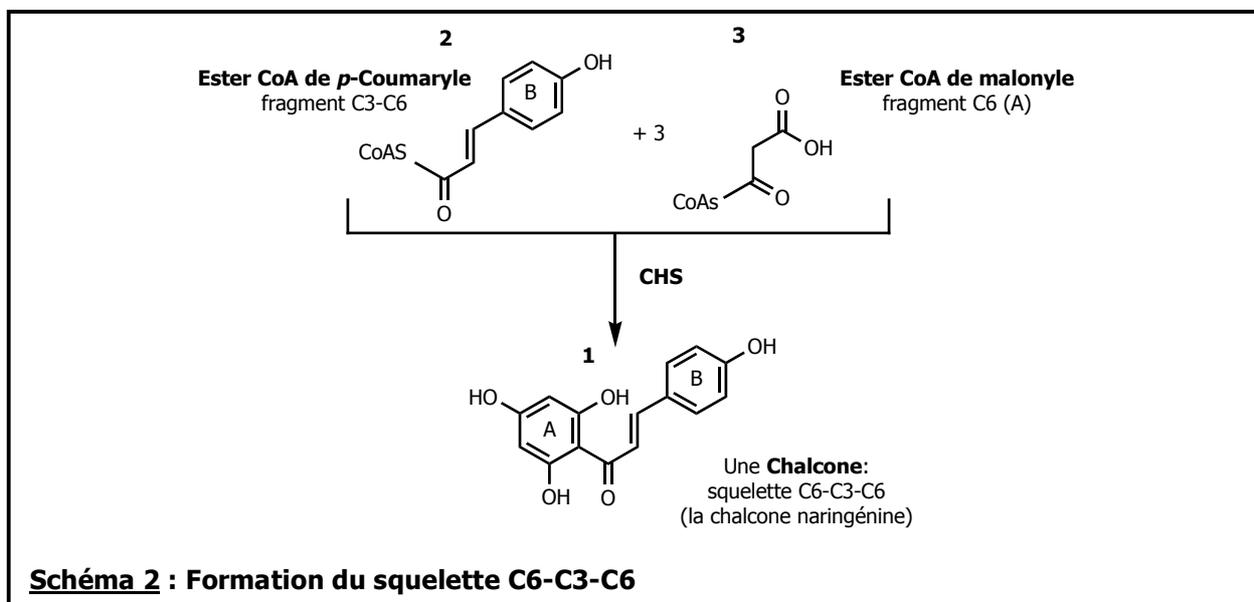
⁸ Davies K. M. ; Schwinn K. E. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006**, pp 143-171.



2.1 Les chalcones

2.1.1 Vers les chalcones : étape biosynthétique

Le motif chalcone est important puisqu'il ouvre la voie de la biosynthèse des flavonoïdes, avec la formation du squelette diphenylpropane C6-C3-C6 (**Schéma 2**). Dans le schéma présenté ci-dessous, une chalcone, la naringénine **1**, isolée de *Vitex leptobotrys* (Verbenaceae), est obtenue par action d'une enzyme, la Chalcone Synthase (**CHS**) : elle engendre une séquence réactionnelle de décarboxylation, condensations, cyclisation intramoléculaire et aromatisation entre un ester CoA de *p*-coumaryle **2** et trois molécules d'ester CoA de malonyle **3**.^{9,10}



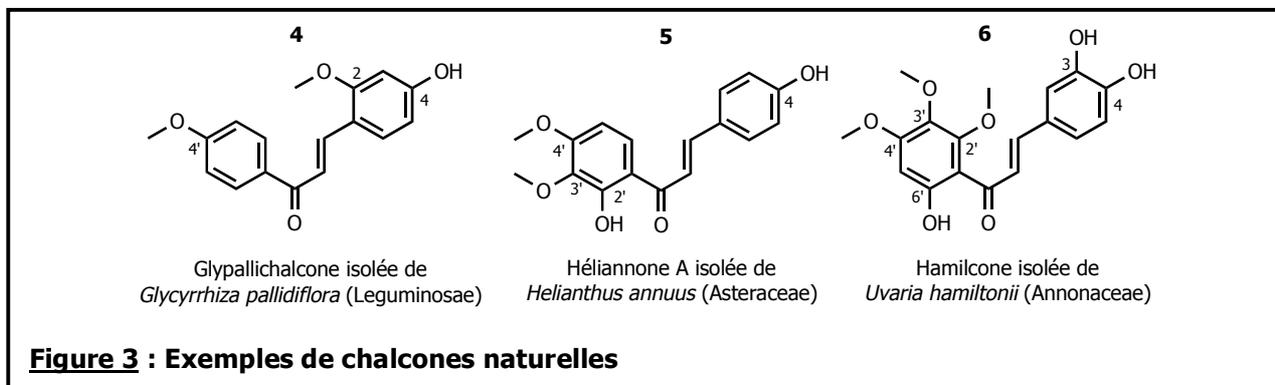
2.1.2 Chalcones naturelles et propriétés associées

Un grand nombre de chalcones ont été décrites dans la littérature. Ces molécules naturelles sont toutes hydroxylées et / ou méthoxylées et diverses combinaisons de trois à six groupements peuvent fonctionnaliser les cycles A et B du squelette

⁹ Thuy, T. T. ; Porzel, A. ; Ripberger, H. ; Sung, T. V. ; Adam, G. ; *Phytochemistry*, **1998**, 49(8), 2603-2605.

¹⁰ Davies K. M. ; Schwinn K. E. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 154-155.

chalcone (**Figure 3**).^{11,12,13,14} Elles ont, entre autres, un rôle de chromophore dans le règne végétal car elles se caractérisent par une couleur jaune vif (bande d'absorption empiétant dans le visible).



L'héliannone A **5**, isolée de *Heliantus annuus* (ou tournesol) en 1999 par Macias *et al.*, présente une activité allomone : action d'une molécule sécrétée par une plante sur une espèce différente (plante ou organisme vivant), avec un effet positif pour la plante émettrice et négatif pour l'organisme récepteur (**Figure 3**).¹³ Ainsi, l'héliannone A joue le rôle d'herbicide naturel en protégeant la plante.

2.1.3 Vers les chalcones : voies de synthèse

En tant que principaux précurseurs diphenylpropanes, les chalcones sont des intermédiaires très importants dans la synthèse des flavonoïdes : la méthode d'accès la plus utilisée fait intervenir une 2-hydroxyacétophénone **7** avec un benzaldéhyde **8** dans une condensation de type Claisen-Schmidt. Cette aldolisation-élimination peut

¹¹ Grayer, R. J. ; Veitch, N. C. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 1003-1036. Harborne, J. B. ; Baxter, H. ; *The handbook of natural flavonoids*, Vol.2, John Wiley & Sons : Chichester, **1999**. Bohm, B. A. ; *The Flavonoids : Advances in research since 1986* ; Chapman & Hall : London, **1993**. Bohm, B. A. ; *The Flavonoids : Advances in research since 1980* ; Chapman & Hall : London, **1988**. Bohm, B. A. ; *The Flavonoids : Advances in research* ; Chapman & Hall : London, 1982. Bohm, B. A. ; *The Flavonoids* ; Chapman & Hall : London, **1975**.

¹² Cai, L. N. *et al.* ; *Yaoxue Xuebao*, **1992**, 27, 748.

¹³ Macias, F. A. Oliva ; R. M., Varela ; R. M., Torres, A. ; Molinillo, M. G. ; *Phytochemistry*, **1999**, 52, 613-621. Macias, F. A ; Molinillo, M. G. ; Torres, A. ; Varela, R. M. ; Castellano, D. ; *Phytochemistry*, **1997**, 45, 683-687.

¹⁴ Huang, L. ; Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Navarro, H. ; Santisuk, T. ; Reutrakul, V. ; Seo, E. K. ; Farnsworth, N. R. ; Kinghom, A. D. ; *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 446-450.

se faire en conditions acides ou basiques,¹⁵ bien que le milieu basique soit le plus souvent décrit dans la littérature (**Schéma 3**).¹⁶ La formation de la chalcone **9** débute par une étape de déprotonation de l'acétophénone **7** conduisant à l'énolate correspondant. L'addition nucléophile de cet énolate sur le benzaldéhyde **8** forme un intermédiaire aldol qui subit ensuite une étape d'élimination. Selon la substitution (R_A et R_B) des cycles A et B, les temps de réaction et les rendements varient. L'optimisation de la synthèse de chalcones reste un sujet d'actualité pour les équipes de recherche qui y sont impliquées.^{17,18}

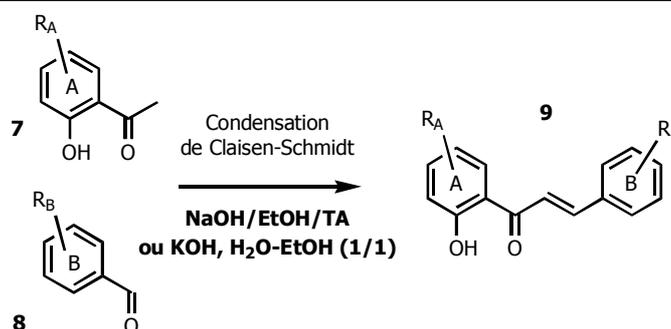


Schéma 3 : Synthèse de chalcones par condensation de Claisen-Schmidt en milieu basique

2.2 Les flavanones

2.2.1 Vers les flavanones : étape biosynthétique

Les flavanones sont des isomères de 2'-hydroxychalcones, issues de la transformation du motif linéaire en motif cyclique (cycle C).¹⁹ La Chalcone Isomérase (**CHI**) catalyse la cyclisation, de type 6-*endo*-trig, de la chalcone **1** en flavanone

¹⁵ Marais, J. P. J. ; Ferreira D. ; Slade, D. ; *Phytochemistry*, **2005**, 66(18), 2145-2176. Augustyn J. A. N., Bezuidenhout B. C. B. ; Swanepoel, A. ; Ferreira D. ; *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4429-4442.

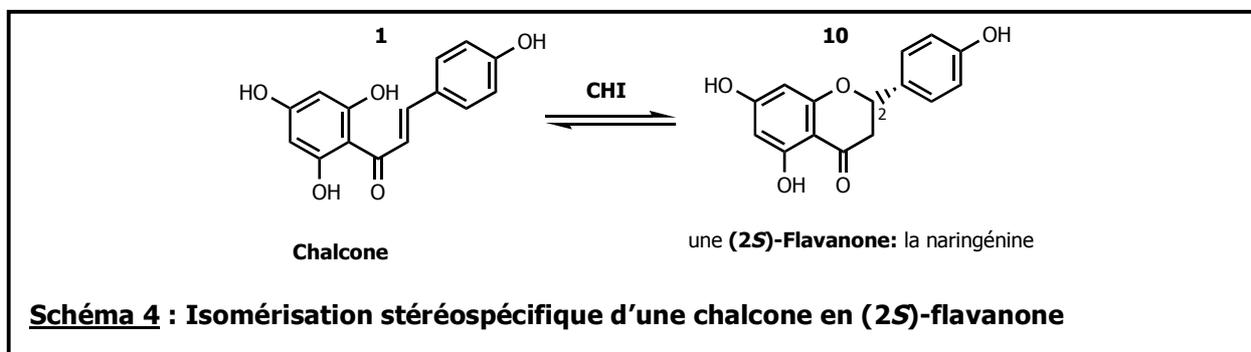
¹⁶ Cabrera, M. ; Simoens, M. ; Falchi, G. ; Lavaggi, M. L. ; Piro, O. E. ; Castellano, E. E. ; Vidal, A. ; Aztequa, A. ; Monge, A. ; Lopez de Cerain, A. ; Sagrega, G. ; Seoane, G. ; Ceretto, H. ; Gonzales, M. ; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 3356-3367. Wang, Y. ; Tan, W. ; Li, W. Z. ; Li, Y. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 196-199.

¹⁷ Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, « Contribution à la chimie des flavonoïdes : Voie d'accès aux dihydroflavonols : vers une synthèse biomimétique de flavonols et une synthèse de tannins condensés. Vers une synthèse de pigments anthocyaniques sophistiqués », **2006**, Strasbourg I.

¹⁸ Stoyanov, E. V. ; Champanier, Y. ; Simon, A. ; Basly, J. P. ; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 2685-2687. Wattanasin, S. ; Murphy W. S. ; *Synthesis*, **1980**, 647-650.

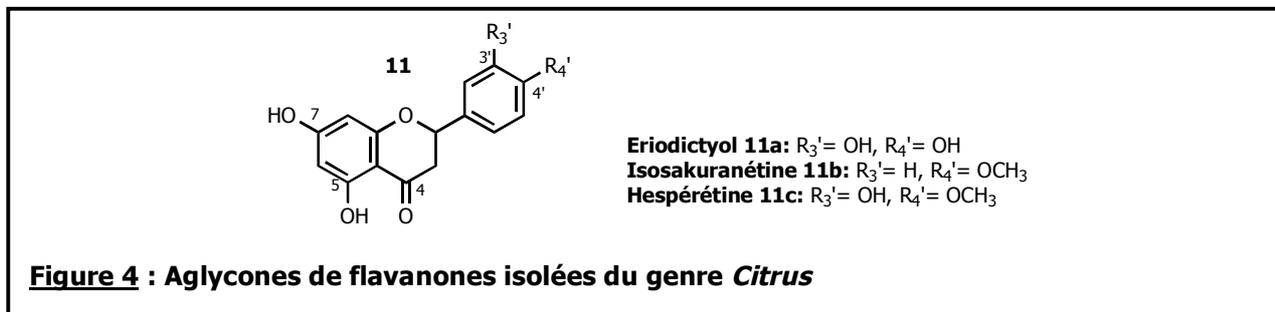
¹⁹ Grayer R. J. ; Veitch, N. C. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 917-918.

naringénine **10**, créant un centre stéréogène en position 2.¹⁰ Ainsi, grâce à la stéréospécificité de cette réaction enzymatique, la grande majorité des flavanones sont de configuration (2*S*)-flavanones (**Schéma 4**).



2.2.2 Flavanones naturelles et propriétés associées

Les flavanones sont abondantes chez les agrumes, mais peu rencontrées chez les autres fruits. Le genre *Citrus* est caractérisé par une forte accumulation de flavanones glucosides et de quatre aglycones (**Figure 4**) : la naringénine **10**, l'ériodictyol **11a**, l'isosakuranétine **11b** et l'hésperétine **11c**.²⁰



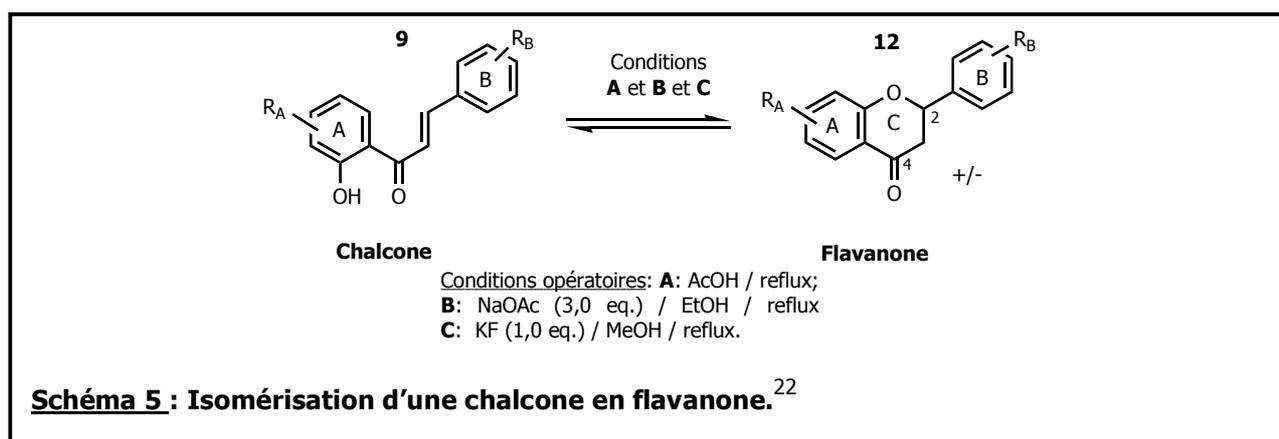
Par ailleurs, les flavanones interviennent dans la relation structure - degré d'amertume. Par exemple la naringine (naringénine liée au 2-rhamnosylglucose) est amère alors que la naringénine **10** et la narirutine (naringénine liée au 6-rhamnosylglucose) ne le sont pas. L'ouverture de l'hétérocycle central C peut conduire à des dihydrochalcones qui ont un goût sucré. Ainsi, par ses propriétés organoleptiques, la naringine et ses dérivés sont exploitables d'un point de vue alimentaire en tant qu'agents d'amertume ou initiateurs de produits sucrés.²¹

²⁰ Macheix, J. J. ; Fleuriet, A. ; Billot, J. ; Jay-Allemand C. ; *Fruit phenolics* ; CRC Press : Boca Raton, **1990** ; pp 75-76.

²¹ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; p. 131.

2.2.3 Vers les flavanones : voies de synthèse

La méthode standard de synthèse de flavanones est l'isomérisation de la 2'-hydroxychalcone **9** qui conduit à un mélange racémique de flavanones **12** (**Schéma 5**). Trois conditions classiques de cyclisation, en milieu acide ou basique donnent de bons résultats.^{16,22} Par contre, ces réactions ne sont pas quantitatives, il faut engager plusieurs fois la chalcone **9** dans l'équilibre pour obtenir un rendement satisfaisant.



Des fins industrielles ont justifié l'amélioration de la synthèse de flavanones par de nouveaux travaux : par exemple, une catalyse en milieu hétérogène a été mise au point en 2005 par Choudary *et al.*, avec des structures nanocristallines d'oxyde de magnésium MgO.²³

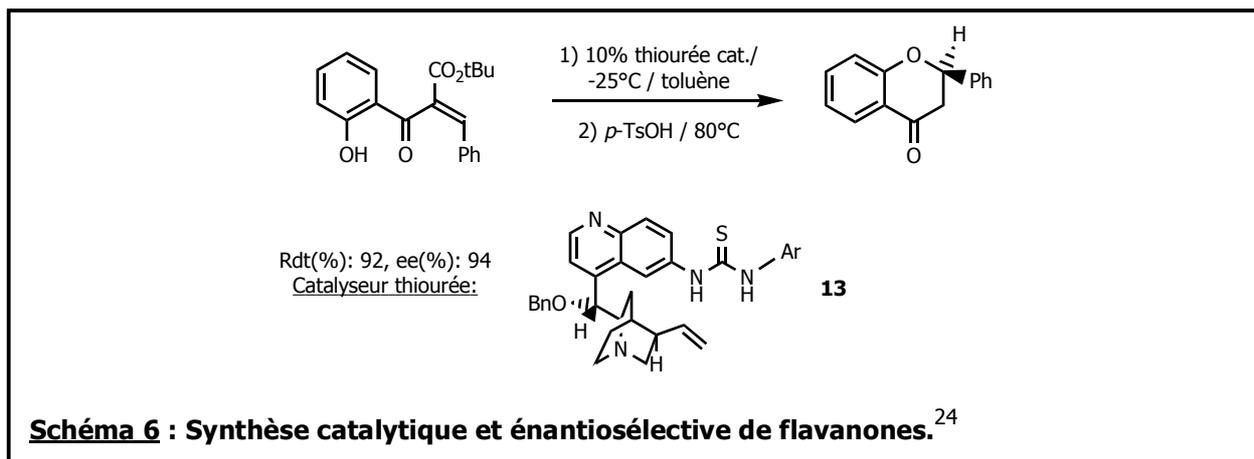
L'une des caractéristiques du motif flavanone est son centre stéréogène en position 2 ; sa synthèse asymétrique est donc également envisageable et des synthèses organocatalysées ont été développées. En 2005, Chandrasekhar *et al.* utilisent la L-proline et en 2007, Biddle *et al.*, une méthode faisant intervenir des thiourées chirales comme la molécule **13** (**Schéma 6**).^{24,25}

²² Rao, Y. K. ; Rao, C. V. ; Kishore, P. H. ; Gunasekar, D. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 368-369.

²³ Choudary, B. M. ; Ranganath, K. V. S. ; Yadav J. ; Kantam, M. L. ; *Tet. Lett.*, **2005**, 46(8), 1369-1371.

²⁴ Biddle, M. M. ; Lin, M. ; Scheidt, K. A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3830-3831.

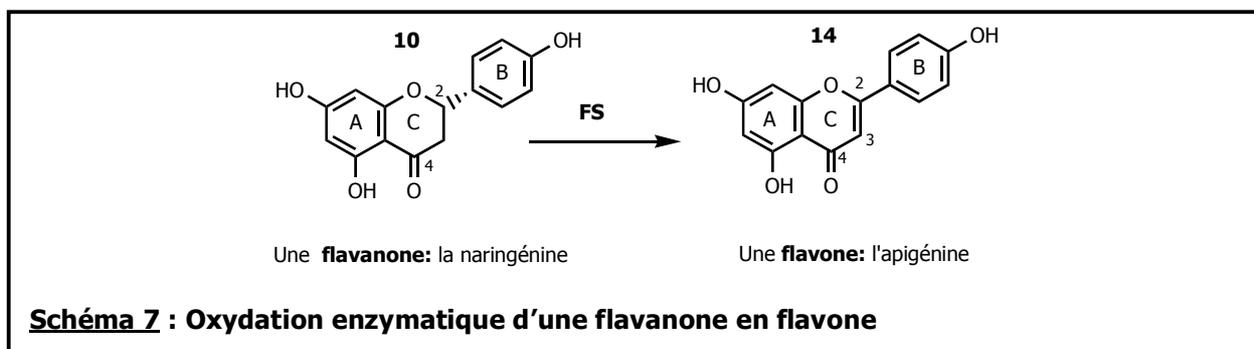
²⁵ Chandrasekhar, S. ; Vijeender, K. ; Reddy, K. V. ; *Tet. Lett.*, **2005**, 46(41), 6991-6993. Ramadas, S. ; Krupadanam, G. L. D. ; *Tet. : Asym.*, **2004**, 15(21), 3381-3391.



2.3 Les flavones

2.3.1 Vers les flavones : étape biosynthétique

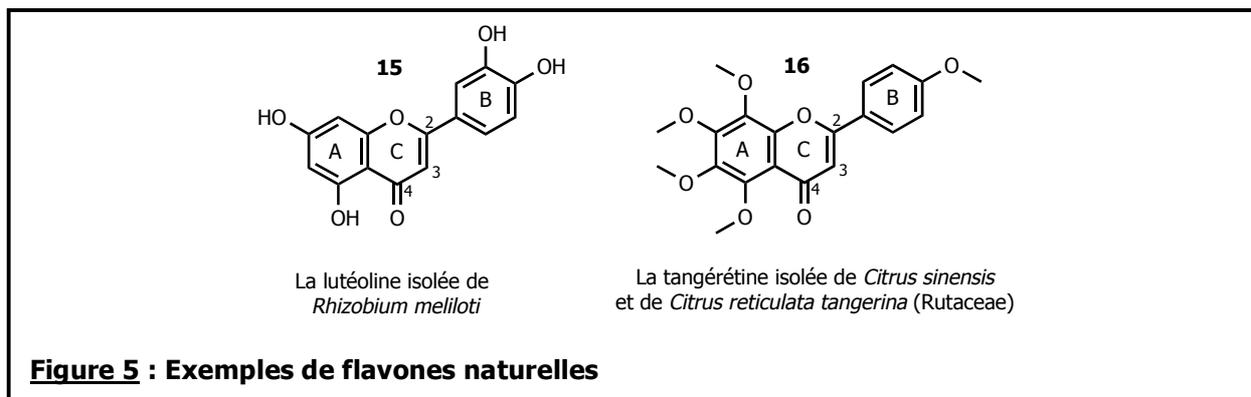
Par rapport aux flavanones, les flavones possèdent en plus une double liaison entre les carbones 2 et 3 du cycle C. La flavanone **10** peut être oxydée par la Flavone Synthase (**FS**) pour former une flavone, l'apigénine **14** (**Schéma 7**).⁷ La transformation (2*S*)-flavanone en flavone entraîne la perte du centre stéréogène en position 2.



2.3.2 Flavones naturelles et propriétés associées

Les flavones sont abondantes chez les plantes supérieures sous forme aglycones ou glycosylées. Certaines, comme la lutéoline **15**, sont en partie responsables de l'aspect blanc ou ivoire de certaines fleurs, comme les roses et les oeillets (**Figure 5**). Ce sont des molécules peu colorées, mais qui absorbent à des longueurs d'onde caractéristiques ($\lambda = 210\text{-}270\text{ nm}, 310\text{ nm}$). Par exemple, elles sont parfaitement

discernables par les abeilles, dont la perception visuelle s'étend à une partie de l'ultra-violet.²⁶



La tangerétine **16** est une flavone naturelle polyméthoxylée (**Figure 5**). Elle est isolée de l'oranger doux (*Citrus sinensis*) ou encore d'un hybride (*Citrus reticulata tangerina*) issu du croisement entre la mandarine (*Citrus reticulata*) et l'orange amère (*Citrus aurantium*). Ces flavones ont des activités physiologiques remarquables pour l'homme et l'animal, notamment des propriétés antimicrobiennes et antivirales.^{27,5}

2.3.3 Vers les flavones : voies de synthèse

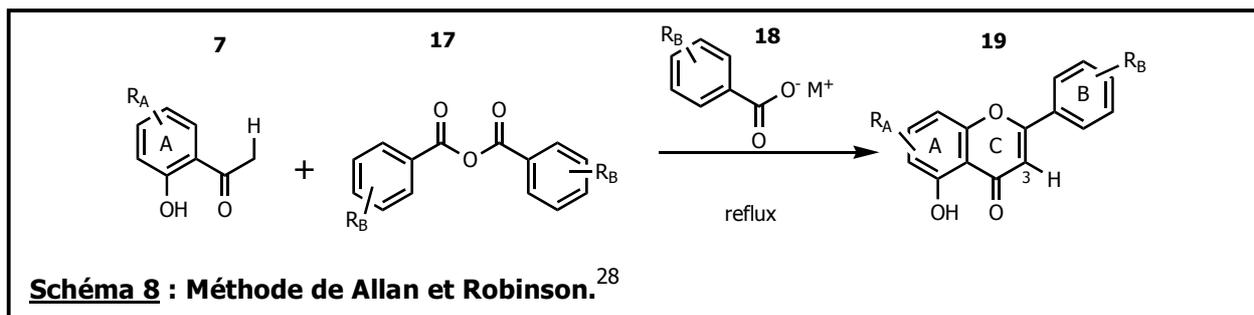
Une des principales méthodes de synthèse de flavones **19** a été mise au point par Allan et Robinson en 1924 (**Schéma 8**).^{17,28} Elle consiste en la condensation, à température élevée, d'une 2-hydroxyacétophénone **7** avec un anhydride benzoïque **17**, en milieu basique. La réaction est initiée par la déprotonation de **7** par le benzoate métallique **18**. Cette stratégie donne des rendements inférieurs à 20%, elle a donc subi, depuis, plusieurs améliorations. Une des plus connues est celle de Looker *et al.* qui, dans les années quatre-vingt, ont remplacé le benzoate métallique **18** par une amine tertiaire. Celle-ci joue à la fois le rôle de base et de solvant, permettant ainsi d'augmenter les rendements au-delà de 60%.^{17,29}

²⁶ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; pp 122-123.

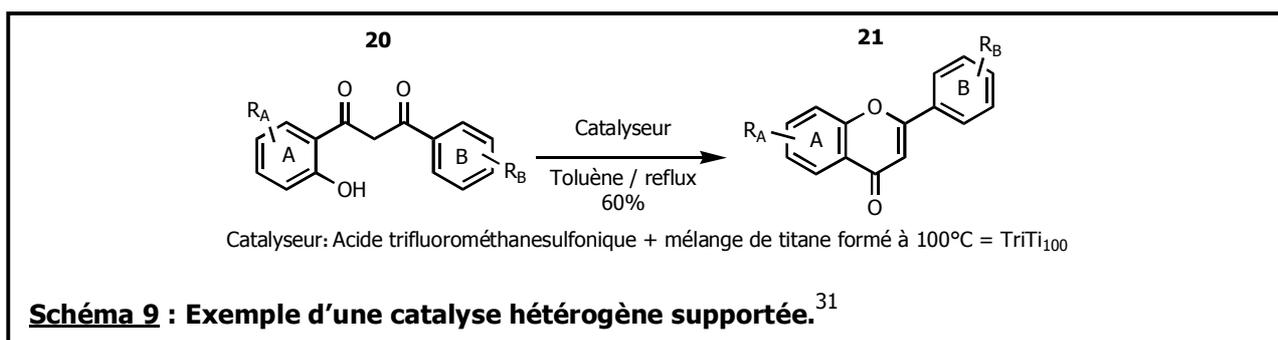
²⁷ Huet, R. ; *Fruits*, **1982**, 37, 267.

²⁸ Allan, J. ; Robinson, R. ; *J. Chem. Soc.*, **1924**, 2192-2194.

²⁹ Looker, J. H. ; McMechan J. H. ; Mader, J. W. ; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43(12), 2344-2347.



Par ailleurs, d'autres méthodes ont été développées, comme les couplages au palladium ou encore la catalyse hétérogène supportée (**Schéma 9**).^{30,31} On peut notamment citer une cyclocondensation d'une 1-(2-hydroxy-phényl)-3-phényl-propanedione **20** en flavone **21**, catalysée par un acide organique sur support solide (à base de isopropoxide de titane). Selon la nature du catalyseur, les conversions varient de 5 à 60 %.³¹



2.4 Les dihydroflavonols

2.4.1 Vers les dihydroflavonols : étape biosynthétique

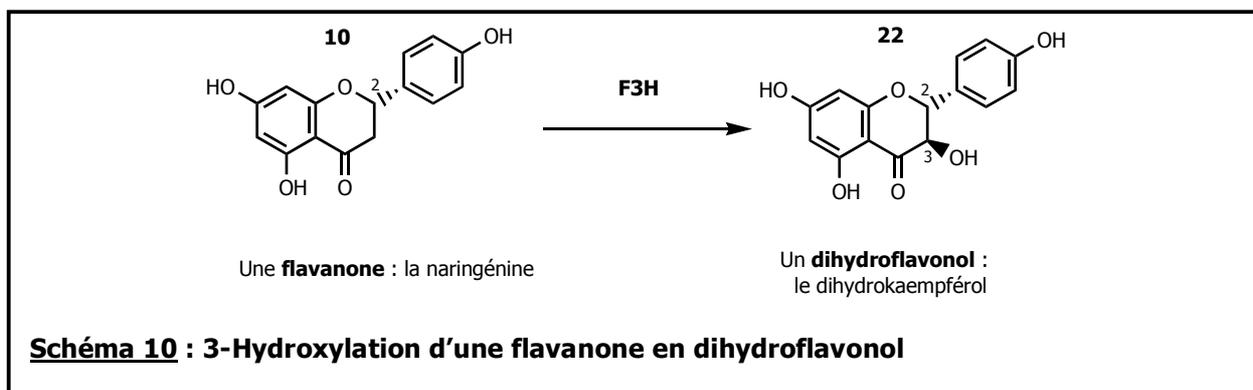
Les dihydroflavonols se caractérisent par un groupe hydroxylé sur l'hétérocycle central C, créant ainsi un centre stéréogène supplémentaire (par rapport aux flavanones) en position 3. Les (2*S*)-flavanones sont converties stéréospécifiquement en (2*R*,3*R*)-dihydroflavonols par action de la Flavanone 3-β-Hydroxylase (**F3H**)

³⁰ Dahlén, K. ; Wallén, E. A. A. ; Grotli, M. ; Luthman K. ; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6863-6871.

³¹ Bennardi, D. O. ; Romanelli, G. P. ; Autino, J. C. ; Pizzio, L. R. ; *Applied Catalysis A.*, **2007**, *324*, 62-68.

(Schéma 10). Cette étape biosynthétique consiste en l' α -hydroxylation énantiospécifique en position 3 de la naringénine **10** en dihydrokaempférol **22**.³²

Remarque : Il est important de préciser que la configuration du centre stéréogène 2 n'est pas modifiée au cours de cette étape. L'insertion d'un hydroxyle en alpha du carbone 2 inverse la priorité, selon les règles IUPAC, de ses atomes voisins.



2.4.2 Dihydroflavonols naturels et propriétés associées

Par rapport à d'autres sous-classes de flavonoïdes, les dihydroflavonols sont moins fréquents dans le règne végétal. Par exemple, le dihydrokaempférol **22** est contenu dans le péricarpe et l'endocarpe du raisin (après hydrolyse du sucre en position 3), mais en quantité moins importante que la flavanone correspondante, la naringénine **10**.³³

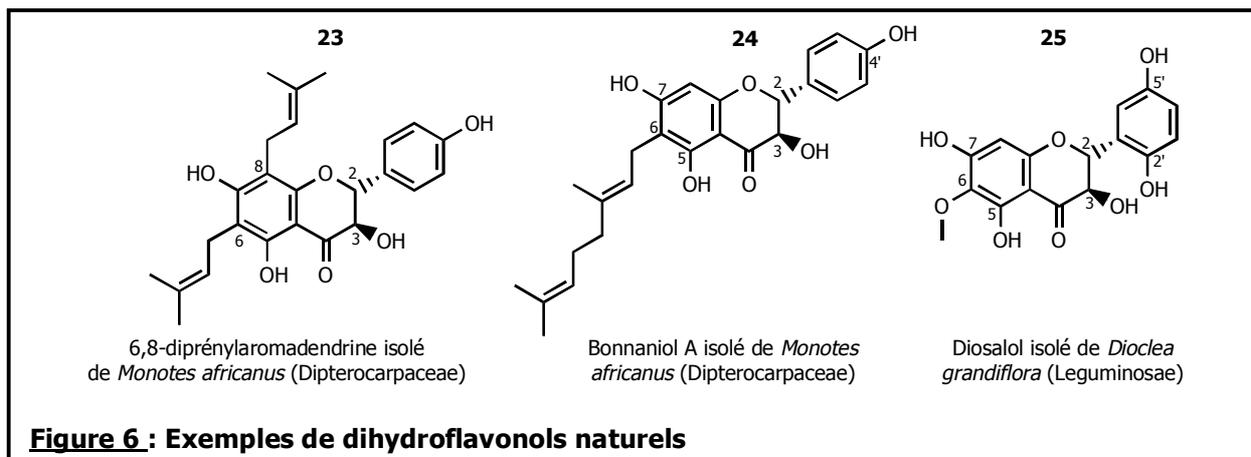
De nombreuses équipes de recherche travaillent sur l'extraction de nouveaux composés à partir d'extraits bruts de plantes médicinales traditionnelles. On peut citer l'espèce *Monotes africanus* qui manifeste *in vitro* des propriétés anti-HIV. Plusieurs flavonoïdes sont contenus dans cette plante, dont deux dihydroflavonols prénylés, **23** et **24**, isolés en 2001 par Meragelman *et al.* (Figure 6).³⁴ Le dihydroflavonol **23**, isolé et caractérisé par cette équipe, est le composé le plus

³² Davies K. M. ; Schwinn K. E. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; p. 156.

³³ Macheix, J. J. ; Fleuriet, A. ; Billot, J. ; Jay-Allemand C. ; *Fruit phenolics* ; CRC Press : Boca Raton, **1990** ; p. 78.

³⁴ Meragelman, K. M. ; Mckee, T. ; Boyd, M. R. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 546-548.

abondant du matériel extrait. Le produit **24**, quant à lui avait déjà été caractérisé en 1985 par Bruno *et al.*³⁵



Dioclea grandiflora, plante originaire du Brésil, est utilisée sous forme d'infusion pour le traitement de problèmes de prostate et le traitement de calculs rénaux. Plusieurs flavonoïdes ont été extraits des racines de *D. grandiflora*, le constituant majoritaire étant la 2',5,5'-trihydroxy-6,7-diméthoxyflavanone, appelée diocléine. Elle est reconnue pour avoir des effets sur le système nerveux et donc une activité analgésique.³⁶ En 1999, Jenkins *et al.* ont isolé et caractérisé de cette matière première, deux nouvelles flavanones ainsi que le dihydroflavonol **25**, nommé diosalol (Figure 6).³⁷

2.4.3 Vers les dihydroflavonols : voies de synthèse

Récemment, Stefan Chassaing (Laboratoire de Chimie des Polyphénols, 2002-2006) a étudié lors de sa thèse, la transformation flavanone **26** en dihydroflavonol **27**.³⁸ Deux méthodes stéréosélectives du diastéréoisomère *trans*, font appel à l'oxydation de l'énolate d'une flavanone **26** ou **26*** par un agent oxydant.³⁹

³⁵ Bruno, M. ; Savona, G. ; Lamartina, L. ; Lentini, F. ; *Heterocycles*, **1985**, 23, 1147-1153.

³⁶ Batista, J. S. ; Almeida, R. N. ; Bhattacharyya, J. ; *J. Ethnopharmacol.*, **1995**, 45, 207-210. Bhattacharyya, J. ; Batista, J. S. ; Almeida, R. N. ; *Phytochemistry*, **1995**, 38(1), 277-278.

³⁷ Jenkins, T. ; Bhattacharyya, J. ; Majetich, G. ; Teng, Q. ; De Fatima, A. M. ; Almeida, R. ; *Phytochemistry*, **1999**, 52(4), 723-730.

³⁸ Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, **2006**, Strasbourg I, pp. 119-131.

³⁹ Todokori, T. ; Saito, A. ; Tanaka, A. ; *Biosc. Biotechnol. Biochem.*, **2002**, 66(8), 1772-1774. Adam, W. ; Müller, M. ; Prechtel, F. ; *J. Org. Chem*, **1994**, 59, 2358-2364.

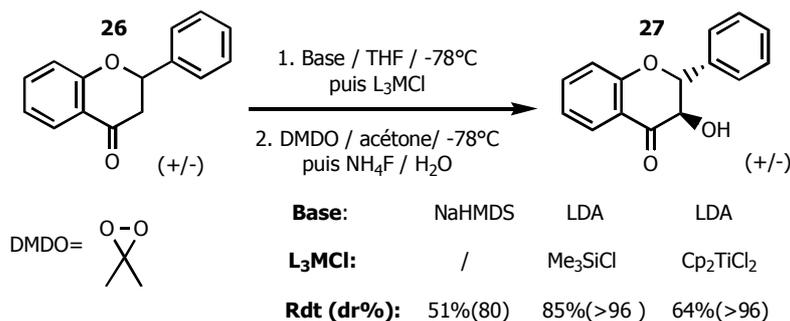


Schéma 11a : Oxydation d'énolates de flavanones par la méthode d'Adam *et al.*³⁹

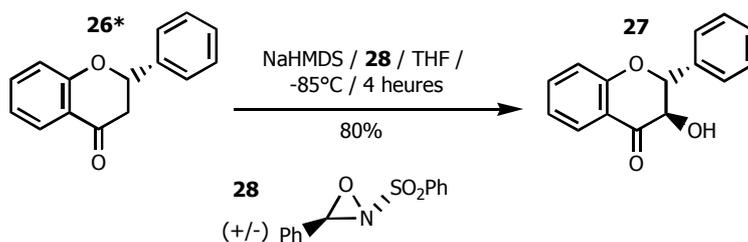
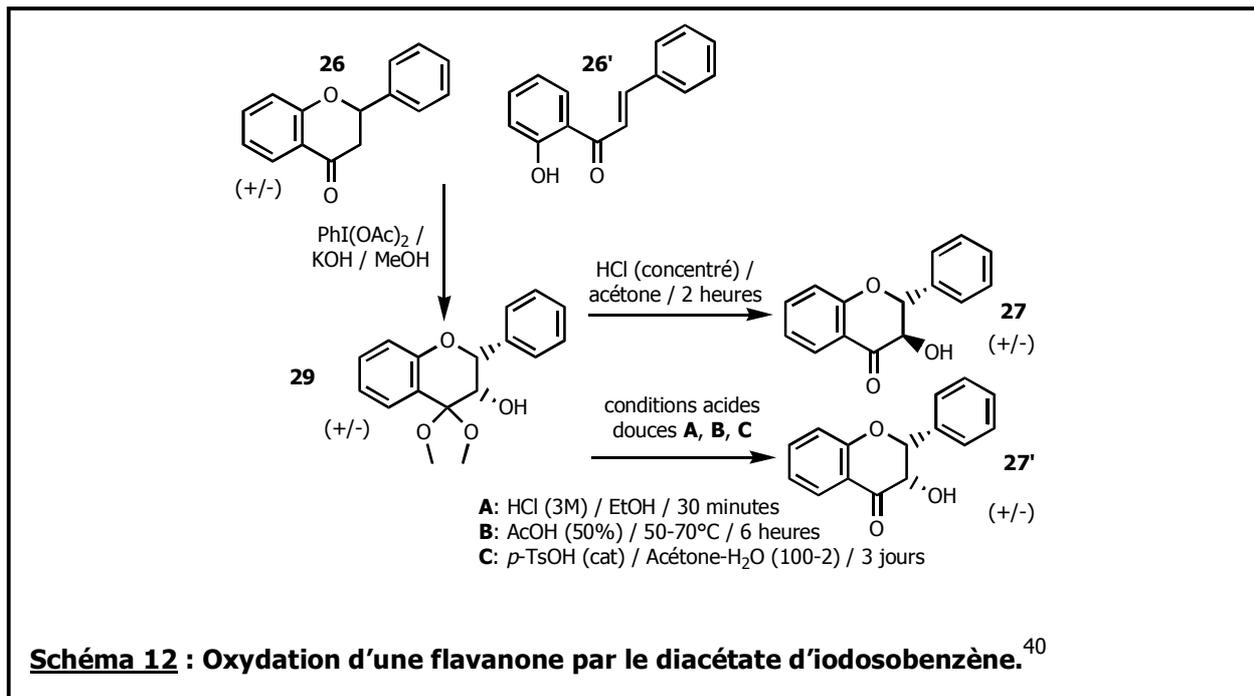


Schéma 11b : Oxydation d'énolates de flavanones par la méthode de Todokori *et al.*³⁹

Adam *et al.* utilisent le diméthyl-dioxirane (DMDO), avec une base et un acide de Lewis pour obtenir diastéréosélectivement le 2,3-*trans*-dihydroflavonol **27** (**Schéma 11a**). La méthode de Todokori *et al.* est, quant à elle, énantiosélective et utilise la 2-(phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine **28** (**Schéma 11b**).

Une troisième méthode, diastéréosélective, a été décrite en 1985 par Moriarty et Prakash (**Schéma 12**).⁴⁰ Cette stratégie correspond à l'oxydation par le diacétate d'iodosobenzène de la flavanone **26** ou de la chalcone correspondante **26'** pour donner l'intermédiaire oxydé **29**. Les conditions plus ou moins douces de l'hydrolyse acide permettent d'obtenir diastéréosélectivement le produit 2,3-*trans*-dihydroflavonol **27** ou 2,3-*cis*-dihydroflavonol **27'**.

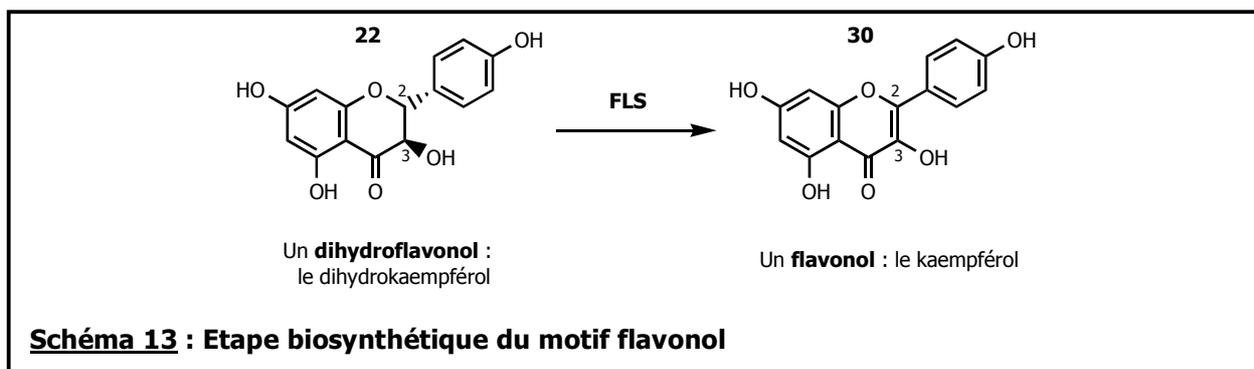
⁴⁰ Moriarty, R. M. ; Prakash, Om. ; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 151-153. Moriarty, R. M. ; Prakash, Om. ; Freeman, A. M. ; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1984**, 927-929.



2.5 Les flavonols

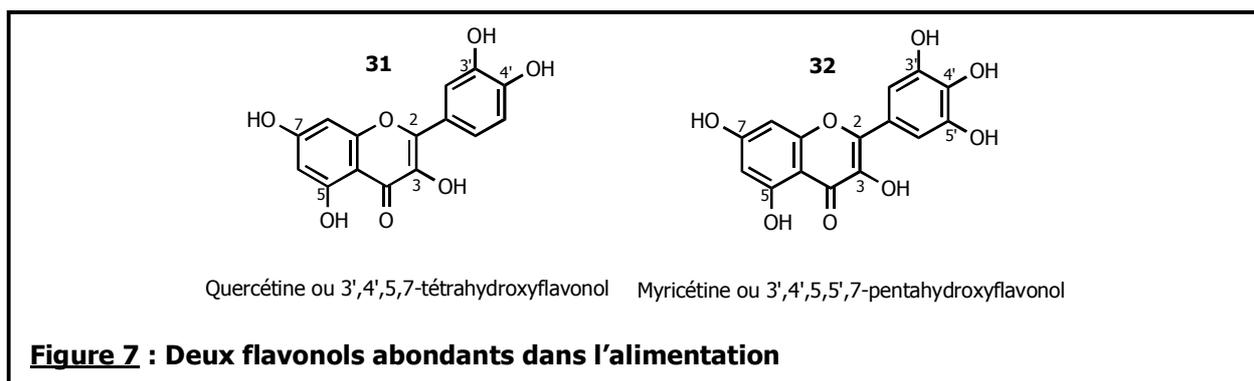
2.5.1 Vers les flavonols : étape biosynthétique

Les flavonols se caractérisent par une liaison insaturée entre les carbones 2 et 3 et par une fonction hydroxyle en position 3 (3-hydroxyflavone) du cycle C. Le kaempférol **30** est formé à partir du dihydroflavonol correspondant **22**, par action de la Flavonol Synthase (**FLS**) (**Schéma 13**).⁷ La transformation (2*R*,3*R*)-dihydroflavonol en flavonol entraîne la perte des centres stéréogènes en 2 et 3 du dihydroflavonol initial.

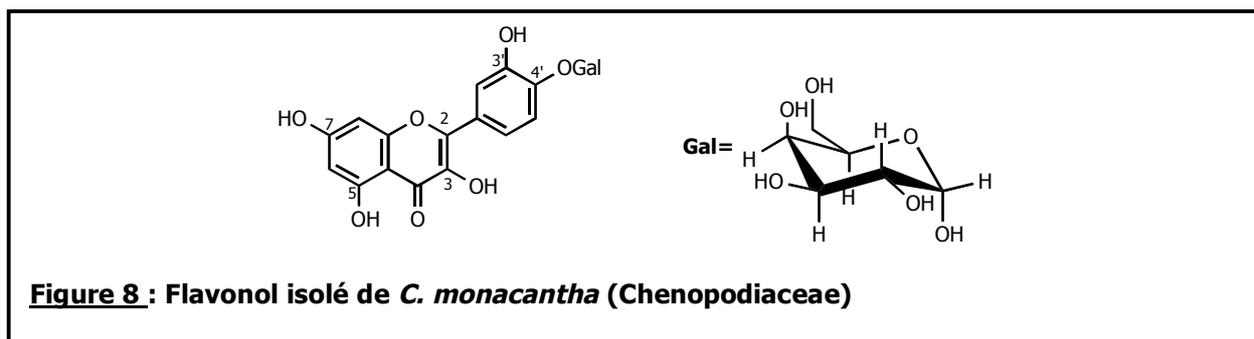


2.5.2 Flavonols naturels et propriétés associées

Les flavonols sont très répandus dans le règne végétal. De ce fait, ils sont abondants dans l'alimentation. On citera le kaempférol **30**, la quercétine **31** et la myricétine **32** (**Schéma 13 et Figure 7**).⁴¹ Ils peuvent participer à la couleur jaune de certaines fleurs (primevère, chrysanthème jaune, fleur du cotonnier). On retrouve les flavonols principalement sous forme glycosylée dans les fruits et les légumes.



Une plante d'Égypte, *Cornulaca monacantha* (Chenopodiaceae), est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement d'ictères (coloration jaune de la peau). Dans un premier temps, l'analyse de cette plante a révélé la présence de triterpénoïdes et de flavonoïdes.⁴² Puis d'autres analyses, publiées *par* Kandil et Grace en 2001, ont permis d'isoler et de caractériser trois nouveaux composés dont, la quercétine-4'-*O*-β-D-galactoside (**Figure 8**).⁴³

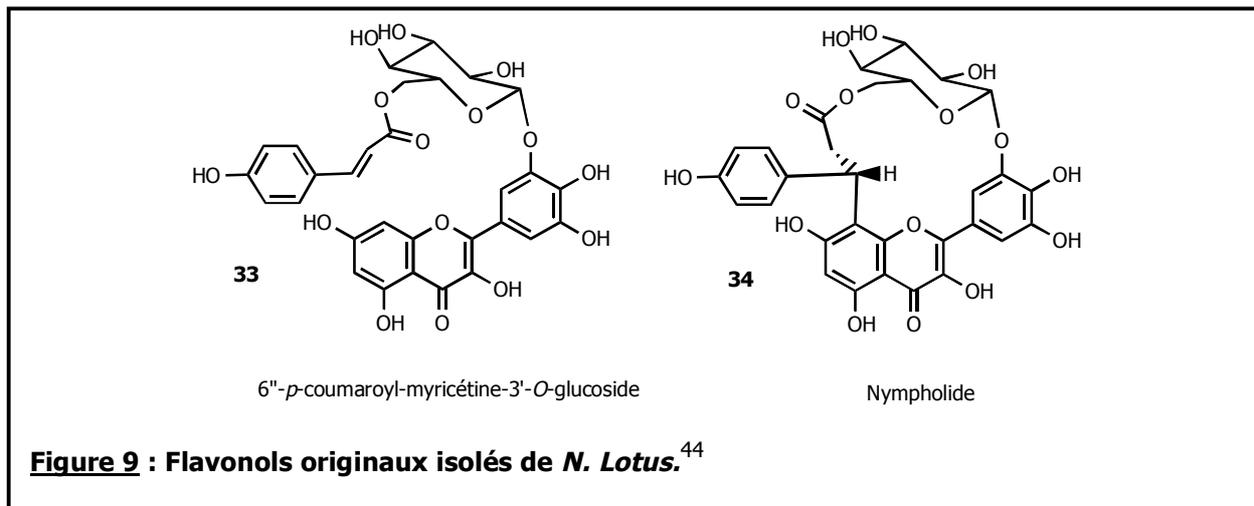


⁴¹ Aherne, S. A. ; O'Brien, N. M. ; *Nutrition*, **2002**, 18(1), 75-81. Crozier, A. ; Lean, M. E. J. ; McDonald, M. S. ; Black, C. ; *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, 45, 590-595.

⁴² Amer, M. A. ; Dawidar, A. M. ; Fayez, M. B. ; *Planta Med.*, **1974**, 26(3), 289.

⁴³ Kandil, F. E. ; Grace, M. H. ; *Phytochemistry.*, **2001**, 58, 611-613.

Deux dérivés de la myricétine **32**, très originaux, ont été isolés en 2003 par Elegami *et al.* de *Nymphaea lotus* (**Figure 9**).⁴⁴ Cette plante est un nénuphar (ou fleur de lotus) qui pousse au bord du Nil. Ses racines et ses feuilles sont utilisées traditionnellement comme traitement de la dysenterie, de tumeurs ou comme antibactérien.⁴⁵ Cependant, pour le moment, aucun des composés **33** et **34** isolés de cette plante, ne présente d'activité contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.⁴⁴



2.5.3 Vers les flavonols : voies de synthèse

Plusieurs méthodes de synthèse de flavonols datent du début des années trente. Une voie classique est l'oxydation d'une 2'-hydroxychalcone **9** par le peroxyde d'hydrogène en milieu acide.⁴⁶

Une autre stratégie, développée par Baker et Venkataraman fait appel à un intermédiaire de type 1,3-diaryl-1,3-dione **35** (**Schéma 14**).⁴⁷ Cette méthode a l'avantage de former le motif flavone **21** ou flavonol **38** selon la nature de la

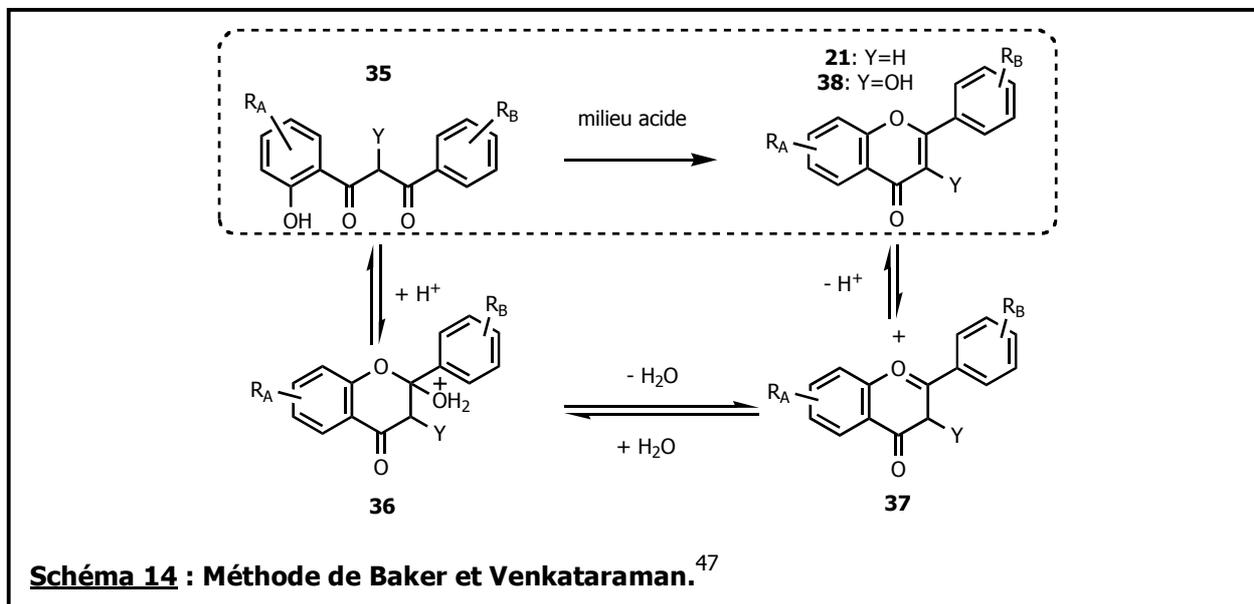
⁴⁴ Elegami, A. A. ; Bates, C. ; Gray, A. I. ; Mackay, S. P. ; Skellern, G. G. ; Waigh, R. D. ; *Phytochemistry*, **2003**, *63*, 727-731.

⁴⁵ Elegami, A. A. ; Almagboul, A. Z. ; Omer, M. E. A. ; El Tohami, M. S. ; *Fitoterapia*, **2001**, *72*, 810-817. El Ghazali, G. E. B. ; El Tohami, M. S. ; Elegami, A. A. ; *Medicinal Plants of the White Nile Provinces* ; Khartoum University Press, Khartoum, **1994**, p. 74.

⁴⁶ Oyamada, T. ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1935**, *10*, 182-186. Murakami and Irie ; *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)*, **1935**, *11*, 229. Flynn, J. P. ; *Proc. Roy. Irish Acad.*, **1934**, *42B*, 1.

⁴⁷ Mahal, H. S. ; Venkataraman, K. ; *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1767-1769. Mahal, H. S. ; Venkataraman, K. ; *Curr. Sci. India*, **1933**, *2*, 214-215. Baker, W. J. ; *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1381-1389.

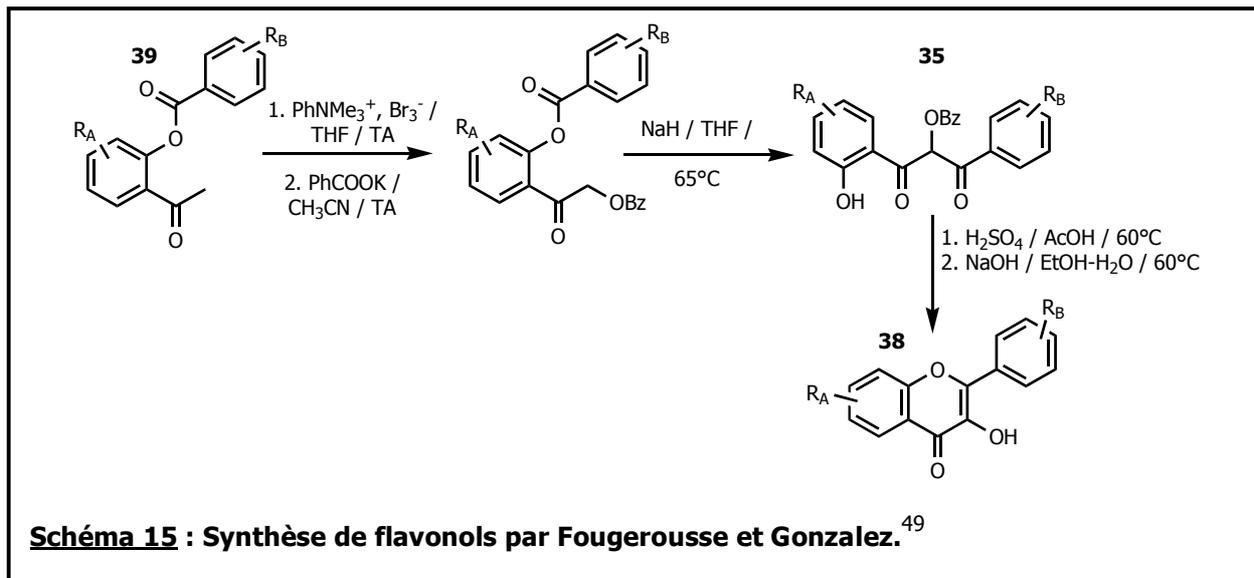
fonction Y. La première étape est une cyclisation 6-*exo*-trig de **35** en **36**. Cet intermédiaire est ensuite déshydraté pour donner le composé **37** qui, par déprotonation conduit au produit **21** (Y=H) ou **38** (Y=OH).⁴⁸



En 2000, une synthèse de flavonols a été mise au point au Laboratoire de Chimie des Polyphénols par Fougousse et Gonzalez, utilisant la méthode décrite par Baker et Venkataraman cité ci-dessus.^{48,49} Le précurseur ester benzoïque **39** permet, après α -bromation puis substitution, la formation de l'intermédiaire **35**, avec Y = OBz. La cyclisation en milieu acide fort, suivie de la saponification du benzoate, conduit au flavonol **38** (**Schéma 15**).

⁴⁸ Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, **2006**, Strasbourg I, pp. 66-72.

⁴⁹ Fougousse, A. ; Gonzalez, E. ; Brouillard R. ; *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 583-586.



2.6 Les anthocyanes et leurs dérivés

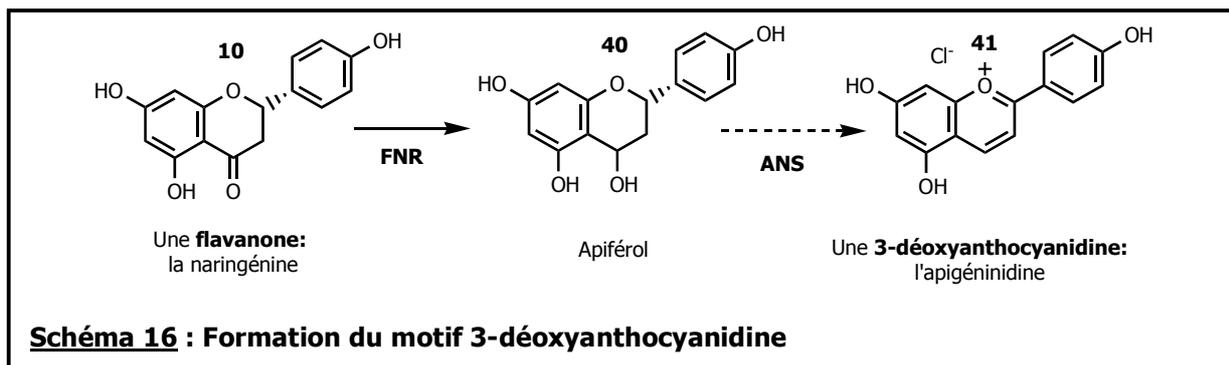
Il existe trois catégories de pigments anthocyaniques, le chromophore flavylum étant commun aux trois. On distinguera : les 3-déoxyanthocyanidines ($R_3 = H$), les anthocyanidines ($R_3 = OH$) et les anthocyanes ($R_3 = O$ -glycoside) (**Figure 10**).

2.6.1 Vers les dérivés anthocyaniques : étape biosynthétique

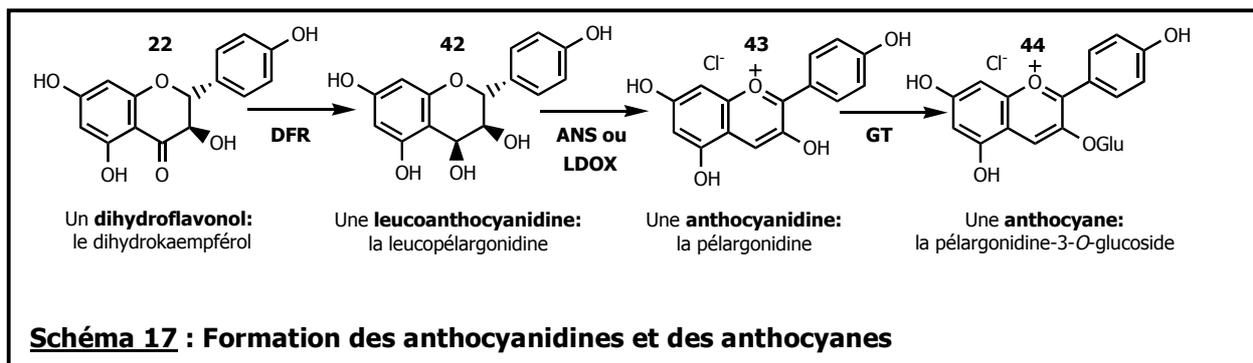
Plusieurs interrogations subsistent encore quant aux enzymes qui interviennent dans la formation des pigments anthocyaniques. Cette cascade d'enzymes s'oppose à la simplicité des transformations présentées jusqu'à présent :

- A ce jour, on pense que les 3-déoxyanthocyanidines sont formées à partir des flavanones. La naringénine **10** serait réduite par la Flavanone Reductase (**FNR**) pour former l'apiférol **40**, qui réagirait alors avec l'Anthocyanidine Synthase (**ANS**) pour conduire à une 3-déoxyanthocyanidine, l'apigéninidine **41** (**Schéma 16**).⁵⁰

⁵⁰ Davies K. M. ; Schwinn K. E. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; p. 150 et pp 157-161.



- Le dihydroflavonol **22** est réduit par la Dihydroflavonol Reductase (**DFR**) pour former la leucoanthocyanidine **42**. L'Anthocyanidine Synthase (**ANS**) conduit ensuite à l'anthocyanidine pélagonidine **43** qui va, à son tour, être glycosylée par la GlycosylTransferase (**GT**) formant une anthocyane, la pélagonidine-3-*O*-glucoside **44** (**Schéma 17**).⁵³ L'**ANS** est le nom utilisé généralement pour l'enzyme qui permet la transformation de **42** à **43**. Cependant, le nom de Leucoanthocyanidine DiOXidase (**LDOX**) peut également apparaître en raison du type de la réaction.

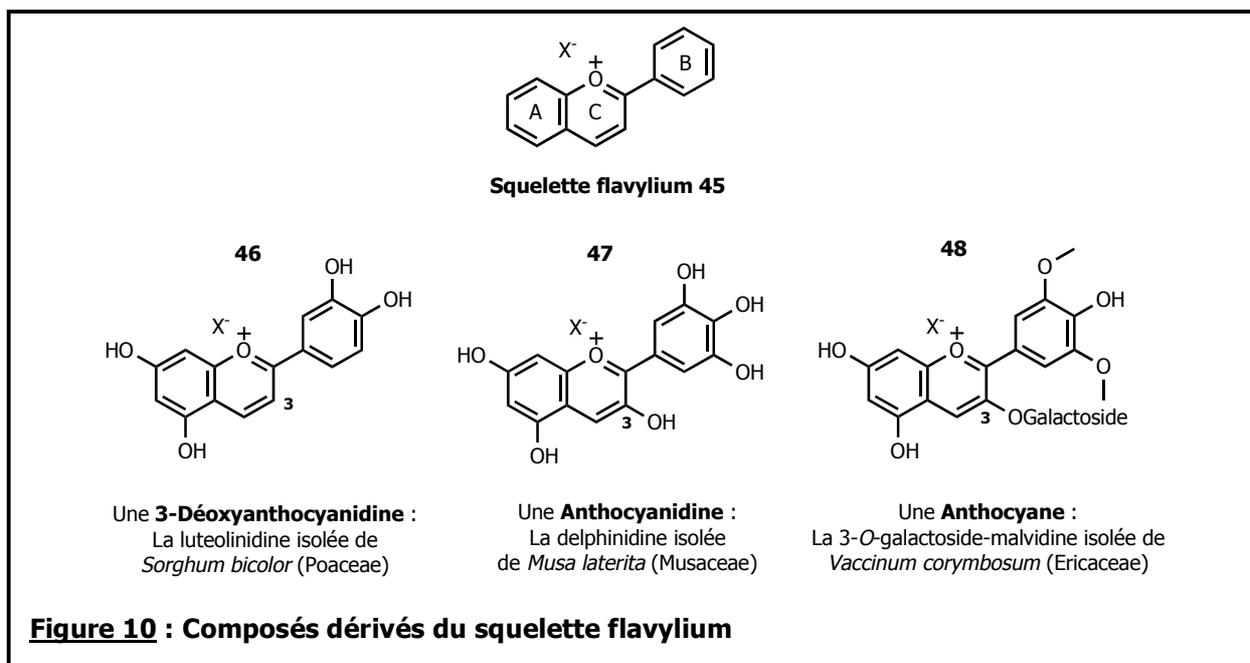


2.6.2 Dérivés anthocyaniques naturels et propriétés associées

Comme annoncé ci-dessus, les 3-déoxyanthocyanidines, les anthocyanidines et les anthocyanes ont en commun le squelette flavylum **45** (**Figure 10**). Ce motif a la particularité d'être un chromophore, ainsi ces flavonoïdes sont des pigments naturels très fréquemment rencontrés chez les végétaux.⁵¹ Ils sont en partie responsables des

⁵¹ Iacobucci, G. A. ; Sweeny, J. G. ; *Tetrahedron*, **1983**, 39(19), 3005-3038. Harborne, J. B. ; Mabry, T. J. ; Hrazdina, G. ; *The Flavonoids : Advances in Research*, Chapman & Hall, London, **1982**, p. 135. Timberlake, C. F. ; Bridle P. ; Friend J. ; Rhodes, M. J. C. ; *Recent Advances in the Biochemistry of*

nuances de couleur rouge ($\lambda = 490-500$ nm), violet ($\lambda = 560-580$ nm) et bleu ($\lambda = 580-595$ nm) des fruits et des fleurs.⁵² Par exemple, la luteolinidine **46** isolée du genre *Sorghum*, céréales d'Afrique et d'Asie, est une 3-déoxyanthocyanidine de couleur orange. La delphinidine **47**, isolée de la banane bleue, a une couleur violette. Enfin, la malvidine-3-O-galactoside **48** contenue dans les myrtilles, intervient dans la couleur rouge de la baie.⁵³



En raison de leurs propriétés physicochimiques et étant des composés de fruits consommables par l'homme, ces pigments anthocyaniques font l'objet d'études en tant que colorants alimentaires et alicaments (**Chapitre B1**).^{51,54} Une consommation régulière de ces flavonoïdes est associée à une réduction du risque de plusieurs maladies comme les cancers, les maladies cardiovasculaires ou encore la maladie d'Alzheimer.^{53,55}

Fruits and Vegetables ; Academic Press : London, **1981**, p. 221. Geissman, T. A. ; Hayashi, K. ; *The Chemistry of Flavonoids Compounds* ; Pergamon Press : Oxford, **1962**, p. 248.

⁵² Andersen, O. M. ; Jordheim, M. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 472-522.

⁵³ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains* ; CRC Press : Boca Raton, **1993**, p. 234, 132, 88.

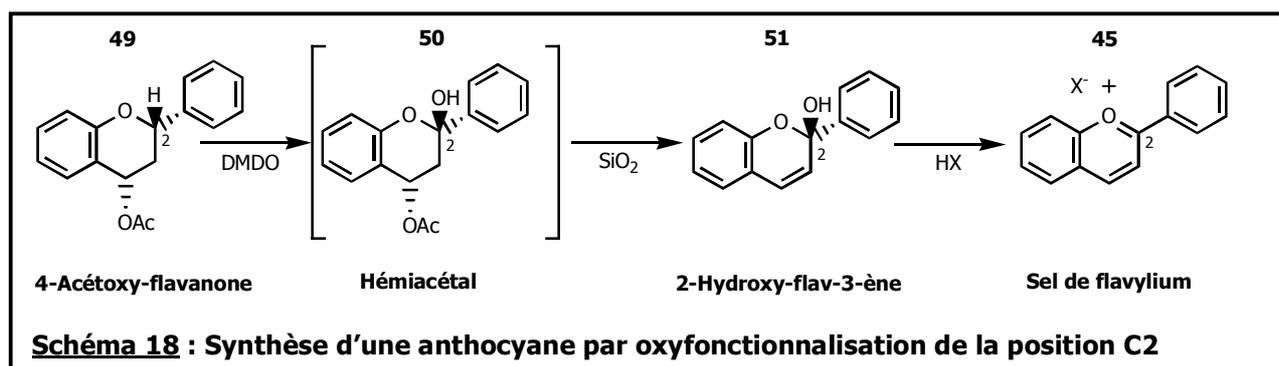
⁵⁴ Delgado-Vargas, F. ; Jimenez, A. R. ; Paredes-Lopez, O. ; *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **2000**, *40*, 173. Bridle, P. ; Timberlake, C. F. ; *Food Chem.*, **1996**, *58*(1-2), 103-109.

⁵⁵ Rice-Evans, C. A. ; Miller, N. J. ; Paganga, G. ; *Free Rad. Biol. Med.*, **1996**, *20*, 933-956. Renaud, S. ; De Lorgeril, M. ; Delaye, J. ; Guidollet, J. ; Jacquard, F. ; Marnett, N. ; Martin, J. L. ; Monjaud, I. ; Salen, P. ; Touboul, P. ; *Am. J. Clin. Nutr.*, **1995**, *61*, 1360S-1367S. Block, G. ; Patterson, B. ; Subar, A. ; *Nutr. Cancer*, **1992**, *18*, 1-29.

2.6.3 Vers les dérivés anthocyaniques : voies de synthèse

Deux voies ont été privilégiées pour la synthèse des anthocyanes :⁵⁶ l'une d'elles inclut la condensation d'un 2-hydroxybenzaldéhyde avec une acétophénone, l'autre, décrite ci-dessous, privilégie les dérivés flavonoïdes comme précurseurs.⁵⁷

La synthèse de 3-déoxyanthocyanidines a été envisagée en 1997, par Bernini *et al.* (**Schéma 18**) :⁵⁸ cette méthode est basée sur l'insertion d'un oxygène (ou oxyfonctionnalisation) en position benzylique C2 de la flavanone **49**. L'agent oxydant utilisé est le diméthylidioxirane (DMDO), qui présente l'avantage de ne pas ouvrir l'hétérocycle central C et forme un intermédiaire hémiacétal **50**. Un traitement doux avec de la silice permet d'éliminer l'acétate en position 4 sous forme d'acide acétique et de conduire au motif 2-hydroxyflav-3-ène **51**. Enfin la déshydratation en milieu acide forme le sel de flavylum ou la 3-déoxyanthocyanidine **45**.



Une autre stratégie de synthèse d'anthocyanes a été mise au point au Laboratoire de Chimie des Polyphénols, en 1995, par Elhabiri, Fougrousse *et al.* (**Schéma 19**).⁵⁹ Elle consiste en la réduction, suivie de la déshydratation d'un flavonol **52** en anthocyanone **53** par un amalgame de zinc : Zn(Hg). Par rapport à LiAlH₄ et NaBH₄, ce réducteur présente plusieurs avantages : son potentiel rédox est plus élevé que celui des amalgames d'aluminium. Il est utilisé sur des temps courts de réaction. De plus,

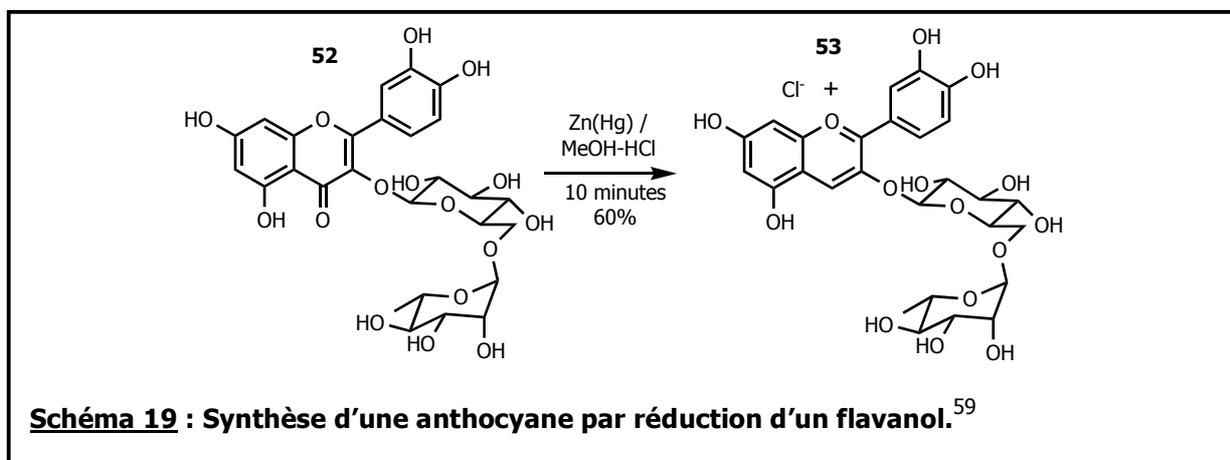
⁵⁶ Iacobucci, G. A. ; Sweeny, J. G. ; *Tetrahedron*, **1983**, 39(19), 3005-3009.

⁵⁷ Andersen, O. M. ; Jordheim, M. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 513-514.

⁵⁸ Bernini, R. ; Mincione, E. ; Sanetti, A. ; Bovicelli, P. ; Lupattelli, P. ; *Tet. Lett.*, **1997**, 38(26), 4651-4654.

⁵⁹ Elhabiri, M. ; Figueiredo, P. ; Fougrousse, A. ; Brouillard, R. ; *Tet. Lett.*, **1995**, 36(26), 4611-4614.

son comportement dans des solvants comme le méthanol et l'eau permet une utilisation facile et en particulier de le récupérer par filtration.



Récemment, lors de sa thèse, Marie Kueny-Stotz avec Stefan Chassaing a mis au point au laboratoire, une méthode pratique et efficace de synthèse de 3-déoxyanthocyanidines. Plusieurs voies d'accès ont été développées et permettent ainsi une grande diversité de substituants au niveau des cycles A et B.⁶⁰

Le chapitre suivant approfondit le comportement des dérivés anthocyaniques.

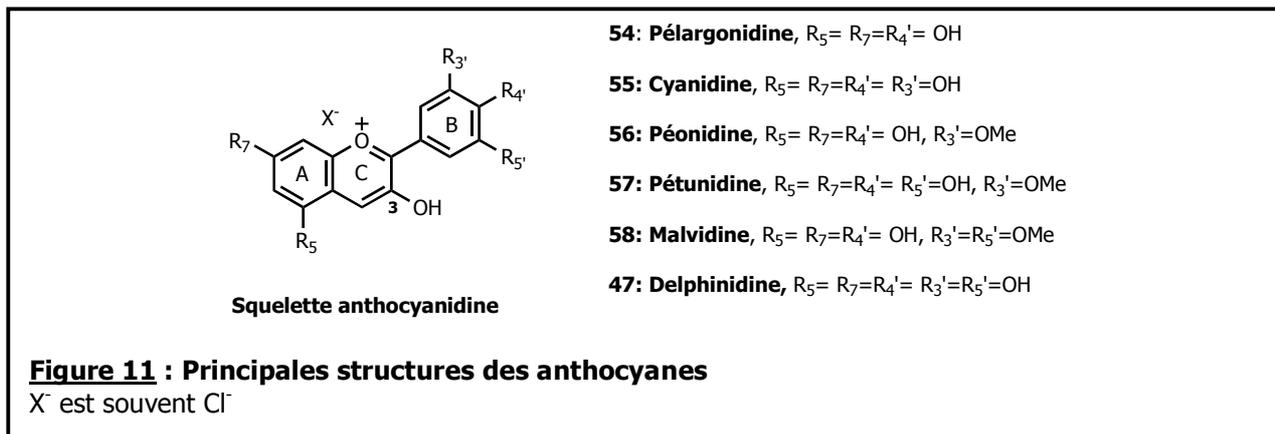
⁶⁰ Kueny-Stotz, M. ; Isorez G. ; Chassaing, S. ; Brouillard, R. ; *Synlett*, **2007**, 7, 1067-1070. Chassaing, S. ; Kueny-Stotz, M. ; Isorez, G. ; Brouillard, R. ; *Eur. J. Org. Chem.* ; **2007**, 15, 2438-2448.

B. Pigments naturels et leur comportement en solution aqueuse

1. Les pigments anthocyaniques

1.1 Types d'anthocyanes

Les anthocyanes sont les 3-*O*-glycosides des dérivés polyhydroxylés et polyméthoxylés des sels de flavylum **45** (ou 2-phénylbenzopyrylium). Quatre-vingt-dix pour cent des anthocyanes sont construites autour de six anthocyanidines naturelles qui sont la pélargonidine **54**, la cyanidine **55**, la péonidine **56**, la pétunidine **57**, la malvidine **58** et la delphinidine **47** (**Figure 11**).⁶¹

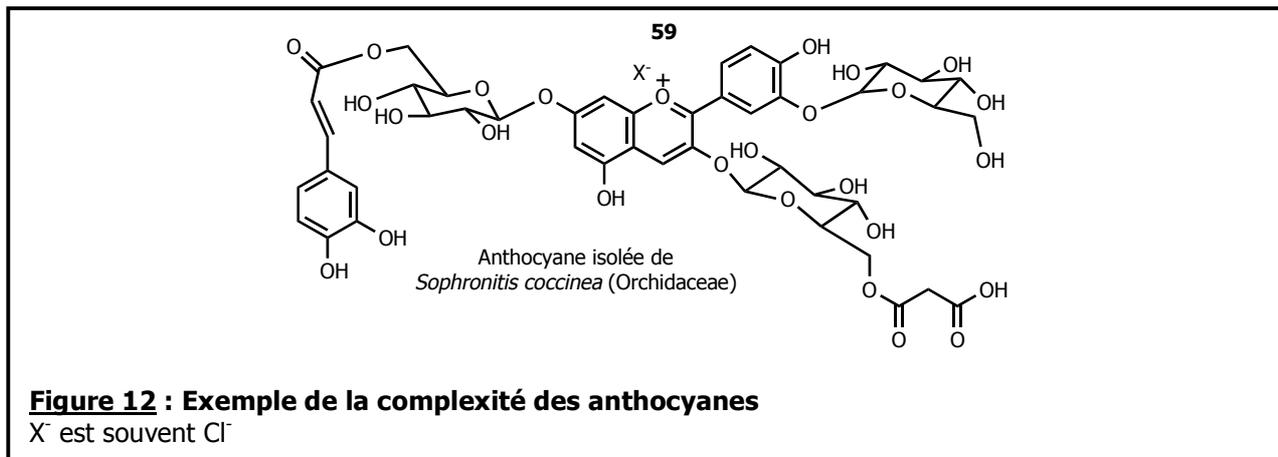


Leur diversité s'explique par les nombreuses possibilités de substitution des cycles A, B et la nature du sucre en position 3. Elles diffèrent par le nombre de fonctions hydroxyles et leur degré de méthylation. Leur complexité augmente avec le nombre, la nature, la position des sucres conjugués, ainsi que ceux des acides aliphatiques ou aromatiques associés.⁶² Par exemple, en 1998, Tatsuzawa *et al.* ont, entre autres, isolé et caractérisé cinq anthocyanes acylées des fleurs de *Sophronis coccinea* (Orchidaceae), dont l'anthocyane **59**. C'est un dérivé de la cyanidine **55** qui porte

⁶¹ Andersen, O. M. ; Jordheim, M. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006**, pp. 475-506.

