



ORSAY
N° d'ordre :

UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD
U.F.R SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THÈSE

présentée
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD D'ORSAY

Spécialité : Chimie Organique
par
Marion THEVENIN

**Développement de nouveaux agents antiparasitaires :
vers la synthèse totale de la cissampeloflavone et de dérivés**

Soutenue le 27 septembre 2013

Membres du jury :

Mme Valérie COLLOT	Rapporteur
M. Yung-Sing WONG	Rapporteur
M. Guy LEWIN	Examinateur
M. Bastien NAY	Examinateur
Mme Joëlle DUBOIS	Directrice de thèse



ORSAY
N° d'ordre :

UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD
U.F.R SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THÈSE

présentée
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD D'ORSAY

Spécialité : Chimie Organique
par
Marion THEVENIN

**Développement de nouveaux agents antiparasitaires :
vers la synthèse totale de la cissampeloflavone et de dérivés**

Soutenue le 27 septembre 2013

Membres du jury :

Mme Valérie COLLOT	Rapporteur
M. Yung-Sing WONG	Rapporteur
M. Guy LEWIN	Examinateur
M. Bastien NAY	Examinateur
Mme Joëlle DUBOIS	Directrice de thèse

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été effectués au sein de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, Gif-sur-Yvette). Je tiens à remercier les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué au bon déroulement de ce travail de thèse de doctorat et qui ont rendu la vie à l'ICSN si agréable.

Je remercie le Pr David Crich, ancien directeur de l'ICSN, de m'avoir permis d'effectuer ce travail grâce au financement qu'il m'a accordé. Je tiens à remercier aussi, le Pr Max Malacria, directeur de l'ICSN de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans de bonnes conditions.

J'adresse mes sincères remerciements à ma directrice de thèse, Joëlle Dubois, Directrice de Recherche à l'ICSN, qui m'a permis de devenir membre de la formidable équipe 48 pendant trois ans. Son aide, ses conseils avisés et son expérience m'ont permis de progresser sur le plan scientifique. Merci infiniment à Joëlle pour sa gentillesse, son humanité et sa disponibilité.

Je remercie vivement les membres du jury. Je suis très reconnaissant envers le Pr Valérie Collot, Professeur au CERMN (Caen) et envers le Dr Yung-Sing Wong, Chargé de recherche au DPM (Grenoble) d'avoir accepté le rôle de rapporteur et d'avoir accordé un temps précieux à ce manuscrit. Ma gratitude s'adresse aussi au Dr Bastien Nay, Chargé de recherche au MNHN (Paris) ainsi qu'au Pr Guy Lewin, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris-Sud (Châtenay-Malabry) pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'accepter de juger ce travail.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance aux différents services de l'ICSN sans qui il n'aurait été possible de mener à bien ces travaux de thèse. Ainsi, je tiens à remercier Jean-François Gallard et Karim Hammad, Olinda Gimello, Nicolas Elie et Vincent Guérineau du service de masse, Julien Michel, David Le et Guillaume Loire du service informatique, Jocelyne Brunet à la documentation, Vincent Servajean pour la synthèse de produits de départ ainsi qu'Odile Thoison, Nathalie Hue et Franck Pélissier du service HPLC. Je souhaite notamment remercier tout particulièrement Susana Ramos du service HPLC pour son aide précieuse, sa grande gentillesse, sa bonne humeur et pour nos discussions matinales. Enfin, je remercie les sympathiques agents d'entretien Marta et sa collègue pour leur travail et leur gentillesse.

Je remercie également le Pr Philippe Grellier et Elizabeth Mouray qui ont collaboré au projet et effectué les tests sur parasites au MNHN (Paris).

Il est toujours difficile de remercier avec les mots les plus justes, les plus sincères les personnes qui nous ont beaucoup touchés et qui nous marqueront à vie. Ce paragraphe de remerciements destinés à l'équipe 48 est donc un des plus compliqués à écrire... Tout d'abord, Sylviane Thoret dit Sissi, ma formidable collègue. Je la remercie d'avoir toujours été d'un aussi bon soutien et d'avoir été à l'écoute durant ces trois années. Elle sait rire, faire rire et transmettre sa bonne humeur. Merci pour nos discussions, nos loooooongues discussions intéressantes, eues tout en travaillant, bien entendu !! Et oui, car en plus de toutes ces qualités, Sissi est multitâche ! Merci également de m'avoir énormément aidé pour la synthèse - Sissi est d'une efficacité irréprochable. Si un prix de la meilleure

Remerciements

collègue existait, il serait sans aucun doute décerner à Sylviane. Je tiens également à remercier Débo, ma pétillante, amusante et fantastique collègue pendant deux années. Merci à Débo, un vrai rayon de soleil qui m'a fait partager sa bonne humeur dans notre glacial labo 127. Enfin, il me reste à remercier Mumu avec ses histoires de filles, Richard, Mounyra et enfin Guillaume. Merci à l'originale Vida, dernière arrivée, à qui je souhaite bonne chance pour ces trois prochaines années.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement Fanny Roussi, Vincent Dumontet et Olivier Pamlard, les habitués du café matinal pour leur sympathie et pour m'avoir tenue informée de l'actualité ICSNienne.

Par ailleurs, je souhaite remercier nos voisins du "sous-sol" : Laurent et le sympathique Didier du magasin, spécial merci à Bernard le bricoleur qui m'a dépanné plus d'une fois, les équipes Bakala et Badet. Je remercie plus particulièrement Philippe Durand pour ses taquineries qui m'ont fait rire et son aide lors de la préparation de la soutenance et Jérémie pour sa gentillesse et ses conseils.

Merci aux membres du CEI avec qui j'ai vécu d'incroyables moments à l'ICSN, et plus particulièrement aux membres de la DT. Mille mercis à mon formidable, extraordinaire, méga, génial, fabuleux ami Xavier qui m'a énormément fait rire pendant ces trois années, a été d'un soutien irréprochable et fut à l'écoute quand j'en ai eu besoin. Merci également à ma génialissime colloc' "Super Olga" impressionnante par son intelligence et ses capacités. Merci pour cette grande gentillesse et pour m'avoir appris où se trouvait la Moldavie ! Merci au plutôt bel homme, Geogeo, et ses histoires passionnantes, à la merveilleuse Coco, adorable Brigitte Bardot et ses poneys, et à l'excellent Alex et ses "yo yo la dt". Merci également à JP, Jérémie, Keyhann et la fausse CEIienne Angélique.

Je tiens aussi à remercier toutes les personnes que j'ai pu côtoyer au sein de l'Institut durant ces trois années de thèse. Un simple bonjour, l'esquisse d'un sourire et l'échange de quelques mots ont suffi parfois à égayer mes journées. Merci notamment à mes collègues des équipes 45 et 54 de l'étage : la géniale Vivi que je n'oublierai pas, Nina la pharmacienne bretonne, Matt le rugbyman, Tatiana l'adorable slovaque, la sympathique Julie, Sandy, Laurent, Charlotte, Camille, Florent, Louis-Félix, les anciens mais non oubliés : mon amie et coéquipière grimpeuse Erell, Jérémie ou Dex, mon chanteur préféré, l'adorable, talentueux, époustouflant Mehdi, les inoubliables Mélanie blonde et Mélanie brune... et tous les autres.

Un IMMENSE merci à tous mes amis : à Ayrin, la plus gentille personne que je connaisse, à Marie et Magalie, mes amies messines parisiennes, à Monsieur Loïc qui est formidable et répond toujours présent, à Gaëlle, Amanda, Morgane, qui m'ont permis de m'échapper le temps d'une soirée ou d'un week-end de l'emprise du doctorat.

Il est grand temps que je remercie la plus merveilleuse des personnes, Damien. Son amour, ses petites attentions, sa grande patience m'ont été d'une grande aide dans les moments les plus durs de ma thèse. Damien est tout simplement EXCEPTIONNEL. Merci pour tous ces fabuleux instants passés ensemble ainsi que pour tous les moments futurs. Une nouvelle aventure inoubliable commence pour nous et je sais que ce n'est que le début d'une longue vie à deux, à la fois périlleuse et extraordinaire.

Remerciements

Enfin, je termine par remercier mon incroyable famille. Tout d'abord, mille mercis à mes adorables parents que j'aime énormément. Ils m'ont toujours fait confiance et ne cessent de me soutenir. Je remercie également infiniment mes frères et mes belles-soeurs Ludo et Marie, Vincent et Mélanie ainsi que mes adorables nièces, Lison, Suzanne et Elsa, qui représentent tant à mes yeux. Un grand merci à mon exceptionnelle cousine Marine à qui je tiens beaucoup et qui a toujours été présente pour moi. Enfin, merci à toute ma grande famille que je n'échangerai pour rien au monde.

" Have faith in yourself and in the future ", Ted Kennedy

Sommaire

Remerciements.....	7
Sommaire	11
Abréviations utilisées	17
Introduction générale	23
Partie bibliographique	27
CHAPITRE I : La trypanosomiase humaine africaine.....	29
1. Le cycle de vie de <i>Trypanosoma brucei</i>	30
2. La lutte contre la maladie du sommeil	31
2. 1) L'arsenal trypanocide actuel.....	31
2. 1) 1. Infection par <i>T. brucei gambiense</i>	31
2. 1) 2. Infection par <i>T. brucei rhodesiense</i>	34
2. 2) Les molécules trypanocides en développement.....	35
2. 2) 1. Molécules dicationiques.....	35
2. 2) 2. Nitroimidazoles : le fexinidazole	38
2. 2) 3. Benzoxaborole : SCYX-7158	38
2. 2) 4. Complexes mélarsoprol-cyclodextrine	39
3. La recherche actuelle de composés trypanocides.....	40
3. 1) Une des priorités de la recherche actuelle : combattre les problèmes de résistance	40
3. 2) Approches permettant la découverte de nouveaux agents antiparasitaires	42
CHAPITRE II : Le paludisme	44
1. Le cycle de vie de <i>Plasmodium</i>	45
2. La lutte contre le paludisme	47
2. 1) L'arsenal antimalarique actuel.....	47
2. 1) 1. La prévention.....	47
2. 1) 2. La chimiothérapie.....	48
2. 2) Les molécules antipaludiques en développement	51
2. 2) 1. Les ozonides : OZ277 et OZ439	52

2. 2) 2. Les tétraoxanes : RKA 182	52
2. 2) 3. La ferroquine	53
2. 2) 4. Combinaison azithromycine-chloroquine	53
2. 2) 5. Les spiroindolones : NITD 609 ou KAE 609	54
2. 3) Et qu'en est-il du vaccin contre le paludisme ?.....	55
3. État actuel de la recherche de composés antipaludiques	57
3. 1) Combattre les problèmes de résistance.....	57
3. 2) Approches permettant de découvrir de nouveaux antipaludéens	58
3. 2) 1. Recherche de cibles moléculaires.....	58
3. 2) 2. Le criblage cellulaire	59
CHAPITRE III : Les autres maladies parasitaires	66
1. La maladie de Chagas.....	66
1. 1) Le cycle de vie de <i>Trypanoma cruzi</i>	67
1. 2) L'arsenal trypanocide actuel et molécules en développement.....	68
1. 2) 1. Thérapies existantes.....	68
1. 2) 2. Molécules en développement.....	69
2. La leishmaniose.....	70
2. 1) Le cycle de vie de <i>Leishmania</i>	71
2. 2) L'arsenal antileishmanien actuel	72
Projet de recherche	73
Synthèse de la cissampeloflavone et analogues	79
CHAPITRE I : Rappels bibliographiques.....	81
1. Préparations de benzofuranes polysubstitués	83
1. 1) Synthèse de benzofuranes substitués en position 2.....	84
1. 2) Synthèse de benzofuranes acylés en position 3	87
2. Préparations de flavonoïdes.....	91
2. 1) Structure et activités biologiques des flavonoïdes	91
2. 2) Préparation des flavonoïdes.....	92
2. 2) 1. Synthèse des chalcones	92

2. 2) 2. Synthèse des flavanones.....	92
2. 2) 3. Synthèse des flavones	93
CHAPITRE II : Synthèse d'analogues simplifiés de la 4-désoxycissampeloflavone.....	100
1. Synthèse de la partie ouest de la 4-désoxycissampeloflavone, " partie chalcone "	100
1. 1) Formation de la " partie chalcone " par réaction de cyclisation carbonylante	100
1. 1) 1. Rétrosynthèses envisagées.....	100
1. 1) 2. Synthèses réalisées	101
1. 2) Formation de la " partie chalcone " par réaction d'acylation de Friedel-Crafts	108
1. 2) 1. Rétrosynthèses envisagées.....	108
1. 2) 2. Synthèses réalisées	109
1. 3) Conclusion	115
2. Synthèse d'une série de benzofuranes disubstitués en positions 2 et 3.....	116
3. Synthèse de la partie est de la 4-désoxycissampeloflavone, " partie flavone "	121
CHAPITRE III : Synthèse de la 4-désoxycissampeloflavone.....	124
1. Du benzofurane à la 4-désoxycissampeloflavone	124
1. 1) Formation du benzofurane 102	124
1. 2) Du benzofurane 102 vers la 4-désoxycissampeloflavone 58	127
1. 2) 1. Condensation de Claisen suivie de la cyclisation en flavone	127
1. 2) 2. Réarrangement de Baker-Venkataraman	129
1. 2) 3. Autres voies de synthèse	132
1. 2) 4. Conclusion	134
2. De la flavone à la 4-désoxycissampeloflavone	135
3. Conclusion	141
CHAPITRE IV : Synthèse d'analogues simplifiés de la cissampeloflavone.....	142
1. Synthèse de la partie ouest de la cissampeloflavone, " partie chalcone "	142
1. 1) Formation du benzofurane 134	142
1. 2) Réaction d'acylation de Friedel-Crafts	146
1. 3) Conclusion	151
2. Synthèse d'une nouvelle série d'analogues benzofuranes polysubstitués.....	151

3. Synthèse de la partie est de la cissampeloflavone, " partie flavone "	158
3. 1) Formation de la flavone 5,7-dihydroxylée 180 , précurseur de la " partie flavone " 62 de la cissampeloflavone	159
3. 1) 1. Rétrosynthèses	159
3. 1) 2. Synthèse de la flavone 180 <i>via</i> une condensation de Claisen	160
3. 1) 3. Synthèse de la flavone 180 <i>via</i> le réarrangement de Baker-Venkataraman	164
3. 1) 4. Synthèse de la flavone 180 <i>via</i> une réaction <i>one-pot</i> catalysée au FeCl ₃ et à la pipéridine	165
3. 1) 5. Synthèse de la flavone 180 <i>via</i> une réaction <i>one-pot</i> à partir du phloroglucinol ..	167
3. 1) 6. Conclusion	168
3. 2) Synthèse d'un modèle	168
3. 3) Synthèse de la " partie flavone " 62 de la cissampeloflavone	169
4. De la découverte d'une nouvelle réaction de méthylation à la synthèse de méthylène bischalcones et de dérivés	170
4. 1) Étude de la réaction de méthylation à partir de la chalcone protégée 182	172
4. 1) 1. Durée d'expérience	173
4. 1) 2. Concentration de HCl dans le méthanol	173
4. 1) 3. Nature de l'acide	173
4. 2) Étude de la réaction de méthylation à partir de la chalcone déprotégée 186	174
4. 2) 1. Rôle de MOMCl dans la réaction de méthylation	174
4. 2) 2. Nature de l'acide	174
4. 2) 3. Utilisation de MOMCl généré <i>in situ</i>	175
4. 2) 4. Formaldéhyde : source de méthylène ?	175
4. 3) Champ d'application et limites de la réaction de méthylation	176
4. 4) Mécanisme proposé	180
CHAPITRE V : Synthèse de la cissampeloflavone	182
1. Synthèse de la cissampeloflavone <i>via</i> une réaction <i>tandem</i> de Sonogashira/cyclisation	183
2. Synthèse de la cissampeloflavone <i>via</i> un précurseur vinyl éther bromé	188
3. Conclusion	189
CHAPITRE VI : Évaluations biologiques	192
1. Évaluations biologiques sur <i>T. brucei</i> et <i>P. falciparum</i>	192

1. 1) Évaluations biologiques des benzofuranes polysubstitués	192
1. 2) Évaluations biologiques des analogues flavonoïdes	197
1. 3) Évaluations biologiques des composés méthylène bis.....	199
2. Évaluations biologiques sur <i>L. donovani</i>	200
3. Conclusions	200
Conclusion générale	203
1. 4-Désoxycissampeloflavone.....	205
2. Cissampeloflavone.....	206
3. Études de relations structure-activité	210
Partie expérimentale	213
CHAPITRE I : Généralités	215
1. Solvants et réactifs	215
2. Appareil micro-ondes	215
3. Chromatographies	215
3. 1) Sur couche mince, épaisse et flash	215
3. 2) Chromatographie liquide à ultra-haute pression (UPLC).....	215
4. Appareils d'analyse	216
4. 1) Résonance magnétique nucléaire (RMN).....	216
4. 2) Infrarouge (IR).....	216
4. 3) Spectrométrie de masse (SM)	216
4. 4) Point de fusion (Pf).....	217
5. Tests biologiques.....	217
5. 1) Test d'inhibition de la croissance de <i>P. falciparum</i>	217
5. 1) 1. Culture du parasite.....	217
5. 1) 2. Évaluation <i>in cellulo</i> de l'activité antipaludique	217
5. 2) Test d'inhibition <i>in cellulo</i> de la croissance de <i>T. brucei</i>	218
5. 3) Test d'inhibition <i>in cellulo</i> de la croissance de <i>L. Donovanii</i>	219
CHAPITRE II : Produits synthétisés	220
Protocoles généraux	220

Sommaire

1) Protocole A : Réaction de couplage de Sonogashira à partir du 2-iodoanisole.....	220
2) Protocole B : Cyclisation en benzofurane sous irradiation micro-ondes.....	220
3) Protocole C : Réaction <i>tandem</i> de couplage de Sonogashira/cyclisation	220
4) Protocole D : Réaction d'acylation de Friedel-Crafts des benzofuranes.....	220
5) Protocole E : Réaction de <i>O</i> -acylation	221
6) Protocole F : Réaction de méthylation.....	221

Abréviations utilisées

Abréviations

A	ACT	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine	
	A.L.	acide de Lewis	
	Ac	acétyle	
	ADN	acide désoxyribonucléique	
	anh.	anhydre	
	APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique	
	AQP2	aquaglycéroporines de type 2	
	AQPs	aquaglycéroporines	
	Ar	aryle	
ATP	adénosine triphosphate		
B	Bn	benzyle	
	BTMA	benzyltriméthylammonium	
C	/C	sur charbon	
	cat.	catalytique	
	CCM	chromatographie sur couche mince	
	CG/SM	chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	
	CI ₅₀	concentration de produit inhibant 50 % de l'activité de l'enzyme considérée	
	CL/SM	chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse	
	COSY	correlation spectroscopy	
	CS	circumsporozoïte	
D	d	doublet	
	dba	dibenzylidèneacétone	
	DBU	1,8-diazaBicyclo[5.4.0]Undéc-7-ène	
	DCM	dichlorométhane	
	DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer	
	DFMO	α -difluorométhylornithine	
	DHFR	dihydrofolate réductase	
	DHPS	dihydroptéroate synthase	
	DIPEA	N,N-diisopropyléthylamine	
	DMF	diméthylformamide	
	DMSO	diméthylsulfoxyde	
	DNDi	Drugs for Neglected Diseases initiative	
	E	éq.	équivalent
		ESI	ionisation par électrospray
Et		éthyle	
<i>et al.</i>		<i>et alii</i> (signifie « et les autres »)	

Abréviations

F	FabI	gène codant pour l'énoyle réductase
	FDA	food and drug administration
	FDPS	farnésyle diphosphate synthase
	FPT	<i>Freeze-Pump-Thaw</i>
	FTase	protéine farnésyltransférase
G	GSK	GlaxoSmithKline
H	HEK-293	human embryonic kidney (épithélium rénal embryonnaire)
	Hep G2	lignée cellulaire provenant d'un carcinome hépatocellulaire
	HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
	Hz	Hertz
I	ICSN	Institut de Chimie des Substances Naturelles
	IR	infrarouge
	IS	indice de sélectivité
J	<i>J</i>	constante de couplage
	JHCCL	Johns Hopkins Clinical Compound Library
K	KB	cellules cancéreuses du nasopharynx
L	L	ligand
	<i>L.</i>	<i>Leishmania</i>
	<i>L.d.</i>	<i>Leishmania donovani</i>
	LCR	liquide céphalo-rachidien
	LDH	lactate déshydrogénase
	LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
M	<i>m</i>	<i>méta</i>
	m	multiplet
	MALDI	matrix-assisted laser desorption/ionisation
	Me	méthyle
	Mel T	Métabolite toxique du mélarsoprol
	MVI	Malaria Vaccine Initiative
	MMV	Medicines for Malaria Venture
	MO	micro-ondes
	MOM	méthoxyméthyle
N	NBS	N-bromosuccinimide
	n.d.	non déterminé
	NECT	nifurtimox-eflornithine combination therapy
	nOe	nuclear overhauser effect
	NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy

O	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P	<i>p</i>	<i>para</i>
	<i>P.</i>	<i>Plasmodium</i>
	P.D.	produit de départ
	Pf	Point de fusion
	<i>P.f.</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
	P2	purine transporter 2
	PfATP4	transporteur de cation ATP dépendant chez <i>P. falciparum</i>
	Ph	phényle
	Piv	pivaloyle
	ppm	partie par million
Q	q	quatruplet
R	rdt	rendement
	RMN	résonance magnétique nucléaire
	RSA	relations structure-activité
S	s	singulet
	SJCRH	St Jude Children's Research Hospital
	SM	spectrométrie de masse
	str.	strong
T	t	temps
	t	triplet
	T	température
	<i>T.</i>	<i>Trypanosoma</i>
	<i>T.b.</i>	<i>Trypanosoma brucei</i>
	$t_{1/2}$	temps de demi-vie
	TA	température ambiante
	TBAI	iodure de tétrabutylammonium
	<i>TbAT1</i>	gène codant pour le transporteur P2 chez <i>T. brucei</i>
	TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	tBuOK	<i>tert</i> -butoxyde de potassium
	Tf	triflate
	TFA	acide trifluoroacétique
	THF	tétrahydrofurane
	TMS	triméthylsilyle
	Ts	tosyle
TSH	trypanothione	

Abréviations

U UPLC chromatographie liquide à ultra-haute performance

V v volume

Introduction générale

Les maladies parasitaires causées par les protozoaires (organismes unicellulaires) et les helminthes (parasites intestinaux) constituent l'une des causes majeures de la misère humaine dans les pays tropicaux. Elles infectent des milliards d'individus et en tuent des millions chaque année tout en infligeant des blessures indélébiles comme la cécité ou la défiguration à des millions de personnes supplémentaires.

Combattre ces parasites et l'apparition des phénomènes de résistance aux médicaments est par conséquent devenu une priorité. L'urgence de la situation et la nécessité d'améliorer les thérapies existantes ouvrent la voie de recherches innovantes pour découvrir de nouvelles molécules bioactives ou mettre au jour des classes d'agents antiparasitaires inconnues jusqu'alors.

S'appuyer sur la nature, en extraire les substances actives ou seulement s'en inspirer, peuvent répondre à ces attentes. Finalement, c'est ainsi que les êtres humains procèdent depuis la plus haute antiquité. En effet, les plantes ont constitué le socle de toutes les médecines traditionnelles connues. Aujourd'hui encore, plus de 60 % des médicaments commercialisés sont d'origine naturelle alors que seulement 10 à 20 % de la flore mondiale ont été étudiés d'un point de vue phytochimique. Le potentiel de cette ressource naturelle reste donc très important.

Cependant, le criblage de produits naturels rencontre des problèmes liés notamment à la législation régissant l'approvisionnement et l'accès à la biodiversité ou encore aux variabilités saisonnières ou géographiques de la composition chimique des organismes étudiés. De plus, la faible production de matière bioactive et le coût financier que cela implique restreignent la recherche phytochimique en industrie pharmaceutique.

La chimie de synthèse de produits naturels combinée à la chimie médicinale constitue donc une alternative permettant de passer outre ces problèmes.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse. En effet, la cissampeloflavone est une molécule naturelle, isolée d'une plante vénézuélienne, originale et singulière. Il s'agit d'un dimère chalcone-flavone appartenant à une famille très rarement rencontrée dans la nature et dont la synthèse n'a jamais été décrite à ce jour. De par son activité trypanocide et sa faible toxicité, la cissampeloflavone présente de sérieux atouts dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments antiparasitaires efficaces. La synthèse totale de cette molécule a par conséquent attiré notre attention.

Pour des raisons chimiques mais également dans un but biologique, des analogues simplifiés de la cissampeloflavone et de son dérivé 4-désoxycissampeloflavone ont d'abord été préparés et évalués biologiquement au cours de cette thèse. Ainsi, la mise au point de la voie d'accès à ces composés pouvait faciliter l'élaboration de la synthèse totale de la cissampeloflavone et de la 4-désoxycissampeloflavone.

La partie introductive de ce manuscrit aura pour but de définir le cadre de notre étude en présentant différentes maladies parasitaires dites « négligées ». Elle traitera des thérapies

actuellement disponibles ainsi que des nouvelles molécules bioactives en développement pour chacune des parasitoses.

Le cœur du manuscrit exposera les résultats obtenus lors de ces travaux de thèse. Il traitera de la mise au point des voies de synthèse des analogues simplifiés de la 4-déoxycissampeloflavone et de la cissampeloflavone ainsi que des avancées dans la synthèse totale de ces deux dernières molécules.

Enfin, le dernier chapitre sera consacré aux résultats des évaluations biologiques de l'ensemble des composés testés, synthétisés tout au long de ces trois années.



Partie bibliographique

CHAPITRE I : La trypanosomiase humaine africaine

La trypanosomiase humaine africaine, aussi connue sous le nom de maladie du sommeil, est une infection parasitaire endémique localisée en Afrique intertropicale. En l'absence de traitement, celle-ci conduit à la mort du patient. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 30 000 personnes étaient infectées en 2010.¹ Elle est causée par un protozoaire flagellé, *Trypanosoma brucei*, dont il existe deux sous-espèces transmissibles à l'Homme² :

- *Trypanosoma brucei gambiense*, trouvé en Afrique centrale et occidentale (Figure 1), provoque une atteinte chronique qui peut rester à l'état passif pendant des mois voire des années. Plus de 90 % des cas sont dus à cette sous-espèce du parasite ;
- *Trypanosoma brucei rhodesiense*, rencontré en Afrique orientale et méridionale (Figure 1), est à l'origine d'infections zoonotiques et aiguës. Celui-ci représente moins de 10 % des cas signalés.

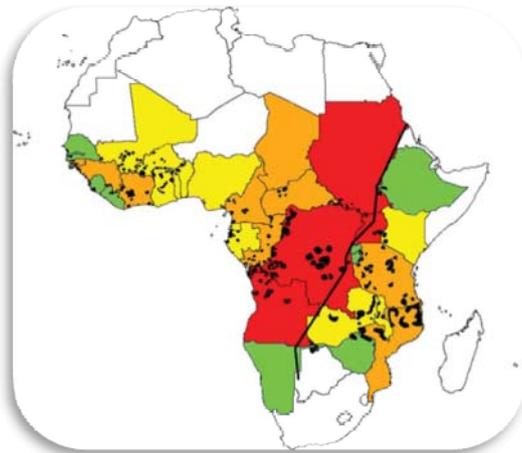


Figure 1 : Carte représentant le nombre de cas de trypanosomiase humaine africaine dans les régions infectées.² Rouge : très élevé ; orange : élevé ; jaune : faible ; vert : sporadique. La ligne noire désigne la limite entre *T. b. gambiense* (à l'Ouest) et *T. b. rhodesiense* (à l'Est).

La transmission de *T. brucei* à l'Homme se fait par piqûre d'une glossine, appelée plus communément, mouche tsé-tsé (Figure 2). Dans certaines situations, la contamination peut être due à une seringue souillée ou être transmise au fœtus lors de la grossesse par passage de la barrière placentaire.

¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/en/>.

² Simarro, P. P.; Diarra, A.; Ruiz Postigo, J. A.; Franco, J. R.; Jannin, J. G. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1007.

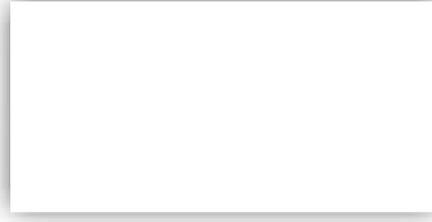
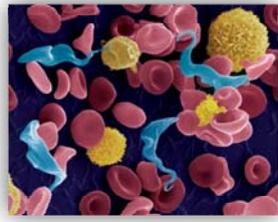


Figure 2 : Trypanosomes dans le sang (à gauche) et mouche tsé-tsé (à droite)^{3,4}

1. Le cycle de vie de *Trypanosoma brucei*

La survie de *Trypanosoma brucei* dépend de deux hôtes, un hôte intermédiaire et vecteur, représenté par la mouche tsé-tsé, et un hôte définitif, l'Homme. Le cycle de vie d'un tel parasite comporte deux étapes (Figure 3).

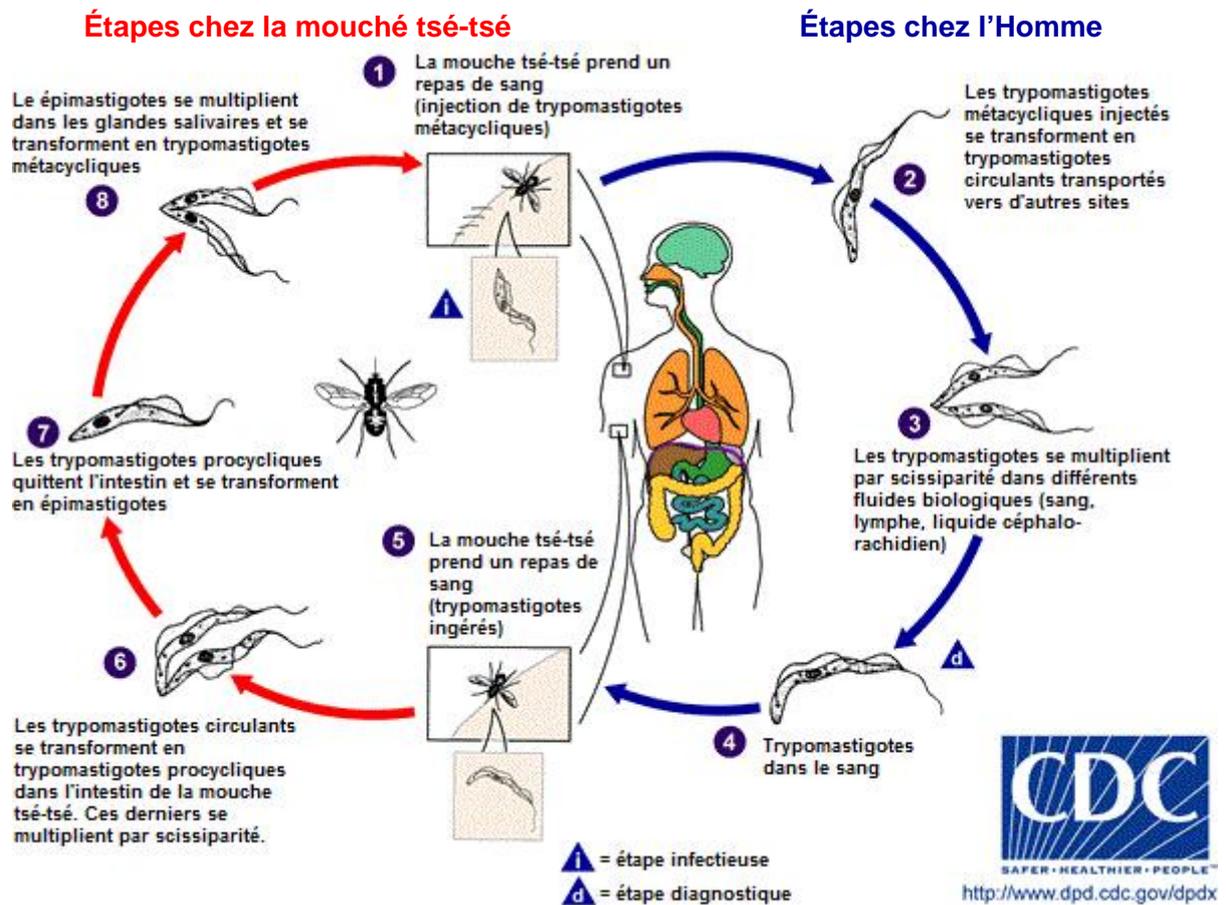


Figure 3 : Cycle de vie des parasites du genre *Trypanosoma brucei*⁵

³ Brun, R.; Blum, J.; Chappuis, F.; Burri, C. *Lancet*, 375, 148-159.

⁴ <http://www.warrenphotographic.co.uk/>.

⁵ http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAfrican_il.htm.

La première étape est localisée au sein de la mouche tsé-tsé et dure entre 18 et 25 jours. Après un repas de sang chez un mammifère infecté comme l'Homme pour *T. brucei gambiense* et les animaux sauvages ainsi que le bétail pour *T. brucei rhodesiense* ^{1,3}, le parasite infecte la glossine ⁵. Ce trypanosome passe alors dans l'intestin de la mouche, s'y multiplie ⁶ et remonte ensuite dans les glandes salivaires où se poursuit la multiplication ^{7, 8}.

Chez l'être humain, la glossine porteuse du parasite va piquer l'Homme qui va être contaminé à son tour ¹. Deux périodes de développement du parasite se distinguent. Premièrement, les trypanosomes vont se multiplier dans les tissus sous-cutanés ainsi que dans les systèmes sanguin et lymphatique ^{2, 3}. Cette période lymphatico-sanguine est caractérisée par des poussées de fièvre, des céphalées, des douleurs articulaires ou encore des démangeaisons. Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique constitue la deuxième phase d'invasion du parasite. Lorsque celui-ci envahit le système nerveux central, différents symptômes caractéristiques apparaissent comme un état confusionnel, des troubles sensoriels et de coordination ainsi que des troubles du sommeil, origine du nom de la maladie.

2. La lutte contre la maladie du sommeil

Le choix du traitement dépend de la forme du parasite, rhodésienne ou gambienne et également du stade de la maladie atteint (Tableau 1). Les médicaments prescrits à la deuxième phase de la trypanosomiase sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique afin d'éliminer les trypanosomes présents dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).

Tableau 1 : Traitement trypanocide pour les première et seconde périodes de la trypanosomiase humaine africaine

Trypanosome	<i>T. brucei gambiense</i>	<i>T. brucei rhodesiense</i>
Traitement	1 ^{ère} période	Suramine
	2 ^{nde} période	Méarsoprol
	▪ Éflornithine	Méarsoprol
	▪ NECT (éflornithine + nifurtimox)	

2. 1) L'arsenal trypanocide actuel

2. 1) 1. Infection par *T. brucei gambiense*

En première phase (Tableau 1), la trypanosomiase humaine africaine causée par *T. b. gambiense* est traitée préférentiellement par la pentamidine (**1**, Figure 4) administrée de manière intramusculaire ou par voie intraveineuse pendant 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquents sont une douleur

au site d'injection, de l'hypoglycémie et de l'hypotension. De sévères complications telles que l'anaphylaxie, qui est une réaction allergique grave pouvant atteindre tout l'organisme, ou encore une pancréatite (inflammation du pancréas) sont plus rarement rencontrées.⁶

Les diamines, dont fait partie la pentamidine, sont des molécules capables de lier les acides nucléiques. En concentration élevée, elles détruisent le génome mitochondrial, appelé aussi kinétoplaste, en s'intercalant dans les brins de l'ADN, ce qui conduit à l'élimination des trypanosomes.⁷

En seconde période (Tableau 1), seul le mélarsoprol (**2**, Figure 4), un dérivé à base d'arsenic, convient pour lutter contre la trypanosomiase causée par la forme gambienne. Bien qu'il s'agisse d'un médicament peu toléré, son utilisation persiste depuis les années 1950. Elle peut entraîner l'apparition d'effets secondaires tels que des encéphalopathies (entre 5 à 10 % des cas) conduisant pour la moitié des individus atteints à la mort, des neuropathies périphériques, une toxicité hépatique, des éruptions cutanées, des phlébites aiguës ou encore des scléroses des veines.

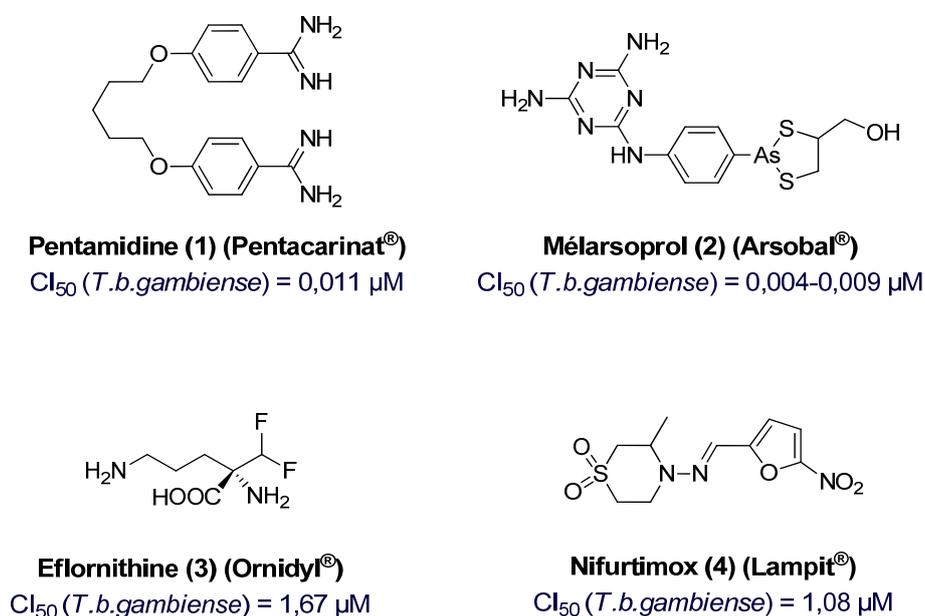


Figure 4 : Traitements de la maladie du sommeil causée par *T. brucei gambiense*

Le mode d'action du mélarsoprol est illustré dans le Schéma 1. Le dérivé d'arsenic **2** se métabolise en oxyde de mélarsène. Une fois celui-ci pénétré dans le protozoaire, il génère à son tour un métabolite majoritaire appelé Mel T (Schéma 1), probablement toxique. Celui-ci provient de la réaction avec la trypanothione dont le rôle majeur est la défense contre le stress oxydant. La quantité de trypanothione dans le parasite par conséquent diminue, exposant *T. brucei* aux dommages oxydatifs.⁷ Mel T passe ensuite dans la circulation sanguine chez l'humain, ce qui est probablement à l'origine des effets indésirables de ce médicament.

⁶ Malvy, D.; Chappuis, F. *Clin. Microbiol. Infec.* **2011**, *17*, 986-995.

⁷ Baker, N.; de Koning, H. P.; Mäser, P.; Horn, D. *Trends Parasitol.* **2013**, *29*, 110-118.

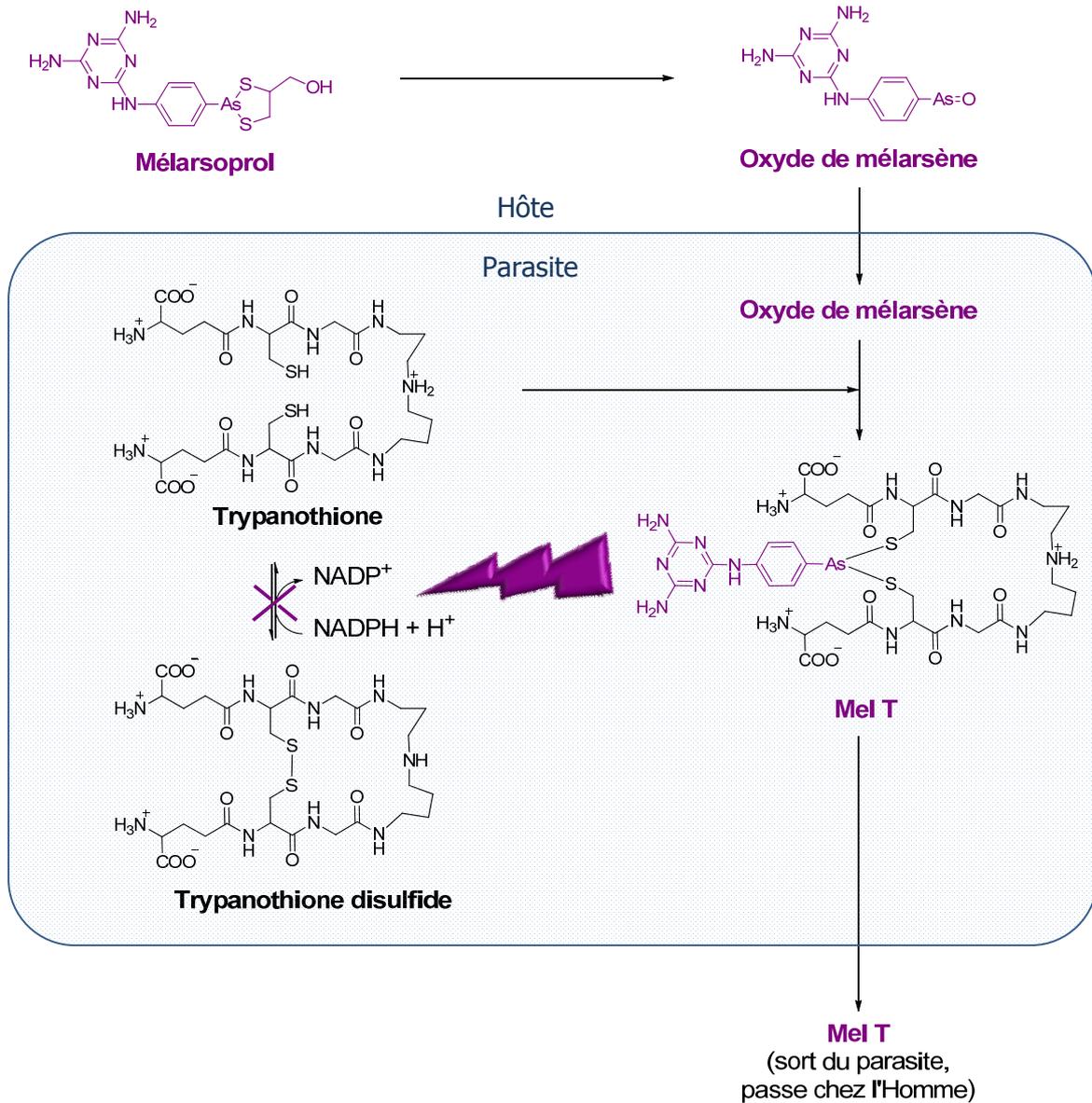


Schéma 1 : Mode d'action du mélsarsoprol dans l'organisme parasitaire⁸

Trente années après le mélsarsoprol, l'éflornithine (**3**, Figure 4) (α -difluorométhylornithine ou DFMO) démontrait son efficacité en inhibant une enzyme intervenant dans la biosynthèse de polyamines, l'ornithine décarboxylase, mais ce n'est qu'en l'an 2000 qu'elle fut disponible sur le marché. Elle a ainsi progressivement remplacé son prédécesseur dans le traitement de seconde période. Cependant, pour des raisons de logistique (56 injections par voie intraveineuse de plus de 30 minutes sur plus de 14 jours)⁶ et notamment financières (675 \$US pour la DFMO contre 253 \$US pour le mélsarsoprol)⁹, son utilisation reste limitée. Les efforts fournis pour alléger le traitement par

⁸ Fairlamb, A. H. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 488-494.

⁹ Fèvre, E. M.; Picozzi, K.; Jannin, J.; Welburn, S. C.; Maudlin, I. *Adv. Parasit.* **2006**, *61*, 167-221.

l'éflornithine ont récemment abouti à une thérapie combinée éflornithine-nifurtimox, appelé NECT.¹⁰ Celle-ci, actuellement en phase clinique IIIb, a déjà démontré une efficacité similaire à celle de la DFMO seule. En effet, l'association Médecins sans Frontières a notamment utilisé NECT comme traitement de seconde période sur 341 patients en République Démocratique du Congo en janvier 2010 et seulement un décès a été déploré (0,3 %).¹⁰ NECT consiste ainsi en un traitement d'éflornithine par voie intraveineuse pendant 7 jours suivi d'une prise orale de nifurtimox (**4**, Figure 4) pendant 10 jours.¹⁰ En conséquence, les effets secondaires sont amoindris comparés à ceux du mélarsoprol, le coût financier et les soins infirmiers diminués par rapport à la thérapie par l'éflornithine seule.

2. 1) 2. Infection par *T. brucei rhodesiense*

La suramine (**5**, Figure 5) est utilisée pour traiter le premier stade de la maladie sur une période de 30 jours. Des effets indésirables de la molécule ont également été constatés tels qu'une néphrotoxicité, une neuropathie périphérique et une toxicité au niveau de la moelle osseuse. Néanmoins, ces effets secondaires sont peu sévères et surtout réversibles.

En raison de l'inefficacité de l'éflornithine contre la forme rhodésienne du trypanosome, le mélarsoprol (**2**, Figure 5) demeure le seul traitement existant pour les patients en seconde période de maladie. Celui-ci correspond à 10 injections à raison de une par jour.

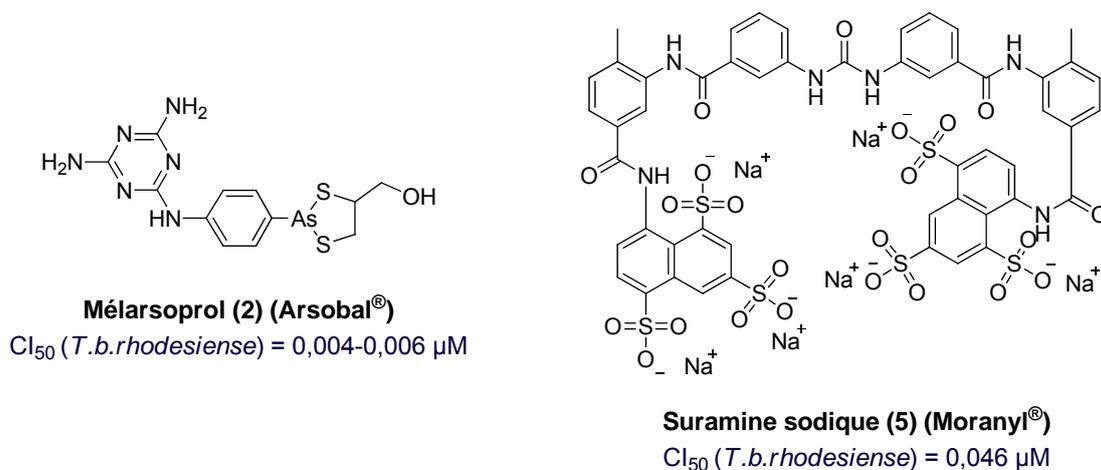


Figure 5 : Traitements de la maladie du sommeil causée par *T. brucei rhodesiense*

Une surveillance après traitement pour les deux cas d'infections doit être réalisée tous les 6 mois pendant 2 ans. L'examen consiste à vérifier l'absence totale de trypanosomes ou à déterminer le nombre de leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien, sachant qu'il est inférieur ou égal à 5 dans un microlitre de LCR chez un organisme sain. Une rechute se caractérisera donc par la présence de trypanosomes dans le sang ou un nombre supérieur à 50 leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien.⁶

¹⁰ Priotto, G.; Kasparian, S.; Mutombo, W.; Ngouama, D.; Ghorashian, S.; Arnold, U.; Ghabri, S.; Baudin, E.; Buard, V.; Kazadi-Kyanza, S.; Ilunga, M.; Mutangala, W.; Pohlig, G.; Schmid, C.; Karunakara, U.; Torrelee, E.; Kande, V. *Lancet*, 374, 56-64.

2. 2) Les molécules trypanocides en développement

2. 2) 1. Molécules dicationiques

▪ Analogues de la pentamidine

Afin d'accroître l'efficacité et diminuer les effets secondaires liés à la pentamidine, diverses équipes se concentrent sur le développement de nouvelles molécules analogues de la pentamidine. La plupart de ces composés ont été synthétisés par l'équipe de Tidwell.¹¹

Les modifications réalisées incluent l'introduction de substitutions sur les groupements cationiques, le changement de position des dications passant de 4,4' à 3,3', des variations de longueur de chaîne aliphatique entre les deux cycles aromatiques et le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome de soufre ou d'azote.

Ainsi, la position 3,3' des groupements cationiques entraînait une perte d'activité comparée à la position 4,4'. De plus, le nombre de groupements méthylènes entre les deux hétéroatomes ne semblait pas affecter l'activité. Enfin, des substituants chloro en position 2,2' et le remplacement des atomes d'azote par des atomes d'oxygène permettaient d'accroître l'activité. Ces recherches ont ainsi abouti à la découverte de deux nouveaux agents antiparasitaires **6** et **7** actifs *in vitro* et *in vivo* sur *T. b. rhodesiense* (Figure 6).

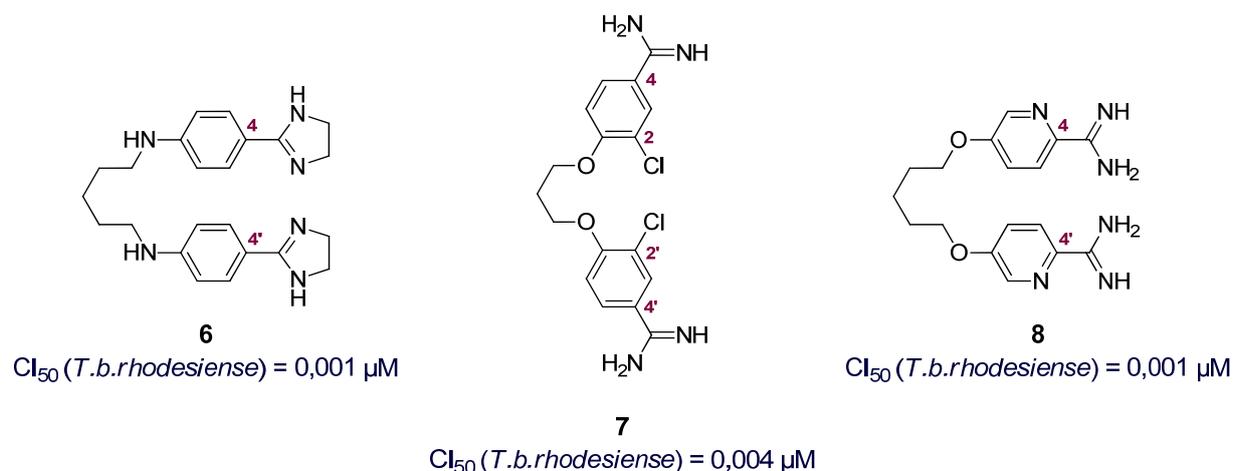


Figure 6 : Analogues de la pentamidine possédant une forte activité *in vitro* et *in vivo* sur *T. b. rhodesiense*¹¹

L'équipe de Tidwell a également publié la même année des analogues de la pentamidine dans lesquels le groupement phényle a été remplacé par un groupement pyridyle.¹² Ces études de relations structure-activité ont souligné l'importance du positionnement des fragments cationiques sur le cycle pyridyle ainsi que la nature des substituants des groupements amidines. Le plus actif de la série **8** est présenté dans la Figure 6.

¹¹ Bakunova, S. M.; Bakunov, S. A.; Patrick, D. A.; Kumar, E. V. K. S.; Ohemeng, K. A.; Bridges, A. S.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Kilgore Jones, S.; Werbovets, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2016-2035.

¹² Bakunova, S. M.; Bakunov, S. A.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Werbovets, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4657-4667.

▪ Dérivés benzofuranes

Dans les années 1970, Dann *et al.*¹³ publient les activités trypanocides de bisbenzofuranes et phénylbenzofuranes dicationiques. Cependant, ces composés benzofuraniques n'ont reçu que peu d'attention pendant cette période. Ce n'est que récemment que l'équipe de Tidwell porte de nouveau intérêt à ces molécules dicationiques à activité antiparasitaire prometteuse. Deux séries d'analogues de pentamidine hétérocycliques à motif benzofurane¹⁴ et de dérivés 2-phénylbenzofuranes dicationiques¹⁵ ont été préparées et évaluées biologiquement.

Ainsi, les benzofuranes dicationiques reliés par un pont de deux méthylènes ont présenté de fortes activités antiparasitaires. Le composé **9** (Figure 7) a notamment démontré une activité comparable à celle de la pentamidine et du mélarsoprol ($CI_{50} = 8$ nM) et une cytotoxicité moindre.

Par ailleurs, les diamidines sont généralement de meilleurs inhibiteurs que les di(*N*-isopropyl)amidines et les diimidazolines. De plus, la position des groupements cationiques influence les propriétés antiparasitaires des 2-phénylbenzofuranes.

En conséquence, six composés (**9** à **14**, Figure 7) peuvent être considérés comme agents trypanocides très prometteurs.

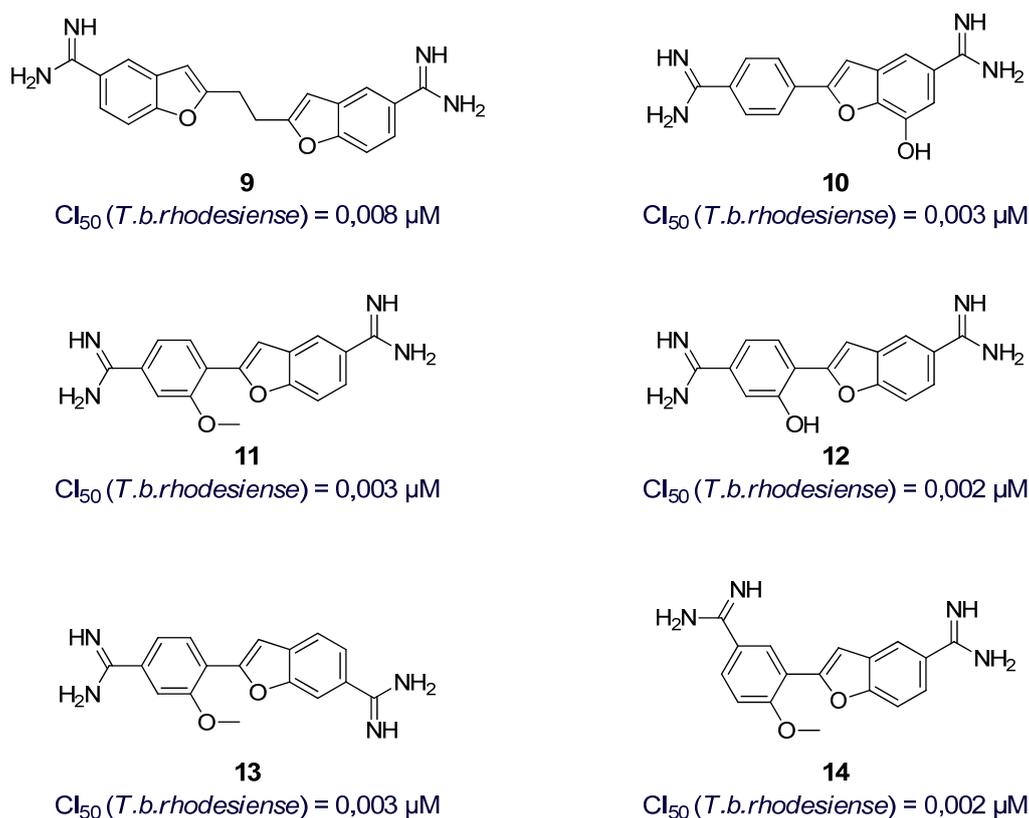


Figure 7 : Bisbenzofurane dicationique (9) et dérivés 2-phénylbenzofuranes dicationiques (10 à 14) prometteurs à forte activité antiparasitaire^{14,15}

¹³ Dann, O.; Fernbach, R.; Pfeifer, W.; Demant, E.; Bergen, G.; Lang, S.; Lürding, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 760, 37-87.

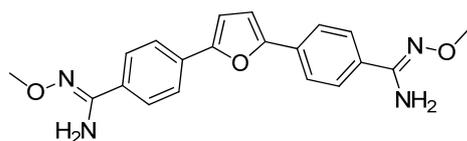
¹⁴ Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6927-6944.

¹⁵ Bakunova, S. M.; Bakunov, S. A.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Hall, J. E.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5807-5823.

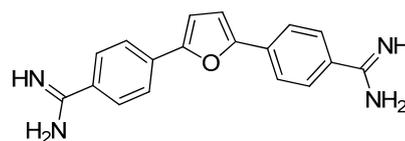
▪ Analogues diamidines et diméthoxyamidines de la furamidine

La pafuramidine (DB289) (**15**, Figure 8) est une prodrogue de la furamidine (DB75 ou 2,5-bis(4-aminophényl)furane) (**16**, Figure 8) active au premier stade de la maladie du sommeil.¹⁶ DB289 est devenu le premier candidat à prise orale à entrer en phase I d'essais cliniques. Cependant, lors de cette évaluation, une sévère toxicité au foie et des insuffisances rénales ont été détectées. Par conséquent, DB289 a dû quitter le programme de développement.

Par ailleurs, des analogues de la furamidine ont été récemment synthétisés.¹⁶ Certains possèdent une forte activité trypanocide et ont permis de soigner la maladie au second stade chez des souris et singes modèles. Il s'agit de la prodrogue DB868 (**17**, Figure 8) et des analogues CPD0802 (**18**, Figure 8) (ou DB829 (**19**), sa forme chlorhydrate). Ceux-ci sont en effet capables, non seulement d'éliminer les trypanosomes dans les organes périphériques et dans le sang, mais également de traverser la barrière hémato-encéphalique afin d'atteindre les parasites au second stade de la maladie. DB868, homologue méthoxylé de CPD0802, est inactif *in vitro* contre les trypanosomes. Cependant, lorsqu'il est administré par voie orale, il est biotransformé en son métabolite actif CPD0802. Ainsi, DB868 est oralement actif aux premier et second stades de la trypanosomiase chez les souris modèles.

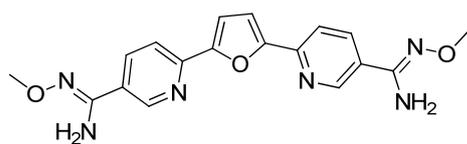


Pafuramidine (DB289) (15)

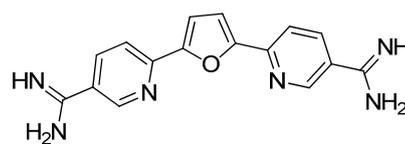


Furamidine (DB75) (16)

Cl_{50} (*T.b.gambiense*) = 0,010-0,017 μ M
 Cl_{50} (*T.b.rhodesiense*) = 0,003 μ M



DB868 (17)



CPD0802 (diacétate) (18)

Cl_{50} (*T.b.rhodesiense*) = 0,045 μ M

DB829 (chlorhydrate) (19)

Cl_{50} (*T.b.gambiense*) = 0,053-0,129 μ M
 Cl_{50} (*T.b.rhodesiense*) = 0,021 μ M

Figure 8 : Analogues dicationiques de la furamidine DB75 (16)

La toxicité rénale de ces produits constitue un problème inquiétant qui reste à résoudre. Néanmoins, CPD0802 (**18**) s'accumule au niveau des reins à des concentrations dix fois plus faibles que la furamidine (**16**).¹⁷ Ces résultats se veulent encourageants plaçant ces composés en phase de

¹⁶ Wenzler, T.; Boykin, D. W.; Ismail, M. A.; Hall, J. E.; Tidwell, R. R.; Brun, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 4185-4192.

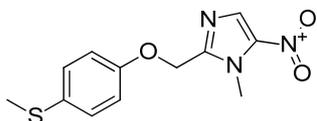
¹⁷ Brun, R.; Don, R.; Jacobs, R. T.; Wang, M. Z.; Barrett, M. P. *Future Microbiol.* **2011**, *6*, 677-691.

préparation pour des essais précliniques pour le développement d'un médicament contre la trypanosomiase humaine africaine.¹⁸

2. 2) 2. Nitroimidazoles : le fexinidazole

Le fexinidazole ou 1-méthyl-2-((4-(méthylthio)-phénoxy)méthyl)-5-nitroimidazole (**20**, Figure 9) était entré en stade de développement préclinique dans les années 1970 jusqu'au début des années 1980 en tant qu'agent antimicrobien. En 1983, il avait également démontré une activité trypanocide *in vivo*. Cependant, le développement du fexinidazole n'a pas été poursuivi sans raison apparente.

Presque trente ans plus tard, en 2010, ce composé nitroimidazole est dépoussiéré par l'équipe de Torreele qui reprend les études précliniques.¹⁹ Le fexinidazole réussit alors avec succès les essais cliniques de phase I en 2010 et entre en phase II en 2012.¹⁸ Il s'agit de l'unique candidat en trente ans entré en développement clinique dans les premier et second stades de la trypanosomiase humaine africaine sur les deux espèces *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense*.



Fexinidazole (20)

CI_{50} (*T.b.gambiense*) = 0,58-1,29 μ M

CI_{50} (*T.b.rhodesiense*) = 1,71-2,93 μ M

Figure 9 : Structure du fexinidazole et activités trypanocides

D'après les résultats obtenus, le fexinidazole (**20**) démontre un fort potentiel pour devenir un traitement oral, non toxique, efficace, abordable financièrement et de courte durée (moins de 14 jours) avec une durée de conservation dans les conditions tropicales convenable. De plus, actif sur les deux espèces de *Trypanosoma brucei*, il faciliterait les diagnostics et ne nécessiterait pas de ponction lombaire pour déceler la présence de parasites dans le liquide céphalo-rachidien.

Des études n'ont pas encore été menées sur le mode d'action du fexinidazole (**20**). Cependant, il pourrait agir telle une prodrogue comme les autres 5-nitroimidazoles toxiques pour les parasites, après avoir été réduit dans l'organisme. En effet, les trypanosomes possèderaient des nitroréductases qui permettraient de réduire les nitroimidazoles en réactifs intermédiaires responsables des dommages dans la cellule du protozoaire.¹⁹

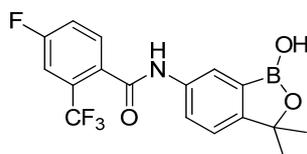
2. 2) 3. Benzoxaborole : SCYX-7158

En 2006, DNDi (*Drugs for Neglected Diseases initiative*) collabore avec l'entreprise pharmaceutique SCYNEXIS dans le but de développer de nouveaux candidats pour le second stade de

¹⁸ Barrett, M. P.; Croft, S. L. *Brit. Med. Bull.* **2012**, *104*, 175-196.

¹⁹ Torreele, E.; Bourdin Trunz, B.; Tweats, D.; Kaiser, M.; Brun, R.; Mazué, G.; Bray, M. A.; Pécou, B. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e923.

la maladie du sommeil. L'intérêt s'est alors porté sur les benzoxaboroles développés par Anacor Pharmaceuticals en collaboration avec l'Université de Californie. Ces derniers avaient démontré l'activité *in vitro* contre *T. brucei* de ces composés à motif oxaborole. Une série d'analogues benzoxaborole-6-carboxamides a ainsi été préparée et évaluée afin de réaliser des études RSA en tenant compte des propriétés pharmacologiques des composés. Finalement, SCYX-7158 (**21**, Figure 10) a été sélectionné pour des études approfondies. Sa modeste efficacité *in vitro* (CI₅₀ d'environ 1 µM) est compensée par ses propriétés pharmacologiques dont sa bonne perméabilité lui permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique. En effet, SCYX-7158 administré par voie orale pendant 7 jours permet une totale guérison des souris modèles atteintes au stade avancé. Enfin, des effets toxiques moindres ont été détectés lors de l'évaluation préclinique permettant l'entrée SCYX-7158 en phase I d'essais cliniques en 2012.¹⁸



SCYX-7158 (21)

CI₅₀ (*T.b.gambiense*) = 0,18-0,99 µM

CI₅₀ (*T.b.rhodesiense*) = 0,80 µM

Figure 10 : Structure du benzoxaborole-6-carboxamide SCYX-7158 (21) et activités antiparasitaires

2. 2) 4. Complexes mélarsoprol-cyclodextrine

Le mélarsoprol est très faiblement soluble dans l'eau, ce qui limite sévèrement sa biodisponibilité orale. Par conséquent, il est dissous dans 3,6 % de propylène glycol, produit irritant, et est administré par voie intraveineuse. Des irritations sont donc souvent constatées au niveau du site d'injection.

Une approche consisterait à rendre le mélarsoprol plus soluble dans l'eau en le complexant avec une molécule de cyclodextrine, augmentant ainsi la disponibilité orale du médicament.

Les cyclodextrines (Figure 11) sont des molécules oligosaccharides cycliques composées d'au moins six unités glucopyranoses reliées par des ponts glycosidiques α-1,4. Celles-ci forment ainsi un tronc de cône possédant une surface externe hydrophile et une cavité hydrophobe dans laquelle réside une molécule hôte telle que le mélarsoprol.

Deux complexes mélarsoprol-cyclodextrine ont été construits par l'équipe de Kennedy en 2011²⁰ : le mélarsoprol hydroxypropyl-β-cyclodextrine et le mélarsoprol β-cyclodextrine méthylé. Ces complexes maintiendraient les propriétés trypanocides *in vitro* du mélarsoprol. De plus, ils ont démontré leur efficacité en étant administrés par voie orale pendant une semaine sur une souris modèle infectée au second stade de la maladie. Enfin, ces complexes mélarsoprol-cyclodextrine n'ont manifesté aucun signe de cytotoxicité.

²⁰ Rodgers, J.; Jones, A.; Gibaud, S.; Bradley, B.; McCabe, C.; Barrett, M. P.; Gettinby, G.; Kennedy, P. G. E. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1308.

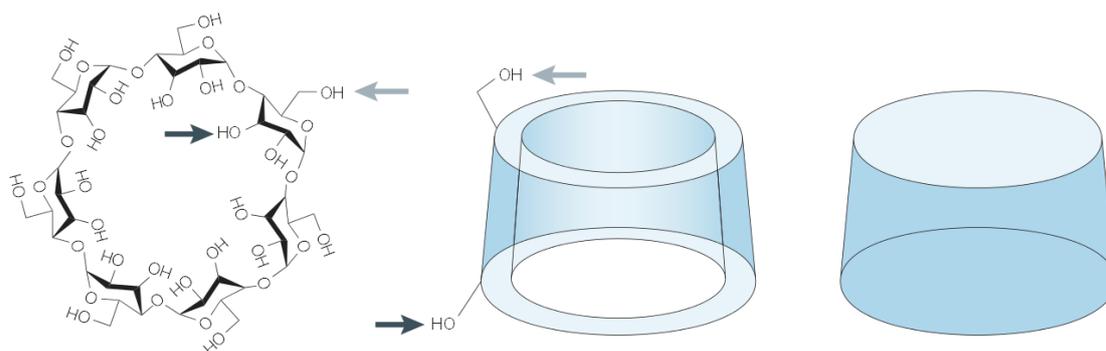


Figure 11 : Représentation schématique de β -cyclodextrines²¹

Ainsi, l'administration par voie orale d'un tel médicament en 10 jours chez l'Homme éviterait certains effets indésirables pénibles qu'entraîne la thérapie par voie intraveineuse du mélarsoprol seul. De plus, la durée de traitement serait raccourcie et les frais d'admission à l'hôpital amoindris.

En revanche, à notre connaissance, ces complexes ne sont pas encore entrés en phase d'essais cliniques.

3. La recherche actuelle de composés trypanocides

3. 1) Une des priorités de la recherche actuelle : combattre les problèmes de résistance

L'apparition de résistance dans les thérapies actuellement utilisées constitue un problème majeur. La résistance face aux thérapies antiparasitaires émerge suite à une modification génétique (mutation, délétion ou amplification) qui altère la prise de médicament, son métabolisme ou encore son interaction avec sa cible.

Le trypanosome se nourrit sur l'hôte. Par conséquent, il possède des transporteurs à sa surface cellulaire et dans sa poche flagellaire permettant le passage de nutriments d'un organisme à l'autre. Les molécules administrées lors d'un traitement antiparasitaire peuvent ainsi entrer dans la cellule du parasite *via* ses transporteurs. Cependant, si ces transporteurs deviennent défectueux suite à une modification génétique, les trypanosomes ne sont plus éradiqués mais développent des résistances.

Les échecs du traitement du mélarsoprol ont considérablement augmenté cette dernière décennie (20 à 30 % d'échecs en plus dans certaines régions).⁷ Une des causes probables de cette recrudescence serait le développement de résistance face aux médicaments chez le parasite. Ce problème a été décelé dès les années 1950. Depuis, les recherches pour faire face à ces résistances sont très actives. Elles se concentrent notamment sur la compréhension des causes de ce phénomène pouvant déboucher sur l'élaboration d'une « stratégie d'attaque ». Enfin, en se basant sur ces études, ou de manière indépendante, le développement de nouveaux agents antiparasitaires reste primordial.

²¹ Davis, M. E.; Brewster, M. E. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 1023-1035.

Comme évoqué précédemment, les médicaments antiparasitaires administrés tels que les mélarsoprol à base d'arsenic (mélarsoprol) et les diamidines (pentamidine) sont importés dans le trypanosome par les mêmes transporteurs utilisés pour l'apport de nutriment. Chez les cellules résistantes, des dommages au niveau de certains transporteurs ont été constatés.

C'est le cas notamment des transporteurs nommés P2 pour *purine transporter 2* (Schéma 2) en raison de leurs substrats physiologiques, l'adénine et l'adénosine, toutes deux en compétition avec le mélarsoprol.⁷ Une délétion dans le gène *TbAT1* encodant pour le transporteur P2 et des mutations entraînant une perte de fonction ont été reportées chez les souches résistantes au mélarsoprol et à la pentamidine. Par conséquent, puisque les transporteurs P2 sont défectueux, le parasite n'ingère plus de molécules médicamenteuses et survit.

Par ailleurs, les aquaglycéroporines (AQPs) sont des protéines permettant le passage de l'eau et de petits solutés à travers la membrane. Le type 2 de ces AQPs (AQP2) chez *T. brucei* (Schéma 2) serait également transporteur de mélarsoprol et de pentamidine. Des mutations affectant les transporteurs AQP2 seraient également liées aux phénomènes de résistance.²²

En conclusion, une modification au niveau des gènes *TbAT1* et *AQP2* induirait un dysfonctionnement des transporteurs P2 et AQP2, respectivement, tous deux impliqués dans l'entrée de pentamidine et de mélarsoprol dans le parasite. Celui-ci deviendrait ainsi résistant aux médicaments et se trouve hors de danger.

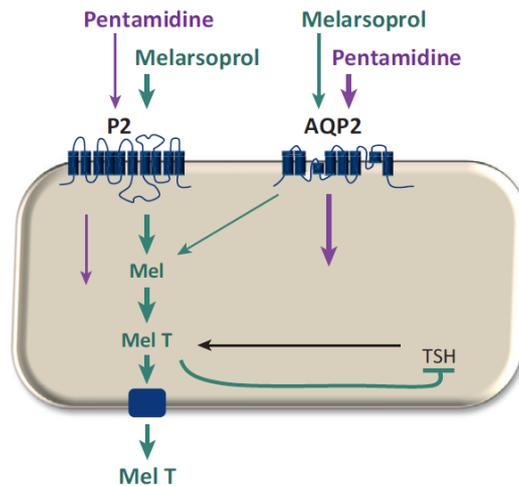


Schéma 2 : Modèle schématisé du transport du mélarsoprol et de la pentamidine dans *Trypanosoma brucei*.²² Les deux molécules médicamenteuses pénètrent dans le parasite *via* les transporteurs P2 et AQP2. Une fois dans la cellule, le mélarsoprol forme un adduit toxique (Mel T) avec la trypanothione (TSH). Celui-ci est ensuite expulsé hors du protozoaire.