⁶² Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp 1-6.

trois glycosides conjugués avec un acyle aliphatique ou aromatique (**Figure 12**) et montre la richesse de la substitution de ces molécules.⁶³



Les dérivés anthocyaniques contribuent à la couleur des fleurs oranges (absorption vers 480-490 nm), rouges (absorption vers 490-500 nm) ou encore bleues (absorption vers 580-595 nm) et cette coloration a pour fonction essentielle d'attirer les pollinisateurs par signal visuel. Cependant, les insectes et les oiseaux ne perçoivent pas les couleurs de la même manière que l'homme : par exemple, les abeilles sont très sensibles aux couleurs jaune et bleu, ainsi qu'aux UV proches mais ne repèrent pas la couleur rouge. Elles vont donc préférentiellement se diriger vers les fleurs riches en delphinidine, mais aussi en flavones et flavonols qui ont une teinte blanc crème et dont l'absorption UV est importante.

La sélection naturelle a contribué à la distribution des anthocyanes chez les angiospermes. La couleur dépend d'au moins six facteurs : pH du milieu, nature et concentration des pigments, phénomène de copigmentation, interactions avec des ions métalliques, forme des cellules épidermiques ou encore traitements technologiques, qui vont être décrits ci-dessous.⁶⁴

⁶³ Tatsuzawa, F. ; Saito, N. ; Yokoi, M. ; Shigihara, A. ; Honda, T. ; *Phytochemistry*, **1998**, 49(3), 869-874.

⁶⁴ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; pp 89-91, p. 125. Harborne, J.B. ; *Introduction to Ecological Biochemistry* ; Academic Press : London, **1988**, pp. 356.

1.2 Changements de structure

1.2.1 Nature et concentration des anthocyanes

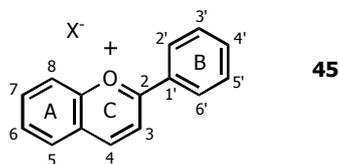


Figure 13 : Squelette flavylum

Le degré de substitution des anthocyanes intervient dans la coloration de ces molécules. Par exemple, quand le nombre de groupements hydroxyles sur le cycle B augmente, l'absorbance maximale des anthocyanes dans le visible est déplacée vers les grandes longueurs d'onde et la couleur passe du rouge-orangé vers le violet.⁶⁵

Il est important de noter qu'un hydroxyle en position 3 entraîne un déplacement du jaune (3-déoxyanthocyanidine) vers le rouge orangé et déstabilise le pigment : les 3-déoxyanthocyanidines et les anthocyanes sont plus stables que les anthocyanidines.⁶⁶ Un hydroxyle en position 5 et un substituant en position 4 stabilisent les formes colorées gênant des réactions d'hydratation en positions 2 et 4 (paragraphe **1.2.3**).⁶⁰

Les glycosides jouent un rôle dans l'intensité de la couleur : les 3-O-glycoside-anthocyanidines sont plus colorées que les 3,5- et 5-O-glycosides correspondants, avec 50% d'intensité en plus. L'hydrolyse des glycosides en milieu acide est lente et contribue à la stabilité des anthocyanes à bas pH. Enfin, des esters phénoliques ont une tendance à maintenir stables les pigments à pH neutre et à pH acide grâce à des liaisons hydrogène et du π -stacking intramoléculaire (paragraphe **B.2.1**).⁶⁵

⁶⁵ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; pp 124-127. Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp 10-12.

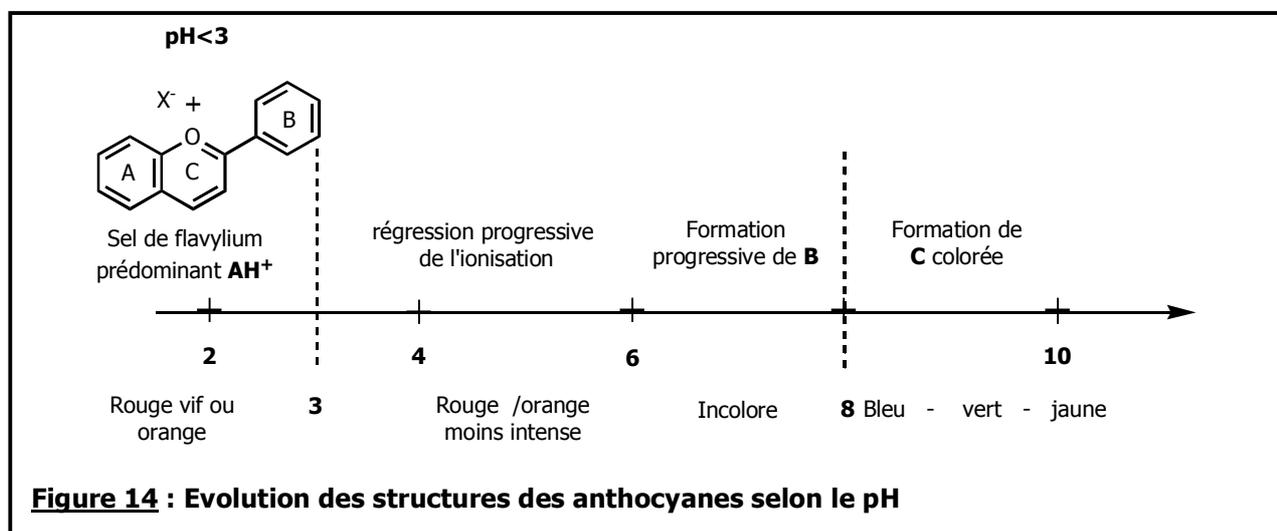
⁶⁶ Keppler, K. ; Humpf, H. U. ; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13(17)*, 5195-5205. Jurd, L. ; *Adv. Food Res. Suppl.*, **1972**, *2*, 123.

1.2.2 Autres facteurs⁶⁵

Outre les paramètres bio-physico-chimiques, des facteurs externes, comme la température ou l'action de l'homme, provoquent des modifications structurales. Pour une utilisation à des fins économiques (colorants alimentaires, cosmétologiques...), les industriels réalisent des étapes de broyage, fermentation, déshydratation, stérilisation et ces processus nuisent à la stabilité des anthocyanes, altérant leur couleur initiale. Par exemple, l'ajout de conservateurs, pour diminuer les risques de détérioration oxydative, sont très souvent des réducteurs qui peuvent interagir avec les anthocyanes et altérer leur couleur par rupture du noyau benzopyrylium.

1.2.3 pH du milieu

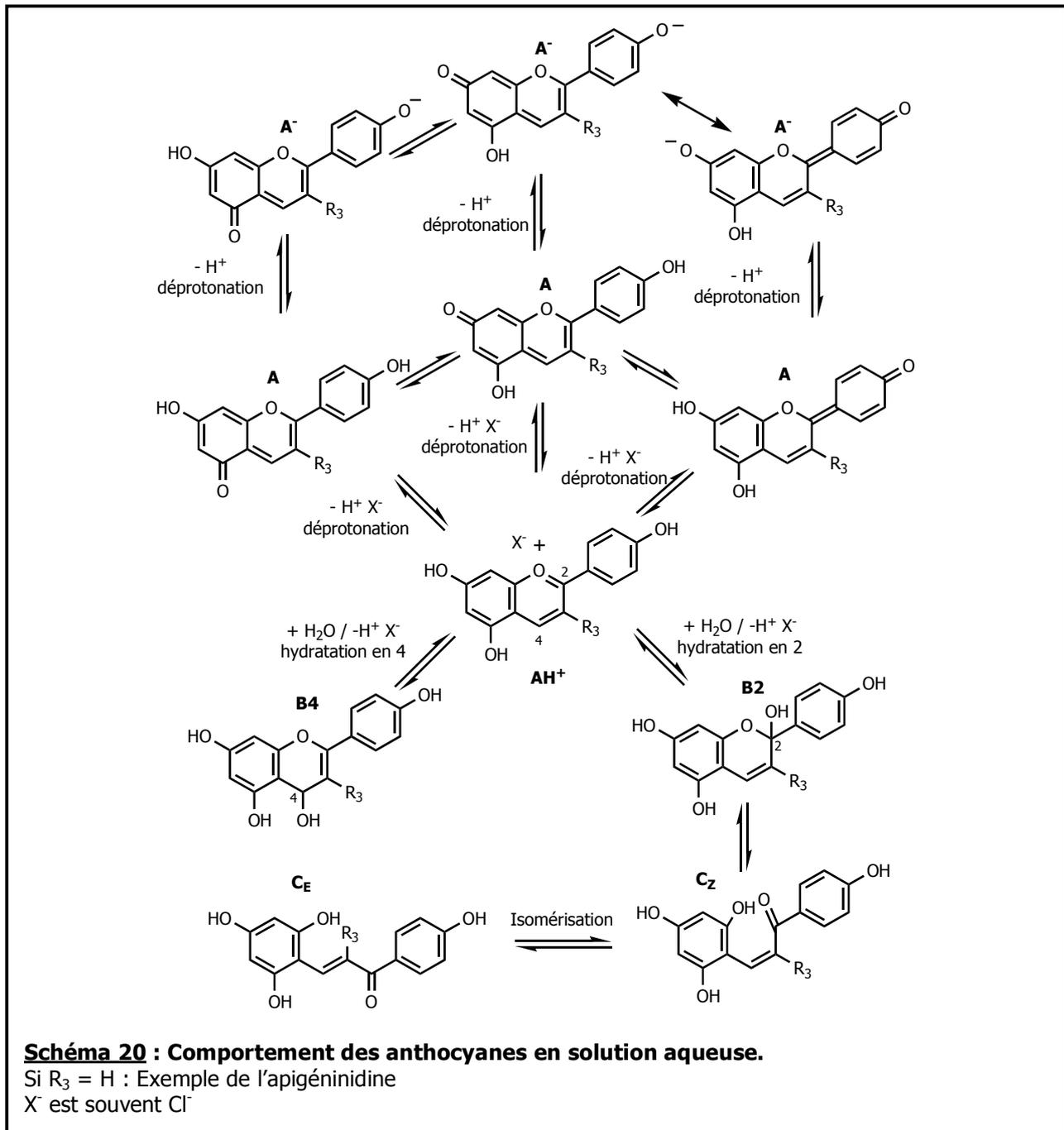
La structure des pigments anthocyaniques évolue en milieu aqueux. Ils se comportent comme des indicateurs de pH puisque leur couleur varie en fonction de ce facteur fondamental (**Figure 14 et Schéma 20**).



Depuis la fin des années soixante-dix, Brouillard *et al.* ont grandement contribué à la compréhension des transformations des anthocyanes en solution aqueuse. En milieu acide à neutre, on peut observer quatre structures différentes en équilibre : le sel de

flavylium AH^+ , la base quinonique **A**, la pseudobase carbinol **B** et la chalcone **C** (Schéma 20).⁶⁷

La transformation du pigment natif AH^+ en d'autres formes, de couleurs différentes voire incolores, dépend de deux évolutions possibles de AH^+ (Schéma 20).



⁶⁷ Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1983**, 22(6), 1311-1323. Brouillard, R. ; *Anthocyanins as Food Colors* ; Academic press, New-York, **1982**, pp. 1-40. Brouillard, R. ; Dubois, J. E. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1359-1364. Brouillard, R. ; Delaporte, B. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8461-8468.

A pH inférieur à 2, l'anthocyane existe sous sa forme cationique \mathbf{AH}^+ . Quand le pH augmente, \mathbf{AH}^+ se déprotone rapidement pour conduire aux structures quinoniques neutres \mathbf{A} de couleur rouge ou bleu. Si la molécule porte deux fonctions phénoliques, une deuxième déprotonation peut avoir lieu, formant alors les bases quinoniques anioniques \mathbf{A}^- . En parallèle, se déroulent des réactions d'hydratation en position 2 et 4 de \mathbf{AH}^+ : elles conduisent aux pseudobases carbinol \mathbf{B} quasiment incolores. $\mathbf{B2}$ (provenant de l'addition nucléophile d'eau en position 2) est en équilibre avec la rétrochalcone \mathbf{C}_Z de configuration Z, issue de l'ouverture de l'hétérocycle central C ; elle s'isomérisse en rétrochalcone \mathbf{C}_E , de configuration E plus stable. Les rétrochalcones se caractérisent par une couleur jaune pâle.⁶⁸

L'analyse de cette succession d'équilibres permet une meilleure compréhension du comportement des pigments anthocyaniques en milieu aqueux. A pH supérieur à 3, les séquences réactionnelles s'enchaînent, entraînant la rupture de l'aromaticité au niveau de l'hétérocycle C et altèrent la couleur de ces molécules.

Ces pigments anthocyaniques sont, au sein de la plante, solubilisés dans les vacuoles des cellules épidermiques dont le pH est proche de 5. Il est donc étonnant d'observer une forte coloration de ces solutions à pH physiologique : on explique ce paradoxe par des processus naturels qui stabilisent la forme \mathbf{AH}^+ , intensifient ou font varier les nuances de couleur.

2. Stabilisation naturelle de la couleur

Il est important de noter qu'on ne peut pas attribuer la couleur d'une fleur ou d'un fruit à une seule anthocyane. Elle résulte généralement de la présence d'un ensemble de molécules : pigments anthocyaniques, chalcones, flavones, flavonols, autres composés phénoliques, caroténoïdes...

⁶⁸ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp 6-10.

2.1 Copigmentation

La copigmentation est un phénomène naturel qui fait interagir par π -stacking, un chromophore plan (anthocyane) avec une autre molécule aromatique généralement incolore, appelée copigment. Cet effet peut être intra- ou intermoléculaire et consiste en un processus de stabilisation des anthocyanes utilisé par la nature. L'association anthocyane-copigment peut entraîner des variations de nuance par rapport à la couleur initiale. Mais, elle protège surtout les positions 2 et 4 du sel AH^+ et gêne ainsi les réactions d'hydratation : les formes pseudobases carbinol **B**, incolores, ne se forment plus et la couleur s'intensifie (**Figure 15b**). Les différentes molécules de la copigmentation sont représentées de façon simplifiée en **Figure 15a**.^{61,66}



Figure 15a : Illustration simplifiée des protagonistes de la copigmentation

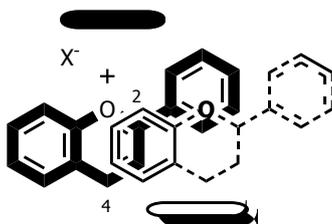


Figure 15b : Illustration de la protection des positions 2 et 4 par association par π -stacking

2.1.1 Copigmentation intermoléculaire

Les anthocyanes s'associent par des interactions électroniques avec des dérivés hydroxycinnamiques ou d'autres flavonoïdes, qui sont des copigments présents dans la vacuole (**Figure 16**).

Le maximum du spectre d'absorption peut être déplacé vers les grandes longueurs d'onde, modifiant la couleur initiale de l'anthocyane vers le violet et le bleu.⁶⁹ L'intensité colorante liée à la copigmentation peut augmenter jusqu'à 600%.



Figure 16 : Une représentation simplifiée de la copigmentation intermoléculaire

Elle est dépendante de plusieurs facteurs : nature et concentration des anthocyanes et des copigments, pH et température du milieu ou encore des substituants portés par l'anthocyane. Des études physicochimiques ont montré que la copigmentation s'observe à des pH allant de 1 à la neutralité. En général, le maximum d'effet est à pH 3,5 mais peut varier selon le complexe pigment-copigment.⁷⁰

2.1.2 Copigmentation intramoléculaire

La copigmentation intramoléculaire est responsable de la stabilité de la couleur des anthocyanes qui contiennent au moins deux groupements acyles aromatiques. Ce phénomène est caractérisé par une structure sandwich, formée grâce à des interactions de type π -stacking entre le cycle pyrylium C et les groupements esters aromatiques portés par l'anthocyane. On peut observer ce phénomène à des pH faiblement acides ou neutres (**Figure 17a** et **15b**).^{69,71}

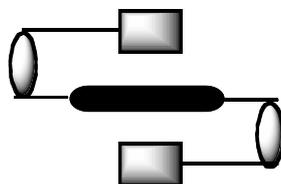
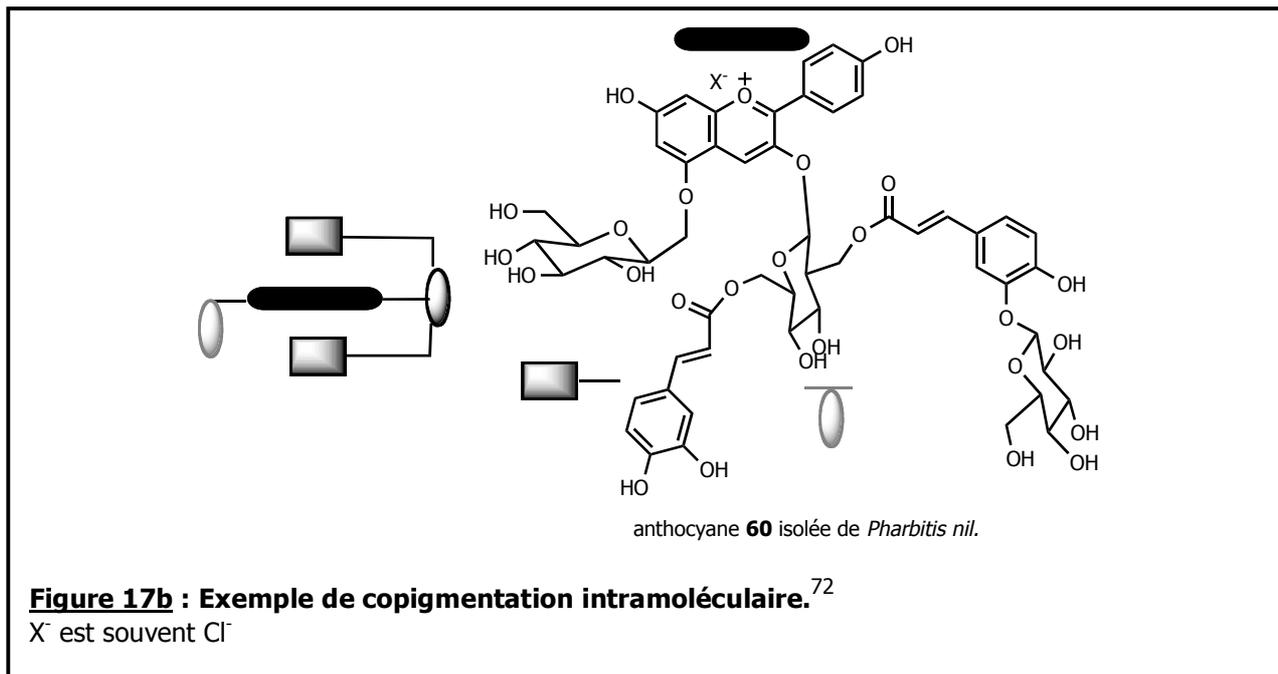


Figure 17a : Une représentation simplifiée de la copigmentation intramoléculaire

⁶⁹ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp 12-19. Brouillard, R. ; Mazza, G. ; Saad, Z. ; Albrecht-Gary, A. M. ; Cheminat, A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1604-1614. Osawa, Y. ; *Anthocyanins as Food Colors*, Academic Press : New-York, **1982**, p. 41. Chen, L. J. ; Hrazdina, G. ; *Phytochemistry*, **1981**, *20*, 297-303. Asen, S. ; Stewart, R. N. ; Norris, K. H. ; *Phytochemistry*, **1972**, *11*, 1139-1144.

⁷⁰ Mazza, G. ; Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 1097-1102.

⁷¹ Dangles, O. ; Saito, N. ; Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1993**, *34* (1), 119-124.



En 1993, Dangles *et al.* ont étudié la stabilité de quatre structures plus ou moins complexes de pigments isolés du liseron *Pharbitis nil* (Convolvulaceae) (**Figure 17b**).⁷² Ces quatre anthocyanes, dérivées de la pélagronidine **54**, présentent selon leur degré de complexité, zéro, un ou deux groupements esters aromatiques. Dans le cas de deux acyles, le bras glycoside ou espaceur, en position 3 de **60**, permet une flexibilité suffisante de la molécule pour former le complexe sandwich stabilisant. En calculant les constantes d'hydratation des quatre pigments, Dangles *et al.* ont montré que la présence de deux groupements esters aromatiques liés à la molécule permet la copigmentation intramoléculaire et stabilise la structure face aux réactions d'hydratation.

La nature dispose de différents processus de copigmentation. Le premier, intermoléculaire, fait intervenir des molécules libres et le second, intramoléculaire, utilise les groupements aromatiques liés sur l'anthocyane par des bras glycosides. Un autre phénomène de stabilisation se caractérise par un complexe de molécules et d'ions métalliques présents dans la vacuole, associés par chélation.⁶⁶

⁷² Dangles, O. ; Saito, N. ; Brouillard, R. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3125-3132.

2.2 Interactions avec les ions métalliques

Des sels minéraux se trouvent en solution dans les vacuoles des cellules épidermiques et représentent une source disponible de métaux sous forme cationique. Par exemple, si une anthocyane possède un groupement catéchol (*o*-diphénol), comme la cyanidine ou la delphinidine, elle peut se complexer à ce niveau avec des métaux, tels que Al^{3+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} (**Figure 18a**).⁶⁶

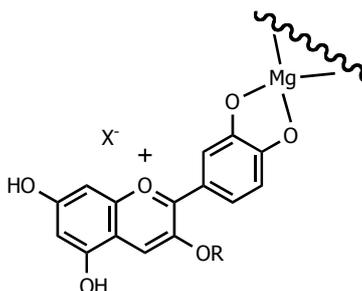


Figure 18a : Représentation de la chélation entre la fonction catéchol d'une cyanidine et un métal

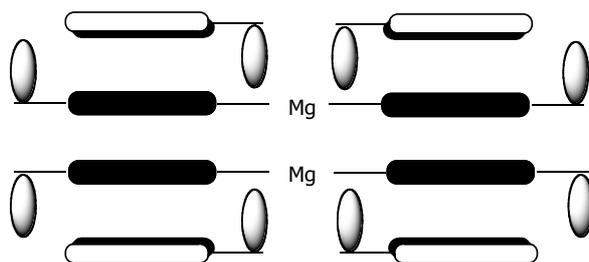
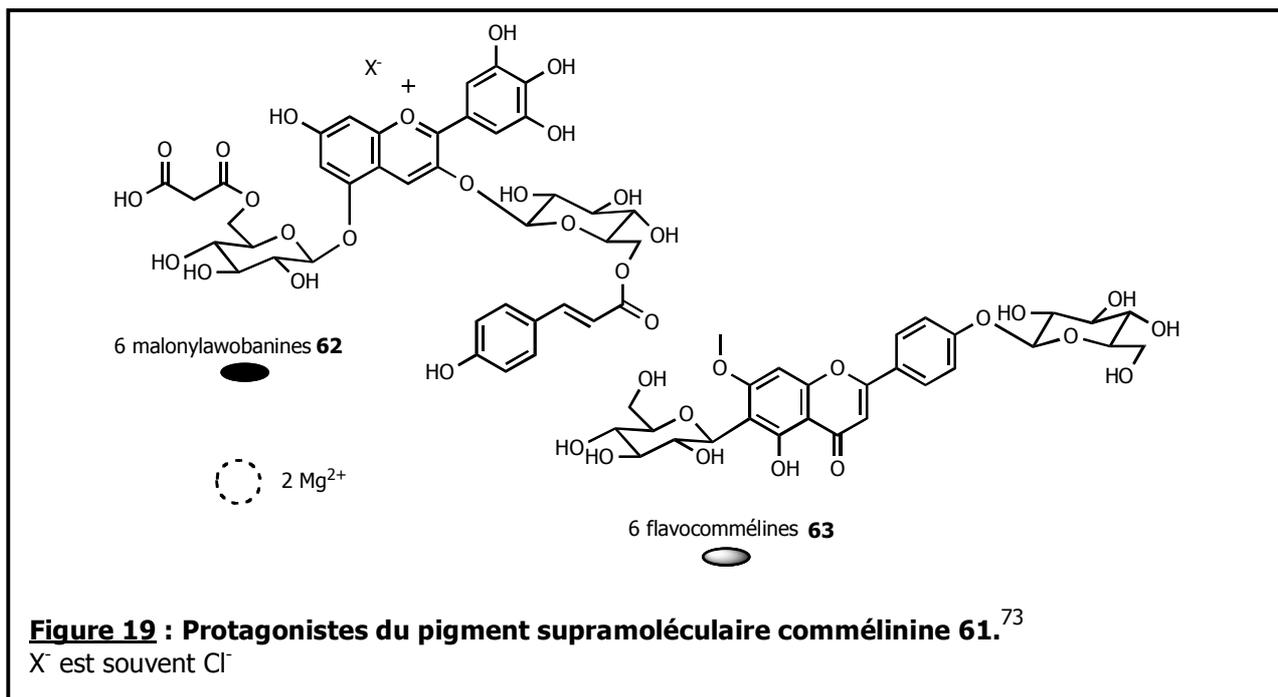


Figure 18b : Une représentation simplifiée d'une association anthocyanes- Mg^{2+} -copigments

Il est possible d'avoir simultanément l'association anthocyanes-métal et une copigmentation intermoléculaire avec d'autres flavonoïdes (**Figure 18b**). Cet ensemble complexe va alors modifier la couleur initiale de la fleur, généralement vers le bleu. En 1992, Kondo *et al.* ont caractérisé la structure de la commélinine **61** par rayons X. C'est une molécule extraite de *Commelina communis* (Commelinaceae) qui est une plante utilisée dans la pharmacopée traditionnelle en Amérique du Sud : sa couleur bleue caractéristique est due à l'exceptionnel pigment **61**. Et ce phénomène est un exemple rare de complexe supramoléculaire métallo-anthocyanique, associé à des flavones par copigmentation intermoléculaire. Il correspond à une structure

organisée de six anthocyanes malonylwobanines **62**, reliées par deux atomes de magnésium Mg^{2+} et associées à six flavones flavocommélines **63** (Figure 19).⁷³



2.3 Utilisation des anthocyanes

L'instabilité des anthocyanes en milieu aqueux rend difficile leur utilisation à des fins économiques : si on souhaite les développer comme colorants industriels, il faut conserver un pH inférieur à 3. Pour se libérer de cette contrainte, les chercheurs observent et tentent de reproduire les processus naturels stabilisants. En plus des différentes copigmentations, un autre phénomène exceptionnel, stabilisateur de couleur, est observé dans le vin rouge. Il nous intéresse tout particulièrement et va être développé dans la partie suivante.

⁷³ Oyama, K. ; Kondo, T. ; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5240-5246. Kondo, T. ; Yoshida, K. ; Nakagawa, A. ; Kawai, T. ; Tamura, H. ; Goto, T. ; *Nature*, **1993**, 385, 515.

3. Stabilité de la couleur dans la solution « vin rouge »

Le vin est considéré comme un produit très élaboré de l'agriculture. Outre l'eau (65 à 80%), plus d'une centaine de molécules entrent dans la composition du vin : des substances minérales et des substances organiques dont les alcools (4,5 à 16%), les acides organiques, les polyphénols, les enzymes ou encore les vitamines.

L'espèce de vigne *Vitis vinifera* (Vitaceae) permet de produire la plus grande quantité du vin consommé dans le monde. Elle se divise en différentes variétés, ou cépages, qui vont intervenir dans les caractères organoleptiques du vin. La fabrication du vin se divise en trois périodes : la vinification, la maturation et le vieillissement du vin. Nous proposons de présenter brièvement la vinification du vin rouge.

3.1 La vinification du vin rouge⁷⁴

La vinification est l'ensemble des opérations nécessaires à la transformation du raisin en vin. Plusieurs étapes de base interviennent : le foulage-égrappage, les fermentations, la macération et le pressurage (**Figure 20**).

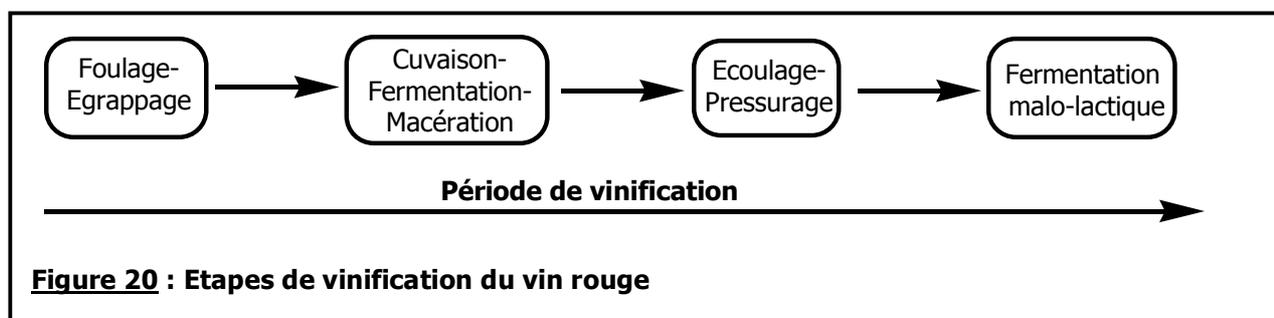


Figure 20 : Etapes de vinification du vin rouge

3.1.1 Foulage-égrappage

Le foulage est la première opération qui suit la cueillette des grappes. Il s'agit de faire éclater les grains sans écraser ni les pépins, ni les rafles et de libérer le jus des raisins. Cette opération permet une bonne macération pour les vins rouges et active la fermentation en aérant la vendange. L'égrappage (ou éraflage) consiste en la

⁷⁴ Peynaud, E. ; Sudraud, P. ; Ribéreau-Gayon, J. ; *Sciences et techniques du vin : Vinifications, Transformations du vin*. Ed. Dunod, Vol. 3, **1976**.

séparation des rafles du reste du mélange pour donner le moût : mélange de peau, de pulpe et de pépins. Cette étape confère plus de souplesse et de finesse au vin, le rendant moins dur et astringent en éliminant l'excès de tannins concentrés dans la rafle.

3.1.2 Cuvaison-Fermentation-Macération

Les moûts sont versés dans des cuves de fermentation, où ils fermentent et macèrent pendant cinq à vingt jours, selon les cépages.

Les fermentations sont des transformations chimiques de divers composés organiques, initiées par les enzymes de micro-organismes. Les levures, présentes dans le raisin, transforment les sucres du moût en alcool (un degré d'alcool pour 15 à 18 grammes de sucre), en dioxyde de carbone et en énergie, c'est la fermentation alcoolique (**Schéma 21**).

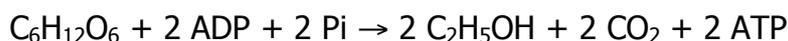


Schéma 21 : Réaction biochimique de fermentation alcoolique

Le dioxyde de carbone, qui se dégage, concentre en haut de la cuve tous les éléments solides du moût qui forment le chapeau (ou marc). Toute la technique de la macération consiste à faire remonter, par un système de pompe, le jus de fermentation sur le chapeau de marc pour extraire sans cesse tannins, pigments acides et sels. Le contact entre le moût et les éléments solides du marc (la peau, les pépins...) va donner en partie le corps et la couleur du vin.

3.1.3 Écoulage-Pressurage

Après la période de macération, le jus de fermentation est séparé des éléments solides de la cuve vers les tonneaux par écoulage (ou soutirage), on obtient alors le vin de goutte. Le marc, quant à lui, est soumis au pressurage afin d'extraire le jus qu'il contient, plus riche en tannins et qui se nomme le « vin de presse ». Ces deux

solutions obtenues peuvent être traitées ensemble ou séparément, sachant que le « vin de goutte » est de meilleure qualité.

3.1.4 La fermentation malo-lactique

Une autre fermentation, appelée fermentation malo-lactique, a lieu après le pressurage, quelques semaines voire quelques mois plus tard, à une température entre 18 et 20°C. Elle correspond à la transformation de l'acide malique du vin en acide lactique, sous l'influence de bactéries présentes naturellement dans la solution vin (**Schéma 22**). Cette opération entraîne une baisse de l'acidité, une stabilité et un assouplissement du vin. Elle est particulièrement utilisée dans la vinification des vins rouges.



Schéma 22 : Réaction biochimique de fermentation malo-lactique

3.1.5 Remarques

La différence entre les processus de vinification du vin rouge et du vin blanc repose non pas sur la couleur du raisin, mais sur la succession des étapes de vinification. Pour le vin blanc, le pressurage a lieu avant toute fermentation et macération, empêchant l'extraction des anthocyanes vers le liquide.

Il est important de noter qu'en plus des dérivés anthocyaniques, d'autres flavonoïdes, acides phénoliques et composés organiques sont dans le vin et peuvent participer aux caractères organoleptiques de la solution.

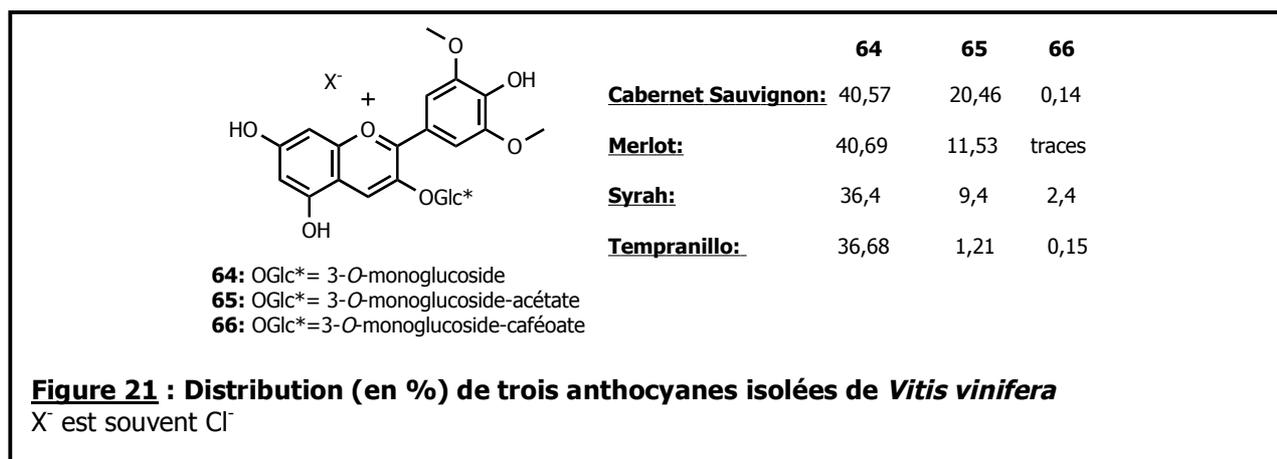
Dans la suite de cet exposé, nous nous intéresserons à la couleur du vin rouge et à ses origines. Seuls les procédés du vin rouge et les pigments associés seront présentés.

3.2 Composition en anthocyanes

Les anthocyanes du raisin sont en partie responsables de la couleur des vins rouges. Cependant, la composition et le taux de ces molécules varient selon l'espèce, le cépage, la maturité et les conditions externes associées à la fabrication du vin (climat, techniques utilisées).⁷⁵

3.2.1 Composition selon le cépage

On observe, selon le cépage, des pourcentages différents pour une même anthocyane : trois dérivés **64**, **65** et **66** de la malvidine-3-*O*-glucoside (anthocyane majoritaire de *Vitis vinifera*) ont été comparés dans quatre variétés de raisin (**Figure 21**). D'autres anthocyanes présentes dans *V. vinifera* ne dépassent pas les 10%, elles dérivent principalement des anthocyanidines **47**, **54**, **55**, **56**, **57** et **58**.⁷⁶



3.2.2 Climat

Lumière, température, vent et humidité sont autant d'éléments qui interviennent sur la qualité du vin et le taux en anthocyanes : par exemple, l'ensoleillement va

⁷⁵ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Fruit Phenolics* ; CRC Press : Boca Raton, **1990** ; pp. 324-327.

⁷⁶ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp. 150-152. Ribéreau-Gayon, P. ; Markakis, P. ; *Anthocyanins as Food Colors*, Academic Press : New-York, **1982**, p. 209.

influencer l'intensité de la couleur rouge du vin.⁷⁷ Une diminution de l'ensoleillement de 15% entraîne une baisse de 58% de l'accumulation des anthocyanes dans la baie de raisin. Une coloration optimale se fait à des températures allant de 15 à 25°C le jour et 10 à 20°C la nuit.⁷⁸ Lorsque les températures dépassent 30°C, la biosynthèse des anthocyanes est complètement inhibée pour les cépages les plus sensibles (Tokay).^{77,79}

3.2.3 Au cours de la vinification

- Un foulage vigoureux augmente l'extraction des anthocyanes des éléments solides vers le jus, mais peut écraser les rafles et les pépins riches en tannins et donner des vins très astringents.

- Le taux en anthocyanes peut augmenter au cours de la macération : une élévation de la température de plusieurs dizaines de degrés favorisant l'extraction de ces composés. Il faut néanmoins contrôler cette opération car les levures responsables de la fermentation sont sensibles à des températures supérieures à 32°C. Le temps de macération est également important, il est optimal pour une durée de cinq à six jours.⁷⁹

- Des réactions chimiques modifient la composition du vin et donc sa couleur : par exemple, l'oxydation enzymatique des produits phénoliques entraîne le brunissement du moût et du jus. C'est pourquoi des antioxydants et des antiseptiques, comme le dioxyde de soufre (appelé communément sulfite), sont ajoutés pour éviter ces processus d'oxydation néfastes à la qualité du vin. En revanche, un ajout trop important de SO₂ dans le moût peut altérer la couleur et les arômes du vin : fermentation alcoolique incomplète, décomposition des anthocyanes.⁸⁰

⁷⁷ Kliewer, W. M. ; *Am. J. Enol. Vitic.*, **1977**, 28, 96. Kliewer, W. M. ; *J. Am. Soc. Hortic. Sci.*, **1970**, 95, 693.

⁷⁸ Crippen, D. D. ; Morrison, J. C. ; *Am. J. Enol. Vitic.*, **1986**, 37, 4.

⁷⁹ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp. 167-168.

⁸⁰ Bakker, J. ; Bridle, P. ; Bellworthy, S. J. ; Garcia-Viguera, C. ; Reader, H. P. ; Watkins, S. J. ; *J. Sci. Food Agric.*, **1998**, 78, 297-307. Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp. 170-173.

3.3 Maturation du vin et évolution des pigments

Une fois les processus de vinification terminés, le vin est stocké dans des cuves, pendant la période de maturation. Elle a pour but de faire évoluer la solution « vin » et d'influencer les caractères organoleptiques : au niveau du goût, des arômes, de l'aspect et de la couleur. Les cuves en acier inoxydable ou en résine sont neutres vis-à-vis de la solution, tandis que les cuves en bois ou les barriques vont intervenir au niveau des arômes. Le vin est ensuite conditionné en bouteille et est conservé dans des conditions optimales de vieillissement. Au cours de la maturation et du vieillissement, le vin évolue *via* des réactions spontanées. Ces transformations modifient et améliorent le caractère du vin, on dit qu'il se bonifie.

Outre la quantité des anthocyanes présentes suite aux étapes de vinification, il faut considérer certains paramètres de la solution pour expliquer la couleur du vin. En effet, le pH d'un vin se situe généralement entre 3,5 et 4, pH auquel les anthocyanes sont moins stables sous leur forme cationique colorée **AH⁺**.

On peut alors s'interroger sur la réelle nature de la couleur du vin rouge.

3.3.1 Pigments responsables de la couleur du vin rouge

Plusieurs équipes s'intéressent à la composition en pigments du vin rouge et ont démontré une évolution chimique des anthocyanes.^{81,82} En plus des phénomènes de copigmentation, les anthocyanes réagissent avec certaines molécules présentes dans la solution pour former des pigments plus complexes (**Schéma 23**) : lors des processus de maturation et de vieillissement du vin, on observe une baisse significative du taux des anthocyanes au profit de ces autres pigments. Ce phénomène se remarque particulièrement par étude spectrophotométrique UV-Visible

⁸¹ Kunsagi-Maté, S. ; Szabo, K. ; Nikfardjam, M. ; Kollar, L. ; *J. Biochem. Biophys. Methods*, **2006**, *69*, 113-119. Gomez-Miguez, M. ; Gonzales-Manzano, S. ; Escribano-Bailon, M. T. ; Heredia, F. J. ; Santos-Buelga, C. ; *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, *54*, 5422-5429.

⁸² Brouillard, R. ; Chassaing, S. ; Fougerousse, A. ; *Phytochemistry*, **2003**, *64*, 1179-1186. Vivar-Quintana, A. M. ; Santos-Buelga, C. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; *Anal. Chim. Acta*, **2002**, *458*, 147-155.

et par les changements de couleur de la solution.⁸³ Les anthocyanes natives du raisin ou d'un vin jeune ont une couleur rouge (λ_{max} vers 520 nm) alors que les nouveaux pigments formés, responsables de 50% de la densité de la couleur, sont jaunes (λ_{max} vers 420 nm), oranges ou encore bleus (λ_{max} vers 575 nm), nuances caractéristiques d'un vin rouge qui a vieilli. En raison de leurs structures, ils sont plus stables et donc plus résistants aux changements de pH, aux réactions d'hydratation et aux sulfites.^{83,84}

Les réactions qui interviennent au cours du vieillissement du vin autour de l'anthocyane majoritaire de *Vitis vinifera*, la malvidine-3-*O*-glucoside **64**, vont être brièvement décrites.

3.3.2 Réactivité de la malvidine 3-*O*-glucoside

Une anthocyane, comme la malvidine 3-*O*-glucoside **64**, possède différents sites réactifs et peut jouer le rôle d'électrophile ou de nucléophile (**Figures 22 et 23**).⁸⁵ Son cycle central C est une fonction carbonyle α,β -insaturée. Cet accepteur de Michael se caractérise par deux sites électrophiles en position 2 et 4 de la molécule (**Figure 22a**).

Le motif phloroglucinol (3,5-dihydroxyphénol) du cycle A confère, quant à lui, un caractère nucléophile aux carbones 6 et 8 de l'anthocyane (**Figure 22b**). Enfin, les fonctions phénoliques sont riches en électrons et peuvent également agir en tant que nucléophiles (**Figure 23**).

⁸³ Vivar-Quintana, A. M. ; Santos-Buelga, C. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; *Anal. Chim. Acta*, **2002**, 458, 147-155.

⁸⁴ Mateus, N. ; De Pascual-Teresa, S. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; Santos-Buelga, C. ; de Freitas, V. ; *Food Chem.*, **2002**, 76, 355-342.

⁸⁵ Cheynier, V ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006**, pp. 289-301.

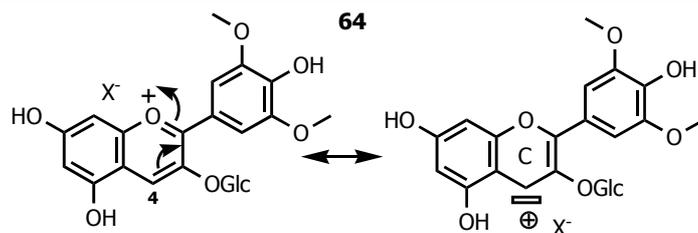


Figure 22a : Illustration de la réactivité électrophile de la malvidine-3-*O*-glucoside

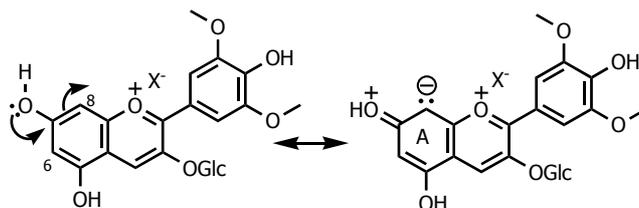


Figure 22b : Illustration de la réactivité nucléophile de la malvidine-3-*O*-glucoside

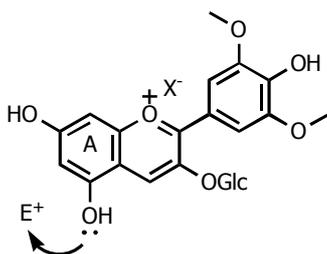
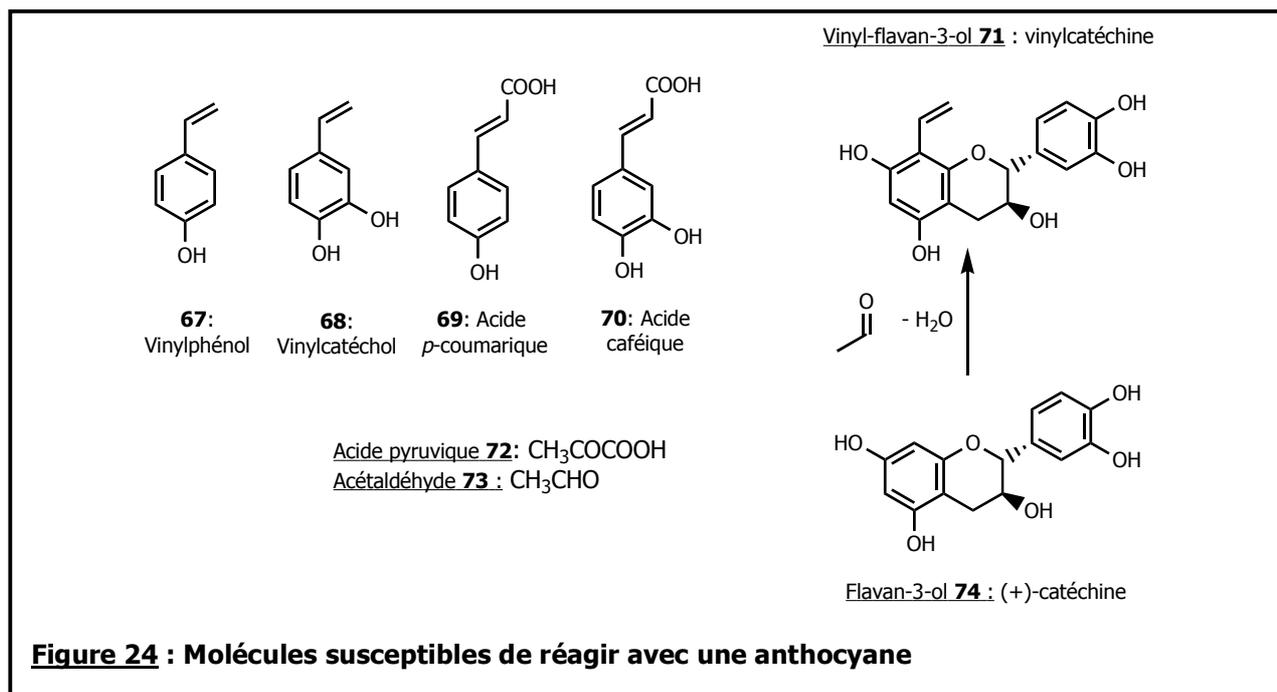


Figure 23 : Illustration de la réactivité nucléophile de la fonction phénolique en position 5 de la malvidine-3-*O*-glucoside

La multi-réactivité des anthocyanes permet un grand nombre de réactions de condensation pour former des structures plus complexes. La malvidine-3-*O*-glucoside réagit avec des électrophiles comme un aldéhyde ou une anthocyanine et avec des nucléophiles comme les flavan-3-ols ou des phénols vinyliques (**Figure 24**).



3.3.3 Pigments formés à partir de la malvidine-3-*O*-glucoside

En 2006, Alcalde-Eon *et al.* ont publié les changements de composition pigmentaire d'un vin rouge (tempranillo, *Vitis vinifera*) pendant les étapes de maturation et de vieillissement.⁸⁶ La malvidine 3-*O*-glucoside évolue vers quatre types de dérivés anthocyaniques plus complexes (**Schéma 23**).^{86,87,88,89,90,91,92,93,94}

⁸⁶ Alcalde-Eon, C. ; Escribano-Bailon M.T. ; Santos-Buelga, C. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; *Anal. Chim. Acta*, **2006**, *563*, 238-254.

⁸⁷ Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, **2006**, Strasbourg I, pp. 205-211.

⁸⁸ Duenas, M. ; Fulcrand, H. ; Cheynier, V. ; *Anal. Chim. Acta*, **2006**, *563*, 15-25. Jurd, L. ; *Tetrahedron*, **1967**, *23(3)*, 1057-1064.

⁸⁹ Salas, E. ; Atanasova, V. ; Poncet-Legrand, C. ; Meudec, E. ; Mazauric, J. P. ; Cheynier, V. ; *Anal. Chim. Acta*, **2004**, *513*, 325-332.

⁹⁰ Atasanova, V. ; Fulcrand, H. ; Le Guenervé, C. ; Cheynier, V. ; Moutounet, M. ; *Tet. Lett.*, **2002**, *43*, 6151-6153.

⁹¹ Escribano-Bailon, T. ; Dangles, O. ; Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1996**, *41(6)*, 1583-1592. Dallas, C. ; Ricardo-da-Silva, J. M. ; Laureano, O. ; *J. Agric. Food Chem.*, **1996**, *44*, 2402-2407.

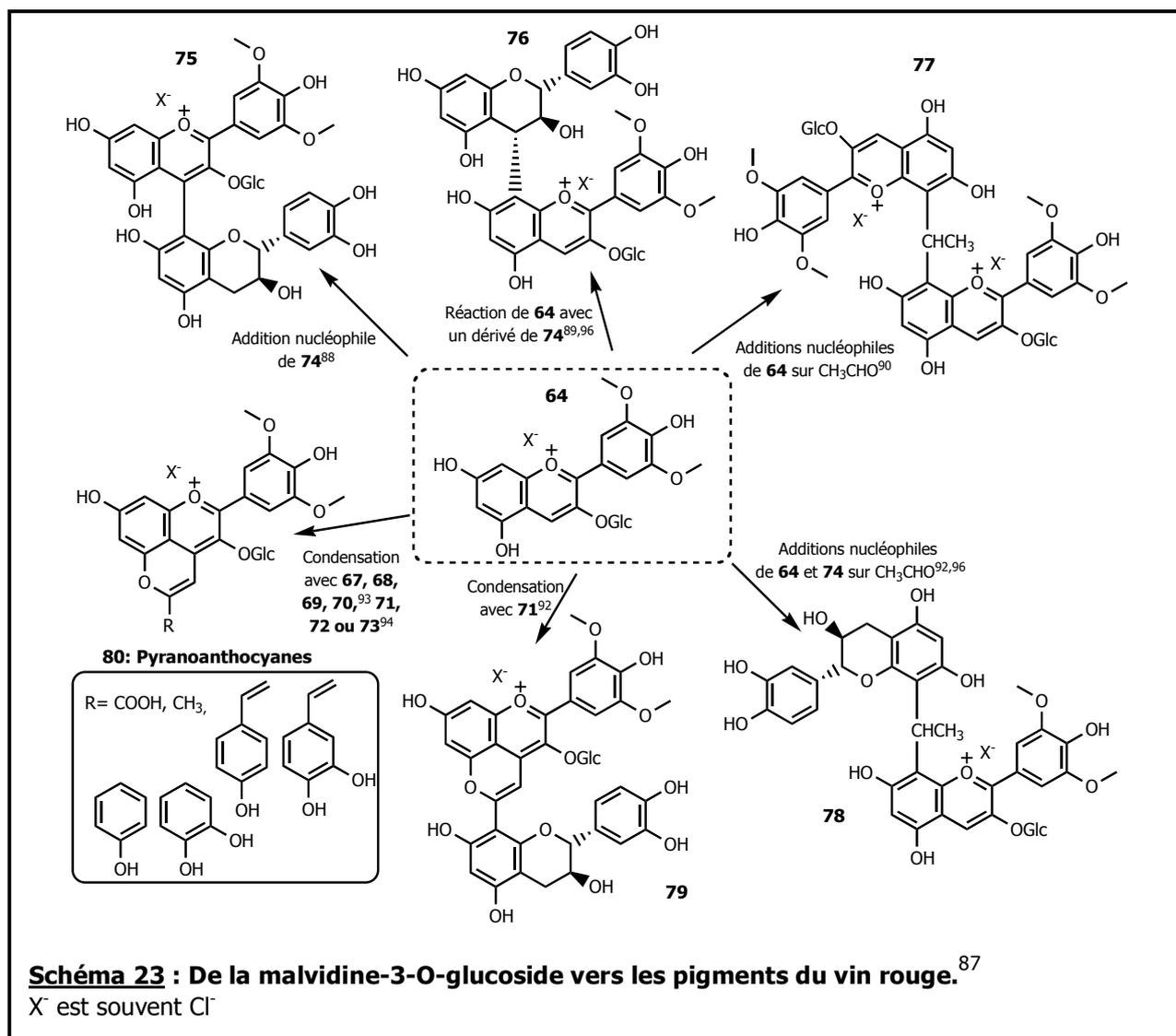
⁹² Mateus, N. ; Oliveira, J. ; Santos-Buelga, C. ; Silva, A. M. S. ; De Freitas, V. ; *Tet. Lett.*, **2004**, *45*, 3455-3457. Mateus, M. ; Oliveira, J. ; Santos-Buelga, C. ; Silva, A. M. S. ; De Freitas, V. ; *J. agric. Food. Chem.*, **2002**, 2110-2116.

⁹³ Fulcrand, H. ; Cameira dos Santos, P. J. ; Sarni-Manchado, P. ; Cheynier, V. ; Favre-Bonvin, J. ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 735-739. Schwartz, M. ; Wabnitz, T. C. ; Winterhalter, P. ; *J. Agric. Food. Chem.*, **2003**, *51*, 3682-3687.

⁹⁴ Morata, A. ; Calderon, F. ; Gonzales, M. C. ; Gomez-Cordoves, M. C. ; Suarez, J. A. ; *Food Chem.*, **2007**, *100*, 1144-1152. Schwartz, M. ; Quast, P. ; Von Baer, D. ; Winterhalter, P. ; *J. Agric. Food. Chem.*, **2003**, *51*, 6261-6267. Romero, C. ; Bakker, J. ; *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 3130-3139.

• Vers les anthocyanes-(4→8)-flavan-3-ol **75**

L'excès électronique des carbones 6 et 8 d'un flavan-3-ol, la catéchine **74**, permet d'envisager deux additions nucléophiles sur le site électrophile 4 de **64**. L'addition de la position 8 conduit à un intermédiaire de type flav-2-ène, qui après oxydation (aromatisation) donne le dérivé anthocyanique **75** appelé anthocyanes-(4→8)-flavan-3-ol ($\lambda_{\max} = 280, 531 \text{ nm}$) (**Schéma 23**).^{88,95}



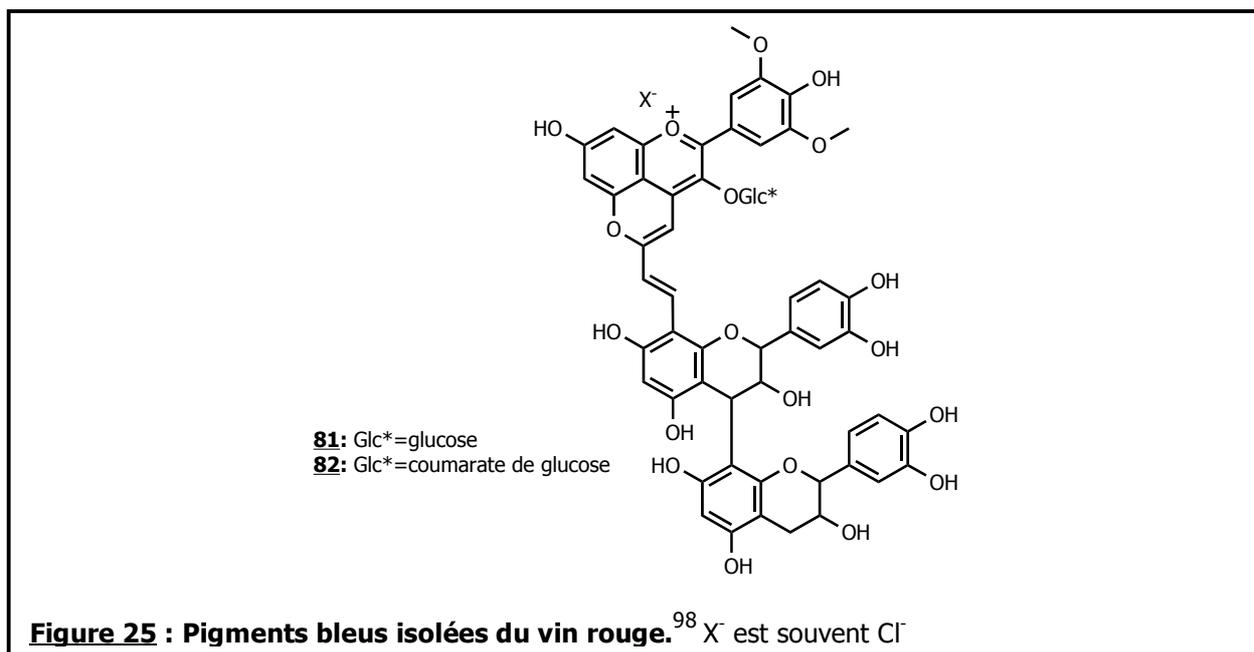
⁹⁵ Escribano-Bailon, T. ; Dangles, O. ; Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1996**, 41(6), 1583-1592. Salas, E. ; Fulcrand, H. ; Meudec, E. ; Cheynier, V. ; *J. Agric. Food Chem.* ; **2003**, 51, 7951-7961.

- Vers les dimères **77** et **78**

Singleton *et al.* ont décrit pour la première fois le rôle de l'acétaldéhyde dans la résistance aux effets de pH des pigments du vin.⁹⁶ Cette molécule réagit avec **64** ou **74** pour former les pigments **77** ou **78**. La condensation se fait avec l'acétaldéhyde et l'intensité de la couleur de ce type de pigment augmente avec un déplacement des longueurs d'ondes vers le violet ($\lambda_{\text{max}} = 280, 536 / 542 \text{ nm}$).⁹⁷

- Vers les anthocyanes-vinyl-flavan-3-ol **79**

En 2003, Mateus *et al.* ont isolé du vin rouge une nouvelle classe de pigments, deux types de structures basées sur le squelette **79** ont été caractérisés (**Figure 25**).⁹⁸ Le plus simple est un dérivé coumarique de **79**. Les autres structures (**81** et **82**) ont un squelette pyranoanthocyane **80** associé *via* un pont vinylique à deux entités flavan-3-ol.



⁹⁶ Singleton, V. ; Berg, H. ; Guyomon, J. ; *Am. J. Enol. Vitic.*, **1964**, 15, 75.

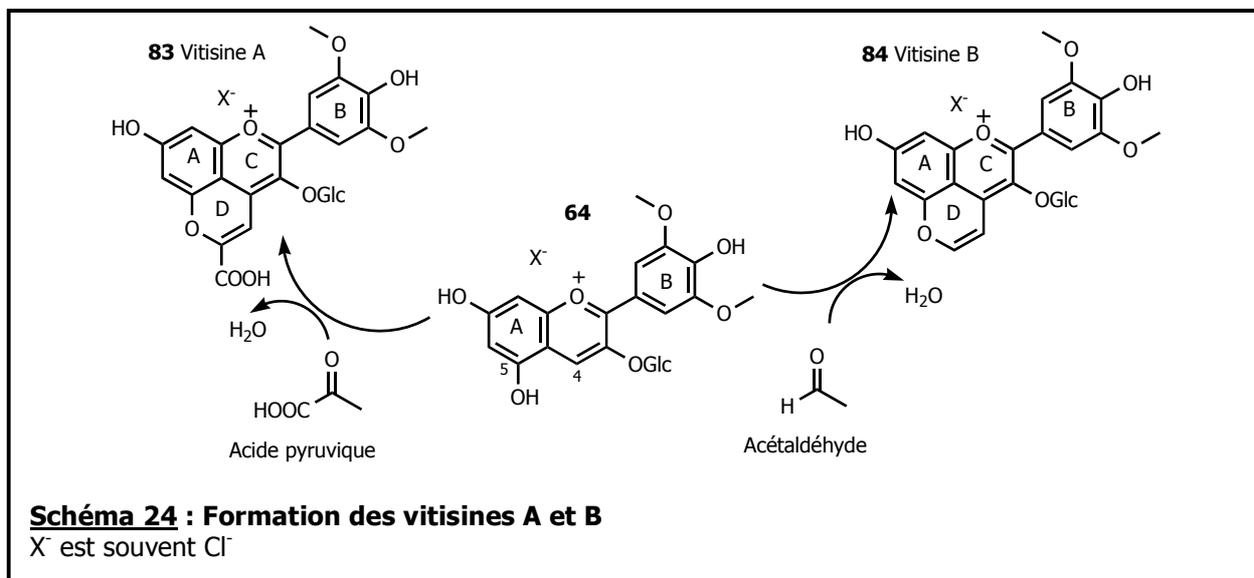
⁹⁷ Timberlake, C. F. ; Bridle, P. ; *Am. J. Enol. Vitic.*, **1976**, 27, 97.

⁹⁸ Mateus, N. ; Silva, M. S. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; Santos-Buelga, C. ; De Freitas, V. ; *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, 51, 1919-1923. Mateus, N. ; de Pascual-Teresa, S. ; Rivas-gonzalo, J. C. ; Santos-Buelga, C. ; De Freitas, V. ; *Food Chem.*, **2002**, 76, 335-342.

Ces pigments de couleur bleue absorbent vers 575 nm et montrent la complexité des pigments rencontrés dans le vin rouge et les vins de Porto.

- Les pigments pyranoanthocyanes 80

Notre travail se concentre particulièrement sur les pigments pyranoanthocyaniques **80**. Les motifs les plus connus sont la vitisine A **83** et la vitisine B **84** (**Schéma 24**). La malvidine-3-*O*-glucoside est à la fois électrophile en position 4 et nucléophile par la fonction phénolique en position 5. Elle va réagir avec l'acide pyruvique pour conduire à **83** ou avec l'acétaldéhyde pour donner **84**, formant un quatrième cycle, appelé cycle D.^{85,94} La question du mécanisme de ces réactions sera abordée dans le chapitre suivant.



Les autres pyranoanthocyanes sont formées à partir de phénols vinyliques, deux hypothèses mécanistiques sont proposées pour leur obtention. Chacune d'entre-elles est basée sur les doubles réactivités de la malvidine-3-*O*-glucoside et des phénols vinyliques (**schéma 25**).^{87,93} La première alternative (voie A), avancée par Fulcrand *et al.* en 1996, fait intervenir une décarboxylation enzymatique de l'acide *p*-coumarique **69** qui implique que la conversion ait lieu pendant ou juste après la fermentation au moment de l'étape de vinification. La seconde alternative (Voie B), proposée par Schwartz *et al.*, en 2003, ne considère que les transformations chimiques, elle n'est donc pas limitée à la vinification. Les deux voies se basent sur la

formation du cycle D par cyclisation 6-*exo*-trig, suivie de l'oxydation des intermédiaires pour former les espèces aromatiques **85** et **85'**. Dans l'alternative de Schwartz *et al.*, une étape de décarboxylation a lieu avant d'obtenir la pyranoanthocyane phénolique **86**.

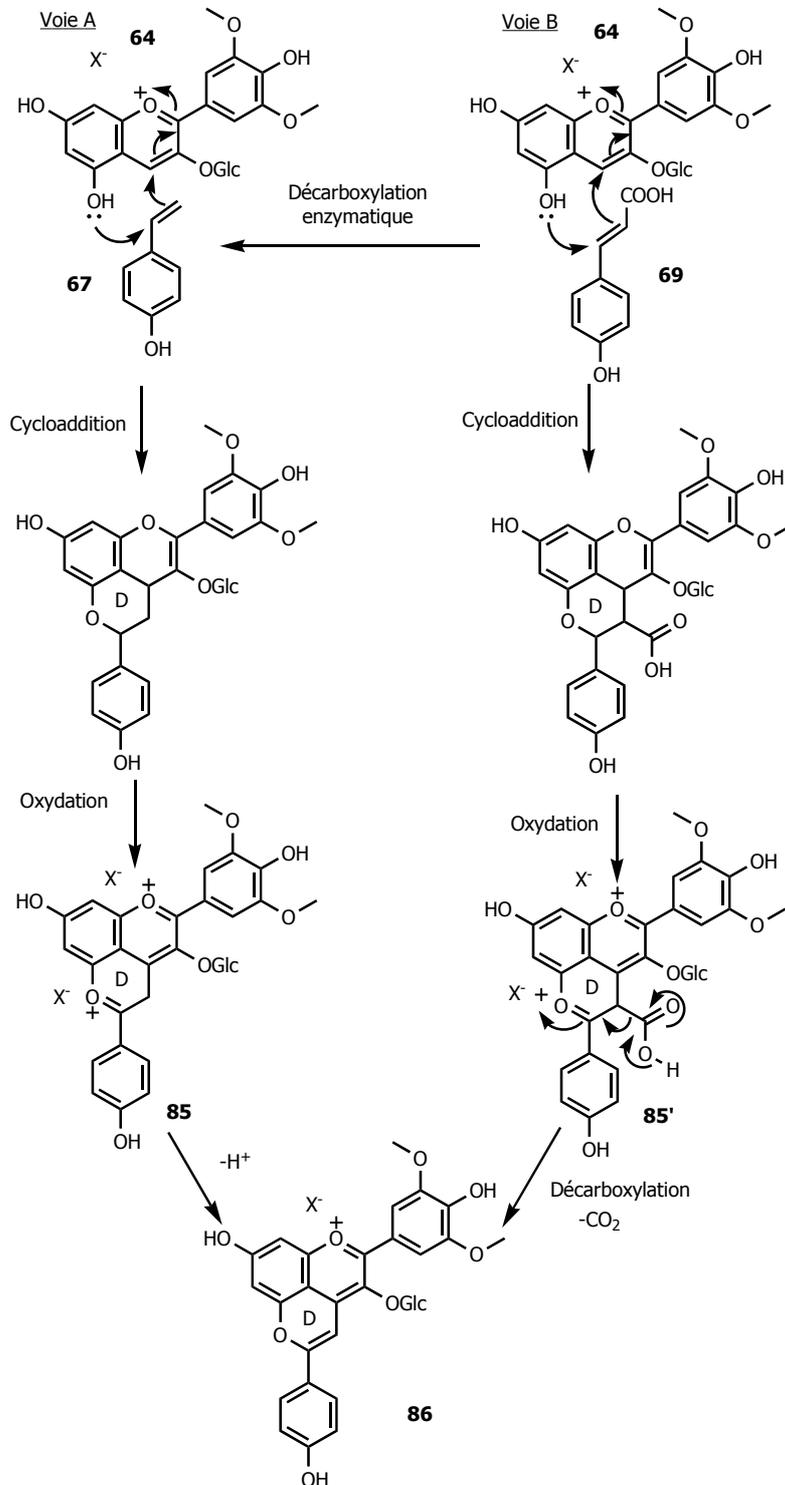
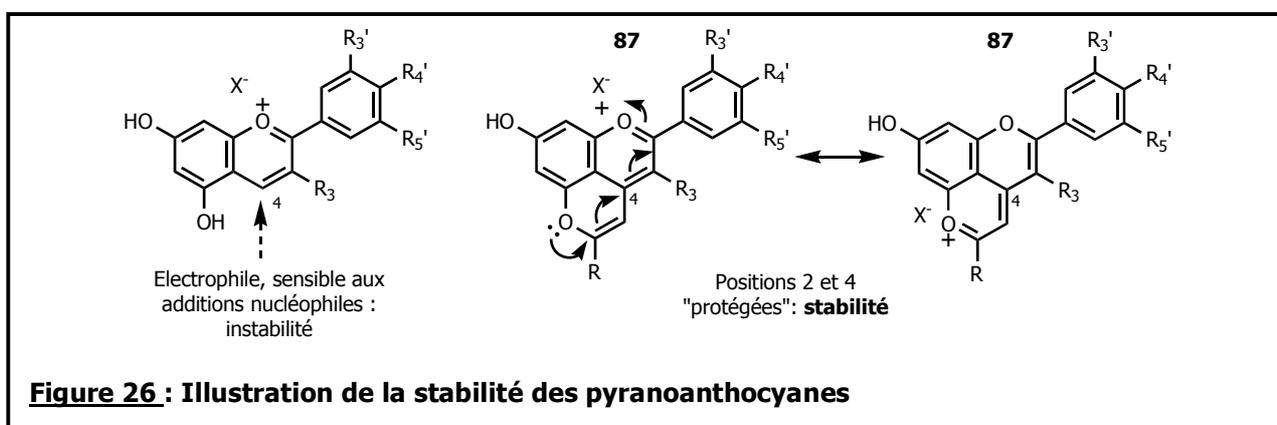


Schéma 25 : Propositions mécanistiques pour la formation d'une pyranoanthocyane phénolique, X⁻ est souvent Cl⁻

Les pyranoanthocyanes **87** sont des pigments oranges, mais selon leur substitution, ils peuvent évoluer vers le bleu. Leur squelette a l'avantage de présenter un cycle D supplémentaire qui joue le rôle de groupement protecteur de la position 4 électrophile (**Figure 26**). La présence de ce cycle permet la délocalisation des électrons sur les cycles C et D, entraînant une stabilité supplémentaire. Ainsi, ces pigments sont plus résistants aux réactions d'hydratation et à la décoloration due aux sulfites.⁹⁹ De plus, les pyranoanthocyanes sont bien plus résistantes aux effets de pH : par rapport aux anthocyanes natives du raisin, l'intensité de couleur est moins réduite pour une gamme de pH allant de 2,2 à 2,7.^{85,96}



Tous ces pigments issus du vieillissement du vin, peuvent être formés à partir de toutes les anthocyanes natives du raisin. Selon l'anthocyane et le substrat condensé, les propriétés et donc la couleur vont être modifiées. Ces pyranoanthocyanes présentent un atout considérable en terme de stabilité, pouvant intéresser les industries cosmétiques ou agroalimentaires. Dans l'objectif d'accéder de façon variée et efficace à divers motifs pyranoanthocyanidiques, nous avons entrepris un travail de synthèse de ces pigments.

⁹⁹ Bakker, J. ; Timberlake, C. F. ; *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, 45, 35-43. Sarni-Manchado, P. et al. ; *J. Food. Sci.*, **1996**, 61, 938.

Voies d'accès à des motifs pyranoanthocyanidiques

A. Contexte actuel (p. 57-70)

B. Accès au motif flavanol (p. 71-96)

C. Accès au motif sel de 4-méthylflavylium (p. 97-118)

D. Accès au motif pyranoanthocyanidine (p. 119-146)

E. Conclusion (p. 147-149)

A. Contexte actuel

1. Préparation de pyranoanthocyanes

1.1 Accès aux pyranoanthocyanes : Voies classiques

L'évolution, pendant le vieillissement du vin, des anthocyanes natives du raisin vers de nouveaux pigments polymérisés a été proposée pour la première fois par Somers en 1966.¹⁰⁰ Depuis, plusieurs équipes de recherche travaillent sur l'analyse de ces nouveaux pigments. On peut notamment citer les travaux de Timberlake et Bakker ainsi que ceux de Moutounet et Fulcrand qui, au milieu des années quatre-vingt-dix, ont grandement contribué à l'isolement de pyranoanthocyanes.^{101,102}

1.1.1 Synthèse

En revanche peu de travaux ont été publiés concernant l'accès synthétique à ce type de pigments. Lu et Foo ont proposé, en 2001, la formation de pyranoanthocyanes **91** à partir de l'acétone et de l'anthocyane correspondante **88 (Schéma 26a)**.¹⁰³ Le mécanisme suggéré par Lu et Foo annonce que la forme énolique de l'acétone est piégée par la fonction phénolique en position 5 de l'anthocyane **88** et s'additionne ensuite sur la position 4 électrophile de **88**. La pyranoanthocyane **91** est formée après réactions de déshydratation et oxydation.

Le mécanisme de cette réaction peut être reconsidéré, une hypothèse mécanistique est proposée dans le **Schéma 26b**. La fonction phénolique s'additionne sur l'acétone sous sa forme carbonyle donnant l'intermédiaire **89**. Après élimination d'une molécule d'eau et déprotonation, la fonction énolique résultante s'additionne en

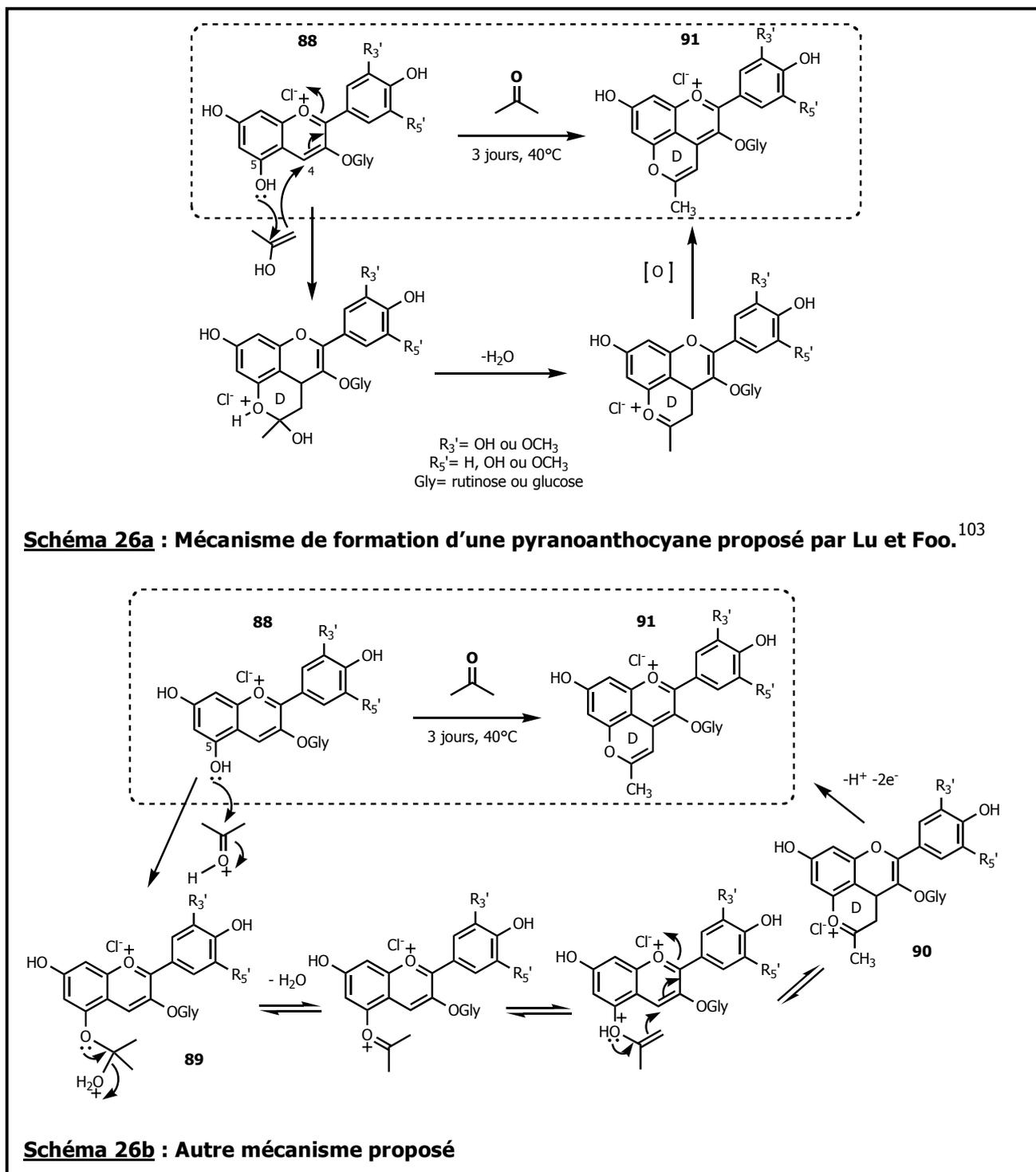
¹⁰⁰ Somers, T. C. ; *Nature*, **1966**, 209, 368.

¹⁰¹ Fulcrand, H. ; Benabdeljalil, C. ; Rigaud, J. ; Cheynier, V. ; Moutounet, M. ; *Phytochemistry*, **1998**, 47(7), 1401-1407.

¹⁰² Bakker, J. ; Bridle, P. ; Honda, T. ; Kuwano, H. ; Saito, N. ; Terahara, N. ; Timberlake, C. F. ; *Phytochemistry*, **1997**, 44(7), 1375-1382.

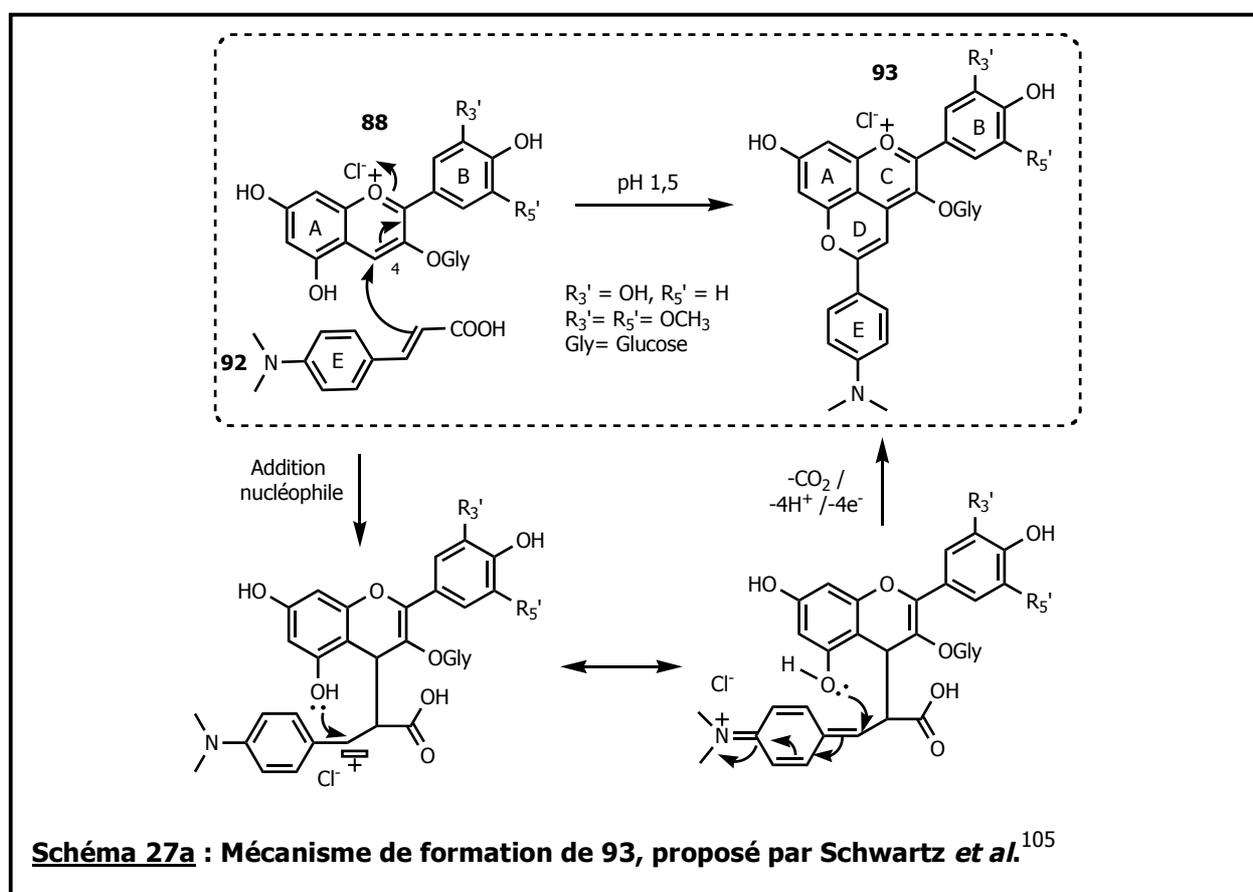
¹⁰³ Lu, Y. ; Foo, L. Y. ; *Tet. Lett.*, **2001**, 42, 1371-1373.

position 4, par cyclisation 6-*exo*-trig, et conduit à l'espèce **90** qui s'oxyde pour former la molécule aromatique pyranoanthocyane **91** (**Schéma 26b**).