Par ces études menées sur les transporteurs, certaines causes probables induisant la résistance de *T. brucei* ont été dévoilées. Ainsi, les nouveaux agents trypanocides développés devront idéalement contourner ce problème de double résistance au mélarsoprol et à la pentamidine afin d'être efficaces contre la maladie du sommeil.

²² Baker, N.; Glover, L.; Munday, J. C.; Aguinaga Andrés, D.; Barrett, M. P.; de Koning, H. P.; Horn, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 10996-11001.

3. 2) Approches permettant la découverte de nouveaux agents antiparasitaires

Les trypanosomes, organismes eucaryotes unicellulaires, possèdent de nombreuses spécificités biochimiques qui leur sont propres. Le développement de candidats inhibiteurs d'enzymes intervenant uniquement dans l'organisme parasitaire prend ainsi tout son sens. L'hôte, par conséquent, ne sera pas affecté par la prise du médicament.

Dans ce contexte, des campagnes de criblages ont été entreprises ces dix dernières années afin de tester et déceler toutes molécules potentiellement actives contre le système enzymatique de *T. brucei*. Dans un premier temps, il a été nécessaire de s'intéresser aux cibles contre lesquelles lutter chez le parasite.

L'inhibition de la voie métabolique de transformation du glucose en énergie, ou glycolyse, est notamment largement étudiée chez *T. brucei*. En effet, la glycolyse chez le parasite est unique par les caractéristiques structurales et fonctionnelles de ses enzymes. De ce fait, les enzymes intervenant dans la glycolyse constituent des cibles intéressantes.¹⁷

Le métabolisme du thiol constitue également une cible privilégiée dans la recherche d'agents antiparasitaires.¹⁷ Celui-ci fait intervenir un métabolite spécifique et primordial pour la survie du parasite, la trypanothione, dont le rôle au niveau du stress oxydant a déjà été évoqué dans le paragraphe précédent (« arsenal trypanocide actuel »). L'absence des enzymes responsables de la synthèse et de la réduction de la trypanothione dans le métabolisme du mammifère rend par conséquent ces cibles attractives pour la recherche.^{23,24}

De plus, les trypanosomes possèdent une seule mitochondrie contenant un ADN mitochondrial unique, le kinétoplaste. Ainsi, l'inhibition des ADN topoisomérases, enzymes régulant la structure topologique de l'ADN, de la mitochondrie de *T. brucei* fait aussi l'objet d'études approfondies.

Enfin, les protéines farnésyltransférases²⁵ et les protéines *N*-myristoyl transférases,²⁶ intervenant dans les modifications post-traductionnelles, constituent également des cibles qui ont été validées.

Le criblage de chimiothèques

Les campagnes de criblage de chimiothèques ont été entreprises dans tous les secteurs, que ce soit dans le milieu industriel ou académique.

À l'Université de Dundee (Royaume-Uni), une chimiothèque de plus de 62 000 composés a été criblée sur les protéines *N*-myristoyl transférases. Cette campagne de criblage a notamment pu valider la cible moléculaire et également mettre en évidence des inhibiteurs à la fois *in vivo* mais aussi *in vitro* de la *N*-myristoylation chez *T. brucei*, conduisant à la mort du parasite (DDD85646 **22**, Figure 12).²⁶ De plus, Sharlow *et al.* ont réalisé le criblage de plus de 220 000 produits sur l'hexokinase,

²³ Schmidt, A.; Krauth-Siegel, R. L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 1239-1259.

²⁴ Spinks, D.; Shanks, E. J.; Cleghorn, L. A. T.; McElroy, S.; Jones, D.; James, D.; Fairlamb, A. H.; Frearson, J. A.; Wyatt, P. G.; Gilbert, I. H. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 2060-2069.

²⁵ Eastman, R. T.; Buckner, F. S.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 233-240.

²⁶ Frearson, J. A.; Brand, S.; McElroy, S. P.; Cleghorn, L. A. T.; Smid, O.; Stojanovski, L.; Price, H. P.; Guther, M. L. S.; Torrie, L. S.; Robinson, D. A.; Hallyburton, I.; Mpamhanga, C. P.; Brannigan, J. A.; Wilkinson, A. J.; Hodgkinson, M.; Hui, R.; Qiu, W.; Raimi, O. G.; van Aalten, D. M. F.; Brenk, R.; Gilbert, I. H.; Read, K. D.; Fairlamb, A. H.; Ferguson, M. A. J.; Smith, D. F.; Wyatt, P. G. *Nature* **2010**, *464*, 728-732.

enzyme intervenant dans la glycolyse. Des inhibiteurs efficaces tels que l'ebeselen (**23**, Figure 12) ont été identifiés possédant une activité *in vitro*.²⁷

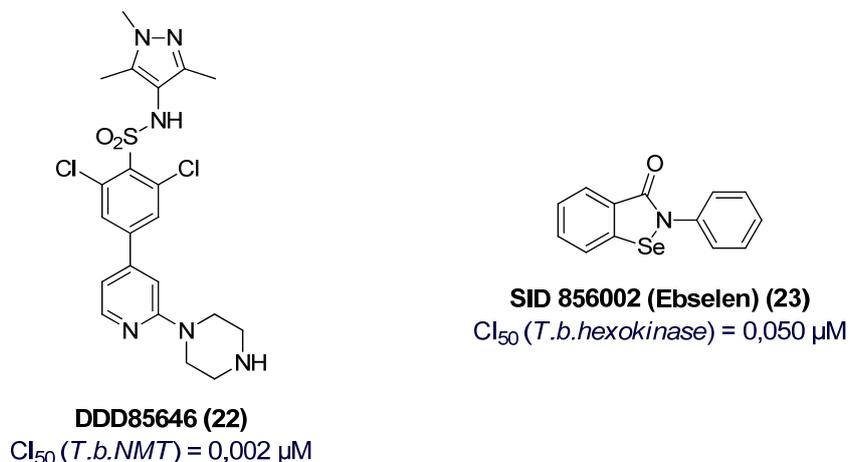


Figure 12 : Inhibiteurs de cibles moléculaires 22 et 23 identifiés lors de criblage de chimiothèques

Par ailleurs, dans notre laboratoire, un criblage de 4 500 composés contenus dans la chimiothèque de l'ICSN a été réalisé sur la protéine farnésyltransférase et a permis de mettre en évidence une nouvelle classe d'inhibiteurs, les arylthiophènes.²⁸ Des études RSA ont par la suite été menées sur ces dérivés et ont abouti à la découverte du thiophène **24** (Figure 13) substitué par un groupement polyhydroxyphényle, possédant une bonne activité trypanocide.²⁹

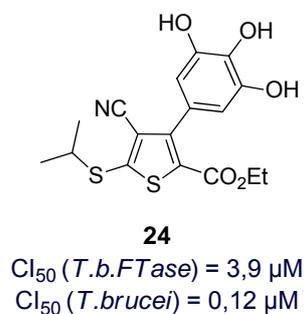


Figure 13 : Inhibiteur de la FTase actif sur *T. brucei* identifié lors du criblage de la chimiothèque de l'ICSN

²⁷ Sharlow, E. R.; Lyda, T. A.; Dodson, H. C.; Mustata, G.; Morris, M. T.; Leimgruber, S. S.; Lee, K.-H.; Kashiwada, Y.; Close, D.; Lazo, J. S.; Morris, J. C. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e659.

²⁸ Lethu, S. b.; Ginisty, M.; Bosc, D.; Dubois, J. I. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6205-6208.

²⁹ Bosc, D.; Lethu, S.; Mouray, E.; Grellier, P.; Dubois, J. *MedChemComm* **2012**, *3*, 1512-1517.

CHAPITRE II : Le paludisme

Le paludisme est une maladie infectieuse parasitaire répandue en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud et plus particulièrement dans les régions intertropicales (Figure 14). Selon l’OMS, près de 220 millions de personnes ont été contaminées en 2010 (soit 6,7 % des populations à risque) et 660 000 décès ont été déplorés cette même année.³⁰ Bien que ces chiffres aient tendance à diminuer (un cinquième de décès déclarés en moins que l’année précédente), le paludisme constitue un véritable fléau touchant 91 % des populations africaines et 86 % des enfants âgés de moins de 5 ans.

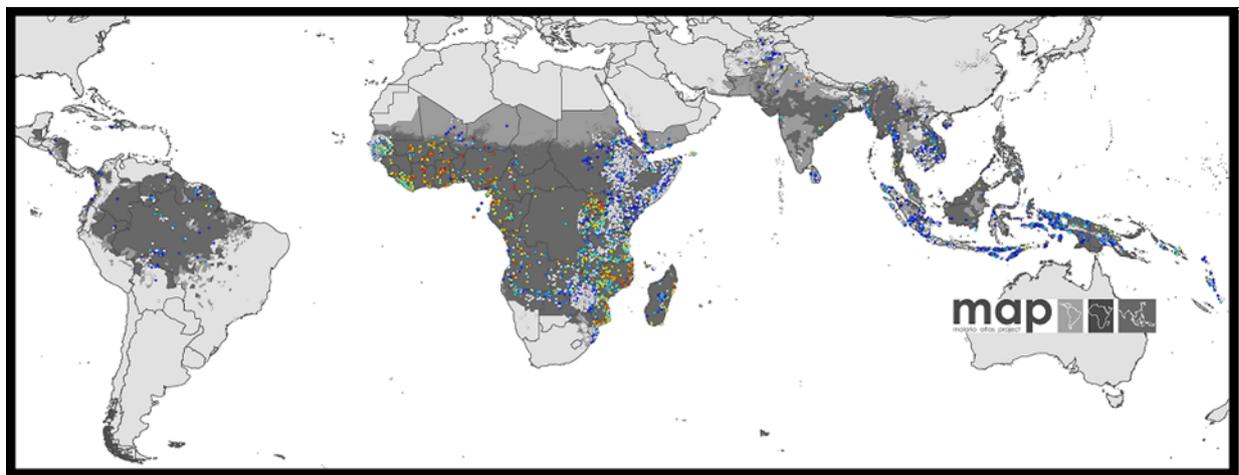


Figure 14 : Distribution spatiale du paludisme causé par *Plasmodium falciparum* en 2010³¹

L’agent infectieux responsable de cette maladie est un parasite du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l’hôte par la piqûre d’un moustique, l’anophèle femelle (Figure 14). Cinq espèces *Plasmodium* peuvent infecter l’Homme :

- *Plasmodium falciparum*, essentiellement présent en Afrique subdésertique. Il s’agit du plus dangereux de son espèce puisqu’il cause 80 % des infections paludiques et 90 % des décès ;
- *Plasmodium vivax*, rarement mortel. Il constitue l’origine la plus fréquente de fièvres tierces bénignes (accès de fièvres tous les trois jours) dont les crises sont récurrentes ;
- *Plasmodium ovale* qui provoque aussi la malaria tierce. Il est endémique des régions de l’Afrique de l’Ouest, des Philippines, de l’Indonésie orientale et de la Papouasie-Nouvelle-Guinée ;
- *Plasmodium malariae*, rencontré sur toute la planète. Il est le seul responsable des fièvres quatraines (tous les quatre jours). Les infections sont bénignes mais peuvent durer parfois toute une vie.
- *Plasmodium knowlesi*, connu chez le singe, a récemment été découvert chez l’Homme en Malaisie. Mal diagnostiqué, il était confondu avec *P. malariae*.

³⁰ <http://www.who.int/gho/malaria/en/index.html>.

³¹ Gething, P.; Patil, A.; Smith, D.; Guerra, C.; Elyazar, I.; Johnston, G.; Tatem, A.; Hay, S. *Malaria J.* **2011**, *10*, 378.



Figure 15 : *P. falciparum* infectant une hématie (à gauche) et anophèle femelle (à droite)³²

1. Le cycle de vie de *Plasmodium*

Le cycle de vie de *Plasmodium* est assez complexe et se divise en deux étapes principales nécessitant chacune un hôte spécifique : l'anophèle et l'Homme (Figure 16).

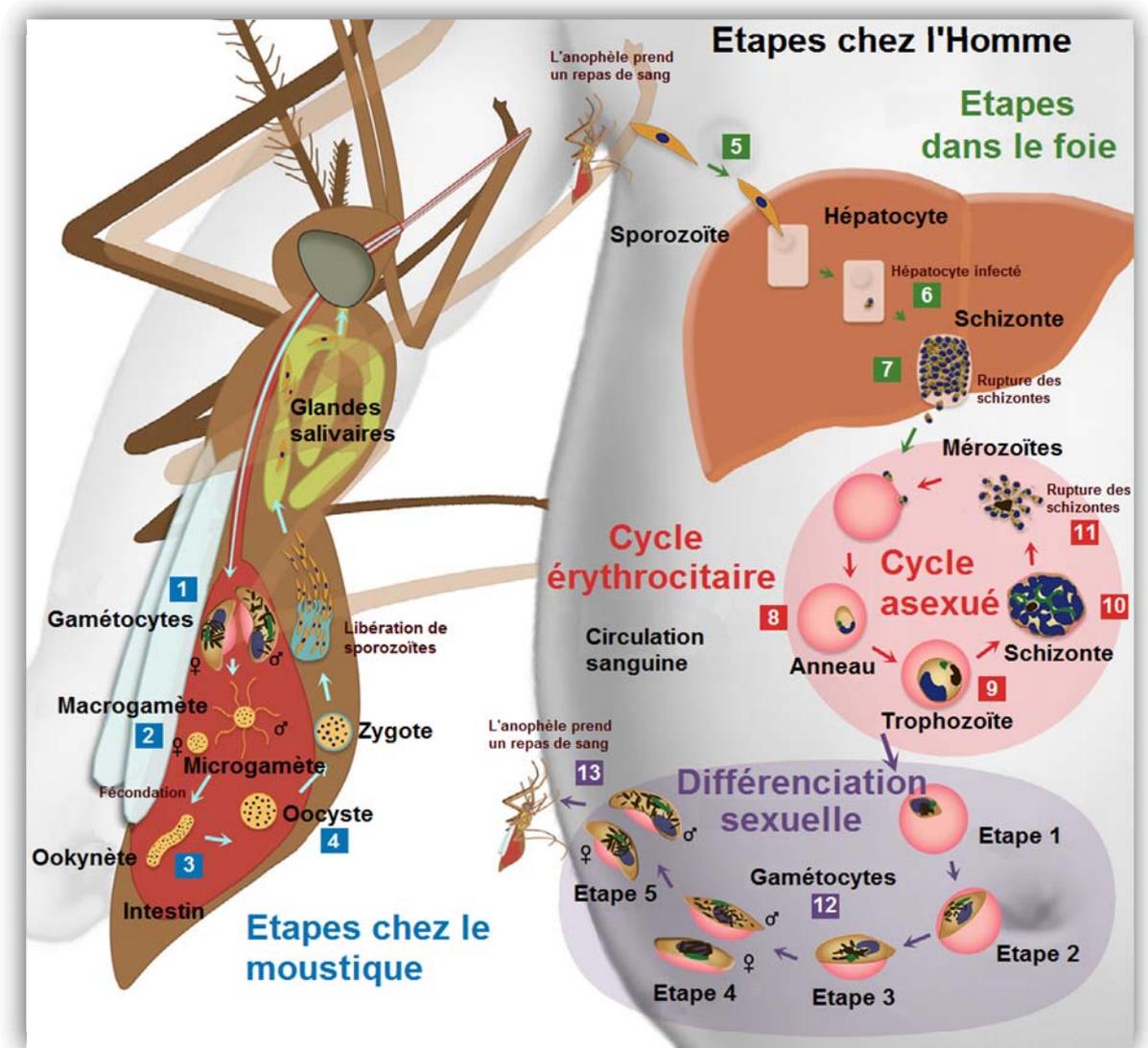


Figure 16 : Schéma du cycle de la vie de *Plasmodium*³³

³² <http://jlbbio.wordpress.com/>.

³³ Biamonte, M. A.; Wanner, J.; Le Roch, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2829-2843.

La première étape constitue une phase sexuée qui se déroule chez l'anophèle femelle. Ce moustique est à la fois l'hôte intermédiaire et le vecteur du parasite. Les moustiques ingèrent les gamétocytes du *Plasmodium* après s'être nourri du sang d'un humain infecté **1**. Après passage dans le sang à partir de l'épithélium salivaire, ces gamétocytes vont poursuivre leur développement et se différencier en gamètes mâles et femelles **2**. Dans l'estomac du moustique, la fécondation entraîne la formation de l'ookinète **3**, œuf mobile qui traverse ensuite la paroi stomacale pour devenir un oocyste **4**. À l'intérieur, vont se développer les sporozoïtes qui seront libérés après éclatement de l'oocyste et migreront jusqu'aux glandes salivaires de l'insecte. La durée de ce cycle (entre 10 et 40 jours) est étroitement liée à la température. Pour *P. falciparum*, il n'y a pas de développement si la température est inférieure à 18 °C ou supérieure à 45 °C, la température optimale étant 24 °C.

La deuxième étape est la phase asexuée qui se déroule chez l'hôte définitif, l'Homme, après piqûre par le moustique infecté. Elle s'effectue en trois temps.

Le parasite, une fois entré dans l'organisme, circule dans le sang et atteint le foie en 30 minutes **5**. Ainsi, sous forme de sporozoïte, il pénètre, grâce à des récepteurs spécifiques, dans un hépatocyte (cellule du foie) **6**. Il s'agit de la phase hépatique. Puis, le sporozoïte s'arrondit et évolue en élément uninucléé qui se développe directement jusqu'à maturité ou bien reste sous forme dormante appelée hypnozoïte (chez *P. vivax* et *P. ovale*, l'hypnozoïte peut rester à l'état dormant durant des mois voire des années et même toute une vie chez *P. malariae*). Lorsqu'il se développe, le trophozoïte évolue pendant une à trois semaines en schizonte mature, cellule volumineuse (40 à 100 µm) contenant jusqu'à 20 000 mérozoïtes. Ce schizonte va alors bourgeonner puis libérer des vésicules contenant les mérozoïtes **7**.

Le deuxième temps est la phase de transfert. Suivant une technique semblable à celle du « Cheval de Troie », les vésicules passent dans les sinusoides hépatiques, capillaires effectuant la jonction entre le foie et le réseau sanguin, et libèrent ensuite les jeunes mérozoïtes dans la circulation sanguine.

Le troisième temps ou phase sanguine (cycle érythrocytaire) est caractérisé par la destruction rapide des mérozoïtes (1,2 à 1,5 µm) par le système immunitaire. Ceux-ci disposent d'une durée de 10 à 15 minutes pour envahir l'hématie hôte **8**. Après pénétration, le mérozoïte migre vers le centre du globule puis se transforme en trophozoïte (2 à 3 µm) **9** qui lui-même évolue en schizonte contenant de nouveaux mérozoïtes érythrocytaires **10**. Après hémolyse (éclatement de l'hématie) **11**, ces mérozoïtes libres peuvent alors réinfecter de nouveaux érythrocytes. La durée du cycle érythrocytaire varie en fonction de l'espèce plasmodiale : environ 48 heures pour *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax* et environ 72 heures pour *P. malariae*.

Après une succession de cycles de ce type, il va se mettre en place des cycles dits « gamogoniques » où les mérozoïtes vont évoluer en gamétocytes mâles et femelles, demeurant en attente dans le sang **12**. De tels parasites n'ont aucune chance de survie dans le corps humain. Ils restent en vie une vingtaine de jours puis meurent à moins qu'un anophèle ne pique la personne infectée **13**, absorbant les gamétocytes qui pourront alors recommencer un cycle sexué chez le moustique. En piquant de nouveau une personne humaine, l'insecte permettra alors de perpétuer le cycle de vie de ce parasite.

Les signes de l'infection n'apparaissent qu'au cours de la multiplication des parasites dans les hématies. Les premiers symptômes, appelés « attaques primaires », sont atypiques et peuvent ressembler à n'importe quelle maladie fébrile : maux de tête, nausées... Puis survient une montée

progressive de la température associée aux symptômes digestifs courants comme les nausées, céphalées, douleurs abdominales et légères torpeurs. Ces manifestations cliniques sont dues à l'activité des parasites qui, en éclatant les globules rouges, vont libérer dans le sang des substances toxiques. La mort peut survenir lorsque les hématies éclatées viennent obstruer les capillaires irriguant le cerveau ou tout autre organe vital.

2. La lutte contre le paludisme

2. 1) L'arsenal antimalarique actuel

2. 1) 1. La prévention

Pour se prémunir de cette maladie infectieuse, la meilleure protection reste d'éviter la piqûre d'anophèle par l'utilisation de répulsifs ou d'une moustiquaire durant les périodes de sommeil. Lors de voyages dans les pays concernés, la protection contre le paludisme passe également par des traitements préventifs (Figure 17) tels que la prise de méfloquine (Lariam®) (**25**, Figure 17) ou d'une association proguanil-atovaquone (Malarone®) (**26/27**, Figure 17).

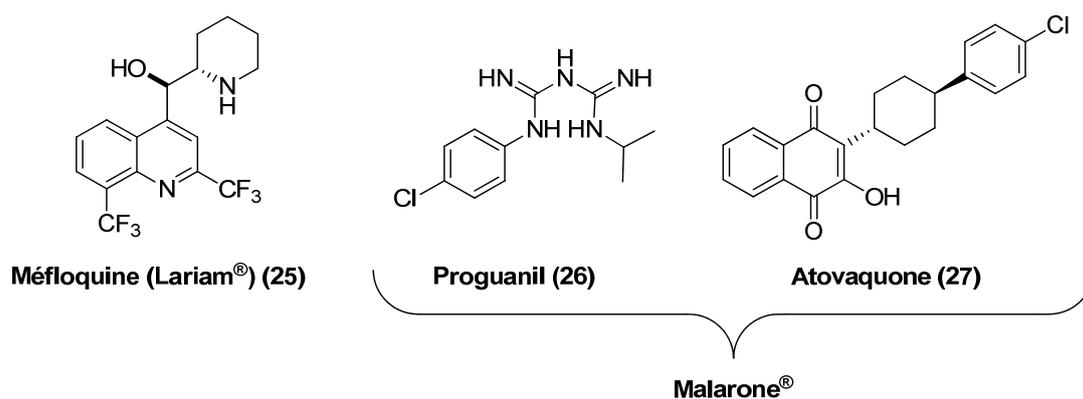


Figure 17 : Traitements préventifs du paludisme

La méfloquine **25**, agissant comme inhibiteur de la polymérisation de l'hème, présente un mode d'action comparable à ses dérivés quinoléines. En revanche, la présence de deux groupements trifluorométhyles sur la molécule la rend plus lipophile que ses analogues lui permettant de posséder une longue durée de demi-vie pharmacocinétique (21 jours chez les sujets sains, 14 chez les individus infectés) et d'être utilisé en tant qu'agent préventif.³⁴

De plus, le proguanil **26**, une fois transformé *in vivo*, bloque le métabolisme des folates de *Plasmodium*, essentiel à sa production d'ADN. En synergie avec l'atovaquone **27** qui inhibe le cytochrome *b* mitochondrial du parasite, il représente un traitement préventif du paludisme.

³⁴ Calderón, F.; Wilson, D. M.; Gamo, F.-J. *Prog. Med. Chem.* **2013**, *52*, 97-151.

2. 1) 2. La chimiothérapie

A l'heure actuelle, la stratégie la plus aboutie pour lutter contre le paludisme est la chimiothérapie. Cette dernière utilise pour la grande majorité des antipaludéens inspirés de produits naturels³⁵ : notamment la quinine (**28**, Figure 18) et l'artémisinine (**31**, Figure 18).

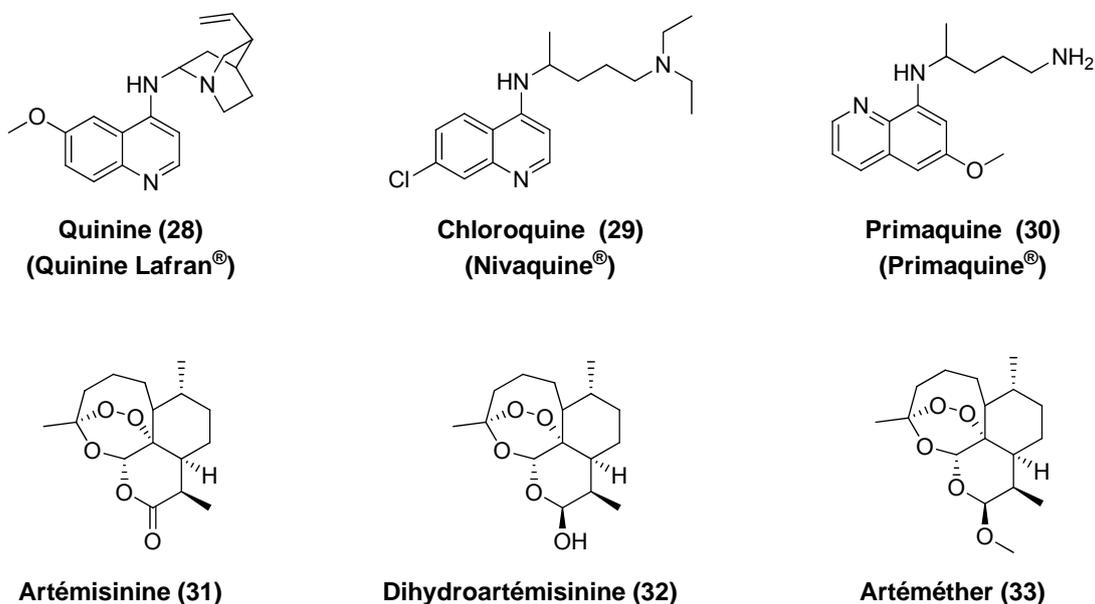


Figure 18 : Structures d'antipaludéens d'origine naturelle (28 et 31) et dérivés synthétiques

Néanmoins, les antimalariques n'ont pas tous une origine naturelle ou une structure qui s'en est inspirée comme par exemple la thérapie combinée pyriméthamine-sulfadoxine (**34/35**, Figure 19).

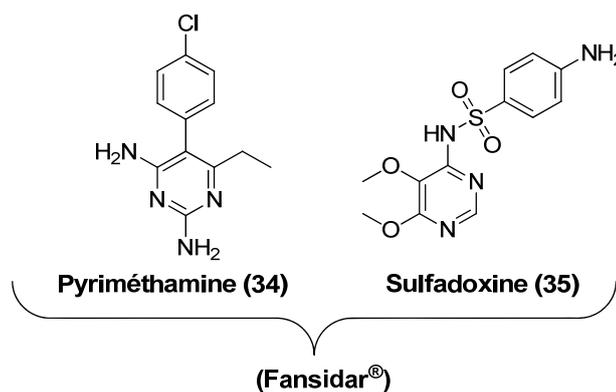


Figure 19 : Structures chimiques d'antipaludéens synthétiques

Pendant plusieurs décennies, ce sont la quinine (Quinine Lafran[®]) (**28**, Figure 18), la chloroquine (Nivaquine[®]) (**29**, Figure 18) ou encore la pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar[®]) (**34/35**, Figure 19) qui ont constitué les thérapies de choix pour lutter contre le paludisme.

³⁵ Wells, T. *Malaria J.* **2011**, *10*, S3.

- *Les quinoléines*

La première molécule antipaludique employée a été la quinine (**28**, Figure 18), un alcaloïde extrait des écorces d'arbres d'Amérique du Sud. La quinine et ses dérivés, dont la chloroquine (**29**, Figure 18), causent la mort du protozoaire en empêchant le métabolisme de l'hémoglobine en hémozoïnes par le parasite. En fait, au cours de son cycle dans l'hématie, *Plasmodium* dégrade l'hémoglobine dont il récupère la partie protéique et élimine les groupements héminiques qui lui sont toxiques, en hémozoïnes.³³

Le fait que ce mécanisme d'action ne dépende pas d'une cible génétiquement codée explique la raison pour laquelle les résistances à ces antipaludéens ont mis du temps à apparaître.

Par ailleurs, seules les amino-8-quinoléines, telles que la primaquine (**30**, Figure 18), sont capables de tuer le parasite en phase hépatique et d'agir avant transmission en éliminant les gamétocytes matures.³³

- *L'artémisinine et dérivés*

L'artémisinine (**31**, Figure 18) est une lactone sesquiterpénique isolée de l'armoise annuelle, une plante à l'origine chinoise et naturalisée en Europe. Les pharmacomodulations réalisées sur l'artémisinine ont conduit à des analogues plus actifs tels que la dihydroartémisinine (**32**, Figure 18) et l'artéméthér (**33**, Figure 18). Contrairement aux autres antimalariques, ils sont les seuls à être actifs sur toutes les formes parasitaires du cycle intraérythrocytaire.

Cependant, il n'existe véritablement qu'un seul traitement efficace, les ACT (de l'anglais *Artemisinin-based Combination Therapy* : thérapie par combinaisons médicamenteuses à base d'artémisinine). En effet, utilisés seuls, l'artémisinine et ses dérivés manifestent un effet immédiat qui disparaît rapidement ($t_{1/2} \approx 1$ heure chez l'humain) alors que, combinées, ces molécules agissent à plus long terme et éliminent les parasites résiduels.

Ainsi, les partenaires les plus usuels incluent la pipéraquine (**36**, Figure 20) ($t_{1/2} \approx 8-16$ jours chez l'humain) et la luméfántrine (**37**, Figure 20) ($t_{1/2} \approx 3-4$ jours chez l'humain). Cette dernière administrée en association avec l'artéméthér sous forme de comprimés, vendus en tant que Coartem[®] constitue l'ACT la plus utilisée.³³

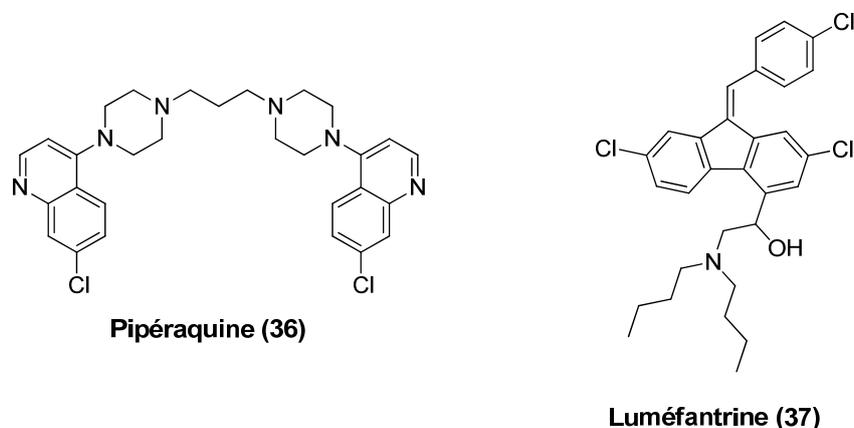


Figure 20 : Molécules utilisées en association avec l'artémisinine ou dérivés dans la thérapie ACT

Après plus de deux décennies d'intensives recherches, le mécanisme d'action de l'artémisinine reste toujours controversé. Cependant, tous s'accordent sur le fait que le clivage de la liaison endopéroxyde, indispensable à l'activité antimalariale, impliquerait la formation de dérivés réactifs de l'oxygène, nocifs pour le parasite.^{33,36} Parmi les hypothèses les plus récentes, on retrouve le mécanisme d'alkylation de l'hème à l'origine de ces espèces oxygénées toxiques (Schéma 3).³⁷

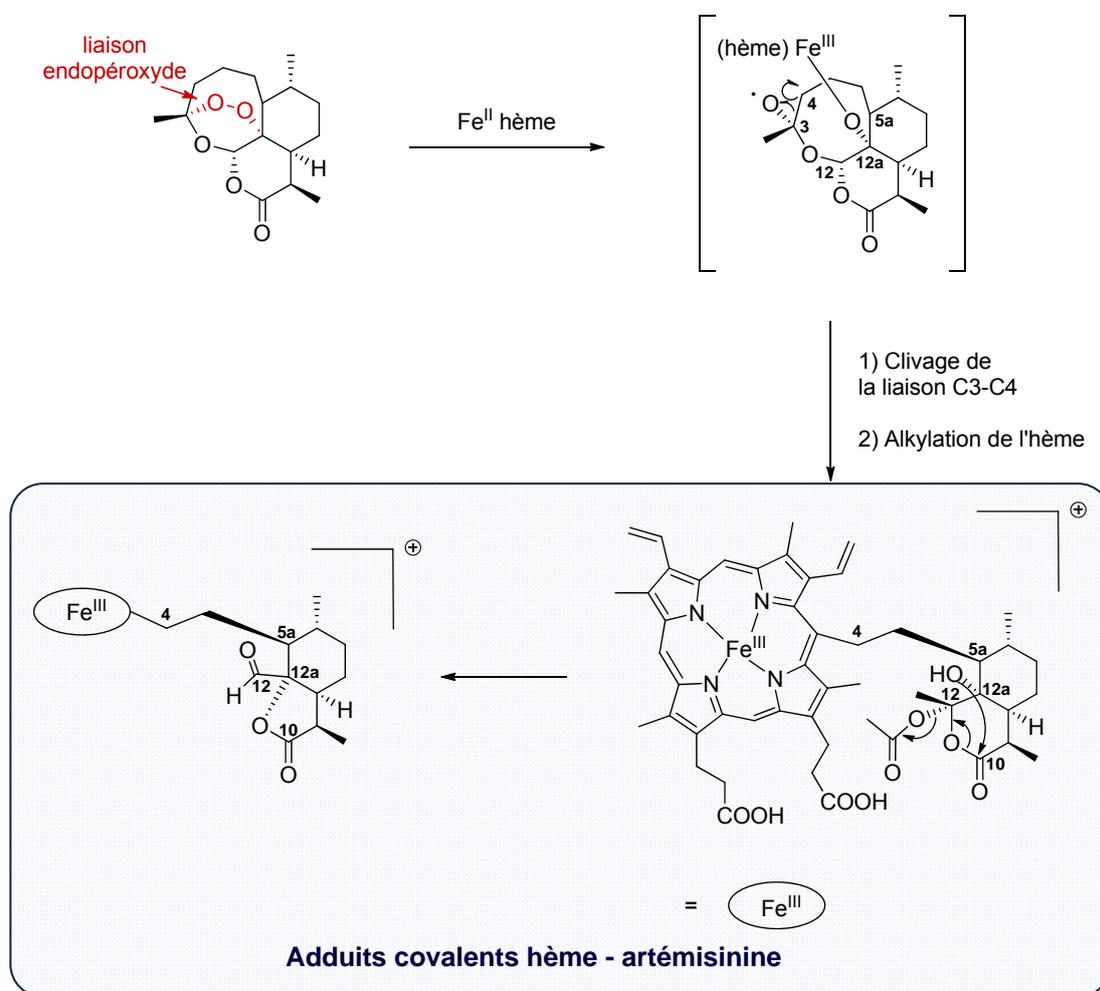


Schéma 3 : Mécanisme de formation d'un adduit covalent d'hème et d'artémisinine³⁷

Bien qu'à l'heure actuelle, les ACT représentent les combinaisons médicamenteuses les plus efficaces pour lutter contre le paludisme, elles n'en restent pas moins sujettes aux résistances. En effet, au Cambodge, la proportion de patients présentant une parasitémie après trois jours de traitement à la combinaison dihydroartémisinine et pipéraquline a augmenté de 26 à 45 % de 2008 à 2010.³⁸ De plus, les ACTs prennent de plus en plus de temps pour tuer les parasites. Alors que 30 heures suffisaient pour éradiquer la maladie chez le patient, 72 heures sont maintenant nécessaires. Il est par conséquent devenu urgent de découvrir de nouvelles classes d'antimalariques efficaces.

³⁶ Krishna, S.; Uhlemann, A.-C.; Haynes, R. K. *Drug Resist. Updates* **2004**, *7*, 233-244.

³⁷ Meunier, B.; Robert, A. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1444-1451.