1.1.2 Pyranoanthocyanes phénoliques

Les pyranoanthocyanes phénoliques ont été observées pour la première fois en 1996, par Fulcrand et Winterhalter⁹³ et ont été synthétisées ensuite par Hakanson *et al.* en 2003.¹⁰⁴ Schwartz *et al.* ont proposé, la même année, une voie d'accès aux pyranoanthocyanes **93** à partir d'un dérivé de l'acide cinnamique substitué en *para* **92** (Schéma 27a).¹⁰⁵ Par cette méthode, ils ont réussi à obtenir des dérivés **93** non disponibles dans la nature, de couleur orange-brun, utilisables en tant que colorants dans l'industrie alimentaire.

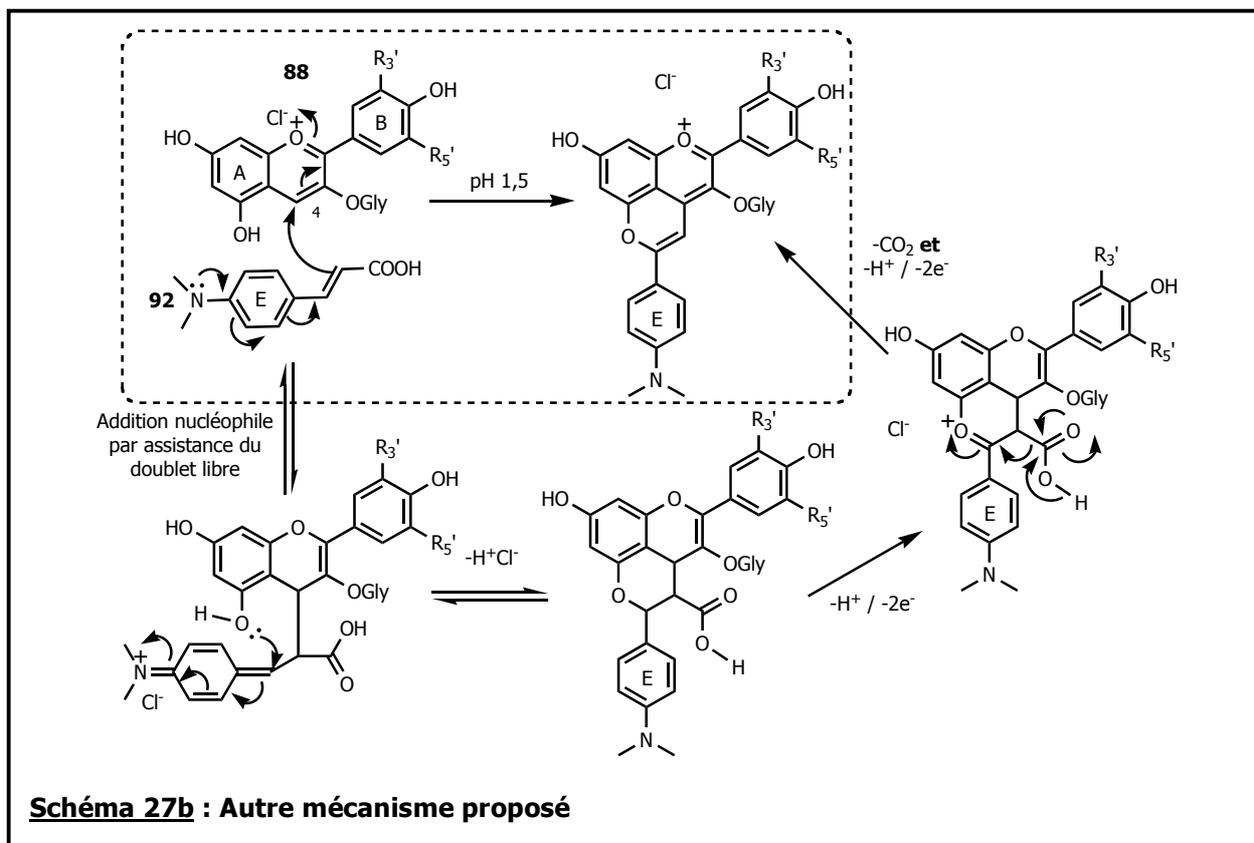


Une autre hypothèse mécanistique est proposée dans le **Schéma 27b**. Elle consiste en l'addition nucléophile de la double liaison de l'acide cinnamique par assistance du doublet libre de l'atome d'azote, suivie de l'addition nucléophile, de type 6-*exo*-trig, de la fonction phénolique en position 5 sur le carbone en alpha du cycle aromatique

¹⁰⁴ Hakanson, A. E. ; Pardon, K. ; Hayasaka, Y. ; De Sa, M. ; Herderich, M. ; *Tet. Lett.*, **2003**, 44, 4887-4891.

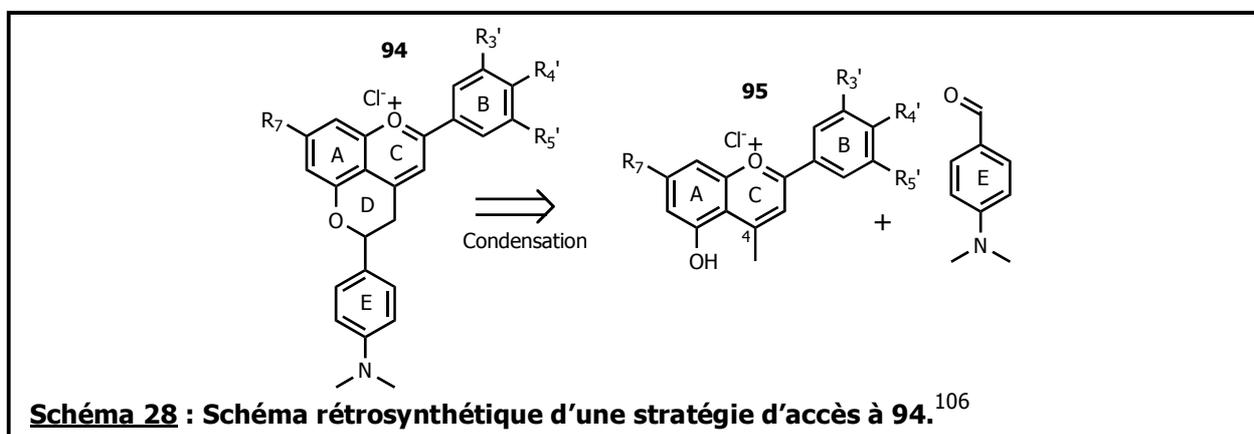
¹⁰⁵ Schwartz, M. ; Winterhalter, P. ; *Tet. Lett.*, **2003**, 44, 7583-7587.

activé. Une étape de décarboxylation et une d'oxydation conduisent finalement au composé **93**.



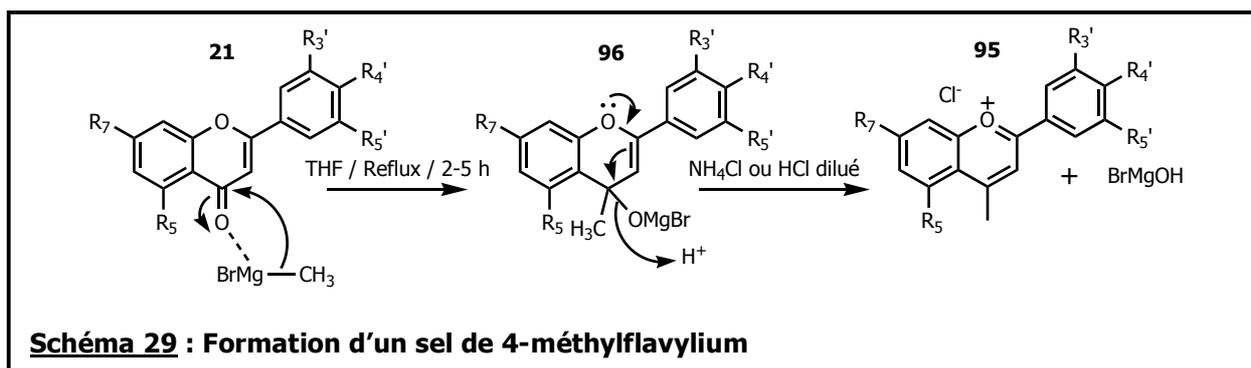
1.2 Accès aux 3-déoxy-pyranoanthocyanidines phénoliques: alternative originale

En 2001, au laboratoire de Chimie des Polyphénols, Roehri-Stoeckel *et al.* ont mis au point une voie d'accès aux 3-déoxy-pyranoanthocyanidines **94** (Stratégie A), basée sur la condensation, dans l'éthanol, d'un sel de 4-méthylflavylium **95** avec le *p*-diméthylaminobenzaldéhyde (**Schéma 28**).¹⁰⁶



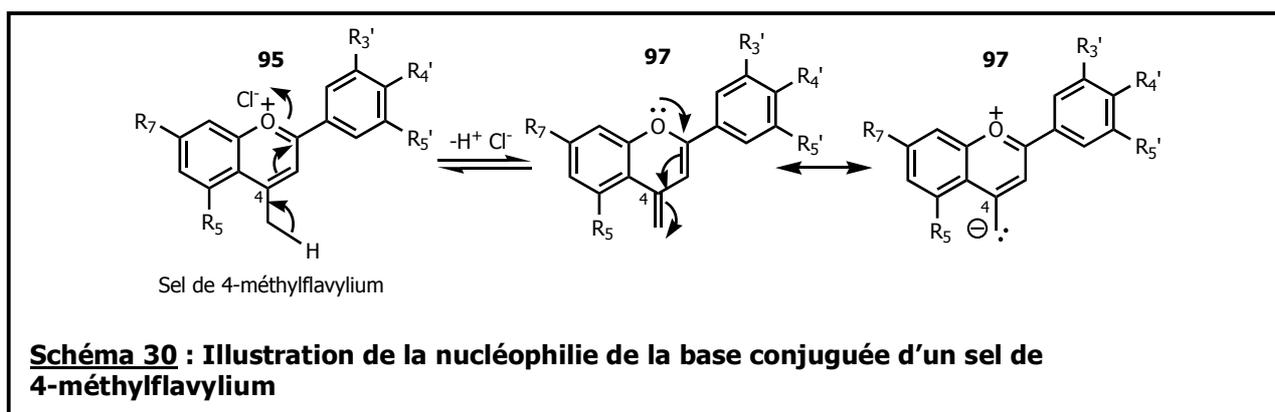
1.2.1 Formation du sel de 4-méthylflavylium **95**

Un sel de 4-méthylflavylium **95** est obtenu par addition nucléophile du bromure de méthylmagnésium en position 4 d'une flavone **21**, suivie de la déshydratation de l'intermédiaire **96** en milieu acide (**Schéma 29**). Les sels de 4-méthylflavylium sont obtenus avec de très bons rendements et absorbent à des longueurs d'ondes entre 370 et 460 nm.¹⁰⁶



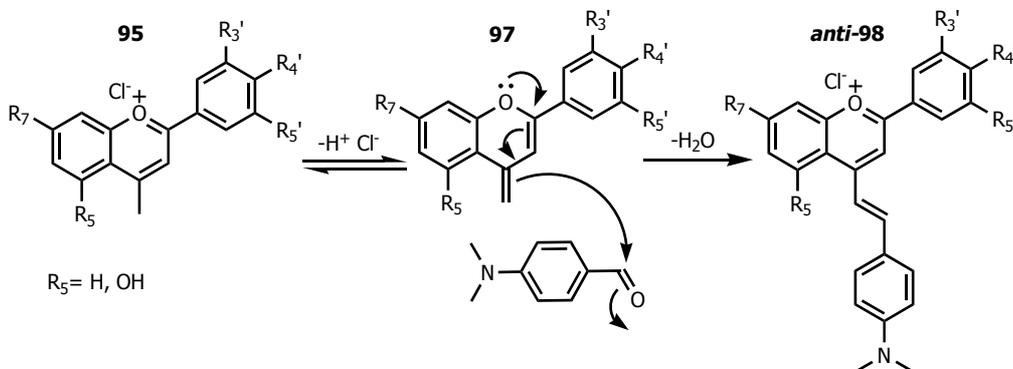
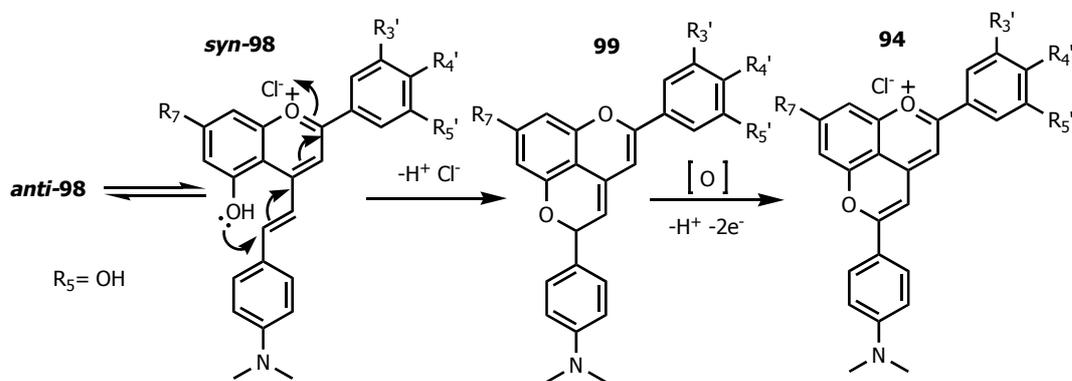
1.2.2 Réactivité du sel de 4-méthylflavylium **95**

Un sel de 4-méthylflavylium présente une réactivité nucléophile particulière (**Schéma 30**) : la base conjuguée **97** étant stabilisée par mésomérie, les hydrogènes du méthyle en position 4 sont relativement acides. Ainsi, en plus de la fonction phénolique en position 5 (quand elle est présente), le carbone déprotoné substituant la position 4 présente également un excès électronique.



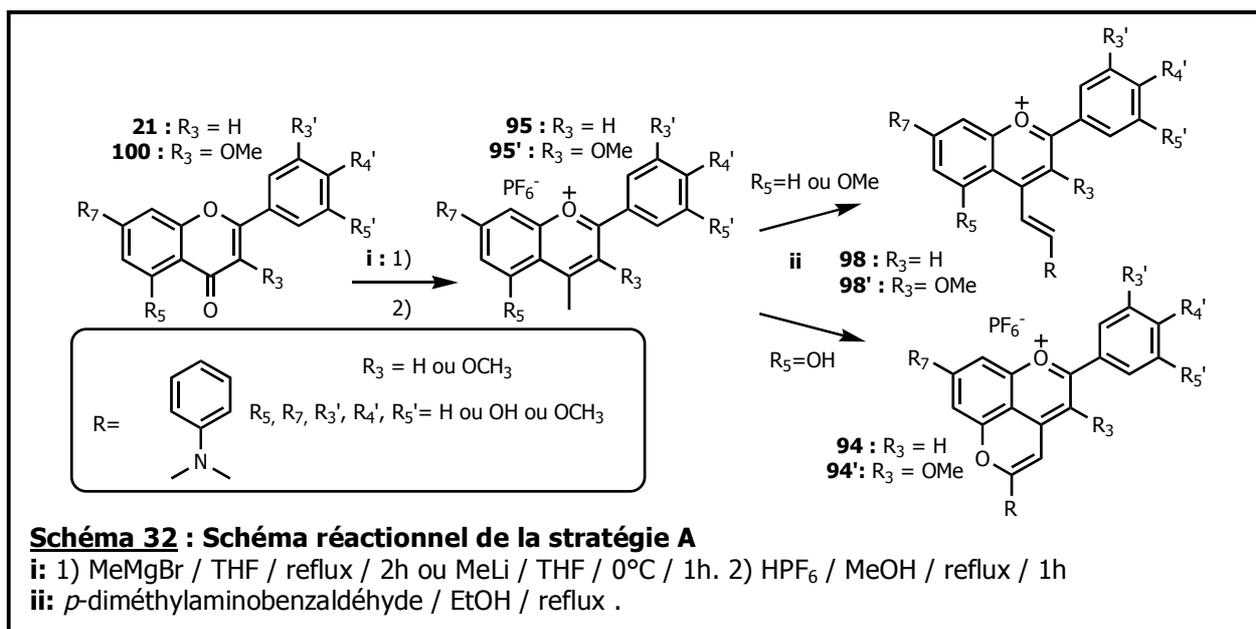
1.2.3 Hypothèse mécanistique de l'étape de condensation

Une hypothèse mécanistique de la condensation d'un sel de 4-méthylflavylium avec un benzaldéhyde a été proposée par Roehri-Stoeckel *et al.* (**Schéma 31a et 31b**), cette réaction se fait dans l'éthanol, à reflux pendant 3 heures.¹⁰⁶ L'addition nucléophile de la base conjuguée de **95** sur la fonction carbonyle du benzaldéhyde (*p*-diméthylaminobenzaldéhyde), suivie d'une déshydratation, conduit à un intermédiaire **anti-98** (la double liaison est en *anti* du substituant en 5) (**Schéma 31a**). Cette représentation **anti-98** de la molécule n'est pas figée : elle correspond à l'interprétation de l'analyse de spectres RMN NOESY et semble être la conformation la plus probable. La nature de la fonction en position 5 du sel de 4-méthylflavylium est très importante : une fonction phénolique est indispensable pour accéder au motif 3-déoxy-pyranoanthocyanidique **94**. La formation du cycle D se fait par addition nucléophile du phénol sur le dérivé **syn-98**, pour donner l'intermédiaire **99**, qui par oxydation conduit à **94** (**Schéma 31b**). En revanche si la position 5 ne présente pas de fonction phénolique, on obtient le produit condensé **98** avec $R_5 = H$.


Schéma 31a : Etapes communes d'addition et de déshydratation

Schéma 31b : Formation de 94 par cyclisation 6-*exo*-trig, $R_5 = OH$

2. Optimisation de la stratégie

En 2003 et 2004, au Laboratoire de Chimie des Polyphénols, la stratégie **A** a été confirmée sur plusieurs flavones **21** et a été optimisée pour accéder à des motifs oxygénés en position 3.¹⁰⁷ Les sels de 4-méthylflavylium obtenus ont été condensés avec le *p*-diméthylaminobenzaldéhyde dans l'éthanol, à reflux pour donner les produits de condensation correspondants (**Schéma 32**).



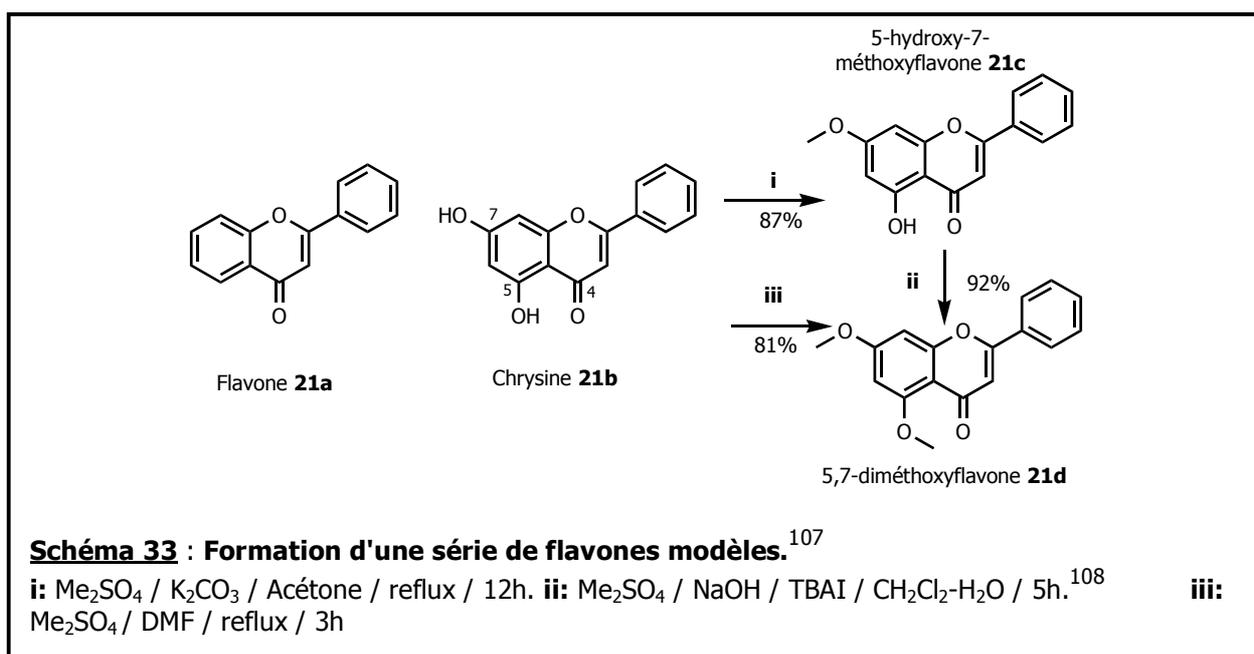
2.1 Confirmation de la stratégie sur une série de flavones modèles

Dans un premier temps, le contre-ion chlorure utilisé dans les travaux de Roehri-Stoeckel et *al.* est remplacé par l'anion hexafluorophosphate PF₆⁻ : il est moins hygroscopique et permet ainsi une purification et une utilisation plus facile des sels de 4-méthylflavylium. Par ailleurs, les caractérisations RMN n'en sont que plus nettes.

Quatre flavones modèles ont été sélectionnées pour confirmer la stratégie **A** mise au point en 2001 : deux flavones sont commerciales, la flavone **21a** et la chryisine **21b** ; les deux autres, **21c** et **21d**, sont des dérivés méthylés de **21b** (**Schéma 33**). La chryisine **21b** est mono- ou diméthylée selon les conditions réactionnelles utilisées :

¹⁰⁷ Isorez, G. ; Chassaing, S. ; Brouillard, R ; Rapport de DEA COMS, « Synthèse d'analogues de vitisines, molécules supposées à l'origine du vieillissement du vin. », **2004**, Strasbourg I.

les fonctions phénoliques des positions 5 et 7 n'ont pas la même réactivité, le phénol en 5 est stabilisé par liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du carbonyle et le proton phénolique de la position 5. On peut donc différencier ces deux phénols et obtenir facilement et distinctement **21c** (conditions **i**) ou **21d** (conditions **ii**).¹⁰⁸ Quant aux conditions **iii**, le diméthylformamide dissocie la liaison hydrogène et les deux fonctions phénoliques présentent une réactivité semblable face à l'agent méthylant.¹⁰⁷



Ces quatre flavones réagissent avec le bromure de méthylmagnésium et la déshydratation par l'acide hexafluorophosphorique se fait dans le méthanol. Les résultats de la stratégie A, appliquée aux flavones **21a**, **21b**, **21c** et **21d**, figurent dans le **Tableau 2**.

Il est facile de suivre l'avancement de la réaction de condensation par spectrophotométrie UV-Visible. Le maximum d'absorption du sel de 4-méthylflavylium **95** diminue au profit d'un autre maximum d'absorption correspondant à **98**, forme condensée ouverte, cette première étape est rapide. Si R₅ = OH, progressivement nous observons l'apparition d'une troisième bande d'absorption, à une longueur d'onde plus élevée, qui correspond au produit condensé fermé ou 3-déoxy-

¹⁰⁸ Wang, Y. ; Tan, W. ; Li, W. Z. ; Li, Y. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64(2), 197.

pyranoanthocyanidine phénolique **94**. La réaction est considérée comme terminée lorsqu'il n'y a plus d'évolution de la bande correspondant à **94**.¹⁰⁶ Le changement de couleur pendant la manipulation est également un bon indicateur de l'évolution qui a lieu au fur et à mesure de l'avancement de la réaction.

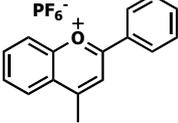
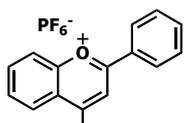
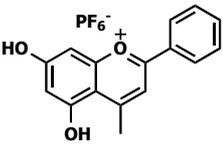
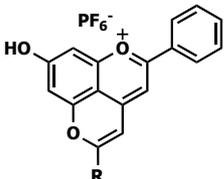
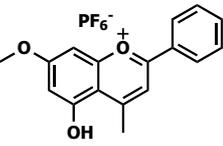
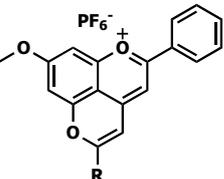
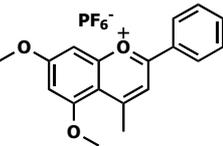
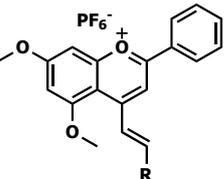
Entrée	Flavone	Sel de 4-méthylflavylium : rdt ^a	Produit condensé : rdt ^a	Produit condensé : temps ^b
1	21a	<p>95a</p>  <p>52%</p>	<p>98a</p>  <p>90%</p>	3 heures
2	21b	<p>95b</p>  <p>71%</p>	<p>94b</p>  <p>90%</p>	12 heures
3	21c	<p>95c</p>  <p>73%</p>	<p>94c</p>  <p>54%</p>	3 heures
4	21d	<p>95d</p>  <p>40%</p>	<p>98d</p>  <p>95%</p>	3 heures

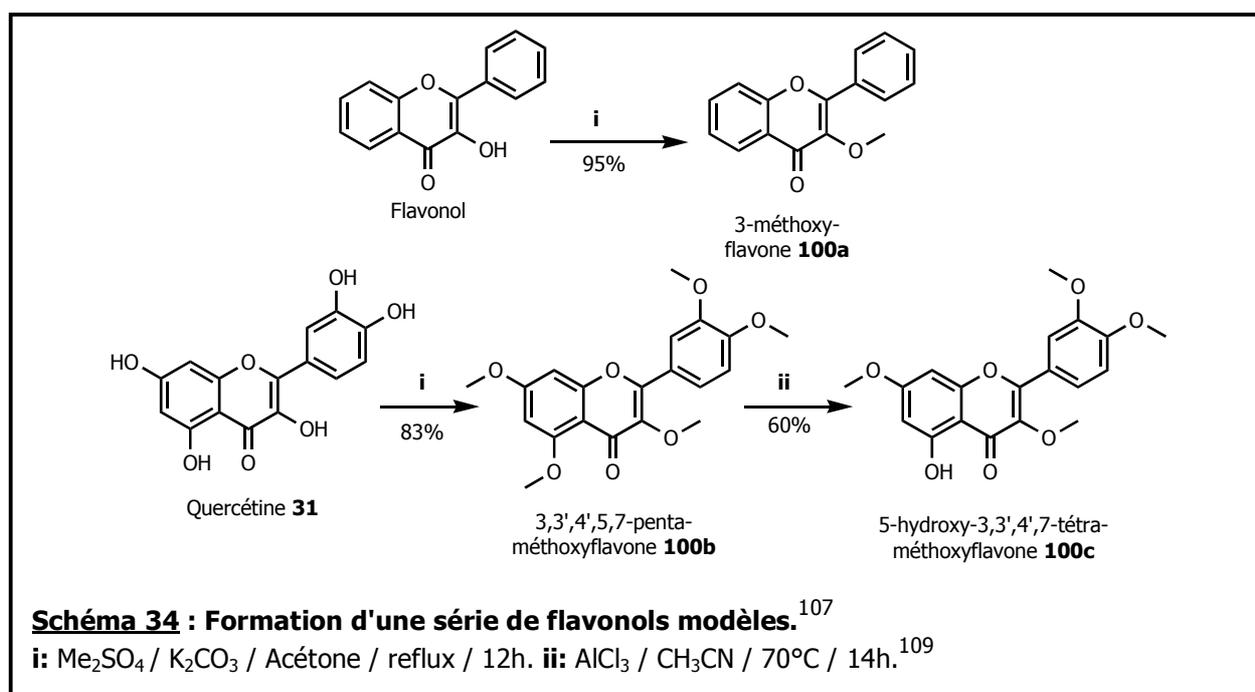
Tableau 2 : Résultats de la stratégie A appliquée à quatre flavones.¹⁰⁷

^a Rendements après purification. ^b Temps au bout duquel la conversion est complète (suivi par spectrophotométrie UV-Vis). R= 

D'après les résultats, la stratégie A est confirmée sur la série de flavones modèles **21a** à **21d**.

2.2 Validation de la stratégie sur une série de flavonols modèles

Les structures naturelles des pyranoanthocyanes présentent un groupement 3-*O*-glycoside (**Schéma 24**), il est donc intéressant de valider la stratégie A sur de nouveaux précurseurs et d'obtenir des squelettes pyranoanthocyanidines **94'** oxygénés en position 3. Les flavonols **38** sont les candidats appropriés : en plus de leur fonction hydroxyle en position 3, ils présentent une réactivité semblable à celle des flavones (motif accepteur de Michael du cycle C). La manipulation des sucres étant difficile, il nous a paru judicieux de mimer le fragment sucré par un groupement électrodonneur méthyle : à partir de produits commerciaux, le flavonol et la quercétine **31**, une série de trois flavonols méthylés **100a**, **100b** et **100c** a été préparée (**Schéma 34**).



La quercétine **31** est perméthylée en **100b** dans des conditions classiques d'alkylation. En revanche, il n'est pas possible de tétraméthyliser sélectivement **31** par les méthodes standard de méthylation. Pour obtenir la 5-hydroxy-3,3',4',7-tétraméthoxyflavone **100c**, nous avons eu recours à une méthode de monodéméthylation régiosélective de **100b** mise au point par Horie et *al.* en 1987.¹⁰⁹ Elle

¹⁰⁹ Horie, T. ; Tsukayama, M. ; Kawamura, Y. ; Seno, M. ; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52(21), 4702-4709.

fait intervenir le chlorure d'aluminium AlCl_3 dans l'acétonitrile. Ce sel d'aluminium chélate l'oxygène du cycle C et permet la monodéméthylation en position 5, sélectivement par rapport à la position 3 (déméthylation régiosélective position 5 / position 3 : 3 / 2).

La stratégie A (**Schéma 32**) a été appliquée à la série des trois flavonols méthylés **100a**, **100b** et **100c**. Les résultats sont reportés dans le **Tableau 3**.

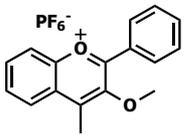
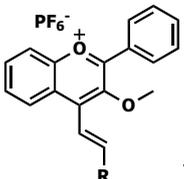
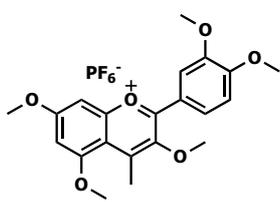
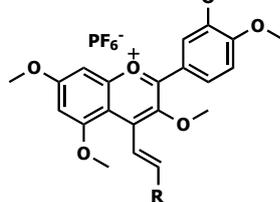
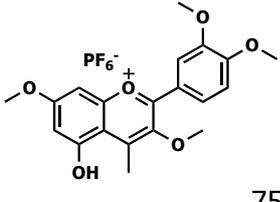
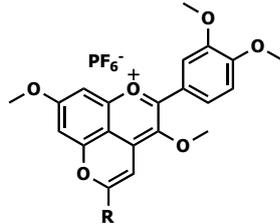
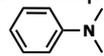
Entrée	Flavonol	Sel de 4-méthylflavylium : rdt ^a	Produit condensé : rdt ^a	Produit condensé : temps ^b
1	100a	<p>95'a</p>  <p>quantitatif</p>	<p>98'a</p>  <p>76%</p>	12 heures
2	100b	<p>95'b</p>  <p>95%</p>	<p>98'b</p>  <p>95%</p>	24 heures
3	100c	<p>95'c</p>  <p>75%</p>	<p>94'c</p>  <p>50%</p>	12 heures

Tableau 3 : Résultats de la stratégie A appliquées à trois flavonols méthylés.¹⁰⁷

^a Rendements après purification. ^b Temps au bout duquel la conversion est complète (suivi par

spectrophotométrie UV-Vis). R= 

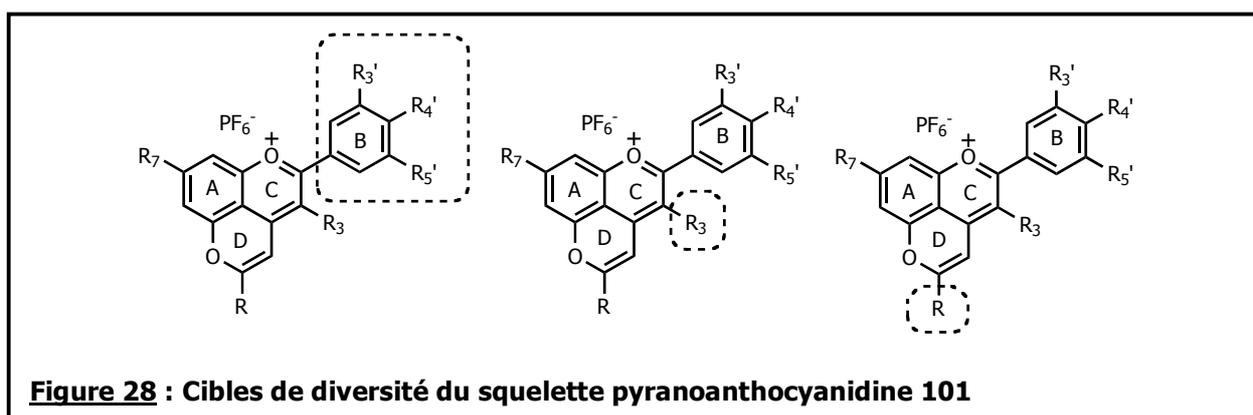
Le flavonol méthylé **100a** est le modèle simple de la série. L'obtention, avec de bons rendements, de **95'a** et **98'a** (Entrée 1) est encourageante et valide la stratégie A sur un motif flavonol substitué par un méthoxy en position 3. Les résultats obtenus sur **100b** et **100c** (Entrées 2 et 3) confirment la méthode sur des molécules plus

complexes : le grand nombre de groupements méthoxyles ou encore la substitution du cycle B n'empêchent pas la formation du sel de flavylium ou du produit condensé correspondant. Par contre, les temps de réaction sont plus longs, laissant penser que la complexité des structures intervient au niveau de la réactivité. Grâce à cette méthode, nous avons pu synthétiser pour la première fois un dérivé méthylé d'une pyranocyanidine (**94'c**).

3. Objectifs et analyse de la stratégie

Les pyranoanthocyanes **80**, pigments naturels du vin rouge, sont connues pour l'intensité et la stabilité de leur couleur en milieu aqueux. En raison de ces propriétés exceptionnelles, ils sont des cibles de choix en tant que colorants potentiels de l'industrie.

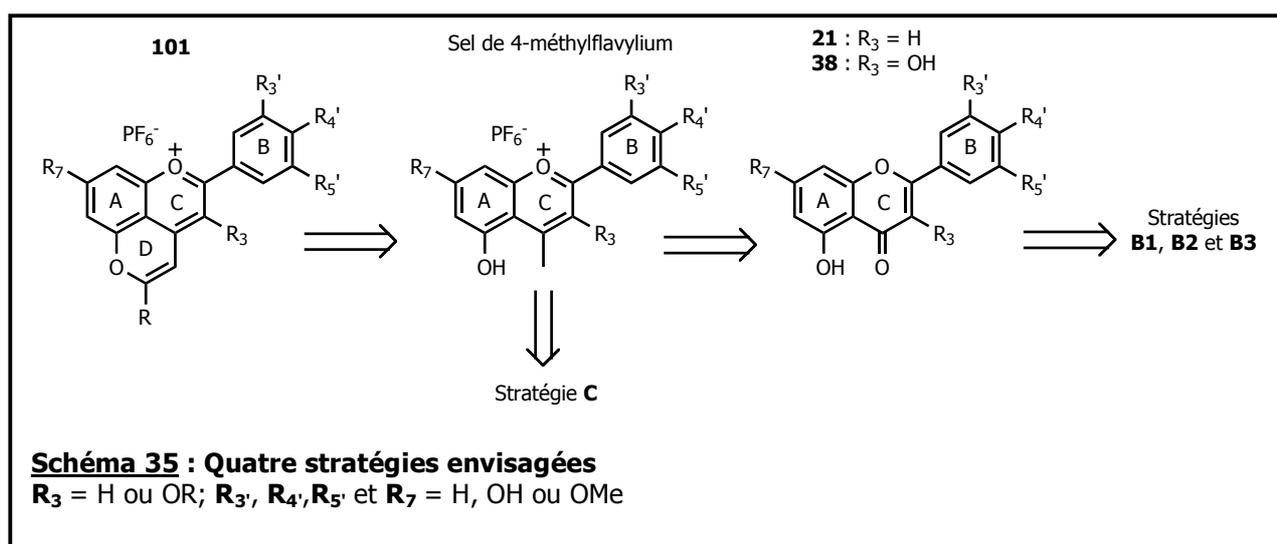
Dans cette étude, nous nous proposons de mettre au point une méthode efficace d'accès à un grand panel de 3-déoxy-pyranoanthocyanidines et de pyranoanthocyanidines **101** (**Figure 28**). Trois sites cibles du squelette **101** ont été envisagés pour augmenter la diversité d'analogues pyranoanthocyanidiques. Dans un premier temps, le niveau de substitution du cycle B reflète la variété des anthocyanes natives du raisin présentes dans le vin rouge, il est donc indispensable d'être en mesure de proposer les différentes combinaisons naturelles. L'accès à des motifs oxygénés en position 3 est une priorité puisque cette position est naturellement *O*-glycosylée. Enfin, la nature du groupement R condensé est également une source de diversité supplémentaire comme le montrent les structures issues du vieillissement du vin (**Schéma 23**).



La stratégie A développée ci-dessus présente de bons résultats. Elle est validée sur des motifs flavones et flavonols et semble être une méthode de choix pour la synthèse de dérivés pyranoanthocyanidiques. Cependant, elle est limitée par rapport aux objectifs présentés en **Figure 28**.

3.1 Limites au niveau du cycle B.

La stratégie A permet l'obtention de dérivés pyranoanthocyanidiques oxygénés en position 3 à partir de flavonols **38**, mais les flavones et flavonols, précurseurs de la séquence réactionnelle, sont de source commerciale. La disponibilité au niveau de la substitution du cycle B est donc très limitée. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la synthèse du squelette C6-C3-C6. La construction de la structure tricyclique peut se faire au niveau des flavones ou flavonols précurseurs, mais également au niveau du sel de 4-méthylflavylium *via* la formation d'un squelette C6-C4-C6 (**Schéma 35**). Quatre stratégies ont été envisagées pour développer la construction de ces noyaux : trois d'entre elles, B1, B2 et B3 sont basées sur la construction du motif flavonol, tandis que la stratégie C est fondée sur la synthèse directe de sels de 4-méthylflavylium.

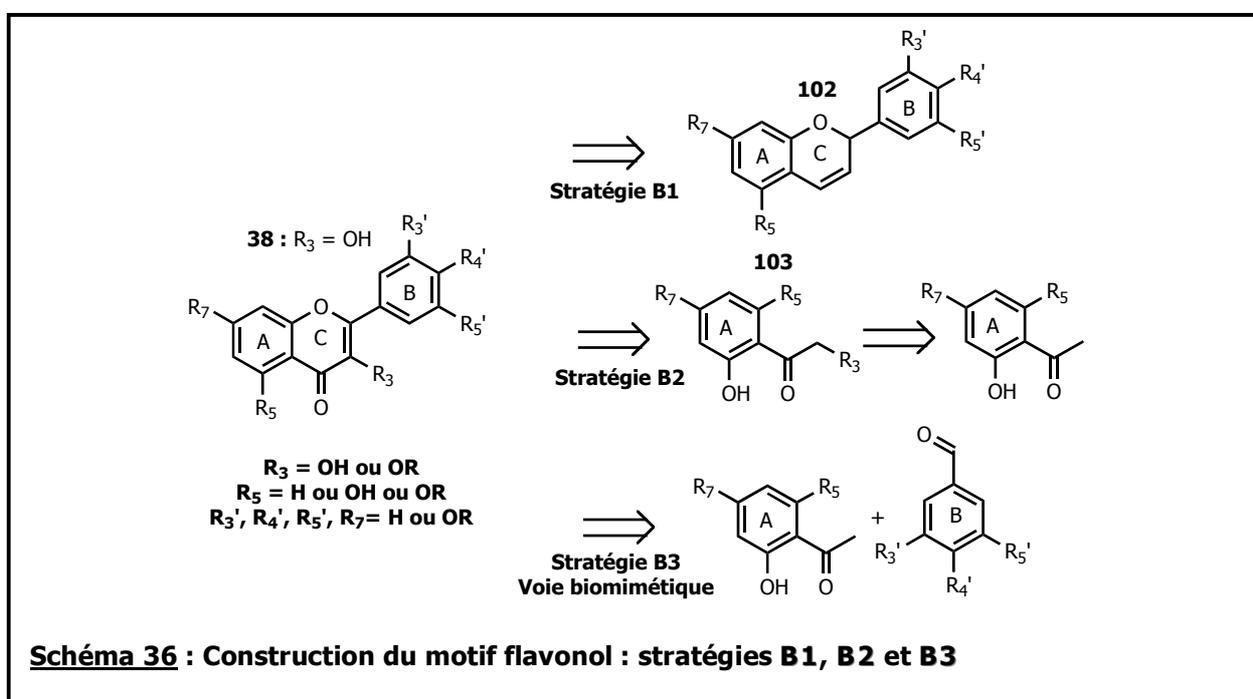


3.2 Limites au niveau du groupement R

La stratégie A est validée pour la condensation avec le *p*-diméthylaminobenzaldéhyde et le *p*-diméthylaminocinnamaldéhyde. Pour varier la nature du groupement R, plusieurs aldéhydes ont été condensés. Un chapitre complet sera consacré à cette étape de condensation (Chapitre **D**).

B. Accès au motif flavonol

Trois stratégies ont été envisagées pour la construction du motif C6-C3-C6 des flavonols **38** (**Schéma 36**). La stratégie B1 consiste en une hémisynthèse de flavonols, fondée sur une étape de cétohydroxylation d'un flav-3-ène **102**.¹¹⁰ La stratégie B2 correspond à une synthèse totale à partir d'une α -O-2-hydroxyacétophénone **103**. Enfin, la stratégie B3 est une synthèse biomimétique de flavonols, élaborée par Stefan Chassaing au Laboratoire de Chimie des Polyphénols.¹¹¹



1. Stratégie B1

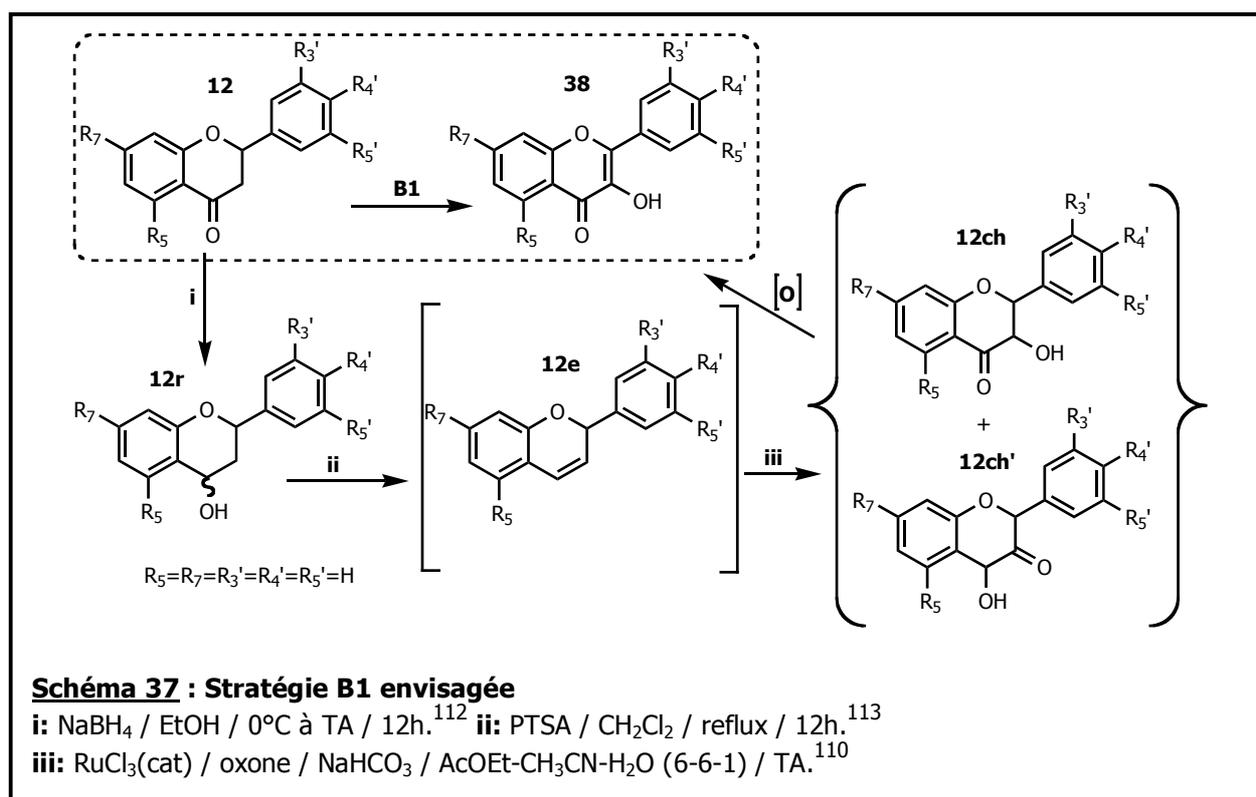
1.1 Présentation de la stratégie

En 2004, Plietker a mis au point une réaction de cétohydroxylation d'oléfine, catalysée par le chlorure de ruthénium.¹¹⁰ Le cycle C d'un flavonol correspondant à la

¹¹⁰ Plietker, B. ; *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1919-1929. Plietker, B. ; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69(24), 8287-8296.

¹¹¹ Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, **2006**, Strasbourg I, pp. 111-168.

forme oxydée d'une fonction α -cétohydroxyle, nous nous sommes intéressés à la cétohydroxylation d'un flav-3-ène (**Schéma 37**). La séquence réactionnelle envisagée se déroule en quatre étapes : la flavanone **12** est réduite par le borohydrure de sodium pour donner le flavan-4-ol **12r**.¹¹² La déshydratation, par catalyse acide de **12r**, conduit au flav-3-ène **12e**¹¹³ et cet intermédiaire est engagé dans la réaction de cétohydroxylation pour former deux régioisomères : **12ch** et **12ch'**.¹¹¹ Enfin, une étape d'oxydation permet d'obtenir le flavonol **38**.



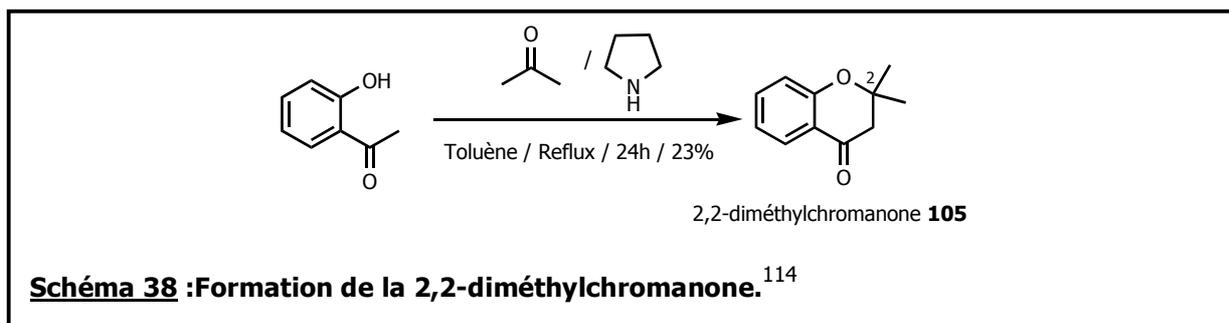
1.2 Application de la stratégie

La stratégie **B1** a été tentée sur trois substrats modèles : le premier est la chromanone **104**, structure simple, non substituée sur le cycle pyrane C, le second est la 2,2-diméthylchromanone **105** (**Schéma 38**)¹¹⁴ et le dernier, la flavanone **106**, non substituée sur les cycles A et B.

¹¹² Snider, B. B. ; Conn, R. S. E. ; Carras, M. ; *Tet. Lett.*, **1979**, 20(19), 1679-1682.

¹¹³ Lim, J. ; Kim, I. H. ; Kim, H. H. ; Ahn, K. S. ; Ahn, H. ; *Tet. Lett.*, **2001**, 42, 4001-4003.

¹¹⁴ El-Essawy, F. A. G. ; Yassin, S. M. ; El-Sakka, I. A. ; Khattab, A. F. ; Solofte, I. ; Madsen, J. O. ; Senning, A. ; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(26), 9840-9845. Kabbe, H. J. ; *Synthesis*, **1978**, 886-887.



Les trois molécules modèles **104**, **105** et **106** ont été utilisées dans la stratégie B1 (Schéma 37) et les résultats apparaissent dans le **Tableau 4**.

Entrée	Produit de départ	Produit de réduction : rdt ^a	Produit d'élimination ^b	Produits cétohydroxylation : rdt ^a
1	104 Chromanone 	104r 87%	104e 	104ch 104ch' Traces / Traces 104 : Traces
2	105	105r 49%	105e 	105ch 105ch' Traces / ^c
3	106 Flavanone 	106r Ph 95%	106e Ph 	106ch 106ch' Ph 10 % / 12%

Tableau 4 : Résultats provenant de la stratégie B1

^a Rendement après purification. ^b Produit non isolé dont le brut a été directement engagé dans l'étape de cétohydroxylation. ^c Aucune trace n'a été observée.

La formation des produits de réduction se fait avec de bons rendements, mais l'obtention des régioisomères cétohydroxylés est moins efficace : seules des traces de produits sont observées pour **104ch**, **104ch'** et **105ch** (Entrées 1 et 2) et le rendement des deux isomères **106ch** et **106ch'** ne dépasse guère 20% (Entrée 3). Les résultats obtenus avec la stratégie **B1** sont décevants, ils s'expliquent par plusieurs difficultés rencontrées au cours de cette étude.

1.3 Bilan et inconvénients de la stratégie B1

1.3.1 Instabilité du produit d'élimination

L'intermédiaire **106e** n'est pas stable, il est en équilibre avec un isomère moins instable, le flav-2-ène **106e'** (**Figure 29**). Il est donc difficile de le purifier sans l'isomériser. C'est pourquoi nous avons engagé directement le brut réactionnel, mélange majoritaire du flav-3-ène (**106e/106e'** : 3/1), dans la réaction de cétohydroxylation. La 2,2-diméthylchromanone a été choisie comme molécule modèle puisque son produit d'élimination **105e** ne peut pas s'isomériser, mais il n'est pas plus stable sur silice que **104e** ou **106e** et ne peut donc être isolé.

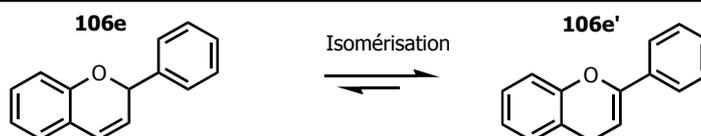


Figure 29 : Isomérisation du flav-3-ène en flav-2-ène

L'utilisation directe des bruts **104e**, **105e** et **106e**, mélanges d'isomères, est un inconvénient trop important pour optimiser la réaction de cétohydroxylation elle-même.

1.3.2 Réaction de cétohydroxylation

Plietker a étudié la réaction de cétohydroxylation sur une grande variété de substrats, la plupart d'entre eux donnent de très bons résultats. Cependant, une étude réalisée sur des oléfines hétérocycliques est moins probante : la tension de cycle des intermédiaires formés au cours de la transformation par cétohydroxylation peut conduire à la fragmentation du cycle central C.¹¹⁶

Les résultats obtenus ne sont pas exploitables pour accéder facilement au squelette flavonol et ne remplissent pas les objectifs de notre recherche (**Figure 28**) : nous avons donc envisagé une synthèse totale de flavonols : c'est la stratégie **B2**.

2. Stratégie B2

2.1 Présentation de la stratégie

La synthèse totale de flavonols semble être un choix judicieux pour accéder à une grande diversité de molécules. Celles, élaborées jusqu'à présent, font intervenir un précurseur 1,3-diaryle-1,3-dione qui conduit au flavonol correspondant par une étape-clef de type 6-*exo*-trig (Baker et Venkataraman : **Schéma 14**, Fougrousse et Gonzalez : **Schéma 15**).^{47,48,49} La stratégie B2 est basée sur le précurseur α -*O*-2-hydroxyacétophénone **103** (**Schéma 39a**). La condensation de **103** avec un benzaldéhyde, en milieu basique, forme l'intermédiaire **107**. Une réaction de type 6-*exo*-tet entre **107** et **108** est l'étape-clef et originale de cette stratégie. Puis, la fonction hydroxyle en position 3 du produit cyclique **108** est déprotégée et oxydée pour conduire au flavonol **38** (**Schéma 39b**).

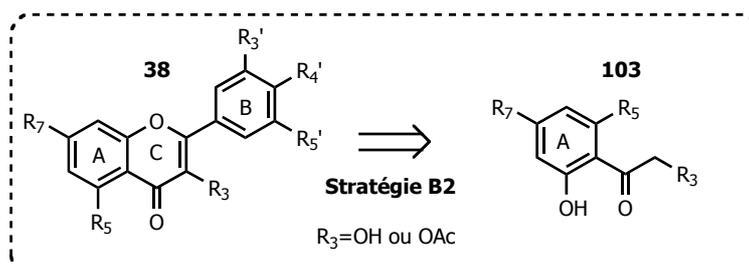


Schéma 39a : Schéma rétrosynthétique de la stratégie B2

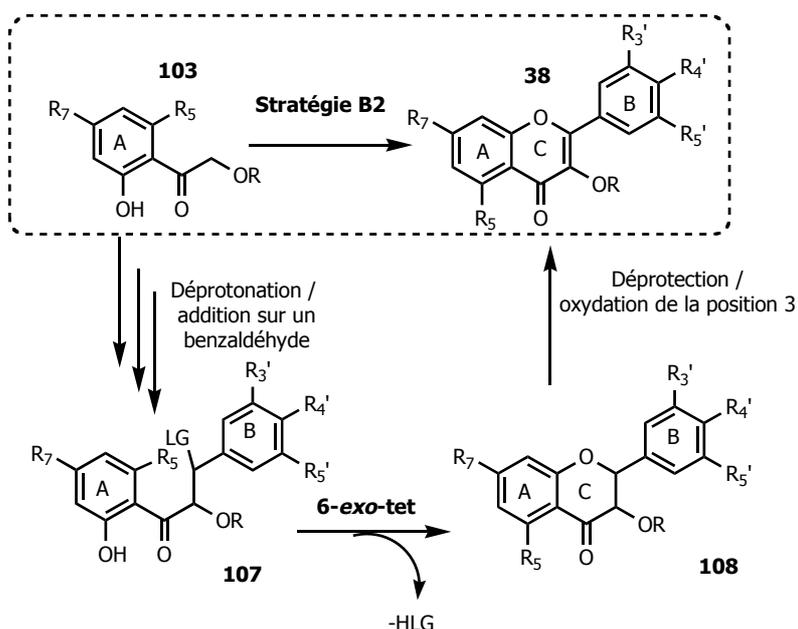
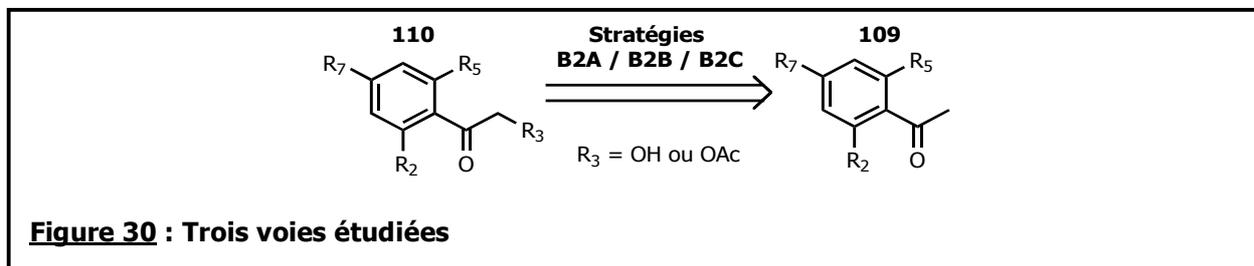
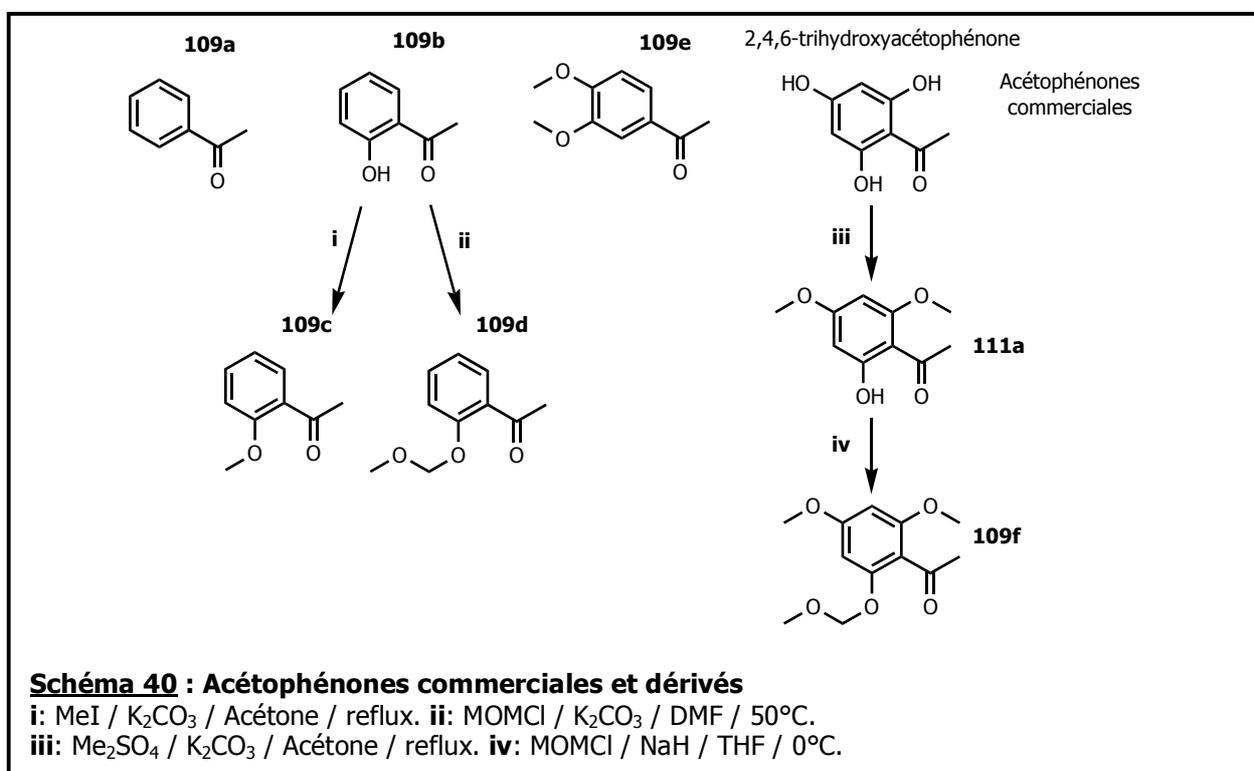


Schéma 39b : Séquence réactionnelle envisagée : LG = leaving group ou groupe partant

Dans un premier temps, une étude sur les réactions d' α -oxygénation d'acétophénonnes **109**, a été réalisée pour accéder à des α -O-acétophénonnes **110** (Figure 30).



2.2 Formation d' α -O-acétophénonnes **110**



Une série de six acétophénonnes **109** a été préparée pour l'étude des différentes méthodes d' α -oxygénation (Schéma 40) : l'acétophénone **109a** est le modèle simple de la série, permettant la validation des conditions utilisées pour le motif acétophénone. La 2-hydroxyacétophénone **109b** et ses dérivés alcoxylés **109c** et **109d** correspondent à des composés substitués en position 2, cette position doit être impérativement hydroxylée pour former, par la suite, le cycle C du flavonol. Le méthoxyméthyle est le groupe protecteur le mieux adapté pour répondre à cette

exigence, puisqu'il est résistant en milieu basique et se clive facilement en conditions acides. Le substrat **109f** présente le motif phloroglucinol, fréquemment rencontré chez les flavonoïdes naturels. Il est donc le précurseur de choix pour déterminer la méthode d' α -oxygénation optimale dans le contexte de la stratégie **B2**.

Stefan Chassaing a réalisé, au cours de sa thèse (Laboratoire de Chimie des Polyphénols, Strasbourg I, 2002-2006), une étude très complète des méthodes envisageables pour la transformation flavanone **12** en dihydroflavonol. En raison de la compatibilité des fonctions entre **12** et **109** ainsi que le motif dihydroflavonol et **110**, nous avons testé trois de ces transformations pour l' α -oxygénation des acétophénones.¹¹¹

2.2.1 α -hydroxylation par une N-sulfonyloxaziridine : Conditions **B2A**

La chimie des N-sulfonyloxaziridines a principalement été développée par Davis dans les années quatre-vingt et présente un très grand nombre d'applications. Ce sont des oxydants de choix permettant le transfert d'oxygène sur des carbanions, des sulfures, des disulfures, des séléniures, des oléfines et des énolates.^{111,115} Dans un premier temps, l'agent oxydant (\pm)-*trans*-2-phénylsulfonyl-3-phényloxaziridine **28** a été préparé à partir de précurseurs commerciaux selon la méthode proposée par Davis *et al.* (**Schéma 41a**).¹¹⁶ Puis, les conditions utilisées par Couché *et al.* ont été testées sur l'acétophénone **109a** (**Schéma 41b**).¹¹⁷ L'hexaméthyl-disilylamidure de potassium déprotone le méthyle en alpha du carbonyle de **109a**. L'énolate ainsi formé réagit avec l'agent oxydant **28** pour conduire à l' α -hydroxyacétophénone **110a**. Malgré plusieurs tentatives, le produit **110a** n'a jamais été isolé et nous obtenons un mélange de produits de dégradation.

¹¹⁵ Davis, F. A. ; Chen, B. C. ; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 919-920. Davis, F. A. ; Sheppard, A. C. ; *Tetrahedron*, **1989**, 45, 5703-5742.

¹¹⁶ Vishwakarma, L. C. ; Stringer, O. D. ; Davis, F. A. ; *Org. Synth.*, **1988**, 66, 203-210. Davis, F. A. ; Chattopadhyay, S. ; Towson, J. C. ; Lal, S. ; Reddy, T. ; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2087-2089.

¹¹⁷ Couché, E. ; Fkyerat, A. ; Tabacchi, R. ; *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, 86(1), 210-221.

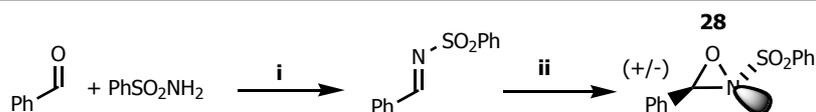


Schéma 41a : Formation de la (+/-)-trans-2-phénylsulfonyl-3-phényloxaziridine 28.¹¹⁶

i: Amberlyst 15 / Tamis moléculaire 5 Å / PhCH₃ / Reflux (Dean-Starck) / 12 h / 80%.

ii: Oxone / K₂CO₃ / PhCH₃-H₂O (3-2) / TA / 2 h / 46%.

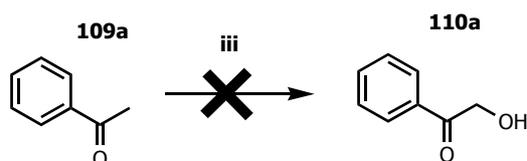


Schéma 41b : Conditions B2A.¹¹⁷

iii: KHMDS (1,0 éq.) / **28** (1,5 éq.) / THF / -78°C à 0°C / 4 h.

La méthode B2A n'est donc pas adaptée à des molécules du type acétophénone **109**. Nous nous sommes donc dirigés vers une alternative qui a déjà fait l'objet d'une étude sur les acétophénone.

2.2.2 α -hydroxylation par le diacétate de iodosobenzène : Conditions B2B

La méthode B2B a été développée par Moriarty *et al.*, dans les années quatre-vingt, sur des motifs acétophénone **109** : elle fait intervenir la chimie de l'iode hypervalent en milieu basique (**Schéma 42a**). Le mécanisme pour la transformation **109** à **110**, proposé par Moriarty et Prakash, se fait en deux étapes : la première (**i**) consiste en l'oxydation par le diacétate d'iodosobenzène et conduit à l'acétal **109'** (**Schéma 42b**), celui-ci est hydrolysé en milieu acide (**ii**) pour former l' α -hydroxyacétophénone **110**.^{40,111,118}

¹¹⁸ Moriarty, R. M. ; Prakash, Om. ; *Acc. Chem. Res.*, **1986**, 19, 244-250.

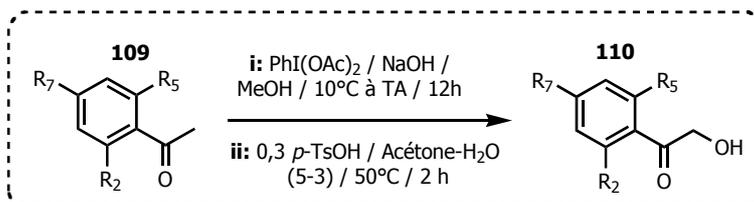


Schéma 42a : Séquence réactionnelle proposée par Moriarty et al. ¹¹⁸

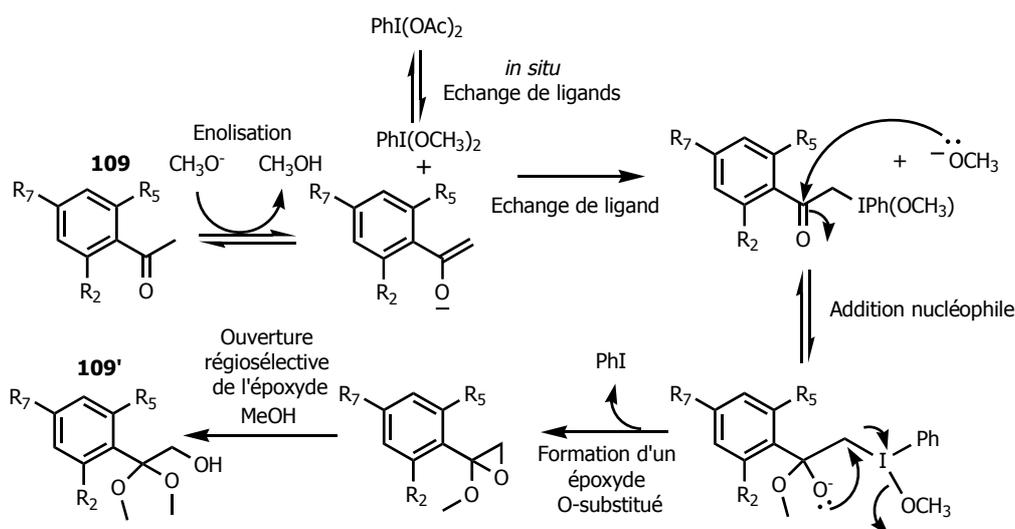


Schéma 42b : Mécanisme de la transformation i, proposé par Moriarty et Prakash. ^{40,111}

Les essais réalisés en 1981 par Moriarty et *al.* sur des acétophénone substituées ont donné de bons résultats avec des rendements allant de 45 à 71%.¹¹⁹ Ainsi, les acétophénone **109a** à **109f** ont été engagées dans la méthode B2B, les résultats sont regroupés dans le **Tableau 5**.

¹¹⁹ Moriarty, R. M. ; Hu, H. ; Gupta, S. C. ; *Tet. Lett.*, **1981**, 20(14), 1283-1286.

Entrée	Précurseur 109	Intermédiaire i ^a	α -hydroxyacétophénone : rdt ^b
1	109a	109'a 	110a 34%
2	109b	109'b 	110b — ^c
3	109c	109'c 	110c 40%
4	109d	109'd 	110d 59%
5	109e	109'e 	110e — ^c
6			 11% ^d
7			 19% ^d
8			 — ^{c,d}
9	109f	109'f 	110f — ^c

Tableau 5 : Résultats de la stratégie B2B sur une série d'acétophénones

^a Intermédiaire de la transformation i, non isolés. ^b Rendements sur les deux étapes après purification.

^c Aucune trace n'est observée. ^d Résultats obtenus par Stefan Chassaing.¹¹¹

Quelques résultats sont satisfaisants (Entrées 1,3 et 4) et en concordance avec ceux obtenus par Moriarty *et al.* en 1981.¹¹⁹ En revanche, dans le cas de substrats plus substitués, les rendements sont nuls (Entrées 5, 8, 9) ou inférieurs à 20% (Entrées 6, 7). Dans tous les cas, le produit de départ a été consommé, mais évolue vers plusieurs sous-produits non caractérisés. Ces résultats montrent une réactivité particulière, dépendante de la substitution du cycle benzénique. En effet, la confrontation des résultats obtenus par Moriarty *et al.* et ceux présentés ci-dessus permet une meilleure compréhension de la réactivité des substrats face à cette réaction.

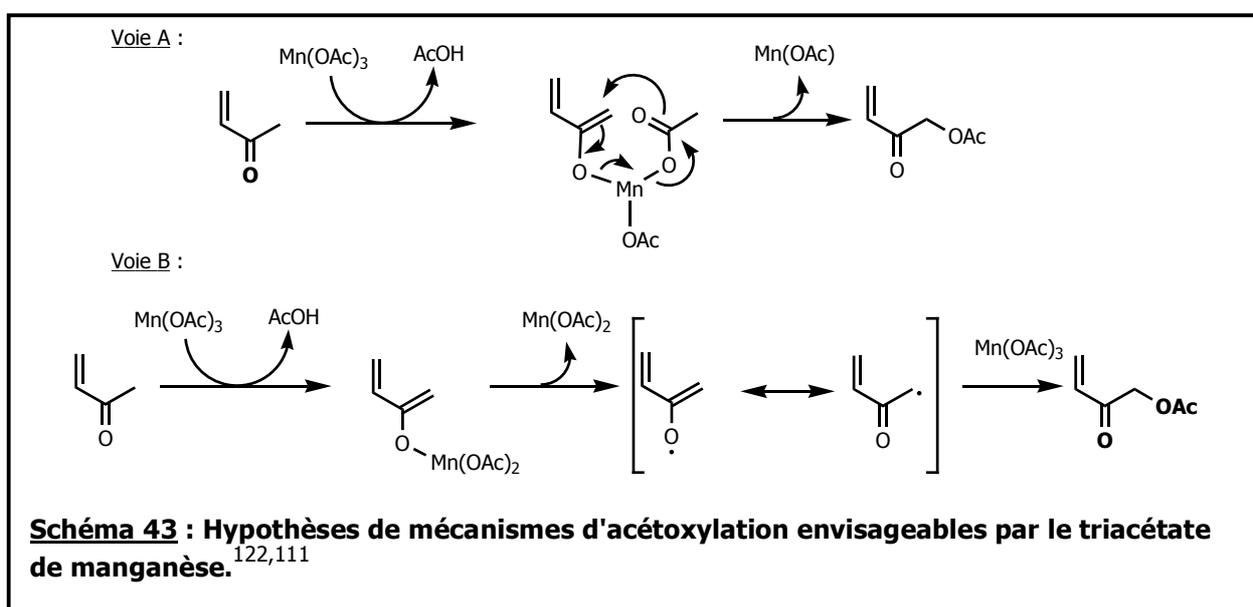
Les conditions proposées sont optimales pour des motifs benzéniques peu substitués et/ou portant un halogène électroattracteur,¹¹⁹ mais les acétophénones substituées par des groupements électrodonneurs, comme les méthoxyles, ne permettent pas ou très peu de formation de l' α -hydroxyacétophénone **110** correspondante (**Tableau 5**). L'électrophilie du carbonyle de l'acétophénone dépend de la substitution du cycle benzénique : un cycle substitué par des groupements électrodonneurs va fortement diminuer la réactivité du carbonyle, ce qui peut ralentir l'addition nucléophile du méthanolate (**Schéma 41b**). D'autres transformations peuvent avoir lieu plus rapidement que la formation de l'époxyde et empêcher la formation de l'acétal **109'** et donc de l' α -hydroxyacétophénone **110**.¹¹¹

La 2,4,6-triméthoxyacétophénone (Entrée 8) et **109f** (Entrée 9) sont très importantes car elles miment le motif phloroglucinol des flavonols naturels. Malheureusement, les transformations correspondantes n'ont pas été probantes pour les conditions de Moriarty *et al.*¹¹⁹ Cette méthode n'est donc pas adaptée pour former les précurseurs d'une synthèse totale de flavonols.

Suites aux résultats décevants des méthodes B2A et B2B, nous avons considéré une alternative correspondant cette fois-ci à une α -acétoxylation des acétophénones.

2.2.3 α -acétoxylation par le triacétate de manganèse: Conditions B2C

L'utilisation d'acétates métalliques comme le tétraacétate de plomb ou le triacétate de manganèse est souvent rencontrée dans la synthèse de produits naturels.¹²⁰ Leur application principale correspond à l'acétoxylation de motifs énonés, le mécanisme de cette réaction par le tétraacétate de plomb a été proposé par Henbest *et al.* en 1961.¹²¹ Quant au mécanisme associé au triacétate de manganèse, il n'est pas encore clairement établi et à ce jour, deux voies distinctes ont été suggérées (**Schéma 43**).¹²²



La voie A est assimilée au mécanisme proposé pour le tétraacétate de plomb : elle correspond à la formation d'un énolate de manganèse, suivie de l'élimination réductrice intramoléculaire d'acétate de manganèse, *via* un état de transition à sept centres. La voie B est une proposition radicalaire qui fait intervenir l'oxydation de la forme énolique par le manganèse III, suivie d'un transfert de ligand acétate en alpha de la fonction énone. Le triacétate de manganèse est un oxydant monoélectronique

¹²⁰ Demir, A. S. ; Jeganathan, A. ; *Synthesis*, **1992**, 235-247. Dunlap, N. K. ; Sabol, M. R. ; Watt, D. S. ; *Tet. Lett.*, **1984**, 25, 5839-5842.

¹²¹ Henbest, H. B. ; Jones, D. N. ; Slater, G. P. ; *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4472-4478.

¹²² Snider, B. B. ; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 339-363. Iqbal, J. ; Bhatla, B. ; Nayyar, N. K. ; *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 519-564.

et est connu pour ses réactions radicalaires, la voie B semble donc être la plus probable.¹¹¹

En 2004, Demir *et al.* ont optimisé l'oxydation par le triacétate de manganèse en utilisant de l'acide acétique comme co-solvant.¹²³ Dans le but d'obtenir des acétophénonnes α -oxygénées, ayant un cycle aromatique substitué, nous avons engagé les acétophénonnes **109e** et **109f** dans la réaction d' α -acétoxylation de Demir *et al.* (**Schéma 44** et **Tableau 6**).

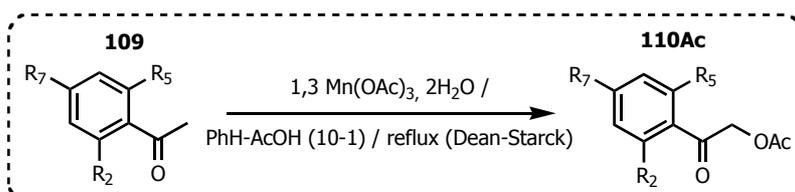


Schéma 44 : Acétoxylation par le Mn(OAc)₃ dans les conditions de Demir *et al.*¹²³

Entrée	Précurseur	Produit obtenu ^a	Temps ^b
1	109e 	110Ace 47%	8h
2	109f 	109f Aucune conversion observée	3h
3	109f	111a Clivage du méthoxyméthyle	16h

Tableau 6 : Résultats de la stratégie B2C appliquée à une série d'acétophénonnes substituées

^a Rendement et produit obtenu après purification sur colonne de silice. ^b Temps au bout duquel la conversion semble complète (suivi par CCM).

L'obtention de **110Ace** montre que la réaction d' α -acétoxylation, selon les conditions de Demir *et al.*, est efficace sur certaines acétophénonnes substituées. En revanche, encore une fois, la substitution de type phloroglucinol ne permet pas l'oxygénation en alpha du carbonyle. Cette méthode n'est donc pas appropriée à notre étude.

¹²³ Demir, A. S. ; Reis, O. ; Imdir, A. C. ; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3427-3423.

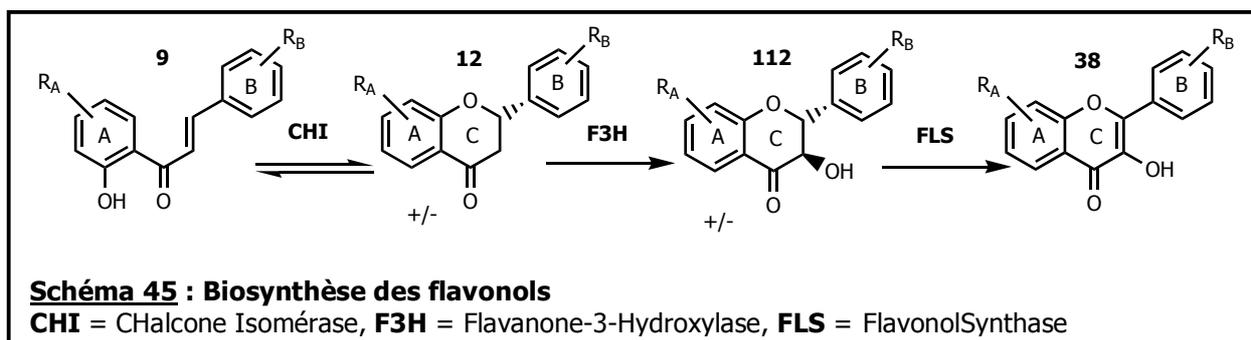
2.2.4 Bilan de la stratégie B2

Au vu de ces résultats décevants pour l'obtention d'acétophénone α -oxygénée, il est difficile d'entrevoir la synthèse totale de flavonol par la stratégie B2. Nous n'avons donc pas continué nos investigations dans cette voie.

Stefan Chassaing a élaboré au cours de sa thèse, une synthèse biomimétique de flavonols, qui a permis l'obtention de dérivés méthoxylés de flavonols naturels. Cette approche va être brièvement présentée.

3. Stratégie B3

L'originalité de la synthèse de flavonols, mise au point par Stefan Chassaing, est qu'elle suit la voie biosynthétique des flavonols (**Schémas 1 et 45**).¹¹¹



Les réactions naturelles, catalysées par les enzymes, sont possibles thermodynamiquement. En ce qui concerne l'accès par voie chimique, il faut déterminer les conditions optimales qui permettront ces transformations d'un point de vue cinétique : plusieurs investigations ont donc été menées pour définir quelle substance catalyse au mieux chaque réaction (**Schéma 46**).

Par ailleurs, les trois transformations enzymatiques de la biosynthèse des flavonols font intervenir quatre sous-classes de flavonoïdes qui sont les composés **9**, **12**, **112** et **38**, intermédiaires de la séquence réactionnelle B3. Il est donc envisageable d'engager chacune de ces espèces synthétiques dans des tests biologiques.

Le choix du groupe protecteur méthoxyle n'est pas anodin : certaines études ont montré que les dérivés méthylés et/ou méthoxylés des flavonoïdes peuvent présenter un potentiel anti-prolifératif sur les cellules cancéreuses, bien supérieur à celui des motifs hydroxylés correspondants.¹²⁴ On peut notamment citer les travaux de Philippe Chabert (Laboratoire de Chimie des Polyphénols de Strasbourg), qui a synthétisé des dérivés méthylés du resvératrol, stilbène naturel reconnu pour ses multiples activités biologiques bénéfiques pour l'être humain. En partenariat avec Francis Raul (Laboratoire d'Oncologie Nutritionnelle de Strasbourg), plusieurs tests biologiques ont été réalisés sur ces molécules : il s'est avéré que l'isomère Z méthylé est beaucoup plus actif sur une lignée de cellules cancéreuses du colon que la forme libre du resvératrol.¹²⁵

3.1 Présentation et résultats de la synthèse biomimétique B3

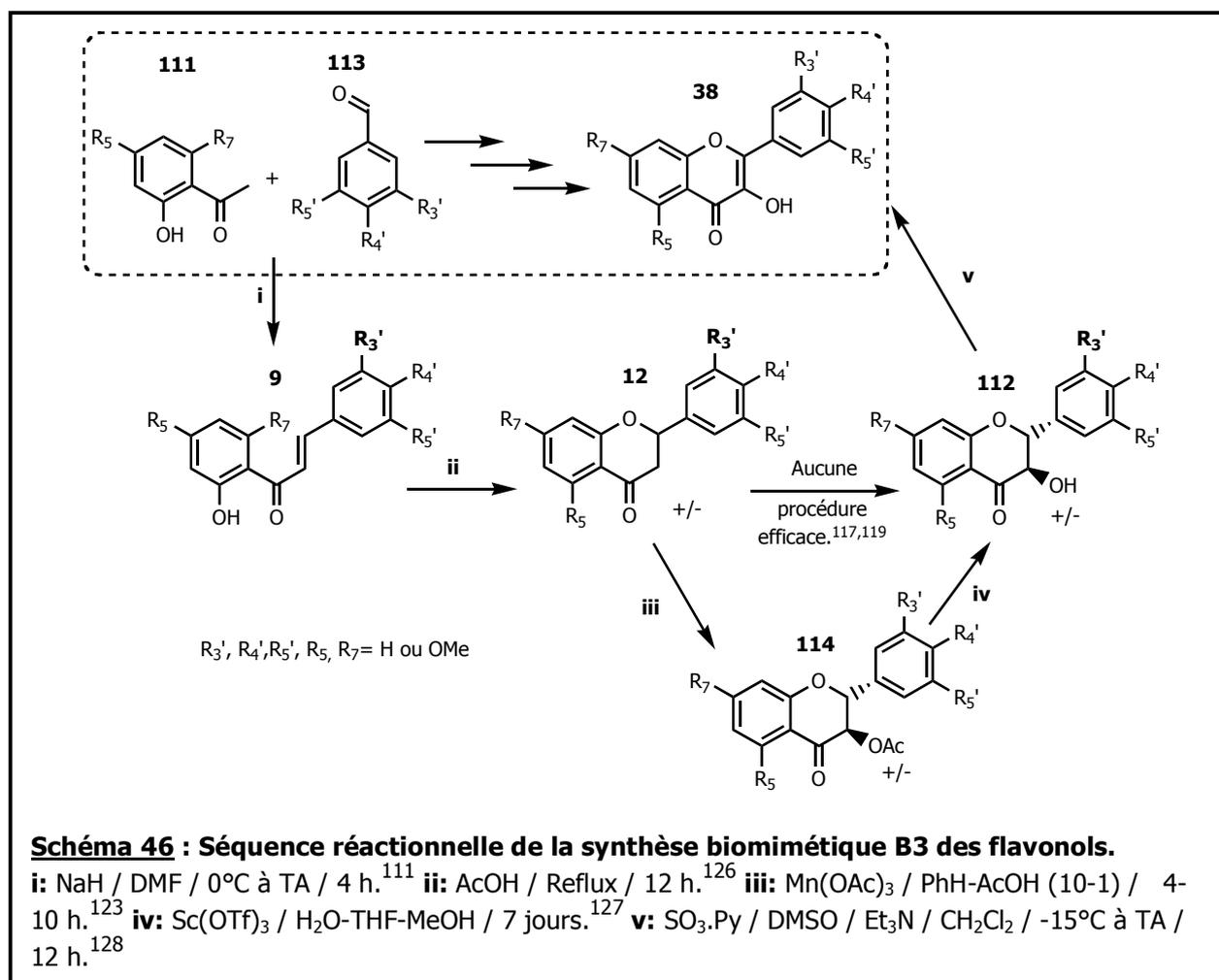
Les précurseurs 2-hydroxyacétophénone **111** et benzaldéhyde **113** de la biosynthèse B3 sont des substrats simples et faciles d'accès (source commerciale), ils permettent un grand choix de substitution pour les futurs cycles A et B du flavonol **38** (Schéma 46). La première étape (conditions i) est une condensation de Claisen-Schmidt entre **111** et **113** pour former la chalcone correspondante **9**¹¹¹, qui cyclise en milieu acide, conduisant à la flavanone **12** (ii).¹²⁶ La transformation par voie chimique de **12** en dihydroflavonol **112** est peu décrite dans la littérature, plusieurs méthodes ont été tentées, comme l'oxydation de l'énolate de **12** par une N-sulfonyloxaziridine, ou encore son oxydation par le diacétate d'iodosobenzène.^{117,119} Malgré des tentatives variées, aucune condition n'a permis d'obtenir efficacement le dihydroflavonol **112**. C'est pourquoi, une alternative faisant intervenir un nouvel intermédiaire **114** a été exploitée : la 3-acétoxylation de la flavanone **12** par le

¹²⁴ Kandaswani, C. ; Perkins, E. ; Soloniuk, D. S. ; Drezewiecki, G. ; Middleton Jr, E. ; *Cancer Lett.*, **1991**, 56, 147-152.

¹²⁵ Schneider, Y. ; Chabert, P. ; Stutzman, J. ; Coelho, D. ; Fougerousse, A. ; Gosse, F. ; Launay, J. F. ; Brouillard, R. ; Raul, F. ; *Int. J. Cancer*, **2003**, 107, 189-196.

¹²⁶ Solladié, G. ; Gehrold, N. ; Meignan, J. ; *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2309-2314.

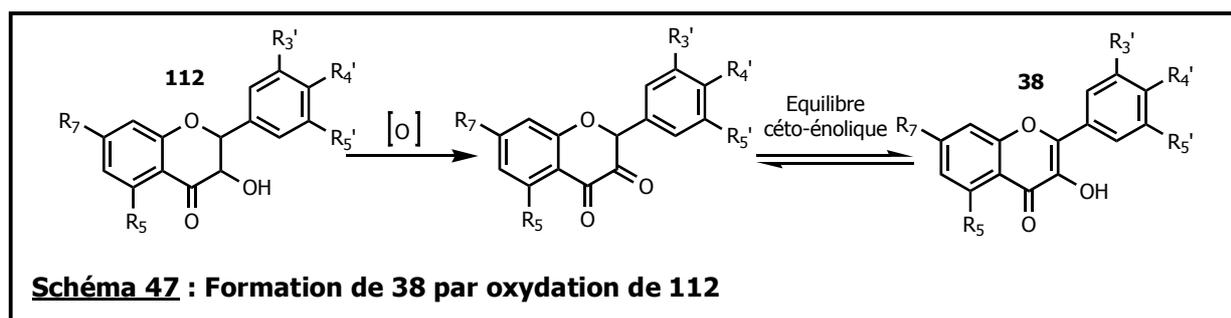
triacétate de manganèse, a été mise au point en utilisant les conditions de Demir *et al.* pour donner la (\pm)-*trans*-3-acétoxy-flavanone **114**.¹²³



Ensuite, pour accéder au dihydroflavonol **112**, plusieurs conditions de déacétylation ont été testées : afin d'éviter un maximum de produits secondaires, une méthode de clivage chimiosélective de la fonction α -acétoxy-cétone par le triflate de scandium a été sélectionnée (Kajiro *et al.*).¹²⁷ La transformation du dihydroflavonol **112** en flavonol **38** se fait dans les conditions de Parikh-Doering¹²⁸ : cette dernière étape consiste en l'oxydation de la fonction α -hydroxycétone de **112** en α -dicétone, qui par équilibre céto-énolique, correspond au motif flavonol du cycle C (**Schéma 47**).

¹²⁷ Kajiro, H. ; Mitamura, S. ; Mori, A. ; Hiyama, T. ; *Bull. Chem. Soc.*, **1999**, 72, 1553-1560. Kajiro, H. ; Mitamura, S. ; Mori, A. ; Hiyama, T. ; *Tet. Lett.*, **1999**, 40, 1689-1692.

¹²⁸ Parikh, J. R. ; Doering, W. von E. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(21), 5505-5507.



Les travaux de Stefan Chassaing ont permis l'obtention de cinq dérivés méthylés de flavonols sur de petites quantités. Trois d'entre eux ont été synthétisés à plus grande échelle, les résultats sont regroupés dans le **Tableau 7**.

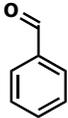
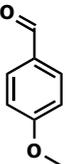
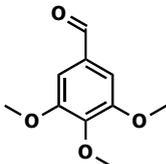
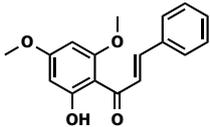
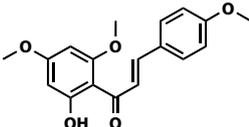
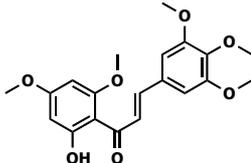
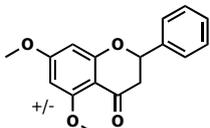
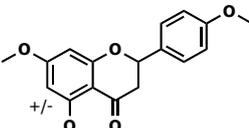
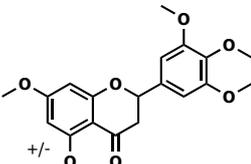
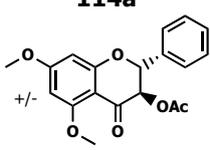
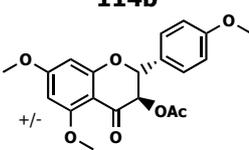
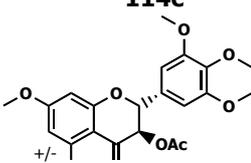
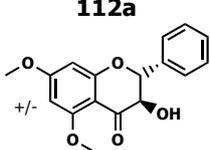
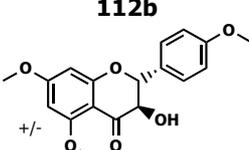
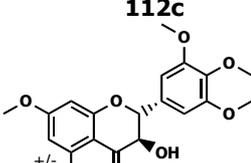
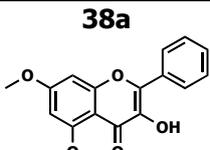
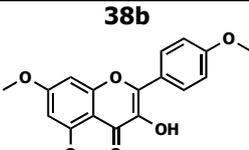
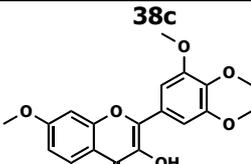
Entrées	1	2	3
Précurseurs	111a + 113a 	111a + 113b 	111a + 113c 
Chalcones ^a	9a  52%	9b  64%	9c  57%
Flavanones ^b	12a  91%	12b  90%	12c  75%
3-acétoxy-flavanones ^c	114a  50%	114b  40%	114c  66%
Dihydroflavonols ^d	112a  84%	112b  61%	112c  97%
Flavonols ^e	38a  75%	38b  85%	38c  80%
Rendement global ^f	Dérivé méthylé de la galangine : 15%	Dérivé méthylé du kaempférol : 12%	Dérivé méthylé de la myricétine : 22%

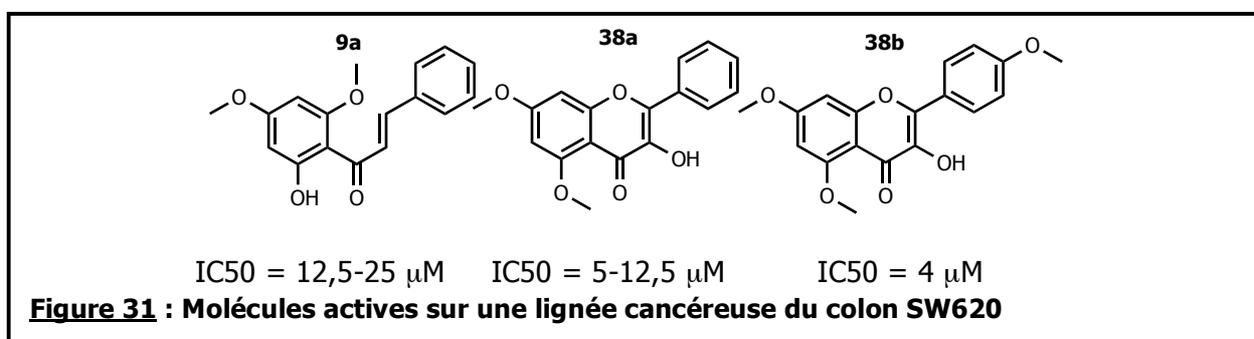
Tableau 7 : Résultats de l'application de la synthèse biomimétique B3.

^a Rendement selon les conditions **i**, après purification. ^b Rendement selon les conditions **ii**, après purification.

^c Rendement selon les conditions **iii**, après purification. ^d Rendement selon les conditions **iv** après purification. ^e Rendement selon les conditions **v**, après purification. ^f Rendement sur les cinq étapes après purification.

Les résultats obtenus pour les trois séries de flavonoïdes sont satisfaisants. Les rendements totaux de la biosynthèse des dérivés méthylés de flavonols vont de 12 à 22% sur les cinq étapes.

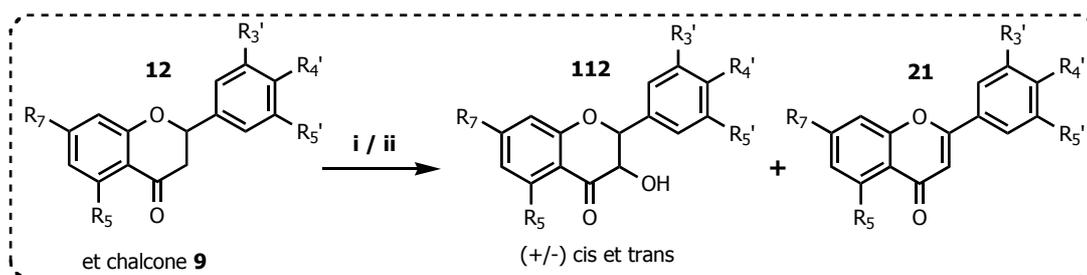
En partenariat avec le Laboratoire d'Oncologie Nutritionnelle de Strasbourg, dirigé par Francis Raul, les cinq séries de flavonoïdes, obtenus par la synthèse biomimétique B3, ont été engagées dans une étude biologique. Elle consiste principalement à évaluer le potentiel anti-prolifératif des molécules synthétisées sur la lignée Caco-2, cellules tumorales du colon. Parmi les trois séries de flavonols présentées dans le **Tableau 7**, trois structures présentent un potentiel anti-prolifératif intéressant sur la lignée cancéreuse du colon SW620 (**Figure 31**).



3.2 Bilan et extension de la stratégie B3

L'ensemble des résultats sur la synthèse biomimétique des flavonols est très intéressant : il est possible d'obtenir un grand nombre de flavonols différant par la substitution du cycle A et du cycle B, avec des rendements satisfaisants. La formation d'intermédiaires appartenant à la classe des flavonoïdes a permis de tester tous les substrats dans une potentielle activité biologique et d'identifier trois molécules actives.

Par ailleurs, lors de l'élaboration de la séquence réactionnelle, l'étude de la transformation flavanone **12** en dihydroflavonol **112** a montré des résultats inattendus. L'utilisation du diacétate d'iodosobenzène en tant qu'agent hydroxylant a généré des produits secondaires de type flavone **21** (**Schéma 48, Tableau 8**)¹¹¹ : selon la substitution du cycle A, la formation de la flavone devient majoritaire par rapport à celle du dihydroflavonol (produit initialement attendu).


Schéma 48 : Oxydation par l'iode hypervalent

i: $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1,1 éq.) / KOH (1,0 éq.) / MeOH . **ii:** *Trans* : HCl (3M) / EtOH / TA *Cis* : HCl (3M) / Acétone / TA .

Entrées	Flavanone	Dihydroflavonol	Flavone
1	106 (+/-)	27 (+/-) 68% ^a	21a 23% ^b
2	12a (+/-)	112a (+/-) ^c	21d 82% ^d
3	12b (+/-)	112b (+/-) ^c	21e 84% ^e

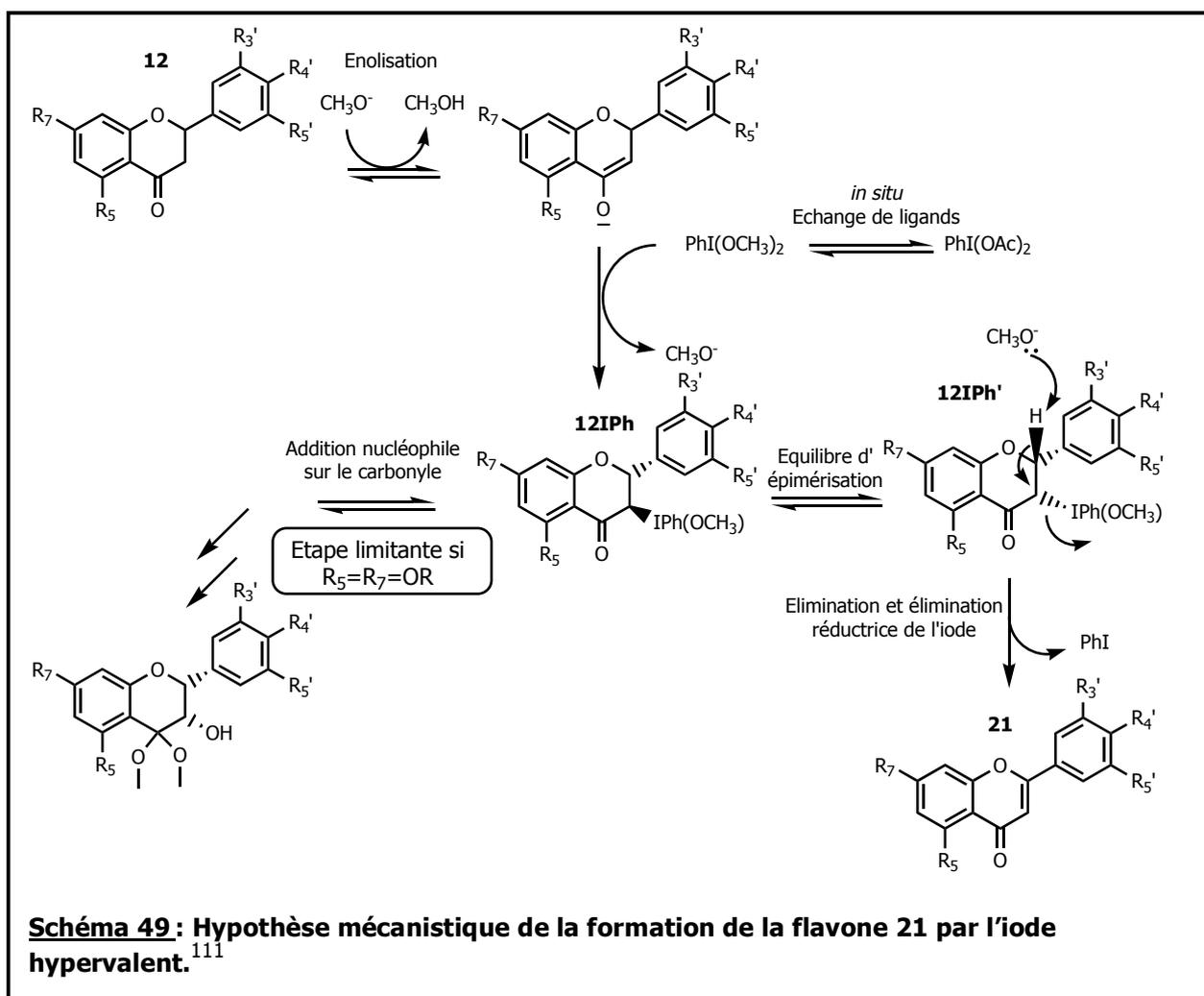
Tableau 8 : Résultats de l'application de l'oxydation par l'iode hypervalent.

^a Rendement après purification par recristallisation suite à l'hydrolyse acide dans les conditions **ii**.

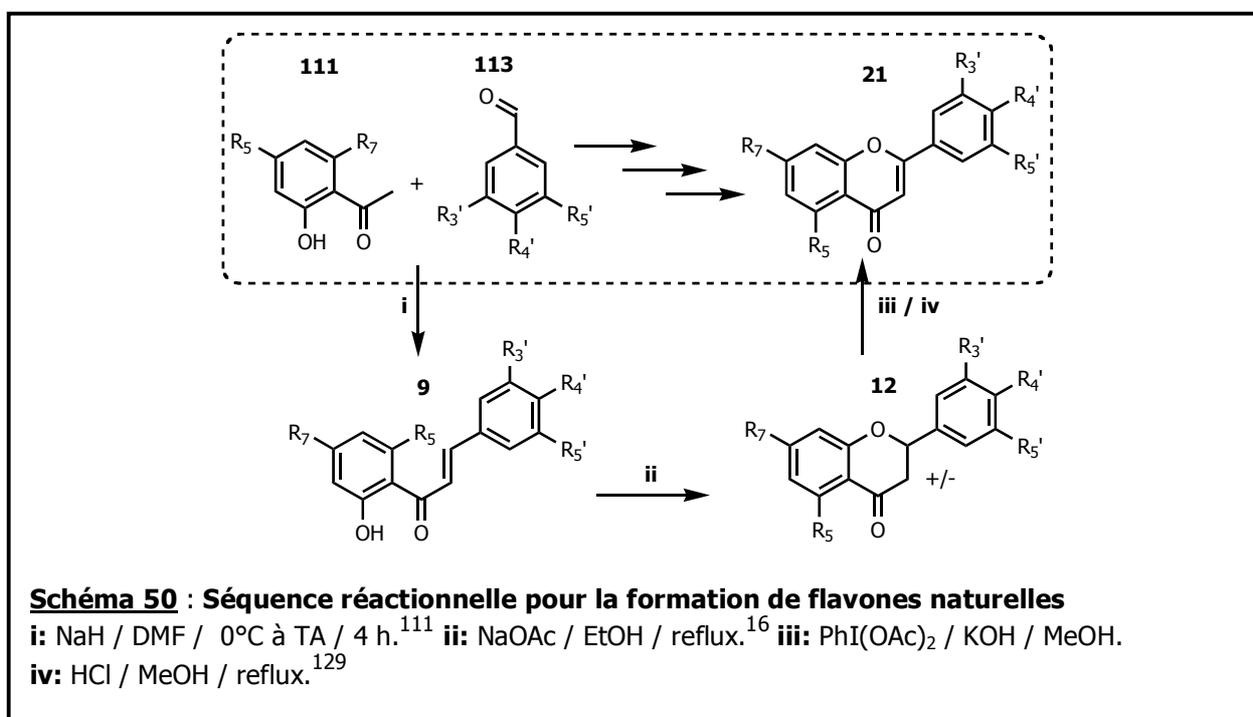
^b Rendement après purification par chromatographie sur colonne de silice suite à l'hydrolyse acide dans les conditions **ii**. ^c Aucune trace n'est observée. ^d Rendement après purification par chromatographie sur colonne de silice suite à l'oxydation (pas d'hydrolyse). ^e Rendement après purification par recristallisation suite à l'oxydation (pas d'hydrolyse).

En effet, la flavanone **106** est majoritairement α -hydroxylée par l'iode hypervalent, pour donner le (\pm)-*trans*-dihydroflavonol **27** avec un rendement de 68% après hydrolyse acide. Le produit secondaire (flavone **21a**) est minoritaire avec 23% de rendement (Entrée 1). En revanche, pour les substrats présentant un cycle A substitué, la formation de la flavone devient majoritaire (lorsqu'elle est monosubstituée sur le cycle A), voire exclusive (Entrées 2 et 3).¹¹¹

Le rapport dihydroflavonol / flavone est dépendant du motif du cycle A : plus la substitution est importante (motif phloroglucinol : positions 5 et 7 oxygénées) plus la transformation évolue vers la flavone. Ces résultats renforcent les observations faites lors de l'étude de la stratégie **B2B**. Stefan Chassaing a proposé une hypothèse basée sur les contraintes électroniques et stériques imposées par les substituants présents sur le cycle A. Au cours du mécanisme d' α -hydroxylation (**Schéma 42b et 49**), l'addition nucléophile du méthanolate sur le carbonyle en position 4 de **12IPh** est une étape limitante si le cycle A est fortement substitué : le carbonyle est moins électrophile et donc moins réactif. Dans ces conditions, un équilibre d'épimérisation plus rapide est envisageable entre **12IPh** et **12IPh'**. L'hydrogène en position 2 de **12IPh'** se trouve alors en position anti-périplanaire par rapport au groupe iodé sortant, situation permettant une élimination de type E2 pour donner la flavone **21**.¹¹¹



D'après les résultats et cette hypothèse mécanistique, la méthode avec l'iode hypervalent n'est pas adaptée pour la transformation flavanone **12** en dihydroflavonol **112**, mais elle peut être une voie efficace pour accéder à des flavones **21**, substituées en position 5 et 7. L'obtention de dérivés méthylés des flavones chryisine **21b** et apigénine **13** dans les conditions **i** (**Schéma 48, Tableau 8**) valide la méthode pour le groupe protecteur méthoxyle. Dans le but de synthétiser des flavones naturelles, nous avons reproduit ces conditions sur des précurseurs protégés par des groupements méthoxyméthyles, facilement clivables en milieu acide (**Schéma 50**)¹²⁹, les résultats obtenus sont répertoriés dans le **Tableau 9**.



¹²⁹ Yongqiang W. ; Wenfei, T. ; Weidong, Z. Li. ; Yulin, L. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 196-199.

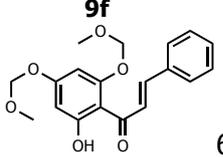
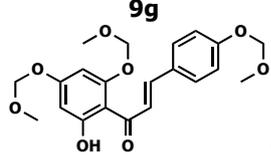
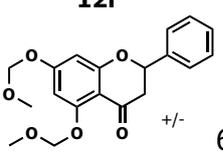
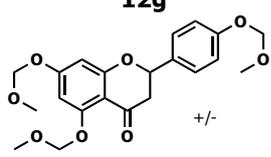
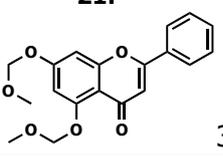
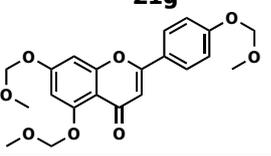
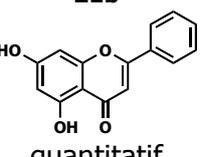
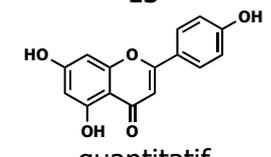
Entrées	1	2
Précurseurs	111b ($R_5=R_7=OMOM$) 113a ($R_{4'}=H$)	111b ($R_5=R_7=OMOM$) 113g ($R_{4'}=OMOM$)
Chalcones ^a	9f  60%	9g  48%
Flavanone ^a	12f  +/- 64%	12g  +/- 64%
Flavone protégée ^a	21f  30%	21g  42%
Flavone déprotégée ^a	21b  quantitatif	13  quantitatif
Rendement global ^b	Chryisine 21b : 11%	Apigénine 13 : 12%

Tableau 9 : Résultats concernant la formation de flavones naturelles.
^a Rendement après purification. ^b Rendement sur les quatre étapes après purification

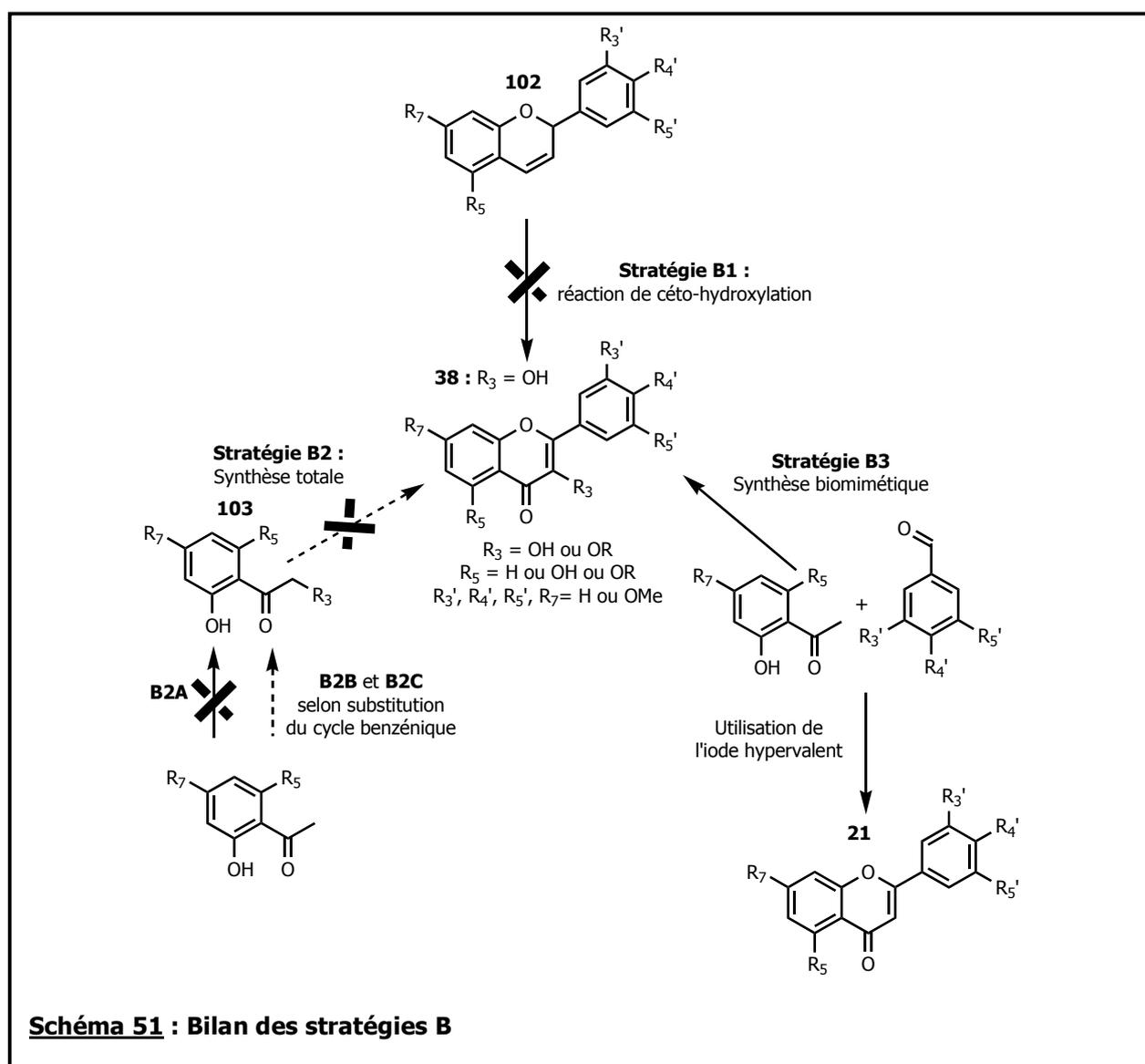
L'utilisation de l'iode hypervalent dans la formation de flavones naturelles, comme la chryisine **21b** ou l'apigénine **13** est efficace, avec des rendements, sur quatre étapes, supérieurs à 10%.

4. Bilan des stratégies B

4.1 Bilan

La construction du motif C6-C3-C6 correspondant au motif flavonol **38** a été étudiée et trois stratégies ont été envisagées (**Schéma 36** et **Schéma 51**).

Malgré les très bons résultats obtenus par Plietker, la stratégie **B1**, fondée sur la cétohydroxylation d'un flav-3-ène **102**, n'est pas adaptée à la structure tricyclique des flavonoïdes.¹⁰ En effet, la tension de cycle générée lors de la formation d'intermédiaires au cours de la cétohydroxylation, entre l'agent oxydant au ruthénium et le cycle central C, entraîne une fragmentation du substrat.



L'hémisynthèse de flavonols par la stratégie **B1** ne s'appliquant pas aux flavonoïdes, nous nous sommes concentrés sur la synthèse totale de flavonols en élaborant la stratégie **B2**. Cette méthode s'appuie sur une étape originale 6-*exo*-tet à partir d' α -O-2-hydroxyacétophénones **103**. Trois alternatives ont été envisagées pour accéder aux substrats **103** (**Schéma 51**) : les stratégies **B2A** et **B2B** pour former directement des α -hydroxyacétophénones et la stratégie **B2C** pour conduire à des intermédiaires de type α -acétoxyacétophénones. **B2A** n'a donné aucun résultat positif contrairement à **B2B** et **B2C**, mais l'efficacité de ces méthodes est dépendante du motif de substitution du cycle benzénique (futur cycle A) du précurseur acétophénone **109**. Cette contrainte ne permet donc pas d'élaborer la synthèse totale **B2** envisagée.

La stratégie **B3** mise au point par Stefan Chassaing présente des rendements très satisfaisants pour l'accès à des dérivés méthylés de flavonols. Grâce à une étude approfondie pour chaque transformation, une voie de synthèse de flavones naturelles a pu être élaborée. Cette méthode est de loin la plus adaptée pour l'obtention d'un grand nombre de squelettes C6-C3-C6 de type flavonols ou flavones.

4.2 Perspectives

La synthèse totale **B2** reste une méthode envisageable pour l'accès au squelette flavonol, il serait intéressant de tenter d'autres méthodes d' α -oxygenation d'acétophénones **109**, qui ne dépendraient pas du motif de substitution du cycle benzénique. Par ailleurs, certaines α -hydroxy et α -acétoxyacétophénones obtenues (**110c**, **110d** et **110Ace**) peuvent être engagées dans la séquence réactionnelle envisagée **B2** (**Schéma 39**).

Une autre alternative pour construire le squelette C6-C3-C6, précurseur des pyranoanthocyanidines **101**, est l'accès direct au motif sel de 4-méthylflavylium (**Schéma 35**). La stratégie C, que nous allons présenter dans le chapitre suivant, se base sur une synthèse de type C6 + C4-C6.

C. Accès au motif sel de 4-méthylflavylium

1. Stratégie C

1.1 Présentation de la stratégie

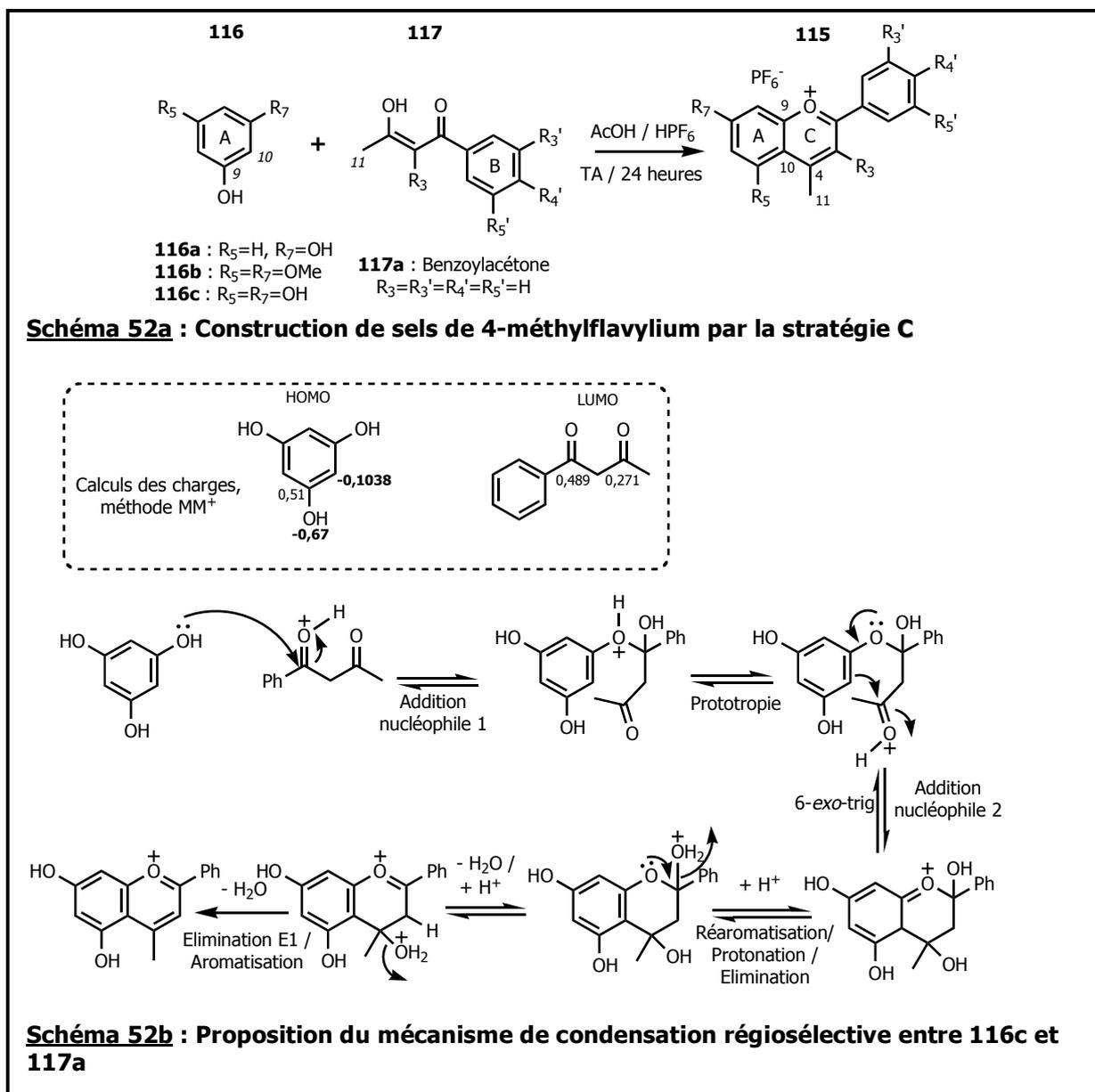
Les stratégies **B** élaborées pour la construction du motif flavonol C6-C3-C6 **38** n'ont pas donné les résultats attendus. Nous avons donc orienté notre étude vers l'obtention directe du sel de 4-méthylflavylium **115**, intermédiaire incontournable de la séquence réactionnelle des pyranoanthocyanidines **101** (**Schéma 35**).

Outre les conditions de synthèse proposées dans le **chapitre A**, addition nucléophile du bromure de méthylmagnésium sur une flavone ou un flavonol, une autre stratégie, mise au point par Bulow et Wagner en 1901, consiste en une association C6 + C4-C6 de deux entités carbonées.¹³⁰ La condensation régiosélective en milieu acide fort (acide acétique et acide hexafluorophosphorique) d'un phénol **116** (C6) et d'une 1-phényl-butan-1,3-dione **117** (C4-C6) conduit en 24 heures au sel de 4-méthylflavylium correspondant (**Schéma 52a**).

Le mécanisme de cette transformation n'est pas clairement établi, on suppose qu'après activation des carbonyles de la 1-phényl-butan-1,3-dione **117** par un proton, ont lieu deux additions nucléophiles régiosélectives successives de **116**. Puis, l'élimination de deux molécules d'eau conduit au sel de 4-méthylflavylium. La force motrice de la réaction est la formation d'un cycle à six centres aromatique. La régiosélectivité de la réaction s'explique par les caractères électrophiles et nucléophiles de chaque espèce. Des calculs de mécanique moléculaire ont été effectués sur les réactifs de départ par Aurélien Alix (Doctorant au Laboratoire de

¹³⁰ Robinson, R. ; Walker, J. ; *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1435. Malkin, T. ; Robinson, R. ; *J. Chem. Soc.*, **1925**, 127, 1190. Bulow, C. ; Wagner, H. ; *Ibid.*, **1903**, 36, 1941. Bulow, C. ; Wagner, H. ; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, 34, 1782. Bulow, C. ; Von Sicherer, W. ; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, 34, 3889.

Synthèse et Réactivité Organique, Strasbourg I) avec le logiciel Hyperchem Release 7.5® (**Schéma 52b**) et permettent d'expliquer la régiosélectivité de la réaction.



Trois phénols ont été condensés avec la benzoylacétone **117a** : le résorcinol **116a**, le 3,5-diméthoxyphénol **116b** et le phloroglucinol **116c**. Les sels de 4-méthylflavylium synthétisés de type **115** ($R_3 = H$) sont récupérés par précipitation dans l'éther et filtration, les résultats apparaissent dans le **Tableau 10**.

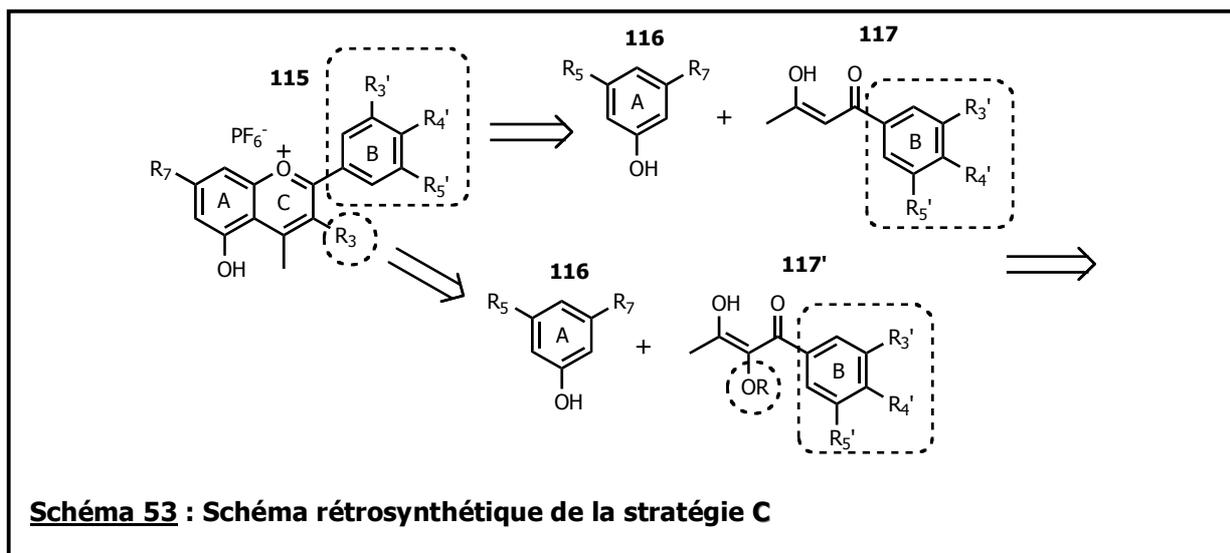
Entrées	Précurseurs	Sel de 4-méthylflavylium : rdt ^a
1	116a + 117a 	115a 73%
2	116b + 117a 	95d 91%
3	116c + 117a 	95b 95%

Tableau 10 : Résultats de la condensation de phénols avec la benzoylacétone 117a.

^a Rendement du sel de 4-méthylflavylium après précipitation dans l'éther, filtration et lavages à l'éther.

Les sels de 4-méthylflavylium **95b** et **95d** (Entrées 2 et 3) sont obtenus avec d'excellents rendements : ils présentent tous les deux le motif phloroglucinol, fréquemment rencontré chez les molécules naturelles. Le sel **115a** est, quant à lui, formé avec un rendement correct de 73 % (Entrée 1).

Ces premiers résultats sont très encourageants et valident la synthèse de sels de 4-méthylflavylium à partir d'une stratégie C6 + C4-C6. Notre objectif principal reste l'accès à une grande variété de motifs **115** (**Figure 28**), ainsi en nous basant sur les bons résultats présentés ci-dessus, nous avons développé la stratégie C (**Schéma 53**).



Le motif de substitution du cycle A dépend du phénol **116** et celui du cycle B dépend de la nature de la 1-phénylbutane-1,3-dione **117**. Nous avons donc considéré dans un premier temps une synthèse de molécules **117**, proposant une large gamme de substitution du cycle B. L'accès aux motifs oxygénés **117'** a également été développé à partir de la stratégie C et sera présenté dans une seconde partie.

1.2 Synthèse de 1,3-diones ou β -dicétones

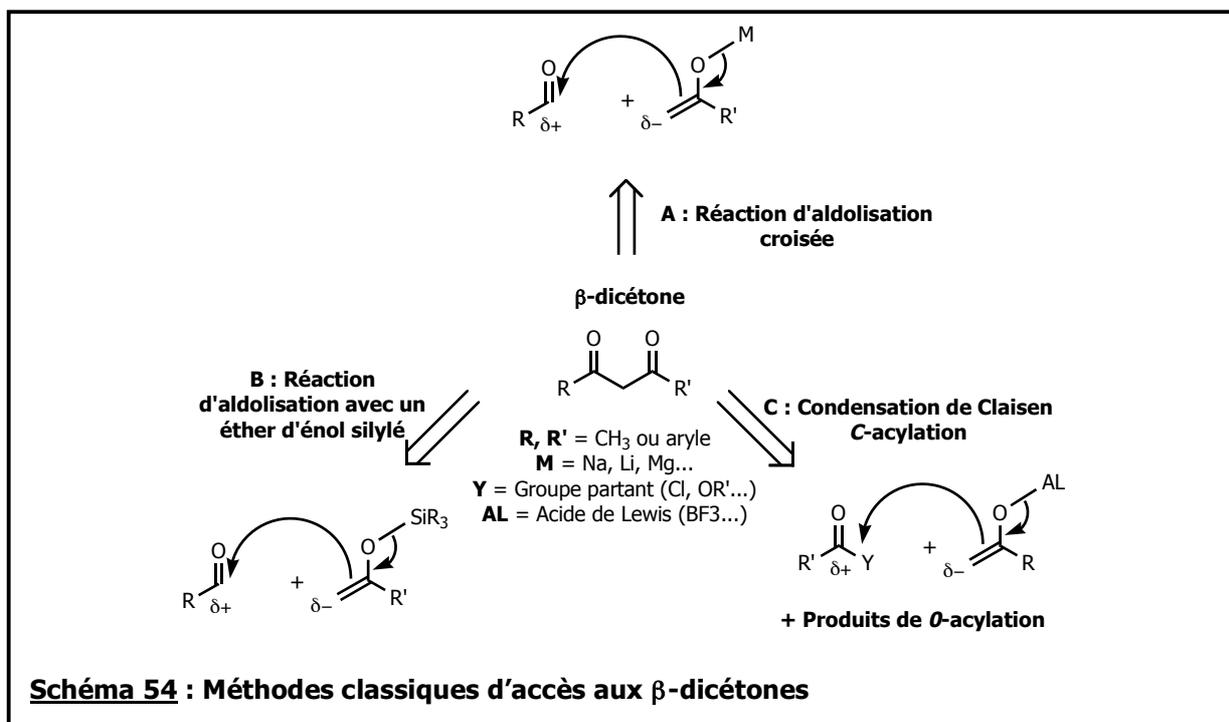
Les β -dicétones sont considérées comme des unités structurales très importantes, notamment dans la synthèse d'hétérocycles comme les pyrazoles ou les benzopyran-4-ones.¹³¹ De plus, elles sont largement utilisées en tant que ligands chélatants pour les lanthanides et les métaux de transition. Ainsi, un grand nombre de méthodes ont été développées pour l'obtention de ces molécules (**Schéma 54**).

1.2.1 Méthodes classiques

L'une des approches les plus classiques est la réaction d'aldolisation croisée **A**. L'addition nucléophile de l'énolate de la fonction cétone sur un aldéhyde conduit à un intermédiaire aldol, qui est ensuite oxydé pour donner la β -dicétone correspondante

¹³¹ Nagpal, A. ; Unny, R. ; Joshi, Y. C. ; *Heterocycl. Commun.*, **2001**, 32, 589-592. Raston, C. L. ; Salem, G. ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1702-1703.

avec de très bons rendements. Certaines précautions doivent pourtant être prises pour éviter la formation de la cétone α,β -insaturée, produit d'élimination de l'aldol : la fonction hydroxyle de cet intermédiaire s'élimine, par réaction de type E_1CB en milieu basique ou de type $E1$ en milieu acide. De plus, si la réactivité électrophile des deux substrats est trop proche, une polymérisation de la cétone peut avoir lieu.



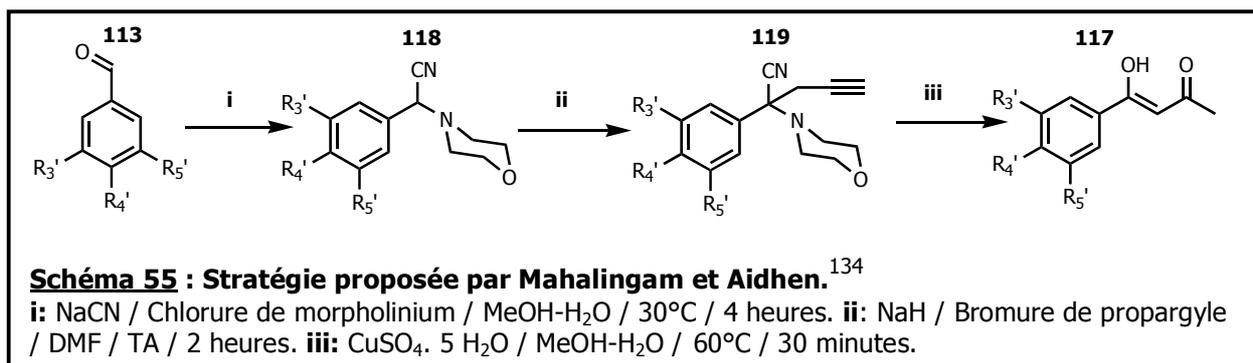
Une version **B**, très souvent utilisée, de la réaction d'aldolisation fait intervenir un éther d'énol silylé. Cet éno a l'avantage d'être stable à température ambiante, contrairement aux énoates de lithium qui se manipulent à -78°C (énoates utilisés pour la version **A**). L'alternative **C** est la C -acylation d'une cétone à partir de sa forme énoate avec un agent acylant, comme un chlorure d'acyle ou un ester.¹³² Cette méthode conduit directement à la β -dicétone, mais elle peut aussi former le produit de O -acylation. Il est impératif que les deux molécules de départ ne soient pas l'une et l'autre trop réactives. De plus des réactions de polymérisation peuvent également avoir lieu.

¹³² Wiles, C. ; Watts, P. ; Haswell, S. J. ; Pombo-Villar, E. ; *Tet. Lett.*, **2002**, *43*, 2945-2948. Katritzky, A. R. ; Pastor, A. ; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3679-3682. Tang, Q. ; Sen, S. E. ; *Tet. Lett.*, **1998**, *39*, 2249-2252. Le Roux, C. ; Mandrou, S. ; Dubac, J. ; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3885-3887. Beck, A. K. ; Hoeckstra, M. S. ; Seebach, D. ; *Tet. Lett.*, **1977**, *18*, 1187-1190. McElvain, S. M. ; Weber, K. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *105*, 2182-2186.

Toutes ces voies de synthèse ont fait leurs preuves, mais présentent encore certaines contraintes. Ainsi, l'accès aux β -dicétones reste un sujet d'actualité pour un grand nombre d'équipes de recherche.¹³³

1.2.2 Alternative originale

Une nouvelle stratégie, proposée par Mahalingam et Aidhen fait intervenir l'agent acylant en tant que nucléophile¹³⁴, cette voie d'accès originale aux 1-phényl-butan-1,3-diones a attiré notre attention (**Schéma 55**). L'addition nucléophile successive du cyanure de sodium et du chlorure de morpholinium sur un benzaldéhyde conduit à l'intermédiaire α -aminonitrile **118**. Celui-ci est ensuite déprotoné en alpha du nitrile par l'hydrure de sodium, formant ainsi un agent acylant latent, nucléophile. Il réagit alors avec du bromure de propargyle pour donner l'intermédiaire **119**. Enfin, l'hydratation par le cuivre II permet l'obtention de la 1-phényl-butan-1,3-dione **117**.



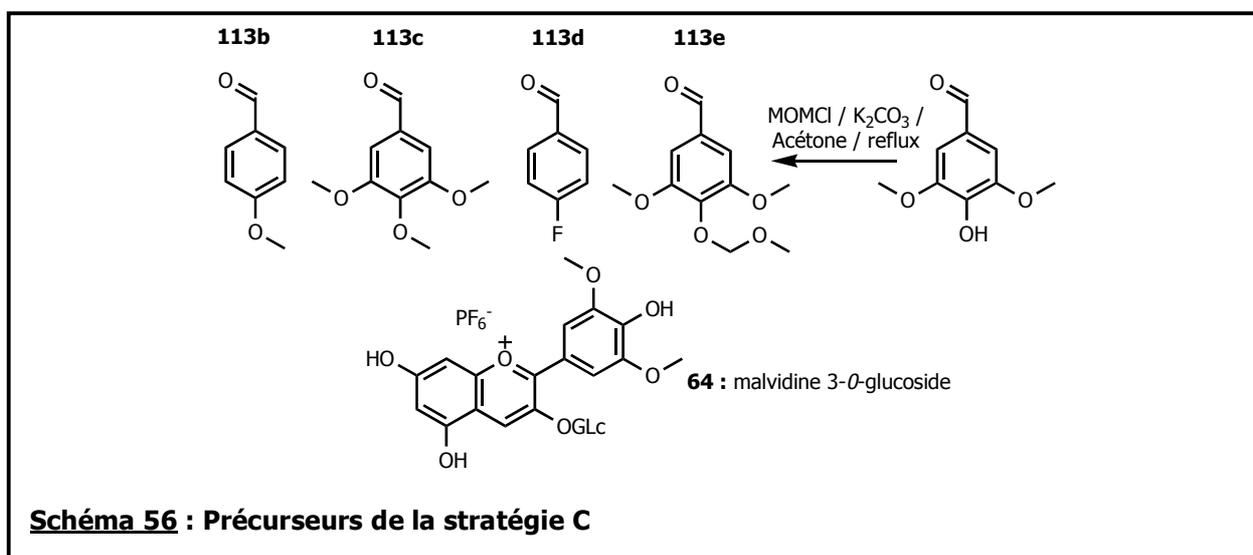
Les rendements annoncés pour chaque transformation sont supérieurs à 90% et le substrat **118** se manipule aisément à température ambiante, contrairement aux conditions contraignantes des acylations classiques : milieu anhydre, bases fortes et basses températures. Ainsi, malgré une étape supplémentaire par rapport aux synthèses présentées en **Schéma 54**, nous avons sélectionné cette stratégie pour la synthèse de plusieurs 1-phényl-butan-1,3-diones.

¹³³ Fargeas, V. ; Myriam, B. ; Metay, E. ; Baffreau, J. ; Ménard, D. ; Gosselin, P. ; Bergé, J. P. ; Barthelemy, C. ; Lebreton, J. ; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10359-10364.

¹³⁴ Mahalingam, S. M. ; Aidhen, I. S. ; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71(1)*, 345-351.

1.3 Application de la stratégie C

Quatre benzaldéhydes ont été choisis pour l'application de la stratégie de Mahalingam et Aidhen : le *p*-anisaldéhyde **113b** est le précurseur modèle, le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde **113c** et le 4-fluorobenzaldéhyde **113d** permettent de valider la méthode pour des motifs plus substitués ou portant un groupement électroattracteur. Enfin, le 3,5-diméthoxy-4-(méthoxy-méthoxy)benzaldéhyde **113e** est un précurseur de choix puisqu'il préfigure le cycle B de la malvidine-3-*O*-glucoside **64** (anthocyane majoritaire de *Vitis vinifera*) (**Schéma 56**).



1.3.1 Formation de l' α -aminonitrile **118**

L'originalité de la stratégie, proposée par Mahalingam et Aidhen, est basée sur le concept *umpolung* du précurseur : la transformation du benzaldéhyde électrophile en α -aminonitrile **118** entraîne la formation d'un nucléophile latent. Cette méthode a déjà fait l'objet de travaux qui ont permis de former de façon efficace une liaison carbone-carbone dans la synthèse de 2-déoxy-*C*-arylglycosides et de 1,4-dicétones.¹³⁵ Cette réaction se fait facilement en conditions hydroalcooliques (mélange méthanol - eau), donnant les intermédiaires **118** avec de très bons

¹³⁵ Vijayasaradhi, S. ; Aidhen, I. S. ; *Org. Lett.*, **2002**, 4(10), 1739-1742. Selvamurugan, V. ; Aidhen, I. S. ; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6065-6069.

rendements (**Schéma 57** et **Tableau 11**) : la transformation **i** est efficace pour les quatre benzaldéhydes testés.

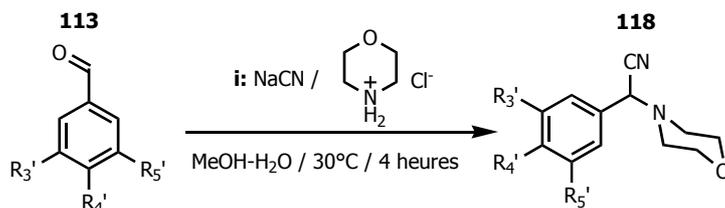


Schéma 57 : Formation de l'α-amino-nitrile **118**

Entrées	1	2	3	4
Précurseur	113b	113c	113d	113e
α-amino-nitrile : Rendement ^a	 118b 87%	 118c 85%	 118d 85%	 118e 95%

Tableau 11 : Résultats de la transformation **i**

^a Rendement après purification par chromatographie sur colonne de silice.

1.3.2 Formation de l'intermédiaire propargylique **119**

La transformation **118** en **119** est l'étape-clef de la séquence réactionnelle proposée par Mahalingam et Aidhen : elle correspond à la construction de l'unité C4-C6.¹³⁴ L'intermédiaire **118** est déprotoné en alpha des fonctions nitrile et morpholine pour donner une espèce nucléophile **118'**. La substitution nucléophile de **118'** sur le bromure de propargyle conduit à l'intermédiaire propargylique C4-C6 **119**, les résultats de cette transformation sont répertoriés dans le **Tableau 12 (Schéma 58)**.

Les conditions proposées par Mahalingam et Aidhen font intervenir les réactifs de départ dans des proportions non stoechiométriques et l'intermédiaire **119** n'est pas isolé, étant directement engagé dans l'étape d'hydratation par le cuivre. Les résultats obtenus d'après ce mode opératoire ont été très décevants, avec des rendements sur les deux étapes entre 10 et 30%. Nous avons donc décidé de modifier la façon de procéder : dans un premier temps, la réaction a été réalisée en conditions

stoechiométriques, pour limiter les réactions secondaires. Puis nous avons extrait avec du diéthyléther à la place du dichlorométhane : par rapport au solvant de la réaction, le diméthylformamide, le coefficient de partage du diéthyléther est plus approprié. Enfin, chaque produit a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avant d'être engagé dans la dernière étape.

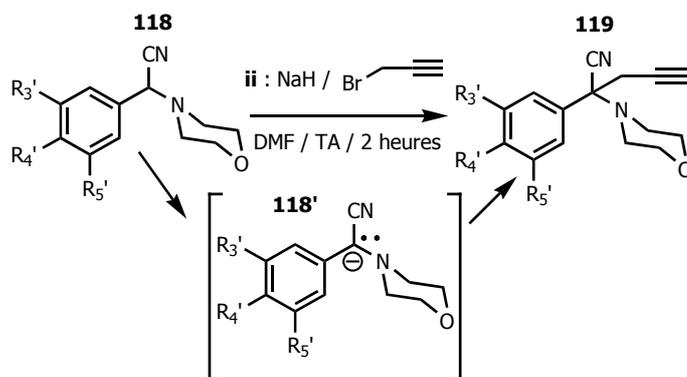


Schéma 58 : Formation de l'intermédiaire propargylique **119**

Entrées	1	2	3	4
Précurseurs	118b	118c	118d	118e
Intermédiaires propargyliques Rendement ^a	 87%	 84%	 72%	 75%

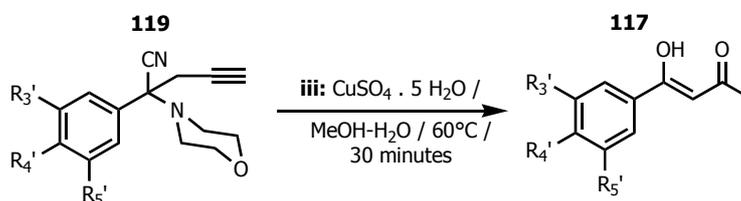
Tableau 12 : Résultats de la transformation ii

^a Rendement après purification par chromatographie sur colonne de silice, transformation en conditions stoechiométriques.

En appliquant ces conditions, nous avons obtenu les intermédiaires propargyliques **119b** à **119e** avec des rendements corrects, supérieurs à 70%. La transformation ii, dans des conditions stoechiométriques, est ainsi efficace pour tous cycles benzéniques testés.

1.3.3 Formation de la 1-phényl-butan-1,3-dione **117**

La dernière transformation de cette séquence réactionnelle est assez originale puisqu'elle fait intervenir des sels de cuivre ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) pour hydrater le groupement propargylique. En effet, le cuivre n'est pas fréquemment décrit dans la littérature pour ce type de transformation, contrairement à d'autres sels inorganiques comme les sels de platine.¹³⁶ La fonction alcyne de l'unité propargylique de **119** est activée par chélation avec le cuivre II et l'addition de deux molécules d'eau conduit aux 1-phényl-butan-1,3-diones **117**. Les résultats obtenus pour cette dernière étape sur les dérivés **119** sont répertoriés dans le **Tableau 13 (Schéma 59)**.


Schéma 59 : Formation de 1-phényl-butan-1,3-diones **117**

Entrées	1	2	3	4
Précurseur	119b	119c	119d	119e
1-phényl-butan-1,3-dione Rendement ^a	117b 50%	117c 64%	117d 44%	117e 40%
Rendement sur les trois étapes	38%	46%	27%	29%

Tableau 13 : Résultats de la transformation iii

^a Rendement après purification par chromatographie sur colonne de silice.

Les résultats obtenus pour la transformation **iii** sont décevants : à part un rendement honorable de 64% pour **117c** (Entrée 2), les 1-phényl-butan-1,3-diones **117b**, **117d** et **117e** ont des rendements compris entre 40 et 50%.

¹³⁶ Baidossi, W. ; Lahav, M. ; Blum, J. ; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 669-672.

Dans le but d'améliorer les rendements de cette transformation, plusieurs essais de conditions expérimentales différentes ont été réalisés, comme la variation du temps de réaction ou de la température, mais des produits secondaires apparaissent toujours au bout de 30 minutes de réaction. Par contre, le précurseur n'est pas totalement consommé, malgré des températures plus élevées ; n'ayant pas obtenu d'amélioration, nous nous sommes intéressés à une technique récente.

- Technique du four à micro-ondes

Le four micro-ondes a fait son apparition en chimie dans les années quatre-vingt et est devenu d'un usage quotidien dix ans plus tard.¹³⁷ Il s'applique à des réactifs présentant une certaine polarité : quand les dipôles sont exposés au champ électromagnétique, ils tournent alternativement dans un sens ou dans l'autre, selon le sens du champ électrique. Les molécules absorbent alors les micro-ondes sous forme d'énergie rotationnelle. Cependant elles ne conservent pas cette énergie et la restituent sous forme de chaleur : c'est le chauffage micro-ondes qui peut atteindre 10°C par seconde. Il est beaucoup plus efficace et homogène que le chauffage traditionnel par bain d'huile, ce qui permet une nette augmentation des rendements et une diminution considérable des temps de réaction. De plus, les énergies des états de transition de la réaction sont abaissées par ce chauffage : les molécules sont plus ordonnées, ce qui correspond à une diminution de l'entropie et donc à une diminution de l'énergie d'activation, la réaction n'en est que plus facile. L'utilisation des micro-ondes entre dans les principes de la chimie verte.¹³⁸ En effet, il est possible de travailler avec des dilutions de réactifs faibles, voire sans solvant si l'un des précurseurs est un liquide. Il est important de noter que la réaction aux micro-ondes marchera d'autant mieux avec un solvant non polaire qu'avec un solvant polaire : ce dernier va interférer avec le champ électromagnétique et donc surchauffer, ce qui va altérer l'efficacité du chauffage micro-onde.

¹³⁷ Loupy, A. ; *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Verlag Gmbh & Co. : Weinheim, **2006**.

¹³⁸ Varma, R. S. ; *Green Chem.*, **1999**, 1(3), 115-125.

Dans les conditions proposées par Mahalingam et Aidhen, la transformation **119** en **117** conduit à un ou plusieurs produits secondaires. Dans le but de favoriser sélectivement la formation du produit 1-phényl-butan-1,3-dione **117**, nous avons testé la technique micro-ondes. Les résultats obtenus sur la transformation **119b** en **117b** sont répertoriés dans le **Tableau 14 (Schéma 60)**.

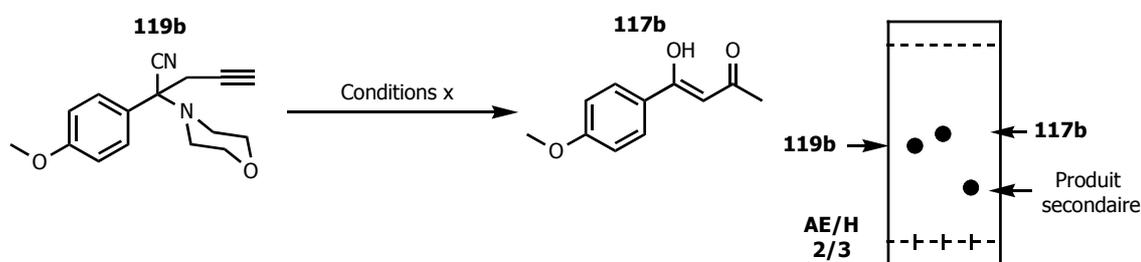


Schéma 60 : Formation de la 1-phényl-butan-1,3-dione **117b**

Entrées	Conditions x	Proportion ^a
1	iii (Schéma 58)	50-50 / rdt (117b)=50%
2	MO ^b : 60°C / P=0,5 bar / MeOH / 5 minutes	50-50
3	MO ^b : 60°C / 0,5 bar / MeOH / 2 minutes	70- ^c
4	MO ^b : 90°C / 0,5 bar / MeOH / 2 minutes	- ^c
5	MO ^b : 60°C / 0,5 bar / MeOH-H ₂ O / 2minutes	- ^c
6	MO ^b : 60°C / 0,5 bar / THF / 2 minutes	Aucune conversion
7	MO ^b : 60°C / 0,5 bar / THF-H ₂ O / 2 minutes	- ^c
8	THF-H ₂ O / 60°C / 30 minutes	- ^c

Tableau 14 : Essais sur la transformation **119b** → **117b**.

^aProportion **117b** - produit secondaire déterminé par RMN ¹H. ^b Réaction réalisée avec un four à micro-ondes Discover®, CEM. ^c Présence de plusieurs produits secondaires.

Par rapport à la méthode de Mahalingam et Aidhen (Entrées 1 et 8), une série d'expériences a été réalisée par micro-ondes (Entrées 2 à 7) : les meilleurs résultats sont obtenus pour les conditions classiques **iii** (Entrée 1) et pour une séquence micro-ondes, à 60°C pendant deux minutes (Entrée 3). Le changement de pression, de température ou même de solvant ne permet pas d'éviter la formation du produit secondaire. Ainsi, malgré ces différents essais, nous n'avons pas amélioré les rendements : l'utilisation d'un four à micro-ondes n'est donc pas adaptée à cette réaction.

1.3.4 Bilan de la formation de 1-phényl-butan-1,3-diones.

Quatre 1-phényl-butan-1,3-diones ont été obtenues avec des rendements allant de 27 à 46% (**Tableau 13**), ce qui est décevant par rapport aux résultats annoncés par Mahalingam et Aidhen.¹³⁴ En effet, les réactions **i** et **ii** se font avec de très bons rendements, pour tout type de substrat (**Tableaux 11** et **12**), mais la transformation **119** en **117** (**iii**) reste l'étape limitante de cette séquence réactionnelle. Malgré cette dernière étape, nous avons synthétisé les 1-phényl-butan-1,3-diones **117b**, **117c**, **117d** et **117e** avec des rendements acceptables. L'obtention de ces molécules permet la poursuite de notre étude, toujours dans l'objectif d'accéder à des sels de 4-méthylflavylium substitués sur le cycle B.

1.4 Accès au motif sel de 4-méthylflavylium

Maintenant que nous avons à notre disposition des motifs C4-C6 différemment substitués sur le cycle benzénique, nous pouvons envisager la formation des sels de 4-méthylflavylium correspondants. Les 1-phényl-butan-1,3-diones **117b** à **117e** ont été engagées dans la réaction de condensation avec un phénol pour former de nouveaux squelettes C6-C4-C6 (**Schéma 52**). Les résultats sont regroupés dans le **Tableau 15**.

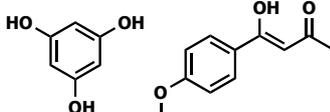
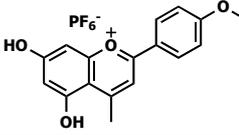
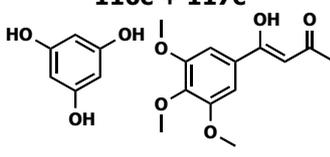
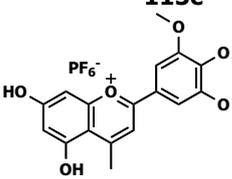
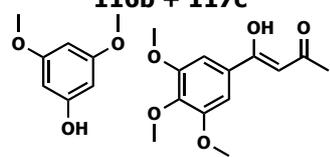
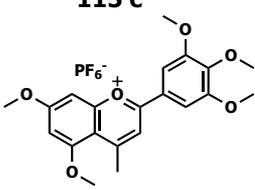
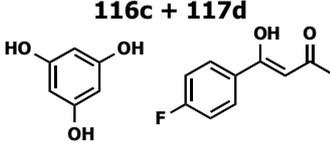
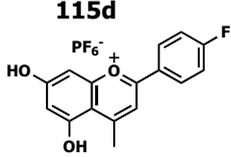
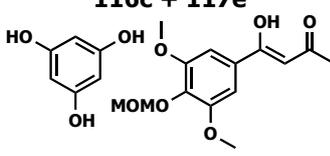
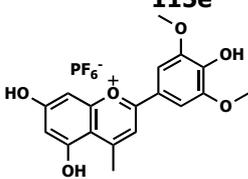
Entrées	Précurseurs engagés	Rendement sel de 4-méthylflavylium ^a
1	116c + 117b 	115b  81%
2	116c + 117c 	115c  quantitatif
3	116b + 117c 	115'c  26%
4	116c + 117d 	115d  57%
5	116c + 117e 	115e  mélange ^b

Tableau 15 : Formation d'une nouvelle série de sels de 4-méthylflavylium.

^a Rendement obtenu après précipitation dans l'éther, filtration et lavages à l'éther. ^b Le groupe protecteur méthoxyméthyle est clivé dans les conditions acides: AcOH / HPF₆

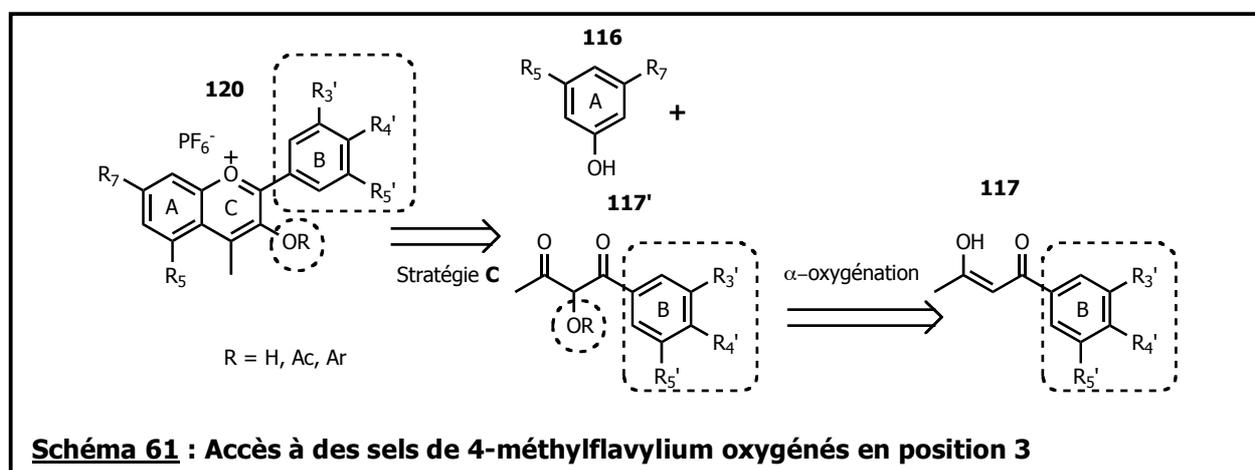
Cinq sels de 4-méthylflavylium, substitués sur le cycle B par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs ont été obtenus avec des rendements assez variés : **115b** et **115c** ont été formés avec plus de 80% de rendement (Entrées 1 et 2) et la condensation du phloroglucinol avec **117d** conduit à un nouveau sel de 4-méthylflavylium **115d**, portant un groupement électroattracteur sur le cycle B (Entrée 4). Par contre, la condensation du 3,5-diméthoxyphénol avec **117c** ne donne qu'en faible quantité le sel **115'c** : il est connu que la présence de méthoxyles déstabilise la structure sel de flavylium. La formation de **115e** est plus difficile : le groupe protecteur méthoxyméthyle est censé être clivé en conditions acides (Entrée

5). Or, nous obtenons un mélange de deux sels de 4-méthylflavylium : **115e** et son homologue protégé en position 4'.

Les quatre sels de 4-méthylflavylium **115b** à **115d** ont été engagés dans la réaction de condensation avec différents benzaldéhydes pour former les 3-déoxy-pyranoanthocyanidines phénoliques correspondantes. Les résultats seront présentés dans le **chapitre D**.

2. Extension de la stratégie C

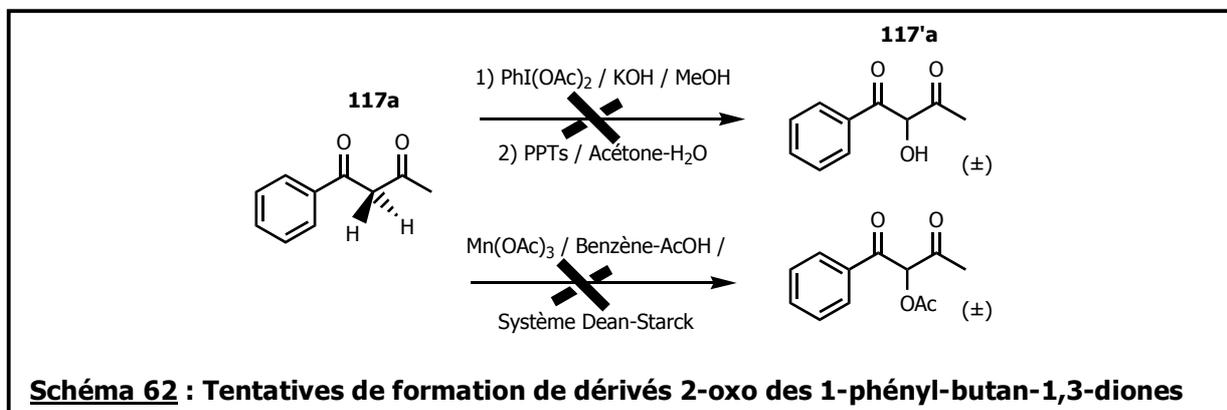
La méthode développée ci-dessus nous permet de former de façon efficace plusieurs sels de 4-méthylflavylium substitués sur le cycle B et portant un hydrogène en position 3. Or, l'un de nos objectifs est la formation de molécules oxygénées sur cette position (**Schéma 61**). Nous avons donc exploité la stratégie C pour accéder à des sels de 4-méthylflavylium **120** ($R_3 = OR$), présentant une fonction hydroxyle ou alcoxyle en position 3 : nous avons donc prospecté les méthodes d' α -oxygénation de 1-phényl-butan-1,3-diones **117**.



2.1 α -oxygénation de la benzoyacétone **117a**

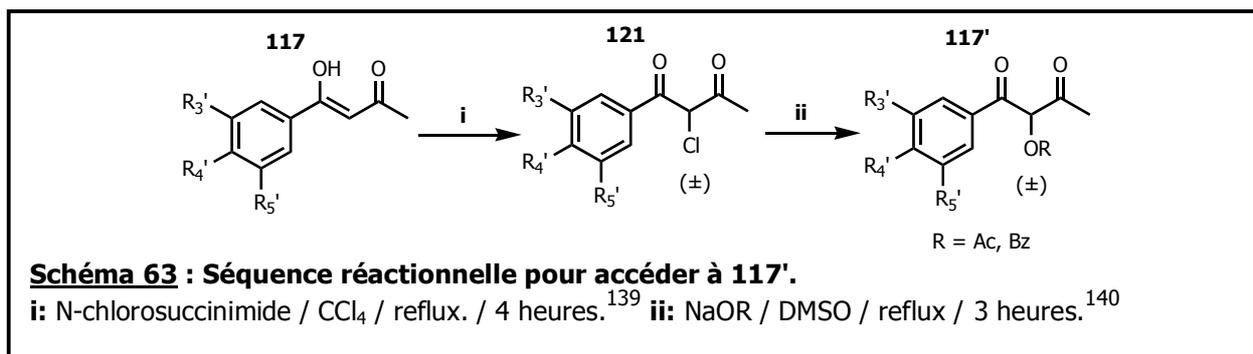
Dans un premier temps, nous avons tenté l' α -oxygénation de **117a** : nous avons testé les conditions de Moriarty *et al.* faisant intervenir l'iode hypervalent, ainsi que celles de Demir *et al.* utilisant le triacétate de manganèse, développées dans le

chapitre B2 (**Schéma 62**).^{118,119,123} Malheureusement, dans aucun cas nous n'avons pu obtenir l' α -O-benzoylacétone **117'a** : la présence d'un second hydrogène labile en alpha des deux carbonyles entraîne des réactions secondaires incontrôlables. Nous obtenons donc un mélange de produits difficilement séparables.