³⁸ Fairhurst, R. M.; Nayyar, G. M. L.; Breman, J. G.; Hallett, R.; Vennerstrom, J. L.; Duong, S.; Ringwald, P.; Wellems, T. E.; Plowe, C. V.; Dondorp, A. M. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2012**, *87*, 231-241.

▪ Les antifoliques

La combinaison médicamenteuse à base d'antifoliques, largement répandue il y a plus d'une décennie, est constituée de la pyriméthamine et de la sulfadoxine (Fansidar[®], **34** et **35**, respectivement, Figure 19).

La pyriméthamine inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR) tandis que la sulfadoxine bloque l'activité de la dihydroptéroate synthase (DHPS), spécifique du parasite. Ces deux enzymes sont impliquées dans la synthèse des folates, nécessaires à la production d'ADN. Les antifoliques **34** et **35** agissent de manière synergique et leur association permet ainsi d'exercer une forte activité antipaludique.

Cependant, Fansidar[®] souffre également des problèmes de résistance imputables aux mutations intervenues dans les gènes des enzymes DHPS et DHFR.³⁹

2. 2) Les molécules antipaludiques en développement

D'après *Medicines for Malaria Venture* (MMV), 40 projets d'antipaludéens étaient en études précliniques ou cliniques au premier trimestre 2013 (Figure 21).⁴⁰ Un cinquième d'entre eux représente des ACTs et six ont reçu l'autorisation de mise sur le marché.

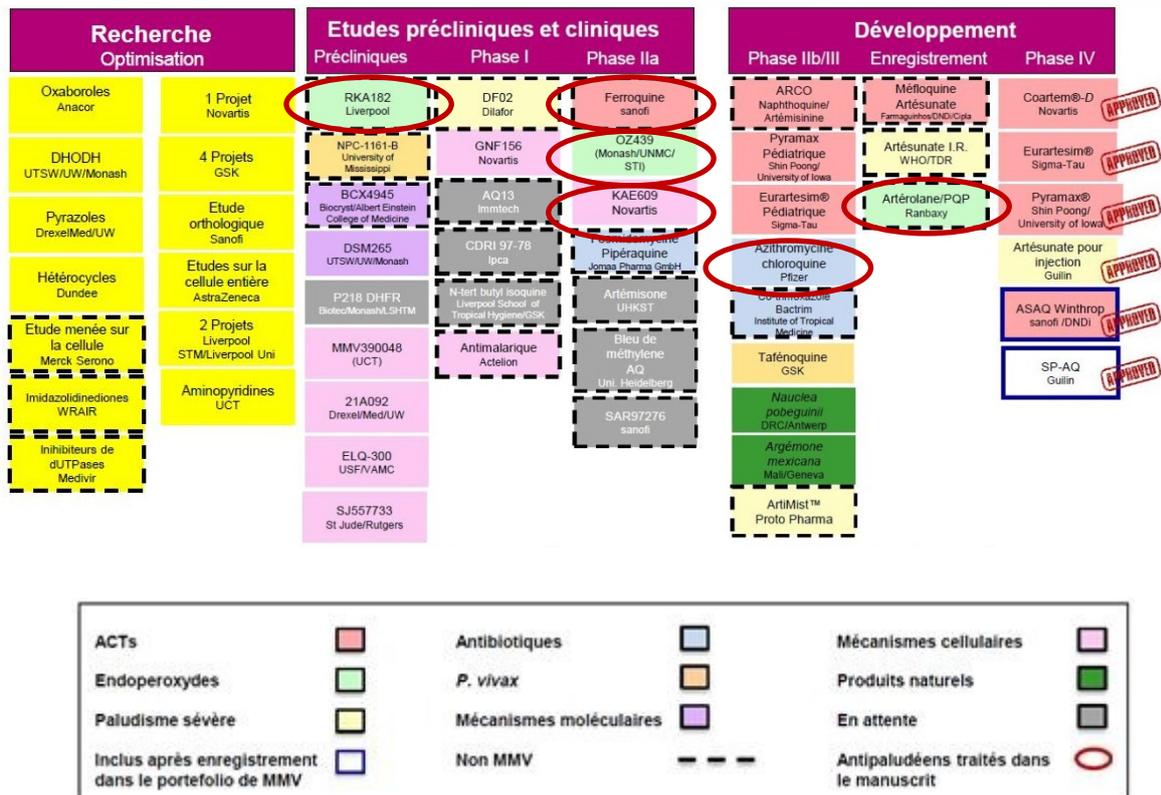


Figure 21 : Schéma récapitulatif des projets antipaludiques dans le monde au 1^{er} trimestre 2013⁴⁰

³⁹ Sibley, C. H.; Hyde, J. E.; Sims, P. F. G.; Plowe, C. V.; Kublin, J. G.; Mberu, E. K.; Cowman, A. F.; Winstanley, P. A.; Watkins, W. M.; Nzila, A. M. *Trends Parasitol.* **2001**, *17*, 582-588.

⁴⁰ <http://www.mmv.org/fr/recherche-developpement/portefeuille-science>.

2. 2) 1. Les ozonides : OZ277 et OZ439

En réponse aux problèmes de résistance, ont été développés des peroxydes synthétiques qui pourraient substituer l'artémisinine et ses dérivés. Ces peroxydes présentent un motif 1,2,4-trioxolane essentiel à leur activité antipaludique.⁴¹ La première génération, représentée par OZ277 (**38**, Figure 22), aussi connu sous le nom d'artérolane, a démontré son efficacité en inhibant la croissance des parasites chloroquino-résistants (CI₅₀ de 1,6-1,8 nM). **Erreur ! Signet non défini.** En 2012, Ranbaxy initie en Inde l'association de l'artérolane maléate avec le phosphate de pipéraquine comme traitement sur une durée de 3 jours.⁴²

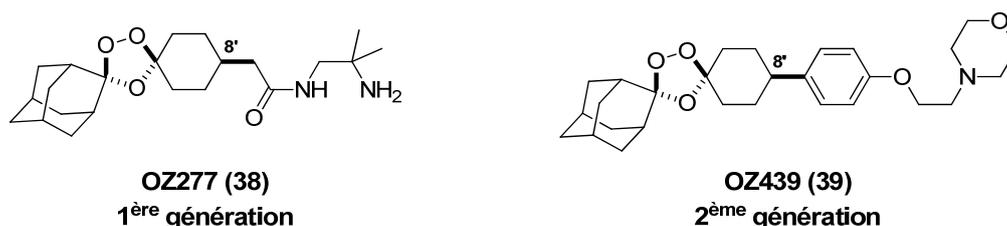


Figure 22 : Structures des ozonides

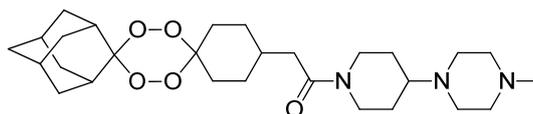
Cependant, le temps de demi-vie de OZ277 est sensiblement proche de celui des artémisinines ($t_{1/2} \approx 1$ heure chez le rat). Ainsi, dans le but d'améliorer ce temps de demi-vie, notamment en améliorant la stabilité de la liaison peroxyde, des modifications structurales ont été réalisées. Celles-ci ont conduit à la conception de l'ozonide de seconde génération, dit OZ439 (**39**, Figure 22), actuellement en phase IIa (Figure 21) d'essais cliniques. Ce dernier possède un groupement 8'-aryle remplaçant le groupement 8'-alkyle de l'artérolane. La stabilité de sa liaison O-O face au Fe(II) est 50 fois plus élevée que celle de son analogue alkylé, probablement pour des raisons stériques. Par conséquent, OZ439 possède un temps de demi-vie beaucoup plus élevé à la fois chez le rat ($t_{1/2} \approx 20$ heures) et chez l'Homme ($t_{1/2} \approx 25-30$ heures). Ces propriétés pharmacologiques améliorées rendent cet ozonide de seconde génération capable de guérir une souris atteinte du paludisme en une seule dose de 20 mg/kg.

2. 2) 2. Les tétraoxanes : RKA 182

Former des tétraoxanes constitue un autre moyen de stabiliser la liaison peroxyde. En effet, RKA 182 (**40**, Figure 23), tétraoxane actuellement en essais précliniques (Figure 21), est un puissant inhibiteur de *P. falciparum* (CI₅₀ = 1,9 nM contre la souche chloroquino-résistante). Néanmoins, RKA 182 ne serait pas curatif en une seule dose.³³

⁴¹ Dong, Y.; Wittlin, S.; Sriraghavan, K.; Chollet, J.; Charman, S. A.; Charman, W. N.; Scheurer, C.; Urwyler, H.; Santo Tomas, J.; Snyder, C.; Creek, D. J.; Morizzi, J.; Koltun, M.; Matile, H.; Wang, X.; Padmanilayam, M.; Tang, Y.; Dorn, A.; Brun, R.; Vennerstrom, J. L. *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 481-491.

⁴² <http://www.rsc.org/chemistryworld/2012/05/ranbaxy-launches-new-anti-malarial-synriam>.

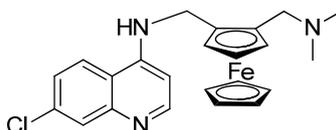


RKA 182 (40)

Figure 23 : Structure du tétraoxane RKA 182

2. 2) 3. La ferroquine

La ferroquine (**41**, Figure 24) appartient à la classe des 4-aminoquinolines. Son squelette, dans lequel a été incorporé un motif ferrocénique, s'inspire de celui de la chloroquine. Ce candidat antipaludique, actuellement en phase IIa d'essais cliniques (Figure 21) présente une forte activité contre les souches chloroquino-résistantes. Contrairement à son analogue, la ferroquine s'accumule dans la vacuole digestive des parasites résistants à la chloroquine.³³



Ferroquine (41)

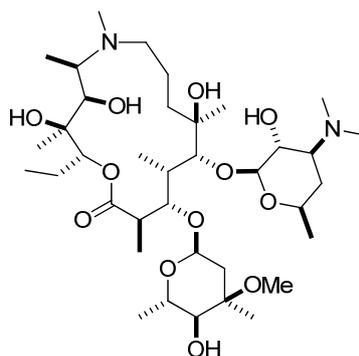
Figure 24 : Structure de la ferroquine

2. 2) 4. Combinaison azithromycine-chloroquine

Près de 125 millions de grossesses se déroulent dans des zones de paludisme à risque chaque année. 10 000 femmes et 200 000 nourrissons décèdent à la suite d'une infection par *Plasmodium*. Un traitement préventif est généralement recommandé aux femmes enceintes mais le phénomène de résistances à cette thérapie (sulfadoxine-pyriméthamine, **34/35**, Figure 19) nécessite de nouveaux candidats antipaludéens.

Dans ce contexte, l'association de l'azithromycine (**42**, Figure 25) et de la chloroquine, toutes deux sans aucun danger pour la femme enceinte et l'enfant, s'est avérée active contre les souches de *P. falciparum* résistantes. Ces molécules ont démontré leur efficacité en agissant de manière synergique lors des essais cliniques pour le traitement intermittent préventif chez la femme enceinte.⁴³ La combinaison azithromycine-chloroquine est actuellement en phase IIb/III d'essais cliniques (Figure 21).

⁴³ Pereira, M. R.; Henrich, P. P.; Sidhu, A. b. S.; Johnson, D.; Hardink, J.; Van Deusen, J.; Lin, J.; Gore, K.; O'Brien, C.; Wele, M.; Djimde, A.; Chandra, R.; Fidock, D. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3115-3124.

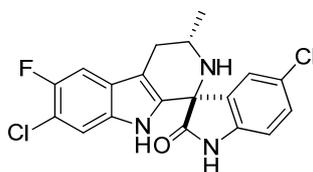


Azithromycine (42)

Figure 25 : Structure de l'azithromycine

2. 2) 5. Les spiroindolones : NITD 609 ou KAE 609

À l'issue du criblage de la chimiothèque Novartis de 12 000 produits sur le test cellulaire de *P. falciparum*, les composés présentant un motif spiroindolone ont été identifiés comme potentiels candidats antimalariques.⁴⁴ Suite à une série d'optimisations, un composé spiroindolone s'est nettement démarqué des autres membres de la famille, le produit KAE 609 (**43**, Figure 26), qui s'administre par voie orale.³³



KAE-609 (43)

Figure 26 : Structure de l'antipaludéen spiroindolone KAE-609

En 20 ans, KAE-609 est le premier antipaludéen, possédant un nouveau mécanisme d'action, à entrer en phase IIa d'essais cliniques (Figure 21). En fait, celui-ci serait capable de bloquer la synthèse protéique du parasite plus rapidement que l'artémisinine. En effet, des études génomiques ont permis de mettre en évidence la PfATP4, transporteur de cation ATP dépendant, comme cible de KAE-609. Néanmoins, peu d'informations sont connues sur ce transporteur et par conséquent, le mécanisme d'action du candidat spiroindolone reste à élucider.⁴⁵

⁴⁴ Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Páez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H.-P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science* **2010**, *329*, 1175-1180.

⁴⁵ Bruneel, F. *Med. Maladies Infect.* **2011**, *41*, 675-676.

2. 3) Et qu'en est-il du vaccin contre le paludisme ?

Aucun vaccin contre le paludisme n'est actuellement disponible. Les tentatives de mise au point d'un vaccin antiplasmodial n'aboutissent toujours pas pour diverses raisons. D'une part, l'absence d'animal modèle fiable reste problématique. De plus, la complexité du cycle du parasite chez l'Homme ne facilite pas la recherche d'un vaccin puisque chaque stade du cycle parasitaire comporte des antigènes différents. Enfin, des difficultés techniques sont rencontrées lors des essais cliniques et le développement de candidats coûte très cher.

Les recherches d'un vaccin ciblent trois étapes du cycle de vie du parasite : les stades pré-érythrocytaire, sexué et asexué (Figure 27). De plus, le vaccin idéal doit montrer une efficacité contre toutes les espèces de *Plasmodium* qui engendrent la maladie chez l'Homme et plus particulièrement *P. falciparum* et *P. vivax*.⁴⁶

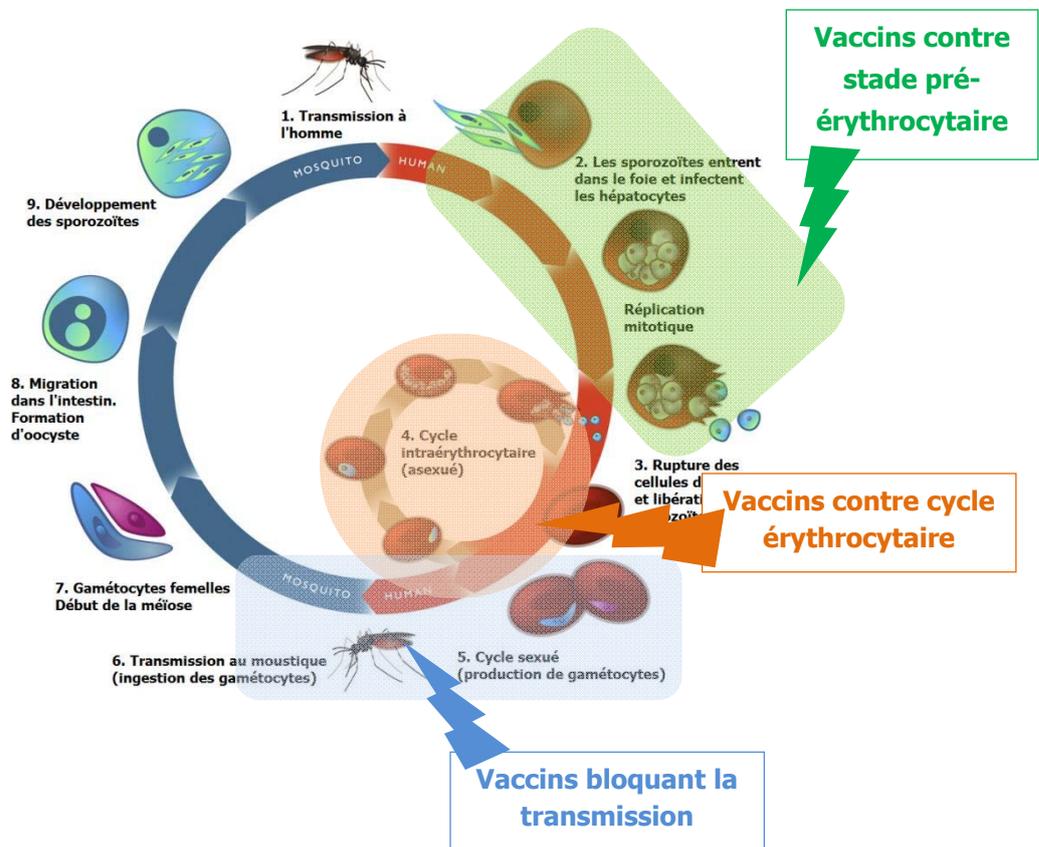


Figure 27 : Les trois stades de l'infection parasitaire ciblés par les vaccins

⁴⁶ Birkett, A. J.; Moorthy, V. S.; Loucq, C.; Chitnis, C. E.; Kaslow, D. C. *Vaccine* **2013**, *31*, Supplement 2, B233-B243.

Le candidat vaccin contre le paludisme le plus avancé cliniquement, RTS,S, est le fruit d'une collaboration entre *Malaria Vaccine Initiative* (MVI) de PATH et GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) avec l'aide financière de la fondation Bill et Melinda Gates.

RTS,S est formulé avec AS01 comme adjuvant, qui est une substance administrée conjointement avec l'antigène afin de stimuler, d'activer et de renforcer le système immunitaire. RTS,S/AS01 est un vaccin agissant au stade pré-érythrocytaire, basé sur un antigène parasite, la protéine circumsporozoïte (CS). Trouvée à la surface cellulaire des sporozoïtes, la protéine CS est exprimée au début de l'étape hépatique de l'infection parasitaire. Elle est impliquée dans l'adhésion du sporozoïte à l'hépatocyte et à l'invasion de celui-ci. Ainsi, les anticorps anti-CS permettent d'inhiber l'invasion parasitaire.⁴⁷

RTS,S/AS01 est depuis mai 2009 évalué en phase III d'essais cliniques en tant que vaccin pédiatrique en Afrique. Il présente ainsi 5 à 10 ans d'avance sur tous les autres projets de vaccination.⁴⁷ Ces études font intervenir 15 000 enfants de 11 sites cliniques de sept pays d'Afrique subsaharienne et sont partagés en deux groupes : une population est âgée de 6 à 12 semaines et l'autre, de 5 à 17 mois.⁴⁸ Lors de la phase II, RTS,S/AS01 avait démontré 51 % d'efficacité sur des enfants kenyans âgés de 5 à 17 mois en régressant le paludisme sur 15 mois de suivi.⁴⁷ En novembre 2011, les résultats préliminaires de phase III sur 6 000 enfants âgés également de 5 à 17 mois suivis pendant un an après vaccination ont reporté une efficacité de près de 56 %. De plus, ce candidat vaccin est généralement bien toléré et sans danger.

Néanmoins, ces premiers rapports ne fournissent pas encore assez de résultats aux autorités de service de santé pour décider de l'utilisation généralisée de ce vaccin.⁴⁸ L'ensemble des comptes-rendus sera publié à la fin 2014 et au vu de ces résultats, l'OMS autorisera ou non l'utilisation de RTS,S/AS01 en 2015.

Cependant, il est clair selon ces premiers résultats que RTS,S/AS01 ne permettra pas une éradication mondiale du paludisme. Les recherches de vaccins restent donc très actives. Récemment, Crosnier, Bustamante et Bartholdson⁴⁹ ont découvert que la basigine, récepteur à la surface des hématies, permettrait aux mérozoïtes d'identifier l'érythrocyte et de l'envahir (Figure 28). Par conséquent, la présence d'anticorps anti-basigine qui se fixent sur ces récepteurs ne permet plus l'entrée des mérozoïtes à l'intérieur du globule rouge et évite l'invasion du parasite dans la circulation sanguine. De ce fait, la basigine devient une cible potentielle pour la mise au point d'un vaccin.

⁴⁷ Schwartz, L.; Brown, G.; Genton, B.; Moorthy, V. *Malaria J.* **2012**, *11*, 11.

⁴⁸ Heppner, D. G. *Travel Med. Infect. Dis.* **2013**, *11*, 2-7.

⁴⁹ Crosnier, C.; Bustamante, L. Y.; Bartholdson, S. J.; Bei, A. K.; Theron, M.; Uchikawa, M.; Mboup, S.; Ndir, O.; Kwiatkowski, D. P.; Duraisingh, M. T.; Rayner, J. C.; Wright, G. J. *Nature* **2011**, *480*, 534-537.

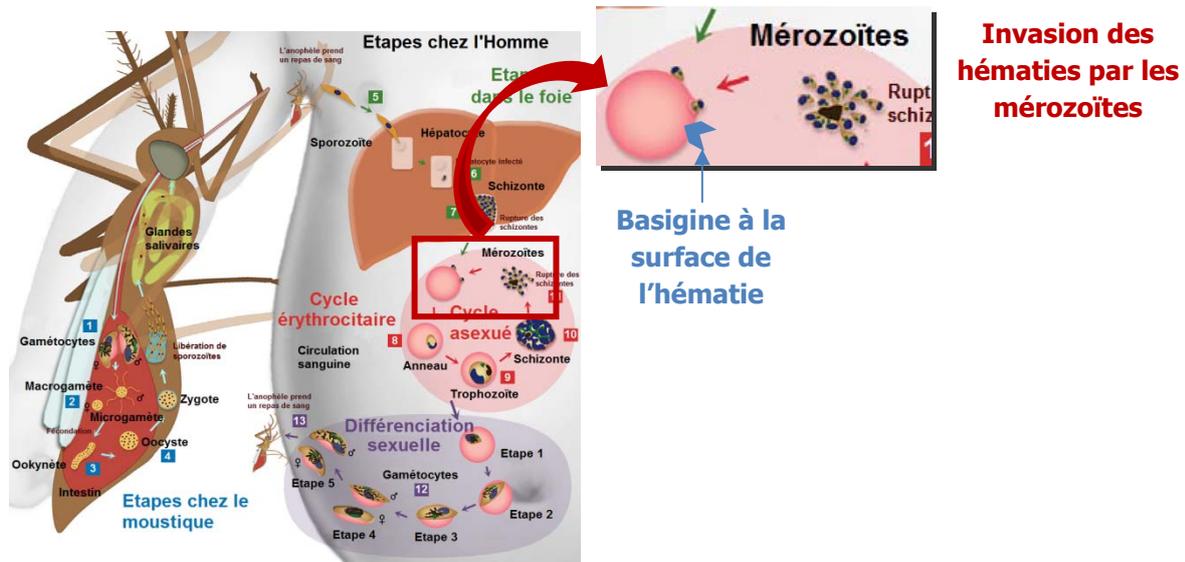


Figure 28 : Invasion des hématies par les mérozoïtes

3. État actuel de la recherche de composés antipaludiques

Le taux de découverte d'agents antipaludiques s'est considérablement ralenti depuis les années 1980, en raison notamment du désintéressement des industries pharmaceutiques.⁵⁰

Idéalement, un candidat antimalarique efficace :

- contourne les problèmes de résistance ;
- fait effet immédiatement mais a une durée d'action prolongée afin d'éliminer les parasites résiduels ;
- ne possède aucun effet néfaste sur l'individu infecté, particulièrement sur les femmes enceintes et les enfants ;
- guérit du paludisme par administration en une seule dose.

De plus, l'antipaludéen idéal cible de préférence l'étape érythrocytaire de la maladie afin de minimiser les effets indésirables, l'étape hépatique pour éviter les rechutes et l'étape de transmission dans le but de protéger les autres individus. Trouver le médicament présentant toutes ces caractéristiques relève d'un véritable défi.³³

3. 1) Combattre les problèmes de résistance

Plasmodium possède un pouvoir incroyable pour développer des résistances aux médicaments et pour certains, de manière très rapide.

⁵⁰ Guiguemde, W. A.; Shelat, Anang A.; Garcia-Bustos, Jose F.; Diagana, T. T.; Gamo, F.-J.; Guy, R. K. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 116-129.

Les antipaludéens ciblant la dihydrofolate réductase en sont un exemple. Le parasite a rapidement manifesté de multiples mutations à l'origine de résistances aux antifolates conduisant à l'échec clinique.⁵¹ Quant à l'atovaquone (**26**, Figure 17), inhibiteur du cytochrome *b* mitochondrial du parasite, il a démontré une résistance avant même d'être introduit sur le marché.³⁴

Néanmoins, les composés agissant avec un mode d'action complexe, tels que la chloroquine ou l'artémisinine et dérivés, dont la cible n'est pas réellement définie, ont succombé aux résistances beaucoup moins rapidement.⁵²

Dans le but de concevoir de nouveaux agents antiparasitaires capables de faire face à ses résistances, la recherche s'intéresse aux potentielles cibles parasitaires à inhiber.

3. 2) Approches permettant de découvrir de nouveaux antipaludéens

3. 2) 1. Recherche de cibles moléculaires

Le séquençage du génome de *Plasmodium* a révélé 5 300 gènes et plus de 60 % des protéines encodées par ces gènes ne sont pas présents chez l'Homme.⁵³ Cela constituait dans les années 2000 une avancée importante, favorable à la découverte de nouvelles cibles et ainsi à de nouveaux antipaludéens efficaces et sélectifs. Pourtant à l'heure actuelle, le nombre de nouvelles cibles antimariques validées reste faible.⁴⁴

En effet, outre la difficulté des manipulations génétiques, une cible potentielle ne peut être validée que lorsqu'elle est testée dans son contexte cellulaire. Le gène *FabI* codant pour l'énoyle réductase, enzyme impliquée dans le métabolisme des lipides, illustre bien ce fait. En effet, *FabI* était considéré comme une cible antipaludique intéressante. Pendant presque 10 ans, la communauté antimarique s'est efforcée de trouver des inhibiteurs de l'énoyle réductase par différentes approches.^{54,55} Ces recherches ont abouti à la conception de molécules possédant une forte activité inhibitrice sur l'enzyme. Cependant, les résultats d'évaluation sur cellule ne corrôlaient pas avec l'efficacité démontrée lors des tests enzymatiques. Finalement, tous ces efforts fournis pour valider *FabI* comme cible antimarique ont abouti à l'hypothèse que cette protéine n'était probablement pas essentielle durant le cycle intraérythrocytaire.⁵⁶

En conséquence, le criblage sur cellule est maintenant considéré comme l'approche de choix pour la découverte d'antipaludéens originaux agissant avec un nouveau mécanisme d'action.⁵⁷

⁵¹ Sridaran, S.; McClintock, S.; Syphard, L.; Herman, K.; Barnwell, J.; Udhayakumar, V. *Malaria J.* **2010**, *9*, 247.

⁵² Sanchez, C. P.; Dave, A.; Stein, W. D.; Lanzer, M. *Int. J. Parasitol.* **2010**, *40*, 1109-1118.

⁵³ Gardner, M. J.; Hall, N.; Fung, E.; White, O.; Berriman, M.; Hyman, R. W.; Carlton, J. M.; Pain, A.; Nelson, K. E.; Bowman, S.; Paulsen, I. T.; James, K.; Eisen, J. A.; Rutherford, K.; Salzberg, S. L.; Craig, A.; Kyes, S.; Chan, M.-S.; Nene, V.; Shallom, S. J.; Suh, B.; Peterson, J.; Angiuoli, S.; Pertea, M.; Allen, J.; Selengut, J.; Haft, D.; Mather, M. W.; Vaidya, A. B.; Martin, D. M. A.; Fairlamb, A. H.; Fraunholz, M. J.; Roos, D. S.; Ralph, S. A.; McFadden, G. I.; Cummings, L. M.; Subramanian, G. M.; Mungall, C.; Venter, J. C.; Carucci, D. J.; Hoffman, S. L.; Newbold, C.; Davis, R. W.; Fraser, C. M.; Barrell, B. *Nature* **2002**, *419*, 498-511.

⁵⁴ Sharma, S.; Sharma, S. K.; Modak, R.; Karmodiya, K.; Surolia, N.; Surolia, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 2552-2558.

⁵⁵ Kapoor, M.; Jamal Dar, M.; Surolia, A.; Surolia, N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *289*, 832-837.

⁵⁶ Yu, M.; Kumar, T. R. S.; Nkrumah, L. J.; Coppi, A.; Retzlaff, S.; Li, C. D.; Kelly, B. J.; Moura, P. A.; Lakshmanan, V.; Freundlich, J. S.; Valderramos, J.-C.; Vilcheze, C.; Siedner, M.; Tsai, J. H. C.; Falkard, B.; Sidhu, A. b. S.; Purcell, L. A.; Gratraud, P.; Kremer, L.; Waters, A. P.; Schiehsler, G.; Jacobus, D. P.; Janse, C. J.; Ager, A.; Jacobs Jr, W. R.; Sacchetti, J. C.; Heussler, V.; Sinnis, P.; Fidock, D. A. *Cell Host Microbe* **2008**, *4*, 567-578.

⁵⁷ Swinney, D. C.; Anthony, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 507-519.

3. 2) 2. Le criblage cellulaire

▪ Criblage de médicaments connus

En raison du coût élevé et du temps considérable que nécessite le développement d'un nouveau candidat, le criblage de médicaments préexistants constitue un moyen de contourner ces deux entraves aux projets antimalariques.

C'est dans ce contexte qu'aux Etats-Unis, la chimiothèque de l'hôpital Johns Hopkins, appelée *Johns Hopkins Clinical Compound Library* ou JHCLL, a été évaluée comme agents antiplasmodiaux.⁵⁸ Cette collection contenait plus de 2 600 médicaments approuvés par la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine ou par d'autres institutions étrangères, ou encore déjà entrés en phase II d'essais cliniques. À l'issue des tests antiplasmodiaux, 87 candidats furent retenus.

L'un des plus prometteurs, l'astémizole (**44**, Figure 29), était déjà connu pour son activité antihistaminique. Lors d'études plus approfondies, il s'est avéré très actif contre diverses souches de *P. falciparum* et notamment les souches chloroquino-résistantes. Après ingestion orale, l'astémizole est rapidement métabolisé en desméthylastémizole (**45**, Figure 29), 2 à 12 fois plus actif que son précurseur selon les souches de *Plasmodium*.

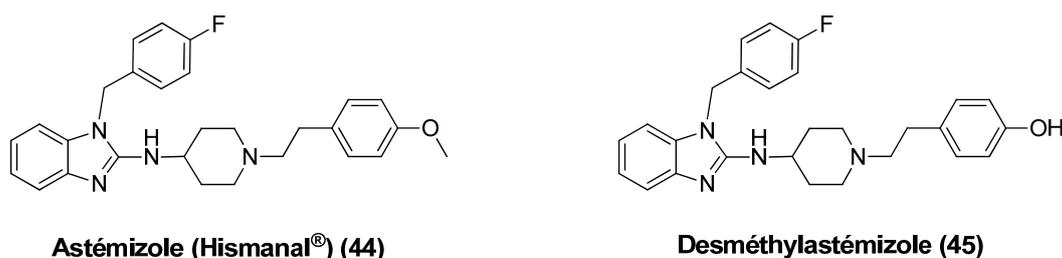


Figure 29 : Structures de l'astémizole et de son métabolite desméthylastémizole

Comme les quinoléines, ces deux molécules inhiberaient, en s'accumulant à l'intérieur de la vacuole, la formation d'hémozoïnes lors du catabolisme de l'hémoglobine conduisant à la mort du parasite.

▪ Criblage de chimiothèques

À la fin des années 2000, le *St Jude Children's Research Hospital* (SJCRH)⁵⁹ appartenant au milieu académique s'allie à deux industries pharmaceutiques, GlaxoSmithKline (GSK)⁶⁰ et Novartis,⁶¹ pour

⁵⁸ Chong, C. R.; Chen, X.; Shi, L.; Liu, J. O.; Sullivan, D. J. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 415-416.

⁵⁹ Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Bouck, D.; Duffy, S.; Crowther, G. J.; Davis, P. H.; Smithson, D. C.; Connelly, M.; Clark, J.; Zhu, F.; Jiménez-Díaz, M. B.; Martínez, M. S.; Wilson, E. B.; Tripathi, A. K.; Gut, J.; Sharlow, E. R.; Bathurst, I.; Mazouni, F. E.; Fowble, J. W.; Forquer, I.; McGinley, P. L.; Castro, S.; Angulo-Barturen, I.; Ferrer, S.; Rosenthal, P. J.; DeRisi, J. L.; Sullivan, D. J.; Lazo, J. S.; Roos, D. S.; Riscoe, M. K.; Phillips, M. A.; Rathod, P. K.; Van Voorhis, W. C.; Avery, V. M.; Guy, R. K. *Nature* **2010**, *465*, 311-315.

⁶⁰ Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Vidal, J.; de Cozar, C.; Alvarez, E.; Lavandera, J.-L.; Vanderwall, D. E.; Green, D. V. S.; Kumar, V.; Hasan, S.; Brown, J. R.; Peishoff, C. E.; Cardon, L. R.; Garcia-Bustos, J. F. *Nature* **2010**, *465*, 305-310.

mener une vaste campagne de criblage. Ainsi, des milliers de structures de nouveaux composés actifs ont été identifiés puis déposés dans des bases de données publiques.⁶²

Au SJCRH, plus de 300 000 composés ont été biologiquement évalués sur le cycle intraérythrocytaire de *P. falciparum* (Figure 30).⁵⁹ Les 1300 molécules les plus actives ont ensuite été soumises à de multiples tests d'inhibition sur différentes souches de *P. falciparum* conduisant à valider 561 agents antimalariques efficaces et sélectifs. Environ 228 molécules ont été sélectionnées pour les études de validation et 172 ont été retenues. 80 % de ces produits présentent un nouveau mécanisme d'action et aucune résistance n'a été constatée.

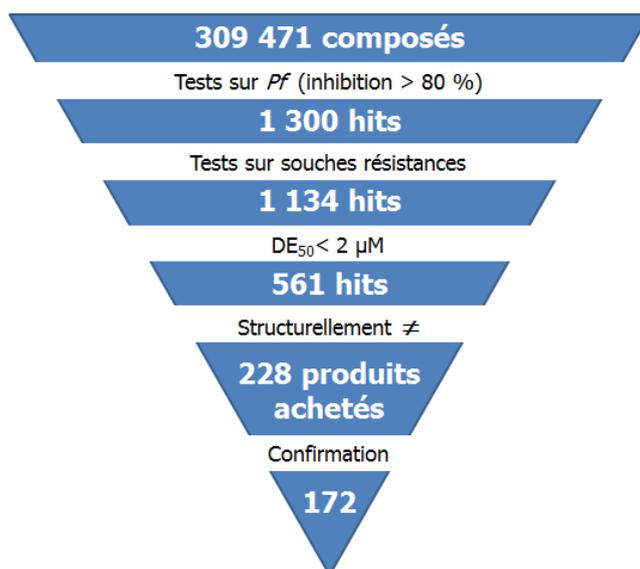


Figure 30 : Criblage cellulaire réalisé par le *St Jude Children's Research Hospital*⁵⁹

Chez GSK, 2 millions de composés ont été également criblés sur le cycle intraérythrocytaire de *P. falciparum* (Figure 31).⁶⁰ Plus de 19 000 produits ont démontré une inhibition supérieure à 80 % à 2 µM. Ceux-ci ont ensuite été évalués pour leur activité sur la lactate déshydrogénase (LDH). GSK avait déjà quelques années auparavant mené une campagne de criblage de 500 000 composés sur cette même cible moléculaire prouvée comme étant essentielle pour la survie du parasite.⁶³ Ces études avaient abouti à l'identification de dérivés azotés comme inhibiteurs de LDH. Dans le cadre de cette nouvelle campagne, plus de 13 500 composés sur les 19 000 produits actifs ont été retenus comme inhibiteurs de LDH. Enfin, des études de cytotoxicité en ont éliminé 15 % permettant d'accéder à une sélection de 11 500 candidats antipaludéens.

⁶¹ Plouffe, D.; Brinker, A.; McNamara, C.; Henson, K.; Kato, N.; Kuhen, K.; Nagle, A.; Adrián, F.; Matzen, J. T.; Anderson, P.; Nam, T.-g.; Gray, N. S.; Chatterjee, A.; Janes, J.; Yan, S. F.; Trager, R.; Caldwell, J. S.; Schultz, P. G.; Zhou, Y.; Winzeler, E. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 9059-9064.