2.2 Alternative pour l'obtention de dérivés 2-oxo des 1-phényl-butan-1,3-diones

L'oxygénation directe sur le motif **117** semblant compromise, nous avons donc envisagé la séquence réactionnelle suggérée par Langer *et al.* en 2006¹³⁹ : elle fait intervenir un intermédiaire halogéné **121**.¹⁴⁰ L'halogène est ensuite substitué par un ester de sodium dans le diméthylsulfoxyde, formant ainsi une 1-phényl-butan-1,3-dione oxygénée en alpha des deux carbonyles de **117'** (**Schéma 63**).



¹³⁹ Ahmed, Z. ; Fischer, C. ; Spannenberg, A. ; Langer, P. ; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4800-4806. Valgimigli, L. ; Brigati, G. ; Pedulli, G. F. ; Dilabio, G. A. ; Mastragostino, M. ; Arbizzani, C. ; Pratt, D. A. ; *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4997-5010.

¹⁴⁰ Roshchupkina, G. I. ; Gatilov, Y. V. ; Rybalova, T. V. ; Reznikov, V. A. ; *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1765-1773.

2.2.1 α -chloration de **117**

Dans un premier temps, les conditions **i** décrites par Roshchupkina *et al.* ont été testées sur la benzoylacétone **117a** et la 1-phényl-butan-1,3-dione plus substituée **117c**, les résultats apparaissent dans le **Tableau 15 (Schéma 64)**.¹⁴⁰

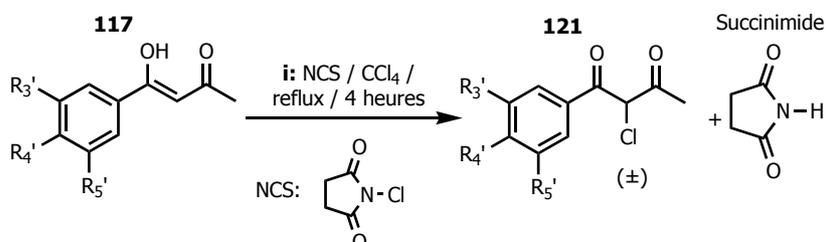


Schéma 64 : α -chloration de **117** par le N-chlorosuccinimide (NCS) en **121**.¹⁴⁰

Entrées	Précurseur	Intermédiaire chloré : rdt
1	117a 	121a 65% ^a
2	117c 	121c 84% ^b

Tableau 15 : Résultats d' α -chloration de 1,3-dicétones **117**.¹⁴⁰

^a Rendement du brut réactionnel après filtration et séchage sous pression réduite.

^b Rendement après purification par chromatographie sur colonne de silice.

La formation de la 3-chloro-benzoylacétone **121a** est délicate : bien qu'un seul produit se forme au cours de la réaction (suivi par chromatographie sur couche mince), nous avons observé sa dégradation lors de sa purification par chromatographie sur colonne de silice. Nous avons donc envisagé de ne pas purifier la 3-chloro-benzoylacétone. Il est important de noter que la réaction se fait en conditions stoechiométriques et que le succinimide, produit secondaire, précipite dans le tétrachlorure de carbone : le brut réactionnel ne devrait présenter que la molécule **121a**. Cette hypothèse a été vérifiée par spectroscopie RMN qui indique la présence seule du produit **121a**. Nous avons donc travaillé directement sur le brut réactionnel de la transformation **i**. En revanche, l'intermédiaire chloré **121c** est

obtenu, après purification, avec un bon rendement de 84%, ce qui valide la méthode d' α -chloration de Roshchupkina *et al.* pour des motifs substitués sur le cycle benzénique.

2.2.2 α -oxygénation de **121a**

Une fois ces intermédiaires chlorés obtenus, nous avons engagé le brut **121a** dans la réaction d' α -oxygénation dans les conditions **ii**¹³⁹ : l'halogène subit une substitution nucléophile par l'acétate de sodium ou le benzoate de sodium pour former les 2-*O*-1-phényl-butan-1,3-diones correspondantes. Les résultats sont regroupés dans le **Tableau 17 (Schéma 65)**.

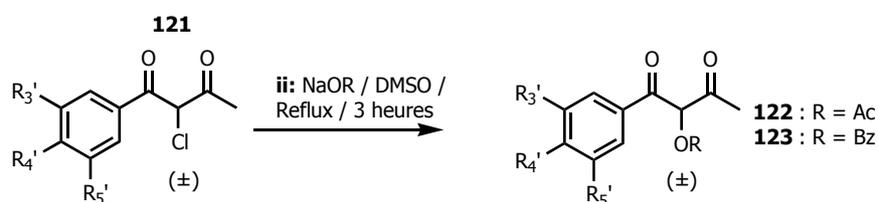


Schéma 65 : α -oxygénation de **121**.¹³⁹

Entrées	Précurseurs	α - <i>O</i> -1-phényl-butan-1,3-dione : rendement ^a
1	121a + NaOAc	 45%
2	121a + NaOBz	 Traces ^b

Tableau 17 : Résultats de la transformation **ii** sur **121a**.

^a Rendement après purification par chromatographie sur colonne de silice.

^b Traces observées parmi un mélange de produits

La 2-acétoxy-1-phényl-butan-1,3-dione **122** est obtenue avec un rendement de 45%, mais la 2-benzoyloxy-1-phényl-butan-1,3-dione **123** se forme avec d'autres produits. Ces résultats sont moins bons que ceux annoncés par Langer *et al.* (72%),

mais nous avons, par cette méthode, à notre disposition une α -*O*-butan-1-phényl-1,3-dione **117'**, l'un des précurseurs de sels de 4-méthylflavylium oxygénés en position 3.

2.3 Formation de sels de 4-méthylflavylium oxygénés en position 3

Nous avons engagé la 2-acétoxy-1-phényl-butan-1,3-dione **122**, ainsi que le mélange résultant de la transformation **121a** en **123**, dans l'étape de condensation avec le 3,5-diméthoxyphénol **116b**, les résultats apparaissent dans le **Tableau 18** (**Schéma 66**). Malheureusement, nous n'avons pas obtenu les sels acylés de 4-méthylflavylium (R = Ac ou Bz), ni les sels de 3-hydroxy-4-méthylflavylium (R = H), issus de l'hydrolyse des esters.

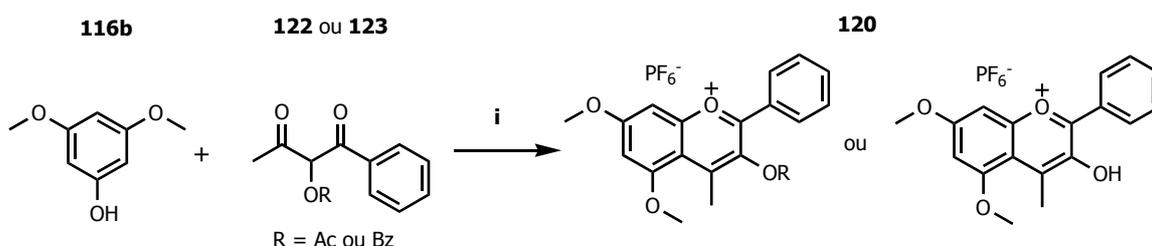


Schéma 66 : Condensation en milieu acide de **122** ou **123** avec un phénol.

i: AcOH / HPF₆ / TA / 24 heures.

Entrées	Précurseurs	Sels de 3- <i>O</i> -4-méthylflavylium
1	116b + 122	^a —
2	116b + mélange 123	^a —

Tableau 18 : Résultats de la condensation entre **116b** et **122** ou **123**

^a Aucune trace n'est observée.

On sait que l'obtention d'un sel de 4-méthylflavylium dans les conditions **i** est caractérisée par la coloration du milieu réactionnel, suivie de la formation d'un précipité. Après filtration et différents lavages au diéther, le sel de 4-méthylflavylium est récupéré sous forme de poudre colorée. Dans le cas des deux transformations présentées dans le **Schéma 66** nous n'avons observé ni coloration, ni précipitation et nous avons obtenu après filtration un solide blanc. De plus la

caractérisation par RMN du proton ne montre aucun signal mis à part celui du solvant. Pour expliquer ces résultats, nous proposons deux hypothèses.

- La première consiste en l'hydratation du sel de 3-hydroxy-4-méthylflavylium en position 2, la présence d'un hydroxyle en position 3 conduit à la rupture du squelette C6-C3-C6. Ce phénomène a été décrit pour les anthocyanidines (**Schéma 67a**).⁷²
- La deuxième hypothèse est basée sur l'hydrolyse de l'ester au niveau des 2-*O*-butan-1-phényl-1,3-diones **122** et **123**, conduisant à la 2-hydroxy-1-phényl-butan-1,3-dione **117a'**. Cette espèce est en équilibre avec différentes formes énoliques, dont certaines présentent une fonction 1,2-dicétone instable (**Schéma 67b**), la dégradation empêche ainsi toute réaction de condensation. Il ne reste alors, dans le milieu, que des espèces sous forme non cationique, solubles dans le diéthyléther qui sont éliminés au cours des lavages. La seconde hypothèse est celle qui explique le mieux l'absence de coloration, précipitation et de tout produit sur le spectre RMN.

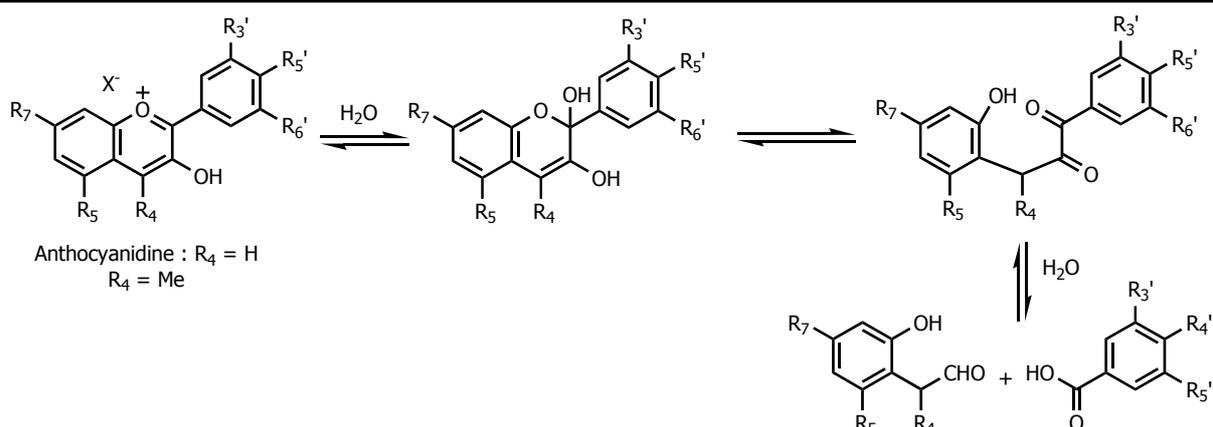


Schéma 67a : Instabilité des structures flavylium hydroxylées en position 3

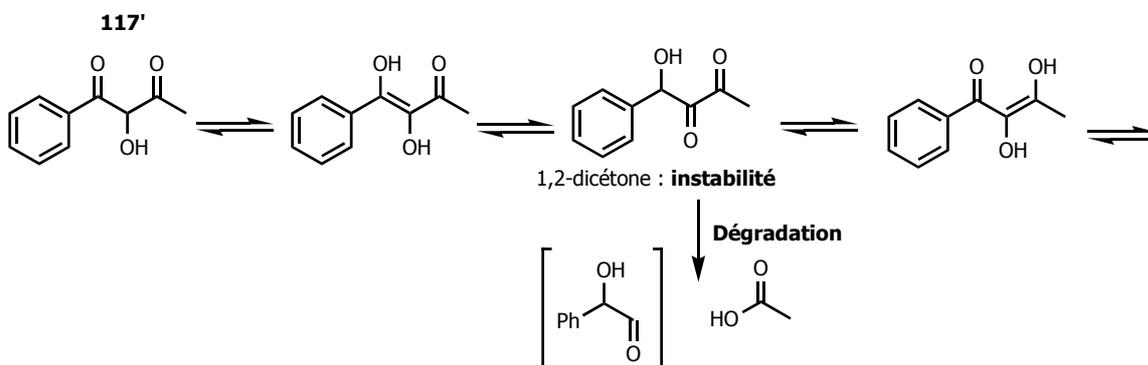


Schéma 67b : Instabilité de la 2-hydroxy-1-phényl-butan-1,3-dione 117'

2.4 Alternative pour accéder à des sels de 4-méthylflavylium **120**

Dans le but d'accéder à des sels de 4-méthylflavylium **120** stables, nous nous sommes intéressés à une autre fonction ester, plus résistante aux conditions acides : le 3,4,5-triméthoxybenzoate de sodium qui est un dérivé de l'acide gallique, motif fréquemment rencontré chez les molécules d'origine végétale. Dans un premier temps, l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque **124** est préparé par perméthylation de l'acide gallique (**Schéma 68a**).¹⁴¹ Puis le 3,4,5-triméthoxybenzoate de sodium est formé *in situ* et réagit directement avec la 2-chloro-1-phényl-butan-1,3-dione **121a** par substitution nucléophile, pour conduire à la 2-(3,4,5-triméthoxybenzoate)-1-butan-phényl-1,3-dione **125** (**Schéma 68b**).

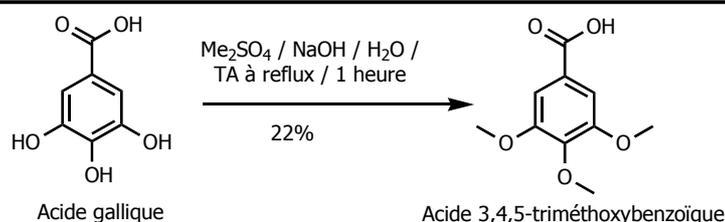


Schéma 68a : Perméthylation de l'acide gallique en acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque.¹⁴¹

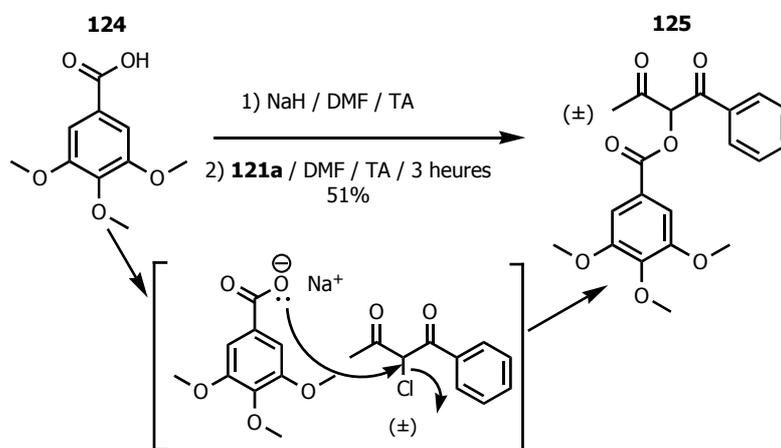


Schéma 68b : Formation de la 2-O-1,3-dicétone **125**

Le produit **125** est formé avec un rendement de 51%. Il est ensuite engagé dans l'étape de condensation avec un phénol pour accéder au sel de 4-méthylflavylium correspondant, les résultats sont regroupés dans le **Tableau 19**.

¹⁴¹ Li, X. ; Li, Y. ; Xu, W. ; *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1287-1293.

Entrées	Précurseurs	Sel de 4-méthylflavylium : rendement ^a
1	116b + 125 	120b 15%
2	116c + 125 	120c 24%

Tableau 19 : Formation de sels de 3-(3'',4'',5''-triméthoxybenzoate)- 4-méthylflavylium.

^a Rendement après filtration, lavages au diéthyléther et séchage sous pression réduite.

Nous avons obtenu deux sels de 4-méthylflavylium oxygénés en position 3 avec des rendements faibles de 15% pour **120b** et 24% pour **120c**. Néanmoins, la fonction ester choisie résiste en partie aux conditions acides de la réaction et nous avons réussi à synthétiser la structure sel de 4-méthylflavylium acylé en position 3. **120c** a été engagé dans la réaction de condensation avec un benzaldéhyde pour former la pyranoanthocyanidine phénolique correspondante. Les résultats seront indiqués dans le **chapitre D** qui suit.

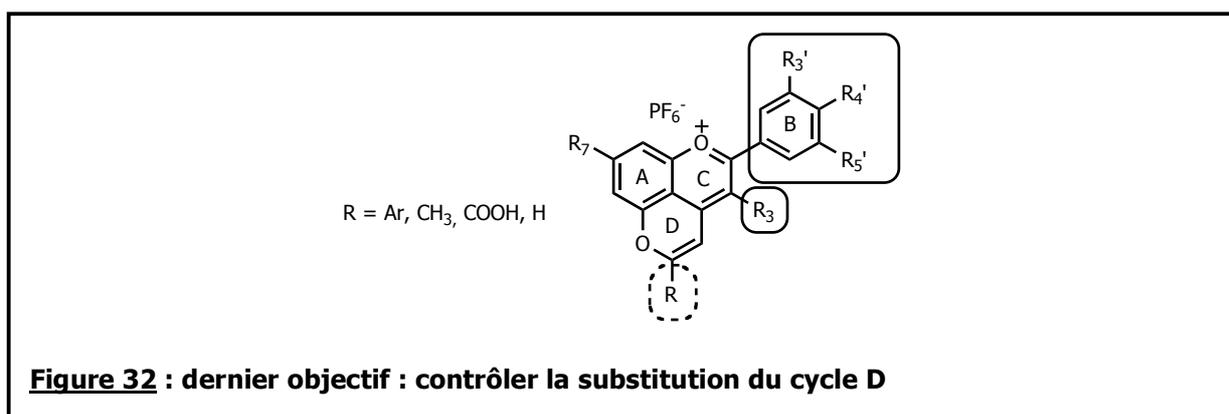
2.5 Perspectives

Maintenant que nous avons déterminé les conditions adéquates pour l'obtention de sels de 4-méthylflavylium oxygénés en position 3, il reste à développer cette méthode sur les 1-phényl-butan-1,3-diones **117b** à **117e** pour obtenir une grande diversité de structures. Ainsi, l'accès à des sels de 4-méthylflavylium acylés en position 3 et substitués sur le cycle B serait validé avec la stratégie C.

Le **chapitre D** est consacré à l'accès aux motifs pyranoanthocyanidiques **101**, ainsi qu'à l'étude de la dernière étape de condensation.

D. Accès au motif pyranoanthocyanidine

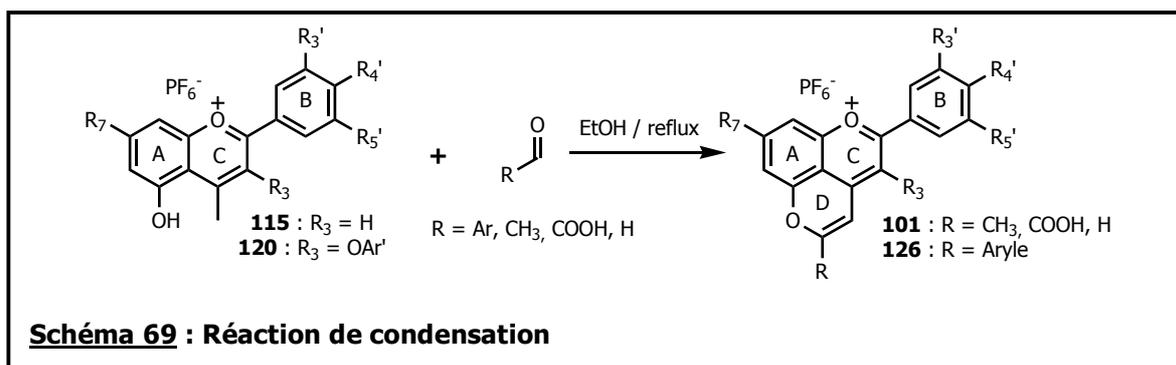
Dans les chapitres précédents, nous nous sommes principalement intéressés à l'obtention des motifs flavones ou flavonols et sels de 4-méthylflavylium. Toutes ces structures interviennent en tant qu'intermédiaires de la séquence réactionnelle permettant d'accéder aux 3-déoxy-pyranoanthocyanidines ou aux pyranoanthocyanidines de type **101** (**Schéma 34**). Nous avons réussi, grâce à la stratégie C, à synthétiser des sels de 4-méthylflavylium qui présentent une diversité au niveau de la substitution du cycle B, ainsi que la possibilité d'être acylés ou non en position 3 : ce sont les intermédiaires de choix pour accéder aux structures **101**. Pour atteindre tous les objectifs présentés dans le **chapitre A (Figure 28)**, un dernier site doit encore être contrôlé, c'est la substitution du cycle D (**Figure 32**).



1. Formation du cycle D et substitution

1.1 Présentation de la stratégie

Pour former les motifs pyranoanthocyanidines phénoliques **126**, Roehri-Stoeckel *et al.* ont condensé le *p*-diméthylaminobenzaldéhyde avec des sels de 4-méthylflavylium dans l'éthanol à reflux. D'après leurs résultats et l'hypothèse mécanistique proposée, (**Schémas 31a et 31b**) tout type d'aldéhyde peut être condensé (**Schéma 68**).¹⁰⁶ Cette voie a donc été explorée avec les sels de 4-méthylflavylium synthétisés, selon la description donnée dans le chapitre précédent, pour former les 3-déoxy-pyranoanthocyanidines et pyranoanthocyanidines phénoliques **126** correspondantes.

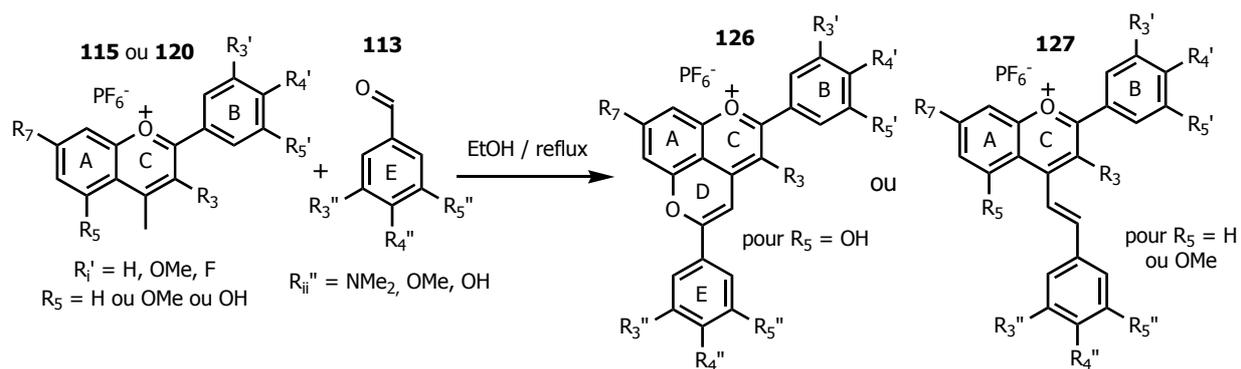


1.2 Première application de la stratégie

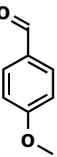
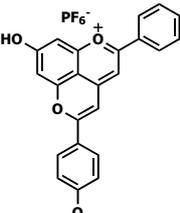
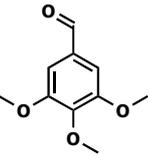
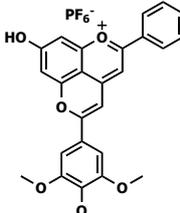
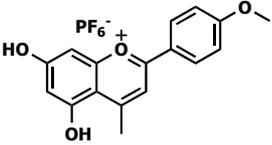
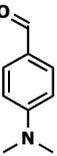
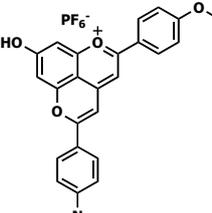
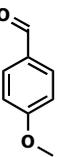
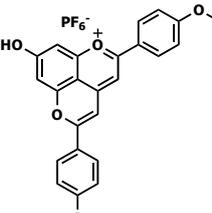
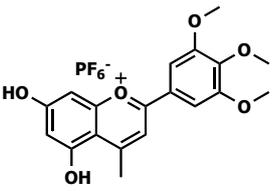
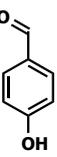
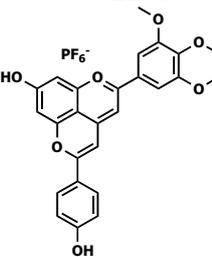
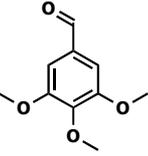
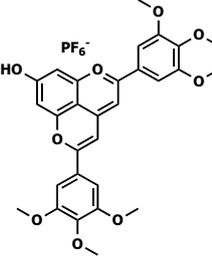
1.2.1 Synthèse de produits condensés

Les premiers résultats ont été décrits dans le **chapitre A**, plusieurs produits condensés ont été obtenus avec des rendements satisfaisants : la condensation des sels de 4-méthylflavylium **95a**, **95d**, **95'a** et **95'b** ont donné les produits ouverts **98a**, **98d**, **98'a** et **98'b**. De même, les sels **95b**, **95c** et **95'c** ont conduit aux dérivés pyranoanthocyanes **94b**, **94c** et **94'c**. Suite à ces premiers résultats, nous avons engagé les sels de 4-méthylflavylium **95b**, **95d**, **115a**, **115b** à **115d** et **120c**, synthétisés par la stratégie C, dans l'étape de condensation avec plusieurs aldéhydes.

Dans un premier temps, nous avons sélectionné des benzaldéhydes présentant la même réactivité que le *p*-diméthylaminobenzaldéhyde, c'est-à-dire portant un ou plusieurs groupements électrodonneurs. Les résultats sont regroupés dans le **Tableau 20 (Schéma 70)**.


Schéma 70 : Condensation d'un sel de 4-méthylflavylium avec un benzaldéhyde

Entrées	Sel de 4-méthylflavylium	Benzaldéhyde	Produit condensé: Rendement ^a	Couleur de la poudre et ϵ (en $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) ^b
1	115a 	113c 	127a^c 90% ^d	Pourpre
2	115a	113g 	127b^b 72% ^d	Violet
3	95d 	113h 	127c 81% ^d	Brun $\epsilon = 40200$
4	95b 	113h	126a 75% ^c	Pourpre $\epsilon = 10500$

5	95b	113b 	126b  80%	Rouge $\epsilon = 21810$
6	95b	113c 	126c  79%	Bordeaux $\epsilon = 11700$
7	115b 	113i 	126d  83%	Vert
8	115b	113b 	126e  77%	Rouge
9	115c 	113h 	126f  65%	Rouge $\epsilon = 39000$
10	115c	113c 	126g  52%	Rouge $\epsilon = 19800$

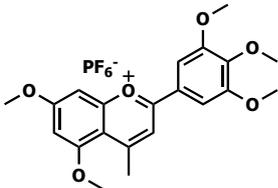
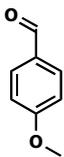
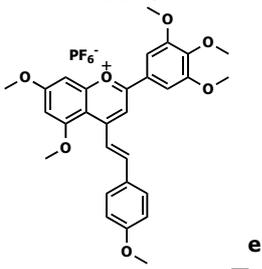
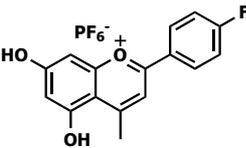
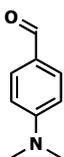
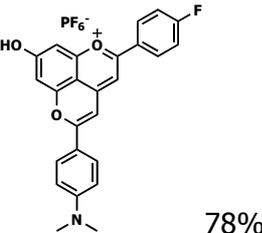
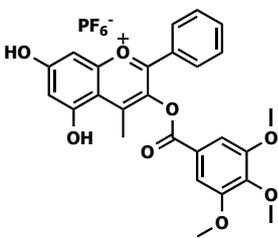
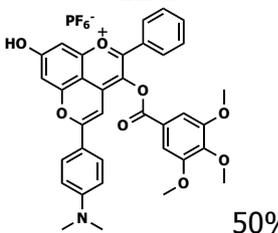
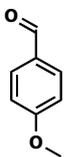
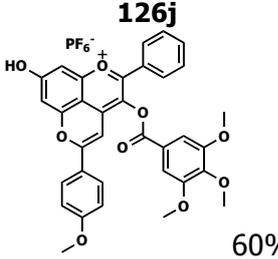
11	115'c 	113b 	127d 	/
12	115d 	113i 	126h 	Rouge $\epsilon = 12000$
13	120c 	113i 	126i 	Violet $\epsilon = 55200$
14	120c 	113b 	126j 	Rouge $\epsilon = 18100$

Tableau 20 : Condensation de sels de 4-méthylflavylium avec des benzaldéhydes.

^a Rendement après filtration, lavages au diéthyléther et séchage sous pression réduite. ^b Coefficient d'absorption molaire ϵ pour la longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption, déterminée d'après la loi de Beer-Lambert, pour des concentrations de $20 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. ^c Molécule synthétisée par Stefan Chassaing.¹⁴² ^d Produit de conformation *anti* interprétée par analyse du spectre RMN NOESY. ^e Conversion incomplète.

- La condensation d'un benzaldéhyde portant un ou plusieurs groupes électrodonneurs est efficace pour la formation de produits condensés ouverts **127** (Entrées 1,2,3), de 3-déoxypyrananthocyanidines phénoliques (Entrées 4 à 10 et 12) et de pyrananthocyanidines phénoliques (Entrées 13 et 14).¹⁴² Seule la

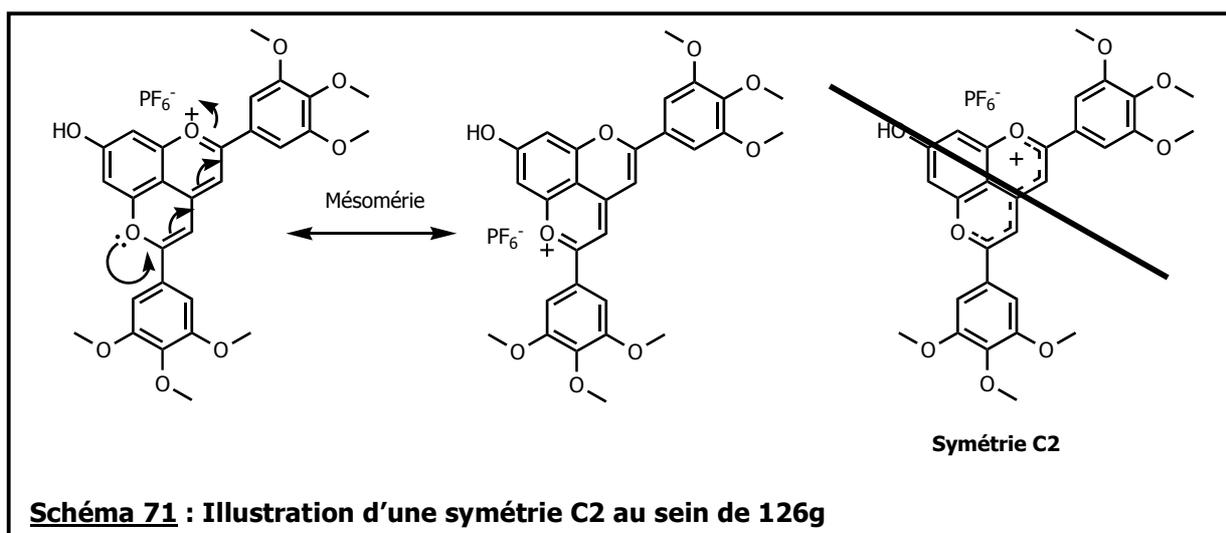
¹⁴² Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, **2006**, Strasbourg I, pp 212-221.

conversion de **115'c** ne donne pas un résultat satisfaisant, avec un mélange de **115'c** et de **127d** (Entrée 11).

- L'obtention des molécules **126i** et **126j** valide la stratégie pour l'accès à des pyranoanthocyanidines phénoliques : motifs acylés en position 3 (Entrées 13 et 14).

- Outre la formation de plusieurs produits condensés avec une diversité au niveau des cycles B et E, quelques molécules originales ont été synthétisées.

Les deux 3-déoxy-pyranoanthocyanidines phénoliques **126e** et **126g** (Entrées 8 et 10) portent les mêmes substituants sur les cycles B et E. Par délocalisation des électrons, on remarque une symétrie de type C2 au sein de la molécule (**Schéma 71**), ce qui est confirmé par la spectrométrie RMN du proton, où les signaux représentent les protons équivalents sous forme de cinq singulets pour la molécule **126g**.



La molécule **126h** est une 3-déoxy-pyranoanthocyanidine phénolique substituée par un groupement électroattracteur halogéné. A Part l'atome de brome chez les produits naturels marins, ce type de groupement n'est pas fréquemment rencontré chez les molécules naturelles. Cependant, les composés organofluorés sont, quant à eux, connus pour présenter certaines activités biologiques¹⁴³ : ils peuvent jouer un rôle

¹⁴³ Banks, R. E. ; Smart, B. E. ; Tatlow, J. C. ; *Organofluorine Chemistry : Principle and Commercial Applications* ; Plenum Press : New-York, **1994**. Banks, R. E. ; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications* ; Ellis Horwood Ltd : Chichester, **1979**.

dans la synthèse d'inhibiteurs ou de substrats analogues de certaines enzymes.¹⁴⁴ De plus, l'atome de fluor, en raison de ses propriétés chimiques et physiques (petite taille, électronégativité...), est souvent utilisé pour remplacer un atome d'hydrogène et modifier les propriétés de la molécule et donc sa réactivité.¹⁴⁵

1.2.2 Propriétés physico-chimiques des produits condensés

- Pouvoir colorant

Les produits condensés obtenus lors de cette étude sont des analogues de pigments du vin rouge, qui, en fonction des substituants de chaque molécule, vont avoir des propriétés physico-chimiques différentes. Dans le **Tableau 20** et à titre d'exemple, la couleur à l'état solide de chaque produit est indiquée ainsi que, pour la plupart d'entre-eux, le coefficient d'absorption molaire ϵ .

Cette valeur est calculée grâce à la loi de Beer-Lambert, qui donne la perte d'intensité d'un faisceau lumineux monochromatique traversant une épaisseur finie de substance (**Figure 33**).

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l$$

Figure 33 : Loi de Beer-Lambert

A = Absorbance. ϵ = Coefficient d'absorption molaire ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$). **c** = Concentration en $mol \cdot L^{-1}$. **l** = Trajet optique (cm).

Le coefficient d'absorption molaire ϵ correspond à l'absorbance pour une concentration molaire définie et un trajet optique de 1 cm : il permet la comparaison du pouvoir « absorbant », à longueur d'onde donnée, des molécules, ici des colorants. Les coefficients d'absorption molaire mesurés pour les sels de 4-méthylflavylium sont compris entre 20000 et 30000 $M^{-1} \cdot cm^{-1}$. En ce qui concerne les produits condensés synthétisés ci-dessus (**Tableau 20**), leurs coefficients se situent

¹⁴⁴ Meyer, O. ; Grosdemange-Billiard, C. ; Tritsch, D. ; Rohmer, M. ; *Tet. Lett.*, **2007**, 48, 711-714. Schirlin, D. ; Baltzer, S. ; Altenburger, J. M. ; Tarnus, C. ; Remy, J. M. ; *Tetrahedron*, **1996**, 52(1), 305-318.

¹⁴⁵ Seebach, D. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 1320-1367. Wang, Y. ; Burton, D. J. ; *Tet. Lett.*, **2006**, 47, 9279-9281.

entre 10500 et 55200 M⁻¹.cm⁻¹. Les groupements hétéroatomiques sont appelés auxochromes. Ce sont des groupes saturés comportant des doublets libres qui, quand ils sont reliés à un chromophore, modifient à la fois la longueur d'onde et l'intensité d'absorption. C'est pourquoi, selon la substitution des produits **101**, le maximum de valeur des coefficients d'absorption molaire se situent dans le domaine 370 à 700 nm. Ces valeurs sont très révélatrices du pouvoir colorant des molécules **126** qui sont ainsi des pigments vraiment intéressants.

- Stabilité des pigments **101** et **126**

Depuis les années quatre-vingt, la chimie des anthocyanes s'est énormément développée. Les raisons en sont nombreuses, et l'une d'entre-elles est leur étonnant pouvoir de coloration. Les dérivés du squelette flavylum ont donc été étudiés en vue d'une utilisation industrielle, par exemple en tant que colorants alimentaires : les anthocyanes sont consommées par l'être humain, quotidiennement dans son alimentation, sans être néfastes pour sa santé, bien au contraire. Elles sont solubles en milieu aqueux, ce qui facilite leur incorporation dans les produits alimentaires.¹⁴⁶ Mais, elles présentent également des inconvénients, comme leur instabilité chimique en solution aqueuse à pH supérieur à 3 (**Schéma 20**)^{67,68} et leur décoloration par action du dioxyde de soufre.¹⁴⁷ Ce réactif est souvent utilisé en tant que conservateur dans un grand nombre de produits alimentaires, notamment les jus de fruits et le vin.¹⁴⁸

Des travaux réalisés dans les années soixante, par Jurd et Timberlake *et al.*, montrent que le dioxyde de soufre, sous forme d'hydrogénosulfite de sodium (NaHSO₃) s'additionne en position 2 et/ou 4 d'un sel de flavylum,^{153,149} le produit formé **128** est incolore (**Schéma 72**).¹⁵⁰ Cette décoloration se fait d'autant mieux à pH 3, mais est réversible par acidification.

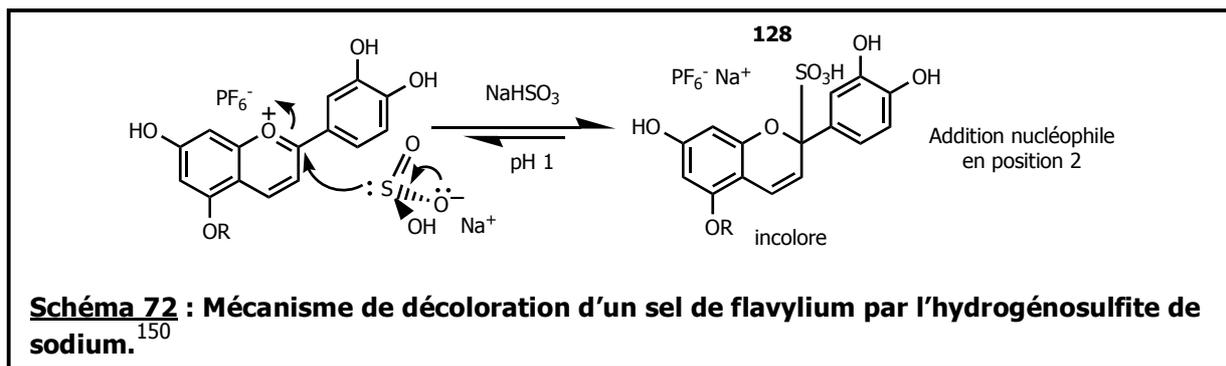
¹⁴⁶ Mazza, G. ; Brouillard, R. ; *J. Agric. Food. Chem.*, **1987**, 35, 422-426.

¹⁴⁷ Timberlake, C. F. ; Bridle, P. ; *J. Sci. Food Agric.*, **1967**, 18, 479-485.

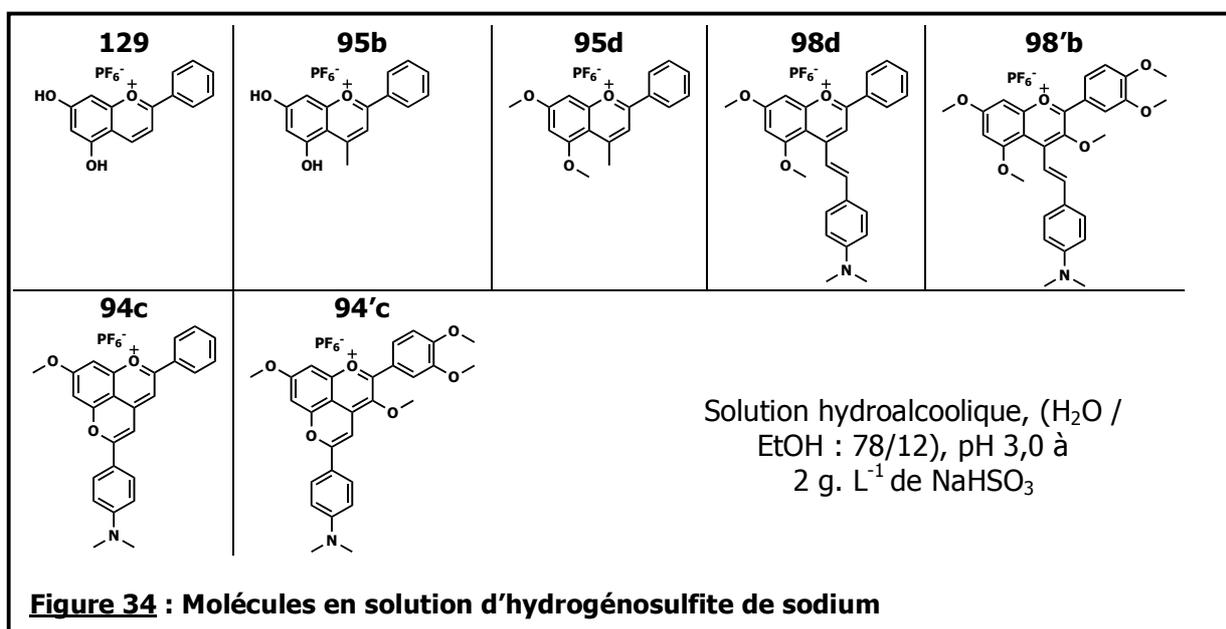
¹⁴⁸ Bakker, J. ; Timberlake, C. F. ; *J. Agric. Food. Chem.*, **1997**, 45, 35-43.

¹⁴⁹ Jurd, L. ; *J. Food. Sci.*, **1964**, 29, 16-19.

¹⁵⁰ Brouillard, R. ; El Hage Chahine, J. M. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5375-5378.



Lorsque le sel de flavylum est substitué en position 4 par un groupement alkyle ou aryle, il est plus stable : les vitisines A et B sont connues pour résister à un milieu contenant des sulfites.¹⁴⁸ Dans le cas des produits condensés, synthétisés dans cette étude, certains d'entre eux ont été mis dans une solution de bisulfite de sodium et ont révélé une remarquable résistance à la décoloration (**Figure 34**) : ce sont les pigments **94c** et **94'c**, les produits condensés **98d** et **98'b** et les sels de 4-méthylflavylum **95b** et **95d** ; contrairement au sel de flavylum **129** qui se décolore instantanément.

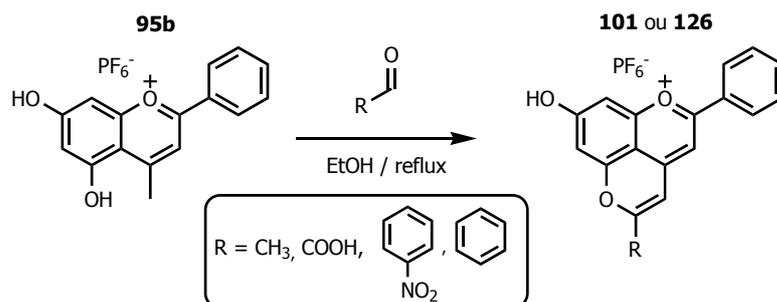


1.3 Seconde application de la stratégie

1.3.1 Tentative d'accès à de nouveaux pigments

Maintenant que nous avons obtenu des 3-déoxy-pyranoanthocyanidines et des pyranoanthocyanidines phénoliques **126** avec des cycles E substitués par un ou plusieurs groupements électrodonneurs, nous souhaitons accéder à de nouveaux motifs au laboratoire. Pour cela, nous avons engagé des sels de 4-méthylflavylium synthétisés, dans des réactions de condensation avec d'autres aldéhydes. D'après le mécanisme de réaction proposé par Roehri-Stoeckel *et al.* (**Schémas 31a et 31b**), il nous est possible de condenser tout type d'aldéhyde : l'hypothèse mécanistique retenue jusqu'à maintenant étant fondée sur la nucléophilie de la base conjuguée du sel de 4-méthylflavylium et l'électrophilie de l'aldéhyde : on peut considérer que plus ce dernier sera électrophile, plus la réaction sera efficace.

Dans un premier temps, nous avons testé des benzaldéhydes portant un groupement électroattracteur et le benzaldéhyde lui-même, ainsi que la condensation de **95b** avec des aldéhydes non aromatiques comme l'acétaldéhyde ou l'acide glyoxylique qui permettraient de donner des substitutions du cycle D trouvées chez les molécules naturelles (Vitisine A et Vitisine B) (**Schéma 24**), les résultats apparaissent dans le **Tableau 21 (Schéma 73)**.


Schéma 73 : Autres expériences de condensation

Entrées	Aldéhyde	Produit condensé : rdt
1		 a
2		 a
3	 Acétaldéhyde	 b
4	 Acide glyoxylique	 a

Tableau 21 : Résultats de la condensation de 95b avec quatre aldéhydes.

^a Aucune conversion même après 92 heures d'agitation à reflux. ^b Conversion faible même après 92 heures d'agitation à reflux.

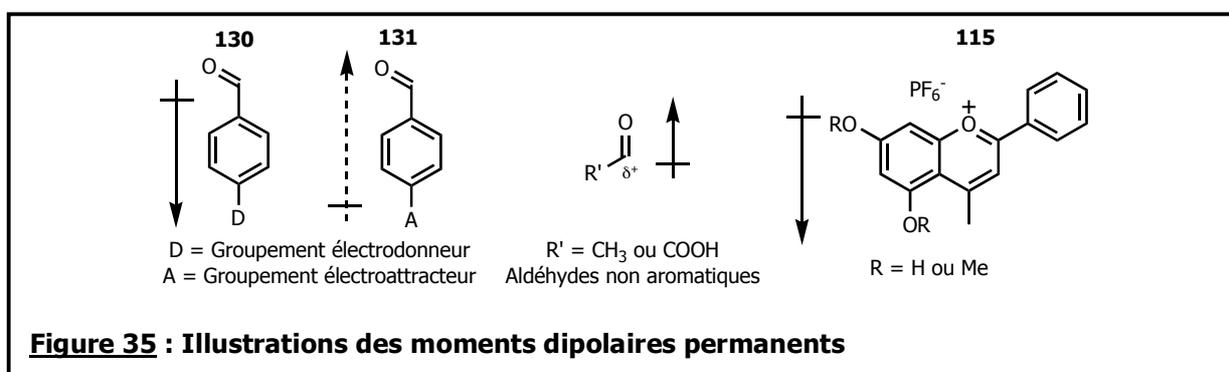
A notre grand étonnement, aucune des transformations tentées n'a été fructueuse : mise à part une faible conversion observée de **95b** avec l'acétaldéhyde (Entrée 3), les réactions avec le benzaldéhyde, le 4-nitrobenzaléhyde et l'acide glyoxylique (hydraté) ont échoué. Ces résultats sont surprenants puisque tous ces aldéhydes sont plus électrophiles que les benzaldéhydes substitués par un ou plusieurs groupes électrodonneurs. Or, l'hypothèse mécanistique proposée par Roehri-Stoeckel *et al.* est fondée sur un principe électronique d'addition nucléophile.¹⁰⁶

On peut alors s'interroger sur le mécanisme réel de la condensation entre un sel de 4-méthylflavylium et un aldéhyde.

1.3.2 Réflexion sur le mécanisme de condensation

- Observations

Ce qui semble poser problème lors des transformations présentées en **Schéma 73**, c'est la nature de l'aldéhyde engagé dans la condensation. Entre les benzaldéhydes **130** (un ou plusieurs groupements électrodonneurs) et les autres aldéhydes (**131** pour un benzaldéhyde avec un groupement électroattracteur), la différence réside dans le caractère électrophile du carbonyle, mais aussi dans leurs moments dipolaires permanents (**Figure 35**) : ceux de **130** et de **115** sont compatibles pour favoriser la réaction de condensation, ce qui n'est pas le cas d'un benzaldéhyde de type **131**. L'acétaldéhyde et l'acide glyoxylique ont des moments dipolaires qui sont également en concordance avec celui de **115** pour former la 3-déoxy-pyranoanthocyanidine correspondante, par contre ils ne sont pas aromatiques.



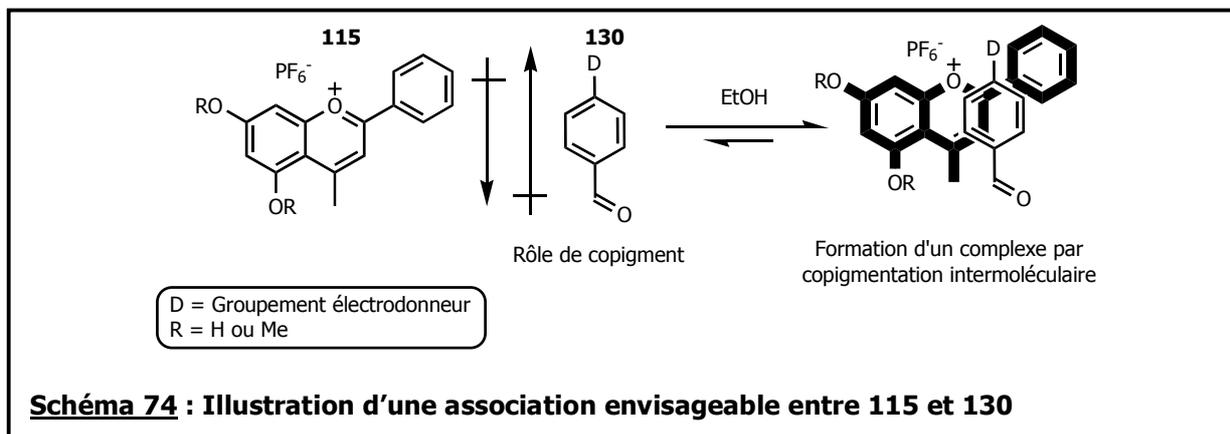
Un sel de 4-méthylflavylium **115** est un chromophore plan, un benzaldéhyde est une molécule aromatique, ces deux espèces rappellent les protagonistes de la copigmentation, que sont les anthocyanes et les acides cinnamiques.^{66,69} Il est donc possible que ces deux structures s'associent par π -stacking et forment un complexe stable (**Schéma 74**).

- Hypothèse

D'après les résultats et observations ci-dessus, deux critères concernant l'aldéhyde paraissent nécessaires à la condensation:

- Compatibilité optimale des moments dipolaires des deux espèces.
- Présence d'un cycle aromatique riche en électrons (le substrat optimal est un benzaldéhyde avec au moins un groupement électrodonneur en *para*).

A partir de ces critères, nous pouvons envisager un mécanisme dirigé par différentes interactions non-covalentes, en supposant que le benzaldéhyde **130** joue le rôle de copigment et interagit avec **115**, par des interactions de type π -stacking. L'association des deux espèces se fait alors selon l'orientation des moments dipolaires (**Schéma 74**).



Afin de mesurer la valeur de cette hypothèse, nous avons décidé d'étudier le dit mécanisme par un screening d'expériences et aussi des calculs assistés par ordinateur.

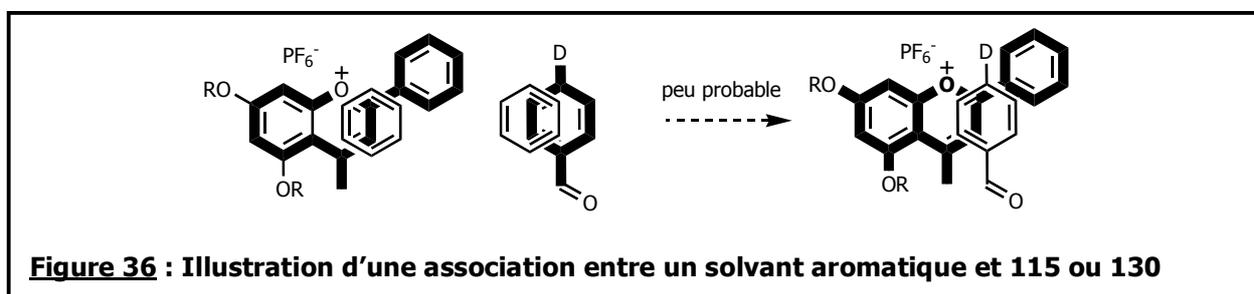
2. Etude sur le mécanisme de condensation.

2.1 Screening de molécules et de solvants

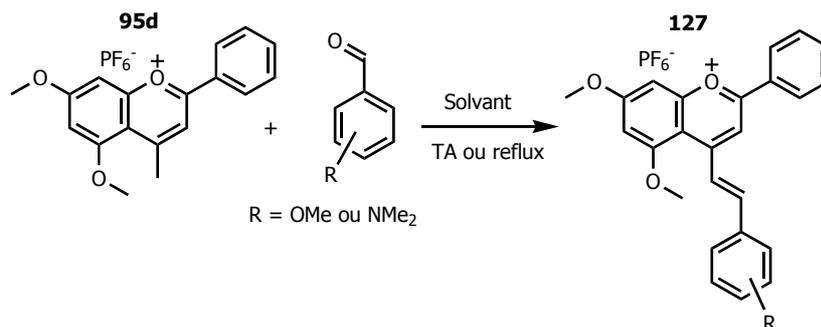
D'après les résultats obtenus dans ce chapitre et présentés dans les **Tableaux 20** et **21**, il apparaît clairement que la transformation du sel de 4-méthylflavylium en 3-déoxy-pyranoanthocyane est dépendante de l'aldéhyde : soit la conversion est complète, soit aucune conversion n'est observée. Dans aucun cas, la réaction ne

s'arrête à l'intermédiaire **127**. Ainsi, il semble que l'étape déterminante soit la formation de la liaison carbone - carbone entre **115** et le carbonyle de l'aldéhyde, conduisant directement à **127**. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous avons réalisé une série de réactions, dans plusieurs solvants, entre le sel de 4-méthylflavylium **95d** et différents benzaldéhydes pour obtenir le produit condensé ouvert **127** correspondant. Les benzaldéhydes modèles sont l'anisaldéhyde **132** et le nitrobenzaldéhyde **133**. Les expériences ont été testées sur les différents isomères *ortho*, *mé*ta et *para*, pour tenter de déterminer une relation structure-réactivité des benzaldéhydes.

Notre proposition de mécanisme est fondée sur une interaction de type π -stacking entre **115** et **130**, avec minimisation des interactions dipolaires. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons testé des solvants de nature différente : l'éthanol étant le solvant modèle, protique polaire, nous avons choisi un solvant aprotique polaire (l'acétonitrile) et des solvants aprotiques, moins polaires (le tétrahydrofurane et le dichlorométhane). De plus, principalement pour vérifier la formation du complexe par copigmentation intermoléculaire, nous avons testé un solvant aromatique aprotique apolaire (le benzène) et un solvant aromatique aprotique polaire (le chlorobenzène). Nous considérons que si la conversion se fait dans ces solvants aromatiques, il est fort possible que le complexe de copigmentation ne soit pas à l'origine de la transformation : ces solvants pourraient s'intercaler entre **115** et **130**, et défavoriser toute association de substrat (**Figure 36**).



Les résultats du screening de solvants et de benzaldéhydes sur le sel **95d** apparaissent dans le **Tableau 22** (**Schéma 75**)


Schéma 75 : Screening quant à la condensation de 95d

/	Benzal- déhyde	Condi- tions	EtOH	CH ₃ CN	THF	CH ₂ Cl ₂	Benzène	Chloro- benzène
			A	B	C	D	E	F
1		TA	Complet/48h ^a	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
		Reflux	Complet/2h ^a	Complet/30h ^a	- ^c	- ^c	Complet/80h ^a	Complet/3h ^a
2		TA	- ^c	- ^c	/ ^d	/ ^d	- ^c	- ^c
		Reflux	Faible ^b	Faible ^b			Faible ^b	Complet/4h ^a
3		TA	- ^c	- ^c	/ ^d	/ ^d	- ^c	- ^c
		Reflux	Complet/28h ^a	Complet/48h ^a			- ^c	Complet/12h ^a
4		TA	- ^c	- ^c	/ ^d	/ ^d	- ^c	- ^c
		Reflux	Faible ^b	- ^c			Faible ^b	Complet/6h ^a
5		TA	- ^c	/ ^d	/ ^d	/ ^d	- ^c	- ^c
		Reflux	- ^c				Complet/70h ^a	Incomplet ^b
6		TA	- ^c	/ ^d	/ ^d	/ ^d	- ^c	- ^c
		Reflux	- ^c				Complet/24h ^a	Complet/24h ^a

Tableau 22 : Screening de solvants pour la transformation sel de 4-méthylflavylium en produit condensé (la conversion est déterminée par spectrophotométrie UV-Visible).

^a Conversion complète au bout du temps indiqué. ^b Conversion incomplète ou faible au bout de 78 heures.

^c Aucune conversion n'a été observée. ^d L'expérience n'a pas été réalisée

2.1.1 Observations

Le *p*-anisaldéhyde **132p** dans l'éthanol sert de substrat modèle à cette étude, puisqu'il est caractéristique d'un benzaldéhyde avec un groupement électrodonneur en *para*, dans le solvant usuel de la condensation.

A/ A reflux, dans l'éthanol, **95d** est complètement condensé avec **132p** en 2 heures (Entrée A1) ; en revanche aucun nitrobenzaldéhyde **133** n'est converti (Entrées A4, A5, A6). Selon la position du méthoxyle sur le benzaldéhyde, on observe une différence de comportement : le *m*-anisaldéhyde **132m** n'est complètement transformé qu'après 28 heures de réaction (Entrée A3) et l'*o*-anisaldéhyde **132o** ne réagit quasiment pas (Entrée A2).

La position du substituant électrodonneur (méthoxyle) influence la réactivité du benzaldéhyde, on peut déterminer un classement de réactivité de la position (du plus au moins réactif) : *para* > *mé*ta > *ortho*. Il est possible qu'un substituant en position *ortho* gêne d'un point de vue stérique la formation de la liaison carbone-carbone, on peut aussi envisager que cette position modifie trop la polarité du substrat et que **132o** et **95d** ne soient pas compatibles au niveau des moments dipolaires.

B/ Dans l'acétonitrile, solvant aprotique polaire (constante diélectrique de 37,5), on observe à peu près les mêmes transformations que dans l'éthanol. Mais aucune ne se fait à température ambiante et les temps de réaction à chaud sont plus longs. L'utilisation d'un solvant protique semble favoriser la réaction de condensation, mais ne paraît pas indispensable.

C/ et **D/** Le tétrahydrofurane et le dichlorométhane sont également des solvants aprotiques mais d'une polarité moindre (constantes diélectriques respectivement de 7,6 et 8,9). Seule la condensation avec **132p** a été réalisée et n'a conduit à aucune transformation (Entrées C1 et D1).

Un solvant très polaire semble être indispensable à la réaction, ce qui conforte l'hypothèse d'une intervention d'interactions dipolaires.

E/ Dans le benzène, solvant aprotique, apolaire et aromatique, les résultats sont surprenants : on observe effectivement une conversion complète après plusieurs jours pour **132p** (Entrée E1), le benzène défavorisant les interactions de type π -stacking entre les deux réactifs. Cela expliquerait également les résultats correspondant aux condensations de **132m** et **132o** (Entrées E2 et E3). Nous observons une transformation complète, à reflux, de **95d** avec **133m** et **133o**, qui plus est, avec des temps de réaction inférieurs à 70 heures (Entrées E5 et E6). Il est important de noter que la réaction avec le *p*-nitrobenzaldéhyde n'a pas marché : encore une fois le rôle de la position du substituant peut être conséquent.

Quelles sont les conséquences de la présence d'un solvant aromatique sur le mécanisme ?

F/ Enfin, nous avons choisi le chlorobenzène (constante diélectrique de 5,6), qui est plus polaire que le benzène, afin d'intégrer ce paramètre et mieux comprendre ce qui s'y produit : toutes les conversions sont complètes, à reflux, avec des temps de réaction inférieurs à 24 heures. Seul **133o** n'a pas été totalement transformé (Entrée F5).

La température d'ébullition du chlorobenzène ($T_{eb} = 132^{\circ}\text{C}$) est plus élevée que celle du benzène ($T_{eb} = 80^{\circ}\text{C}$), cette élévation de température devrait accélérer la réaction. De plus, la polarité du solvant peut jouer un rôle important dans le mécanisme de condensation. Un solvant aromatique polaire, avec une haute température d'ébullition, tel que le chlorobenzène, semble être le solvant optimal pour l'étape de condensation.

2.1.2 Extension

Puisque le chlorobenzène permet de conduire de manière efficace et rapide aux produits condensés **127**, nous avons testé ce solvant pour former des 3-déoxypyrananthocyanes **101**. Nous avons donc réalisé la réaction avec le sel de 4-méthylflavylum **95d** et les aldéhydes **132p** (**Schéma 76a**), **133p**, le 4-fluorobenzaldéhyde **113d** et l'acétaldéhyde (**Schéma 76b**).

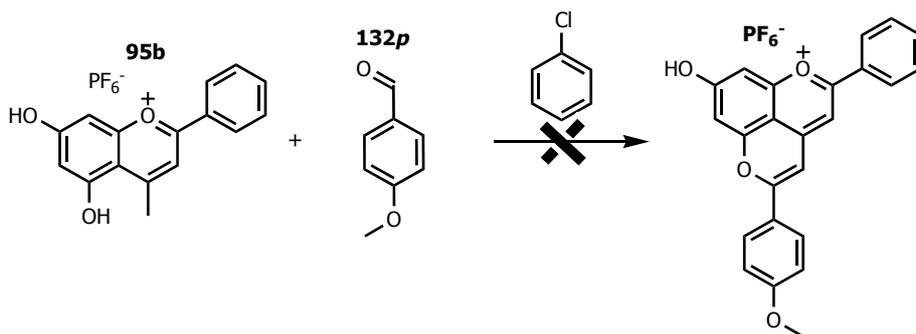


Schéma 76a : Condensation de **95b** et **132p** dans le chlorobenzène

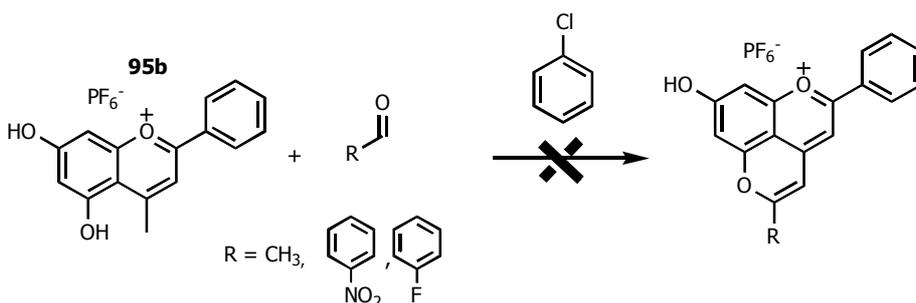


Schéma 76b : Condensation de **95b** avec différents aldéhydes dans le chlorobenzène

Bien que le chlorobenzène soit un solvant efficace pour la formation de produits condensés **127** avec des benzaldéhydes de type **130** et **131**, il ne l'est pas pour conduire aux 3-déoxy-pyranoanthocyanidines **101** et 3-déoxypyrananthocyanidines phénoliques **126**.

2.1.3 Bilan et hypothèse

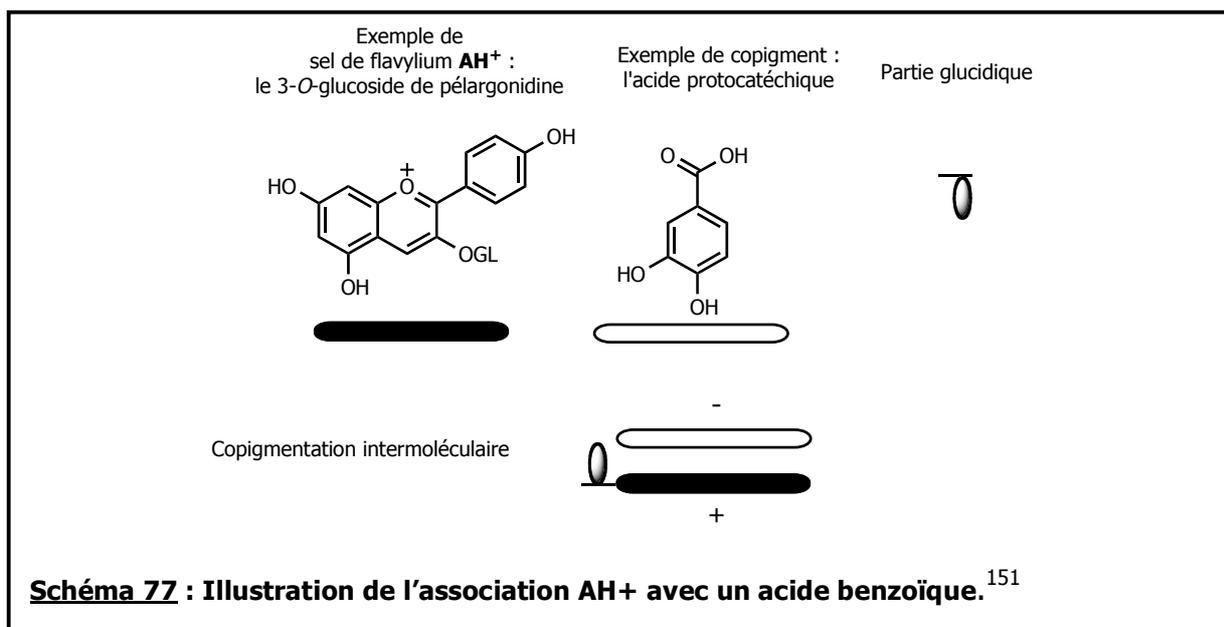
- Bilan

D'après les expériences, le processus de condensation semble être régi par l'intervention d'interactions dipolaires. L'étape déterminante correspond à la formation de la liaison C-C entre le sel de 4-méthylflavylium et le carbonyle du benzaldéhyde, mais ce processus ne semble pas provenir d'une réactivité de type addition nucléophile. De plus, un solvant benzénique favorise la réaction de condensation, permettant la formation de produits **127** avec des benzaldéhydes

131. On peut alors s'interroger quant au phénomène de complexation par π -stacking entre les deux espèces ? Quelles possibilités sont envisageables ?

- La chimie par transfert d'électrons

Des travaux menés par Ferreira da Silva *et al.*, publiés en 2004 et 2005, ont attiré notre attention,¹⁵¹ ils ont réussi à mettre en évidence que le complexe d'un sel de 4-méthylflavylium avec un acide benzoïque, issu d'une copigmentation intermoléculaire, est également stabilisé par transfert d'électrons (**Schéma 77**). Or, le sel de 4-méthylflavylium est un bon accepteur d'électrons et un benzaldéhyde de type **130** un très bon donneur, l'excitation électronique d'un tel complexe peut induire un transfert d'électron très rapide du benzaldéhyde vers l'état excité du sel **115**.



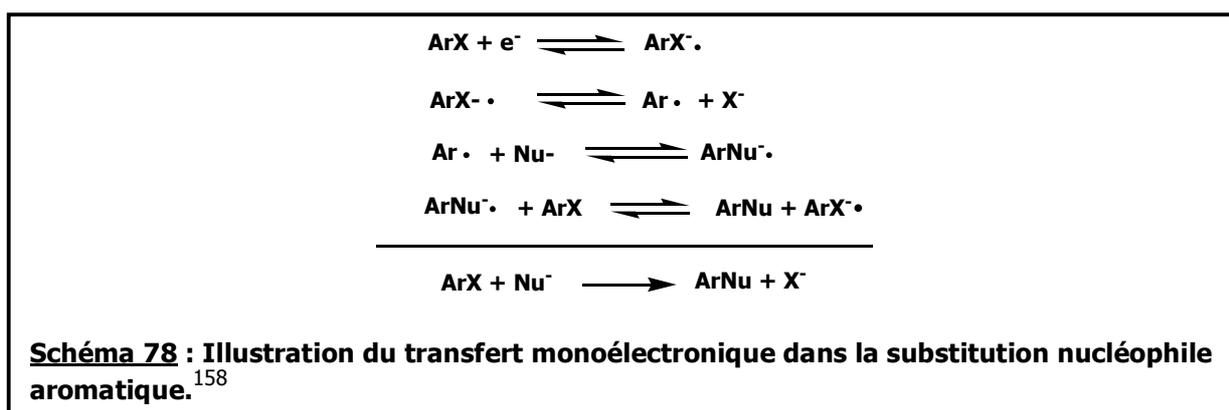
La chimie des complexes moléculaires a été bousculée en 1949 par la découverte d'un complexe diiode-benzène par Benesi et Hildebrand.¹⁵² D'autres études ont suivi, basées

¹⁵¹ Ferreira da Silva, P. ; Lima, J. C. ; Freitas, A. A. ; Shimizu, K. ; Maçanita A. L. ; Quina, F. H. ; *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 7329-7338. Ferreira da Silva, P. ; Lima, J. C. ; Quina, F. H. ; Maçanita, A. L. ; *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 10133-10140.

¹⁵² Benesi, H. A. ; Hildebrand, J. H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2703-2707. Benesi, H. A. ; Hildebrand, J. H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2832-2833.

sur l'identification d'un grand nombre de complexes moléculaires¹⁵³ et sur le phénomène de transfert de charge.¹⁵⁴ Les complexes, dans lesquels interagissent électroniquement un donneur et un accepteur d'électrons, sont entre autres ceux avec une molécule halogénée (accepteur) ou encore les systèmes π .¹⁵⁵

- Par exemple la réaction de substitution nucléophile aromatique $S_{RN}1$ a été largement étudiée, par Bunnett, Ashby, et Savéant qui ont démontré un mécanisme par transfert monoélectronique (**Schéma 78**).^{156,157,158}



D'autres réactions, comme la réduction de cétones par des énolates de lithium, a également fait l'objet d'une étude mécanistique. La voie privilégiée était un mécanisme *via* des procédés électroniques, de type addition nucléophile, mais Ashby *et al.* ont démontré un processus par transfert monoélectronique.¹⁵⁹ De même, pour l'addition d'un réactif de Grignard sur les cétones, où le mécanisme *via* un transfert monoélectronique a été mis pour la première fois en évidence par Ashby *et al.* en 1980 (**Schéma 79**).¹⁶⁰

¹⁵³ Mulliken, R. S ; Person, W. B. ; *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1962**, 13, 107-126.

¹⁵⁴ Mulliken, R. S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 600-608.

¹⁵⁵ Hunter, C. A. ; Sanders, J. K. M. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5525-5534.

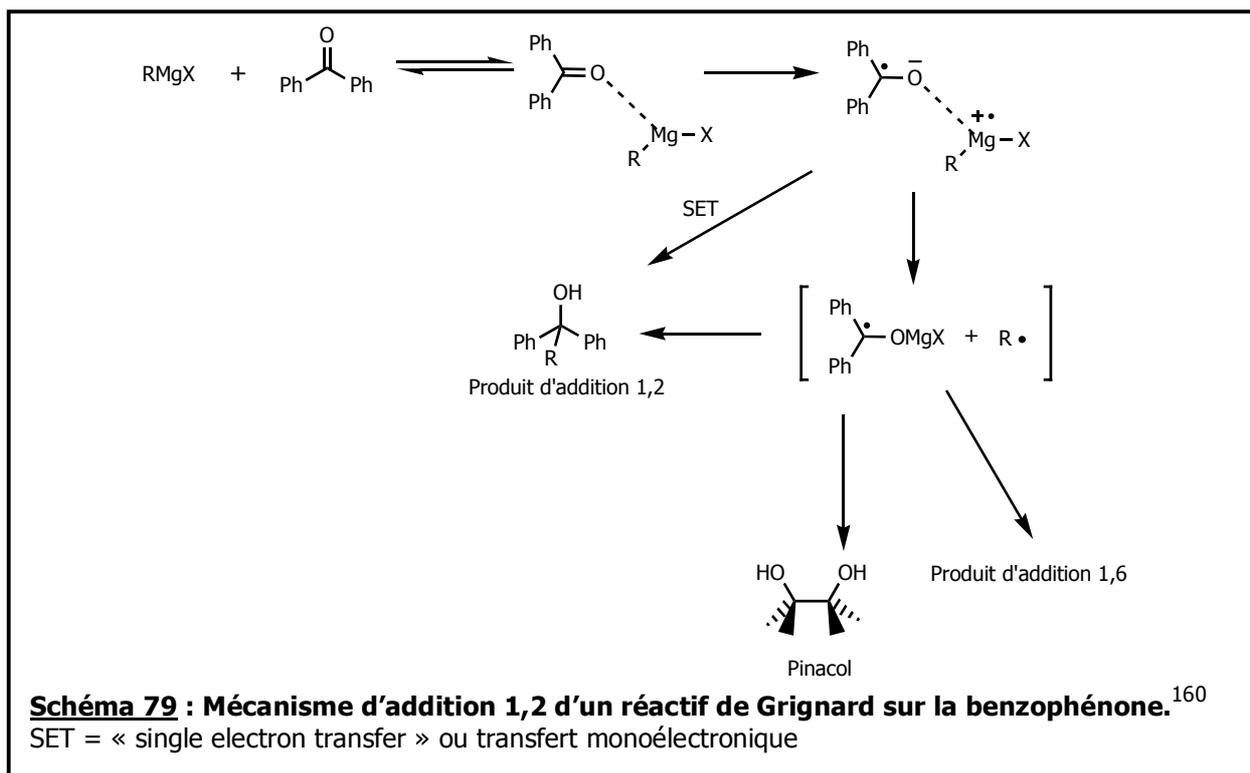
¹⁵⁶ Bunnett, J. F. ; *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 413-420.

¹⁵⁷ Ashby, E. C. ; *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 414-421.

¹⁵⁸ Savéant, J. M. ; *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 455-461. Savéant, J. M. ; *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 323-329.

¹⁵⁹ Ashby, E. C. ; Argyropoulos, J. N. ; *Tet. Lett.*, **1986**, 27, 465-468. Ashby, E. C. ; Argyropoulos, J. N. ; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 472-476.

¹⁶⁰ Ashby, E. C. ; Bowers, J. ; Depriest, R. ; *Tet. Lett.*, **1980**, 21, 3541-3542.



- Les complexes moléculaires formés par des molécules aromatiques résultent d'une forte interaction entre les électrons π des molécules donneur et accepteur ($A + D \rightarrow [AD]$). La géométrie, régie par des effets électrostatiques, correspond souvent à un empilement vertical de deux structures planes, qui permet une distribution des charges au sein du complexe.^{155,161} Parmi les exemples de transfert de charge pour les complexes π , on peut citer les travaux de Fukuzumi et Kochi, qui ont reconsidéré le mécanisme de la réaction de Diels-Alder *via* un « electron donor-acceptor complex ».¹⁶² Plus récemment, Talukdar *et al.* ont communiqué sur une application de complexes de transfert de charge, de couleur mauve, obtenus par association entre le dialcoxynaphtalène (DAN) (donneur d'électrons) et le naphthalènediimide (NDI) (accepteur d'électrons). Les interactions entre l'espèce aromatique donneuse et l'espèce aromatique attractrice permettent la construction de tunnels à ions synthétiques pouvant s'ouvrir par stimulation chimique. Ainsi, le complexe entre DAN

¹⁶¹ Zimmerman, S. C. ; VanZyl, C. M. ; Hamilton, G. S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1373-1381.

¹⁶² Fukuzumi, S. ; Kochi, J. K. ; *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1035-1049.

et NDI aurait un rôle de porte qui s'ouvrirait ou se fermerait selon les conséquences d'un transfert d'électrons.¹⁶³

Dans le cas de notre étude, nous pouvons envisager, d'après les résultats de Ferreira da Silva *et al.* qu'un sel de 4-méthylflavylium associé à un benzaldéhyde forment un nouvel exemple de complexe de transfert de charge. Cette hypothèse expliquerait la réactivité des benzaldéhydes dans l'éthanol: il faut une molécule forte en densité électronique et l'action favorable d'un solvant aromatique comme le benzène qui favorise les espèces radicalaires.¹⁵¹

Dans le but de confirmer en partie l'hypothèse de complexe par transfert de charge, nous avons réalisé une série de calculs de mécanique moléculaire et théorique sur les molécules susceptibles d'intervenir dans le mécanisme.

2.2 Réactivité des espèces par calculs assistés par informatique

Ces calculs ont été réalisés par Aurélien Alix (Doctorant du Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique, à Strasbourg I) avec le logiciel Hyperchem Release 7.5®. Les résultats apparaissent dans le **Tableau 23**. Dans un premier temps, la géométrie des structures analysées a été optimisée par des calculs de mécanique moléculaire MM+, puis d'autres calculs de type AM1 et *ab initio* ont été effectués.

Remarque : Pour une question d'homogénéité, seules les valeurs issues des calculs réalisés avec un champ AM1 sont comparées.

Le squelette sel de 4-méthylflavylium (**95b** et **95d**) a été analysé sous trois formes différentes : la première est cationique (Entrées 7 et 10), la seconde correspond à la forme déprotonée (Entrée 8) et la dernière est une espèce cationique radicalaire (Entrées 9 et 11). De ces trois formes, les structures cationiques radicalaires de **95b** et **95d** sont les plus hautes en énergie (Entrées 9 et 11). Dans

¹⁶³ Talukdar, P. ; Bollot, G. ; Mareda, J. ; Sakai, N. ; Matile, S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6528-6529 .

chaque cas, **95b** et **95d** sont susceptibles de réagir avec les benzaldéhydes **132** qui ont des LUMO de plus hautes énergies que celles de **133** (Entrées 1, 2 et 3).

Par ailleurs, d'après les énergies HOMO des formes cationiques et/ou déprotonées de **95b** ou **95d** et les énergies LUMO des benzaldéhydes **133**, la réaction est favorable entre les espèces, ce qui est en contradiction avec nos résultats. En revanche, la forme cationique radicalaire est la plus favorable d'un point de vue énergétique.

En ce qui concerne les benzaldéhydes **133**, les différences d'énergies ne permettent pas de réaction avec la forme cationique radicalaire puisque les énergies des LUMO sont plus basses que les énergies SOMO (Entrées 4, 5 et 6). Cette constatation est tout à fait en accord avec les résultats obtenus ci-dessus.

Pour déterminer le rôle d'un solvant aromatique dans le mécanisme de condensation, deux substrats ont été analysés dans une pseudo-cage de benzène (Entrées 2 et 5). On observe une évolution des énergies LUMO qui sont plus élevées : c'est le cas pour **133o** qui est alors en mesure de réagir avec la forme radicalaire (Entrées 2 et 5), encore une fois, ceci est en accord avec nos résultats.

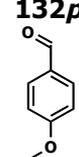
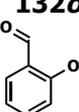
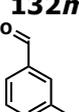
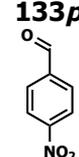
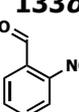
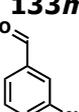
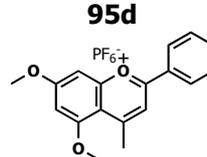
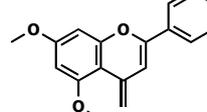
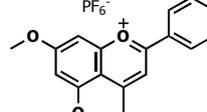
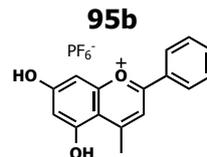
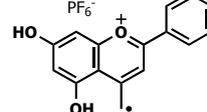
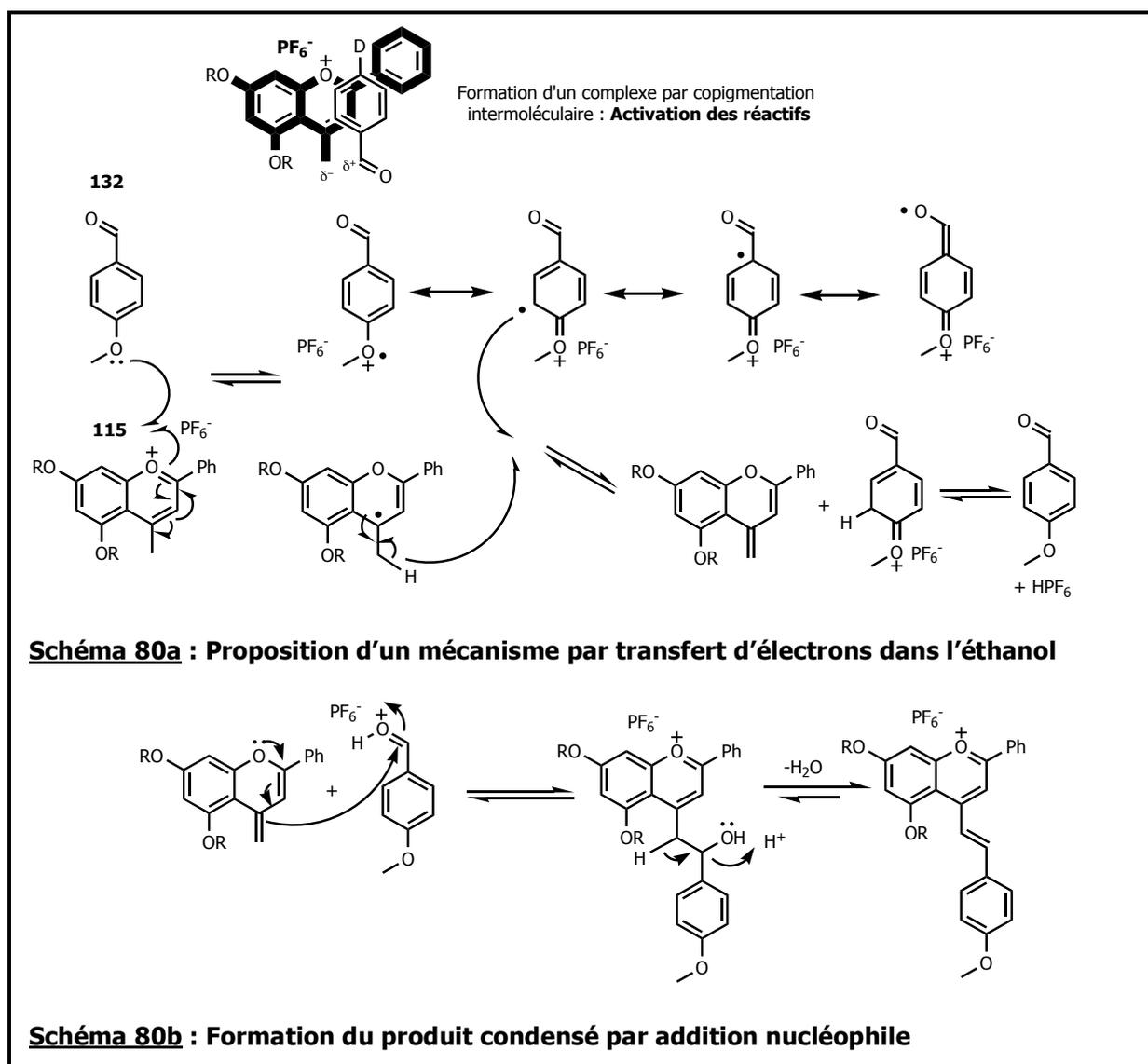
Entrées	Substrat	E(HOMO)	E(LUMO) ^a	Dans cage de PhH (homo)	Dans cage de PhH (lumo)
1	132p 	-6,82 eV ^a -8,73 eV ^b	5,85 eV ^a 2,64 eV ^b	/	/
2	132o 	-8,78 eV ^a	2,24 eV ^a	-7,13 eV ^a -9,17 eV ^b	5,75 eV ^a 2,52 eV ^b
3	132m 	-8,89 eV ^a	2,17 eV ^a	/	/
4	133p 	-7,46 eV ^a -10,32 eV ^b	3,98 eV ^a 0,75 eV ^b	/	/
5	133o 	-10,64 eV ^a	0,59 eV ^a	-7,62 eV ^a -10,60 eV ^b	4,44 eV ^a 1,10 eV ^b
6	133m 	-10,40 eV ^a	0,73 eV ^a	/	/
7	95d 	-10,49 eV ^a	-1,18 eV ^a	/	/
8	95c 	-5,47 eV ^a	5,62 eV ^a	/	/
9	95a 	SOMO 2,33 eV ^a	/	/	/
10	95b 	-12,27 eV ^a	-3,66 eV ^a	/	/
11	95c 	SOMO 2,19 eV ^a	/	/	/

Tableau 23 : Calculs théoriques
^a Calculs en champ AM1. ^b Calculs en champ medium 6-31G*, méthode *ab initio*.

D'après ces calculs théoriques, la forme cationique radicalaire est la plus compatible avec tous les résultats obtenus, quel que soit le solvant.

2.3 Nouvelle hypothèse

D'après les résultats, nous pouvons supposer qu'il y ait formation d'un complexe (donneur – accepteur) par π -stacking entre **115** (pauvre en densité électronique) avec un benzaldéhyde riche en électrons, de type **130**. En raison de cette association, les transferts d'électrons sont exacerbés et nous pouvons envisager un mécanisme basé sur le transfert de charge. Une proposition mécanistique dans l'éthanol, fondée sur des espèces ioniques radicalaires et inspirée du mécanisme utilisant la dichlorodicyanoquinone DDQ pour la déprotection d'un benzyle, est présentée dans le **Schéma 80**.



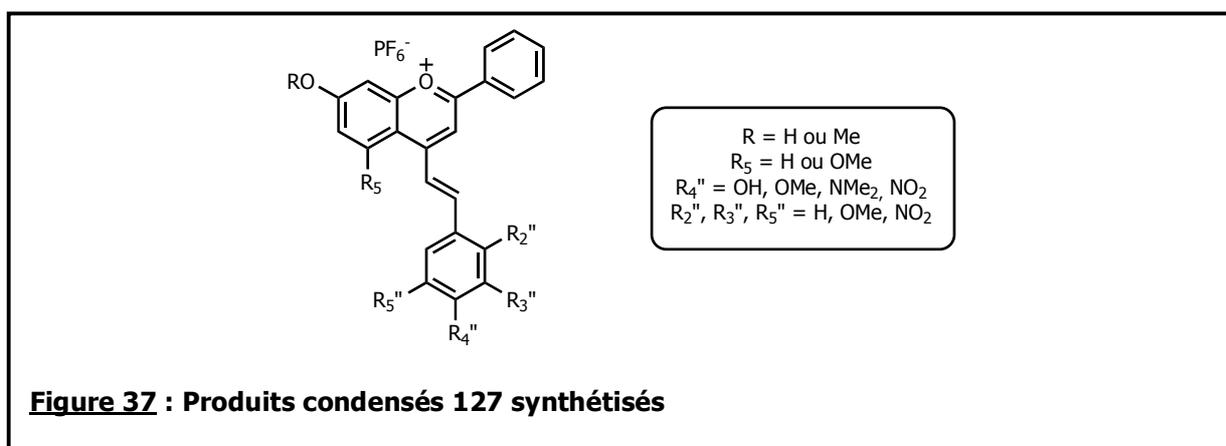
L'hypothèse mécanistique fait intervenir une initiation par transfert d'électrons conduisant aux deux espèces réactives du mécanisme proposé par Roehri-Stoeckel *et al.* (**Schéma 31a**).¹⁰⁶

D'autres expériences sont à réaliser pour essayer de confirmer ce mécanisme et d'accéder aux motifs pyranoanthocyanidiques pour tout type d'aldéhyde.

3. Bilan

Plusieurs pigments ont été obtenus par condensation d'un sel de 4-méthylflavylium **115** ou **120** avec des benzaldéhydes.

Nous sommes capables de former des produits condensés de type **127** avec des cycles aromatiques substitués par un ou plusieurs groupements électrodonneurs, mais aussi par un groupement électroattracteur si la condensation est réalisée dans le chlorobenzène (**Figure 37**).



En ce qui concerne la formation des produits condensés fermés **126**, nous avons réussi à les préparer par condensation dans l'éthanol avec des benzaldéhydes portant un ou plusieurs groupements électrodonneurs (**Figure 38**). Nous avons synthétisé, grâce à la stratégie C, un grand nombre de 3-déoxy-pyranoanthocyanidines phénoliques dont les cycles B et E présentent différentes substitutions.

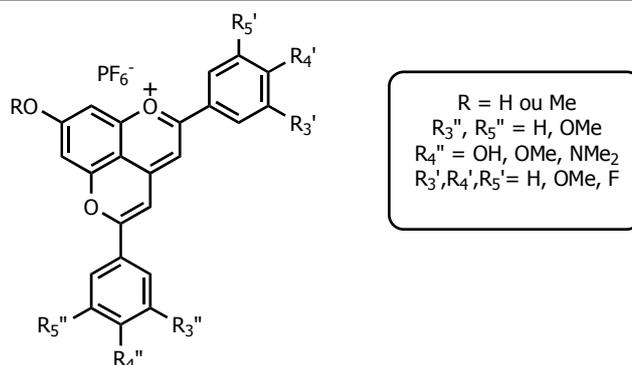


Figure 38 : 3-déoxy-pyranoanthocyanidines phénoliques **126** synthétisées

Enfin, nous avons synthétisé avec succès deux pyranoanthocyanidines phénoliques **126i** et **126j** (**Figure 39**). L'obtention de ces deux molécules est très encourageante puisque la position 3 est acylée. Il reste encore à synthétiser ces molécules à partir de 3-*O*-1-butan-phényl-1,3-diones dont les cycles B sont substitués selon la stratégie C.

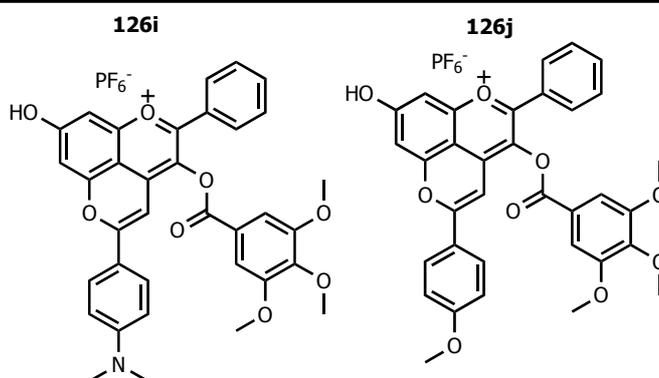


Figure 39 : Deux pyranoanthocyanidines phénoliques

Par contre, nous ne sommes pas en mesure de former des pyranoanthocyanidines dont le cycle D est substitué par un méthyle, une fonction acide carboxylique ou encore un benzaldéhyde substitué par un groupement électroattracteur. L'étude réalisée sur le mécanisme de condensation nous a permis de proposer une hypothèse mécanistique basée sur le transfert d'électrons. D'autres essais permettront peut-être d'accéder à tout type de substitution du cycle D.

E. Conclusion

1. Contexte et objectifs

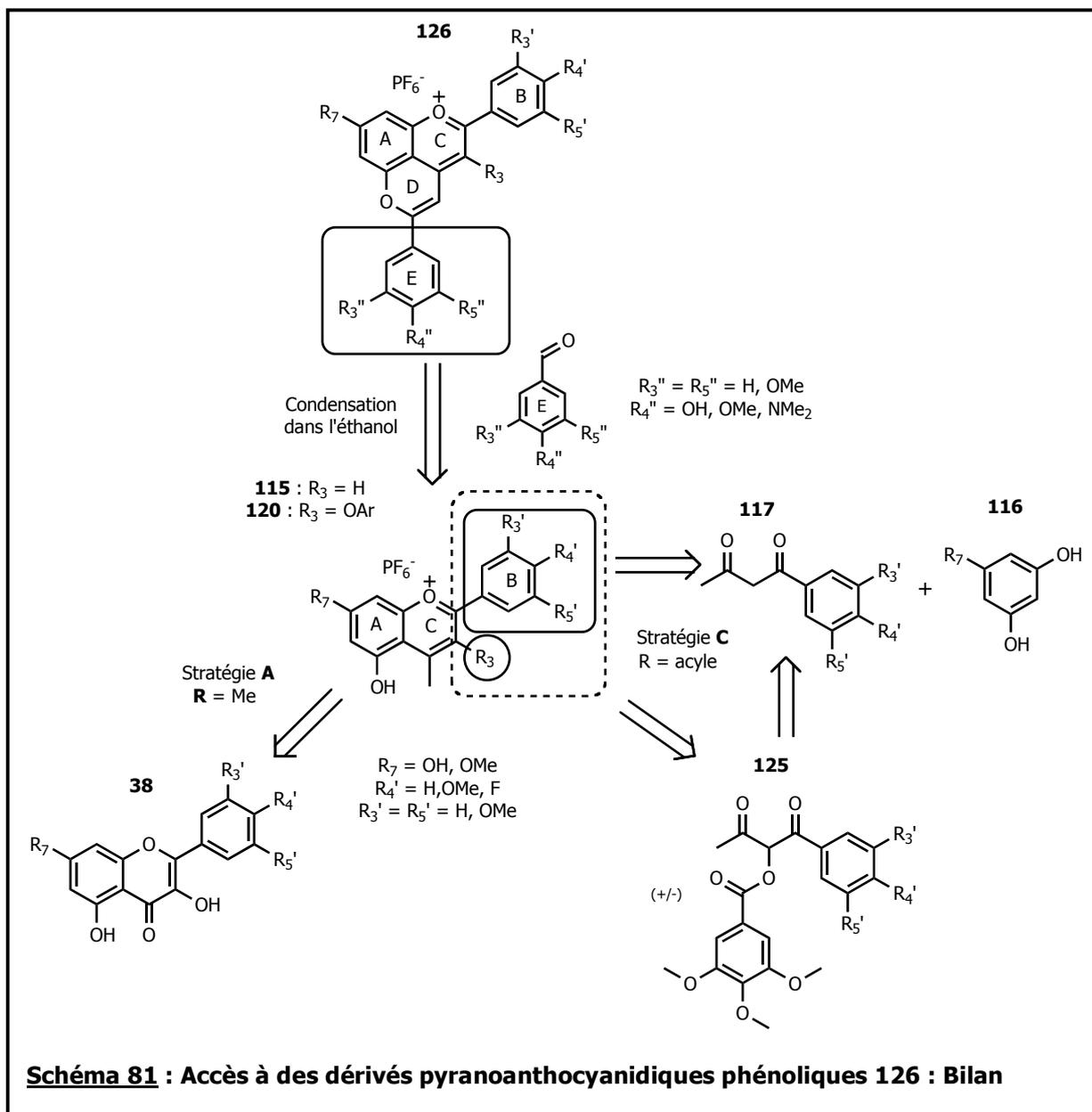
L'instabilité des dérivés anthocyaniques en solution aqueuse est un réel inconvénient pour l'utilisation de ces molécules en tant que colorants dans l'industrie. Lorsque nous observons les moyens entrepris par la nature pour conserver la couleur des fruits et des fleurs, nous pouvons citer plusieurs phénomènes très ingénieux qui stabilisent et/ou intensifient la pigmentation au sein de la plante.

Outre les processus de stabilisation par copigmentation, celui qui intervient au niveau de la nature de la couleur du vin rouge a attiré notre attention : au cours du vieillissement du vin rouge, les anthocyanes natives du raisin évoluent vers des pigments plus complexes. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux pyranoanthocyanes **80** qui présentent un cycle D supplémentaire à six chaînons : il joue le rôle de groupe protecteur face aux additions d'eau en position 2 et 4 du squelette flavylum, l'effet mésomère stabilisant ces deux sites sensibles.

Dans le but d'accéder à des pigments plus stables que les anthocyanes, nous avons développé une méthode de synthèse de dérivés pyranoanthocyanidiques. Notre principale stratégie est basée sur trois cibles du squelette pyranoanthocyanidine **101** : la nature de substitution des cycles B et D, ainsi que la position 3 oxygénée (**Schéma 81**). C'est pourquoi notre synthèse a été organisée autour de la construction de l'intermédiaire sel de 4-méthylflavylium **115** avec une 1-phénylbutan-1,3-dione **117** ou une 2-O-1-phénylbutan-1,3-dione **117'**.

2. Bilan

Nous avons synthétisé plusieurs dérivés pyranoanthocyanidiques phénoliques **126** par les stratégies A et C. Deux des trois objectifs ont été atteints avec succès. Ainsi, nous sommes capables de contrôler la nature des substitutions du cycle B et l'oxygénation de la position 3.



Le contrôle de la nature des substitutions du cycle D reste un objectif à optimiser : nous avons réussi à synthétiser des pyranoanthocyanidines phénoliques **126** substituées sur le cycle E par des groupements électrodonneurs. Par contre, à ce jour, nous ne sommes pas en mesure d'accéder à un cycle E portant des groupes électroattracteurs, ni à des pyranoanthocyanidines directement substituées sur le cycle D par un méthyle, un hydrogène ou encore une fonction acide carboxylique, qui sont des motifs d'origine végétale.

Une étude du mécanisme de l'étape de condensation entre **115** et un benzaldéhyde a été réalisée. Grâce à ces travaux, une hypothèse mécanistique dans l'éthanol a pu

Contribution à la chimie des flavonoïdes : accès à des analogues de pigments du vin rouge.

Partie expérimentale (p. 153-205)

Références bibliographiques (p.207-216)

1. Solvants et réactifs

Les solvants anhydres ont été préparés par distillation sous argon, après avoir été séchés sur leur agent déshydratant respectif :

Dichlorométhane (CH ₂ Cl ₂)	Na/Benzophénone
Triéthylamine (Et ₃ N)	CaH ₂
N,N-diméthylformamide (DMF)	Tamis moléculaire 4 Å

Le tétrahydrofurane (THF) et le tétrachlorure de carbone (CCl₄) ont été passés deux fois sur colonne d'alumine avant chaque utilisation.

Sauf mention particulière, les autres solvants et réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification particulière.

2. Matériel et méthodes

2.1 Chromatographie :

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice Merck de 0,25 mm d'épaisseur (Kieselgel 60 F₂₅₄, 40-60 µm, 230-400 mesh ASTM). Après élution, la révélation des plaques a été réalisée par illumination ultraviolette à 254 nm.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec de la silice Merck Kieselgel 60 (40-60 µm, 230-400 mesh ASTM). Pour chaque purification, l'éluant utilisé est précisé.

2.2 Point de fusion (PF)

Les mesures des points de fusion ont été effectuées à l'aide d'un banc Koeffler : Bibby-Stenlin Stuart ou Apparatus SMP3.

2.3 Spectroscopie infra-rouge (IR)

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été enregistrés à l'aide de spectromètres à transformée de Fourier Perkin-Elmer 1600 FT-IR et Bruker IFS 25. Les échantillons ont été examinés sous forme de pastille de bromure de potassium. L'attribution des bandes les plus caractéristiques est indiquée entre parenthèses et les nombres d'ondes sont exprimés en cm⁻¹.

2.4 Spectroscopie ultraviolet-visible (UV-Vis)

Les spectres d'absorption UV-Visible ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Hewlett-Packard 8452A à barrettes de photodiodes équipé d'une cellule thermostatée et d'un dispositif d'agitation. Les échantillons ont été examinés en solution dans une cuve en quartz transparente et les longueurs d'onde λ sont exprimées en nm et les coefficients d'absorption molaires en mol⁻¹.L.cm⁻¹.

2.5 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les expériences de résonance magnétique nucléaire ont été réalisées au service commun de RMN de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Brücker B-ACS60 (300 MHz pour la résonance du noyau ¹H et 75 MHz pour la résonance du noyau ¹³C) et Brücker AC-300 (300 MHz pour la résonance du noyau ¹H et 75 MHz pour la résonance du noyau ¹³C).

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne dont le déplacement chimique est connu : pour la RMN ^1H , la référence interne est le signal des noyaux ^1H résiduels du solvant deutéré et pour la RMN ^{13}C , la référence interne est le signal du solvant :

Solvant	Référence	^1H déplacement chimique (ppm)	^{13}C déplacement chimique (ppm)
CDCl_3	CHCl_3	7,26	77,0
CD_3OD	CD_2HOD	3,31	49,0
CD_3CN	CD_2HCN	1,94	1,24

Concernant la RMN ^1H , les déplacements chimiques δ , les intégrations et les constantes de couplage ont été lues directement sur le spectre et les abréviations utilisées sont les suivantes :

- pour la multiplicité des signaux : s (singulet) – d (doublet) – t (triplet) – dd (doublet de doublet) – m (multiplet) – etc...
- pour les constantes de couplage : $^n\text{J}_{\text{X,Y}}$ exprimée en hertz (Hz) avec n désignant le nombre de liaisons séparant les noyaux X et Y concernés par le couplage.

Concernant la RMN ^{13}C , les expériences ont été réalisées avec découplage du noyau ^1H et les déplacements chimiques ont été lus directement sur le spectre. De plus, la multiplicité des atomes de carbone a été déterminée grâce à une séquence DEPT 135 qui est une expérience de routine à la faculté de chimie.

Pour élucider certaines structures (produits condensés ouverts), des expériences de RMN bidimensionnelles (NOESY) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Brücker B-ACS60.

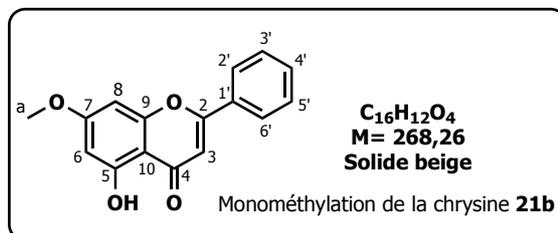
2.6 Spectrométrie de masse (SM)

Les expériences de spectrométrie de masse ont été effectuées au service de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie de Strasbourg sur une plateforme Fisons VG. Le mode d'ionisation (ESI : Electrospray Ionisation, APCI : Atmospheric Pressure Chemical Ionisation) est indiqué entre parenthèses suivis par la liste des pics de masse (m/z) détectés, de leur attribution respective et de leur intensité relative par rapport au pic le plus intense.

3. Modes opératoires et analyses

Remarque : La numérotation des squelettes carbonés utilisés pour l'attribution des signaux de RMN ne correspond pas forcément à la numérotation proposée par la nomenclature IUPAC.

- **21c : 5-hydroxy-7-méthoxyflavone ou 7-méthylchryisine**



A une solution de 1,0 g de chryisine **21b** (1,0 éq. - 3,9 mmol) dans 110 mL d'acétone, sont ajoutés 1,6 g de carbonate de potassium (3,0 éq. - 11,8 mmol), suivi de l'addition goutte à goutte, à température ambiante, de 490 µL de diméthylsulfate (2,0 éq. - 7,8 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Après filtration et concentration sous pression réduite, le résidu est solubilisé dans 80 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% (1 x 30 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 80 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (3 x 80 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 120 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner 914 mg de **21c**.

Rendement = 87%

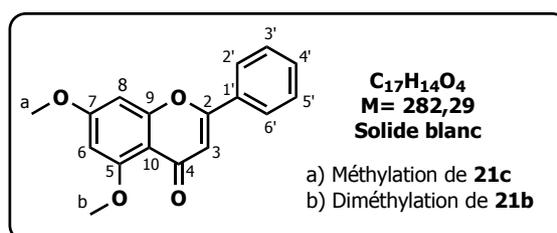
CCM : R_f = 0,71 (Acétate d'éthyle / Cyclohexane : 1/1)

PF : 176°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,88 (s, 3H, Ha) ; 6,37 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,50 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,66 (s, 1H, H3) ; 7,51-7,56 (m, 3H, H3'+H4'+H5') ; 7,87-7,90 (m, 2H, H2'+H6') ; 12,72 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 55,8 (Ca) ; 92,7 (C6) ; 98,2 (C8) ; 105,5 (C10) ; 105,9 (C3) ; 126,3 (C2'+C6') ; 129,1 (C3'+C5') ; 130,7 (C1') ; 131,8 (C4') ; 159,1/162,2/164,0/165,6 (C2/C5/C7/C9) ; 182,5 (C4).

- **21d : 5,7-diméthoxyflavone ou 5,7-diméthylchryisine**



a) A une solution de 268 mg de **21c** (1,0 éq. - 1 mmol) dans 9 mL de dichlorométhane, sont additionnés, successivement goutte à goutte, 6 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 1M (1,5 éq. - 1,5 mmol - 60 mg) et 47 mg de iodure de tétrabutylammonium (0,1 éq. - 0,1 mmol). Puis, à température ambiante, 130 µL de diméthylsulfate sont ajoutés goutte à goutte (1,2 éq. - 1,2 mmol). Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant 5 heures à température ambiante (suivi CCM). La phase aqueuse est séparée de la phase organique et est extraite au dichlorométhane (4 x 10 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (3 x 20 mL), à l'eau (3 x 20 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 25 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner 260 mg de **21d**.

Rendement = 92%

b) A une solution de 635 mg de chryisine **21b** (1,0 éq. – 2,5 mmol) dans 10 mL de diméthylformamide anhydre, sont ajoutés 2,4 g de carbonate de potassium (7,0 éq. – 17,5 mmol), suivi de l'addition goutte à goutte, à température ambiante, de 943 μ L de diméthylsulfate (6,0 éq. - 15 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C et laissé sous agitation pendant 5 heures (suivi CCM). Après retour à température ambiante, le mélange est solubilisé dans 60 mL d'eau et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (3 x 50 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 60 mL), séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner 514 mg de **21d**.

Rendement = 81%

CCM : R_f = 0,28 (Acétate d'éthyle)

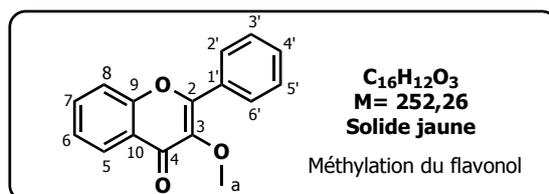
PF : 147-148°C

UV/Vis : λ_{max} = 216, 246, (ép.), 268, 308 nm.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 3,91 et 3,95 (s, 3H, Ha et Hb) ; 6,37 (d, 1H, $^4J_{6-8}$ = 2,3 Hz, H6) ; 6,57 (d, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2,2 Hz, H-8) ; 6,68 (s, 1H, H3) ; 7,46-7,52 (m, 3H, H3'+H4'+H5') ; 7,85-7,89 (m, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ = 56,4/57,7 (Ca/Cb) ; 92,8 (C6) ; 96,2 (C8) ; 109,1 (C3) ; 109,3 (C10) ; 125,9 (C2'+C6') ; 128,9 (C3'+C5') ; 131,2 (C4') ; 131,5 (C1') ; 159,9/160,6/160,9/164,0 (C2/C5/C7/C9) ; 182,5 (C4).

• **100a** : 3-méthoxyflavone ou 3-méthylflavonol



A une solution de 500 mg de flavonol (1,0 éq. – 2,1 mmol) dans 20 mL d'acétone, sont ajoutés 1,01 g de carbonate de potassium (3,5 éq. – 7,3 mmol) suivie de l'addition goutte à goutte, à température ambiante, de 1 mL de diméthylsulfate (3,5 éq. - 7,3 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Après filtration et concentration sous pression réduite, le résidu est solubilisé dans 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% (1 x 30 mL), à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 50 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Cyclohexane : 1/3) pour donner 525 mg de **100a**.

Rendement = 99%

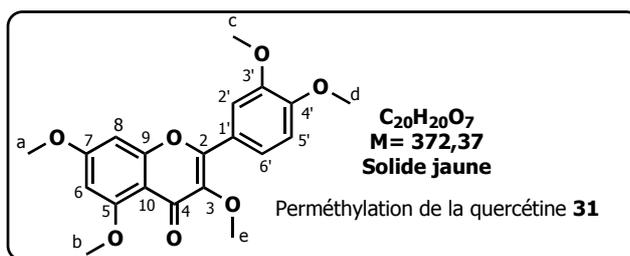
CCM : R_f = 0,37 (Acétate d'éthyle / Cyclohexane : 1/3)

PF : 124°C

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 3,90 (s, 3H, Ha) ; 7,39-7,41 (m, 1H) ; 7,50-7,56 (m, 4H) ; 7,66-7,68 (m, 1H) ; 8,08-8,11 (m, 2H) ; 8,25-8,28 (dd, 1H, 3J = 8,0 Hz, 4J = 1,5 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ = 60,2 (Ca) ; 118,0 (=CH) ; 124,3 (=CH) ; 124,7 (=CH) ; 125,8 (=CH) ; 128,5 (Cq) ; 130,8 (=CH) ; 131,0 (=CH) ; 131,2 (Cq) ; 133,5 (=CH) ; 141,6/155,3/155,6 (Cq) ; 175,2 (C4).

• **100b** : 3,3',4',5,7-pentaméthoxyflavone ou 3,3',4',5,7-pentaméthylquercétine



A une solution de 1,0 g de quercétine **31** (1,0 éq. – 2,9 mmol) dans 100 mL d'acétone, sont ajoutés 2,9 g de carbonate de potassium (18,0 éq. – 51,8 mmol), suivi de l'addition goutte à goutte, à température ambiante, de 5,50 mL de diméthylsulfate (18,0 éq. – 51,8 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Après filtration et concentration sous pression réduite, le résidu est solubilisé dans 80 mL d'acétate d'éthyle et le diméthylsulfate est neutralisé avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium (10 mL) pendant une nuit. Le mélange est dilué avec 60 mL d'eau et est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 120 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (3 x 80 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 150 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle pour donner 2,770 g de **100b**.
Rendement = 99%

CCM : R_f = 0,22 (Acétate d'éthyle)

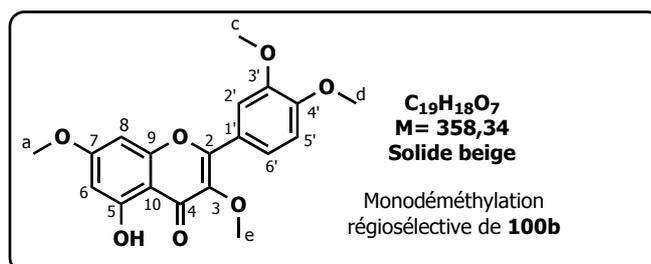
PF : 148°C

IR (KBr): ν_{max} = 1627 (C=O), 1605 1269, 1235, 1213, 1155, 1108, 1056, 1014 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,86/3,88 (s, 3H, Ha/Hb) ; 3,94 (s, 9H, Hc+Hd+He) ; 6,32 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,48 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,95 (d, 1H, ³J_{5'-6'}=8,1 Hz, H5') ; 7,66 (dd, 1H, ³J_{6'-5'}=8,1 Hz, ⁴J_{6'-2'}=2,1 Hz, H6') ; 7,69 (d, 1H, ⁴J_{2'-6'}=2,1 Hz, H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 55,7/55,9/56,0/56,4/59,9 (Ca/Cb/Cc/Cd/Ce) ; 92,4 (C8) ; 95,7 (C6) ; 109,5 (C10) ; 110,7/111,2/121,6 (C2'/C6'/C5') ; 123,2 (C1') ; 141,0 (C3) ; 148,6 (C2) ; 150,8/152,6/158,8/161,0 (C5/C9/C3'/C4') ; 163,9 (C7) ; 173,5 (C4).

• **100c** : 5-hydroxy-3,3',4',7-tétraméthoxyflavone ou 3,3',4',7-tétraméthylquercétine



A une solution de 5,2 g de chlorure d'aluminium (26,0 éq. – 39 mmol) dans un minimum d'acétonitrile, sont ajoutés 613 mg de **100b** (1,0 éq. – 1,5 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 70°C et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). A température ambiante, une solution d'acide chlorhydrique à 2% (30 mL) est ajoutée et le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 30 minutes. A température ambiante, de l'eau est ajoutée (40 mL) et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluent : isocratique Acétate d'éthyle / Cyclohexane : 1/1 pour donner 326 mg de **100c**.
Rendement = 60%

Rendement = 60%

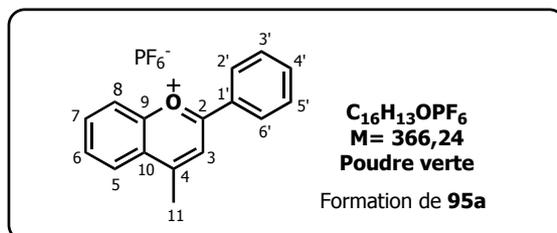
CCM : R_f = 0,65 (Acétate d'éthyle)

PF : 159°C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,87 (s, 3H, Ha) ; 3,88/3,96/3,97 (s, 3H, Hc/Hd/He) ; 6,36 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,45 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,00 (d, 1H, $^3J_{5'-6'}=8,4$ Hz, H5') ; 7,69 (d, 1H, $^4J_{2'-6'}=2,1$ Hz, H2') ; 7,75 (dd, 1H, $^3J_{6'-5'}=8,1$ Hz, $^4J_{6'-2'}=2,1$ Hz, H6') ; 12,65 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 55,8/56,0/56,1/60,2 (Ca/Cc/Cd/Ce) ; 92,2 (C8) ; 95,8 (C6) ; 106,0 (C10) ; 110,8/111,2/122,2 (C2'/C6'/C5') ; 122,9 (C1') ; 141,0 (C3) ; 148,6 (C2) ; 151,4/155,8/156,7/162,0 (C5/C9/C3'/C4') ; 165,4 (C7) ; 178,7 (C4).

• **95a** : Hexafluorophosphate de 4-méthylflavylum



a) A une solution de 667 mg de flavone **21a** (1,0 éq. - 3,0 mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés goutte à goutte, 2 mL de bromure de méthylmagnésium 3M dans le THF (2,0 éq. - 6,0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM).

b) A une solution de 333 mg de flavone **21a** (1,0 éq. - 1,5 mmol) dans 15 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés, goutte à goutte, à 0°C, 1,88 mL de méthyllithium 1,6M dans le THF (2,0 éq. - 3,0 mmol). Le milieu réactionnel est réchauffé progressivement jusqu'à température ambiante et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM).

Traitement identique : Une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 x 50 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (1 x 70 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur MgSO_4 , filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL de méthanol et quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 30 minutes. La solution est concentrée sous pression réduite, filtrée et lavée plusieurs fois à l'éther pour donner **95a**.

Rendement (MeMgBr) = 52%

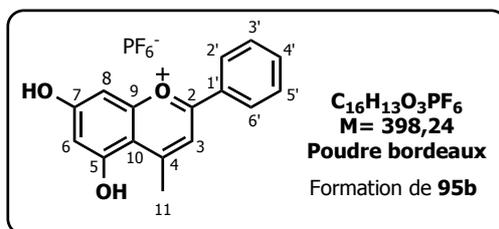
Rendement (MeLi) = 70%

UV/Vis : λ_{max} (MeOH) = 390 nm

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) : δ = 3,15 (s, 3H, H11) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,92-8,05 (m, 2H) ; 8,33-8,36 (m, 2H) ; 8,28 (s, 1H, H3) ; 8,45-8,54 (m, 3H) ; 8,62-8,64 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ = 20,7 (C11) ; 118,8 (C8) ; 119,8 (C3) ; 124,9 (C10) ; 127,2 (C6) ; 128,7 (C2'+C6') ; 130,1 (C1') ; 130,3 (C3'+C5') ; 130,4 (C5) ; 137,3 (C4') ; 139,7 (C7) ; 155,7/173,3/173,4 (C2/C4/C9).

• **95b** : Hexafluorophosphate de 5,7-dihydroxy-4-méthylflavylum



a) A une solution de 540 mg de chrysin **21b** (1,0 éq. - 2,12 mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés goutte à goutte, 4,25 mL de bromure de méthylmagnésium 3M dans le THF (6,0 éq. - 12,75 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 x 50 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est

extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (1 x 70 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL de méthanol et quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 30 minutes. La solution est concentrée sous pression réduite, filtrée et lavée plusieurs fois à l'éther pour donner 849 mg de **95b**.

Rendement = 71%

b/ A une solution de 417 mg de phloroglucinol dihydraté **116c** (1,0 éq. - 2,52 mmol), solubilisé dans un minimum d'acide acétique, sont ajoutés 413 mg de benzoylacétone **117a** (1,0 éq. - 2,52 mmol). Puis quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique à 60 % sont additionnées et le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est ensuite versé dans l'éther et le précipité formé est isolé par filtration et lavé abondamment à l'éther pour donner 854 mg de **95b**.

Rendement = 95%

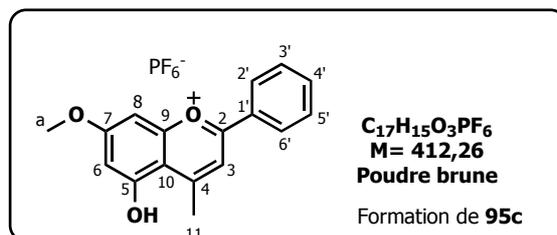
UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en M⁻¹.cm⁻¹) = 260, 292, 416 (28600) nm

IR (KBr): ν_{\max} = 3099 (O-H), 1639 (C=O⁺), 1422, 1358, 1262, 853 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1% CF₃COOD) : δ = 3,11 (s, 3H, H11) ; 6,77 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,06 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,68-7,74 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,79-7,85 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 7,98 (s, 1H, H3) ; 8,29-8,33 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN / 1% CF₃COOD) : δ = 26,2 (C11) ; 97,1 (C6) ; 104,4 (C8) ; 115,9 (C3) ; 118,7 (C10) ; 129,6 (C3'+C5') ; 129,7 (C1') ; 130,9 (C2'+C6') ; 136,4 (C4') ; 159,9/161,5/169,2/169,8 (C4/C5/C7/C9) ; 173,0 (C2).

• **95c : Hexafluorophosphate de 5-hydroxy-7-méthoxy-4-méthylflavylium**



A une solution de 805 mg de **21c** (1,0 éq. - 3,0 mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés goutte à goutte, 4,25 mL de bromure de méthylmagnésium 3M dans le THF (4,0 éq. - 12,0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 x 50 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (1 x 70 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL de méthanol et quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 30 minutes. La solution est concentrée sous pression réduite, filtrée et lavée plusieurs fois à l'éther pour donner 900 mg de **95c**.

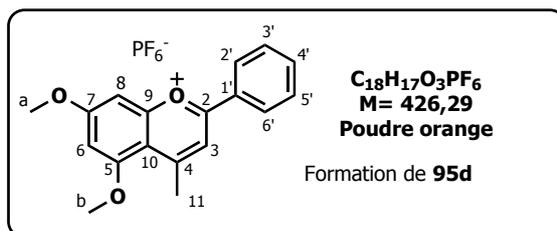
Rendement = 73%

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH) = 540 nm

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 3,12 (s, 3H, H11) ; 3,90 (s, 3H, Ha) ; 6,76 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,33 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,70-7,73 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,78-7,80 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,23 (s, 1H, H3) ; 8,39-8,43 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD) : δ = 18,8 (C11) ; 56,3 (Ca) ; 93,1 (C6) ; 102,4 (C8) ; 114,7 (C3) ; 128,5 (C3'+C5') ; 129,6 (C2'+C6') ; 135,2 (C4') ; 139,5/159,2 (C1'/C10) ; 160,9/168,4/160,6/170,4 (C4/C5/C7/C9) ; 180,4 (C2).

• **95d** : Hexafluorophosphate de 5,7-diméthoxy-4-méthylflavylium



a/ A une solution de 197 mg de **21d** (1,0 éq. – 0,7 mmol) dans 10 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés goutte à goutte, 0,46 mL de bromure de méthylmagnésium 3M dans le THF (2,0 éq. – 1,4 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 x 50 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (1 x 70 mL) et avec avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL de méthanol et quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 30 minutes. La solution est concentrée sous pression réduite, filtrée et lavée plusieurs fois à l'éther pour donner 117 mg de **95d**.

Rendement = 40%

b/ A une solution de 745 mg de 3,5-diméthoxyphénol **116b** (1,0 éq. - 4,69 mmol), solubilisé dans un minimum d'acide acétique, sont ajoutés 769 mg de benzoylacétone **117a** (1,0 éq. - 4,69 mmol). Puis quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique à 60 % sont additionnées et le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est ensuite versé dans l'éther et le précipité formé est isolé par filtration et lavé abondamment à l'éther pour donner 1,80 g de **95d**.

Rendement = 91%

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH) = 520 nm

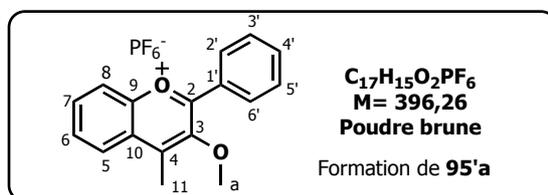
PF : 242°C

IR (KBr): ν_{\max} = 3421, 1636 (C=O⁺), 1463, 1359, 1257, 1061, 832 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1% CF₃COOD) : δ = 3,11 (s, 3H, H11) ; 4,09 (s, 3H, Hb) ; 4,10 (s, 1H, Ha) ; 6,87 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,32 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,70-7,75 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,81-7,83 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,08 (s, 1H, H3) ; 8,32-8,35 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ / 1% CF₃COOD) : δ = 25,5 (C11) ; 57,0 (Cb) ; 57,2 (Ca) ; 93,9 (C6) ; 100,4 (C8) ; 112,8 (C1') ; 115,7 (C3) ; 116,6 (C10) ; 128,6 (C3'+C5') ; 129,9 (C2'+C6') ; 135,6 (C4') ; 156,4/156,9/157,5/168,0 (C4/C5/C7/C9) ; 173,0 (C2).

• **95'a** : Hexafluorophosphate de 3-méthoxy-4-méthylflavylium



A une solution de 757 mg de **100a** (1,0 éq. – 3,0 mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés goutte à goutte, 2,0 mL de bromure de méthylmagnésium 3M dans le THF (2,0 éq. – 6,0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 x 50 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (1 x 70 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL de méthanol et quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous

agitation 30 minutes. La solution est concentrée sous pression réduite, filtrée et lavée plusieurs fois à l'éther pour donner 1,18 g de **95'a**.

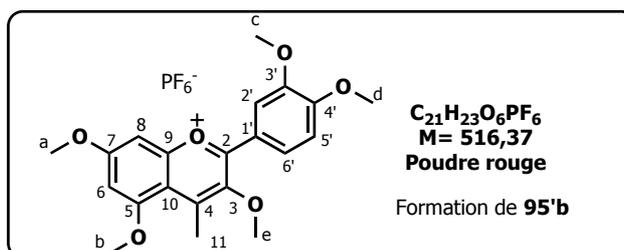
Rendement = quantitatif

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 210, 250 (16621), 400 (16630) nm

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN) : δ = 3,10 (s, 3H, H11) ; 3,86 (s, 3H, Ha) ; 7,80 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,90-7,92 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,01-8,04 (m, 1H) ; 8,28-8,32 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6') ; 8,47 (m, 2H) ; 8,57-8,59 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ = 14,2 (C11) ; 62,0 (s, 3H, Ha) ; 118,6 (C8) ; 125,7 (C10) ; 127,1 (C6) ; 128,4 (C3) ; 130,0 (C2'+C6') ; 130,4 (C3'+C5') ; 131,5 (C5) ; 136,4 (C4') ; 136,7 (C1') ; 138,6 (C7) ; 150,3/154,8/167,1 (C2/C4/C9).

• **95'b** : Hexafluorophosphate de 3,3',4',5,7-pentaméthoxy-4-méthylflavylum



A une solution de 409 mg de **100b** (1,0 éq. – 1,0 mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés goutte à goutte, 660 μ L de bromure de méthylmagnésium 3M dans le THF (2,0 éq. – 2,0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 x 50 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (1 x 70 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL de méthanol et quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 30 minutes. La solution est concentrée sous pression réduite, filtrée et lavée plusieurs fois à l'éther pour donner 490 mg de **95'b**.

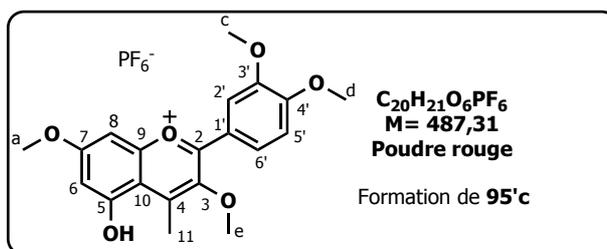
Rendement = 95%

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH) = 500 nm

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN) : δ = 3,05 (s, 3H, H11) ; 3,79/3,99 (s, 6H, Ha/Hb) ; 4,01/4,08 (s, 9H, Hc/Hd/He) ; 6,85 (d, 1H, $^4J_{6,8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,24 (d, 1H, $^3J_{5',6'}=8,8$ Hz, H5') ; 7,28 (d, 1H, $^4J_{8,6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,98 (d, 1H, $^4J_{2',6'}=2,2$ Hz, H2') ; 7,28 (dd, 1H, $^3J_{6',5'}=8,8$ Hz, $^4J_{6',2'}=2,2$ Hz, H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ = 17,0 (C11) ; 55,8 (Cb) ; 56,1 (Ca) ; 57,1/57,2/61,1 (Cc/Cd/Ce) ; 93,2 (C6) ; 100,4 (C8) ; 112,1/112,2/126,6 (C2'/C5'/C6') ; 113,5 (C1') ; 120,3 (C10) ; 137,0/149,8 (C3'/C4') ; 155,9/157,2/160,7/163,2/164,7/169,1 (C2/C3/C4/C5/C7/C9).

• **95'c** : Hexafluorophosphate de 5-hydroxy-3,3',4',7-tétraméthoxy-4-méthylflavylum



A une solution de 394 mg de **100c** (1,0 éq. – 1,0 mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés goutte à goutte, 1,33 mL de bromure de méthylmagnésium 3M dans le THF (4,0 éq. – 4,0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM).

Une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 x 50 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (1 x 70 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL de méthanol et quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 30 minutes. La solution est concentrée sous pression réduite, filtrée et lavée plusieurs fois à l'éther pour donner 269 mg de **95'c**.

Rendement = 75%

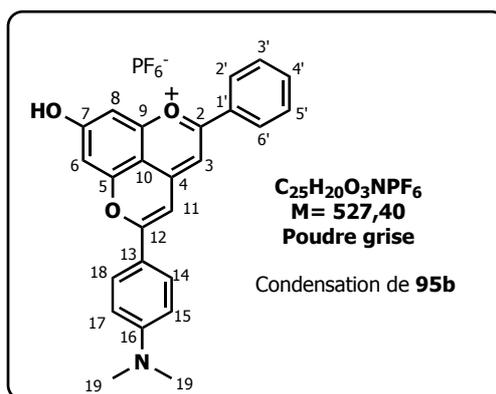
UV/Vis : λ_{max} (MeOH) = 490 nm

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ = 3,05 (s, 3H, H11) ; 3,77 (s, 3H, Ha) ; 3,98/4,03/4,06 (s, 9H, Hc/Hd/He) ; 7,00 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,19 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,23 (d, 1H, ³J_{5'-6'} = 8,8 Hz, H5') ; 7,96 (d, 1H, ⁴J_{2'-6'} = 2,2 Hz, H2') ; 8,25 (dd, 1H, ³J_{6'-5'} = 8,8 Hz, ⁴J_{6'-2'} = 2,2 Hz, H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : δ = 16,8 (C11) ; 55,8 (Ca) ; 56,1/56,9/61,1 (Cc/Cd/Ce) ; 93,2 (C6) ; 103,0 (C8) ; 112,1/112,2/126,6 (C2'/C5'/C6') ; 118,1 (C1') ; 120,3 (C10) ; 146,5/149,8 (C3'/C4') ; 155,8/156,8/159,8/163,2/164,4/168,8 (C2/C3/C4/ C5/ C7/ C9).

Remarque : A 75 MHz, l'intensité des signaux des carbones des dérivés condensés est très faible. Seulement deux analyses aux ¹³C ont été réalisées à 500 MHz et ont donné quelques informations supplémentaire.

- **94b** : Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-5-phényl-2-(4-(N,N)-diméthylamino)phényl-1,6-dioxaphénalène



A une solution de 200 mg de **95b** (1,0 éq., 0,5 mmol) dans l'éthanol (15 mL) sont additionnés 90 mg de 4-diméthylaminobenzaldéhyde (1,2 éq., 0,6 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 5 heures (suivi UV-Vis). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 272 mg de **94b**.

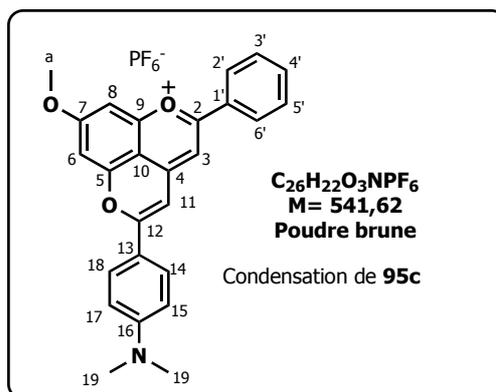
Rendement = 90%

UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en M⁻¹.cm⁻¹) = 260, 552 (44200) nm

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1 % CF₃COOH) : δ = 3,28 (s, 6H, H19) ; 7,26 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,28 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,52 (s, 1H, H3) ; 7,56-7,61 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H15+H17) ; 7,67-7,71 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,74-7,80 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,17-8,21 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6') ; 8,25-8,29 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H14+H18).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 382 (100) [M]⁺.

• **94c** : Hexafluorophosphate de 8-méthoxy-5-phényl-2-(4-(N,N)-diméthylamino)phényl-1,6-dioxaphénalène



A une solution de 206 mg de **95c** (1,0 éq., 0,5 mmol) dans l'éthanol (30 mL) sont additionnés 87 mg de 4-diméthylaminobenzaldéhyde (1,2 éq., 0,6 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 2 heures (suivi UV-Vis). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 144 mg de **94c**.

Rendement = 54%

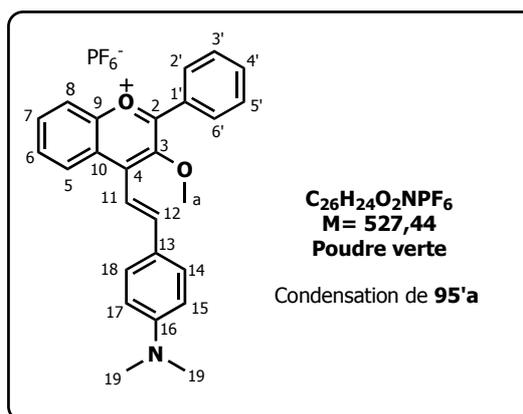
UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 206, 352 (18300), 556 (54100) nm

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ = 3,06 (s, 6H, H19) ; 3,99 (s, 3H, Ha) ; 6,69 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H15+H17) ; 7,07 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,09 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,11 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,16 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,59 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,68 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 7,82 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6') ; 7,98 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H14+H18).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 396(100) [M]⁺

C₂₆H₂₂O₃N [M]⁺ Calculé : 396,1594 / Trouvé : 396,1551

• **98'a** : Hexafluorophosphate de 3-méthoxy-4-(4-(N,N)-diméthylamino)styryl)flavylum



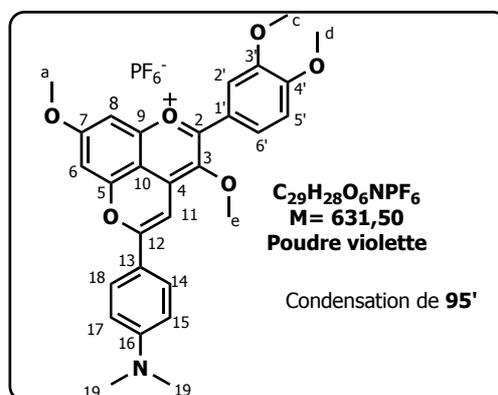
A une solution de 905 mg de **95'a** (1,0 éq., 2,2 mmol) dans l'éthanol (15 mL) sont additionnés 388 mg de 4-diméthylaminobenzaldéhyde (1,2 éq., 2,6 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 12 heures (suivi UV-Vis). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 680 mg de **98'a**.

Rendement = 76%

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH) = 665 nm

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) : δ = 3,27 (s, 6H, H19) ; 3,62 (s, 3H, Ha) ; 6,93 m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H15+H17) ; 7,62-7,70 (m, 5H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,89-8,00 (m, 3H) ; 8,23-8,27 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H14+H18) ; 8,47 (d, 1H, H11) ; 8,88 (d, 1H, H12).

- **94'c** : Hexafluorophosphate de 4,8-diméthoxy-5-(3',4'-diméthoxyphényl)-2-((4-(N,N)-diméthylamino)phényl)-1,6-dioxaphénalène



A une solution de 30 mg de **95'c** (1,0 éq., 0,08 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 14 mg de 4-diméthylaminobenzaldéhyde (1,2 éq., 0,09 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation 12 heures (suivi UV-Vis). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 20 mg de **94'c**.

Rendement = 50%

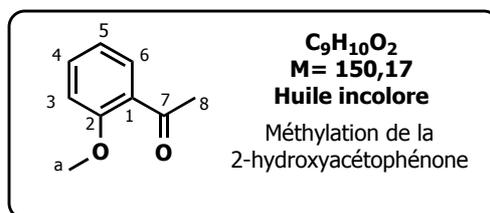
UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) = 202, 270 (28800), 568 (18000) nm

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) : δ = 3,20 (s, 6H, H19) ; 3,81 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc ou Hd) ; 3,94 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc ou Hd) ; 3,95 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc ou Hd) ; 4,05 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc ou Hd) ; 6,93 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H15+H17) ; 7,16 (d, 1H, $^3\text{J}_{5'-6'}=8,8$ Hz, H5') ; 7,24 (d, 1H, $^4\text{J}_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,26 (d, 1H, $^4\text{J}_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,35 (s, 1H, H11) ; 7,80 (d, 1H, $^4\text{J}_{2'-6'}=1,8$ Hz, H2') ; 7,95 (dd, 1H, $^4\text{J}_{6'-2'}=1,8$ Hz ; $^3\text{J}_{6'-5'}=8,8$ Hz, H6') ; 8,13 (m, 2H, Partie AA' d'un système de spins AA'MM', H14+H18).

SM (ESI, mode positif) : m/z (%) 486(100) $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}$ $[\text{M}]^+$ Calculé : 486,1911 / Trouvé : 486,1906

- **109c** : 2-méthoxyacétophénone



A une solution de 716 μL de 2-hydroxyacétophénone **109b** (1,0 éq. – 6,0 mmol) dans 25 mL d'acétone, sont ajoutés 1,3 g de carbonate de potassium (4,0 éq. – 24,0 mmol), suivi de l'addition goutte à goutte, à température ambiante, de 1,12 mL de iodure de méthyle (3,0 éq. – 18,0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Après filtration et concentration sous pression réduite, le résidu est solubilisé dans 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% (1 x 20 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 80 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 60 mL), séché sur MgSO_4 , filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par

chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/5) pour donner 344 mg de **109c**.

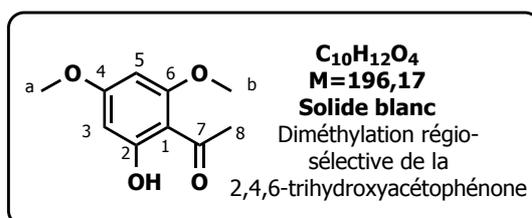
Rendement = 39%

CCM : $R_f = 0,39$ (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/4)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,54 (s, 3H, H8) ; 3,81 (s, 3H, Ha) ; 6,87-6,93 (m, 2H, H3+H5) ; 7,35-7,41 (m, 1H, H4) ; 7,65-7,68 (dd, 1H, $^4J_{6-4}=1,8$ Hz, $^3J_{6-5}=7,3$ Hz, H6)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 31,8$ (C8) ; 55,4 (Ca) ; 111,6 (C3) ; 120,4 (C5) ; 128,1 (C1) ; 130,2 (C6) ; 133,7 (C4) ; 158,9 (C2) ; 199,6 (C7).

• **111a** : 2-hydroxy-4,6-diméthoxyacétophénone



A une solution de 3,75 g de 2,4,6-trihydroxyacétophénone monohydratée (1,0 éq. – 20,2 mmol) dans 75 mL d'acétone, sont ajoutés 4,2 g de carbonate de potassium (1,5 éq. – 30,4 mmol), suivi de l'addition goutte à goutte, à température ambiante, de 4,0 mL de diméthylsulfate (2,1 éq. – 42,3 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Après évaporation partielle de l'acétone, le milieu est versé dans 150 mL d'eau. Le précipité obtenu est alors filtré et lavé à l'eau. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner 3,6 g de **111a**.

Rendement = 91%

CCM : $R_f = 0,45$ (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3)

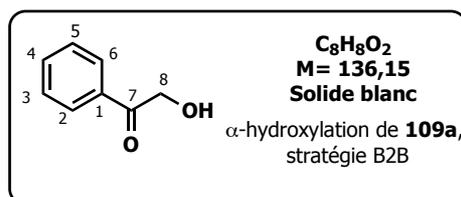
PF : 78-79°C

UV-Vis : λ_{max} (MeOH) = 214, 226 (ép.), 288, 324 (ép.) nm

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,59 (s, 3H, H8) ; 3,80 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 3,83 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 5,90 (d, 1H, $^4J_{5-3}=2,5$ Hz, H5) ; 6,03 (d, 1H, $^4J_{3-5}=2,5$ Hz, H3) ; 14,01 (s, 1H, OH intra).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 32,9$ (C8) ; 55,9 (Ca+Cb) ; 90,7 (C5) ; 93,5 (C3) ; 105,9 (C1) ; 162,9 (C6) ; 166,1 (C4) ; 167,5 (C2) ; 203,1 (C7).

• **110a** : α -hydroxyacétophénone



- A une solution de 1,7 g d'hydroxyde de potassium (10,0 éq. – 30,0 mmol) dans un minimum de méthanol, sont ajoutés à 0°C, 348 μL de **109a** (1,0 éq. – 3,0 mmol) solubilisée dans un minimum de méthanol. 718 mg de diacétate d'iodosobenzène (2,0 éq. – 6,0 mmol) sont ajoutés en quatre fois sur 20 minutes. Le milieu réactionnel est réchauffé progressivement à température ambiante et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu est concentré sous pression réduite et on y ajoute 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée en chlorure d'ammonium, ainsi que 10 mL d'une solution à 10% d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL) et l'ensemble des phases organiques est séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous pression réduite.

Le brut obtenu **109'a** est directement engagé dans l'hydrolyse acide.

- A une solution de **109'a**, dans un mélange acétone / eau (5/3) sont additionnés 200 mg d'acide *p*-toluènesulfonique (0,3 éq. – 1,06 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 2 heures (suivi CCM). Le milieu est concentré sous pression réduite et le résidu est solubilisé dans 50 mL

d'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium (1 x 40 mL), à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Acétate d'éthyle / Heptane : 1/4) pour donner 200 mg de **110a**.

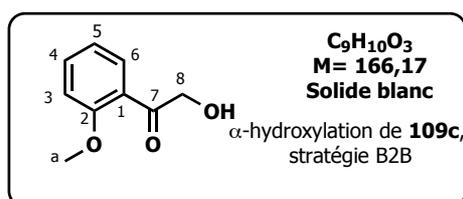
Rendement sur les deux étapes = 34%

CCM : R_f = 0,48 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3,52 (t, 1H, ³J_{OH-8}=4,2 Hz, OH) ; 4,87 (d, 2H, ³J_{8-OH}=4,2 Hz, H8) ; 7,47-7,52 (m, 2H, H3+H5) ; 7,60-7,63 (m, 1H, H4) ; 7,90-7,93 (m, 2H, H2+H6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 65,4 (C8) ; 127,7 (C3+C5) ; 128,9 (C2+C6) ; 133,3 (C1) ; 134,3 (C4) ; 198,4 (C7).

• **110c** : α-hydroxy-2-méthoxyacétophénone



- A une solution de 1,3 g d'hydroxyde de potassium (10,0 éq. – 23,1 mmol) dans un minimum de méthanol, sont ajoutés à 0°C, 344 mg de **109c** (1,0 éq. – 2,31 mmol) solubilisée dans un minimum de méthanol. 718 mg de diacétate d'iodosobenzène (2,0 éq. – 6,0 mmol) sont ajoutés en quatre fois sur 20 minutes. Le milieu réactionnel est réchauffé progressivement à température ambiante et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu est concentré sous pression réduite et on y ajoute 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée en chlorure d'ammonium, ainsi que 10 mL d'une solution à 10% d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL) et l'ensemble des phases organiques est séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le brut obtenu **109'c** est directement engagé dans l'hydrolyse acide.

- A une solution de **109'c**, dans un mélange acétone / eau (5/3) sont additionnés 130 mg d'acide *p*-toluènesulfonique (0,3 éq. – 0,7 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 4 heures (suivi CCM). Le milieu est concentré sous pression réduite et le résidu est solubilisé dans 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium (1 x 40 mL), à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 40 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3) pour donner 141 mg de **110c**.

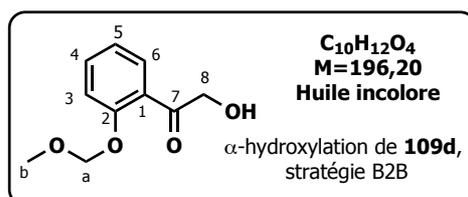
Rendement sur les deux étapes = 40%

CCM : R_f = 0,28 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3,74 (t, 1H, ³J_{OH-8}=4,2 Hz, OH) ; 3,94 (s, 3H, Ha) ; 4,77 (d, 2H, ³J_{8-OH}=4,2 Hz, H8) ; 6,99-7,09 (m, 2H, H3+H5) ; 7,52-7,58 (m, 1H, H4) ; 8,03-8,07 (dd, 1H, ³J₆₋₅=8,1 Hz, ⁴J₆₋₄=1,8 Hz, H6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 55,5 (Ca) ; 69,9 (C8) ; 111,7 (C3) ; 120,9 (C5) ; 123,3 (C1) ; 131,0 (C6) ; 135,3 (C4) ; 160,2 (C2) ; 199,1 (C7).

• **110d** : α-hydroxy-2-(méthoxy-méthoxy)acétophénone



- A une solution de 659 mg d'hydroxyde de potassium (10,0 éq. – 11,7 mmol) dans un minimum de méthanol, sont ajoutés à 0°C, 210 mg de **109f** (1,0 éq. – 1,17 mmol) solubilisée dans un minimum de

méthanol. 280 mg de diacétate d'iodosobenzène (2,0 éq. – 2,34 mmol) sont ajoutés en quatre fois sur 20 minutes. Le milieu réactionnel est réchauffé progressivement à température ambiante et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu est concentré sous pression réduite et on y ajoute 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée en chlorure d'ammonium, ainsi que 10 mL d'une solution à 10% d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL) et l'ensemble des phases organiques est lavé avec une solution de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite.

Le brut obtenu **109'd** est directement engagé dans l'hydrolyse acide.

- A une solution de **109'd**, dans un mélange acétone / eau (5/3) sont additionnés 55 mg d'acide *p*-toluènesulfonate de pyridinium (0,3 éq. – 0,28 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 2 heures (suivi CCM). Le milieu est concentré sous pression réduite et le résidu est solubilisé dans 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium (1 x 40 mL), à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 40 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3) pour donner 134 mg de **110d**.

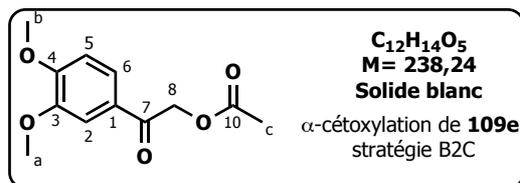
Rendement sur les deux étapes = 59%

CCM : R_f = 0,18 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3,51 (s, 3H, H_b) ; 3,74 (t, 1H, ³J_{OH-8}=4,2 Hz, OH) ; 4,80 (d, 2H, ³J_{8-OH}=4,2 Hz, H₈) ; 5,94 (s, 2H, H_a) ; 7,07-7,12 (m, 1H, H₃) ; 7,20-7,25 (m, 1H, H₅) ; 7,48-7,54 (m, 1H, H₄) ; 8,01-8,05 (dd, 1H, ³J₆₋₅=8,1 Hz, ⁴J₆₋₄=1,8 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 56,6 (C_b) ; 69,8 (C₈) ; 94,2 (C_a) ; 114,6 (C₃) ; 121,9 (C₅) ; 123,6 (C₁) ; 130,9 (C₆) ; 135,2 (C₄) ; 157,7 (C₂) ; 199,1 (C₇).

• **110Ace** : α-acétoxy-3,4-diméthoxyacétophénone



A une solution de 551 mg de **109e** (1,0 éq. – 3,0 mmol) dans 60 mL d'un mélange de benzène / acide acétique (9/1), 2,5 g de triacétate de manganèse dihydraté (3,0 éq. – 9 mmol) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux (système Dean-Starck) et laissé sous agitation pendant 8 heures (suivi CCM).

Après filtration, et plusieurs rinçages à l'acétate d'éthyle, la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 40 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 50 mL). Puis elle est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3) pour donner 350 mg de **110Ace**.

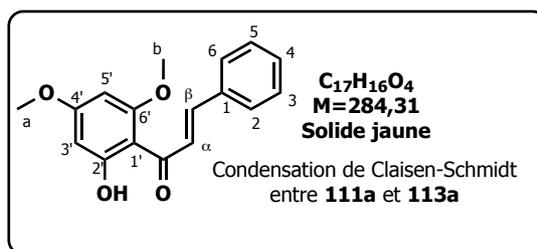
Rendement = 48%

CCM : R_f = 0,23 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,20 (s, 3H, H_c) ; 3,90 (s, 3H, H_a ou H_b) ; 3,92 (s, 3H, H_a ou H_b) ; 5,28 (s, 2H, H₈) ; 6,85-6,88 (m, 1H, H₅) ; 7,45-7,50 (m, 2H, H₂+H₆)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 20,6 (C_c) ; 55,7/55,9 (C_a/C_b) ; 65,7 (C₈) ; 109,8 (C₅) ; 110,1 (C₂) ; 123,7 (C₆) ; 128,6 (C₁) ; 148,7 (C₃) ; 153,2 (C₄) ; 170,5 (C₁₀) ; 196,9 (C₇).

• **9a** : 2'-hydroxy-4',6'-diméthoxy-*trans*-chalcone ou flavokawine B



A une suspension de 1,2 g d'hydrure de sodium (4,0 éq. – 24,1 mmol) dans 12 mL de diméthylformamide anhydre, est additionnée goutte à goutte et à 0°C, une solution, dans 20 mL de diméthylformamide anhydre, de 1,2 g de **111a** (1,0 éq. - 6,02 mmol) et de 689 µL de benzaldéhyde **113a** (1,05 éq. – 6,32 mmol). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures (suivi CCM). Après neutralisation de la réaction avec 20 mL d'eau, le milieu réactionnel est dilué dans 150 mL de dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 60 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 90 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle/Heptane : 1/3) pour donner 795 mg de **9a**.

Rendement = 52%

CCM : R_f = 0,35 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/3)

PF : 90-91°C

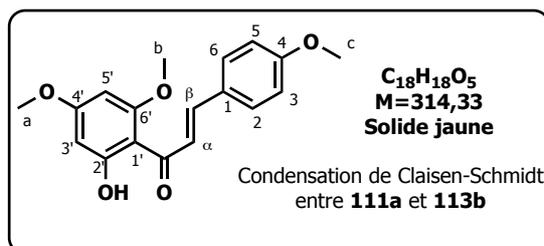
IR (KBr): ν_{max}= 3123 (O-H, bande large et faible), 1635 (C=O), 1344, 1285, 1221, 1157, 1114 cm⁻¹

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) = 214, 284, 340 nm

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ= 3,83 (s, 3H, Ha) ; 3,91 (s, 3H, Hb) ; 5,96 (d, 1H, ⁴J_{5'-3'}= 2,2 Hz, H5') ; 6,11 (d, 1H, ⁴J_{3'-5'}= 2,2 Hz, H3') ; 7,38-7,43 (m, 3H, H3+H4+H5) ; 7,58-7,62 (m, 2H, H2+H6) ; 7,78 (d, 1H, ³J_{α-β}=15,7 Hz, Hα) ; 7,90 (d, 1H, ³J_{β-α}=15,7 Hz, Hβ) ; 14,31 (s, 1H, OH intra).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ= 55,6 et 55,9 (Ca + Cb) ; 91,3 (C5') ; 93,8 (C3') ; 106,3 (C1') ; 127,5 (Cα) ; 128,3 (C2 + C6) ; 128,9 (C3 + C5) ; 130,1 (C4) ; 135,6 (C1) ; 142,3 (Cβ) ; 162,6 (C6') ; 166,3 (C4') ; 168,4 (C2') ; 192,6 (C=O).

• **9b** : 2'-hydroxy-4,4',6'-triméthoxy-*trans*-chalcone ou flavokawine A



A une suspension de 800 mg d'hydrure de sodium (4,0 éq. – 20,0 mmol) dans 12 mL de diméthylformamide anhydre, est additionnée goutte à goutte et à 0°C, une solution, dans 25 mL de diméthylformamide anhydre, de 1,0 g de **111a** (1,0 éq. - 5,0 mmol) et de 652 µL de *p*-anisaldéhyde **113b** (1,05 éq. – 5,25 mmol). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures (suivi CCM). Après neutralisation de la réaction avec 20 mL d'eau, le milieu réactionnel est dilué dans 150 mL de dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 60 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 100 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle/Heptane : 1/3) pour donner 1,0 g de **9b**.

Rendement = 64%

CCM : R_f = 0,55 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

PF : 113-114°C

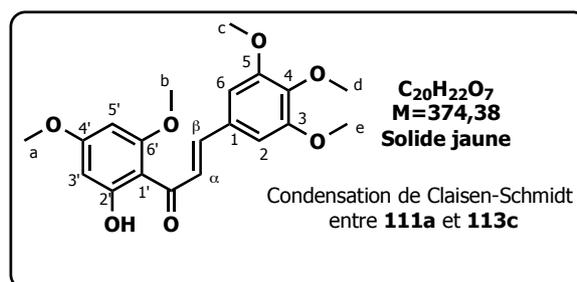
IR (KBr): ν_{\max} = 3125 (O-H, bande large et faible), 1638 (C=O), 1341, 1292, 1258, 1223, 1208, 1158, 1114 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH) = 212, 276, 362 nm

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,81 (s, 6H, Ha ou Hc) ; 3,83 (s, 3H, Ha ou Hc) ; 3,91 (s, 3H, Hb) ; 5,94 (d, 1H, $^4J_{5'-3'} = 2,2$ Hz, H5') ; 6,09 (d, 1H, $^4J_{3'-5'} = 2,2$ Hz, H3') ; 6,91 (m, 2H, Partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3+H5) ; 7,55 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2+H6) ; 7,75 (d, 1H, $^3J_{\alpha-\beta} = 15,7$ Hz, H α) ; 7,81 (d, 1H, $^3J_{\beta-\alpha} = 15,7$ Hz, H β) ; 14,44 (s, 1H, OH intra).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 55,4/55,5 (Ca/Cc) ; 55,8 (Cb) ; 91,2 (C5') ; 93,8 (C3') ; 106,3 (C1') ; 114,3 (C3+C5) ; 125,1 (C α) ; 128,3 (C1) ; 130,1 (C2+C6) ; 142,4 (C β) ; 161,4 (C4) ; 162,4 (C6') ; 166,0 (C4') ; 168,4 (C2') ; 192,6 (C=O).

• **9c** : 2'-hydroxy-3,4,4',5,6'-pentaméthoxy-*trans*-chalcone



A une suspension de 800 mg d'hydrure de sodium (4,0 éq. – 20,0 mmol) dans 13 mL de diméthylformamide anhydre, est additionnée goutte à goutte et à 0°C, une solution, dans 10 mL de diméthylformamide anhydre, de 1,0 g de **111a** (1,0 éq. – 5,0 mmol) et de 1,05 g de **113c** (1,05 éq. – 5,25 mmol). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures (suivi CCM). Après neutralisation de la réaction avec 20 mL d'eau, le milieu réactionnel est dilué dans 150 mL de dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 60 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 100 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1) pour donner 1,07 g de **9c**.

Rendement = 57%

CCM : R_f = 0,40 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

PF : 174-175°C

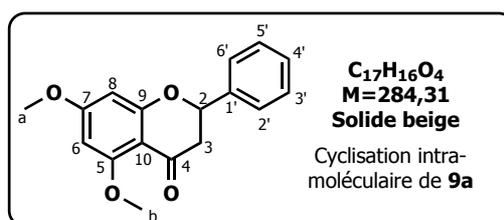
IR (KBr): ν_{\max} = 3000 (O-H, bande large et faible), 1636 (C=O), 1327, 1279, 1244, 1221, 1157, 1122 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH) = 222, 288, 356 nm

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,83 (s, 6H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,85 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,90 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,91 (s, 6H, Hc+He) ; 5,95 (d, 1H, $^4J_{5'-3'} = 2,2$ Hz, H5') ; 6,10 (d, 1H, $^4J_{3'-5'} = 2,2$ Hz, H3') ; 6,83 (s, 2H, H2+H6) ; 7,69 (d, 1H, $^3J_{\alpha-\beta} = 15,7$ Hz, H α) ; 7,80 (d, 1H, $^3J_{\beta-\alpha} = 15,7$ Hz, H β) ; 14,28 (s, 1H, OH intra).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 55,6/55,8 (Ca/Cb) ; 56,1 (Cc+Ce) ; 61,0 (Cd) ; 91,3 (C5') ; 93,9 (C3') ; 105,6 (C2+C6) ; 106,3 (C1') ; 126,9 (C α) ; 131,1 (C1) ; 140,1 (C4) ; 142,4 (C β) ; 153,4 (C3+C5) ; 162,4 (C6') ; 166,2 (C4') ; 168,4 (C2') ; 192,3 (C=O).

• **12a** : (±)-5,7-diméthoxyflavanone ou (±)-5,7-diméthylpinocembrine



Une solution de 867 mg de chalcone **9a** (1,0 éq. – 3,05 mmol) dans un minimum d'acide acétique est portée à reflux et après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2 à 3/2) pour donner la flavanone **12a** et la chalcone résiduelle **9a** qui est engagée dans un nouveau cycle (cyclisation – séparation). Après deux cycles successifs, 789 mg de **12a** sont récupérés.

Rendement = 91%

CCM : R_f = 0,30 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

PF : 158-159°C

IR (KBr): ν_{max} = 1671 (C=O), 1606, 1262, 1244, 1217, 1199, 1161, 1110, 1067 cm⁻¹

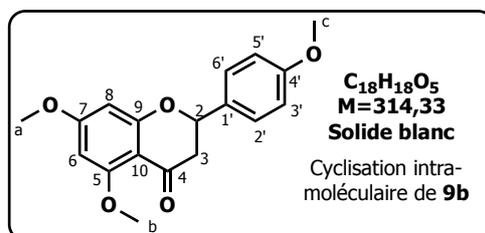
UV/Vis: λ_{max} (MeOH) = 216, 284, 316 (ép.) nm

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,79 (dd, 1H, ²J_{3eq-3ax} = 16,5 Hz, et ³J_{3eq-2} = 2,9 Hz, H3eq) ; 3,01 (dd, 1H, ²J_{3ax-3eq} = 16,5 Hz, et ³J_{3ax-2} = 13,2 Hz, H3ax) ; 3,81 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 3,89 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 5,40 (dd, 1H, ³J_{2-3eq} = 2,9 Hz, ³J_{2-3ax} = 13,2 Hz, H2) ; 6,09 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,15 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,33-7,47 (m, 5H, H2'+H3'+H4'+H5'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 45,7 (C3) ; 55,6 (Ca) ; 56,2 (Cb) ; 79,2 (C2) ; 93,1 (C6) ; 93,5 (C8) ; 106,0 (C10) ; 126,1 (C2'+C6') ; 128,7 (C4') ; 128,8 (C3'+C5') ; 138,8 (C1') ; 162,3 (C9) ; 165,0 (C5) ; 165,9 (C7) ; 189,2 (C4).

SM (APCI, mode positif) : m/z(%) 285(100) [M + H]⁺, 283(65), 181(40)

• **12b** : (±)-4',5,7-triméthoxyflavanone ou (±)-4',5,7-triméthylnaringénine



Une solution de 1,372 g de chalcone **9b** (1,0 éq. – 4,36 mmol) dans un minimum d'acide acétique est portée à reflux et après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3 à 3/2) pour donner la flavanone **12b** et la chalcone résiduelle **9b** qui est engagée dans un nouveau cycle (cyclisation – séparation). Après deux cycles successifs, 1,235 g de **12b** sont récupérés.

Rendement = 91%

CCM : R_f = 0,25 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

PF : 125-126°C

IR (KBr): ν_{max} = 1671 (C=O), 1611, 1264, 1215, 1205, 1176, 1159, 1111, 1069, 1029 cm⁻¹

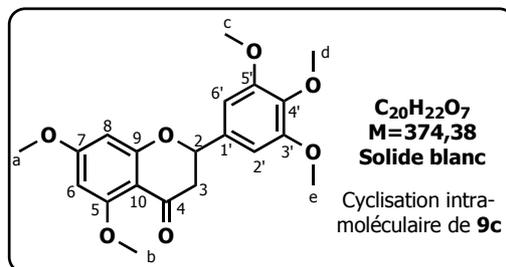
UV/Vis: λ_{max} (MeOH) = 228, 282, 314 (ép.) nm

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,74 (dd, 1H, ²J_{3eq-3ax} = 16,5 Hz, et ³J_{3eq-2} = 2,9 Hz, H3eq) ; 3,01 (dd, 1H, ²J_{3ax-3eq} = 16,5 Hz, et ³J_{3ax-2} = 13,2 Hz, H3ax) ; 3,79 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 3,80 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 3,87 (s, 3H, Hc) ; 5,33 (dd, 1H, ³J_{2-3eq} = 2,9 Hz, ³J_{2-3ax} = 13,2 Hz, H2) ; 6,06 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,11 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,92 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3'+H5') ; 7,36 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 45,4 (C3) ; 55,3 (Cc) ; 55,6 (Ca) ; 56,1 (Cb) ; 78,9 (C2) ; 93,1 (C6) ; 93,5 (C8) ; 105,9 (C10) ; 114,1 (C3'+C5') ; 127,7 (C2'+C6') ; 130,8 (C1') ; 159,9 (C4') ; 162,2 (C9) ; 165,1 (C5) ; 165,9 (C7) ; 189,4 (C4).

SM (APCI, mode positif) : m/z (%) 315(100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 313(75), 181(30)

• **12c** : (\pm)-3',4',5,5',7-pentaméthoxyflavanone



Une solution de 1,038 g de chalcone **9c** (1,0 éq. – 2,77 mmol) dans un minimum d'acide acétique est portée à reflux et après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1 à 3/1) pour donner la flavanone **12c** et la chalcone résiduelle **9c** qui est engagée dans un nouveau cycle (cyclisation – séparation). Après deux cycles successifs, 780 g de **12c** sont récupérés.

Rendement = 75%

CCM : R_f = 0,30 (Acétate d'éthyle/Heptane : 3/1)

PF : 171-172°C

IR (KBr): ν_{max} = 1663 (C=O), 1618, 1269, 1257, 1221, 1165, 1109, 1073 cm^{-1}

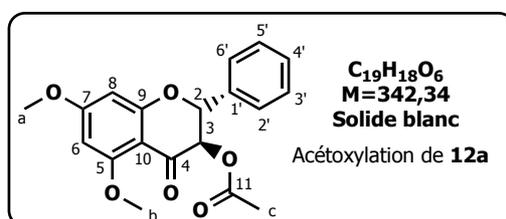
UV/Vis : λ_{max} (MeOH) = 214, 282 nm

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,77 (dd, 1H, $^2J_{3\text{eq}-3\text{ax}}$ = 16,5 Hz, et $^3J_{3\text{eq}-2}$ = 2,9 Hz, H3eq) ; 3,01 (dd, 1H, $^2J_{3\text{ax}-3\text{eq}}$ = 16,5 Hz, et $^3J_{3\text{ax}-2}$ = 13,1 Hz, H3ax) ; 3,82 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,84 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,88 (s, 6H, Hc+He) ; 3,89 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 5,32 (dd, 1H, $^3J_{2-3\text{eq}}$ = 2,9 Hz, $^3J_{2-3\text{ax}}$ = 13,1 Hz, H2) ; 6,09 (d, 1H, $^4J_{6-8}$ = 2,6 Hz, H6 ou H8) ; 6,16 (d, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2,6 Hz, H6 ou H8) ; 6,66 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 45,7 (C3) ; 55,6/56,2 (Ca/Cb/Cc/Ce) ; 60,8 (Cd) ; 79,4 (C2) ; 93,2 et 93,6 (C6+C8) ; 103,2 (C2'+C6') ; 105,9 (C10) ; 134,3 (C1') ; 138,1 (C4') ; 153,5 (C3'+C5') ; 162,3 (C9) ; 164,8 (C5) ; 166,0 (C7) ; 189,1 (C4).