⁶² <https://www.ebi.ac.uk/chemblntd/>.

⁶³ Cameron, A.; Read, J.; Tranter, R.; Winter, V. J.; Sessions, R. B.; Brady, R. L.; Vivas, L.; Easton, A.; Kendrick, H.; Croft, S. L.; Barros, D.; Lavandera, J. L.; Martin, J. J.; Risco, F.; García-Ochoa, S.; Gamo, F. J.; Sanz, L.; Leon, L.; Ruiz, J. R.; Gabarró, R.; Mallo, A.; de las Heras, F. G. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 31429-31439.

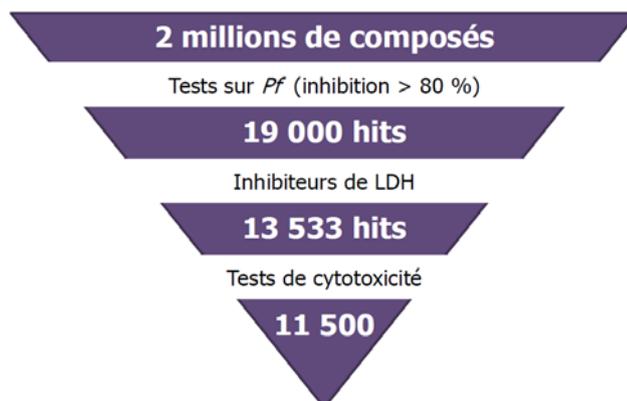


Figure 31 : Criblage cellulaire réalisé par GSK⁶⁰

Enfin, sur 1,7 million de composés détenus dans la chimiothèque de Novartis, approximativement 17 000 produits se sont montrés actifs (Figure 32).⁶¹ Des études postérieures de dose-réponse ont conduit à la sélection de plus de 6 500 molécules dont 648 sont de potentiels candidats antipaludéens. Environ 200 classes chimiques différentes sont ici représentées dans cet échantillonnage.

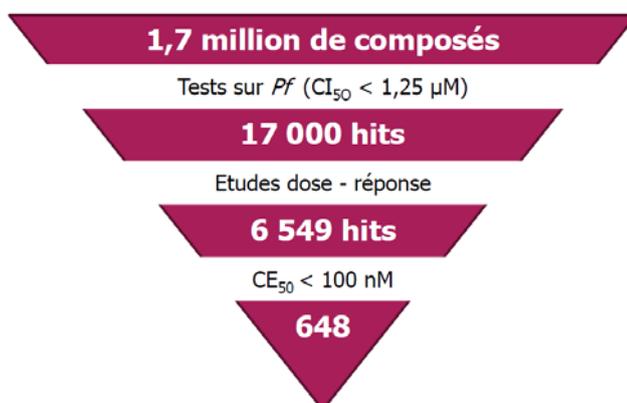
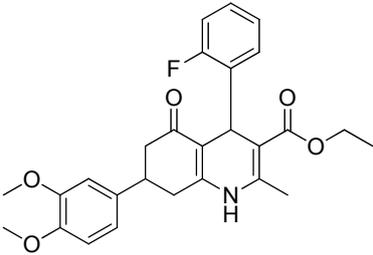
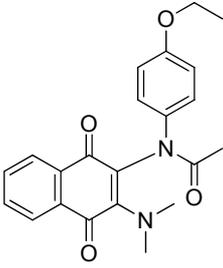
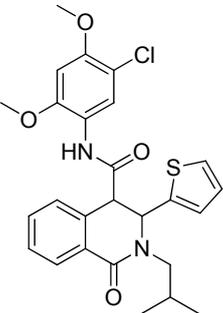
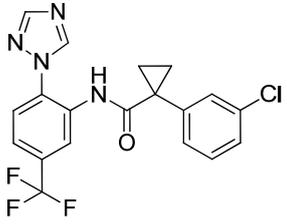
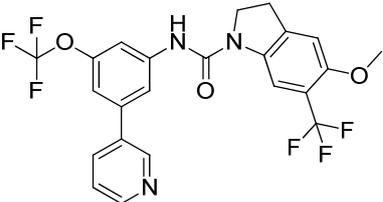
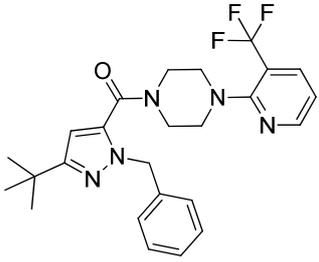
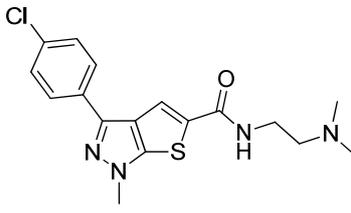
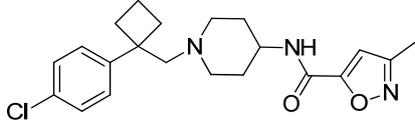
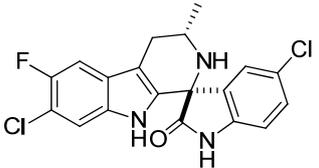
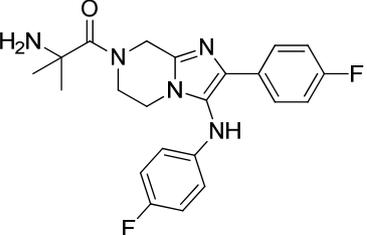


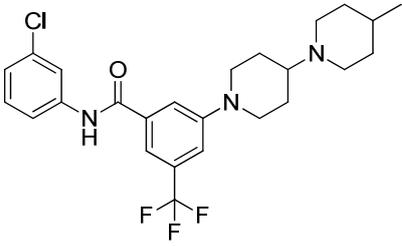
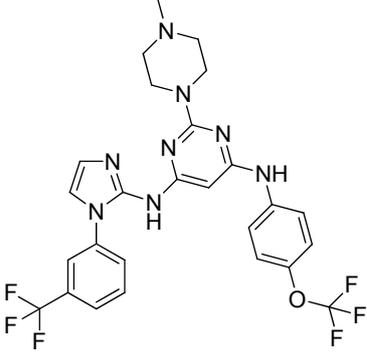
Figure 32 : Criblage cellulaire réalisé par Novartis⁶¹

À l'issue de ces criblages, chaque groupe a sélectionné les composés qu'ils considéraient comme prioritaires dans le but de démarrer des programmes de développement. Ces molécules sont présentées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Structures des molécules prioritaires de chaque groupe

Molécule	Famille chimique	Groupe	État de développement
	Dihydropyridine	SJCRH	Optimisation
	Diaminonaphthoquinone	SJCRH	Optimisation
	Dihydroisoquinoléine	SJCRH	Préclinique
	Carboxamide	GSK	Optimisation
	Indoline	GSK	Optimisation

Molécule	Famille chimique	Groupe	État de développement
	Alkylpyrazole	GSK	Optimisation
	Thiénopyrazole	GSK	Optimisation
	Aminopiperidine	GSK	Optimisation
	Spiroindolone	Novartis	Phase I
	Imidazolo piperazine	Novartis	Préclinique

Molécule	Famille chimique	Groupe	État de développement
	Benzamide	Novartis	Optimisation
	Pyrimidine-4,6-diamine	Novartis	Optimisation

Ce partenariat public-privé a permis à la fondation MMV de mettre à la disposition de la communauté scientifique, de manière gratuite, une collection validée de 400 produits antipaludiques, commercialement disponibles, appelée la « Malaria box ». Par ce moyen, la MMV encourage la recherche antimalarique en facilitant l'initiation de programmes de chimie médicinale destinés à trouver de nouveaux candidats antipaludéens.

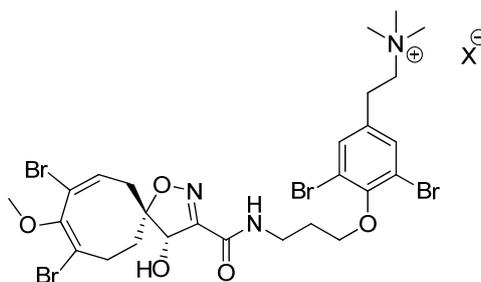
- *Criblage d'extraits naturels*

Les médicaments antipaludiques actuels se basent fortement sur des structures de produits naturels (quinine, artémisinine et lapachol). Cependant, les campagnes intensives de criblage aboutissant à l'identification de milliers de composés actifs sur *Plasmodium* n'ont décelé que peu de produits naturels. Néanmoins, la nature reste une source riche d'inspiration pour de futurs antipaludéens.³⁵

À titre d'exemple, la psammaplysine H (**46**, Figure 33), récemment isolée d'une éponge marine du genre *Pseudoceratina*, présente un nouveau châssis moléculaire antimalarique original de type isoxazole spirocyclique.^{64,65}

⁶⁴ Xu, M.; Andrews, K. T.; Birrell, G. W.; Tran, T. L.; Camp, D.; Davis, R. A.; Quinn, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 846-848.

⁶⁵ Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514-5533.



Psammaphysine H (46)
 $CI_{50}(P. falciparum) = 0,41 \mu M$

Figure 33 : Structure de la psammaphysine H (46)

Ce composé a montré une activité antipaludique intéressante ($CI_{50} = 0,41 \mu M$) ainsi qu'un excellent indice de sélectivité vis-à-vis des lignées cellulaires HEK-293 et Hep G2, saines et cancéreuses, respectivement ($IS > 97$).

CHAPITRE III : Les autres maladies parasitaires

1. La maladie de Chagas

Aussi nommée trypanosomiase américaine, cette infection porte le nom du médecin brésilien (Carlos Chagas) qui fut le premier à décrire la maladie en 1909. Cette infection, endémique des régions tropicales d'Amérique latine (du sud des États-Unis au sud de l'Argentine, Figure 34), contamine à l'heure actuelle entre 7 à 8 millions de personnes⁶⁶ et a entraîné le décès de 11 000 personnes en 2009.⁶⁷

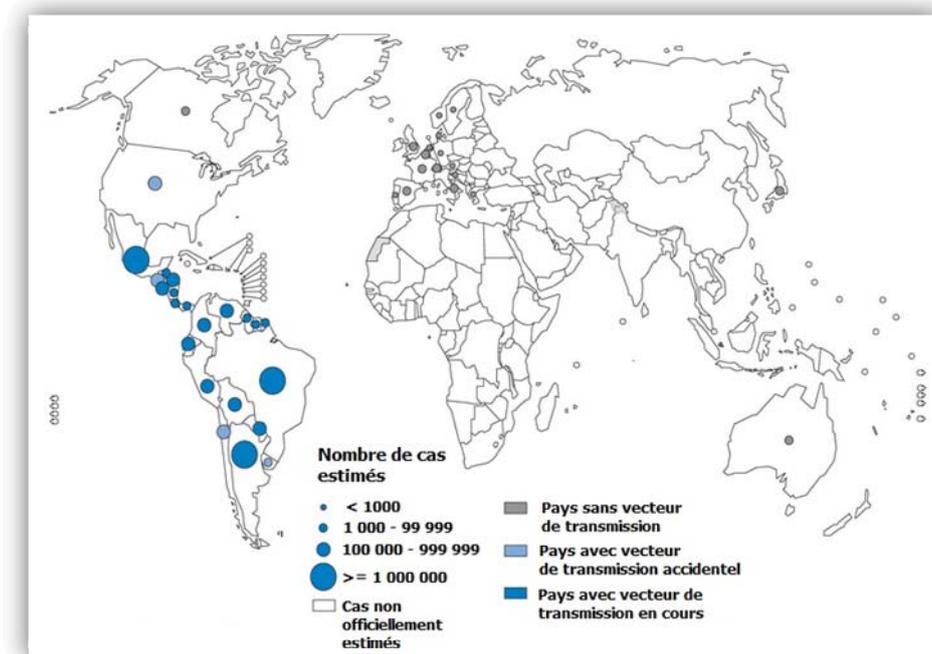


Figure 34 : Répartition spatiale des cas estimés d'infections par *Trypanosoma cruzi* en 2006-2009⁶⁸

Le parasite responsable de la maladie de Chagas est un trypanosome appelé *Trypanosoma cruzi* qui est transmis à l'Homme par un insecte vecteur, le triatome (variété de punaise, Figure 35). Comme pour le paludisme et la maladie du sommeil, la femme enceinte peut transmettre le parasite à son enfant et les transfusions sanguines ou transplantations d'organes peuvent également transmettre le trypanosome d'un individu à l'autre.

⁶⁶ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/fr/>.

⁶⁷ Klein, N.; Hurwitz, I.; Durvasula, R. In *Dynamic Models of Infectious Diseases*, Rao, V. S. H., Durvasula, R., Eds.; Springer New York: 2013, p 139-167.

⁶⁸ http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_chagas_2009.png.

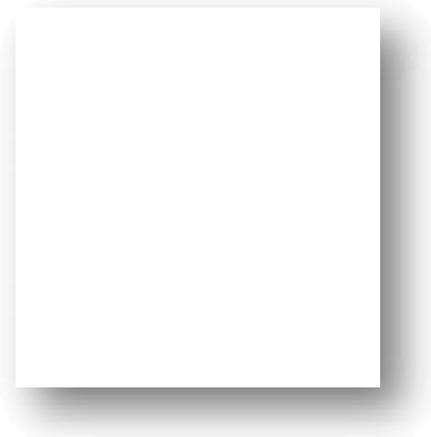


Figure 35 : Triatome⁶⁹

1. 1) Le cycle de vie de *Trypanoma cruzi*

Le cycle de vie de *Trypanosoma cruzi* (Figure 36) ressemble fortement à celui de *Trypanosoma brucei*.

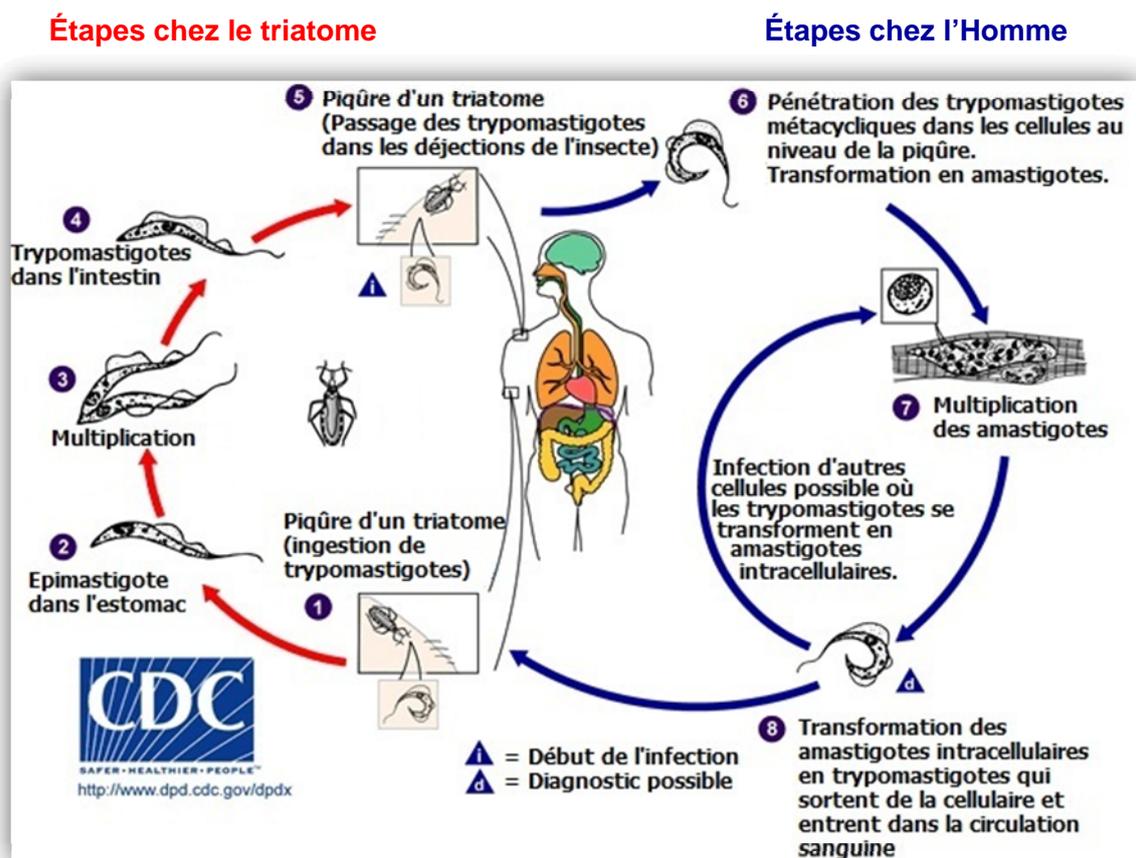


Figure 36 : Cycle de vie de *Trypanosoma cruzi*⁷⁰

⁶⁹ <http://aapredbook.aappublications.org/>.

⁷⁰ http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAmerican_il.htm.

Comme pour *Trypanosoma brucei*, le cycle débute par l'infection de l'insecte vecteur après un repas de sang chez un mammifère contaminé **1**. Une fois dans l'estomac **2**, le parasite va se multiplier **3** puis migrer dans l'intestin **4** avant de rejoindre les déjections de l'insecte. Le cycle du parasite chez le triatome dure environ trois semaines et rend ce dernier contaminant toute sa vie.

Après avoir piqué l'être humain **5**, l'insecte excrète des déjections contenant le trypanosome qui vont contaminer l'humain par contact avec une lésion cutanée, des muqueuses (conjonctives, lèvres, bouche) ou par l'ingestion d'aliments consommés crus.

À l'intérieur de l'hôte, les parasites sous forme de trypomastigotes envahissent les cellules où ils se différencient en amastigotes **6** pour se reproduire **7**. Ces amastigotes sortent ensuite de la cellule, passent dans la circulation sanguine et se transforment en trypomastigotes qui peuvent aller infecter de nouvelles cellules **8**. Il faut noter que les formes trypomastigotes circulantes ne se divisent pas (contrairement à *T. brucei*). La réplication n'a lieu qu'après pénétration dans une nouvelle cellule ou ingestion par un nouveau vecteur.

La maladie peut être considérée comme une véritable bombe à retardement qui commence après une à deux semaines d'incubation et se développe en deux phases. La phase aiguë, le plus souvent asymptomatique, peut néanmoins induire des fièvres, des malaises, des céphalées et un nodule cutané appelé « chagome » qui peut apparaître au point d'inoculation. La deuxième phase est la phase chronique qui commence par une période asymptomatique (70 % des formes chroniques) et qui dure de 10 à 30 ans ou parfois toute la vie. Il s'en suit une phase symptomatique (30 % des cas) où sont constatées des complications graves comme des atteintes digestives ou encore une cardiopathie chronique irréversible qui entraînent des risques de mort subite et des insuffisances cardiaques.

1. 2) L'arsenal trypanocide actuel et molécules en développement

1. 2) 1. Thérapies existantes

Actuellement, uniquement deux traitements, tous deux à base de nitrohétérocycles, sont administrés pour soigner la trypanosomiase américaine. Il s'agit du benznidazole (**47**, Figure 37) (Radanil[®]) et du nifurtimox (**48**, Figure 37) (Lampit[®]). Très toxiques, ils présentent de nombreux effets indésirables et doivent donc être administrés sous surveillance médicale. En outre, ils ne sont efficaces que si leur utilisation s'effectue durant la phase aiguë de la maladie.

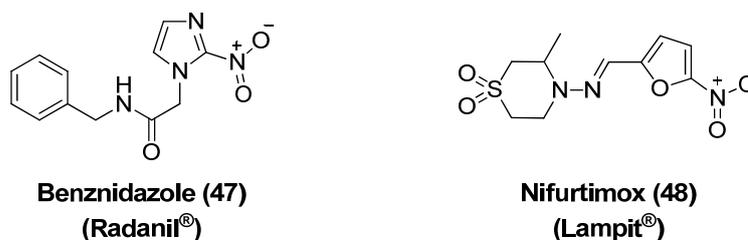


Figure 37 : Traitements de maladie de Chagas

1. 2) 2. Molécules en développement

Deux antifongiques, inhibiteurs de la lanostérol 14 α -déméthylase, le posaconazole⁷¹ (**49**, Figure 38) et l'E1224 (**50**, Figure 38) (prodrogue hydrosoluble du ravuconazole (**51**, Figure 38))¹⁸ se sont montrés particulièrement actifs et sont actuellement en phase II d'essais cliniques pour la maladie de Chagas.⁷² Tous deux peuvent être administrés par voie orale.

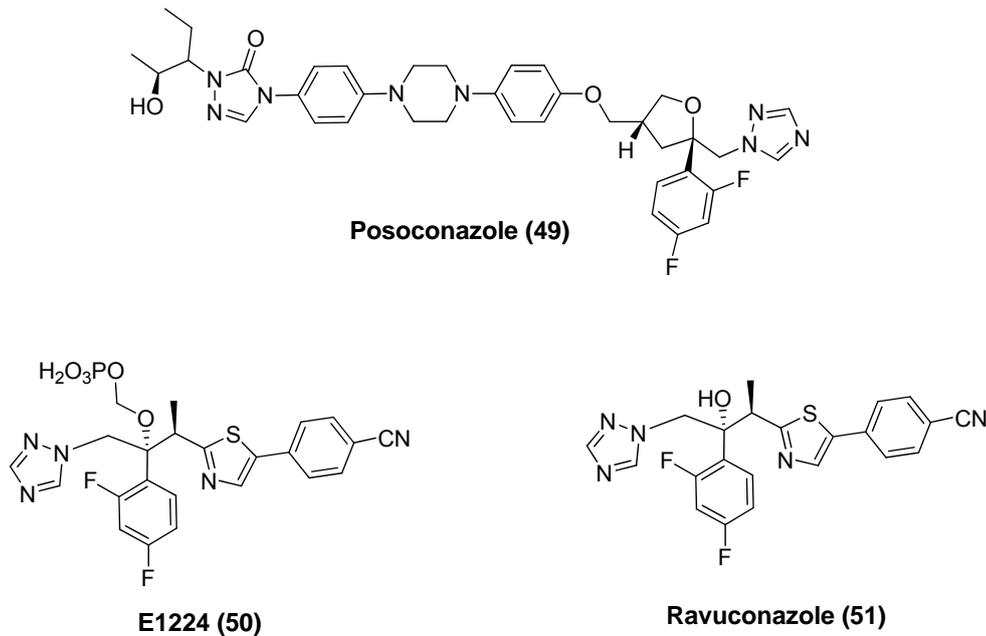


Figure 38 : Structures du posaconazole, d'E1224 et de son précurseur ravuconazole

Par ailleurs, le composé K-777 (**52**, Figure 39) a démontré son efficacité *in vitro* ainsi que *in vivo* chez des rongeurs modèles en phases chronique et aiguë, et est actuellement en développement préclinique. Cette vinylsulfone inhiberait une cystéine protéase essentielle pour la survie de *T. cruzi* (appelée cruzain ou cruzipain).

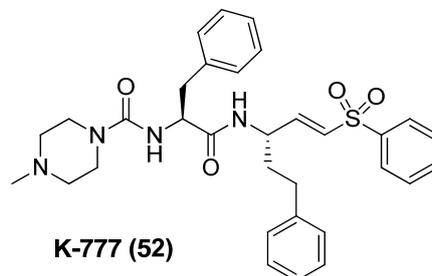


Figure 39 : Molécule trypanocide en développement

⁷¹ Pinazo, M.-J.; Espinosa, G.; Gállego, M.; López-Chejade, P. L.; Urbina, J. A.; Gascón, J. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2010**, *82*, 583-587.

⁷² Buckner, F. S.; Urbina, J. A. *Int. J. Parasitol.: Drugs Drug Resist.* **2012**, *2*, 236-242.

2. La leishmaniose

La leishmaniose est une infection zoonotique principalement rencontrée dans les pays tropicaux et subtropicaux mais également autour du bassin méditerranéen et au Moyen-Orient (Figure 40).

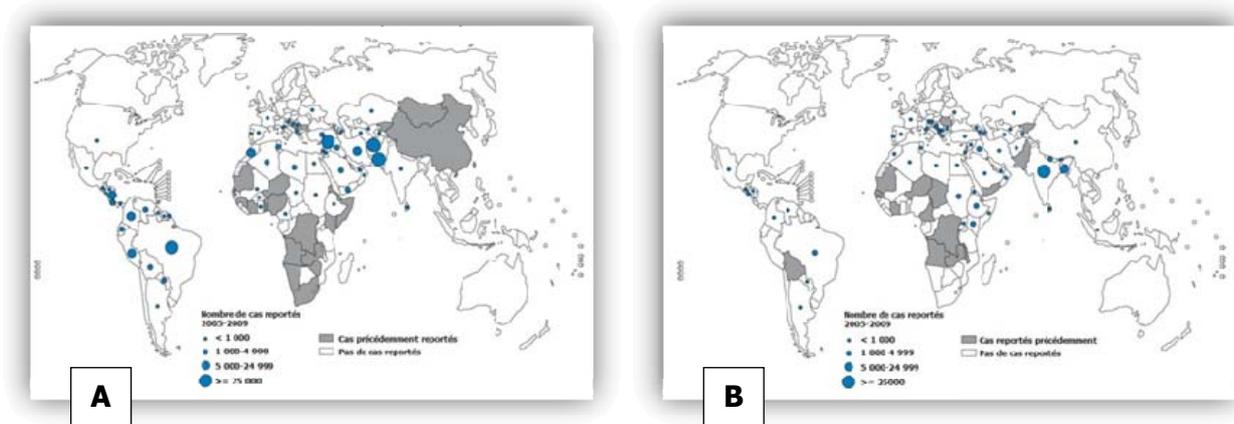


Figure 40 : Répartition spatiale des leishmanioses cutanée (A) et viscérale (B), 2005-2009⁷³

Cette maladie est provoquée par un parasite protozoaire appartenant au genre *Leishmania* dont il existe au moins 17 espèces.⁷⁴ Selon les leishmanies impliquées, trois formes cliniques peuvent être distinguées :

- la leishmaniose cutanée, la plus répandue avec 700 000 à 1,2 million de personnes contaminées.⁷⁵ Plus de 15 espèces différentes de leishmanies sont responsables de cette forme de leishmaniose chez l'humain telles que *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* dans l'hémisphère est et *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. panamensis* et *L. guyanensis* dans l'hémisphère ouest.¹⁸ Elle se caractérise par des lésions cutanées qui laissent des cicatrices parfois importantes ;
- la leishmaniose muco-cutanée, se traduisant par une destruction des muqueuses du visage (bouche, nez, gorge) qui peut s'avérer extrêmement défigurante ;
- la leishmaniose viscérale ou aussi appelée Kala Azar, causée par *L. donovani* et *L. infantum* (appelé *L. chagasi* en Amérique du Sud).¹⁸ Elle touche 200 000 à 400 000 individus.⁷⁵ Se manifestant par des fièvres, une faiblesse généralisée, une anémie ou encore une rate volumineuse, elle représente la forme la plus dangereuse de leishmaniose puisqu'elle est létale en l'absence de traitement.

La transmission du parasite *Leishmania* se fait par l'intermédiaire d'un phlébotome (Figure 41).

⁷³ <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>.

⁷⁴ Monzote, L. *Open Antimicrob. Agents J.* **2009**, *1*, 9-19.

⁷⁵ <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>.



Figure 41 : Phlébotome⁷⁶

2. 1) Le cycle de vie de *Leishmania*

Comme pour les maladies protozoaires précédemment évoquées, le cycle de vie de cet agent infectieux (Figure 42) comporte deux hôtes : un hôte définitif, correspondant à l'être humain qui aura été infecté par la piqûre d'un insecte vecteur ; et un hôte intermédiaire, qui est dans ce cas un phlébotome femelle.

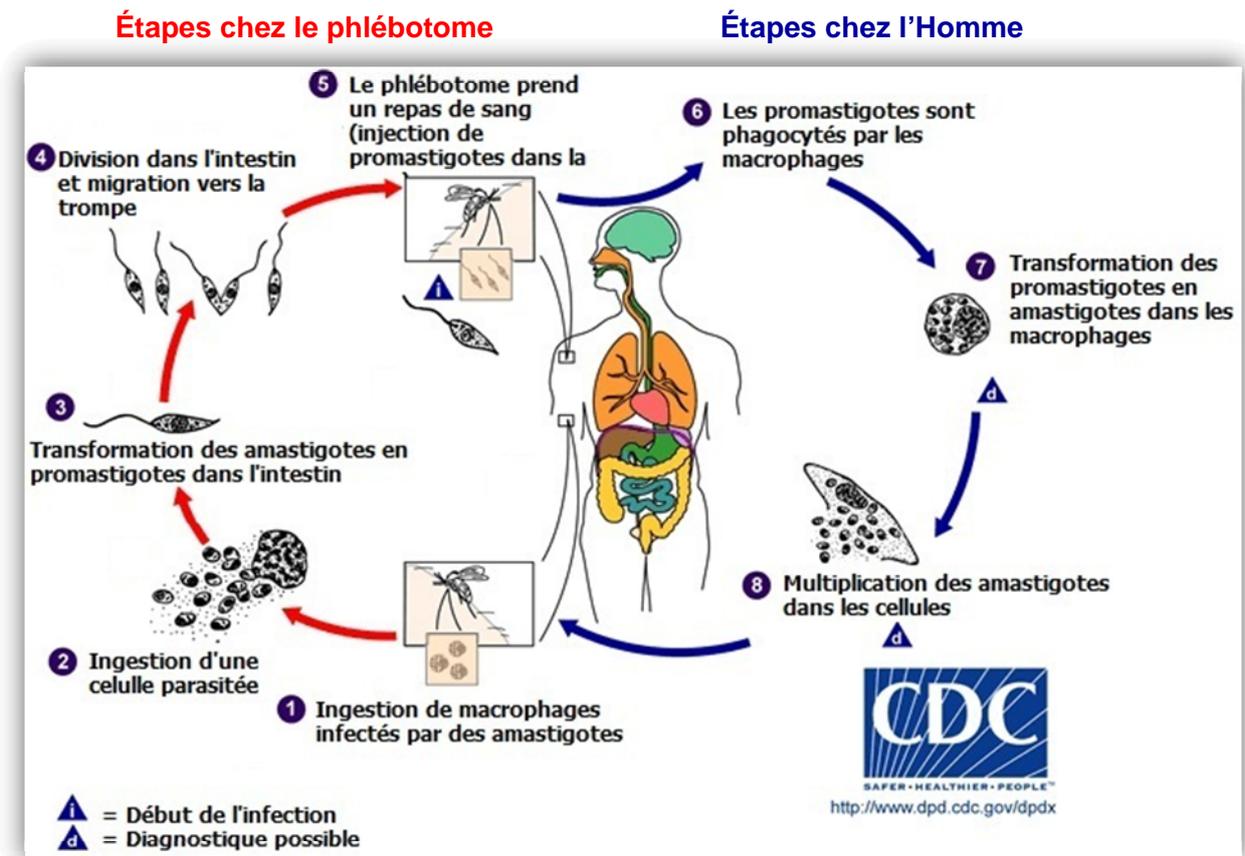


Figure 42 : Cycle de vie des parasites du genre *Leishmania*⁷⁷

⁷⁶ <http://www.eidatlantique.eu/page.php?P=152>.

⁷⁷ http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Leishmaniasis_il.htm.

Le cycle démarre quand, après un repas de sang, le phlébotome ingurgite des macrophages contenant les parasites sous forme d'amastigotes **1**. Après éclatement du macrophage dans l'insecte, les amastigotes sont libérés dans l'intestin **2** où ils se différencient en promastigotes **3**. Ces derniers vont alors se diviser par scissiparité puis vont rejoindre la trompe de l'insecte **4**.

Le phlébotome, lors de la prise d'un repas, injecte les promastigotes dans l'organisme humain **5** où ils vont être phagocytés par les macrophages **6**. À l'intérieur, ils se transforment en amastigotes **7** et se multiplient avant de rejoindre différentes cellules tissulaires **8** selon l'espèce *Leishmania* impliquée.

2. 2) L'arsenal antileishmanien actuel

Pour lutter contre la leishmaniose, divers traitements existent. Le premier, utilisé depuis maintenant 70 ans, fait intervenir des molécules à base d'antimoine telles que l'antimoniote de méglumine (**53**, Figure 43) (Glucantime[®]) ou le stibogluconate de sodium (**54**, Figure 43) (Pentostam[®]).

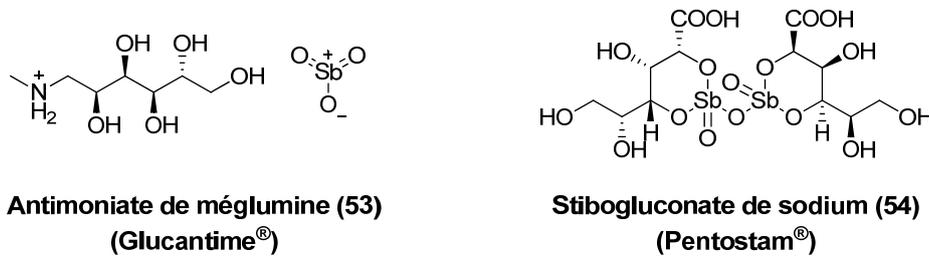


Figure 43 : Traitements des leishmanioses par des molécules à base d'antimoine

Face aux phénomènes de résistance à l'antimoine, rencontrés notamment au nord de l'Inde où ces traitements sont devenus complètement obsolètes, il a fallu trouver d'autres armes thérapeutiques. Ainsi, ont été développées l'amphotéricine B (**55**, Figure 44) (AmBisome[®]) qui présente cependant de nombreux effets secondaires comme l'hypertension, et la miltefosine (**56**, Figure 44) (Impavido[®]).

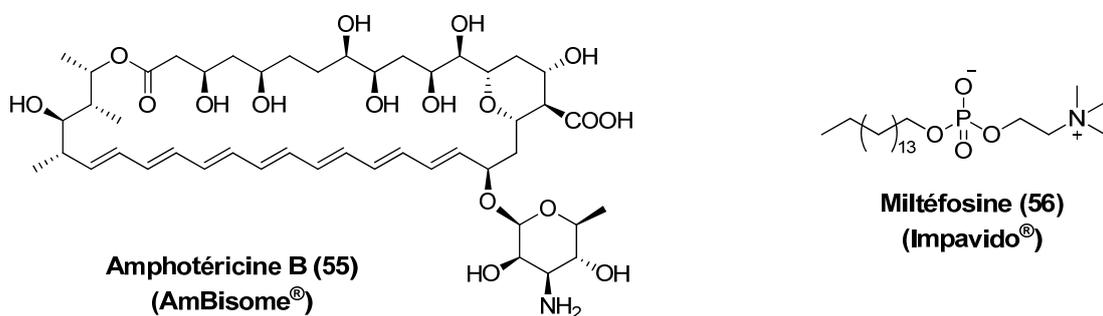


Figure 44 : Traitements plus récents des leishmanioses

Durant ces deux dernières décennies, la recherche sur la leishmaniose a significativement progressé mais malheureusement, aucun candidat ni de nouvelle cible n'ont été identifiés.⁷⁸

⁷⁸ Singh, N.; Kumar, M.; Singh, R. K. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2012**, *5*, 485-497.



Projet de recherche

Le développement de nouveaux agents antiparasitaires constitue la thématique principale de notre laboratoire. Notre étude s'est donc portée sur une molécule naturelle, connue pour présenter une activité antiproliférative de *Trypanosoma brucei*, et dont la synthèse n'a jamais été décrite à ce jour, la cissampeloflavone.

La cissampeloflavone (**57**, Figure 45), nom trivial pour la 5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-7-(4-méthoxyphényl)-6-(2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzoyl)-furano[3,2-*g*]benzopyran-4-one, est un dimère chalcone-flavone extrait d'une plante vénézuélienne, *Cissampelos pareira* (Figure 46) de la famille des Menispermaceae.