SM (APCI, mode positif) : m/z (%) 375(100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 373(50), 338(80), 181(10).

• **114a** : (\pm)-2,3-*trans*-3-acétoxy-5,7-diméthoxyflavanone (\pm)-2,3-*trans*-3-acétyl-5,7-diméthylpinobanksine



A une solution de 934 mg de flavanone **12a** (1,0 éq. – 3,29 mmol) dans 50 mL d'un mélange benzène / acide acétique (10/1), sont ajoutés 1,057 g de triacétate de manganèse dihydraté (1,2 éq. – 3,94 mmol) et le milieu réactionnel est porté à reflux (appareil de Dean-Starck adapté au montage). Une fois la conversion terminée (suivi CCM), les sels de manganèse sont filtrés et lavés à l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 40 mL), avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le

résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2 à 1/1) pour donner 533 mg de **114a**.

Rendement = 50%

Remarque : Si le triacétate de manganèse n'est pas séché selon les conditions de Watt, un nouvel équivalent de triacétate de manganèse doit être ajouté au mélange réactionnel au bout de 3 heures de reflux (Dunlap, N. K. ; Sabol, M. R. ; Watt, D. S. ; *Tet. Lett.*, **1984**, 25, 5839-5842).

CCM : $R_f = 0,52$ (Acétate d'éthyle/Heptane : 2/1)

IR (KBr): $\nu_{\max} = 1741$ (C=O ester), 1684 (C=O), 1363, 1248, 1232, 1208, 1144, 1105, 1067, 1011 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH) = 212, 228 (ép.), 282, 322 (ép.) nm

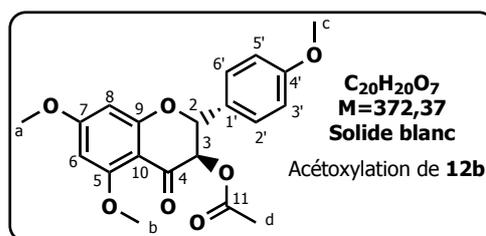
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2,00$ (s, 3H, Hc) ; 3,79 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 3,86 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 5,33 (d, 1H, $^3J_{3-2\text{trans}} = 12,1$ Hz, H3) ; 5,65 (d, 1H, $^3J_{2-3\text{trans}} = 12,1$ Hz, H2) ; 6,09 (d, 1H, $^4J_{6-8} = 2,2$ Hz, H6) ; 6,11 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2,2$ Hz, H8) ; 7,36-7,49 (m, 5H, H2'+H3'+H4'+H5'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 20,4$ (Cc) ; 55,6/56,2 (Ca/Cb) ; 73,6 (C3) ; 81,0 (C2) ; 93,5 (C6 et C8) ; 104,2 (C10) ; 127,4 (C2'+C6') ; 128,4 (C4') ; 128,8 (C3'+C5') ; 135,7 (C1') ; 162,5 (C9) ; 165,0 (C5) ; 166,5 (C7) ; 169,5 (C11) ; 189,2 (C4).

SM (ESI) : m/z(%) 343(100) $[\text{M} + \text{H}]^+$

SM-HR (ESI) : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculé : 343,1176 / Trouvé : 343,1172

- **114b** : (\pm)-2,3-trans-3-acétoxy-4',5,7-triméthoxyflavanone ou (\pm)-2,3-trans-3-acétyl-4',5,7-triméthylpinobanksine



A une solution de 1,235 g de flavanone **12b** (1,0 éq. – 3,93 mmol) dans 60 mL d'un mélange benzène / acide acétique (10/1), sont ajoutés 1,580 g de triacétate de manganèse dihydraté (1,5 éq. – 5,89 mmol) et le milieu réactionnel est porté à reflux (appareil de Dean-Starck adapté au montage). Une fois la conversion terminée (suivi CCM), les sels de manganèse sont filtrés et lavés à l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 40 mL), avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2 à 1/1) pour donner 579 mg de **114b**.

Rendement = 40%

Remarque : Si le triacétate de manganèse n'est pas séché selon les conditions de Watt, un nouvel équivalent de triacétate de manganèse doit être ajouté au mélange réactionnel au bout de 3 heures de reflux (Dunlap, N. K. ; Sabol, M. R. ; Watt, D. S. ; *Tet. Lett.*, **1984**, 25, 5839-5842).

CCM : $R_f = 0,30$ (Acétate d'éthyle/Heptane : 2/1)

PF : 145-146°C

IR (KBr): $\nu_{\max} = 1736$ (C=O ester), 1697 (C=O), 1615, 1371, 1253, 1233, 1219, 1168, 1111, 1084, 1024 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH) = 218, 228, 284, 320 (ép.) nm

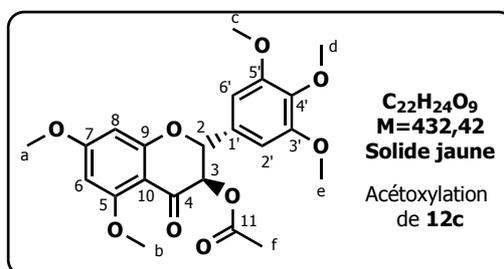
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2,02$ (s, 3H, Hd) ; 3,81 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 3,82 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 3,88 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 5,30 (d, 1H, $^3J_{3-2\text{trans}} = 12,1$ Hz, H3) ; 5,67 (d, 1H, $^3J_{2-3\text{trans}} = 12,1$ Hz, H2) ; 6,10 (d, 1H, $^4J_{6-8} = 2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,11 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,93 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3'+H5') ; 7,40 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 20,4$ (Cd) ; 55,3/55,6/56,1 (Ca/Cb/Cc) ; 73,6 (C3) ; 80,8 (C2) ; 93,4 et 93,5 (C6+C8) ; 104,2 (C10) ; 114,1 (C3'+C5') ; 128,8 (C2'+C6') ; 130,8 (C1') ; 160,3 (C4') ; 162,4 (C9) ; 164,3 (C5) ; 166,5 (C7) ; 169,5 (C11) ; 185,0 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 411(13) [M + K]⁺, 395 (29) [M + Na]⁺, 373(100) [M + H]⁺, 313(47), 385(7).

SM-HR (ESI, mode positif) : C₂₀H₂₁O₇ [M + H]⁺ Calculé : 373,1281 / Trouvé : 373,1271

- **114c** : (±)-2,3-trans-3-acétoxy-3',4',5,5',7-pentaméthoxyflavanone ou (±)-2,3-trans-3-acétyl-3',4',5,5',7-pentaméthylpinobanksine



A une solution de 806 mg de flavanone **12c** (1,0 éq. – 2,15 mmol) dans 30 mL d'un mélange benzène / acide acétique (10/1), sont ajoutés 866 mg de triacétate de manganèse dihydraté (1,5 éq. – 3,23 mmol) et le milieu réactionnel est porté à reflux (appareil de Dean-Starck adapté au montage). Une fois la conversion terminée (suivi CCM), les sels de manganèse sont filtrés et lavés à l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 40 mL), avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 3/2 à 2/1) pour donner 610 mg de **114c**.

Rendement = 66%

Remarque : Si le triacétate de manganèse n'est pas séché selon les conditions de Watt, un nouvel équivalent de triacétate de manganèse doit être ajouté au mélange réactionnel au bout de 3 heures de reflux (Dunlap, N. K. ; Sabol, M. R. ; Watt, D. S. ; *Tet. Lett.*, **1984**, 25, 5839-5842).

CCM : R_f = 0,40 (Acétate d'éthyle/Heptane : 3/1)

IR (KBr): ν_{max} = 1742 (C=O ester), 1688 (C=O), 1619, 1327, 1258, 1248, 1218, 1165, 1111, 1069 cm⁻¹

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) = 210, 230 (ép.), 286, 316 (ép.) nm

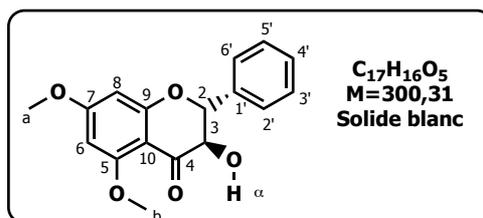
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,05 (s, 3H, Hf) ; 3,81 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,86 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,87 (s, 6H, Hc+He) ; 3,88 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 5,13 (d, 1H, ³J_{3-2trans} = 12,1 Hz, H3) ; 5,67 (d, 1H, ³J_{2-3trans} = 12,1 Hz, H2) ; 6,11 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,14 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,69 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 20,5 (Cf) ; 55,7/56,2 (Ca/Cb/Cc/Ce) ; 60,9 (Cd) ; 73,4 (C3) ; 81,2 (C2) ; 93,6 (C6+C8) ; 104,5 (C2'+C6') ; 108,5 (C10) ; 131,0 (C1') ; 138,7 (C4') ; 153,4 (C3'+C5') ; 162,5 (C9) ; 164,0 (C5) ; 166,5 (C7) ; 169,5 (C11) ; 184,8 (C4).

SM (ESI) : m/z(%) 433(100) [M + H]⁺

SM-HR (ESI) : C₂₂H₂₅O₉ [M + H]⁺ Calculé : 433,1493 / Trouvé : 433,1492

- **112a** : (±)-2,3-trans-5,7-diméthoxy-dihydroflavonol ou (±)-2,3-trans-5,7-diméthylpinobanksine



A une solution de 423 mg de **114a** (1,0 éq. – 1,3 mmol) dans un mélange tétrahydrofurane / méthanol / eau (2/4/1) sont ajoutés 197 mg de trifluorométhanesulphonate de scandium (0,2 éq. –

0,4 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 7 jours (suivi CCM), puis il est concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL d'acétate d'éthyle et la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 3/2) pour donner 312 mg de **112a**.

Rendement = 84%

Remarque : le trifluorométhanesulphonate de scandium peut être recyclé en extrayant plusieurs fois les phases aqueuses au dichlorométhane et en concentrant l'ensemble des phases organiques sous pression réduite. Le résidu est ensuite mis à sécher sous la pompe à palette une nuit à 60°C.

CCM : R_f = 0,50 (Acétate d'éthyle/Heptane : 3/1)

IR (KBr): ν_{max} = 3455 (O-H), 1692 (C=O), 1610, 1365, 1241, 1229, 1202, 1144, 1102, 1059, 1014 cm⁻¹

UV/Vis : λ_{max} (MeOH) = 212, 228 (ép.), 282, 322 (ép.) nm

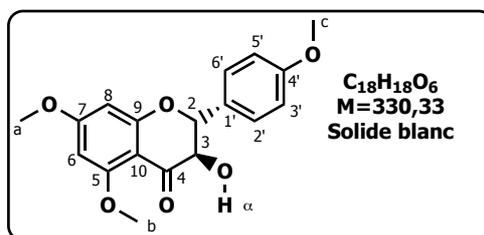
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,79 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 3,89 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 4,06 (d, 1H, ³J_{α-3} = 1,8 Hz, Hα) ; 4,42 (dd, 1H, ³J_{3-α} = 1,8 Hz, ³J_{3-2trans} = 12,1 Hz, H3) ; 5,01 (d, 1H, ³J_{2-3trans} = 12,1 Hz, H2) ; 6,10 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,11 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,38-7,45 (m, 3H, H3'+H4'+H5') ; 7,52-7,58 (m, 2H, H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 55,7/56,2 (Ca/Cb) ; 72,7 (C3) ; 83,2 (C2) ; 93,3 et 93,7 (C6 et C8) ; 102,9 (C10) ; 127,5 (C2'+C6') ; 128,7 (C3'+C5') ; 129,2 (C4') ; 136,6 (C1') ; 162,1 (C9) ; 164,9 (C5) ; 167,0 (C7) ; 190,7 (C4).

SM (ESI) : m/z(%) 301(100) [M + H]⁺

SM-HR (ESI) : C₁₇H₁₇O₅ [M + H]⁺ Calculé : 301,1071 / Trouvé : 301,1063

- **112b** : (±)-2,3-trans-4',5,7-triméthoxy-dihydroflavonol ou (±)-2,3-trans-5,7-triméthylaromadendrine



A une solution de 550 mg de **114b** (1,0 éq. – 1,5 mmol) dans un mélange tétrahydrofurane / méthanol / eau (2/4/1) sont ajoutés 225 mg de trifluorométhanesulphonate de scandium (0,2 éq. – 0,44 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 7 jours (suivi CCM), puis il est concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL d'acétate d'éthyle et la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 40 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 3/2 à 2/1) pour donner 300 mg de **112b**.

Rendement = 61%

Remarque : le trifluorométhanesulphonate de scandium peut être recyclé en extrayant plusieurs fois les phases aqueuses au dichlorométhane et en concentrant l'ensemble des phases organiques sous pression réduite. Le résidu est ensuite mis à sécher sous la pompe à palette une nuit à 60°C.

CCM : R_f = 0,45 (Acétate d'éthyle/Heptane : 3/1)

IR (KBr): ν_{max} = 3456 (O-H), 1693 (C=O), 1612, 1364, 1251, 1229, 1174, 1107, 1084, 1012 cm⁻¹

UV/Vis : λ_{max} (MeOH) = 218, 228, 284, 320 (ép.) nm

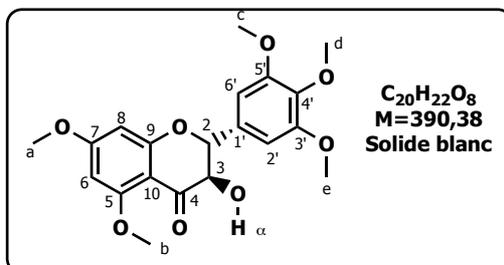
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,81 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 3,89 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 3,91 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 4,05 (d, 1H, ³J_{α-3} = 1,8 Hz, Hα) ; 4,44 (dd, 1H, ³J_{3-α} = 1,8 Hz, ³J_{3-2trans} = 12,1 Hz, H3) ; 4,97 (d, 1H, ³J_{2-3trans} = 12,1 Hz, H2) ; 6,10 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,11 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,97 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3'+H5') ; 7,48 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 55,3/55,7/56,2$ (Ca/Cb/Cc) ; 72,6 (C3) ; 83,0 (C2) ; 93,3 et 93,6 (C6 et C8) ; 102,9 (C10) ; 114,1 (C3'+C5') ; 128,6 (C1') ; 138,9 (C2'+C6') ; 160,3 (C4') ; 162,1 (C9) ; 165,0 (C5) ; 167,0 (C7) ; 190,9 (C4).

SM (ESI, mode positif) : $m/z(\%)$ 331(100) $[\text{M} + \text{H}]^+$

SM-HR (ESI, mode positif) : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculé : 331,1176 / Trouvé : 331,1163

- **112c** : (\pm)-2,3-trans-3',4',5,5',7-pentaméthoxy-dihydroflavonol ou (\pm)-2,3-trans-3',4',5,5',7-pentaméthylampélopsine



A une solution de 116 mg de **114c** (1,0 éq. – 0,27 mmol) dans un mélange tétrahydrofurane / méthanol / eau (2/4/1) sont ajoutés 41 mg de trifluorométhanesulphonate de scandium (0,2 éq. – 0,08 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 7 jours (suivi CCM), puis il est concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 25 mL d'acétate d'éthyle et la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 20 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 30 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle pour donner 101 mg de **112c**.
Rendement = 97%

Remarque : le trifluorométhanesulphonate de scandium peut être recyclé en extrayant plusieurs fois les phases aqueuses au dichlorométhane et en concentrant l'ensemble des phases organiques sous pression réduite. Le résidu est ensuite mis à sécher sous la pompe à palette une nuit à 60°C.

CCM : $R_f = 0,50$ (Acétate d'éthyle/Heptane : 3/1)

IR (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3448$ (O-H), 1685 (C=O), 1608, 1345, 1245, 1217, 1195, 1158, 1010 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) = 218, 284, 320 (ép.) nm

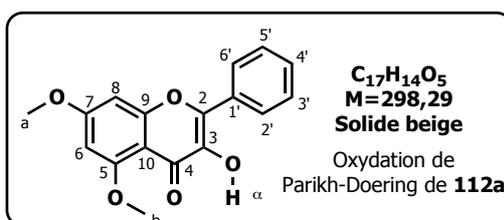
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 3,82$ (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,86 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,90 (s, 6H, Hc + He) ; 3,91 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 4,10 (d, 1H, $^3J_{\alpha-3} = 1,8$ Hz, H α) ; 4,44 (dd, 1H, $^3J_{3-\alpha} = 1,8$ Hz, $^3J_{3-2\text{trans}} = 12,1$ Hz, H3) ; 4,95 (d, 1H, $^3J_{2-3\text{trans}} = 12,1$ Hz, H2) ; 6,12 (d, 1H, $^4J_{6-8} = 2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,14 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,77 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 55,8/56,3$ (Ca/Cb) ; 56,1 (Cc/Ce) ; 3,90 (Cd) ; 72,6 (C3) ; 83,6 (C2) ; 93,4/93,7 (C6/C8) ; 102,8 (C10) ; 104,6 (C2'+C6') ; 131,9 (C1') ; 138,6 (C4') ; 153,4 (C3'+C5') ; 162,2 (C9) ; 164,8 (C5) ; 167,1 (C7) ; 190,6 (C4).

SM (ESI, mode positif) : $m/z(\%)$ 391(100) $[\text{M} + \text{H}]^+$

SM-HR (ESI, mode positif) : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculé : 391,1393 / Trouvé : 391,1384

- **38a** : 5,7-diméthoxyflavonol ou 5,7-diméthylgalangine



A une solution de 312 mg de **112a** (1,0 éq. – 1,09 mmol) dans un mélange diméthylsulfoxyde / dichlorométhane (1/2), sont ajoutés à -15°C, 764 μL de triéthylamine anhydre (5,0 éq. – 5,48 mmol) et 708 mg du complexe SO_3 -pyridine (4,0 éq. – 4,36 mmol) en trois portions sur 10 minutes (la

première portion étant ajoutée avant l'addition de la triéthylamine). Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -10°C et laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu est ensuite dilué avec 45 mL d'acétate d'éthyle puis la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 40 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 3/1) pour donner 231 mg de **38a**.
Rendement = 75%

CCM : R_f = 0,35 (Acétate d'éthyle/Heptane : 3/1)

PF : 173-174°C

IR (KBr): ν_{max} = 3313 (O-H), 1614 (C=O), 1298, 1232, 1158, 1135, 1051, 1007 cm⁻¹

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) = 214, 238 (ép.), 262, 348 nm

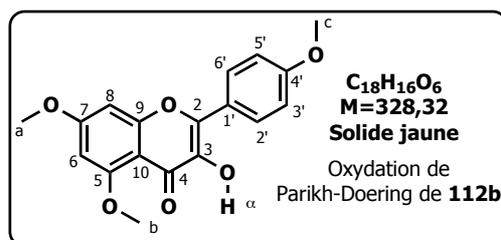
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,92 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 3,99 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 6,36 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,57 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,42-7,54 (m, 4H, H_α+H3'+H4'+H5') ; 8,21 (m, 2H, H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 55,8/56,4 (Ca/Cb) ; 92,4 (C8) ; 95,7 (C6) ; 106,2 (C10) ; 127,1 (C2'+C6') ; 128,5 (C3'+C5') ; 129,6 (C4') ; 131,1 (C1') ; 138,3 (C3) ; 141,7 (C2) ; 159,0/160,5 (C5/C9) ; 167,5 (C7) ; 172,1 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 299(100) [M + H]⁺

SM-HR (ESI, mode positif) : C₁₇H₁₅O₅ [M + H]⁺ Calculé : 299,0914 / Trouvé : 299,0891

• **38b** : 4',5,7-triméthoxyflavonol ou 4',5,7-triméthylkaempférol



A une solution de 100 mg de **112b** (1,0 éq. – 0,30 mmol) dans un mélange diméthylsulfoxyde / dichlorométhane (1/2), sont ajoutés à -15°C, 208 µL de triéthylamine anhydre (5,0 éq. – 1,5 mmol) et 194,8 mg du complexe SO₃-pyridine (4,0 éq. – 1,2 mmol) en trois portions sur 10 minutes (la première portion étant ajoutée avant l'addition de la triéthylamine). Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -10°C et laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu est ensuite dilué avec 35 mL d'acétate d'éthyle puis la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 20 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 30 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle pour donner 81 mg de **38b**.

Rendement = 82%

CCM : R_f = 0,40 (Acétate d'éthyle/Heptane : 3/1)

PF : 176-177°C

IR (KBr): ν_{max} = 3200 (O-H), 1617 (C=O), 1258, 1221, 1183, 1134, 1101, 1055, 1028 cm⁻¹

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) = 208, 230 (ép.), 258, 310, 356 nm

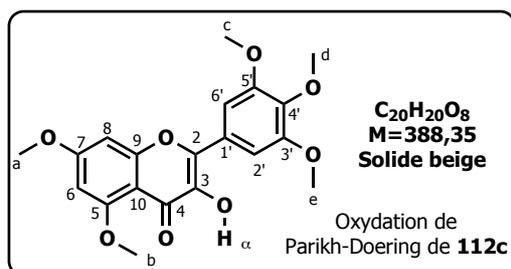
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,88 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 3,90 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 3,97 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 6,33 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,53 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,01 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3'+H5') ; 7,36 (s, 1H, H_α) ; 8,16 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 55,4/55,8/56,4 (Ca/Cb/Cc) ; 92,4 (C8) ; 95,6 (C6) ; 106,2 (C10) ; 114,0 (C3'+C5') ; 123,6 (C1') ; 128,9 (C2'+C6') ; 137,4 (C3) ; 142,2 (C2) ; 158,8/160,5/160,6 (C5/C9/C4') ; 164,3 (C7) ; 171,9 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 329(100) [M + H]⁺

SM-HR (ESI, mode positif) : C₁₈H₁₇O₆ [M + H]⁺ Calculé : 329,1020 / Trouvé : 329,1001

• **38c** : 3',4',5,5',7-pentaméthoxyflavonol ou 3',4',5,5',7-pentaméthylmyricétine



Une solution de 74 mg de **112c** (1,0 éq. – 0,19 mmol) dans un mélange diméthylsulfoxyde / dichlorométhane (1/2), sont ajoutés à -15°C, 132 µL de triéthylamine anhydre (5,0 éq. – 0,95 mmol) et 123 mg du complexe SO₃-pyridine (4,0 éq. – 0,76 mmol) en trois portions sur 10 minutes (la première portion étant ajoutée avant l'addition de la triéthylamine). Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -10°C et laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu est ensuite dilué avec 35 mL d'acétate d'éthyle puis la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 20 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 30 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Chloroforme : 1/10) pour donner 60 mg de **38c**.

Rendement = 80%

CCM : R_f = 0,26 (Acétate d'éthyle/Heptane : 2/1)

PF : 231-232°C

IR (KBr): ν_{max} = 3258 (O-H), 1617 (C=O), 1260, 1214, 1179, 1130, 1058, 1022 cm⁻¹

UV/Vis : λ_{max} (MeOH) = 212, 250, 262 (ép.), 306, 356 nm

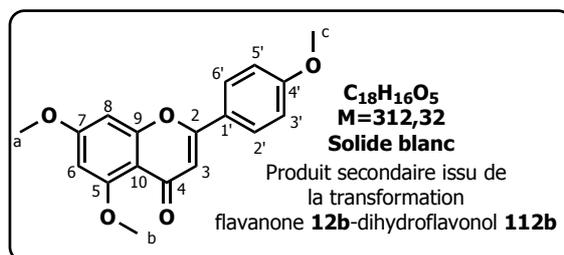
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,93 (s, 6H, Hc+He) ; 3,94 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hd) ; 3,97 (s, 6H, Ha ou Hb ou Hc) ; 6,37 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,55 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,47 (s, 1H, Hα) ; 7,49 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 55,9/56,4 (Ca/Cb) ; 56,3 (Cc + Ce) ; 61,0 (Cd) ; 92,4 (C8) ; 95,8 (C6) ; 104,9 (C2'+C6') ; 106,2 (C10) ; 126,3 (C1') ; 138,3 (C3) ; 139,7 (C2) ; 141,6 (C4') ; 153,2 (C3'+C5') ; 158,8 (C9) ; 160,5 (C5) ; 164,5 (C7) ; 171,9 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 389(100) [M + H]⁺, 338(45)

SM-HR (ESI, mode positif) : C₂₀H₂₁O₈ [M + H]⁺ Calculé : 389,1231 / Trouvé : 389,1233

• **21e** : 4',5,7-triméthoxyflavone ou 4',5,7-triméthylapigénine



CCM : R_f = 0,20 (Acétate d'éthyle)

PF : 156-157°C

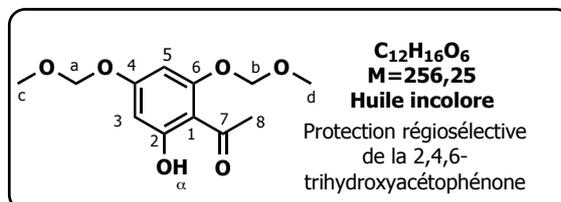
UV/Vis : λ_{max} (MeOH) = 212, 250 (ép.), 268, 314 nm

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,87 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 3,90 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 3,95 (s, 3H, Ha ou Hb ou Hc) ; 6,36 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,55 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,58 (s, 1H, H3) ; 6,99 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3'+H5') ; 7,81 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 55,5/55,7/56,4 (Ca/Cb/Cc) ; 92,8 (C6) ; 96,1 (C8) ; 107,7 (C3) ; 109,2 (C10) ; 114,3 (C3'+C5') ; 123,8 (C1') ; 127,6 (C2'+C6') ; 159,8/160,7/160,9 (C2/C5/C7) ; 162,0 (C4') ; 163,9 (C9) ; 177,7 (C4).

MA : Calculé : C% 69,22 - H% 5,16 / Trouvé : C% 68,99 - H% 5,23

• **111b : 2-hydroxy-4,6-di(méthoxyméthoxy)acétophénone**



A une solution de 570 mg de 2,4,6-trihydroxyacétophénone monohydratée (1,0 éq. – 3,0 mmol) dans 40 mL d'acétone, sont ajoutés 2,5 g de carbonate de potassium (6,0 éq. – 18,0 mmol), suivi de l'addition goutte à goutte, à température ambiante, de 895 μL de chlorure de méthoxyméthyle (4,0 éq. – 12,0 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 30 minutes à température ambiante, puis il est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures (suivi CCM). Après évaporation partielle de l'acétone, 40 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). L'ensemble des phases organiques est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2) pour donner 486 mg de **111b**.

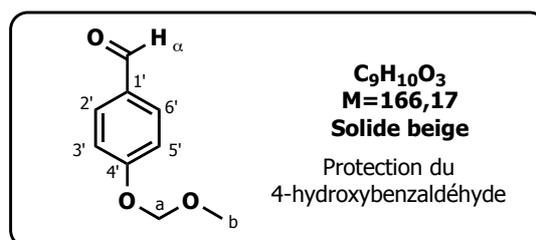
Rendement = 63%

CCM : R_f = 0,69 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,64 (s, 3H, H8) ; 3,45 (s, 3H, Hc ou Hd) ; 3,50 (s, 3H, Hc ou Hd) ; 5,15 (s, 2H, Ha ou Hb) ; 5,24 (s, 2H, Ha ou Hb) ; 6,23 (d, 1H, $^4J_{5-3}=2,5$ Hz, H3 ou H5) ; 6,24 (d, 1H, $^4J_{3-5}=2,5$ Hz, H3 ou H5) ; 13,7 (s, 1H, OH intra).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 32,9 (C8) ; 56,4/56,6 (Cc/Cd) ; 93,9 (C5) ; 94,4 (Ca+Cb) ; 97,1 (C3) ; 106,9 (C1) ; 160,3 (C2) ; 163,4 (C6) ; 166,8 (C4) ; 203,2 (C7).

• **113g : 4-(méthoxyméthoxy)benzaldéhyde**



A une solution de 877 mg de 4-hydroxybenzaldéhyde (1,0 éq. - 7 mmol) dans un minimum d'acétone, sont ajoutés 1,45 g de carbonate de potassium (1,5 éq. - 10,5 mmol) et 783 μL de chlorure de méthoxyméthyle (1,5 éq. - 10,5 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Après filtration, la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL d'acétate d'éthyle. Puis la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 40 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 60 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2) pour donner 986 mg de **113g**.

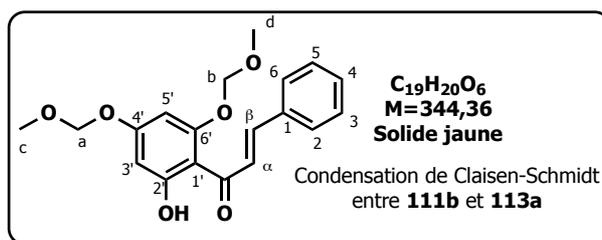
Rendement = 80%

CCM : R_f = 0,65 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,47 (s, 3H, Hb) ; 5,24 (s, 2H, Ha) ; 7,14 (dd, 2H, $^3J_{3'-2'}=6,9$ Hz, $^4J_{3'-5'}=2,2$ Hz, H3'+H5') ; 7,82 (dd, 2H, $^4J_{2'-6'}=6,9$ Hz, $^3J_{2'-3'}=2,2$ Hz, H2'+H6') ; 9,89 (s, 1H, H α).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 56,3 (Cb) ; 94,1 (Ca) ; 116,3 (C3'+C5') ; 130,7 (C1') ; 131,8 (C2'+C6') ; 162,2 (C4') ; 190,1 (C=O).

• **9f** : 2'-hydroxy-4',6'-di(méthoxy-méthoxy)-*trans*-chalcone



A une suspension de 200 mg d'hydrure de sodium (4,0 éq. – 5,0 mmol) dans 2,5 mL de diméthylformamide anhydre, est additionnée, goutte à goutte et à 0°C, une solution, dans 3 mL de diméthylformamide anhydre, de 320 mg de **111b** (1,0 éq. – 1,25 mmol) et de 135 µL de benzaldéhyde **113a** (1,05 éq. – 1,32 mmol). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures (suivi CCM). Après neutralisation de la réaction avec 30 mL d'eau, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 60 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (3 x 50 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2) pour donner 257 mg de **9f**.

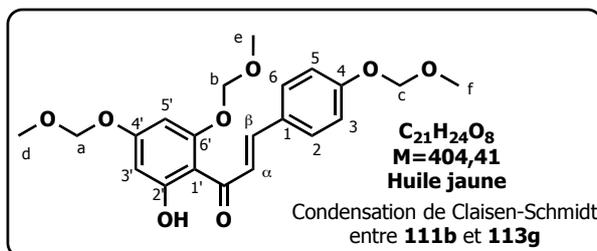
Rendement = 60%

CCM : R_f = 0,63 (Acétate d'éthyle/Heptane : 2/3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,48 (s, 3H, Hc ou Hd) ; 3,53 (s, 3H, Hc ou Hd) ; 5,18 (s, 2H, Ha ou Hb) ; 5,25 (s, 2H, Ha ou Hb) ; 5,29 (d, 1H, ⁴J_{5'-3'} = 2,5 Hz, H3') ; 6,32 (d, 1H, ⁴J_{3'-5'} = 2,5 Hz, H5') ; 7,39-7,42 (m, 3H, H3+H4+H5) ; 7,59-7,62 (m, 2H, H2+H6) ; 7,78 (d, 1H, ³J_{α-β} = 15,7 Hz, Hα) ; 7,92 (d, 1H, ³J_{β-α} = 15,7 Hz, Hβ) ; 12,82 (s, 1H, OH intra).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 56,4/56,8 (Cc/Cd) ; 94,0/95,1 (Ca/Cb) ; 94,7 (C5') ; 97,5 (C3') ; 107,5 (C1') ; 127,4 (Cα) ; 128,3 (C2+C6) ; 128,9 (C3+C5) ; 130,2 (C4) ; 135,4 (C1) ; 142,5 (Cβ) ; 159,9 (C6') ; 163,5 (C4') ; 167,3 (C2') ; 192,9 (C=O).

• **9g** : 2'-hydroxy-4,4',6'-tri(méthoxy-méthoxy)-*trans*-chalcone



A une suspension de 400 mg d'hydrure de sodium (4,0 éq. – 6,24 mmol) dans 4 mL de diméthylformamide anhydre, est additionnée, goutte à goutte et à 0°C, une solution, dans 2 mL de diméthylformamide anhydre, de 400 mg de **111b** (1,0 éq. – 1,56 mmol) et de 440 mg de **113g** (1,7 éq. – 2,64 mmol). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures (suivi CCM). Après neutralisation de la réaction avec 50 mL d'eau, le milieu réactionnel est dilué dans 100 mL de dichlorométhane et la phase organique est extraite au dichlorométhane (2 x 50 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (3 x 50 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3) pour donner 300 mg de **9g**.

Rendement = 48%

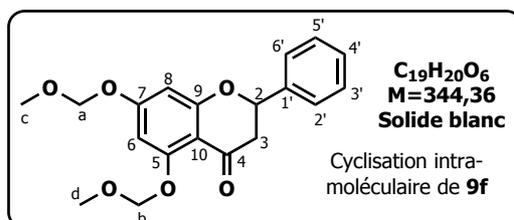
CCM : R_f = 0,43 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,48 (s, 6H, Hd ou He ou Hf) ; 3,49 (s, 3H, Hd ou He ou Hf) ; 3,54 (s, 3H, Hd ou He ou Hf) ; 5,19 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 5,22 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 5,28 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 6,24 (d, 1H, ⁴J_{5'-3'} = 2,2 Hz, H5') ; 6,31 (d, 1H, ⁴J_{3'-5'} = 2,2 Hz, H3') ; 7,05-7,08 (m,

2H, Partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3+H5) ; 7,54-7,58 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2+H6) ; 7,76 (d, 1H, $^3J_{\alpha-\beta}=15,7$ Hz, H α) ; 7,83 (d, 1H, $^3J_{\beta-\alpha}=15,7$ Hz, H β) ; 13,89 (s, 1H, OH intra).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 56,1/56,4/56,9 (Cd/Ce/Cf) ; 94,0/94,1/95,1 (Ca/Cb/Cc) ; 94,7 (C5') ; 97,8 (C3') ; 107,5 (C1') ; 116,5 (C3+C5) ; 125,4 (C α) ; 129,2 (C1) ; 129,9 (C2+C6) ; 142,4 (C β) ; 158,9 (C4) ; 159,8 (C6') ; 163,3 (C4') ; 167,3 (C2') ; 192,8 (C=O).

- **12f** : (\pm)-5,7-di-(méthoxy-méthoxy)flavanone ou (\pm)-5,7-di(méthyl-méthoxy)pinocembrine



A une solution de 257 mg de **9f** (1,0 éq. – 0,45 mmol) dans un minimum d'éthanol, sont additionnés 186 mg d'acétate de sodium (3,0 éq. – 2,24 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et après une nuit d'agitation, il est concentré sous pression réduite. 50 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés et la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 40 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 50 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1) pour donner 181 mg de **12f**.

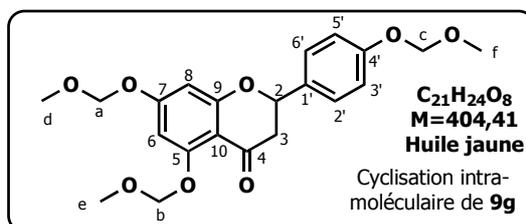
Rendement = 64%

CCM : R_f = 0,41 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,81 (dd, 1H, $^2J_{3\text{eq}-3\text{ax}} = 16,8$ Hz, et $^3J_{3\text{eq}-2} = 2,9$ Hz, H3eq) ; 3,02 (dd, 1H, $^2J_{3\text{ax}-3\text{eq}} = 16,8$ Hz, et $^3J_{3\text{ax}-2} = 13,2$ Hz, H3ax) ; 3,47 (s, 3H, Hc ou Hd) ; 3,54 (s, 3H, Hc ou Hd) ; 5,18 (s, 2H, Ha ou Hb) ; 5,28 (s, 2H, Ha ou Hb) ; 5,42 (dd, 1H, $^3J_{2-3\text{eq}} = 2,9$ Hz, $^3J_{2-3\text{ax}} = 13,2$ Hz, H2) ; 6,37 (d, 1H, $^4J_{6-8} = 2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,42 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,38-7,47 (m, 5H, H2'+H3'+H4'+H5'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 45,8 (C3) ; 56,4/56,5 (Cc/Cd) ; 79,1 (C2) ; 94,1/94,9 (Ca/Cb) ; 97,4 (C6) ; 98,0 (C8) ; 106,0 (C10) ; 126,1 (C2'+C6') ; 128,6 (C3'+C5') ; 128,7 (C4') ; 138,7 (C1') ; 159,5 (C9) ; 163,3 (C5) ; 164,5 (C7) ; 189,2 (C4).

- **12g** : (\pm)-4',5,7-tri(méthoxy-méthoxy)flavanone ou (\pm)-4',5,7-tri(méthyl-méthoxy)naringénine



A une solution de 300 mg de **9g** (1,0 éq. – 0,74 mmol) dans un minimum d'éthanol, sont additionnés 184 mg d'acétate de sodium (3,0 éq. – 2,22 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et après une nuit d'agitation, il est concentré sous pression réduite. 50 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés et la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 30 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 60 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3) pour donner 198 mg de **12g**.

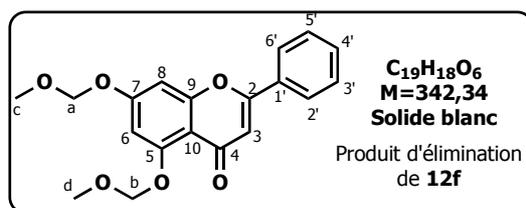
Rendement = 64%

CCM : R_f = 0,57 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,77 (dd, 1H, ²J_{3eq-3ax} = 16,8 Hz, et ³J_{3eq-2} = 2,9 Hz, H_{3eq}) ; 3,02 (dd, 1H, ²J_{3ax-3eq} = 16,8 Hz, et ³J_{3ax-2} = 13,2 Hz, H_{3ax}) ; 3,46 (s, 6H, Hd ou He ou Hf) ; 3,48 (s, 3H, Hd ou He ou Hf) ; 3,53 (s, 3H, Hd ou He ou Hf) ; 5,16 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 5,19 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 5,27 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 5,36 (dd, 1H, ³J_{2-3eq} = 2,9 Hz, ³J_{2-3ax} = 13,2 Hz, H₂) ; 6,37 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H₆ ou H₈) ; 6,42 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H₆ ou H₈) ; 7,06-7,09 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H_{3'}+H_{5'}) ; 7,36-7,39 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H_{2'}+H_{6'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 45,6 (C₃) ; 56,0/56,4/56,6 (Cd/Ce/Cf) ; 78,8 (C₂) ; 94,0/94,3/95,0 (Ca/Cb/Cc) ; 97,4 (C₆) ; 98,0 (C₈) ; 107,5 (C₁₀) ; 116,4 (C_{3'}+C_{5'}) ; 127,6 (C_{2'}+C_{6'}) ; 131,9 (C_{1'}) ; 157,5 (C_{4'}) ; 159,5 (C₉) ; 163,2 (C₅) ; 164,5 (C₇) ; 189,3 (C₄).

- **21f** : (±)-5,7-di-(méthoxy-méthoxy)flavone ou (±)-5,7-di(méthyl-méthoxy)chryisine



A une solution de 293 mg d'hydroxyde de potassium (10,0 éq. – 5,21 mmol) dans un minimum de méthanol, sont ajoutés à 0°C, 211 mg de **12f** (1,0 éq. – 0,52 mmol) solubilisés dans un minimum de méthanol. 343 mg de diacétate d'iodosobenzène (2,0 éq. – 1,04 mmol) sont ajoutés en quatre fois sur 10 minutes. Le milieu réactionnel est réchauffé progressivement à température ambiante et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu est concentré sous pression réduite et 40 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et l'ensemble des phases organiques est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 3/2) pour donner 62 mg de **21f**.

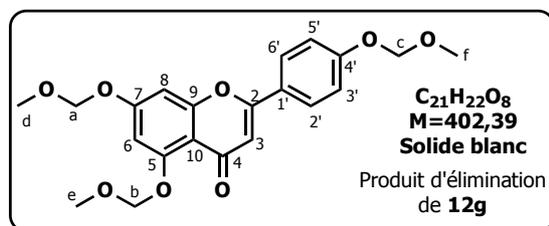
Rendement = 30%

CCM : R_f = 0,31 (Acétate d'éthyle/Heptane : 3/2)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,52 (s, 3H, Hc ou Hd) ; 3,57 (s, 3H, Hc ou Hd) ; 5,26 (s, 2H, Ha ou Hb) ; 5,34 (s, 2H, Ha ou Hb) ; 6,66 (s, 1H, H₃) ; 6,76 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H₆ ou H₈) ; 6,87 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H₆ ou H₈) ; 7,48-7,53 (m, 3H, H_{3'}+H_{4'}+H_{5'}) ; 7,86-7,90 (m, 2H, H_{2'}+H_{6'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 56,5 et 56,6 (Cc/Cd) ; 94,3 et 95,5 (Ca/Cb) ; 97,2 (C₆) ; 101,9 (C₈) ; 108,9 (C₃) ; 110,7 (C₁₀) ; 126,0 (C_{2'}+C_{6'}) ; 128,9 (C_{3'}+C_{5'}) ; 121,2 (C_{4'}) ; 131,5 (C_{1'}) ; 158,1/159,4/160,9/161,3 (C₂/C₅/C₇/C₉) ; 177,4 (C₄).

- **21g** : (±)-4',5,7-tri(méthoxy-méthoxy)flavone ou (±)-4',5,7-tri(méthyl-méthoxy)-apigénine



A une solution de 272 mg d'hydroxyde de potassium (10,0 éq. – 4,85 mmol) dans un minimum de méthanol, sont ajoutés à 0°C, 167 mg de **12g** (1,0 éq. – 0,48 mmol) solubilisés dans un minimum de méthanol. 319 mg de diacétate d'iodosobenzène (2,0 éq. – 1,04 mmol) sont ajoutés en quatre fois sur 10 minutes. Le milieu réactionnel est réchauffé progressivement à température ambiante et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu est concentré sous pression réduite et 40 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et l'ensemble des

phases organiques est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 50 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2) pour donner 70 mg de **21g**.

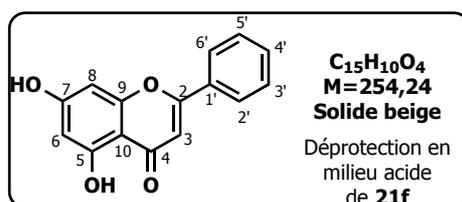
Rendement = 42%

CCM : R_f = 0,13 (Acétate d'éthyle/Heptane : 2/3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,51 (s, 3H, Hd ou He ou Hf) ; 3,52 (s, 3H, Hd ou He ou Hf) ; 3,56 (s, 3H, Hd ou He ou Hf) ; 5,24 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 5,26 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 5,29 (s, 2H, Ha ou Hb ou Hc) ; 6,57 (s, 1H, H3) ; 6,34 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,86 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,14 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3'+H5') ; 7,82 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 56,2/56,5/56,6 (Cd/Ce/Cf) ; 94,2/94,3/95,5 (Ca/Cb/Cc) ; 97,2 (C6) ; 101,9 (C8) ; 107,7 (C3) ; 110,6 (C10) ; 116,4 (C3'+C5') ; 124,8 (C1') ; 127,6 (C2'+C6') ; 158,1/159,3/159,7/160,8/161,1 (C2/C4'/C5/C7/C9) ; 177,4 (C4).

• **21b** : Chryisine



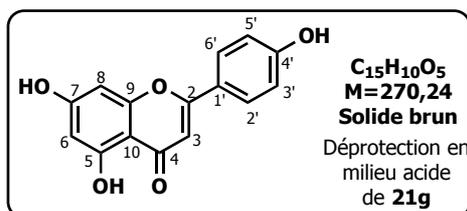
A une solution de 116 mg de **21f** (1,0 éq. – 0,34 mmol) dans 10 mL de méthanol, sont additionnés 1,35 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 10% (12,0 éq. – 4,05 mmol). Le milieu réactionnel porté à reflux et laissé sous agitation pendant 3 heures (suivi CCM). 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (3 x 50 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3) pour donner 84 mg de **21b**.

Rendement = quantitatif

CCM : R_f = 0,60 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) : δ = 6,23 (d, 1H, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,47 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 6,71 (s, 1H, H3) ; 7,54-7,60 (m, 3H, H3'+H4'+H5') ; 7,92-96 (m, 2H, H2'+H6').

• **13** : Apigénine



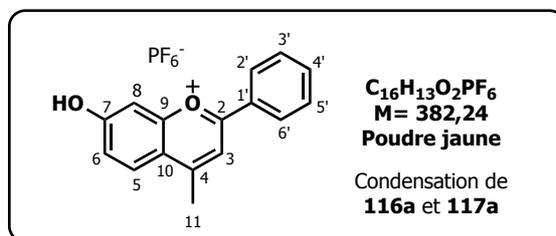
A une solution de 62 mg de **21g** (1,0 éq. – 0,15 mmol) dans 6 mL de méthanol, est additionné 1 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 10% (18,0 éq. – 2,77 mmol). Le milieu réactionnel porté à reflux et laissé sous agitation pendant 3 heures (suivi CCM). 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). L'ensemble des phases organiques est successivement lavé à l'eau (3 x 40 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 50 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner 40 mg de **13**.

Rendement = quantitatif

CCM : $R_f = 0,11$ (Acétate d'éthyle/Heptane : 2/3)

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) : $\delta = 6,20$ (d, 1H, $^4J_{6-8} = 2,2$ Hz, H6 ou H8) ; $6,45$ (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2,2$ Hz, H6 ou H8) ; $6,58$ (s, 1H, H3) ; $6,91-7,93$ (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H3'+H5') ; $7,82-7,85$ (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6').

• **115a** : Hexafluorophosphate de 7-hydroxy-4-méthylflavylum



A une solution de 660 mg de résorcinol **116a** (1,0 éq. - 6,0 mmol), solubilisé dans un minimum d'acide acétique, sont ajoutés 970 mg de benzoylacétone **117a** (1,0 éq. - 6,0 mmol). Puis quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique à 60 % sont additionnées et le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est ensuite versé dans l'éther et le précipité formé est isolé par filtration et lavé abondamment à l'éther pour donner 1,67 g de **115a**.

Rendement = 73%

PF : 214°C

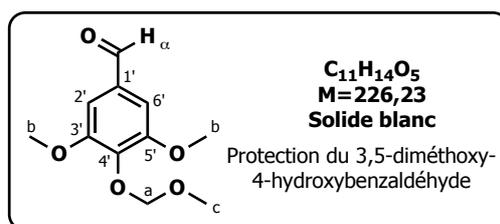
UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 260, 292, 416 (28600) nm

IR (KBr) : ν_{max} = 3072 (O-H), 1630 (C=O⁺), 1461, 1371, 1239, 1083, 858 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CD₃CN/ 1% CF₃COOD) : $\delta = 3,03$ (s; 3H; H11) ; $7,49$ (dd, 1H, $^3J_{6-5} = 9,1$ Hz, $^4J_{6-8} = 2,2$ Hz, H6) ; $7,56$ (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2,2$ Hz, H8) ; $7,68-7,75$ (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; $7,79-7,85$ (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM' ; H4') ; $8,30$ (s, 1H, H3) ; $8,33$ (d, 1H, $^3J_{5-6} = 9,1$ Hz, H5) ; $8,35-8,39$ (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CD₃CN/ 1% CF₃COOD) : $\delta = 20,1$ (C11) ; $102,9$ (C8) ; $115,4$ (C3) ; $120,4$ (C10) ; $121,6$ (C6) ; $128,9$ (C1') ; $129,0$ (C3'+C5') ; $129,6$ (C5) ; $130,0$ (C2'+C6') ; $135,9$ (C4') ; $156,5/157,0/157,6/158,1$ (C2/C4/C7/C9).

• **113e** : 3,5-diméthoxy-4-(méthoxyméthoxy)benzaldéhyde



A une solution de 930 mg de 4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde (1,0 éq. - 5 mmol) dans un minimum d'acétone, sont ajoutés 1,04 g de carbonate de potassium (1,5 éq. - 7,5 mmol) et 560 μL de chlorure de méthoxyméthyle (1,5 éq. - 7,5 mmol). La solution est portée à reflux et laissée sous agitation pendant 12 heures (suivi CCM). Le milieu réactionnel est filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans 50 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est successivement lavée à l'eau (3 x 35 mL) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 60 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3) pour donner 1,05 g de **113e**.

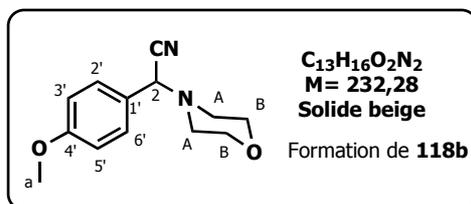
Rendement = 92%

CCM : $R_f = 0,40$ (Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 3,55$ (s, 3H, Hc) ; $3,87$ (s, 6H, Hb) ; $5,17$ (s, 2H, Ha) ; $7,09$ (s, 2H, H2'+H6') ; $9,82$ (s, 1H, H α).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 56,4 (Cb) ; 57,2 (Cc) ; 98,1 (Ca) ; 106,6 (C2'+C6') ; 132,1 (C1') ; 140,1 (C4') ; 153,8 (C3'+C5') , 190,7 (C=O).

• **118b : 1-Cyano-(4'-méthoxyphényl)-1-morpholinométhane**



A une solution aqueuse (20 mL) de 1,00 g de chlorure de morpholinium (1,2 éq. - 8,03 mmol) et de 406 mg de cyanure de sodium (1,2 éq. - 8,03 mmol), sont ajoutés 815 μL de **113b** (1,0 éq. - 6,7 mmol) solubilisés dans un minimum de méthanol. La solution est chauffée à 30°C pendant 4 heures (suivi CCM). 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées successivement avec une solution saturée de métabisulfite de sodium (2 x 75 mL), de l'eau (3 x 50 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2) pour donner 1,354 g de **118b**.

Rendement = 87%

CCM : R_f = 0,39 (Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3)

PF : 82-83°C

IR (KBr): ν_{max} = 2220, 1723, 1590, 1328, 1235, 1131, 1070 cm^{-1}

UV/Vis : λ_{max} (MeOH) ($\epsilon \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 228 (8980), 274 (1520) nm

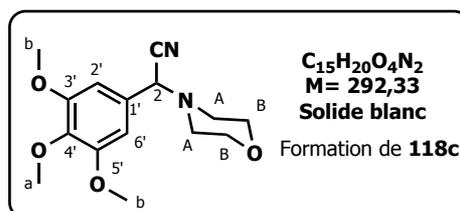
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,56 (m; 4H; HA) ; 3,69 (m; 4H; HB) ; 3,80 (s, 3H, Ha) ; 4,74 (s, 1H, H2) ; 6,90 (dd, 2H, $^3J_{3'-2'}=6,6 \text{ Hz}$, $^4J_{3'-5'}=2,2 \text{ Hz}$, H3'+H5') ; 7,42 (dd, 2H, $^3J_{2'-3'}=6,6 \text{ Hz}$, $^4J_{2'-6'}=2,2 \text{ Hz}$, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 49,8 (CA) ; 55,3 (Ca) ; 61,8 (C2) ; 66,6 (CB) ; 114,1 (C3'+C5') ; 115,5 (CN) ; 124,4 (C1') ; 129,3 (C2'+C6') ; 160,1 (C4').

SM (ESI, mode positif) : m/z (%) 255 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculé : 255,1104 / Trouvé : 255,1103

• **118c : 1-Cyano-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-1-morpholinométhane**



A une solution aqueuse (20 mL) de 597 mg de chlorure de morpholinium (1,2 éq. - 4,8 mmol) et de 243 mg de cyanure de sodium (1,2 éq. - 4,8 mmol), sont ajoutés 801 mg de **113c** (1,0 éq. - 4,0 mmol) solubilisés dans un minimum de méthanol. La solution est chauffée à 30°C pendant 4 heures (suivi CCM). 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées successivement avec une solution saturée de métabisulfite de sodium (2 x 75 mL), de l'eau (3 x 50 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1) pour donner 993 mg de **118c**.

Rendement = 85%

CCM : R_f = 0,26 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1)

PF : 143-144°C

IR (KBr): ν_{\max} = 2222, 1590, 1452, 1329, 1247, 1130, 1069 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH) ($\epsilon \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 218 (13800), 272 (2400) nm

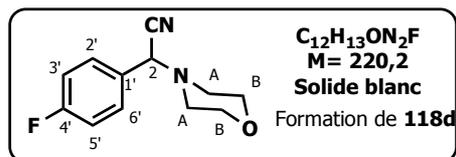
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,60 (m; 4H; HA) ; 3,75 (m; 4H; HB) ; 3,86 (s, 3H, Ha) ; 3,89 (s, 3H, Hb) ; 4,75 (s, 1H, H2) ; 6,76 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 49,9 (CA) ; 56,3 (Cb) ; 60,9 (Ca) ; 62,5 (C2) ; 66,7 (CB) ; 104,9 (C2'+C6') ; 115,2 (CN) ; 127,9 (C1') ; 138,4 (C3'+C5') ; 153,5 (C4').

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 591 (100) $[\text{M} + \text{Li}]^+$, 266 (65)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{Li}]^+$ Calculé : 299,1578 / Trouvé : 299,1576

• **118d** : **1-Cyano-(4'-fluorophényl)-1-morpholinométhane**



A une solution aqueuse (20 mL) de 596 mg de chlorure de morpholinium (1,2 éq. - 4,8 mmol) et de 243 mg de cyanure de sodium (1,2 éq. - 4,8 mmol), sont ajoutés 430 μL de **113d** (1,0 éq. - 4,0 mmol) solubilisés dans un minimum de méthanol. La solution est chauffée à 30°C pendant 4 heures (suivi CCM). 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées successivement avec une solution saturée de métabisulfite de sodium (2 x 75 mL), de l'eau (3 x 50 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2) pour donner 749 mg de **118d**.

Rendement = 85%

CCM : R_f = 0,41 (Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3)

PF : 66-67°C

IR (KBr): ν_{\max} = 2224, 1726, 1454, 1327, 1227, 1112, 1071 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH) ($\epsilon \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 210 (5980), 264 (ép.) (640) nm

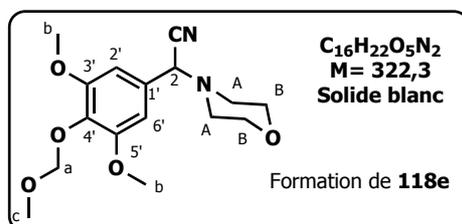
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,56 (m, 4H, HA) ; 3,72 (m; 4H; HB) ; 4,78 (s, H, H2) ; 7,06-7,14 (m, 2H, H3'+H5') ; 7,49-7,55 (m, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 49,8 (CA) ; 61,8 (C2) ; 66,6 (CB) ; 114,9 (CN) ; 115,7 (C3'+C5', $^2J=21,1$ Hz) ; 128,3 (C1') ; 129,7 (C2'+C6') ; 164,6 (C4', $^1J=249,3$ Hz).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 243(100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calculé : 243,0904 / Trouvé : 243,0884

• **118e** : **1-Cyano-[3',5'-diméthoxy-4'-(méthoxyméthoxy)phényl]-1-morpholinométhane**



A une solution aqueuse (20 mL) de 639 mg de chlorure de morpholinium (1,2 éq. ; 5,13 mmol) et de 260 mg de cyanure de sodium (1,2 éq. ; 5,13 mmol), sont ajoutés 967 mg de **113e** (1,0 éq. ; 4,27 mmol) solubilisés dans un minimum de méthanol. La solution est chauffée à 30°C pendant 4 heures (suivi CCM). 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées successivement avec une solution saturée de métabisulfite de sodium (2 x 75 mL), de l'eau (3 x 50 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées

sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2) pour donner 1,307 g de **118e**.

Rendement = 95%

CCM : R_f = 0,40 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1)

PF : 117-118°C

IR (KBr): ν_{max} = 2225, 1736, 1438, 1333, 1244, 1160, 1082 cm⁻¹

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) (ε M⁻¹. cm⁻¹) = 216 (13850), 272 (2830) nm

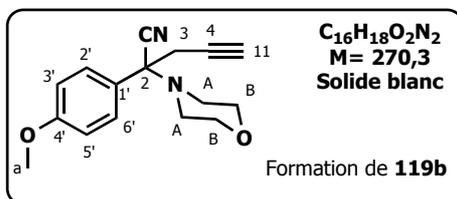
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,60 (m, 4H, HA) ; 3,60 (s, 3H, Hc) ; 3,74 (m; 4H; HB) ; 3,87 (6H, Hb) ; 4,75 (s, 1H, H2) ; 5,12 (s, 2H, Ha) ; 6,76 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 49,8 (2CA) ; 56,1 (2Cb) ; 57,2 (Cc) ; 62,5 (C2) ; 66,6 (2 CB) ; 98,1 (Ca) ; 104,8 (C2'+C6') ; 115,1 (CN) ; 128,3 (C1') ; 134,8 (C3'+C5') ; 153,6 (C4').

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 345(100) [M + Na]⁺, 296 (70)

C₁₆H₂₂N₂O₅ [M + Na]⁺ Calculé : 345,1421 / Trouvé : 345,1428

• **119b** : 4-cyano-4-(4'-méthoxyphényl)-4-morpholino-but-1-yne



A une solution de 220 mg d'hydrure de sodium (1,0 éq. - 5,5 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (5 mL), est additionnée goutte à goutte, une solution de 1,28 g d' α -aminonitrile **118b** (1,0 éq. - 5,5 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (17,5 mL). Le mélange réactionnel est mis sous agitation 30 minutes à température ambiante, puis 613 μ L de bromure de propargyle (1,0 éq. - 5,5 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (17,5 mL) sont additionnés goutte à goutte. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution de chlorure d'ammonium (1 x 40 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3) pour donner 1,296 g de **119b**.

Rendement = 87%

CCM : R_f = 0,55 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1)

PF : 124-125°C

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) (ε M⁻¹. cm⁻¹) = 232 (9850), 274 (1570) nm

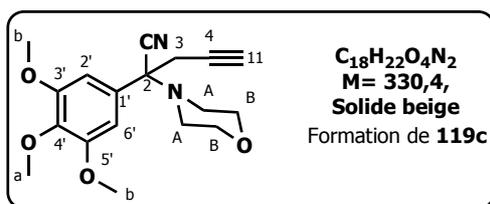
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,06 (t, 1H, ⁴J_{11-3a}=2,6 Hz, ⁴J_{11-3b}=2,9 Hz, H11) ; 2,56 (m, 4H, HA) ; 2,84 (dd, 1H, ⁴J_{3a-11}=2,9 Hz, ⁴J_{3a-3b}=16,4 Hz, H3a) ; 2,99 (dd, 1H, ⁴J_{3b-11}=2,6 Hz, ⁴J_{3b-3a}=16,4 Hz, H3b) ; 3,73 (m; 4H; HB) ; 3,82 (s, 3H, Ha) ; 6,91 (dd, 2H, ³J_{3'-2'}=6,6 Hz, ⁴J_{3'-5'}=2,2 Hz, H3'+H5') ; 7,56 (dd, 2H, ³J_{2'-3'}=6,6 Hz, ⁴J_{2'-6'}=2,2 Hz, H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 30,9 (C3) ; 48,6 (CA) ; 55,3 (Ca) ; 60,5 (C2) ; 66,7 (CB) ; 68,8 (C11) ; 73,4 (C4) ; 113,9 (C3'+C5') ; 116,5 (CN) ; 127,9 (C2'+C6') ; 128,9 (C1') ; 160,0 (C4').

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 520 (100) [M + Li]⁺, 277 (39)

C₁₆H₁₈O₂N₂ [M + Li]⁺ Calculé : 277,1523 / Trouvé : 277,1497

• **119c** : 4-cyano-4-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-4-morpholino-but-1-yne



A une solution de 162 mg d'hydrure de sodium (1,0 éq. - 4,04 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (3 mL), est additionnée goutte à goutte, une solution de 1,18 g d' α -aminonitrile **118c** (1,0 éq. - 4,04 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (12 mL). Le mélange réactionnel est mis sous agitation 30 minutes à température ambiante, puis 450 μ L de bromure de propargyle (1,0 éq. ; 4,04 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (12 mL) sont additionnés goutte à goutte. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution de chlorure d'ammonium (1 x 40 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3) pour donner 1,128 g de **119c**.

Rendement = 84%

CCM : R_f = 0,43 (Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3)

PF : 139-140°C

IR (KBr): ν_{\max} = 3240, 1593, 1335, 1240, 1134, 1070 cm⁻¹

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH) (ϵ M⁻¹. cm⁻¹) = 218 (15310), 272 (2270) nm

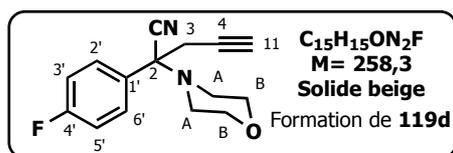
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,13 (t, 1H, ⁴J_{11-3a}=2,6 Hz, ⁴J_{11-3b}=2,9 Hz, H11) ; 2,62 (m, 4H, HA) ; 2,91 (dd, 1H, ⁴J_{3b-11}=2,9 Hz, ⁴J_{3b-3a}=16,4 Hz, H3b) ; 2,96 (dd, 1H, ⁴J_{3a-11}=2,6 Hz, ⁴J_{3a-3b}=16,4 Hz, H3a) ; 3,76 (m; 4H; HB) ; 3,86 (s, 3H, Ha) ; 3,88 (s, 6H, Hb) ; 6,91 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 31,0 (C3) ; 48,6 (CA) ; 56,2 (Cb) ; 57,1 (Ca) ; 60,8 (C2) ; 66,7 (CB) ; 69,3 (C11) ; 73,6 (C4) ; 103,7 (C2'+C6') ; 116,3 (CN) ; 132,4 (C1') ; 138,3 (C4') ; 153,3 (C3'+C5').

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 326 (100) [M + Na]⁺, 353 (23)

C₁₈H₂₂O₄N₂ [M + Na]⁺ Calculé : 353,1472 / Trouvé : 353,1445

• **119d** : 4-cyano-4-(4'-fluorophényl)-4-morpholino-but-1-yne



A une solution de 224 mg d'hydrure de sodium (1,0 éq. - 5,60 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (4 mL), est additionnée goutte à goutte, une solution de 1,23 g d' α -aminonitrile **118d** (1,0 éq. - 5,60 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (15 mL). Le mélange réactionnel est mis sous agitation 30 minutes à température ambiante, puis 624 μ L de bromure de propargyle (1,0 éq. ; 5,60 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (15 mL) sont additionnés goutte à goutte. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution de chlorure d'ammonium (1 x 40 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1 / 3) pour donner 1,053 g de **119d**.

Rendement = 72%

CCM : R_f = 0,47 (Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3)

PF : 90-92°C

IR (KBr): ν_{\max} = 1603, 1507, 1337, 1227, 1111 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH) (ϵ $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 216 (989à), 266 (1830) nm

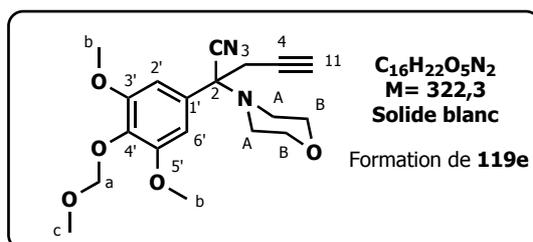
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,06 (t, 1H, $^4J_{11-3a}=2,6$ Hz, $^4J_{11-3b}=2,9$ Hz, H11) ; 2,48 (m, 4H, HA) ; 2,84 (dd, 1H, $^4J_{3b-11}=2,9$ Hz, $^4J_{3b-11b}=16,4$ Hz, H3b) ; 2,98 (dd, 1H, $^4J_{3a-11}=2,6$ Hz, $^4J_{3a-3b}=16,4$ Hz, H3a) ; 3,73 (m; 4H; HB) ; 6,89-6,94 (m, 2H, H3'+H5') ; 7,53-7,58 (m, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 48,7 (2CA) ; 66,8 (2CB) ; 71,1 (C11) ; 80,9 (C3) ; 94,7 (C4) ; 114,8 (C2) ; 115,9 (C3'+C5', $^2J=21,1$ Hz) ; 127,8 (C2' + C6') ; 128,3 (C1') ; 191,7 (C4', $^1J=249,4$ Hz).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 265(100) $[\text{M} + \text{Li}]^+$, 238(39)

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}$ $[\text{M} + \text{Li}]^+$ Calculé : 265,1323 / Trouvé : 265,1326

- **119e** : 4-cyano-4-[(3',5'-diméthoxy-4'-(méthoxyméthoxy))phényl]-4-morpholino-but-1-yne



A une solution de 148 mg d'hydrure de sodium (1,0 éq. - 3,71 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (3 mL), est additionnée goutte à goutte, une solution de 1,19 g d' α -aminonitrile **118e** (1,0 éq. - 3,71 mmol) dans le diméthylformamide anhydride (12 mL). Le mélange réactionnel est mis sous agitation 30 minutes à température ambiante, puis 413 μL de bromure de propargyle (1,0 éq. ; 3,71 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (12 mL) sont additionnés goutte à goutte. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 2 heures (suivi CCM). Une solution de chlorure d'ammonium (1 x 40 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 2 / 3) pour donner 1,004 g de **119e**.

Rendement = 75%

CCM : R_f = 0,50 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/1)

PF : 136-138°C

IR (KBr): ν_{\max} = 3266, 1736, 1502, 1334, 1271, 1087 cm^{-1}

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH) (ϵ $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 216 (16790), 272 (3230) nm

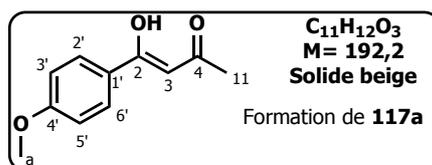
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,06 (t, 1H, $^4J_{11-3a}=2,6$ Hz, $^4J_{11-3b}=2,9$ Hz, H11) ; 2,40 (m, 4H, HA) ; 2,84 (dd, 1H, $^4J_{3a-11}=2,6$ Hz, $^4J_{3a-3b}=16,4$ Hz, H3a) ; 2,97 (dd, 1H, $^4J_{3b-11}=2,6$ Hz, $^4J_{3b-3a}=16,4$ Hz, H3b) ; 3,48 (s, 3H, Hc) ; 3,73 (m; 4H; HB) ; 3,86 (s, 6H, Hb) ; 5,18 (s, 2H, Ha) ; 6,91 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 31,0 (C3) ; 48,6 (CA) ; 56,1 (Cb) ; 57,1 (Cc) ; 66,7 (CB) ; 69,3 (C2) ; 70,9 (C11) ; 73,6 (C4) ; 98,1 (Ca) ; 103,6 (C2'+C6') ; 116,4 (CN) ; 132,9 (C1') ; 138,1 (C4') ; 153,4 (C3'+C5').

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 383(100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calculé : 383,1577 / Trouvé : 383,1583

• **117b** : 1-(4'-méthoxyphényl)-butan-1,3-dione



A une solution hydrométhanolique (H₂O / MeOH : 1/3 ; 12 mL) de 281 mg de sulfate de cuivre pentahydraté (2,0 éq. - 1,11 mmol) sont additionnés 150 mg de l'intermédiaire propargylique **119b** (1,0 éq. - 0,55 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 30 minutes. Puis, la solution est concentrée sous pression réduite, 40 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 40 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 60 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3 à 1/1) pour donner 105 mg de **117b**.

Rendement = 50%

CCM : R_f = 0,55 (Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3)

PF : 56-58°C

IR (KBr): ν_{max} = 1603, 1261, 1173, 1115, 1023 cm⁻¹

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) (ε M⁻¹. cm⁻¹) = 228 (6910), 322 (19100) nm

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,16 (s, 3H, H11) ; 2,85 (s, 3H, Ha) ; 6,11 (s, 1H, H3) ; 6,93 (dd, 2H, ³J_{3'-2'}=7,1 Hz, ⁴J_{3'-5'}=1,8 Hz, H3'+H5') ; 7,9 (dd, 2H, ³J_{2'-3'}=6,9 Hz, ⁴J_{2'-6'}=1,9 Hz, H2'+H6').

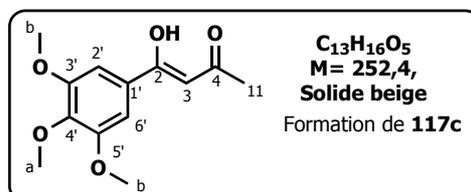
Remarque : une autre forme éinol est présente, δ = 2,27 (s) ; 4,04 (s) ; 7,90 (d)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 25,3 (C11) ; 55,5 (Ca) ; 95,8 (C3) ; 113,9 (C3'+C5') ; 127,5 (C1') ; 129,1 (C2'+C6') ; 163,1 (C4') ; 184,1 (C2) ; 191,6 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 199 (100) [M + Li]⁺, 353 (27)

C₁₁H₁₂O₃ [M + Li]⁺ Calculé : 199,0941 / Trouvé : 199,0939

• **117c** : 1-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-butan-1,3-dione



A une solution hydrométhanolique (H₂O / MeOH : 1/3 ; 24 mL) de 1,73 g de sulfate de cuivre pentahydraté (2,0 éq. - 6,83 mmol) sont additionnés 1,128 g d'intermédiaire propargylique **119c** (1,0 éq. - 3,41 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 30 minutes. Puis, la solution est concentrée sous pression réduite, 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : Gradient Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3 à 1/1) pour donner 592 mg de **117c**.

Rendement = 64%

CCM : R_f = 0,55 (Acétate d'éthyle / Heptane : 3/2)

PF : 102-103°C

IR (KBr): ν_{max} = 1699, 1232, 1123, 995 cm⁻¹

UV/Vis: λ_{max} (MeOH) (ε M⁻¹. cm⁻¹) = 224 (11330), 322 (15610) nm

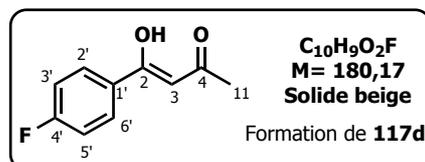
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,16 (s, 3H, H11) ; 3,90 (s, 3H, Ha) ; 3,92 (s, 6H, Hb) ; 6,11 (s, 1H, H3) ; 7,12 (s, 2H, H2'+H6').

Remarque : une autre forme éinol est présente, δ = 2,28 (s) ; 4,04 (s) ; 7,21 (s)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 25,3 (C11) ; 56,2 (Cb) ; 60,9 (Ca) ; 96,3 (C3) ; 104,4 (C2'+C6') ; 130,3 (C1') ; 141,8 (C4') ; 153,2 (C3'+C5') ; 184,1 (C2) ; 191,6 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 253(100)
 $C_{13}H_{16}O_5H$ Calculé : 253,1071 / Trouvé : 253,1082

• **117d** : 1-(4'-fluorophényl)-butan-1,3-dione



A une solution hydrométhanolique (H_2O / MeOH : 1/3 ; 24 mL) de 2,4 g de sulfate de cuivre pentahydraté (2,0 éq. - 9,56 mmol) sont additionnés 1,05 g d'intermédiaire propargylique **119d** (1,0 éq. - 4,78 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 30 minutes. Puis, la solution est concentrée sous pression réduite, 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluent : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/4) pour donner 379 mg de **117d**.

Rendement = 44%

CCM : R_f = 0,47 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2)

UV/Vis : λ_{max} (MeOH) (ϵ $M^{-1} \cdot cm^{-1}$) = 214 (5930), 252 (4900), 308 (10950) nm

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 2,19 (s, 3H, H11) ; 6,12 (s, 1H, H3) ; 7,09-7,15 (m, 2H, H2'+H6') ; 7,87-7,92 (m, 2H, H3'+H5').

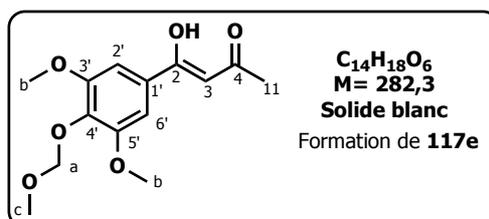
Remarque : une autre forme énoil est présente, δ = 2,28 (s) ; 7,89 (s) ; 7,92 (s)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ = 25,5 (C11) ; 96,3 (C3) ; 115,6 (C3'+C5', 2J = 21,1 Hz) ; 129,3 (C2'+C6') ; 129,5 (C1') ; 164,9 (C4', 1J = 254,3 Hz) ; 182,9 (C2) ; 192,8 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 187(100) $[M + Li]^+$, 285 (35)

$C_{10}H_9O_2F$ $[M + Li]^+$ Calculé : 187,0781 / Trouvé : 187,0741

• **117e** : 1-[3',5'-diméthoxy-4'-(méthoxyméthoxy)phényl]-butan-1,3-dione



A une solution hydrométhanolique (H_2O / MeOH : 1/3 ; 16 mL) de 1,31 g de sulfate de cuivre pentahydraté (2,0 éq. - 5,16 mmol) sont additionnés 928 mg d'intermédiaire propargylique **119e** (1,0 éq. - 2,58 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 30 minutes. Puis, la solution est concentrée sous pression réduite, 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 70 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluent : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2) pour donner 291 mg de **117e**.

Rendement = 40%

CCM : R_f = 0,49 (Acétate d'éthyle / Heptane : 2/3)

PF : 86-88°C

IR (KBr) : ν_{max} = 1582, 1241, 1161, 1127, 1080 cm^{-1}

UV/Vis : λ_{max} (MeOH) (ϵ $M^{-1} \cdot cm^{-1}$) = 220 (12430), 320 (17060) nm

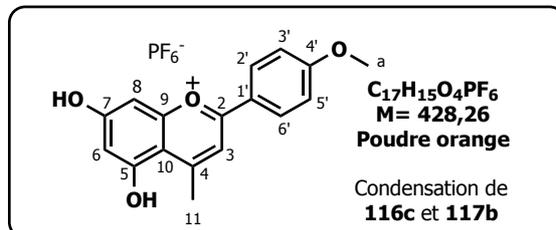
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 2,19 (s, 3H, H11) ; 3,58 (s, 3H, Hc) ; 3,90 (s, 6H, Hb) ; 5,18 (s, 2H, Ha) ; 6,0 (s, 1H, H3) ; 7,12 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 25,3 (C11) ; 56,2 (Cc) ; 57,2 (2Cb) ; 96,3 (C3) ; 98,1 (Ca) ; 104,3 (C2'+C6') ; 130,8 (C1') ; 138,3 (C4') ; 153,3 (C3'+C5') ; 184,1 (C2) ; 191,6 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 305(100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calculé : 305,0996 / Trouvé : 305,0986

• **115b** : Hexafluorophosphate de 5,7-dihydroxy-4'-méthoxy-4-méthylflavylium



A une solution de 167 mg de phloroglucinol dihydraté **116c** (1,0 éq. - 1,01 mmol), solubilisé dans un minimum d'acide acétique, sont ajoutés 200 mg de **117b** (1,0 éq. - 1,01 mmol). Puis quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique à 60 % sont additionnées et le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est ensuite versé dans l'éther et le précipité formé est isolé par filtration et lavé abondamment à l'éther pour donner après séchage 320 mg de **115b**.

Rendement = 81%

PF > 260°C (décomposition)

IR (KBr): ν_{max} = 3740 (O-H), 1683, 1464, 1354, 1181, 850 cm^{-1}

UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 10% HCl à 10%) (ϵ en $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) = 206, 276 (22040), 458 (27550) nm

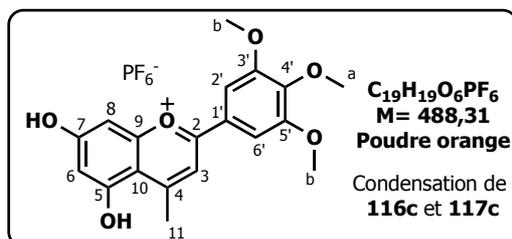
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 3,04 (s, 3H, H11) ; 3,95 (s, 3H, Ha) ; 6,71 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,97 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H8 ou H6) ; 7,18 (dd, 2H, $^3J_{3'-2'}=9,15$ Hz, H3'+H5') ; 7,82 (s, 1H, H3) ; 8,27 (dd, 2H, $^3J_{2'-3'}=9,15$ Hz, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 24,9 (C11) ; 55,7 (Ca) ; 95,9 (C6) ; 102,9 (C8) ; 109,0 (C10) ; 113,6 (C3) ; 115,5 (C3'+C5') ; 120,3 (C1') ; 126,4 (C9) ; 131,4 (C2'+C6') ; 159,8/166,1/166,8,4/168,3/170,2 (C2/C4/C4'/C5/C7).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 283(100) ; 240(5) ; 343(7)

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ Calculé : 283,0965 / Trouvé : 283,0940

• **115c** : Hexafluorophosphate de 5,7-dihydroxy-3',4',5'-triméthoxy-4-méthylflavylium



A une solution de 94 mg de phloroglucinol dihydraté **116c** (1,0 éq. - 0,56 mmol), solubilisé dans un minimum d'acide acétique, sont ajoutés 164 mg de **117c** (1,0 éq. - 0,56 mmol). Puis quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique à 60 % sont additionnées et le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est ensuite versé dans l'éther et le précipité formé est isolé par filtration et lavé abondamment à l'éther pour donner après séchage 270 mg de **115c**.

Rendement = quantitatif

PF > 260°C (décomposition)

IR (KBr): ν_{max} = 3724 (O-H), 1639, 1468, 1356, 1256, 1130, 48 cm^{-1}

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 10% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 204, 280 (21740) , 464 (23940) nm

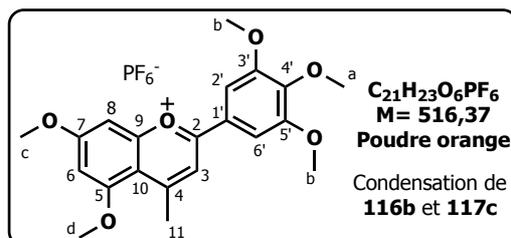
RMN 1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 3,09 (s, 3H, H11) ; 3,93 (s, 3H, Ha) ; 3,98 (s, 6H, Hb) ; 6,75 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,08 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H8 ou H6) ; 7,54 (s, 2H, H2'+H6') ; 7,97 (s, 1H, H3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 24,9 (C11) ; 56,2 (Cb) ; 60,3 (Ca) ; 96,1 (C6) ; 103,1 (C8) ; 106,4 (C2'+C6') ; 109,0 (C1') ; 114,6 (C3) ; 116,5 (C10) ; 123,2 (C9) ; 153,9/159,0/160,1/167,9/168,1/170,8 (C2/C3'/C5'/C4'/C4'/C5/C7).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 343(100) $[M]^+$

$C_{19}H_{19}O_6$ $[M]^+$ Calculé : 343,1176 / Trouvé : 343,1165

• **115c** : Hexafluorophosphate de 3',4',5,5',7-pentaméthoxy-4-méthylflavylium



A une solution de 189 mg de 3,5-diméthoxy-phénol **116b** (1,0 éq. - 1,19 mmol), solubilisé dans un minimum d'acide acétique, sont ajoutés 300 mg de **117c** (1,0 éq. - 1,19 mmol). Puis quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique à 60 % sont additionnées et le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est ensuite versé dans l'éther et le précipité formé est isolé par filtration et lavé abondamment à l'éther pour donner après séchage 146 mg de **115c**.