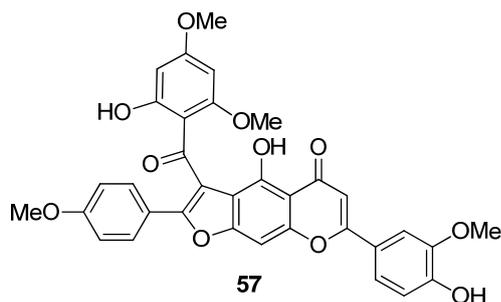


Figure 45 : Structure chimique de la cissampeloflavone 57

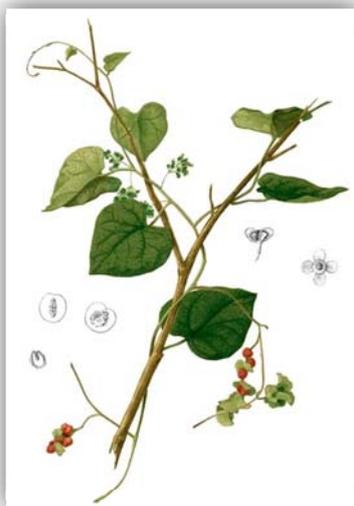


Figure 46 : *Cissampelos pareira*

Cette molécule naturelle présente une bonne activité contre *Trypanosoma cruzi* et *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Les CI_{50} obtenus sur ces deux parasites sont respectivement de 3,4 et 1 μ M. En revanche, une faible activité a été observée contre *Plasmodium falciparum* et *Leishmania donovani* ($CI_{50} > 50 \mu$ M). De plus, le composé possède une faible toxicité sur la lignée cellulaire KB humaine (106 μ g/mL).⁷⁹

⁷⁹ Ramirez, I.; Carabot, A.; Meléndez, P.; Carmona, J.; Jimenez, M.; Patel, A. V.; Crabb, T. A.; Blunden, G.; Cary, P. D.; Croft, S. L.; Costa, M. *Phytochem.* **2003**, *64*, 645-647.

Par ailleurs, des études de modélisation moléculaire ont montré qu'un dérivé **58** (Figure 47) dont la structure est très proche de la cissampeloflavone **57** posséderait une bonne affinité pour une enzyme essentielle à la survie de *Trypanosoma brucei*, intervenant dans des modifications post-traductionnelles, la farnésyle diphosphate synthase (FDPS).⁸⁰ En réalité, les chercheurs pensaient travailler sur la cissampeloflavone et non sur un de ses analogues.

En effet, dans la publication de 2003 de Ramirez,⁸¹ une erreur dans le nom de la molécule a conduit l'équipe de modélisation d'Ogungbe à mener des études sur le composé **58** ne possédant pas de groupement hydroxyle en position 4, que nous appellerons 4-désoxycissampeloflavone (**58**, Figure 47).⁸⁰

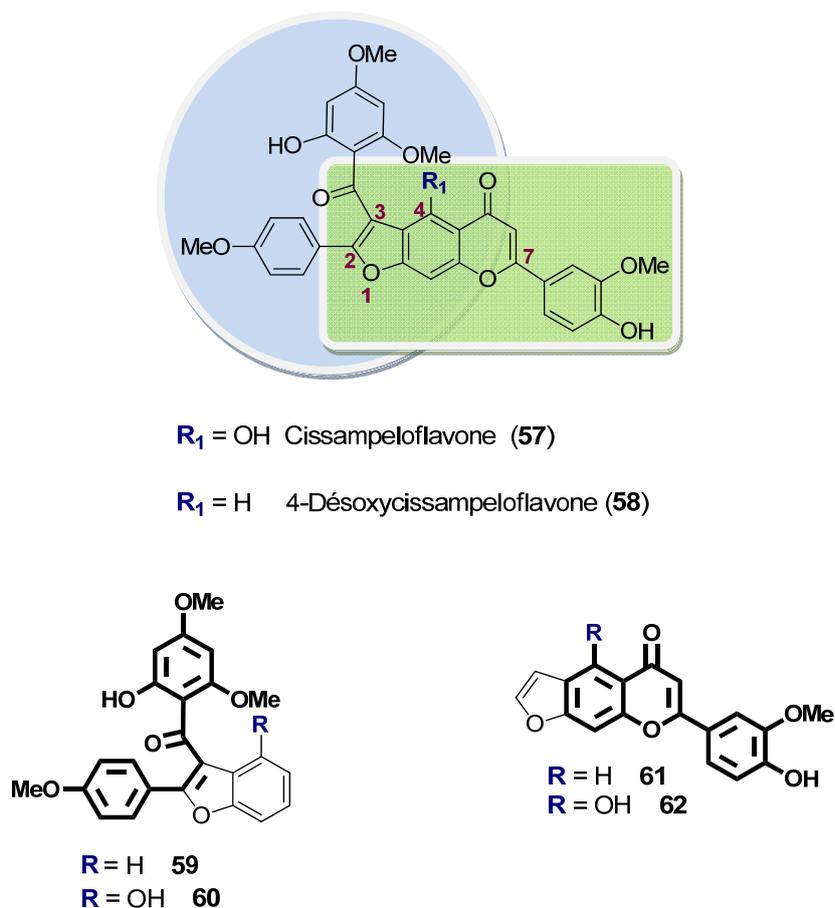


Figure 47 : Structure chimique de la cissampeloflavone 57, 4-désoxycissampeloflavone 58, partie ouest chalcone (59/60) et partie est flavone (61/62)

Ainsi, en raison de la bonne activité antiparasitaire de la cissampeloflavone **57** et de la probable affinité de la 4-désoxycissampeloflavone **58** pour une enzyme indispensable à la survie de *T. brucei*, l'objectif de ce travail de thèse était de réaliser la synthèse totale de ces deux molécules, jamais entreprise à ce jour.

Pour cela, nous nous proposons, dans un premier temps, de mettre au point les voies de synthèse des analogues simplifiés de la cissampeloflavone **57** et de la 4-désoxycissampeloflavone **58**. Ces composés ont pour base commune le noyau benzofurane qui porte soit la partie chalcone (en gras sur les molécules **59** et

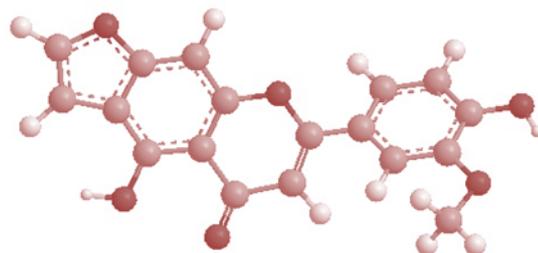
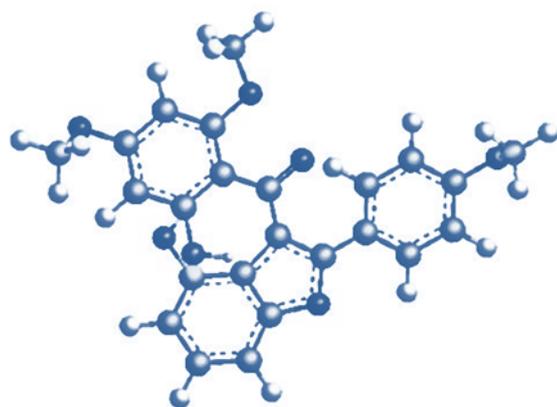
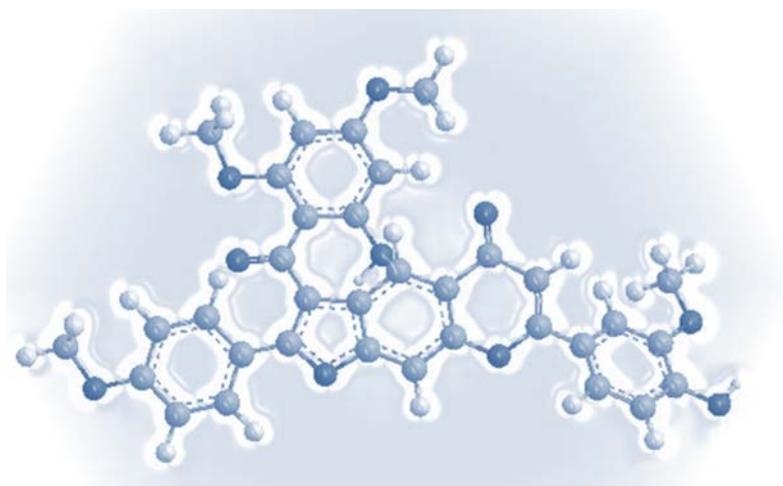
⁸⁰ Ogungbe, I.; Setzer, W. *Molecules* **2009**, *14*, 1513-1536.

⁸¹ Ramirez, I.; Carabot, A.; Meléndez, P.; Carmona, J.; Jimenez, M.; Patel, A. V.; Crabb, T. A.; Blunden, G.; Cary, P. D.; Croft, S. L.; Costa, M. *Phytochem.* **2003**, *64*, 1421-1421.

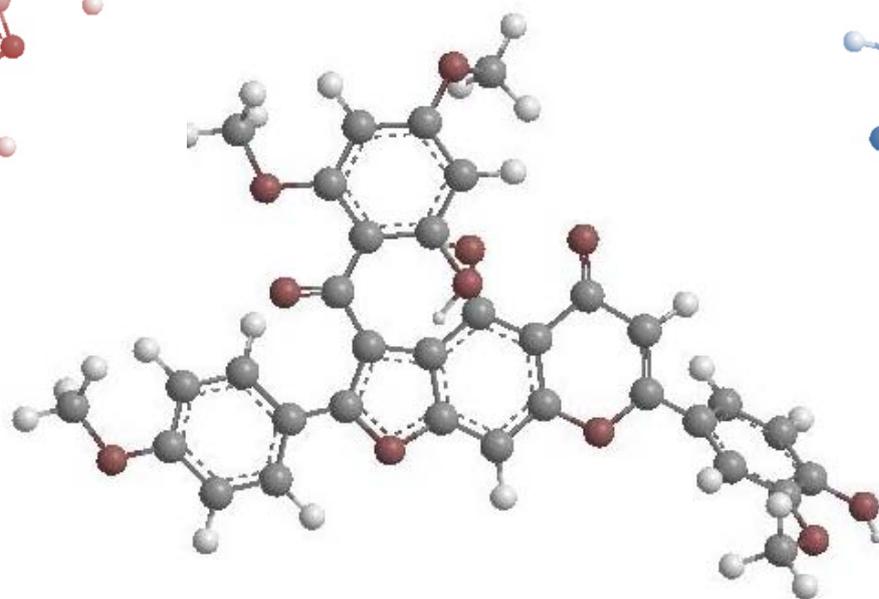
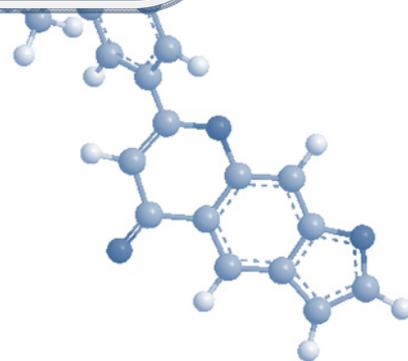
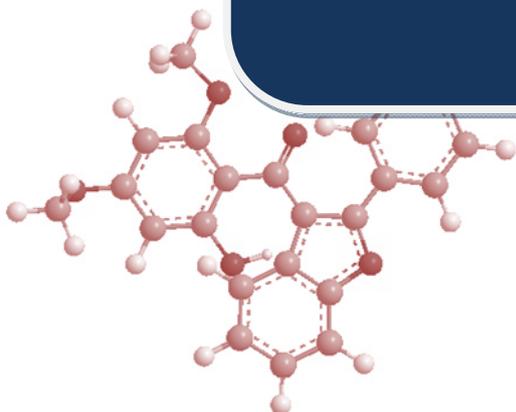
60, Figure 47) soit la partie flavone (en gras sur les molécules **61** et **62**, Figure 47). Ainsi, les analogues simplifiés **59** et **60** de la partie ouest correspondent à des benzofuranes polysubstitués en position 2 et 3, et également en position 4 dans le cas du dérivé **60**. Quant aux analogues simplifiés **61** et **62** de la partie est, il s'agit de furanoflavones.

L'objectif était ensuite de tirer avantage de la mise au point des voies réactionnelles des analogues simplifiés afin d'établir un schéma de synthèse pour la cissampeloflavone **57** et le dérivé **58**.

Une fois obtenues, ces molécules **57** et **58** devaient être évaluées biologiquement, ainsi que leurs dérivés, afin de mener des études RSA et de pouvoir à terme déceler un composé « hit » possédant une activité antiparasitaire intéressante.



Synthèse de la cissampeloflavone et analogues



CHAPITRE I : Rappels bibliographiques

Outre son activité antiparasitaire, la cissampeloflavone **57** nous a intéressés en raison de la singularité de sa structure, rarement rencontrée dans la nature.

En effet, bien que nombre de biflavonoïdes aient été extraits de végétaux,^{82,83,84,85,86} à notre connaissance, seulement cinq autres produits **63** à **67** (Figure 48) possèdent une structure dimérique chalcone-flavone. Ceux-ci ont été isolés d'une même plante originaire du Brésil, *Aristolochia ridicula*, par l'équipe de Lopes dans les années 2000.^{87,88} La ridiculuflavonylchalcone B (**63**, Figure 48) présente notamment une structure très similaire de celle de la cissampeloflavone **57**, seule la substitution en position *para* du groupement benzoyle est modifiée. Les quatre autres molécules **64** à **67**, quant à elles, diffèrent de la cissampeloflavone **57** par leur noyau furanique. Effectivement, l'atome d'oxygène du furane se situe dans leur cas en position *ortho* du groupement hydroxyle alors qu'il est positionné en *méta* dans la molécule **57**.

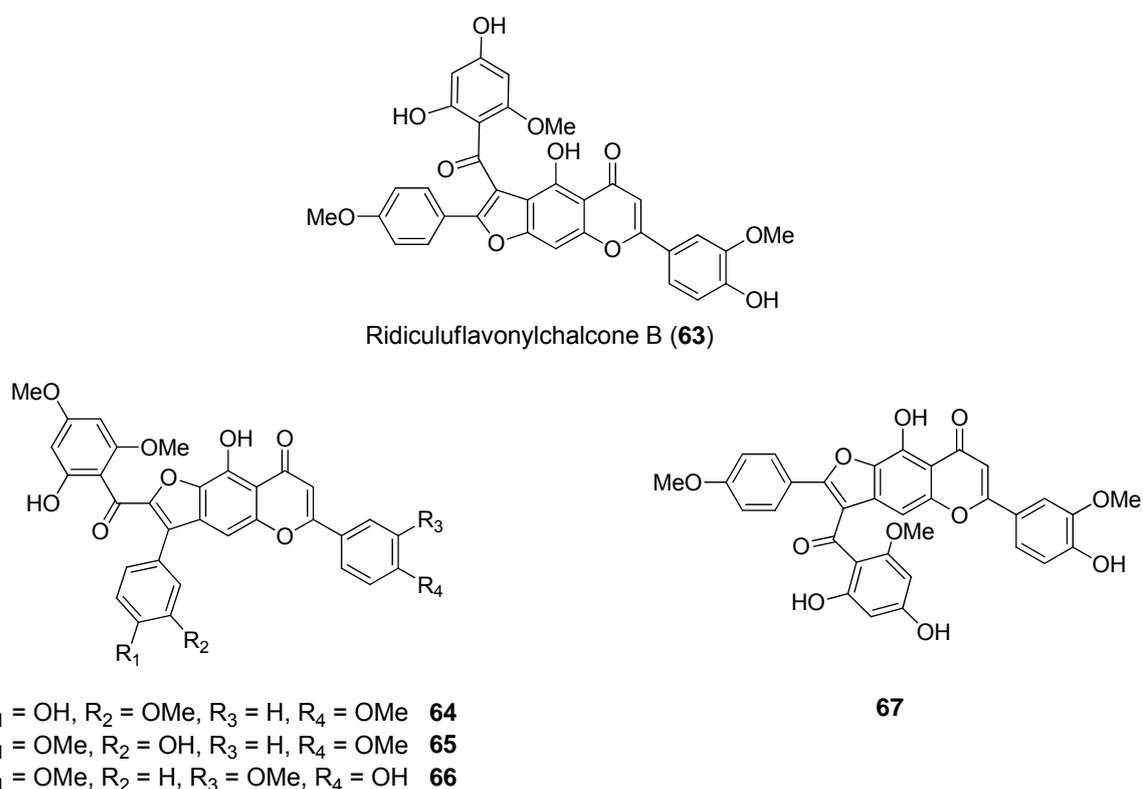


Figure 48 : Autres dimères chalcone-flavone présents dans la nature

⁸² Mayer, R. *Phytochem.* **2004**, *65*, 593-601.

⁸³ Ndongo, J. T.; Shaaban, M.; Mbing, J. N.; Bikobo, D. N.; Atchadé, A. d. T.; Pegnyemb, D. E.; Laatsch, H. *Phytochem.* **2010**, *71*, 1872-1878.

⁸⁴ Mbing, J. N.; Pegnyemb, D. E.; Tih, R. G.; Sondengam, B. L.; Blond, A.; Bodo, B. *Phytochem.* **2003**, *63*, 427-431.

⁸⁵ Taniguchi, M.; Baba, K. *Phytochem.* **1996**, *42*, 1447-1453.

⁸⁶ Pegnyemb, D. E.; Tih, R. G.; Sondengam, B. L.; Blond, A.; Bodo, B. *Phytochem.* **2001**, *57*, 579-582.

⁸⁷ Carneiro, F. J. C.; Boralle, N.; Silva, D. H. S.; Lopes, L. M. X. *Phytochem.* **2000**, *55*, 823-832.

⁸⁸ Machado, M. B.; Lopes, L. M. X. *Phytochem.* **2008**, *69*, 3095-3102.

Deux tétraflavonoïdes **68** et **69** (Figure 49), résultats de l'assemblage de deux dimères chalcone-flavone pour le composé **68** et de dimères biflavone et chalcone-flavone pour le produit **69**, ont également été extraits de *Aristolochia ridicula*.^{88,89}

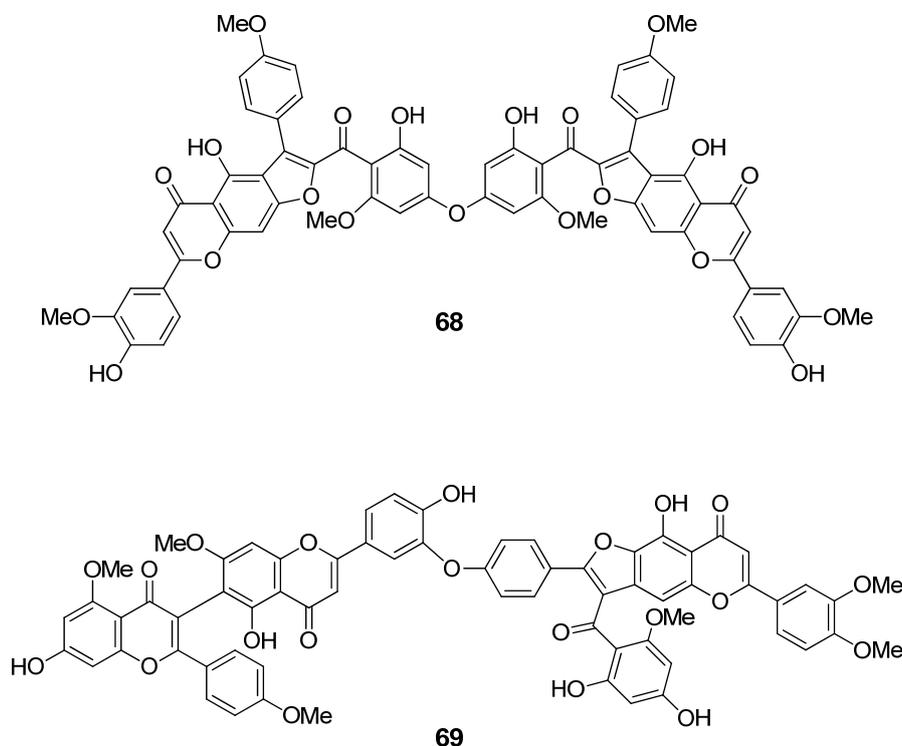


Figure 49 : Tétraflavonoïdes présentant une structure dimérique chalcone-flavone trouvés dans la nature

Comme la cissampeloflavone **57**, ces biflavonoïdes et tétraflavonoïdes disposent d'une base commune, le motif benzofurane, sur lequel reposent une chalcone et une flavone. À ce jour, la synthèse de telles molécules dimériques n'a jamais été décrite dans la littérature.

Notre objectif était donc de réaliser la synthèse totale des molécules **57** et **58** après avoir mis au point la voie réactionnelle accédant à leurs analogues simplifiés **59** à **62**. C'est pourquoi, il était important de mener une étude préliminaire sur la préparation de ces derniers.

Par conséquent, nous nous sommes tout d'abord intéressés au cycle benzo[*b*]furanique (Figure 50) qui constitue la base commune de ces analogues simplifiés, et plus particulièrement aux benzofuranes polysubstitués. Puis, nous nous sommes concentrés sur les méthodes de préparation des flavones.

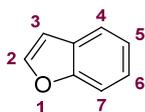


Figure 50 : Structure chimique du benzo[*b*]furane

⁸⁹ Machado, M. B.; Lopes, L. M. X. *Phytochem.* **2005**, *66*, 669-674.

1. Préparations de benzofuranes polysubstitués

Pour alléger l'écriture de ce manuscrit, le [b] de benzo[b]furane sera systématiquement omis.

Les parties ouest **59** et **60** de la cissampeloflavone et 4-déoxycissampeloflavone (Figure 47) correspondent à un cycle benzofuranique portant un motif chalcone, autrement dit, à un benzofurane polysubstitué (Figure 51).

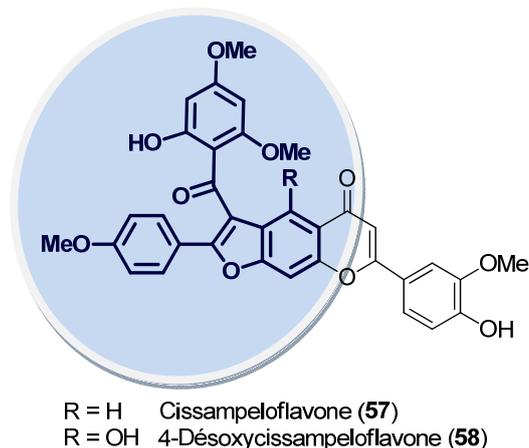


Figure 51 : Structure de la cissampeloflavone 57 et de la 4-déoxycissampeloflavone 58 dont le fragment ouest correspond à un benzofurane polysubstitué

C'est pourquoi, parmi les multiples méthodes existantes permettant d'accéder facilement à des dérivés benzofuranes, seules les stratégies conduisant à la synthèse de benzofuranes mono- ou polysubstitués présentant des structures proches de celles de nos dérivés seront ici développées.

Depuis sa première synthèse réalisée par Perkin en 1870,^{90,91} le benzofurane (Figure 50) a fait l'objet de nombreuses publications. En effet, le cycle benzofuranique est un motif très répandu dans la nature et dans les produits synthétiques. Les benzofuranes sont connus pour posséder des propriétés biologiques diverses telles qu'anti-inflammatoires,^{92,93} antifongiques,^{94,95} antimicrobiennes⁹⁶ ou encore contre la vasoconstriction.⁹⁷

⁹⁰ Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1870**, 23, 368-371.

⁹¹ Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1871**, 24, 37-55.

⁹² El-Diwani, H.; Nakkady, S.; El-Shabrawy, O.; Gohar, A. K.; Hishmat, O. *Arch. Pharm. Res.* **1988**, 11, 41-44.

⁹³ Ragab, F. A. E.-F.; Eid, N. M.; Hassan, G. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 110-120.

⁹⁴ Masubuchi, M.; Ebiike, H.; Kawasaki, K.-i.; Sogabe, S.; Morikami, K.; Shiratori, Y.; Tsujii, S.; Fujii, T.; Sakata, K.; Hayase, M.; Shindoh, H.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4463-4478.

⁹⁵ Ryu, C.-K.; Song, A. L.; Lee, J. Y.; Hong, J. A.; Yoon, J. H.; Kim, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6777-6780.

⁹⁶ Abdel-Wahab, B. F.; Abdel-Aziz, H. A.; Ahmed, E. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2632-2635.

⁹⁷ Kalttenbronn, J. S.; Quin Iii, J.; Reisdorph, B. R.; Klutchko, S.; Reynolds, E. E.; Welch, K. M.; Flynn, M. A.; Doherty, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 425-431.

1. 1) Synthèse de benzofuranes substitués en position 2

Différentes voies d'accès aux benzofuranes substitués en position 2 ont été décrites dans la littérature.

Les équipes de Larock⁹⁸ en 2005 et d'Alami⁹⁹ en 2009 ont notamment choisi l'aryle éthylnique substitué en position *ortho* comme substrat de départ, aisément obtenu à partir d'un dérivé iodoanisole *via* une réaction de couplage de Sonogashira.

D'une part, Yue *et al.* proposent l'obtention du benzofurane par réaction de couplage catalysé par le système palladium/cuivre suivie d'une cyclisation électrophile avec d'excellents rendements (67 % à rendement quantitatif) (**Méthode A**, Schéma 4).⁹⁸

D'autre part, une méthode rapide et efficace suggérée par Jacubert *et al.* consiste en la cyclisation de l'aryle alcyinique méthoxylé en position *ortho* par action de l'acide *p*-toluène sulfonique sous irradiation micro-ondes (**Méthode B**, Schéma 4).

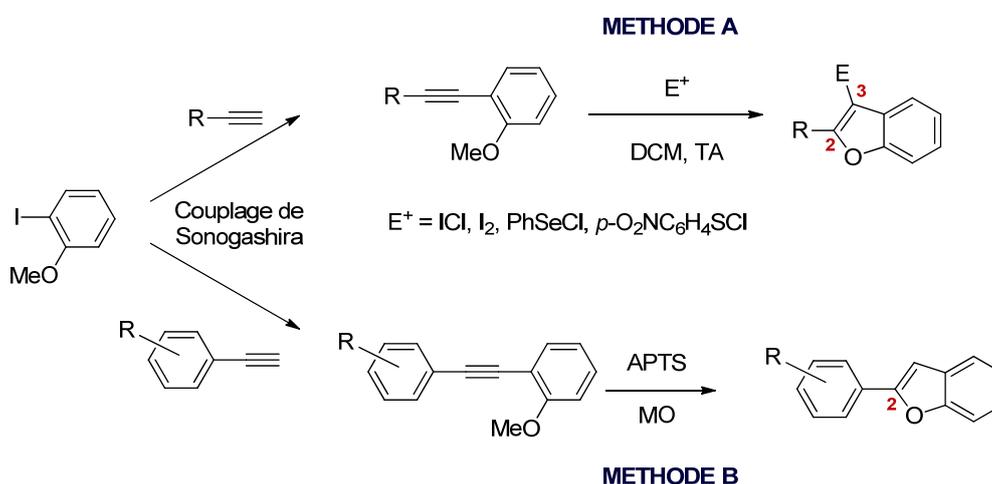


Schéma 4 : Deux méthodes d'obtention de benzofurane à partir d'un dérivé iodoanisole

Pour expliquer le mécanisme de formation du benzofurane par la méthode B, l'équipe d'Alami a réalisé la cyclisation avec de l'éthanol deutéré afin de mettre en évidence l'échange du proton du solvant avec l'APTS (Schéma 5).⁹⁹

Ainsi, la réaction débiterait par un échange de deutérium entre l'éthanol deutéré et l'APTS suivi d'une activation du deutérium acide de la triple liaison. Une cyclisation *5-endo-dig* régiosélective engageant le substituant méthoxyle en position *ortho* conduirait à l'espèce oxonium. Enfin, ce dernier serait attaqué par le solvant nucléophile pour former le benzofurane deutéré en position 3.

⁹⁸ Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.

⁹⁹ Jacubert, M.; Hamze, A.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3588-3592.

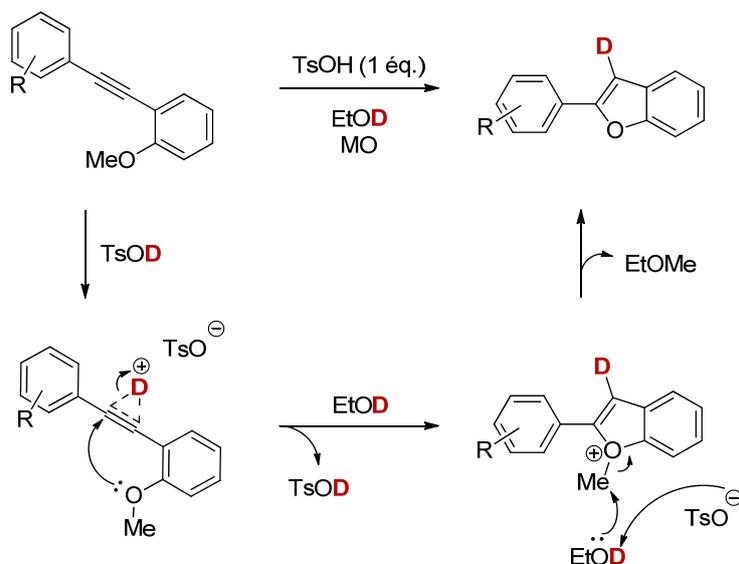


Schéma 5 : Mécanisme proposé par Jacubert et *al.* pour la formation de benzofuranes substitués en position 2 ⁹⁹

Arcadi *et al.* ont développé, quelques années plus tard, une réaction *domino* de couplage de Sonogashira suivie d'une cyclisation *endo-dig* permettant d'obtenir, à partir d'un dérivé phénolique et d'un alcyne terminal, un benzofurane trisubstitué en positions 2, 5 et 7 (Schéma 6).¹⁰⁰ Il est alors ensuite possible de fonctionnaliser celui-ci en position 7 par un couplage de Suzuki-Miyaura.¹⁰¹

Le fait qu'une seule réaction suffise ici pour obtenir des benzofuranes à partir d'iodophénols constitue un net avantage par rapport aux deux précédentes méthodes décrites par les équipes de Larock et d'Alami.

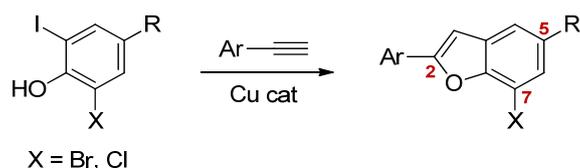


Schéma 6 : Réaction *domino* de couplage de Sonogashira/cyclisation *endo-dig*

Néanmoins, cette dernière réaction *domino* de couplage de Sonogashira/cyclisation nécessite d'introduire un halogénure en position *ortho* d'un phénol.

Une méthode alternative suggérée par Geary *et al.* propose d'accéder à des benzofuranes substitués en position 2 directement à partir de phénols (Schéma 7).¹⁰² Celle-ci comprend une réaction *one-pot* de couplage de Suzuki-Miyaura suivie d'une arylation directe intramoléculaire entre un intermédiaire éther de (*E*)-1,2-dichlorovinyle et un acide organoboronique.

¹⁰⁰ Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5149-5152.

¹⁰¹ Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Marinelli, F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1857-1871.

¹⁰² Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5478-5481.

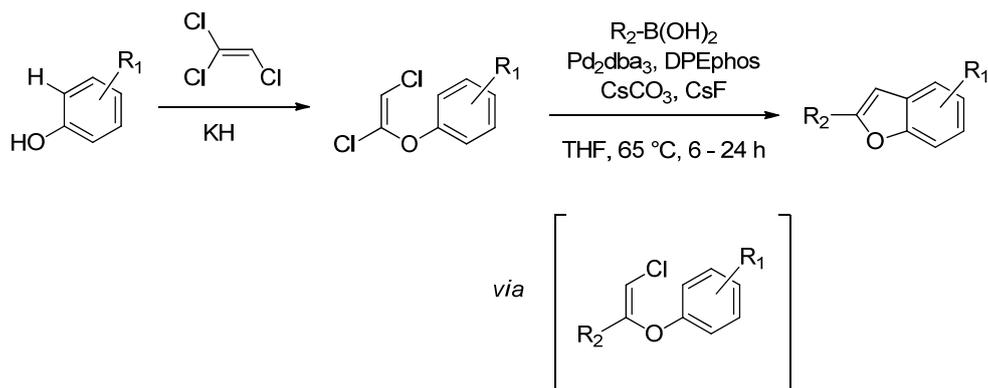


Schéma 7 : Préparation de benzofuranes substitués en position 2 par la méthode développée par Geary *et al.*¹⁰²

De manière similaire, l'équipe de Wang s'est plus récemment concentrée sur une réaction *one-pot* séquentielle basée sur l'addition suivie de la fonctionnalisation de la liaison C-H par catalyse au palladium de bromoalcynes sur des phénols.¹⁰³ Le produit intermédiaire (*Z*)-2-bromovinylphényl éther subit une réaction de cyclisation intramoléculaire pour fournir le benzofurane substitué en position 2 avec de bons rendements (60 - 90 %) (Schéma 8). Plus rapide que la précédente méthode proposée par Geary *et al.*, cette réaction se réalise en une seule étape directement à partir de substrats phénoliques mais requiert néanmoins la préparation au préalable de l'alcyne bromé.

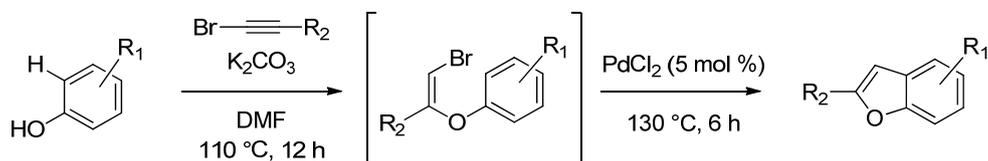


Schéma 8 : Réaction *one-pot* développée par Wang *et al.* permettant d'obtenir le benzofurane substitué en position 2 à partir du phénol¹⁰³

Le mécanisme de cette réaction *one-pot* a été suggéré par Wang *et al.* (Schéma 9).¹⁰³ Ainsi, une réaction d'addition nucléophile intermoléculaire du phénol sur l'alcyne bromé en présence de K₂CO₃ se déroulerait probablement dans un premier temps afin d'obtenir, avec une excellente régio- et stéréosélectivité, l'intermédiaire (*Z*)-2-bromovinylphényl éther **A**. Ce dernier réagirait ensuite avec le palladium (0) issu de PdCl₂ pour former l'intermédiaire **B**. Puis, une réaction de palladation électrophile aromatique intramoléculaire conduirait, *via* une activation de la liaison C-H de l'aromatique,¹⁰⁴ à l'intermédiaire **C** et à la libération de bromure d'hydrogène. Enfin, une élimination

¹⁰³ Wang, S.; Li, P.; Yu, L.; Wang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5968-5971.

¹⁰⁴ Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633-639.

réductrice permettrait d'obtenir le benzofurane substitué en position 2 et de régénérer le palladium (0) nécessaire au cycle catalytique.

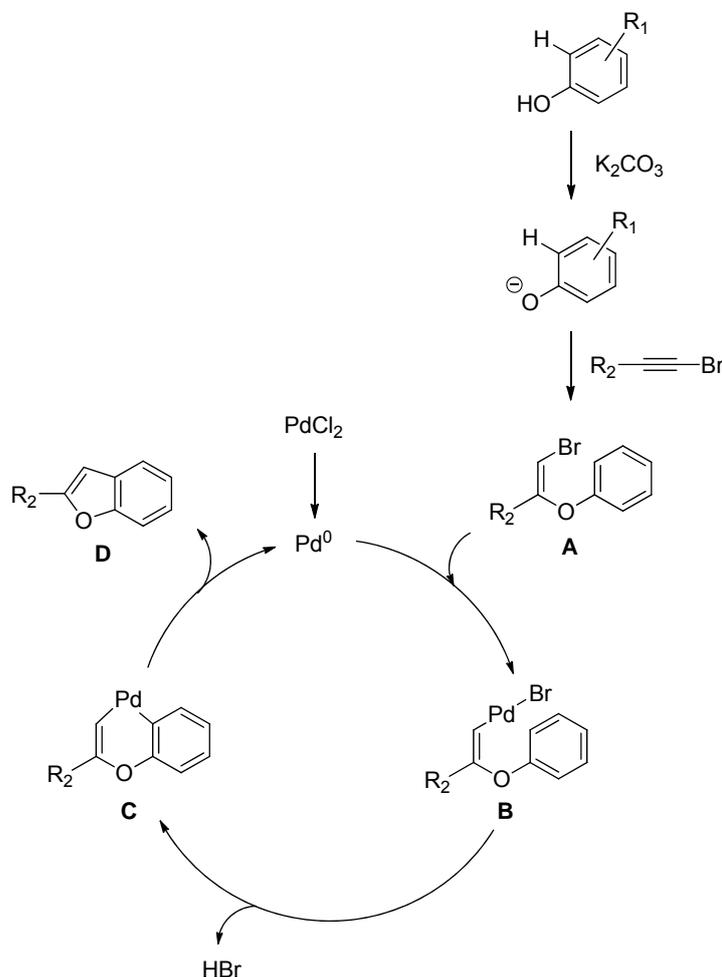


Schéma 9 : Mécanisme de formation de benzofuranes substitués en position 2 par la méthode décrite par Wang *et al.*¹⁰³

1. 2) Synthèse de benzofuranes acylés en position 3

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la préparation de benzofuranes substitués en position 2 et *C*-acylés en position 3.

Ainsi, Arcadi *et al.*¹⁰⁵ en 1996 puis Hu *et al.*¹⁰⁶ en 2002 suggèrent la formation directe de ces benzofuranes substitués en position 2 et acylés en position 3 par cyclisation carbonoylante d'*ortho*-éthynylphénols catalysée au palladium. La modulation des positions de ces composés est par cette méthode facilement réalisable.

¹⁰⁵ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280-9288.

¹⁰⁶ Hu, Y.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Fathi, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2365-2368.

L'équipe d'Arcadi et de Cacchi emploie le triflate de vinyle afin d'obtenir majoritairement des produits benzofuranes substitués en position 2 et *C*-acylés en position 3 avec des rendements moyens (20 à 64 %) (**Méthode A**, Schéma 10).¹⁰⁵ Dans ces conditions, l'utilisation d'halogénures d'aryle mène majoritairement à la formation d'un produit estérifié non désiré, la fonction alcool du phénol réagissant avec l'intermédiaire acylpalladium. En revanche, Hu *et al.* obtiennent à partir d'un halogénure d'aryle le produit *C*-acylé en position 3 avec de bons rendements atteignant 90 % (**Méthode B**, Schéma 10), selon le mécanisme proposé dans le Schéma 11.¹⁰⁶

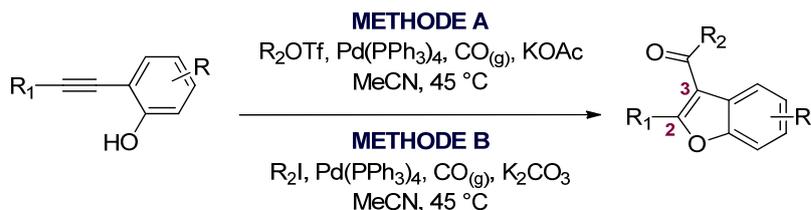


Schéma 10 : Deux méthodes d'obtention de benzofuranes substitués en position 2 et 3 à partir d'alcynes phénoliques

Dans un premier temps, il est suggéré que l'espèce d'acylpalladium **A** se coordine à la triple liaison de l'alcyne générant le complexe **B**. L'addition nucléophile de l'oxygène phénolique sur l'alcyne **B** formerait l'intermédiaire **C**. L'élimination réductrice permettrait ensuite d'obtenir le 3-*C*-acylbenzofurane **D** et régénère le palladium (0). Il s'ensuivrait une insertion de CO et d'halogénure (ou de triflate) d'aryle et une réoxydation en palladium (II).

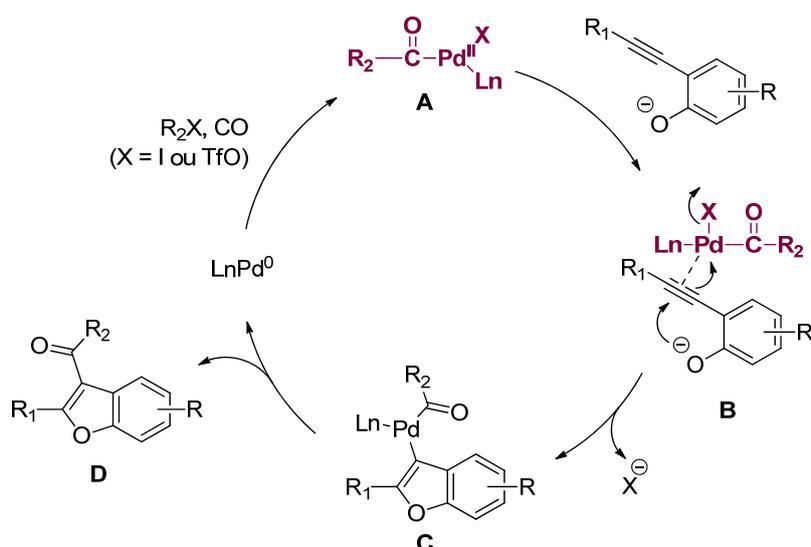


Schéma 11 : Formation du complexe de palladium cationique permettant la formation du benzofurane substitué en position 2 et *C*-acylé en position 3¹⁰⁶

Cependant, si le phénol éthylnique n'est pas substitué, la coordination du complexe **A** à la triple liaison échoue. La réaction conduit alors préférentiellement au produit estérifié **E** et au benzofurane **F** monosubstitué en position 2 (Schéma 12).

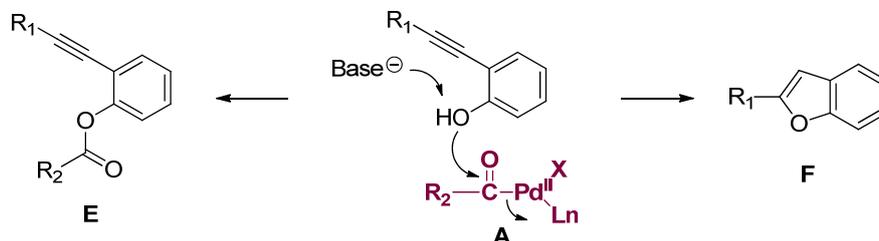


Schéma 12 : Mécanisme proposé pour accéder au produit estérifié et au benzofurane substitué en position 2 à partir d'un phénol éthylnique non substitué¹⁰⁶

Afin d'obtenir le composé acylé en position 3 à partir de substrats non substitués, l'espèce acylpalladium doit être cationique ou stériquement moins encombrée pour favoriser la coordination du complexe catalytique **A** au phénol éthylnique. C'est pourquoi, les auteurs ont généré un complexe catalytique cationique **B** à partir de l'espèce acylpalladium **A** et de tétrafluoroborate d'argent (Schéma 13).¹⁰⁶ Ce complexe **B** posséderait un centre métallique cationique à caractère d'acide de Lewis. Ainsi, il aurait tendance à se coordiner à la triple liaison pour former le complexe **C** conduisant au benzofurane substitué en position 2 et C-acylé en position 3.

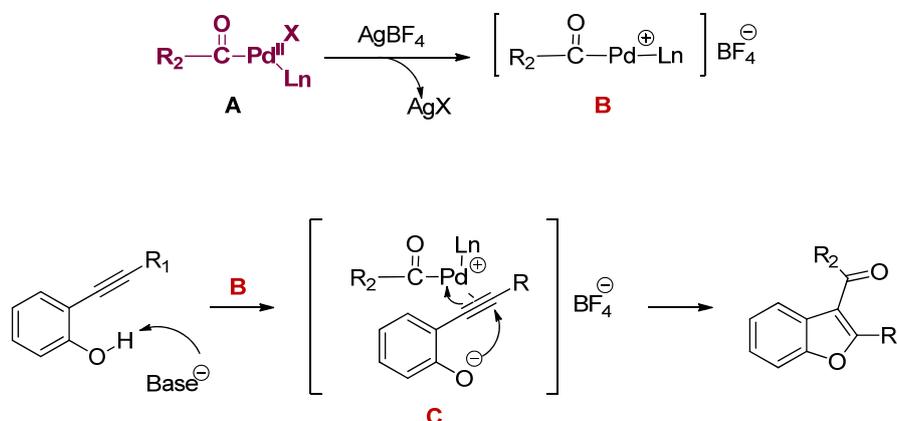


Schéma 13 : Formation du complexe de palladium cationique permettant la formation du benzofurane C-acylé en position 3 à partir de phénol éthylnique non substitué¹⁰⁶

Une voie alternative, plus rapide, a été proposée par Chaplin *et al.*¹⁰⁷ Celle-ci implique une réaction de couplage *one-pot* initiée par une déprotonation d'un mélange d'*ortho*-iodophénol et d'un alcyne terminal par du chlorure de méthylmagnésium permettant l'obtention du benzofurane disubstitué en positions 2 et 3 (Schéma 14). En présence de monoxyde de carbone, cette même réaction conduit au benzofurane substitué acylé en position 3.

¹⁰⁷ Chaplin, J. H.; Flynn, B. L. *Chem. Commun.* **2001**, 1594-1595.

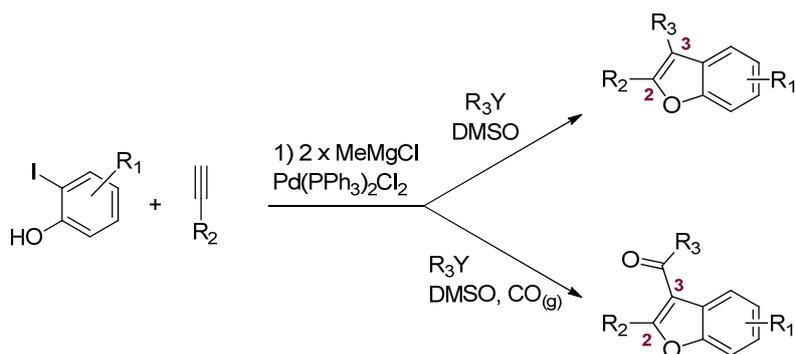


Schéma 14 : Formation de benzofuranes polysubstitués en présence de MeMgCl

Cette réaction débiterait par une déprotonation du mélange de l'*ortho*-iodophénol et de l'alcène terminal avec MeMgCl conduisant à la formation respectivement du phénolate de magnésium et de l'éthynylmagnésium correspondants. L'addition du catalyseur ainsi que le chauffage mèneraient à l'intermédiaire **A** (Schéma 15). La dilution avec du DMSO, l'ajout d'un partenaire de couplage R₃-I ainsi qu'une source de monoxyde de carbone disponible permettraient la cyclisation et l'acylation en position 3 du benzofurane substitué en position 2 *via* l'intermédiaire **B**.¹⁰⁷

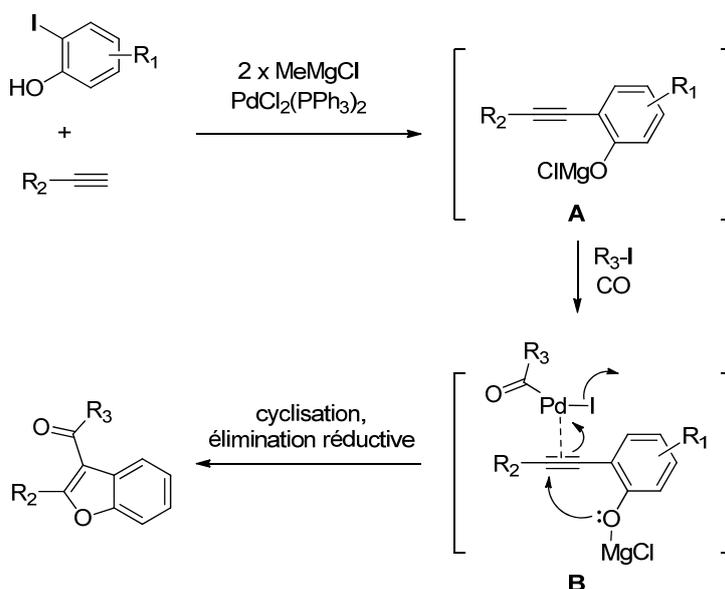


Schéma 15 : Mécanisme de formation des benzofuranes disubstitués par utilisation de MeMgCl¹⁰⁷

Ces méthodes possèdent l'avantage d'accéder à des benzofuranes substitués en position 2 et *C*-acylés en position 3 de manière très rapide puisqu'elles impliquent une réaction *one-pot* de cyclisation/acylation.

2. Préparations de flavonoïdes

Les " parties flavones " **61** et **62** de la cissampeloflavone et 4-désoxycissampeloflavone correspondent à une furanoflavone (Figure 52). Il s'agit en réalité d'un dérivé flavonoïde présentant un motif benzofurane.

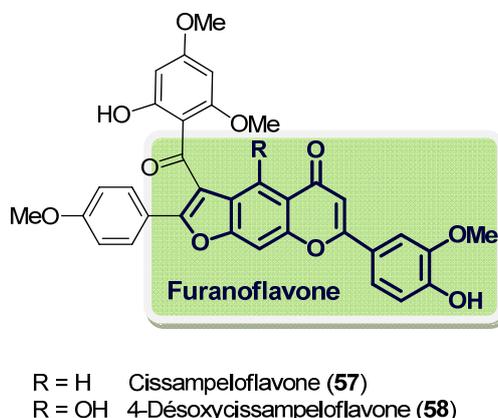


Figure 52 : Structure de la cissampeloflavone 57 et de la 4-désoxycissampeloflavone 58 dont le fragment est correspond à une furanoflavone

Afin de construire ce fragment flavonique des molécules **57** et **58**, il est nécessaire de s'intéresser à la chimie des flavonoïdes.

2. 1) Structure et activités biologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires très répandus dans le règne végétal.¹⁰⁸ Il s'agit de composés aromatiques polysubstitués appartenant à la famille des polyphénols.

La structure des flavonoïdes s'organise autour d'un squelette 1,3-diphénylpropane C6-C3-C6 (Figure 53) où 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.

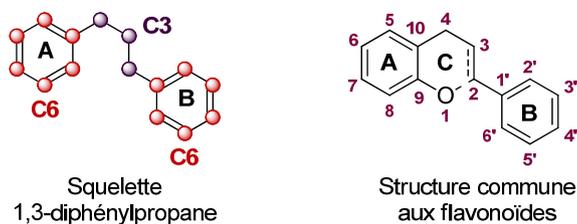


Figure 53 : Structure des flavonoïdes

¹⁰⁸ Cushnie, T. P. T.; Lamb, A. J. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2005**, *26*, 343-356.

Les propriétés biologiques des flavonoïdes, nombreuses et variées, en font des cibles intéressantes d'un point de vue thérapeutique. En effet, elles possèdent des effets anti-inflammatoires,¹⁰⁹ antioxydants,¹¹⁰ antifongiques,¹¹¹ antimicrobiens,¹⁰⁸ antiprolifératifs de cellules cancéreuses,¹¹² ou encore antiangiogéniques.¹¹³ De plus, leur ingestion ne présente pas ou très peu de toxicité.¹¹⁴

Les principales structures des flavonoïdes auxquelles nous nous sommes intéressés sont la chalcone, la flavanone et la flavone (Figure 54).

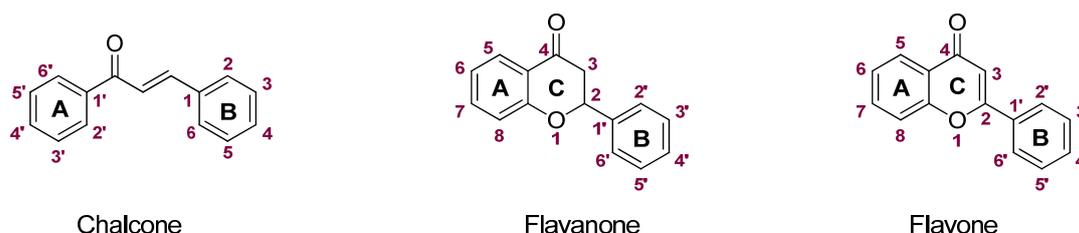


Figure 54 : Structure chimique d'une chalcone, flavanone et flavone

2. 2) Préparation des flavonoïdes

2. 2) 1. Synthèse des chalcones

Les chalcones, intermédiaires importants dans la synthèse de flavonoïdes, sont obtenues par condensation aldolique sous catalyse acide ou, de préférence, basique de 2-hydroxyacétophénone avec des benzaldéhydes substitués. Seul l'isomère *trans* est alors obtenu.¹¹⁵

2. 2) 2. Synthèse des flavanones

Les flavanones sont obtenues par cyclisation de chalcones catalysée par une base ou un acide. Lorsque les conditions sont acides, la cyclisation des chalcones en flavanones est favorisée. Néanmoins, la réaction peut être inhibée par la présence d'un groupement OH libre en position 4 de la chalcone. En milieu basique protique, la position de l'équilibre chalcone-flavanone varie beaucoup avec la nature des substituants, de la base utilisée et des concentrations des réactifs.¹¹⁵

¹⁰⁹ Kim, H. P.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S. *J. Pharmacol. Sci.* **2004**, *96*, 229-245.

¹¹⁰ Peng, Z. F.; Strack, D.; Baumert, A.; Subramaniam, R.; Goh, N. K.; Chia, T. F.; Ngim Tan, S.; Chia, L. S. *Phytochem.* **2003**, *62*, 219-228.

¹¹¹ Galeotti, F.; Barile, E.; Curir, P.; Dolci, M.; Lanzotti, V. *Phytochem. Lett.* **2008**, *1*, 44-48.

¹¹² Kuntz, S.; Wenzel, U.; Daniel, H. *Eur. J. Nutr.* **1999**, *38*, 133-142.

¹¹³ Jiang, C.; Agarwal, R.; Lü, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *276*, 371-378.

¹¹⁴ Bent H, H. *Pharmacol. Therapeut.* **2002**, *96*, 67-202.

¹¹⁵ Richardson, P. M. *The flavonoids: Advances in research. Edited by J. B. Harborne and T. J. Mabry*; Springer-Verlag, **1984**; Vol. 36.

2. 2) 3. Synthèse des flavones

Un grand nombre de méthodes permettent d'accéder aux flavones. Cependant, nous avons choisi de n'en développer qu'une partie jugée intéressante dans le cadre de nos travaux.

▪ Cyclisation de chalcones par l'emploi de diiode

La cyclisation oxydative de la chalcone par action du diiode en flavone est une méthode couramment employée (Schéma 16).¹¹⁶ Elle est généralement réalisée à 130 °C dans le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde avec de bons rendements. Cependant, la synthèse de la chalcone de départ est lente et nécessite parfois plusieurs jours pour obtenir une conversion totale.¹¹⁷

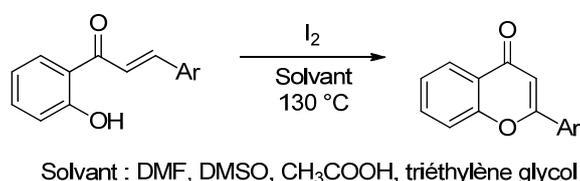


Schéma 16 : Formation d'un dérivé flavone par cyclisation de la chalcone

Bien que le mécanisme de cette réaction reste encore à éclaircir, Miyake *et al.* suggèrent qu'initialement, le diiode réagirait sur l'énone pour donner l'intermédiaire **A**.¹¹⁶ Puis, la β -élimination de HI conduirait au composé **B** suivie d'une addition conjuguée du groupement hydroxyle (**A** \rightarrow **B** \rightarrow **C**), ou un remplacement de l'iode en position β par le groupement aryloxy (**A** \rightarrow **C**) afin d'accéder au produit **C**. La β -élimination de HI permettrait la formation de la flavone.

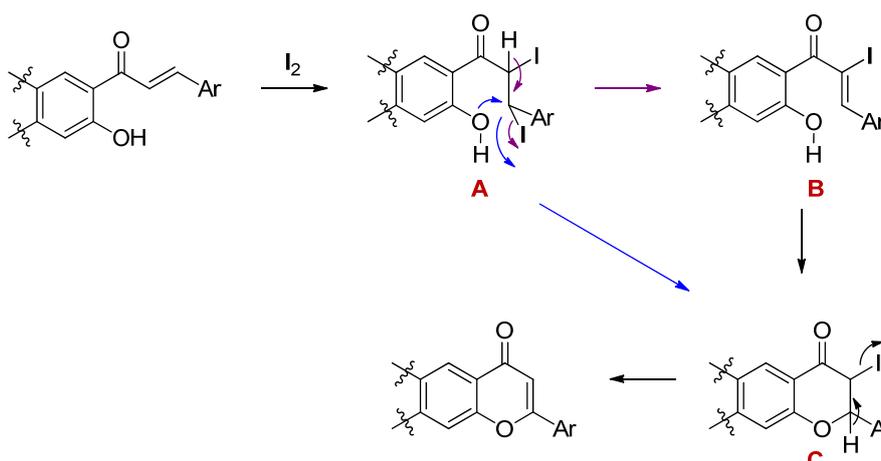


Schéma 17 : Mécanisme proposé pour la cyclisation de la chalcone en flavone en présence de I₂¹¹⁶

¹¹⁶ Miyake, H.; Takizawa, E.; Sasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 835-836.

¹¹⁷ Zhao, L.-M.; Jin, H.-S.; Sun, L.-P.; Piao, H.-R.; Quan, Z.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5027-5029.

▪ **Déshydrogénation de flavanones**

Une réaction de déshydrogénation des flavanones permet d'obtenir les flavones correspondantes (Schéma 18). Les méthodes les plus couramment citées dans la littérature emploient le dioxyde de sélénium¹¹⁸ mais aussi l'acétate de thallium (III)¹¹⁹ ou encore le tribromo-2-pyrrolidone.¹²⁰

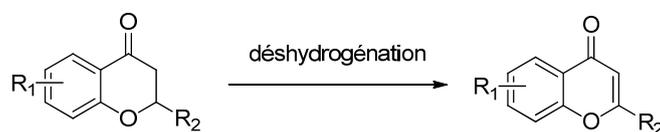


Schéma 18 : Réaction de déshydrogénation des flavanones

Le mécanisme de déshydrogénation par l'acétate de thallium (III) proposé par Singh *et al.* débuterait par une attaque électrophile de $Tl(OAc)_3$ sur la forme énol de la flavanone **B** engendrant la formation de l'intermédiaire **C** (Schéma 19).¹¹⁹ Le clivage de la liaison carbone-thallium avec la perte concomitante d'un proton résulterait en l'obtention de la flavone **D**.

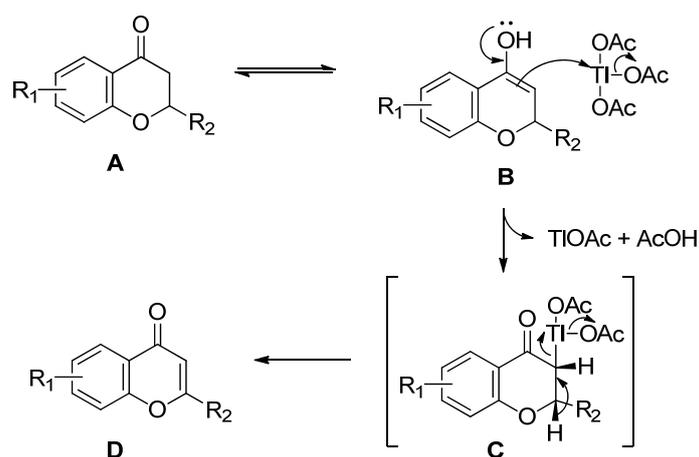


Schéma 19 : Mécanisme proposé pour la déshydrogénation par $Th(OAc)_3$ ¹¹⁹

▪ **Réarrangement de Baker-Venkataraman et condensation d'Allan-Robinson**

Des réactions plus anciennes mais tout aussi efficaces telles que le réarrangement de Baker-Venkataraman ou la condensation d'Allan-Robinson sont encore largement utilisées et étudiées de nos jours.

Tout d'abord, le réarrangement de Baker-Venkataraman (Schéma 20) consiste en la condensation d'un dérivé d'hydroxyacétophénone avec un chlorure d'acide aromatique en présence d'une base. L'isomérisation d'*ortho*-acyloxyacétophénones en *ortho*-hydroxybenzoylacétophénones est suivie par une cyclisation en milieu acide.^{121,122}

¹¹⁸ Mahal, H. S.; Rai, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1935**, 0, 866-868.

¹¹⁹ Singh, O. V.; Kapoor, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1459-1462.

¹²⁰ Takeno, N. F., T.; Takeda, S. - I. and Kishimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 2.

¹²¹ Baker, W. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381-1389.

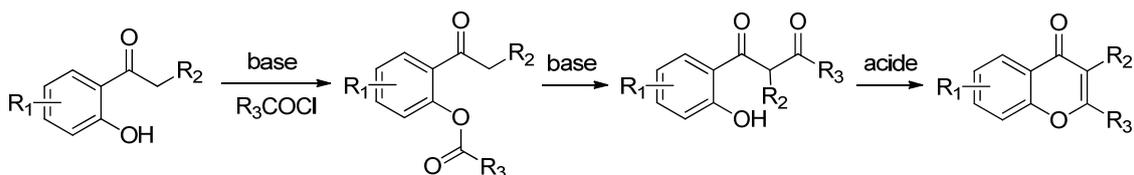


Schéma 20 : Réarrangement de Baker-Venkataraman

Par ailleurs, la condensation d'Allan-Robinson (Schéma 21) permet l'obtention de flavones en une seule étape à partir d'un dérivé d'hydroxyacétophénone avec un anhydride d'acide aromatique dont le mécanisme est décrit dans le Schéma 22.¹²³

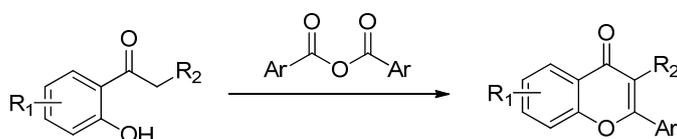


Schéma 21 : Condensation d'Allan-Robinson

La forme énol de l'hydroxyacétophénone réagirait avec l'anhydride pour former un hémicétal. Le départ de l'acide benzoïque permettrait d'accéder à une β -dicétone qui après déshydratation, se cycliserait en flavone.

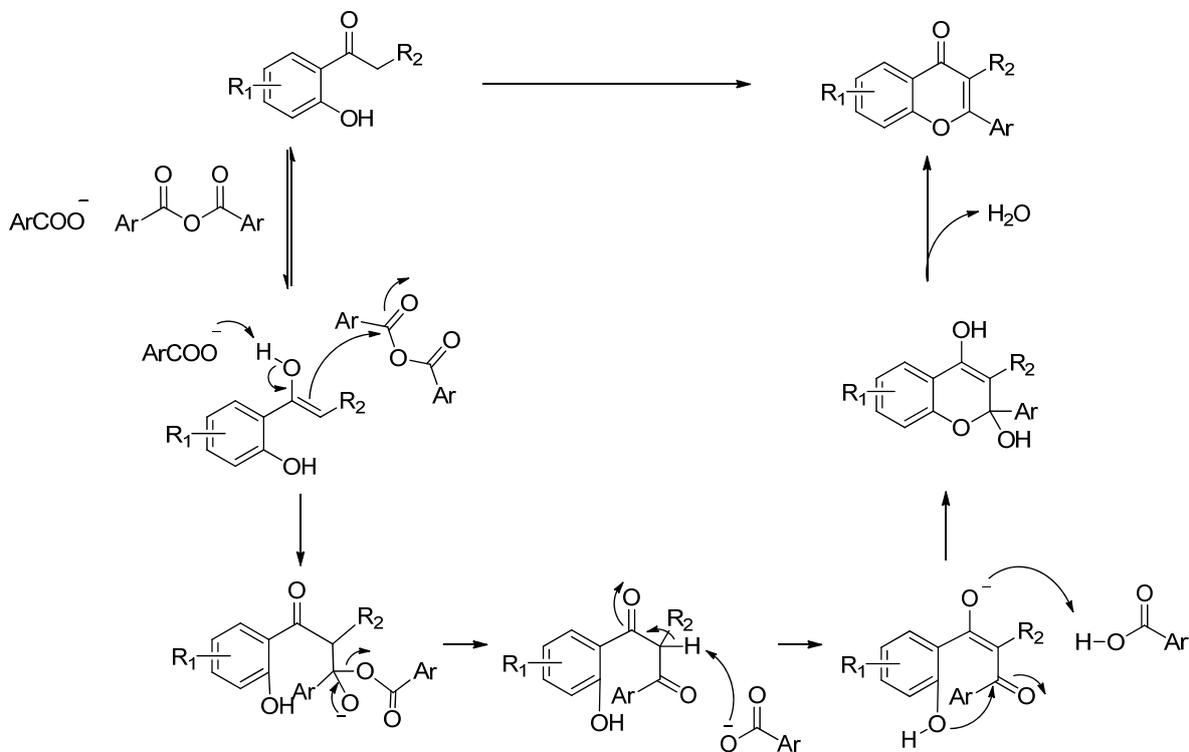


Schéma 22 : Mécanisme de la réaction d'Allan-Robinson

¹²² Mahal, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767-1769.

¹²³ Allan, J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1924**, 125, 2192-2195.

Ces deux méthodes permettent l'obtention d'une gamme variée de flavones à partir de substrats simples¹²⁴ à polysubstitués^{125,126,127,128} et d'une manière générale avec de très bons rendements (70 à 90 %). En revanche, dans le cas du réarrangement de Baker-Venkataraman, la méthode ne permet pas l'obtention rapide de flavones puisqu'elle comporte plusieurs étapes de synthèse.

▪ *Méthodes rapides récentes*

L'accès aux flavones par une réaction *one-pot* de couplage de Sonogashira suivie d'une carbonylation puis d'une cyclisation (Schéma 23) a été étudié par Awuah *et al.* en 2009.¹²⁹ La réaction initiale de couplage de Sonogashira réalisée sous irradiation micro-ondes a lieu entre un halogénure d'aryle et le triméthylsilylacétylène. Les produits de cette réaction sont alors engagés avec l'iodophénol en présence d'un complexe de palladium et de monoxyde de carbone gazeux.

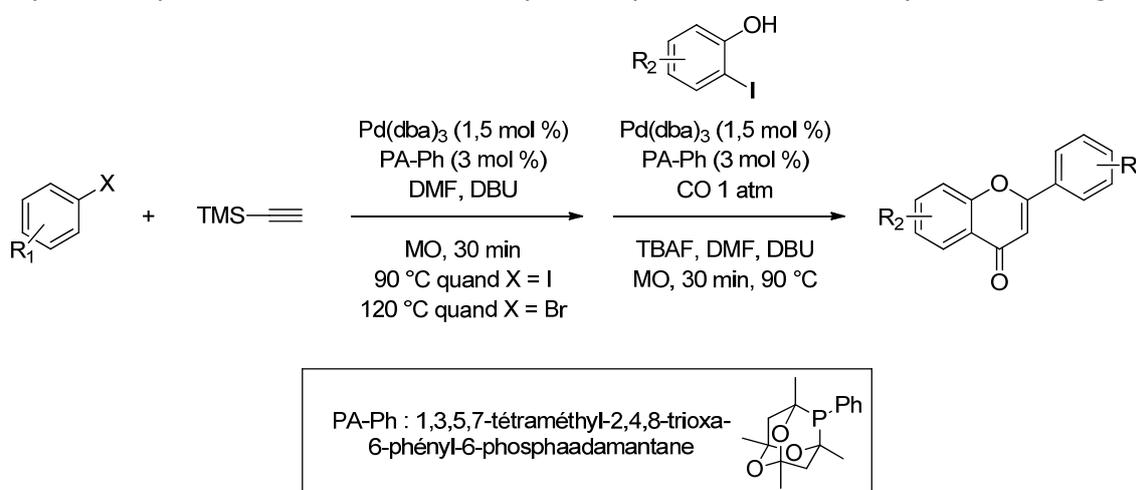


Schéma 23 : Réaction *one-pot* de couplage de Sonogashira suivie d'une carbonylation puis d'une cyclisation

Récemment, Maiti *et al.* ont mis au point une voie de synthèse de la flavone à partir de phénylacétylènes substitués et d'aldéhydes aromatiques *ortho*-hydroxylés.¹³⁰ Une double catalyse à la pipéridine et au chlorure de fer (III) ainsi qu'un reflux dans le toluène à l'air libre, l'oxygène atmosphérique jouant le rôle d'oxydant en quantité stœchiométrique, a permis d'obtenir le produit souhaité avec de bons rendements (74 à 87 %) (Schéma 24).

¹²⁴ Göker, H.; Boykin, D. W.; Yıldız, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1707-1714.

¹²⁵ Oshitari, T.; Okuyama, Y.; Miyata, Y.; Kosano, H.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7085-7092.

¹²⁶ Zembower, D. E.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9300-9305.

¹²⁷ Beutler, J. A.; Hamel, E.; Vlietinck, A. J.; Haemers, A.; Rajan, P.; Roitman, J. N.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2333-2338.

¹²⁸ Daskiewicz, J.-B.; Depeint, F.; Viornerly, L.; Bayet, C.; Comte-Sarrazin, G.; Comte, G.; Gee, J. M.; Johnson, I. T.; Ndjoko, K.; Hostettmann, K.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2790-2804.

¹²⁹ Awuah, E.; Capretta, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3210-3213.

¹³⁰ Maiti, G.; Karmakar, R.; Bhattacharya, R. N.; Kayal, U. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5610-5612.

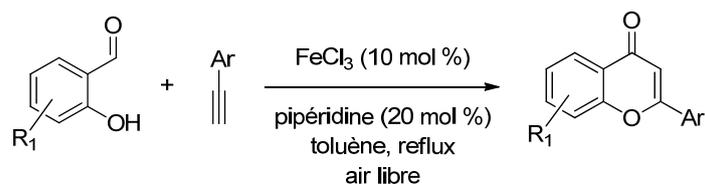


Schéma 24 : Formation de flavone à partir de l'*ortho*-hydroxybenzaldéhyde

Le mécanisme proposé est illustré dans le Schéma 25. La formation de la flavone débute par la réaction du chlorure de fer (III) avec le composé aldéhyde pour donner un intermédiaire oxonium. L'ajout de pipéridine engendrerait le départ de FeCl_2OH et permettrait la formation d'un iminium. La mise en présence de ce dernier avec l'alcyne terminal résulterait en un hétérocycle oxygéné. Le chlorure de fer (III) sous sa forme basique interviendrait alors en réagissant avec le bicyclic cationique pour former après oxydation à l'air la flavone.

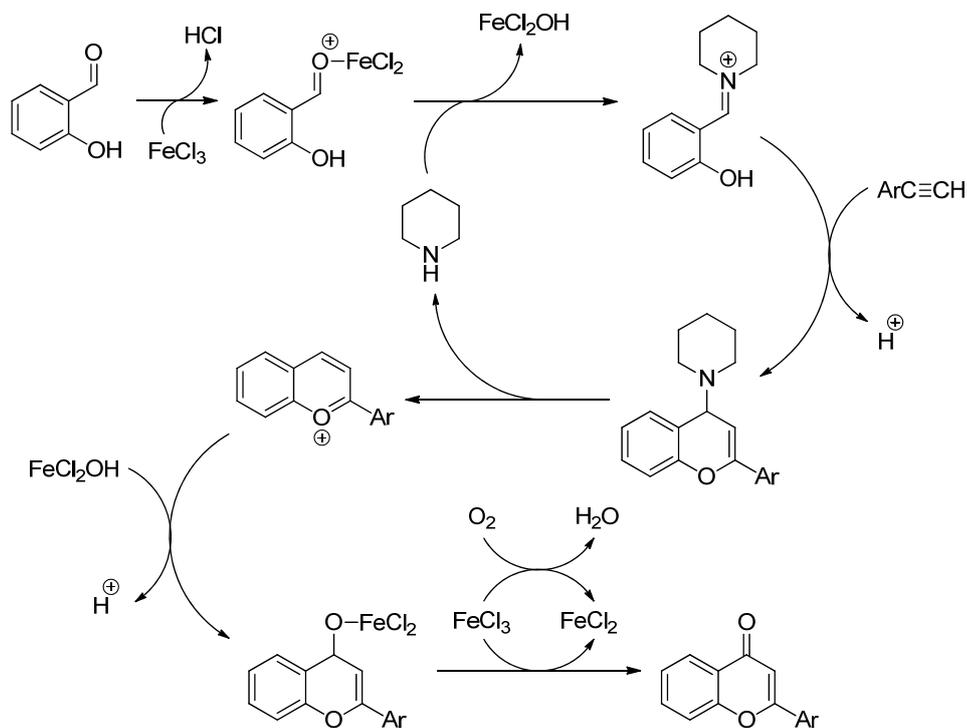


Schéma 25 : Mécanisme proposé pour la formation de la flavone¹³⁰

Ces méthodes permettent d'accéder rapidement en une seule étape aux flavones. Cependant, les substrats de départ utilisés par les auteurs sont simples et peu substitués. Le champ d'application de ces réactions *one-pot* reste donc limité.