Rendement = 26 %

PF > 260°C (décomposition)

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 10% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 202, 278 (19950), 462 (21400) nm

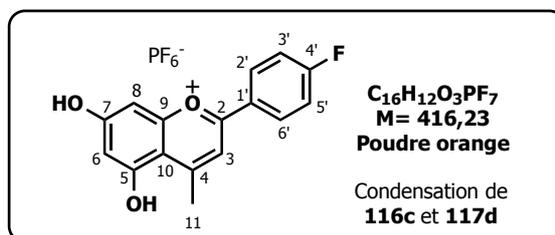
RMN 1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 3,09 (s, 3H, H11) ; 3,94 (s, 3H, Ha ou Hc ou Hd) ; 4,00 (s, 6H, Hb) ; 4,08 (s, 3H, Ha ou Hc ou Hd) ; 4,11 (s, 3H, Ha ou Hc ou Hd) ; 6,85 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,38 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,58 (s, 2H, H2'+H6') ; 8,09 (s, 1H, H3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 25,5 (C11) ; 56,4 (Cb) ; 57,1/57,3 (Cc/Cd) ; 60,5 (Ca) ; 94,0 (C6) ; 100,3 (C8) ; 106,5 (C2'+C6') ; 115,6 (C1') ; 115,6 (C3) ; 116,5 (C10) ; 123,1 (9) ; 154,0/159,2/161,2/167,9/170,1/170,5 (C2/C3'+C5'/C4'/C4'/C5/C7).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 371 (100) $[M]^+$

$C_{21}H_{23}O_6$ $[M]^+$ Calculé : 371,1489 / Trouvé : 371,1475

• **115d** : Hexafluorophosphate de 4'-fluoro-5,7-dihydroxy-4-méthylflavylium



A une solution de 154 mg de phloroglucinol dihydraté **116c** (1,0 éq. - 0,93 mmol), solubilisé dans un minimum d'acide acétique, sont ajoutés 168 mg de **117d** (1,0 éq. - 0,93 mmol). Puis quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique à 60 % sont additionnées et le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est ensuite versé dans l'éther et le précipité formé est isolé par filtration et lavé abondamment à l'éther pour donner après séchage 220 mg de **115d**.

Rendement = 57%

PF > 260°C (désomposition)

IR (KBr): ν_{\max} = 3671 (O-H), 1636, 1418, 1356, 1166, 848 cm^{-1}

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 10% HCl à 10%) (ϵ en $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 206, 304 (16550), 384 (21150) nm

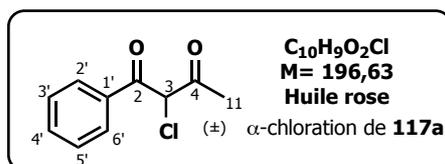
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 3,11 (s, 3H, H11) ; 6,78 (d, 1H, $^4J_{6-8}$ = 2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,36 (d, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2,2 Hz, H8 ou H6) ; 7,42-7,48 (m, 2H, H3'+H5') ; 7,95 (s, 1H, H3) ; 8,36-8,40 (m, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 25,2 (C11) ; 96,1 (C6) ; 103,4 (C8) ; 109,1 (C10) ; 114,7 (C3) ; 117,1 (C3'+C5') ; 120,4 (C1') ; 131,4 (C2'+C6') ; 158,8/160,4/167,2/168,7/172,0/175,3 (C2/C4/C4'/C5/C7/C9).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 271 (100) $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FO}_3$ Calculé : 271,0765 / Trouvé : 271,0745

• **121a : 2-chloro-1-phényl-butan-1,3-dione**



A une solution de 616 mg de benzoylacetone **117a** (1,0 éq. - 3,2 mmol) dans 8 mL de tétrachlorure de carbone, sont ajoutés 436 mg de N-chlorosuccinimide (1,0 éq. - 3,2 mmol). La solution est portée à reflux et laissée sous agitation pendant 4 heures (suivi CCM). Le mélange réactionnel est filtré sur Büchner et la solution organique est concentrée sous pression réduite, pour donner une huile de 400 mg de **121a**.

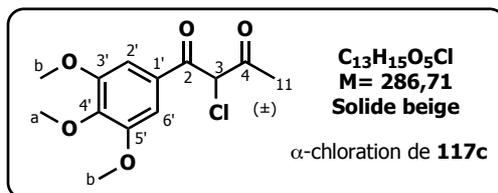
Rendement = 65%

CCM : R_f = 0,46 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/4)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,34 (s, 3H, H11) ; 5,28 (s, 1H, H3) ; 7,96 (m, 2H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 7,78(m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6') ; 7,98 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 25,6 (C11) ; 64,2 (C3) ; 128,7 (C2'+C6') ; 128,9 (C3'+C5') ; 131,3 (C4') ; 133,7 (C1') ; 189,8 (C2) ; 198,7 (C4).

• **121c : 2-chloro-1-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-butan-1,3-dione**



A une solution de 270 mg de **117c** (1 éq. - 1,07 mmol) dans 4 mL de tétrachlorure de carbone, sont ajoutés 153 mg de N-chlorosuccinimide (1 éq. - 1,07 mmol). La solution est portée à reflux est laissée sous agitation pendant 4 heures (suivi CCM). Le mélange réactionnel est filtré sur Büchner et la solution organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3) pour donner 203 mg de **121c**.

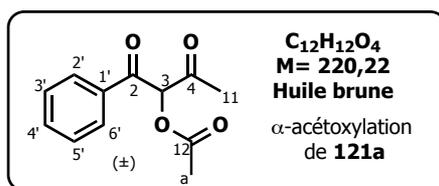
Rendement = 84%

CCM : R_f = 0,56 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,40 (s, 3H, H11) ; 3,88 (s, 6H, Hb) ; 3,94 (s, 3H, Ha) ; 6,60 (s, 1H H3) ; 7,35 (s, 2H, H2'+H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 25,0 (C11) ; 56,9 (Cb) ; 61,1 (Ca) ; 87,2 (C3) ; 108,2 (C2'+C6') ; 137,8 (C1') ; 143,9 (C4') ; 152,8 (C3'+C5') ; 184,4 (C2) ; 191,9 (C4).

• **122 : 2-acétoxy-1-phényl-butan-1,3-dione**



A une solution de 500 mg de 2-chlorobenzoylacétone **121a** (1,0 eq - 2,55 mmol) dans 6 mL de diméthylsulfoxyde, sont additionnés 421 mg d'acétate de sodium (2,0 éq. - 5,08 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 3 heures (suivi CCM). 80 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 80 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3) pour donner 239 mg de **122**.

Rendement = 43%

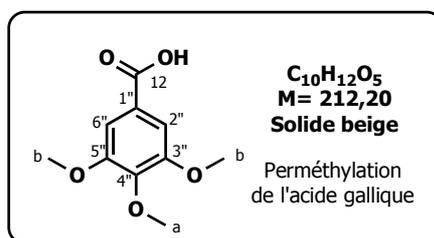
CCM : R_f = 0,33 (Acétate d'éthyle/Heptane : 1/3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,22 (s, 3H, Ha ou H11) ; 2,28 (s, 3H, Ha ou H11) ; 5,33 (s, 1H, H3) ; 7,98-8,00 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,03-8,05 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 8,10 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6').

Remarque : d'autres formes sont présentes : δ = 2,11 (s) ; 2,14 (s) ; 6,26 (s) ; 7,52 (m) ; 7,70 (d).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 20,5 (Ca) ; 26,8 (C11) ; 82,2 (C3) ; 128,7 (C3'+C5') ; 129,4 (C2'+C6') ; 133,9 (C1') ; 134,3 (C4') ; 170,5 (C12) ; 190,8 (C2) ; 191,8 (C4).

• **124 : Acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque**



A 20 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4M et 2,00 g d'acide gallique (1,0 éq. - 11,52 mmol), sont additionnés goutte à goutte 2,6 mL de diméthylsulfate (2,5 éq. - 22,28 mmol) en maintenant la température en-dessous de 30°C. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante 2,6 mL de diméthylsulfate sont additionnés goutte à goutte (2,5 éq. - 22,28 mmol) ainsi que 20 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4M. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant une heure puis porté à reflux et laissé sous agitation pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et acidifié jusqu'à pH 2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. Le précipité obtenu est alors filtré sur Büchner et rincé plusieurs fois avec de l'eau. Le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol / eau pour donner 580 mg de **124**.

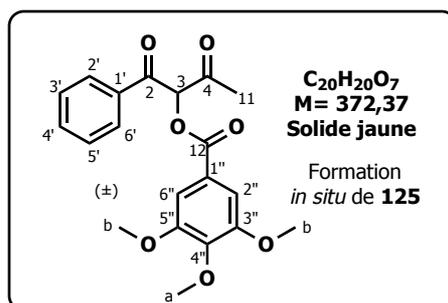
Rendement = 29%

CCM : R_f = 0,62 (Acétate d'éthyle)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,92 (s, 3H, Ha) ; 3,93 (s, 6H, Hb) ; 7,38 (s, 2H, H2''+H6'').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 56,2 (Cb) ; 60,9 (Ca) ; 107,2 (C2''+C6'') ; 124,1 (C1'') ; 142,9 (C4'') ; 152,9 (C3''+C5'') ; 171,5 (C12).

• **125** : 2-(3'',4'',5''-triméthoxybenzoate)-1-phényl-butan-1,3-dione



A une solution de 79 mg d'hydrure de sodium (1,0 éq. - 1,98 mmol) dans 2 mL de diméthylformamide anhydre, sont additionnés goutte à goutte une solution de 420 mg d'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque **124** (1,0 éq. - 1,98 mmol) dans 2 mL de diméthylformamide anhydre. Le mélange réactionnel est mis sous agitation 30 minutes à température ambiante, puis 389 mg de 3-chlorobenzoylacétone **121a** (1,0 éq. - 1,98 mmol) dans 2 mL de diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 3 heures (suivi CCM). 40 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'éther (4 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 60 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : isocratique Acétate d'éthyle / Heptane : 1/3) pour donner 378 mg de **125**.

Rendement = 51%

CCM : R_f = 0,31 (Acétate d'éthyle / Heptane : 1/2)

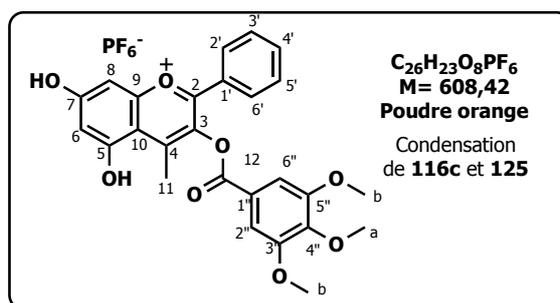
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,40 (s, 3H, H11) ; 3,87 (s, 6H, Hb) ; 3,91 (s, 3H, Ha) ; 6,43 (s, 1H, H3) ; 7,32 (s, 2H, H2''+H6'') ; 7,51 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,63 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,07 (m, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 27,0 (C11) ; 56,2 (Cb) ; 60,9 (Ca) ; 82,8 (C3) ; 107,3 (C2''+C6'') ; 123,3 (C1') ; 128,7 (C2'+C6') ; 129,6 (C3'+C5') ; 134,3 (C4') ; 134,5 (C4'') ; 149,1 (C1'') ; 153,6 (C3''+C5'') ; 164,5 (C12) ; 191,1 (C2) ; 199,3 (C4).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 395 (100) [M + Li]⁺, 379 (51)

C₂₀H₂₀O₇Li [M + Li]⁺ Calculé : 379,1364 / Trouvé : 379,1403

• **120c** : Hexafluorophosphate de 5,7-dihydroxy-3-(3'',4'',5''-triméthoxybenzoate)-4-méthylflavylium



A une solution de 200 mg de 2-(3'',4'',5''-triméthoxybenzoate)-butan-1-phényl-1,3-dione **125** (1,0 éq. - 0,537 mmol) dans l'acide acétique sont additionnés 88 mg de phloroglucinol dihydraté **116c** (1,0 éq. - 0,537 mmol) et quelques gouttes d'acide hexafluorophosphorique. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 48h. Le mélange réactionnel est versé dans de l'éther à 0°C et laissé 12 heures à température ambiante. Puis il est filtré. Après avoir été rincé plusieurs fois à l'éther froid, le résidu est séché sous pression réduite pour donner 73 mg de **120c**.

Rendement = 24%

UV/Vis: λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 286, 386 (20120), 464 (13080) nm

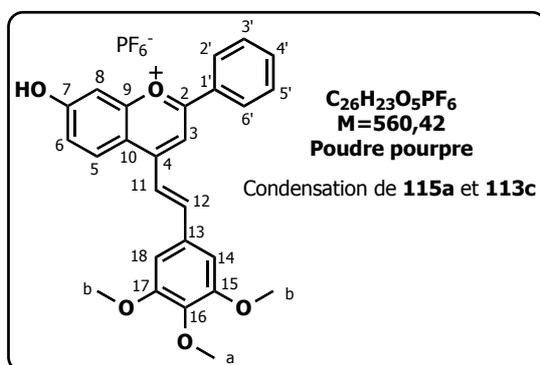
RMN 1H (300 MHz, CD_3CN) : δ = 3,01 (s, 3H, H11) ; 3,87 (s, 3H, Ha) ; 3,92 (s, 6H, Hb) ; 6,88 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,11 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,49 (s, 2H, H2'+H6'') ; 7,62 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,72 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,21 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ = 17,7 (C11) ; 56,1 (Cb) ; 60,1 (Ca) ; 96,3 (C6) ; 104,2 (C8) ; 107,9 (C2'+C6'') ; 113,6 (C10) ; 124,8/125,3/125,6/127,8 (C1'/C1''/C3/C9) ; 129,6 (C3'+C5') ; 129,8 (C2'+C6'') ; 134,7 (C4') ; 144,2 (C4'') ; 153,6 (C3'+C5'') ; 158,4/160,9/163,2/166,5/169,6 (C2/C4/C5/C7/C9).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 463 (100)

$C_{26}H_{23}O_8 [M]^+$ Calculé : 463,1387 / Trouvé : 463,1393

- **127a** : Hexafluorophosphate de (*E*)-7-hydroxy-4-[(3,4,5-triméthoxy)styril]flavylium



A une solution de 100 mg de **115a** (1,0 éq. – 0,26 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 70 mg de **113c** (1,3 éq. – 0,34 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi UV-Vis). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 131 mg de **127a**.

Rendement = 90%

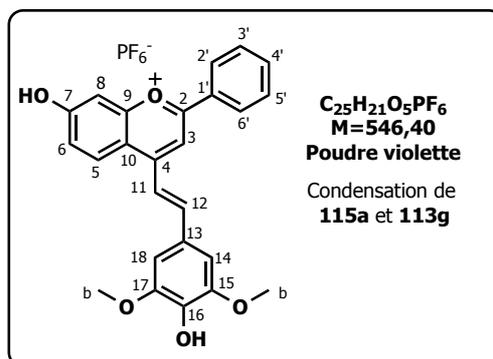
UV/Vis: λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) = 264, 584 nm

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN / 1 % CF_3COOD) : δ = 3,88 (s, 3H, Ha) ; 3,97 (s, 6H, Hb) ; 7,30 (s, 2H, H14+H18) ; 7,46 (dd, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, $^3J_{6-5}=9,0$ Hz, H6) ; 7,51 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H8) ; 7,75-7,79 (m, 2H, parties AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,81-7,85 (m, 1H, partie B s'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,06 (d, 1H, $^3J_{11-12}=15,6$ Hz, H11) ; 8,42-8,49 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6'') ; 8,39 (d, 1H, $^3J_{12-11}=15,4$ Hz, H12) ; 8,50 (s, 1H, H3) ; 8,71 (d, 1H, $^3J_{5-6}=9,0$ Hz, H5).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 415 (100) $[M]^+$

$C_{25}H_{21}O_5 [M]^+$ Calculé : 415,1540 / Trouvé : 415,1548

- **127b** : Hexafluorophosphate de (*E*)-7-hydroxy-4-[(4-hydroxy-3,5-diméthoxy)styryl]flavylum

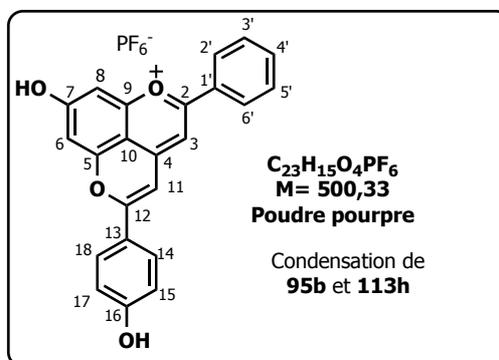


A une solution de 10 mg de **115a** (1,0 éq. – 0,26 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 60 mg de **113g** (1,3 éq. – 0,34 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 4 heures (suivi UV-Vis). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 128 mg de **127b**.

Rendement = 90%

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1 % CF₃COOD) : δ = 3,28 (s, 6H, Hb) ; 7,28 (s, 2H, H14+H18) ; 7,42 (dd, 2H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, ³J₆₋₅=12,4 Hz, H6+H8) ; 7,71-7,84 (m, 3H, parties AA' et B d'un système de spins AA'BMM', H3'+H4'+H5') ; 7,91 (d, 1H, ³J₁₁₋₁₂=15,4 Hz, H11) ; 8,38 (s, 1H, H3) ; 8,39 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6') ; 8,48 (d, 1H, ³J₁₂₋₁₁=15,4 Hz, H12) ; 8,65 (d, 1H, ³J₅₋₆=12,3 Hz, H5).

- **126a** : Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-5-phényl-2-(4-hydroxyphényl)-1,6-dioxalphénalène.



A une solution de 100 mg de **95b** (1,0 éq. - 0,25 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 40 mg de **113h** (1,3 éq. - 0,33 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 6 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 95 mg de **126a**.

Rendement = 75%

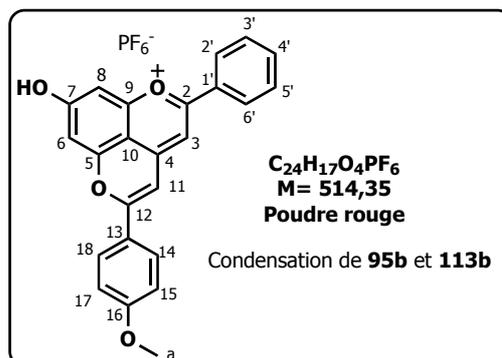
UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ε en M⁻¹.cm⁻¹) = 260, 374 (8300), 452 (10500) nm

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1 % CF₃COOD) : δ = 7,07-7,11 (dd, ⁴J₁₅₋₁₇=1,8 Hz, ³J₁₅₋₁₄= 9,5 Hz, H15+H17) ; 7,23 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,25 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,67 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,70 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,65-7,70 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ; 7,72-7,78 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,11-8,14 (dd, 2H, ⁴J₁₄₋₁₈=1,8 Hz, ³J₁₄₋₁₅= 9,5 Hz, H14+H18) ; 8,15-8,19 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6').

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 355 (100) [M]⁺

C₂₃H₁₅O₄ [M]⁺ Calculé : 355,0965 / Trouvé : 355,0968

- **126b** : Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-5-phényl-2-(4-méthoxyphényl)-1,6-dioxaphénalène.



A une solution de 100 mg de **95b** (1,0 éq. - 0,25 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 43 μ L de **113b** (1,2 éq. - 0,33 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 6 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 103 mg de **126b**.

Rendement = 80%

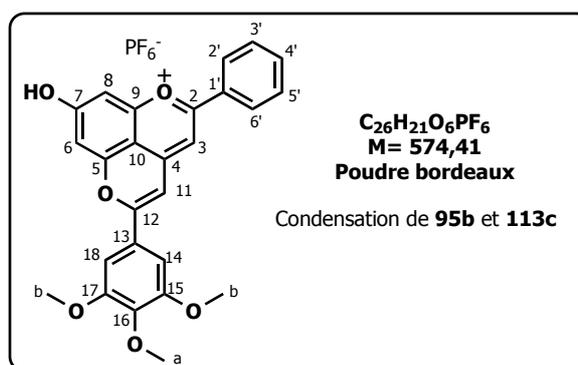
UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 268, 372 (22370), 478 (37810) nm

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1% CF₃COOD) : δ = 3,92 (s, 3H, Ha) ; 7,13-7,16 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H15+H17) ; 7,99 (s, 2H, H6+H8) ; 7,41 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,44 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,61-7,73 (m, 3H, parties AA' et B d'un système de spins AA'BMM', H3'+H4'+H5') ; 8,11-8,15 (m, 4H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM' et partie AA' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6' et H14+H18).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 396(100) [M]⁺, 369(42)

C₂₄H₁₇O₄ [M]⁺ Calculé : 369,1121 / Trouvé : 369,1150

- **126c** : Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-5-phényl-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,6-dioxaphénalène.



A une solution de 100 mg de **95b** (1,0 éq. - 0,25 mmol) dans l'éthanol (30 mL) sont additionnés 66 mg de 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde **113c** (1,2 éq. - 0,33 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 6 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 113 mg de **126c**.

Rendement = 79%

UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 210, 386 (11690), 494 (38730) nm

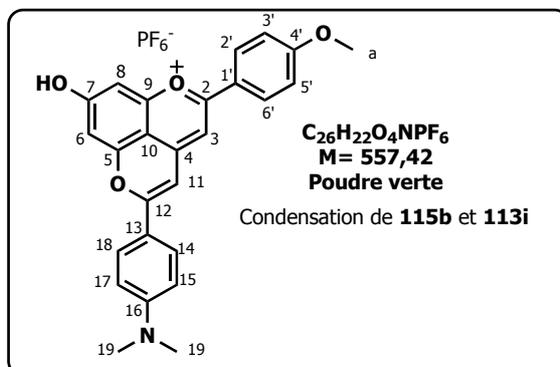
RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1% CF₃COOD) : δ = 3,97 (s, 9H, Ha + Hb) ; 7,19 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,24 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,40 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,43 (s, 2H, H14+H18) ; 7,49 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,61-7,76 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'BMM', H3'+H5') ;

7,70-7,72 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 8,12-8,15 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6').

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 415(100) [M]⁺

C₂₆H₂₁O₆ [M]⁺ Calculé : 415,1176 / Trouvé : 415,1231

- **126d**: Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-5-(4'-méthoxyphényl)-2-(4-(N,N)-diméthylaminophényl)-1,6-dioxaphénalène.

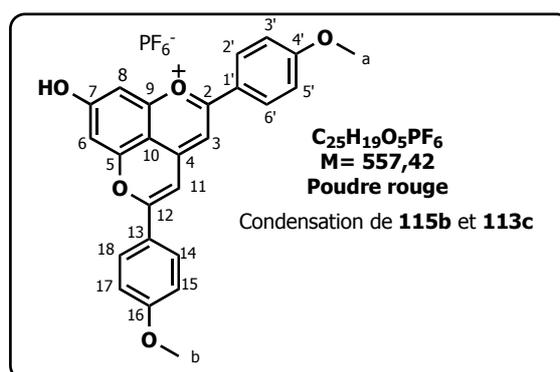


A une solution de 34 mg de **115b** (1,0 éq. – 0,08 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 15 mg de **113i** (1,2 éq. – 0,096 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 4 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 37 mg de **126d**.

Rendement = 83%

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1% CF₃COOD) : δ = 3,29 (s, 6H, H19) ; 3,91 (s, 3H, Ha) ; 7,09-7,12 (dd, 2H, partie MM' d'un systèmes de spins AA'MM', H15+H17 ou H3'+H5') ; 7,16 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,18 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,41 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,43 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,69-7,72 (dd, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H15+H17 ou H3'+H5') ; 8,08-8,12 (dd, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H14+H18 ou H2'+H6') ; 8,21-8,24 (dd, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H14+H18 ou H2'+H6').

- **126e**: Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-5-(4'-méthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)-1,6-dioxaphénalène.

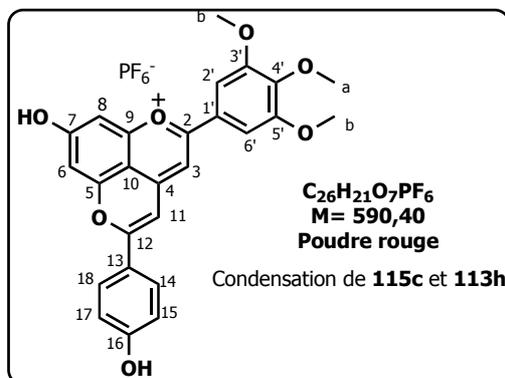


A une solution de 107 mg de **115b** (1,0 éq. – 0,25 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 34 µL de **113b** (1,2 éq. – 0,273 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 105 mg de **126e**.

Rendement = 77%

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1% CF₃COOD) : δ = 3,93 (s, 6H, Ha+Hb) ; 7,15 (s, 2H, H3+H11 ou H6+H8) ; 7,13-7,16 (dd, 4H, H15+H17+H3'+H5') ; 7,35 (s, 2H, H3+H11 ou H6+H8) ; 8,09-8,12 (dd, 4H, H14+H18+H2'+H6').

- **126f**: Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-5-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-2-(4-hydroxyphényl)-1,6-dioxaphénalène.



A une solution de 50 mg de **115c** (1,0 éq. – 0,102 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 16 mg de **113h** (1,2 éq. – 0,123 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 8 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 39 mg de **126f**.

Rendement = 65%

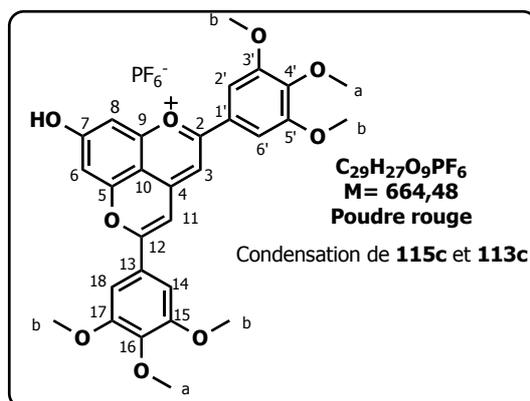
UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ε en M⁻¹.cm⁻¹) = 216, 260, 486 (38990)nm

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN/ 1% CF₃COOD) : δ = 3,89 (s, 3H, Ha) ; 3,97 (s, 6H, Hb) ; 7,05- 7,08 (dd, 2H, ⁴J₁₅₋₁₇=2,2 Hz, ³J₁₅₋₁₄=9,1 Hz, H15+H17) ; 7,19 (d, 1H, ⁴J₆₋₈=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,24 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,34 (s, 1H, H3 ou H11) ; 7,40 (s, 2H, H2'+H6') ; 7,49 (s, 1H, H3 ou H11) ; 8,07-8,10 (dd, 2H, ⁴J₁₄₋₁₈=2,2 Hz, ³J₁₄₋₁₅=9,1 Hz, H14+H18).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 445(100) [M]⁺

C₂₆H₂₁O₇ [M]⁺ Calculé : 445,1282 / Trouvé : 445,1029

- **126g** : Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-5-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,6-dioxaphénalène.



A une solution de 50 mg de **115c** (1,0 éq. – 0,102 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 25 mg de **113c** (1,2 éq. – 0,123 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 35 mg de **126g**.

Rendement = 52%

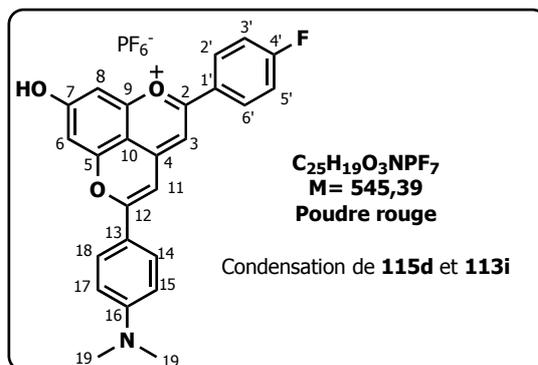
UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 210, 268, 490 (19820) nm

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN , 1% CF_3COOD) : δ = 3,90 (s, 6H, Ha) ; 3,98 (s, 12H, Hb) ; 7,28 (s, 2H, H6+H8 ou H3+H11) ; 7,42 (s, 4H, H2'+H6'+H14+H18) ; 7,52 (s, 2H, H6+H8 ou H3+H11).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 519 (100) $[M]^+$

$C_{29}H_{27}O_9 [M]^+$ Calculé : 519,1650 / Trouvé : 519,1363

- **126h** : Hexafluorophosphate de 5-(4'-fluorophényl)-8-hydroxy-2-(4-(N,N)-diméthylaminophényl)-1,6-dioxaphénalène.



A une solution de 68 mg de **115d** (1,0 éq. - 0,16 mmol) dans l'éthanol (15 mL) sont additionnés 41 mg de **113i** (1,7 éq. - 0,27 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 70 mg de **126h**.

Rendement = 75%

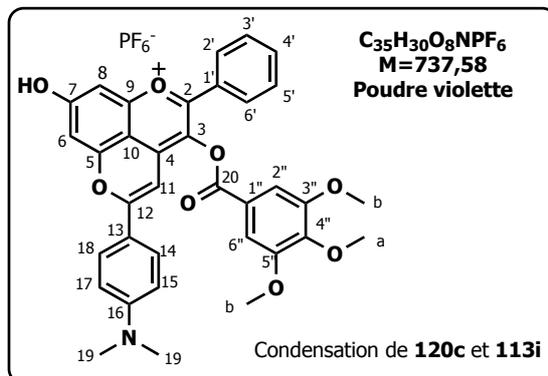
UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 204, 346 (12080), 494 (37860)nm

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 3,15 (s, 6H, H19) ; 6,83-6,68 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'MM', H15+H17) ; 7,07- 7,08 (m, 2H, H6 ou H8 ou H3 ou H11) ; 7,23-7,24 (m, 2H, H6 ou H8 ou H3 ou H11) ; 7,37-7,40 (m, 2H, H3'+H5') ; 7,99- 8,03 (m, 2H, H14+H18) ; 8,12-8,15 (m, 2H, partie AA' d'un système de spins AA'MM', H2'+H6').

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 400(100) $[M]^+$

$C_{25}H_{19}O_3NF [M]^+$ Calculé : 400,1343 / Trouvé : 400,1311

- **126i** : Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-4-(3'',4'',5''-triméthoxybenzoate)-5-phényl-2-(4-(N,N)-diméthylaminophényl)-1,6-dioxalène.



A une solution de 41 mg de **120c** (1,0 éq. - 0,067 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 15 mg **113i** (1,5 éq. - 0,096 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 12 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 20 mg de **126i**.

Rendement = 50%

UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 280, 352 (15790), 568 (55210) nm

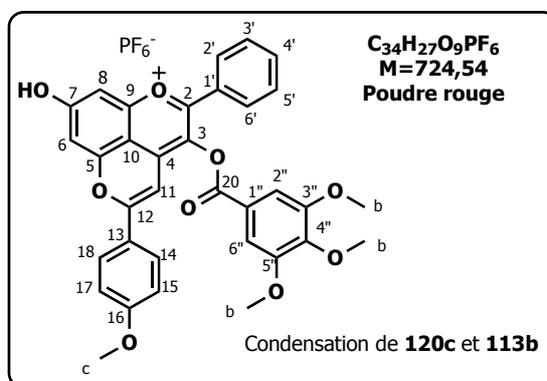
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 2,36 (s, 6H, H19) ; 3,08 (s, 3H, Ha) ; 3,12 (s, 6H, Hb) ; 6,047-6,065 (dd, 2H, $^4J_{15-17}=1,8$ Hz ; $^3J_{15-14}=9,4$ Hz, H15+H17) ; 6,28 (s, 1H, H11) ; 6,30 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,38 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 6,69 (s, 2H, H2''+H6'') ; 6,74-6,77 (m, 3H, parties AA' et B d'un système de spins AA'BMM', H3'+H4'+H5') ; 7,21-7,23 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6') ; 7,27-7,28 (dd, 2H, $^4J_{14-18}=1,8$ Hz ; $^3J_{14-15}=9,4$ Hz, H14+H18).

RMN ^{13}C (500 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 40,7 (C19) ; 57,1 (Cb) ; 61,16 (Ca) ; 96,4 (C6) ; 101,3 (C8) ; 101,4 (C11) ; 109,26 (C2''+C6'') ; 113,5 (C15+C17) ; 116,0 (C10) ; 123,9 (C1') ; 129,7 (C3'+C5') ; 130,2 (C2'+C6') ; 132,4 (C14+C18) ; 133,8 (C4') ; 145,2/146 (C3/C20) ; 153,5/154,1/154,3/156,8/159,4/154,8/166,2/170,8 (C1'/C2/C3''/C4/C4''/C5/C5''/C7/C9/C13/C16).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 592 (100)

$\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N} [\text{M}]^+$ Calculé : 592,1966 / Trouvé : 592,1829

- **126j** : Hexafluorophosphate de 8-hydroxy-4-(3'',4'',5''-triméthoxybenzoate)-5-phényl-2-(4-méthoxyphényl)-1,6-dioxaphénalène.



A une solution de 41 mg de **120c** (1,0 éq. - 0,067 mmol) dans l'éthanol (10 mL) sont additionnés 13 μL de **113b** (1,5 éq. - 0,1005 mmol) puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation pendant 10 heures (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré sur entonnoir (plus papier filtre) et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 29 mg de **126j**.

Rendement = 60%

UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 202, 272 (39730), 486 (23070) nm

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 3,88 (s, 3H, Hc) ; 3,93 (s, 6H, Hb) ; 3,94 (s, 3H, Ha) ; 7,15-7,18 (dd, 2H, $^4J_{15-17}=1,8$ Hz ; $^3J_{15-14}=6,9$ Hz, H15+H17) ; 7,29 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,35 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,36 (s, 1H, H11) ; 7,51 (s, 2H, H2''+H6'') ; 7,56-7,66 (m, 3H, parties AA' et B d'un système de spins AA'BMM', H3'+H4'+H5') ; 8,09-8,11 (m, 2H, partie MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6') ; 8,22-8,25 (dd, 2H, $^4J_{14-18}=1,8$ Hz ; $^3J_{14-15}=6,9$ Hz, H14+H18).

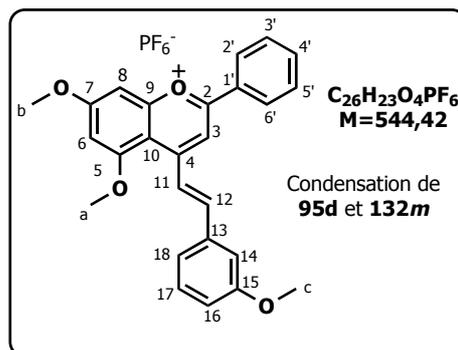
SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 579 (100)

$\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{O}_9 [\text{M}]^+$ Calculé : 579,1650 / Trouvé : 579,1958

Procédure générale pour l'étape de condensation pour l'expérience sur le screening de solvants

A une solution de **95d** (1,0 éq. - 0,15 mmol) dans le solvant-test (10 mL) le benzaldéhyde **113** (1,5 éq. - 0,18 mmol) est additionné, puis le mélange réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation (suivi UV-Vis.). L'éthanol est évaporé et le résidu est versé dans l'éther. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'éther pour donner le produit condensé.

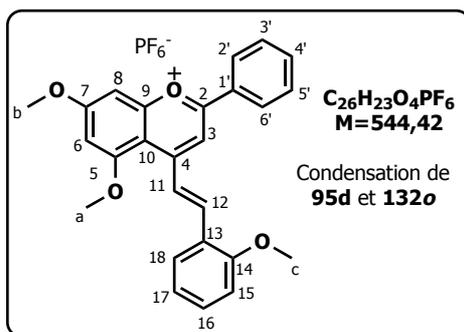
- Hexafluorophosphate de (*E*)-5,7-diméthoxy-4-(3-méthoxystyryl)flavylium



UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 204, 272 (24190), 442 (29510) nm

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 3,91 (s, 3H, Hc) ; 4,12 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 4,16 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 6,90 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,14-7,16 (m, 1H) ; 7,31 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,47-7,50 (m, 2H) ; 7,73-7,84 (m, 3H) ; 8,19-8,25 (d, 1H, $^3J_{11-12} = 16,1$ Hz, H11) ; 8,38 (s, 1H, H3) ; 8,39-8,42 (m, 3H) ; 8,66-8,71 (d, 1H, $^3J_{12-11}= 15,9$ Hz, H12).

- Hexafluorophosphate de (*E*)-5,7-diméthoxy-4-(2-méthoxystyryl)flavylium



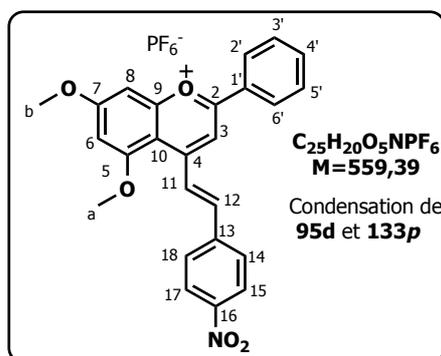
UV/Vis : λ_{\max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 204, 270 (22390), 472 (32720) nm

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 4,04 (s, 3H, Hc) ; 4,11 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 4,15 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 6,87 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,12-7,18 (m, 2H) ; 7,27 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,55-7,59 (m, 1H, partie B d'un système de spins AA'BMM', H4') ; 7,71-7,74 (m, 2H) ; 7,80-7,82 (m, 2H) ; 8,34 (s, 1H, H3) ; 8,36-8,38 (m, 2H) ; 8,42 (d, 1H, $^3J_{11-12} = 16,1$ Hz, H11 ou H12) ; 8,92-8,97 (d, 1H, $^3J_{12-11}= 16,1$ Hz, H11 ou H12) .

RMN ^{13}C (500 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 56,7 (Ca ou Cb ou Cc) ; 58,2 (Ca ou Cb ou Cc) ; 58,3 (Ca ou Cb ou Cc) ; 95,4 (C6) ; 101,5 (C8) ; 109,4 (C3) ; 111,8 (C10) ; 113,2 (C15) ; 122,3 (C17) ; 125,1 (C9) ; 126,7 (C18) ; 129,3 (C3'+C5') ; 130,4 (C1') ; 130,7 (C2'+C6') ; 132,5 (C4') ; 135,3 (C11 ou C12) ; 135,8 (C11 ou C12) ; 145,9 (C16) ; 161,0/161,1/162,5/163,7/167,2/170,9 (C2/C4/C5/C7/C13/C14).

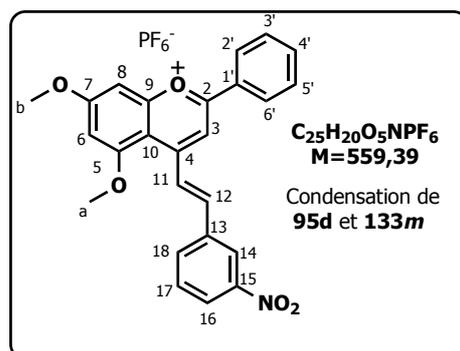
SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 367 (100) , 399 (39)
 $C_{26}H_{23}O_4 [M]^+$ Calculé : 399,1591 / Trouvé : 399,1655

• **Hexafluorophosphate de (*E*)-5,7-diméthoxy-4-(4-nitrostyryl)flavylium**



RMN 1H (300 MHz, CD_3CN / 1% CF_3COOD) : δ = 4,14 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 4,18 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 6,94 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,37 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,71-7,86 (m, 3H, parties AA' et B d'un système de spins AA'BMM', H3'+H4'+H5') ; 8,03-8,07 (dd, 2H, $^4J_{15-17}=1,8$ Hz ; $^3J_{15-14}=6,9$ Hz, H15+H17) ; 8,20 (d, 1H, $^3J_{11-12} = 16,1$ Hz, H11 ou H12) ; 8,35-8,38 (dd, 2H, $^4J_{14-18}=1,8$ Hz ; $^3J_{14-15}=6,9$ Hz, H14+H18) ; 8,42 (s, 1H, H3) ; 8,43-8,45 (m, 2H, parties MM' d'un système de spins AA'BMM', H2'+H6') ; 8,72 (d, 1H, $^3J_{12-11}= 16,1$ Hz, H12)

• **Hexafluorophosphate de (*E*)-5,7-diméthoxy-4-(3-nitrostyryl)flavylium**

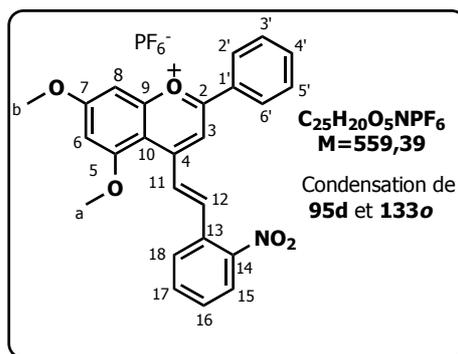


UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $M^{-1}.cm^{-1}$) = 272, 402 (39620), 656 nm

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN / CF_3COOD) : δ = 4,13 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 4,18 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 6,92 (d, 1H, $^4J_{6-8}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,3 (d, 1H, $^4J_{8-6}=2,2$ Hz, H6 ou H8) ; 7,74-7,85 (m, 4H) ; 8,16-8,20 (d, 1H, $^3J_{11-12} = 16,1$ Hz, H11) ; 8,34-8,37 (m, 1H) ; 8,39 (s, 1H, H3) ; 8,42-8,44 (m, 2H) ; 8,61 (m, 1H) ; 8,68-8,73 (d, 1H, $^3J_{12-11}= 15,9$ Hz, H12).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 414 (100)
 $C_{25}H_{20}O_5N [M]^+$ Calculé : 414,1336 / Trouvé : 414,1270

• Hexafluorophosphate de (*E*)-5,7-diméthoxy-4-(2-nitrostyryl)flavylium



UV/Vis : λ_{max} (MeOH / 5% HCl à 10%) (ϵ en $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) = 204, 268 (245402), 392 (17080) nm

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN / 1% CF₃COOD) : δ = 4,14 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 4,15 (s, 3H, Ha ou Hb) ; 6,93 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,37 (d, 1H, ⁴J₈₋₆=2,2 Hz, H6 ou H8) ; 7,73-7,78 (m, 3H) ; 7,83-7,88 (m, 2H) ; 7,98 (m, 1H, H17 ou H4') ; 8,12-8,15 (m, 1H, H17 ou H4') ; 8,27 (s, 1H, H3) ; 8,28-8,34 (d, 1H, ³J₁₁₋₁₂ = 16,1 Hz, H11 ou H12) ; 8,38-8,41 (m, 2H) ; 8,61 (m, 1H) ; 8,47-8,50 (d, 1H, ³J₁₂₋₁₁ = 15,9 Hz, H11 ou H12).

SM (ESI, mode positif) : m/z(%) 414 (100)

C₂₅H₂₀O₅N [M]⁺ Calculé : 414,1336 / Trouvé : 414,1288

- ¹ Harborne, J. B. ; Baxter, H. ; *The handbook of natural flavonoids*, John Wiley & Sons : Chichester, **1999**. Harborne, J. B. ; *The flavonoids. Advances in research since 1986* ; Chapman & Hall : London, **1994**. Harborne, J. B. ; *The flavonoids. Advances in research since 1980* ; Chapman & Hall : London, **1988**. Harborne, J. B. ; Mabry T. J. ; *Advances in flavonoid research, 1975-1980* ; Chapman & Hall : London, **1982**. Harborne, J. B. ; Mabry, T. J. ; *The flavonoids* ; Chapman & Hall : London, **1975**.
- ² Raskin, I. ; Ribnicky, D. ; Komarnytsky, S. ; Ilic, N. ; Poulev, A. ; Borisjuk, N. ; Brinker, A. ; Moreno, D. ; Ripoll, C. ; Yaboki, N. ; O'Neal, J. ; Cornwell, T. ; Pastor, I. ; Fridlender, B. ; *Trends Biotechnol.*, **2002**, 20, pp 522-531.
- ³ Williams, C. A. ; Grayer, R. J. ; *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, 21, 539-573. Harborne, J. B. ; Williams, C. A. ; *Nat Prod. Rep.*, **2001**, 18, 310-333.
- ⁴ Li, X.-C. ; Jacob, M. R. ; Pasco, D. S. ; Elsohly, H. N. ; Nimrod, A. C. ; Walker, L. A. ; Clarck, A. M. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 1282-1285.
- ⁵ Stafford, H. A. ; *Flavonoid metabolism* , CRC Press, Boca Raton, **1990**.
- ⁶ Heller, W. ; Forkmann, G. ; *The flavonoids. Advances in research since 1986* ; Chapman & Hall : London, **1994**. Harborne, J. B. ; *Secondary Plant Products. Encyclopedia of plant physiology*, Springer-Verlag : Berlin, **1980**, pp 329-402.
- ⁷ Macheix, J. J. ; Fleuriot A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; pp 39-54.
- ⁸ Davies K. M. ; Schwinn K. E. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006**, pp 143-171.
- ⁹ Thuy, T. T. *et al.* ; *Phytochemistry*, **1998**, 49(8), 2603-2605.
- ¹⁰ Davies K. M. ; Schwinn K. E. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press: Boca Raton, **2006** ; pp 154-155.
- ¹¹ Grayer, R. J. ; Veitch, N. C. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 1003-1036. Harborne, J. B. ; Baxter, H. ; *The handbook of natural flavonoids*, Vol.2, John Wiley & Sons : Chichester, **1999**. Bohm, B. A. ; *The Flavonoids : Advances in research since 1986* ; Chapman & Hall : London, **1993**. Bohm, B. A. ; *The Flavonoids : Advances in research since 1980* ; Chapman & Hall : London, **1988**. Bohm, B. A. ; *The Flavonoids : Advances in research* ; Chapman & Hall : London, 1982. Bohm, B. A. ; *The Flavonoids* ; Chapman & Hall : London, **1975**.
- ¹² Cai, L. N. *et al.* ; *Yaoxue Xuebao*, **1992**, 27, 748.
- ¹³ Macias, F. A. Oliva ; R. M., Varela ; R. M., Torres, A. ; Molinillo, M. G. ; *Phytochemistry*, **1999**, 52, 613-621. Macias, F. A ; Molinillo, M. G. ; Torres, A. ; Varela, R. M. ; Castellano, D. ; *Phytochemistry*, **1997**, 45, 683-687.
- ¹⁴ Huang, L. ; Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Navarro, H. ; Santisuk, T. ; Reutrakul, V. ; Seo, E. K. ; Farnsworth, N. R. ; Kinghom, A. D. ; *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 446-450.
- ¹⁵ Marais, J. P. J. ; Ferreira D. ; Slade, D. ; *Phytochemistry*, **2005**, 66(18), 2145-2176. Augustyn J. A. N., Bezuidenhoudt B. C. B. ; Swanepoel, A. ; Ferreira D. ; *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4429-4442.

- ¹⁶ Cabrera, M. ; Simoens, M. ; Falchi, G. ; Lavaggi, M. L. ; Piro, O. E. ; Castellano, E. E. ; Vidal, A. ; Aztequa, A. ; Monge, A. ; Lopez de Cerain, A. ; Sagrega, G. ; Seoane, G. ; Ceretto, H. ; Gonzales, M. ; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3356-3367. Wang, Y. ; Tan, W. ; Li, W. Z. ; Li, Y. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 196-199.
- ¹⁷ Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, « Contribution à la chimie des flavonoïdes : Voie d'accès aux dihydroflavonols : vers une synthèse biomimétique de flavonols et une synthèse de tannins condensés. Vers une synthèse de pigments anthocyaniques sophistiqués », **2006**, Strasbourg I.
- ¹⁸ Stoyanov, E. V. ; Champanier, Y. ; Simon, A. ; Basly, J. P. ; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 2685-2687. Wattanasin, S. ; Murphy W. S. ; *Synthesis*, **1980**, 647-650.
- ¹⁹ Grayer R. J. ; Veitch, N. C. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application s*; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 917-918.
- ²⁰ Macheix, J. J. ; Fleuriet, A. ; Billot, J. ; Jay-Allemand C. ; *Fruit phenolics* ; CRC Press : Boca Raton, **1990** ; pp 75-76.
- ²¹ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; p. 131.
- ²² Rao, Y. K. ; Rao, C. V. ; Kishore, P. H. ; Gunasekar, D. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 368-369.
- ²³ Choudary, B. M. ; Ranganath, K. V. S. ; Yadav J. ; Kantam, M. L. ; *Tet. Lett.*, **2005**, *46(8)*, 1369-1371.
- ²⁴ Biddle, M. M. ; Lin, M. ; Scheidt, K. A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3830-3831.
- ²⁵ Chandrasekhar, S. ; Vijeender, K. ; Reddy, K. V. ; *Tet. Lett.*, **2005**, *46(41)*, 6991-6993. Ramadas, S. ; Krupadanam, G. L. D. ; *Tet. : Asym.*, **2004**, *15(21)*, 3381-3391.
- ²⁶ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; pp 122-123.
- ²⁷ Huet, R. ; *Fruits*, **1982**, *37*, 267.
- ²⁸ Allan, J. ; Robinson, R. ; *J. Chem. Soc.*, **1924**, 2192-2194.
- ²⁹ Looker, J. H. ; McMechan J. H. ; Mader, J. W. ; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43(12)*, 2344-2347.
- ³⁰ Dahlén, K. ; Wallén, E. A. A. ; Grotli, M. ; Luthman K. ; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6863-6871.
- ³¹ Bennardi, D. O. ; Romanelli, G. P. ; Autino, J. C. ; Pizzio, L. R. ; *Applied Catalysis A.*, **2007**, *324*, 62-68.
- ³² Davies K. M. ; Schwinn K. E. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; p. 156.
- ³³ Macheix, J. J. ; Fleuriet, A. ; Billot, J. ; Jay-Allemand C. ; *Fruit phenolics* ; CRC Press : Boca Raton, **1990** ; p. 78.
- ³⁴ Meragelman, K. M. ; Mckee, T. ; Boyd, M. R. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 546-548.

- ³⁵ Bruno, M. ; Savona, G. ; Lamartina, L. ; Lentini, F. ; *Heterocycles*, **1985**, *23*, 1147-1153.
- ³⁶ Batista, J. S. ; Almeida, R. N. ; Bhattacharyya, J. ; *J. Ethnopharmacol.*, **1995**, *45*, 207-210. Bhattacharyya, J. ; Batista, J. S. ; Almeida, R. N. ; *Phytochemistry*, **1995**, *38(1)*, 277-278.
- ³⁷ Jenkins, T. ; Bhattacharyya, J. ; Majetich, G. ; Teng, Q. ; De Fatima, A. M. ; Almeida, R. ; *Phytochemistry*, **1999**, *52(4)*, 723-730.
- ³⁸ Chassaing, S. ; Thèse de Doctorat, « Contribution à la chimie des flavonoïdes : Voie d'accès aux dihydroflavonols : vers une synthèse biomimétique de flavonols et une synthèse de tannins condensés. Vers une synthèse de pigments anthocyaniques sophistiqués », **2006**, Strasbourg I, pp. 119-131.
- ³⁹ Todokori, T. ; Saito, A. ; Tanaka, A. ; *Biosc. Biotechnol. Biochem.*, **2002**, *66(8)*, 1772-1774. Adam, W. ; Müller, M. ; Prechtel, F. ; *J. Org. Chem*, **1994**, *59*, 2358-2364.
- ⁴⁰ Moriarty, R. M. ; Prakash, Om. ; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 151-153. Moriarty, R. M. ; Prakash, Om. ; Freeman, A. M. ; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1984**, 927-929.
- ⁴¹ Aherne, S. A. ; O'Brien, N. M. ; *Nutrition*, **2002**, *18(1)*, 75-81. Crozier, A. ; Lean, M. E. J. ; McDonald, M. S. ; Black, C. ; *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, *45*, 590-595.
- ⁴² Amer, M. A. ; Dawidar, A. M. ; Fayez, M. B. ; *Planta Med.*, **1974**, *26(3)*, 289.
- ⁴³ Kandil, F. E. ; Grace, M. H. ; *Phytochemistry*, **2001**, *58*, 611-613.
- ⁴⁴ Elegami, A. A. ; Bates, C. ; Gray, A. I. ; Mackay, S. P. ; Skellern, G. G. ; Waigh, R. D. ; *Phytochemistry*, **2003**, *63*, 727-731.
- ⁴⁵ Elegami, A. A. ; Almagboul, A. Z. ; Omer, M. E. A. ; El Tohami, M. S. ; *Fitoterapia*, **2001**, *72*, 810-817. El Ghazali, G. E. B. ; El Tohami, M. S. ; Elegami, A. A. ; *Medicinal Plants of the White Nile Provinces* ; Khartoum University Press, Khartoum, **1994**, p. 74.
- ⁴⁶ Oyamada, T. ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1935**, *10*, 182-186. Murakami and Irie ; *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)*, **1935**, *11*, 229. Flynn, J. P. ; *Proc. Roy. Irish Acad.*, **1934**, *42B*, 1.
- ⁴⁷ Mahal, H. S. ; Venkataraman, K. ; *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1767-1769. Mahal, H. S. ; Venkataraman, K. ; *Curr. Sci. India*, **1933**, *2*, 214-215. Baker, W. J. ; *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1381-1389.
- ⁴⁸ Chassaing, S. ; Thèse de Doctorat, « Contribution à la chimie des flavonoïdes : Voie d'accès aux dihydroflavonols : vers une synthèse biomimétique de flavonols et une synthèse de tannins condensés. Vers une synthèse de pigments anthocyaniques sophistiqués », **2006**, Strasbourg I, pp. 66-72.
- ⁴⁹ Fougerousse, A. ; Gonzalez, E. ; Brouillard R. ; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 583-586.
- ⁵⁰ Davies K. M. ; Schwinn K. E. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; p. 150 et pp 157-161.
- ⁵¹ Iacobucci, G. A. ; Sweeny, J. G. ; *Tetrahedron*, **1983**, *39(19)*, 3005-3038. Harborne, J. B. ; Mabry, T. J. ; Hrazdina, G. ; *The Flavonoids : Advances in Research*, Chapman & Hall, London, **1982**, p. 135. Timberlake, C. F. ; Bridle P. ; Friend J. ; Rhodes, M. J. C. ; *Recent Advances in the Biochemistry of*

Fruits and Vegetables ; Academic Press : London, **1981**, p. 221. Geissman, T. A. ; Hayashi, K.; *The Chemistry of Flavonoids Compounds* ; Pergamon Press : Oxford, **1962**, p. 248.

⁵² Andersen, O. M. ; Jordheim, M. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 472-522.

⁵³ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains* ; CRC Press : Boca Raton, **1993**, p. 234, 132, 88.

⁵⁴ Delgado-Vargas, F. ; Jimenez, A. R. ; Paredes-Lopez, O. ; *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **2000**, *40*, 173. Bridle, P. ; Timberlake, C. F. ; *Food Chem.*, **1996**, *58(1-2)*, 103-109.

⁵⁵ Rice-Evans, C. A. ; Miller, N. J. ; Paganga, G. ; *Free Rad. Biol. Med.*, **1996**, *20*, 933-956. Renaud, S. ; De Lorgeril, M. ; Delaye, J. ; Guidollet, J. ; Jacquard, F. ; Mabelle, N. ; Martin, J. L. ; Monjaud, I. ; Salen, P. ; Toubol, P. ; *Am. J. Clin. Nutr.*, **1995**, *61*, 1360S-1367S. Block, G. ; Patterson, B. ; Subar, A. ; *Nutr. Cancer*, **1992**, *18*, 1-29.

⁵⁶ Iacobucci, G. A. ; Sweeny, J. G. ; *Tetrahedron*, **1983**, *39(19)*, 3005-3009.

⁵⁷ Andersen, O. M. ; Jordheim, M. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006** ; pp 513-514.

⁵⁸ Bernini, R. ; Mincione, E. ; Sanetti, A. ; Bovicelli, P. ; Lupattelli, P. ; *Tet. Lett.*, **1997**, *38(26)*, 4651-4654.

⁵⁹ Elhabiri, M. ; Figueiredo, P. ; Fougèrouse, A. ; Brouillard, R. ; *Tet. Lett.*, **1995**, *36(26)*, 4611-4614.

⁶⁰ Kueny-Stotz, M. ; Isorez G. ; Chassaing, S. ; Brouillard, R. ; *Synlett*, **2007**, *7*, 1067-1070. Chassaing, S. ; Kueny-Stotz, M. ; Isorez, G. ; Brouillard, R. ; *Eur. J. Org. Chem.* ; **2007**, *15*, 2438-2448.

⁶¹ Andersen, O. M. ; Jordheim, M. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; o. M. Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006**, pp. 475-506.

⁶² Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp 1-6.

⁶³ Tatsuzawa, F. ; Saito, N. ; Yokoi, M. ; Shigihara, A. ; Honda, T. ; *Phytochemistry*, **1998**, *49(3)*, 869-874.

⁶⁴ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; pp 89-91, p. 125. Harborne, J.B. ; *Introduction to Ecological Biochemistry* ; Academic Press : London, **1988**, pp. 356.

⁶⁵ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Les composés phénoliques des végétaux* ; Presses polytechniques et universitaires romandes : Lausanne, **2005** ; pp 124-127. Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp 10-12.

⁶⁶ Keppler, K. ; Humpf, H. U. ; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13(17)*, 5195-5205. Jurd, L. ; *Adv. Food Res. Suppl.*, **1972**, *2*, 123.

- ⁶⁷ Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1983**, 22(6), 1311-1323. Brouillard, R. ; *Anthocyanins as Food Colors* ; Academic press, New-York, **1982**, pp. 1-40. Brouillard, R. ; Dubois, J. E. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1359-1364. Brouillard, R. ; Delaporte, B. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8461-8468.
- ⁶⁸ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp 6-10.
- ⁶⁹ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp 12-19. Brouillard, R. ; Mazza, G. ; Saad, Z. ; Albrecht-Gary, A. M. ; Cheminat, A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1604-1614. Osawa, Y. ; *Anthocyanins as Food Colors*, Academic Press : New-York, **1982**, p. 41. Chen, L. J. ; Hrazdina, G. ; *Phytochem.*, **1981**, 20, 297-303. Asen, S. ; Stewart, R. N. ; Norris, K. H. ; *Phytochemistry*, **1972**, 11, 1139-1144.
- ⁷⁰ Mazza, G. ; Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1990**, 29, 1097-1102.
- ⁷¹ Dangles, O. ; Saito, N. ; Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1993**, 34 (1), 119-124.
- ⁷² Dangles, O. ; Saito, N. ; Brouillard, R. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3125-3132.
- ⁷³ Oyama, K. ; Kondo, T. ; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5240-5246. Kondo, T. ; Yoshida, K. ; Nakagawa, A. ; Kawai, T. ; Tamura, H. ; Goto, T. ; *Nature*, **1993**, 385, 515.
- ⁷⁴ Peynaud, E. ; Sudraud, P. ; Ribéreau-Gayon, J. ; *Sciences et techniques du vin : Vinifications, Transformations du vin*. Ed. Dunod, Vol. 3, **1976**.
- ⁷⁵ Macheix, J. J. ; Fleuriet A. ; Jay-Allemand C. ; *Fruit Phenolics* ; CRC Press : Boca Raton, **1990** ; pp. 324-327.
- ⁷⁶ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp. 150-152. Ribéreau-Gayon, P. ; Markakis, P. ; *Anthocyanins as Food Colors*, Academic Press : New-York, **1982**, p. 209.
- ⁷⁷ Kliewer, W. M. ; *Am. J. Enol. Vitic.*, **1977**, 28, 96. Kliewer, W. M. ; *J. Am. Soc. Hortic. Sci*, **1970**, 95, 693.
- ⁷⁸ Crippen, D. D. ; Morrison, J. C. ; *Am. J. Enol. Vitic.*, **1986**, 37, 4.
- ⁷⁹ Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp. 167-168.
- ⁸⁰ Bakker, J. ; Bridle, P. ; Bellworthy, S. J. ; Garcia-Viguera, C. ; Reader, H. P. ; Watkins, S. J. ; *J. Sci. Food Agric.*, **1998**, 78, 297-307. Mazza, G. ; Miniati, E. ; *Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Grains*, CRC Press : Boca Raton, **1993**, pp. 170-173.
- ⁸¹ Kunsagi-Maté, S. ; Szabo, K. ; Nikfardjam, M. ; Kollar, L. ; *J. Biochem. Biophys. Methods*, **2006**, 69, 113-119. Gomez-Miguez, M. ; Gonzales-Manzano, S. ; Escribano-Bailon, M. T. ; Heredia, F. J. ; Santos-Buelga, C. ; *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, 54, 5422-5429.
- ⁸² Brouillard, R. ; Chassaing, S. ; Fougerousse, A. ; *Phytochemistry*, **2003**, 64, 1179-1186. Vivar-Quintana, A. M. ; Santos-Buelga, C. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; *Anal. Chim. Acta*, **2002**, 458, 147-155.
- ⁸³ Vivar-Quintana, A. M. ; Santos-Buelga, C. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; *Anal. Chim. Acta*, **2002**, 458, 147-155.

- ⁸⁴ Mateus, N. ; De Pascual-Teresa, S. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; Santos-Buelga, C. ; de Freitas, V. ; *Food Chem.*, **2002**, *76*, 355-342.
- ⁸⁵ Cheynier, V. ; *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications* ; O. M Andersen & K. R. Markham : CRC Press : Boca Raton, **2006**, pp. 289-301.
- ⁸⁶ Alcalde-Eon, C. ; Escribano-Bailon M.T. ; Santos-Buelga, C. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; *Anal. Chim. Acta*, **2006**, *563*, 238-254.
- ⁸⁷ Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, « Contribution à la chimie des flavonoïdes : Voie d'accès aux dihydroflavonols : vers une synthèse biomimétique de flavonols et une synthèse de tannins condensés. Vers une synthèse de pigments anthocyaniques sophistiqués », **2006**, Strasbourg I, pp 205-211.
- ⁸⁸ Duenas, M. ; Fulcrand, H. ; Cheynier, V. ; *Anal. Chim. Acta*, **2006**, *563*, 15-25. Jurd, L. ; *Tetrahedron*, **1967**, *23(3)*, 1057-1064.
- ⁸⁹ Salas, E. ; Atanasova, V. ; Poncet-Legrand, C. ; Meudec, E. ; Mazauric, J. P. ; Cheynier, V. ; *Anal. Chim. Acta*, **2004**, *513*, 325-332.
- ⁹⁰ Atanasova, V. ; Fulcrand, H. ; Le Guenervé, C. ; Cheynier, V. ; Moutounet, M. ; *Tet. Lett.*, **2002**, *43*, 6151-6153.
- ⁹¹ Escribano-Bailon, T. ; Dangles, O. ; Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1996**, *41(6)*, 1583-1592. Dallas, C. ; Ricardo-da-Silva, J. M. ; Laureano, O. ; *J. Agric. Food Chem.*, **1996**, *44*, 2402-2407.
- ⁹² Mateus, N. ; Oliveira, J. ; Santos-Buelga, C. ; Silva, A. M. S. ; De Freitas, V. ; *Tet. Lett.*, **2004**, *45*, 3455-3457.
- ⁹³ Fulcrand, H. ; Cameira dos Santos, P. J. ; Sarni-Manchado, P. ; Cheynier, V. ; Favre-Bonvin, J. ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 735-739. Schwartz, M. ; Wabnitz, T. C. ; Winterhalter, P. ; *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 3682-3687.
- ⁹⁴ Morata, A. ; Calderon, F. ; Gonzales, M. C. ; Gomez-Cordoves, M. C. ; Suarez, J. A. ; *Food Chem.*, **2007**, *100*, 1144-1152. Schwartz, M. ; Quast, P. ; Von Baer, D. ; Winterhalter, P. ; *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 6261-6267. Romero, C. ; Bakker, J. ; *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 3130-3139.
- ⁹⁵ Escribano-Bailon, T. ; Dangles, O. ; Brouillard, R. ; *Phytochemistry*, **1996**, *41(6)*, 1583-1592. Salas, E. ; Fulcrand, H. ; Meudec, E. ; Cheynier, V. ; *J. Agric. Food Chem.* ; **2003**, *51*, 7951-7961.
- ⁹⁶ Singleton, V. ; Berg, H. ; Guyomon, J. ; *Am. J. Enol. Vitic.*, **1964**, *15*, 75.
- ⁹⁷ Timberlake, C. F. ; Bridle, P. ; *Am. J. Enol. Vitic.*, **1976**, *27*, 97.
- ⁹⁸ Mateus, N. ; Silva, M. S. ; Rivas-Gonzalo, J. C. ; Santos-Buelga, C. ; De Freitas, V. ; *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 1919-1923.
- ⁹⁹ Bakker, J. ; Timberlake, C. F. ; *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, *45*, 35-43. Sarni-Manchado, P. *et al.* ; *J. Food. Sci.*, **1996**, *61*, 938.
- ¹⁰⁰ Somers, T. C. ; *Nature*, **1966**, *209*, 368.

- ¹⁰¹ Fulcrand, H. ; Benabdeljalil, C. ; Rigaud, J. ; Cheynier, V. ; Moutounet, M. ; *Phytochemistry*, **1998**, 47(7), 1401-1407.
- ¹⁰² Bakker, J. ; Bridle, P. ; Honda, T. ; Kuwano, H. ; Saito, N. ; Terahara, N. ; Timberlake, C. F. ; *Phytochemistry*, **1997**, 44(7), 1375-1382.
- ¹⁰³ Lu, Y. ; Foo, L. Y. ; *Tet. Lett.*, **2001**, 42, 1371-1373.
- ¹⁰⁴ Hakanson, A. E. ; Pardon, K. ; Hayasaka, Y. ; De Sa, M. ; Herderich, M. ; *Tet. Lett.*, **2003**, 44, 4887-4891.
- ¹⁰⁵ Schwartz, M. ; Winterhalter, P. ; *Tet. Lett.*, **2003**, 44, 7583-7587.
- ¹⁰⁶ Roehri-Stoeckel, C. ; Gonzalez, E. ; Fougèrouse, A. ; Brouillard, R. ; *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, 1173-1178.
- ¹⁰⁷ Isorez, G. ; Chassaing, S. ; Brouillard, R. ; Rapport de DEA COMS, « Synthèse d'analogues de vitisines, molécules supposées à l'origine du vieillissement du vin. », **2004**, Strasbourg I.
- ¹⁰⁸ Wang, Y. ; Tan, W. ; Li, W. Z. ; Li, Y. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64(2), 197.
- ¹⁰⁹ Horie, T. ; Tsukayama, M. ; Kawamura, Y. ; Seno, M. ; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52(21), 4702-4709.
- ¹¹⁰ Plietker, B. ; *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1919-1929. Plietker, B. ; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69(24), 8287-8296.
- ¹¹¹ Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, « Contribution à la chimie des flavonoïdes : Voie d'accès aux dihydroflavonols : vers une synthèse biomimétique de flavonols et une synthèse de tannins condensés. Vers une synthèse de pigments anthocyaniques sophistiqués », **2006**, Strasbourg I, pp. 111-168.
- ¹¹² Snider, B. B. ; Conn, R. S. E. ; Carras, M. ; *Tet. Lett.*, **1979**, 20(19), 1679-1682.
- ¹¹³ Lim, J. ; Kim, I. H. ; Kim, H. H. ; Ahn, K. S. ; Ahn, H. ; *Tet. Lett.*, **2001**, 42, 4001-4003.
- ¹¹⁴ El-Essawy, F. A. G. ; Yassin, S. M. ; El-Sakka, I. A. ; Khattab, A. F. ; Solofte, I. ; Madsen, J. O. ; Senning, A. ; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(26), 9840-9845. Kabbe, H. J. ; *Synthesis*, **1978**, 886-887.
- ¹¹⁵ Davis, F. A. ; Chen, B. C. ; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 919-920. Davis, F. A. ; Sheppard, A. C. ; *Tetrahedron*, **1989**, 45, 5703-5742.
- ¹¹⁶ Vishwakarma, L. C. ; Stringer, O. D. ; Davis, F. A. ; *Org. Synth.*, **1988**, 66, 203-210. Davis, F. A. ; Chattopadhyay, S. ; Towson, J. C. ; Lal, S. ; Reddy, T. ; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2087-2089.
- ¹¹⁷ Couché, E. ; Fkyerat, A. ; Tabacchi, R. ; *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, 86(1), 210-221.
- ¹¹⁸ Moriarty, R. M. ; Prakash, Om. ; *Acc. Chem. Res.*, **1986**, 19, 244-250.
- ¹¹⁹ Moriarty, R. M. ; Hu, H. ; Gupta, S. C. ; *Tet. Lett.*, **1981**, 20(14), 1283-1286.
- ¹²⁰ Demir, A. S. ; Jeganathan, A. ; *Synthesis*, **1992**, 235-247. Dunlap, N. K. ; Sabol, M. R. ; Watt, D. S. ; *Tet. Lett.*, **1984**, 25, 5839-5842.

- ¹²¹ Henbest, H. B. ; Jones, D. N. ; Slater, G. P. ; *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4472-4478.
- ¹²² Snider, B. B. ; *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 339-363. Iqbal, J. ; Bhatla, B. ; Nayyar, N. K. ; *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 519-564.
- ¹²³ Demir, A. S. ; Reis, O. ; Igdır, A. C. ; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3427-3423.
- ¹²⁴ Kandaswani, C. ; Perkins, E. ; Soloniuk, D. S. ; Drezewiecki, G. ; Middleton Jr, E. ; *Cancer Lett.*, **1991**, *56*, 147-152.
- ¹²⁵ Schneider, Y. ; Chabert, P. ; Stutzman, J. ; Coelho, D. ; Fougèrouse, A. ; Gosse, F. ; Launay, J. F. ; Brouillard, R. ; Raul, F. ; *Int. J. Cancer*, **2003**, *107*, 189-196.
- ¹²⁶ Solladié, G. ; Gehrold, N. ; Meignan, J. ; *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2309-2314.
- ¹²⁷ Kajiro, H. ; Mitamura, S. ; Mori, A. ; Hiyama, T. ; *Bull. Chem. Soc.*, **1999**, *72*, 1553-1560. Kajiro, H. ; Mitamura, S. ; Mori, A. ; Hiyama, T. ; *Tet. Lett.*, **1999**, *40*, 1689-1692.
- ¹²⁸ Parikh, J. R. ; Doering, W. von E. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*(21), 5505-5507.
- ¹²⁹ Yongqiang W. ; Wenfei, T. ; Weidong, Z. Li. ; Yulin, L. ; *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 196-199.
- ¹³⁰ Robinson, R. ; Walker, J. ; *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1435. Malkin, T. ; Robinson, R. ; *J. Chem. Soc.*, **1925**, *127*, 1190. Bulow, C. ; Wagner, H. ; *Ibid.*, **1903**, *36*, 1941. Bulow, C. ; Wagner, H. ; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, *34*, 1782. Bulow, C. ; Von Sicherer, W. ; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, *34*, 3889.
- ¹³¹ Nagpal, A. ; Unny, R. ; Joshi, Y. C. ; *Heterocycl. Commun.*, **2001**, *32*, 589-592. Raston, C. L. ; Salem, G. ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1702-1703.
- ¹³² Wiles, C. ; Watts, P. ; Haswell, S. J. ; Pombo-Villar, E. ; *Tet. Lett.*, **2002**, *43*, 2945-2948. Katritzky, A. R. ; Pastor, A. ; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3679-3682. Tang, Q. ; Sen, S. E. ; *Tet. Lett.*, **1998**, *39*, 2249-2252. Le Roux, C. ; Mandrou, S. ; Dubac, J. ; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3885-3887. Beck, A. K. ; Hoeckstra, M. S. ; Seebach, D. ; *Tet. Lett.*, **1977**, *18*, 1187-1190. McElvain, S. M. ; Weber, K. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *105*, 2182-2186.
- ¹³³ Fargeas, V. ; Myriam, B. ; Metay, E. ; Baffreau, J. ; Ménard, D. ; Gosselin, P. ; Bergé, J. P. ; Barhomeuf, C. ; Lebreton, J. ; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10359-10364.
- ¹³⁴ Mahalingam, S. M. ; Aidhen, I. S. ; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*(1), 345-351.
- ¹³⁵ Vijayasaradhi, S. ; Aidhen, I. S. ; *Org. Lett.*, **2002**, *4*(10), 1739-1742. Selvamurugan, V. ; Aidhen, I. S. ; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6065-6069.
- ¹³⁶ Baidossi, W. ; Lahav, M. ; Blum, J. ; *J. Org. Chem.* ; **1997**, *62*, 669-672.
- ¹³⁷ Loupy, A. ; *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. : Weinheim, **2006**.
- ¹³⁸ Varma, R. S. ; *Green Chem.*, **1999**, *1*(3), 115-125.

- ¹³⁹ Ahmed, Z. ; Fischer, C. ; Spannenberg, A. ; Langer, P. ; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4800-4806. Valgimigli, L. ; Brigati, G. ; Pedulli, G. F. ; Dilabio, G. A. ; Mastragostino, M. ; Arbizzani, C. ; Pratt, D. A. ; *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4997-5010.
- ¹⁴⁰ Roshchupkina, G. I. ; Gatilov, Y. V. ; Rybalova, T. V. ; Reznikov, V. A. ; *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1765-1773.
- ¹⁴¹ Li, X. ; Li, Y. ; Xu, W. ; *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1287-1293.
- ¹⁴² Chassaing S. ; Thèse de Doctorat, « Contribution à la chimie des flavonoïdes : Voie d'accès aux dihydroflavonols : vers une synthèse biomimétique de flavonols et une synthèse de tannins condensés. Vers une synthèse de pigments anthocyaniques sophistiqués », **2006**, Strasbourg I, pp 212-221.
- ¹⁴³ Banks, R. E. ; Smart, B. E. ; Tatlow, J. C. ; *Organofluorine Chemistry : Principle and Commercial Applications* ; Plenum Press : New-York, **1994**. Banks, R. E. ; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications* ; Ellis Horwood Ltd : Chichester, **1979**.
- ¹⁴⁴ Meyer, O. ; Grosdemange-Billiard, C. ; Tritsch, D. ; Rohmer, M. ; *Tet. Lett.*, **2007**, *48*, 711-714. Schirlin, D. ; Baltzer, S. ; Altenburger, J. M. ; Tarnus, C. ; Remy, J. M. ; *Tetrahedron*, **1996**, *52(1)*, 305-318.
- ¹⁴⁵ Seebach, D. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 1320-1367. Wang, Y. ; Burton, D. J. ; *Tet. Lett.*, **2006**, *47*, 9279-9281.
- ¹⁴⁶ Mazza, G. ; Brouillard, R. ; *J. Agric. Food. Chem.*, **1987**, *35*, 422-426.
- ¹⁴⁷ Timberlake, C. F. ; Bridle, P. ; *J. Sci. Food Agric.*, **1967**, *18*, 479-485.
- ¹⁴⁸ Bakker, J. ; Timberlake, C. F. ; *J. Agric. Food. Chem.*, **1997**, *45*, 35-43.
- ¹⁴⁹ Jurd, L. ; *J. Food. Sci.*, **1964**, *29*, 16-19.
- ¹⁵⁰ Brouillard, R. ; El Hage Chahine, J. M. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5375-5378.
- ¹⁵¹ Ferreira da Silva, P. ; Lima, J. C. ; Freitas, A. A. ; Shimizu, K. ; Maçanita A. L. ; Quina, F. H. ; *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 7329-7338. Ferreira da Silva, P. ; Lima, J. C. ; Quina, F. H. ; Maçanita, A. L. ; *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 10133-10140.
- ¹⁵² Benesi, H. A. ; Hildebrand, J. H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2703-2707. Benesi, H. A. ; Hildebrand, J. H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2832-2833.
- ¹⁵³ Mulliken, R. S. ; Person, W. B. ; *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1962**, *13*, 107-126.
- ¹⁵⁴ Mulliken, R. S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 600-608.
- ¹⁵⁵ Hunter, C. A. ; Sanders, J. K. M. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525-5534.
- ¹⁵⁶ Bunnett, J. F. ; *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 413-420.
- ¹⁵⁷ Ashby, E. C. ; *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 414-421.

¹⁵⁸ Savéant, J. M. ; *Acc. Chem. Res.*, **1993**, *26*, 455-461. Savéant, J. M. ; *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 323-329.

¹⁵⁹ Ashby, E. C. ; Argyropoulos, J. N. ; *Tet. Lett.*, **1986**, *27*, 465-468. Ashby, E. C. ; Argyropoulos, J. N. ; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 472-476.

¹⁶⁰ Ashby, E. C. ; Bowers, J. ; Depriest, R. ; *Tet. Lett.*, **1980**, *21*, 3541-3542.

¹⁶¹ Zimmerman, S. C. ; VanZyl, C. M. ; Hamilton, G. S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1373-1381.

¹⁶² Fukuzumi, S. ; Kochi, J. K. ; *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1035-1049.

¹⁶³ Talukdar, P. ; Bollot, G. ; Mareda, J. ; Sakai, N. ; Matile, S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6528-6529 .

¹⁶⁴ Gronbaek, M. ; *Pathophysiology*, **2004**, *10*, 83-92.

RESUME

Les anthocyanes (du grec anthos : fleur et kyanos : bleu) appartiennent à un grand groupe du règne végétal : la classe des flavonoïdes. Les dérivés anthocyaniques ont un rôle de chromophores et sont ainsi en partie responsables des couleurs oranges ($\lambda = 480-490$ nm), rouges ($\lambda = 490-500$ nm), violettes ($\lambda = 560-580$ nm) et bleues ($\lambda = 580-595$ nm) des fruits et des fleurs. Ce sont des pigments d'origine végétale, devenant à ce titre de sérieux candidats en tant que colorants industriels. Cependant, ils sont sensibles à plusieurs facteurs physico-chimiques : pH, température, lumière... Par exemple, leur instabilité en solution aqueuse est un réel inconvénient pour une utilisation en tant que colorants dans l'industrie. Lorsque nous observons les moyens entrepris par la nature pour conserver la couleur des fruits et des fleurs dans leur environnement cellulaire végétal, nous pouvons citer plusieurs phénomènes très ingénieux qui stabilisent et/ou intensifient la coloration au sein de la plante.

Outre des processus de stabilisation par copigmentation, celui qui intervient au niveau de la nature de la couleur du vin rouge a attiré notre attention. Il a été établi que les anthocyanes, évoluant en milieu hydroalcoolique, disparaissent progressivement de la solution vin selon divers processus chimiques et donnent finalement naissance à des molécules plus stables mais aussi plus complexes. On peut notamment citer les anthocyanes-(4 \rightarrow 8)-flavan-3-ols ou encore les vitisines. Ces molécules de type pyranoanthocyanes ont particulièrement attiré notre attention, elles présentent un cycle D supplémentaire à six chaînons : il joue le rôle de groupe protecteur face aux additions d'eau en position 2 et 4 du squelette flavylum, l'effet mésomère stabilisant ces deux sites sensibles.

Dans le but d'accéder à des colorants plus stables que les anthocyanes, nous avons développé une méthode de synthèse de dérivés pyranoanthocyanidiques. Notre principale stratégie est basée sur la construction d'un intermédiaire incontournable, la structure sel de 4-méthylflavylum, par condensation d'une 1-phényl-butan-1,3-dione ou d'une 2-O-1-phényl-butan-1,3-dione avec un phénol.

Une vingtaine de dérivés pyranoanthocyanidiques ont été ainsi synthétisés, permettant dans un futur proche des études comparatives de stabilité entre ces nouveaux pigments et leurs homologues anthocyanidiques.

MOTS CLES : Flavonoïdes - Vin rouge - Squelette flavylum - Pigments pyranoanthocyanidiques – Synthèse.