Enfin, Seijas et Vasquez-Tato ont décrit la formation rapide et efficace de dérivés 5,7-dihydroxyflavones à partir de phloroglucinol et d'un β -cétoester par irradiation micro-ondes.¹³¹ La réaction s'effectue sans solvant et avec des rendements s'échelonnant de 66 à 96 %, selon le mécanisme suggéré présenté dans le Schéma 27.

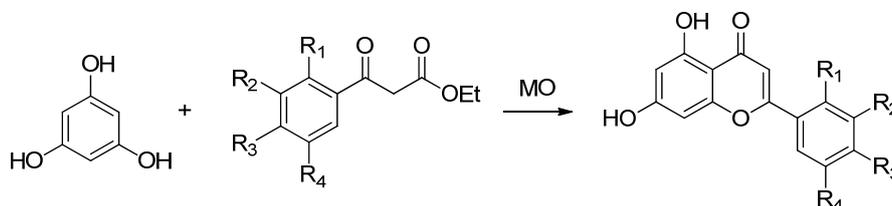


Schéma 26 : Formation de flavones 5,7-dihydroxylées sous irradiation micro-ondes

La première étape serait une réaction de cycloaddition [4 + 2] entre l' α -oxo-cétène, formé à partir du β -cétoester à haute température,¹³² et le phloroglucinol permettant d'accéder à l'ester **A**. La réaction se produisant à 240 °C, un réarrangement de Fries thermique serait plausible permettant, *via* un intermédiaire dipolaire **B**, l'obtention du β -cétoester **C**. Les étapes suivantes de formation d'hémicétal et de déshydratation possibles dans ces conditions permettraient la cyclisation en flavone.

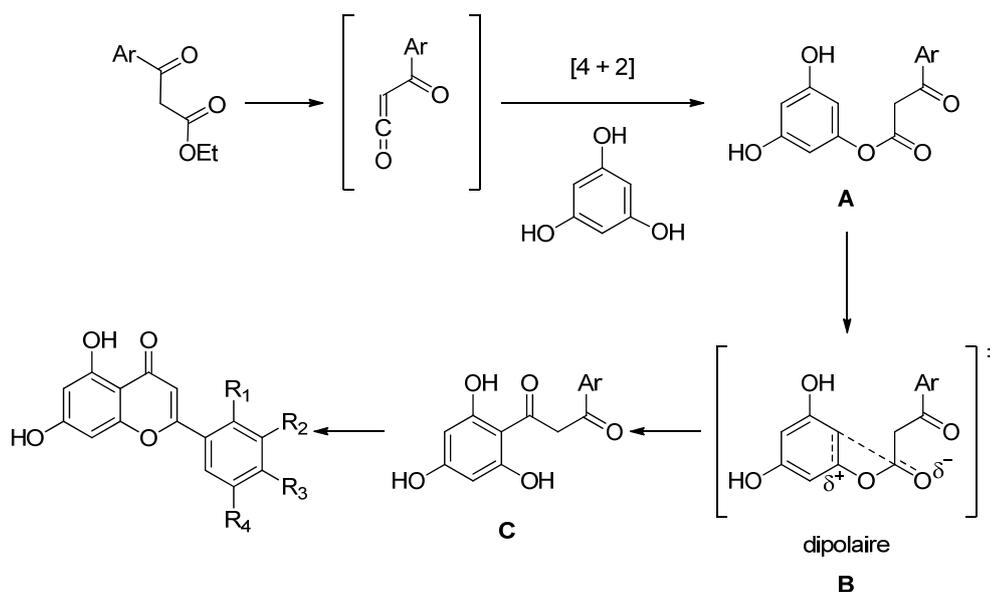


Schéma 27 : Mécanisme proposé pour la formation de flavones 5,7-dihydroxylées sous irradiation micro-ondes¹³¹

L'utilisation de cette méthode reste restreinte. En effet, seules des flavones disubstituées en position 5 et 7 peuvent être synthétisées. En revanche, la polysubstitution du cycle B de la flavone semble permise et donne ainsi la possibilité d'introduire de la diversité.

¹³¹ Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Carballido-Reboredo, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2855-2858.

¹³² Freiermuth, B.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2286-2289.

La synthèse des flavones fait l'objet de nombreuses publications. Une petite sélection de méthodes a ici été détaillée.

Les plus anciennes, très répandues, permettent d'obtenir des flavones de structure très variée et de manière efficace. Néanmoins, certaines méthodes ne sont pas rapides comme par exemple, le réarrangement de Baker-Venkataraman effectué en plusieurs étapes, ou encore la cyclisation en flavone de chalcones dont la préparation nécessite parfois un temps de réaction très long.

Au contraire, les synthèses plus récentes présentent généralement moins d'étapes mais semblent être plus limitées vis-à-vis de la substitution des deux cycles aromatiques A et B.

CHAPITRE II : Synthèse d'analogues simplifiés de la 4-désoxycissampeloflavone

1. Synthèse de la partie ouest de la 4-désoxycissampeloflavone, "partie chalcone"

Ce premier analogue simplifié **59** (Figure 55) correspond au fragment ouest de la 4-désoxycissampeloflavone (**58**) que nous avons appelé abusivement "partie chalcone" pour plus de simplicité. Celle-ci comprend le noyau benzofurane, base commune pour tous les analogues que nous synthétiserons, substitué en position 2 par un groupement *p*-méthoxyphényle et acylé sur sa position 3 par un groupement 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzoyle.

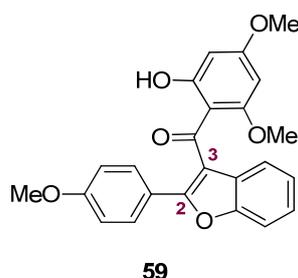


Figure 55 : Structure chimique du benzofurane **59** correspondant à la "partie chalcone" de la 4-désoxycissampeloflavone

Il est à noter que cette synthèse a été menée en parallèle de celle de l'analogue simplifié **60** de la cissampeloflavone (Chapitre IV). Il ne sera donc pas surprenant que des réactions mises au point par ailleurs soient intégrées dans cette partie, et inversement.

1. 1) Formation de la "partie chalcone" par réaction de cyclisation carbonyle

1. 1) 1. Rétrosynthèses envisagées

Dans un premier temps, deux voies de synthèse permettant d'accéder à la "partie chalcone" (**59**) de la 4-désoxycissampeloflavone ont été envisagées (Schéma 28). Celles-ci s'inspirent de méthodes décrites dans la littérature évoquées dans le Chapitre I « Rappels bibliographiques ». ^{106,107} Elles impliquent une réaction de cyclisation carbonyle permettant d'obtenir l'analogue voulu **59** de manière rapide puisqu'elles ne comptent que trois ou quatre étapes (**voie A** et **voie B**, respectivement, Schéma 28).

D'une part, la **voie A** propose de former le benzofurane **59** substitué en position 2 et C-acylé en position 3 en trois étapes par l'utilisation de chlorure de méthylmagnésium.¹⁰⁷ L'étape finale conduisant au composé **59** est réalisée de manière séquentielle. Elle permettrait, dans un premier temps, le couplage du 2-iodophénol avec l'éthynylanisole **71** puis dans un second temps, la cyclisation carbonylante du produit intermédiaire formé. L'éthynylanisole **71** serait, quant à lui, obtenu à partir du 4-iodoanisole en deux étapes.

D'autre part, le benzofurane **59** serait préparé par la **voie B** via une cyclisation du phénol éthylnique **77** en présence de monoxyde de carbone.¹⁰⁶ Afin d'obtenir l'alcyne **77**, une réaction de couplage de Sonogashira engageant le 2-iodophénol et l'éthynylanisole **71** serait réalisée.

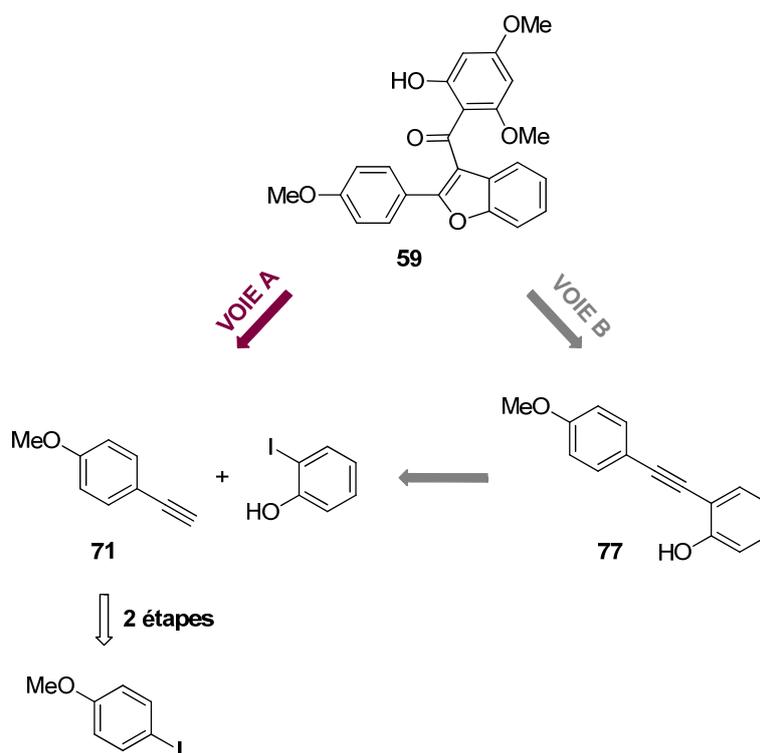
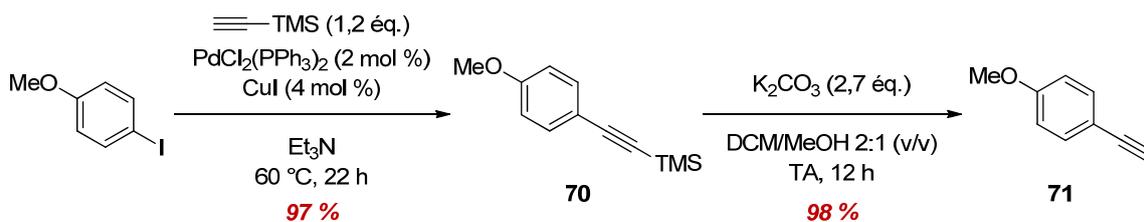


Schéma 28 : Rétrosynthèses du benzofurane **59** envisagées (voies A et B)

1. 1) 2. Synthèses réalisées

- Voie A

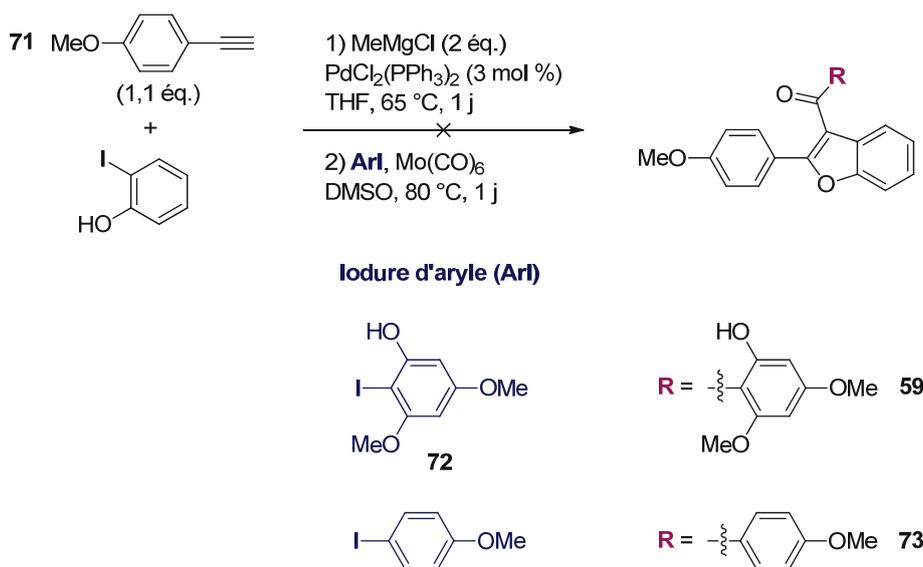
Tout d'abord, il est nécessaire de synthétiser un des précurseurs qui a le plus souvent été utilisé dans nos travaux, l'éthynylanisole **71**. Une réaction de couplage de Sonogashira entre l'iodoanisole et le triméthylsilylacétylène, tous deux disponibles commercialement, catalysée par le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) est d'abord entreprise (Schéma 29). Celle-ci est suivie d'une réaction de désilylation de l'alcyne **70** en présence de carbonate de potassium. Ces deux étapes sont réalisées avec un excellent rendement global de 95 % (Schéma 29).


Schéma 29 : Formation de l'éthynylanisole 71

Afin de réaliser la réaction *one-pot* séquentielle incluant une étape de couplage suivie d'une cyclisation carbonylante, le 2-iodophénol et l'alcyne **71** ainsi préparé sont mis en présence, dans un premier temps, de chlorure de méthylmagnésium et de palladium (II) comme catalyseur, puis l'iodure d'aryle est ajouté en présence de monoxyde de carbone (Schéma 30).¹⁰⁷

La réaction avait d'abord été entreprise avec l'iodure d'aryle trisubstitué **72** afin de former le dérivé **59** recherché. Les résultats de cette expérience n'ont pas été concluants puisque seules des traces du composé **59** dans un mélange complexe de produits non caractérisables étaient observées par spectrométrie de masse et RMN ¹H.

Nous avons alors soupçonné un manque de réactivité de l'iodure d'aryle **72** en raison de l'encombrement en positions *ortho* de l'halogène. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons décidé de renouveler l'expérience en utilisant cette fois-ci un iodure d'aryle simplifié, le 4-iodoanisole, dans le but d'obtenir le benzofurane **73**. Comme précédemment et malgré l'utilisation d'un phénol moins encombré, seules des traces du produit **73** attendu ont été détectées par analyses SM et RMN ¹H dans un brut réactionnel complexe.


Schéma 30 : Tentative de réaction de cyclisation carbonylante *one-pot* (voie A)

Les travaux de Chaplin *et al.* décrivent la réaction avec 64 % de rendement pour le dérivé benzofurane acylé par un groupement 3,4,5-triméthoxybenzoylé **74** (Figure 56).¹⁰⁷ Cependant, il constitue le seul exemple de *C*-acylation en présence de monoxyde de carbone donné par les auteurs.

La structure des benzofuranes **59** et **73** désirés étant différente de celle du produit **74**, il est probable que nos substrats soient moins réactifs vis-à-vis de cette réaction.

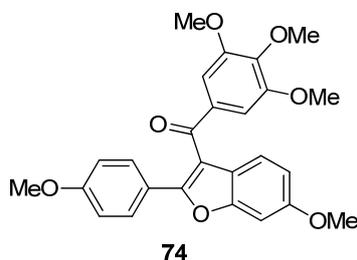


Figure 56 : Exemple de benzofurane *C*-acylé **74** donné par Chaplin *et al.*¹⁰⁷

À la suite de cet échec, nous avons envisagé d'entreprendre une voie alternative comptant une étape supplémentaire, la voie B.

▪ Voie B

L'alcyne **71** et le 2-iodophénol sont engagés dans une réaction de couplage de Sonogashira dans le but d'obtenir le phénol éthylnique **77** (Schéma 31). Cependant, cette réaction n'a pas permis la formation de l'alcyne **77** souhaité mais des traces du composé directement cyclisé en benzofurane **75** ainsi que le dimère **76**.

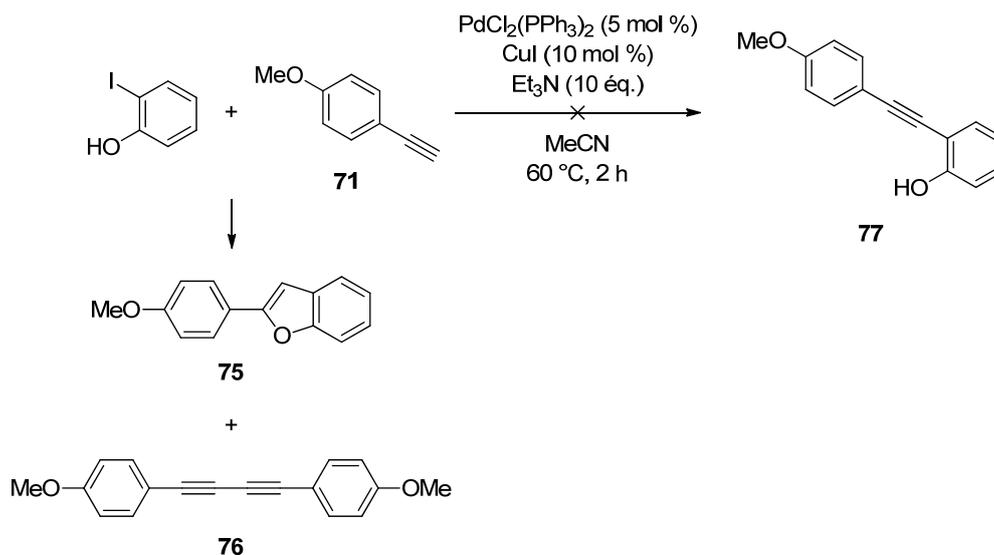


Schéma 31 : Tentative de réaction de couplage de Sonogashira à partir du 2-iodophénol et de l'éthynylanisole **71** pour obtenir l'alcyne **77**

En fait, ce dimère **76** résulte de la réaction d'homocouplage de l'alcyne vrai **71**, nommée couplage de Glaser, qui est favorisée par la présence d'oxygène.^{133,134,135} Le mécanisme proposé est radicalaire (Schéma 32).¹³⁶ Le 4-éthynylanisole **71** réagirait de façon classique avec l'iodure de cuivre (I) pour donner l'alcyne cuivreux. Ce dernier, en présence d'oxygène dans le milieu, serait oxydé en alcyne cuivrique. Puis, une rupture homolytique de la liaison carbone-cuivre (II) aurait lieu générant le radical alcyne. Celui-ci réagirait avec un autre radical alcyne conduisant à la formation du dimère **76**.

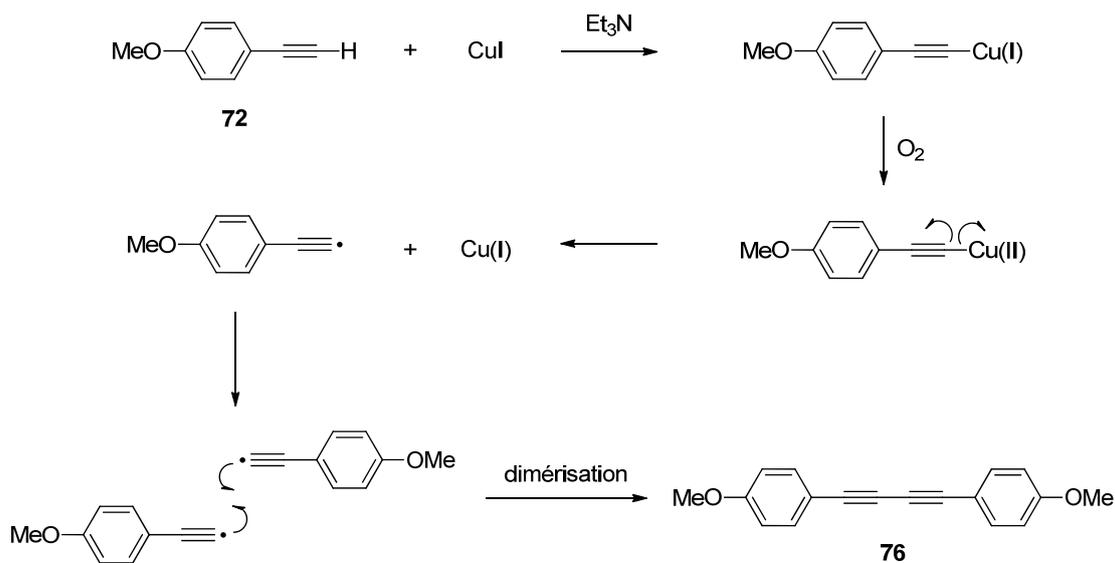


Schéma 32 : Mécanisme radicalaire proposé pour expliquer la formation du dimère 76

Par ailleurs, un mécanisme a également été suggéré pour expliquer la formation du benzofurane **75** obtenu par réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation (Schéma 33).¹³⁷ Celui-ci implique deux cycles catalytiques.

Dans un premier temps, le 2-iodophénol et l'alcyne réagiraient ensemble dans une réaction de couplage de Sonogashira en présence de palladium (0) provenant de PdCl₂(PPh₃)₂ et de cuivre (I) pour former le phénol éthylnique. Le cuivre (I) prendrait immédiatement le relais en se complexant à la triple liaison de l'alcyne et en présence d'une base, permettrait la cyclisation en benzofurane.

¹³³ Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422-424.

¹³⁴ Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137-171.

¹³⁵ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 5062-5085.

¹³⁶ Li, J. *Name Reactions*; 4th ed.; Springer Berlin Heidelberg, 2009.

¹³⁷ Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 713-718.

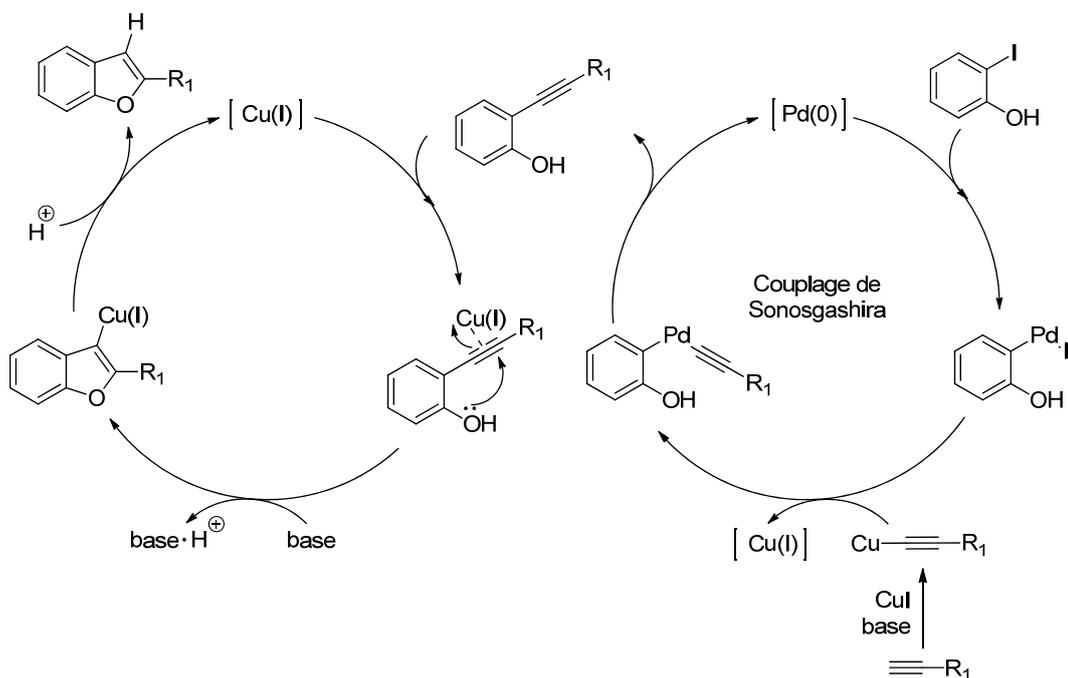
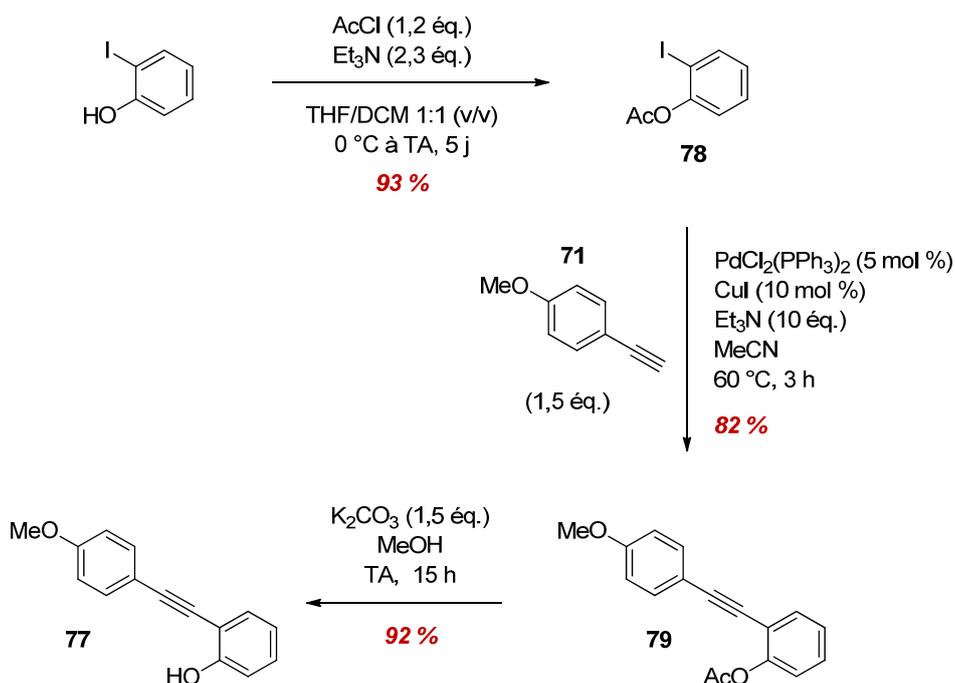


Schéma 33 : Mécanisme plausible pour la réaction *tandem* de couplage/cyclisation catalysée au Pd/Cu¹³⁷

Cette réaction *tandem* de couplage/cyclisation a notamment été utilisée en 2012 par Kitamura *et al.* pour la synthèse de dérivés de l'angélicine.¹³⁸ Comme nous le verrons par la suite, cette réaction a été largement exploitée dans le cadre de nos travaux.

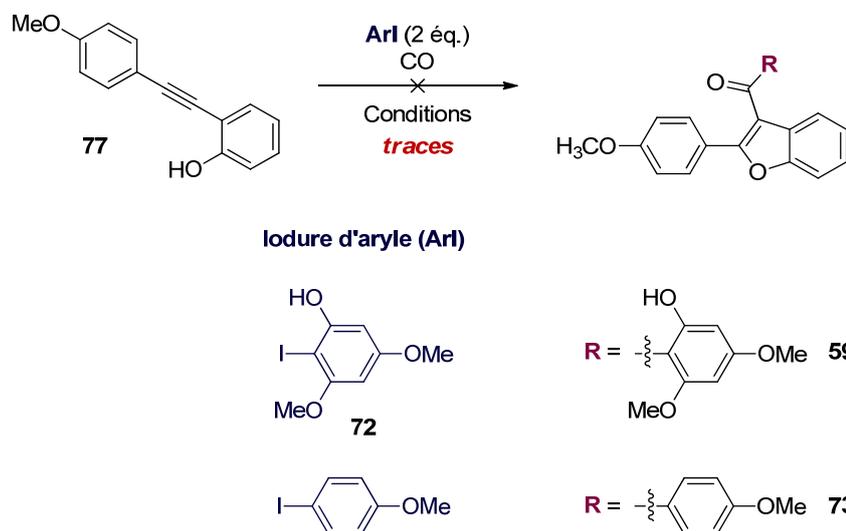
Afin d'effectuer la réaction *one-pot* de cyclisation carbonylante qui nous intéressait ici, il était nécessaire d'éviter cette cyclisation en benzofurane **75**. La protection de la fonction alcool du 2-iodophénol était donc requise avant qu'il soit engagé dans la réaction de couplage de Sonogashira. De ce fait, nous avons choisi d'acétyle l'iodophénol de départ. Cette réaction effectuée avec un excellent rendement de 93 % constitue donc la première étape de cette voie de synthèse (Schéma 34). L'iodophénol protégé **78** ainsi formé et l'éthylnylanisole **71**, synthétisé à partir du 4-iodoanisole comme précédemment décrit (Schéma 31), réagissent ensuite dans une réaction de couplage de Sonogashira pour donner le composé éthylnique **79** avec 82 % de rendement. Ce dernier est alors déprotégé en présence de carbonate de potassium afin d'obtenir le composé voulu **77** avec un excellent rendement de 92 %.

¹³⁸ Kitamura, T.; Otsubo, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2978-2982.



Sch\u00e9ma 34 : Synth\u00e8se du ph\u00e9nol \u00e9thylnique **77**

Le ph\u00e9nol \u00e9thylnique **77** ainsi obtenu est alors soumis aux conditions de cyclisation carbonylante en pr\u00e9sence de l'iodure d'aryle trisubstitu\u00e9 **72** et d'une source de monoxyde de carbone dans le but d'obtenir le benzofurane **59** acyl\u00e9 en position 3.¹⁰⁶



Conditions : K_2CO_3 (5 \u00e9q.), AgBF_4 (1 \u00e9q.), Pd(OAc)_2 (5 mol %), PPh_3 (0,2 \u00e9q.), Mo(CO)_6 (3 \u00e9q.) ou CO(g) 1 atm, Bu_2O , 50 \u00b0C, 5 h \u00e0 23 h

Sch\u00e9ma 35 : Tentative de r\u00e9action de cyclisation carbonylante \u00e0 partir du ph\u00e9nol \u00e9thylnique **77**

Dans un premier temps, nous avons utilisé l'hexacarbonyle de molybdène comme source de monoxyde de carbone afin d'éviter, pour des raisons de sécurité, l'utilisation de CO gazeux. Au vu des résultats insatisfaisants obtenus dans ces conditions, nous avons choisi de reproduire l'expérience avec du monoxyde de carbone gazeux.

Finalement, quelles que soient les conditions utilisées, seules des traces du benzofurane **59** désiré ont pu être observées en RMN ^1H et par spectrométrie de masse après purification d'un mélange complexe.

Soupçonnant que l'iodure d'aryle trisubstitué **72** était à l'origine de cet échec à cause d'un manque de réactivité, nous avons répété ce mode opératoire en utilisant le 4-iodoanisole. Ce substrat simple et non encombré avait également été employé par Hu *et al.* dans leurs travaux pour ce type de réaction. Néanmoins, la réaction a de nouveau échoué puisque nous avons uniquement détecté des traces du benzofurane **73** parmi un mélange complexe de plusieurs produits non caractérisables ainsi que de la dégradation.

Il est probable que d'autres réactions soient entrées en compétition avec la cyclisation carbonylante dans le milieu entraînant la présence de plusieurs composés dans le brut réactionnel (Schéma 36). En effet, Hu *et al.* expliquent que la déprotonation de l'alcool du phénol éthylnique pourrait engendrer la formation d'un ester **A**. D'autre part, la cyclisation pourrait effectivement se produire mais sans réaliser l'insertion de CO ou de l'halogénure (ou triflate) d'aryle générant le benzofurane **B** substitué en position 2.¹⁰⁶

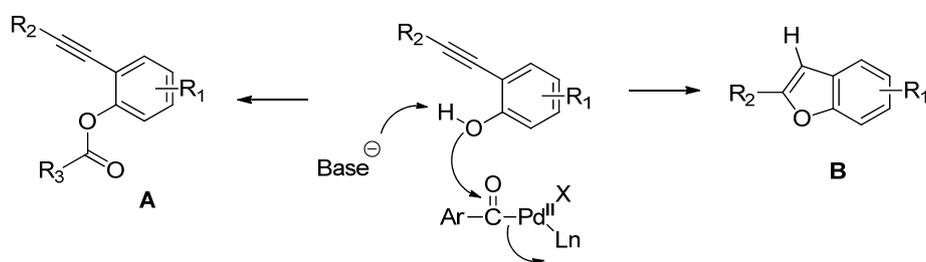


Schéma 36 : Réactions qui pourraient entrer en compétition avec la cyclisation carbonylante

Ainsi, l'ensemble de ces réactions accompagnées de dégradation a conduit à la formation d'un mélange complexe de composés non isolables.

Finalement, dans le cas de Hu *et al.*, un modeste rendement de 30 % avait été obtenu pour la formation du 2-phénylbenzofurane *C*-acylé par un groupement *p*-méthoxybenzoylé (Schéma 37).¹⁰⁶ En effet, seules les réactions réalisées à partir de phénols éthylniques polysubstitués avaient conduit à l'obtention de benzofuranes acylés avec des rendements moyens à excellents (45 à 91 %).

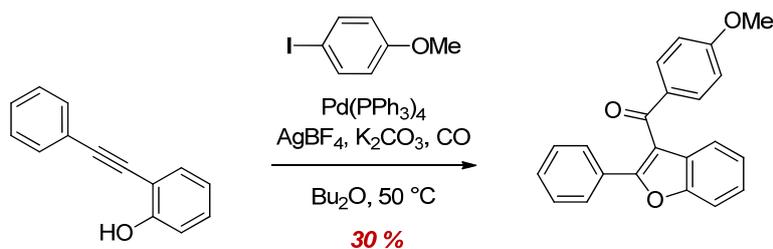


Schéma 37 : Réaction de carbonylation/cyclisation réalisée par Hu *et al.* conduisant à la formation du 2-phényl-3-anisoyl-benzofurane¹⁰⁶

Par conséquent, il semblerait que la triple liaison de notre substrat éthylnique non substitué ne soit pas assez réactive pour favoriser la coordination du complexe acylpalladium suivie de l'attaque nucléophile de l'oxygène du phénol conduisant au benzofurane acylé.

En conclusion, les voies de synthèse A et B décrites comme rapides et efficaces ont toutes deux échouées. Les benzofuranes **59** et **73** ont seulement été observés à l'état de traces dans le milieu mais n'ont pas pu être isolés.

Néanmoins, la synthèse de l'alcyne **77** a été réalisée en cinq étapes avec 67 % de rendement global.

1. 2) Formation de la " partie chalcone " par réaction d'acylation de Friedel-Crafts

Puisque les voies A et B précédentes impliquant une réaction de cyclisation carbonylante n'ont pas abouti, nous avons décidé de construire d'abord le benzofurane **75** substitué en position 2 et de réaliser ensuite l'acylation de ce dernier.

1. 2) 1. Rétrosynthèses envisagées

Le composé **59** est obtenu par une acylation de Friedel-Crafts du benzofurane **75** substitué en position 2 (Schéma 38). Afin d'obtenir ce dernier composé **75**, trois voies de synthèse distinctes sont envisagées : la **voie C**, la **voie D** et la **voie E**.

D'une part, la **voie C** permettrait de concevoir le benzofurane **75** par réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation à partir de l'alcyne **71** et du 2-iodophénol.

D'autre part, le benzofurane **75** peut également être obtenu par la **voie D** par une cyclisation de l'aryle éthylnique **80** substitué en *ortho*. Ce dernier résulterait d'un couplage de Sonogashira engageant l'éthynylanisole **71** et le 2-iodoanisole.

Enfin, la **voie E** envisage la formation du benzofurane **75** en réalisant un couplage de Suzuki-Miyaura en une réaction *one-pot* à partir de l'éther **81**, lui-même issu du phénol et du trichloroéthylène.

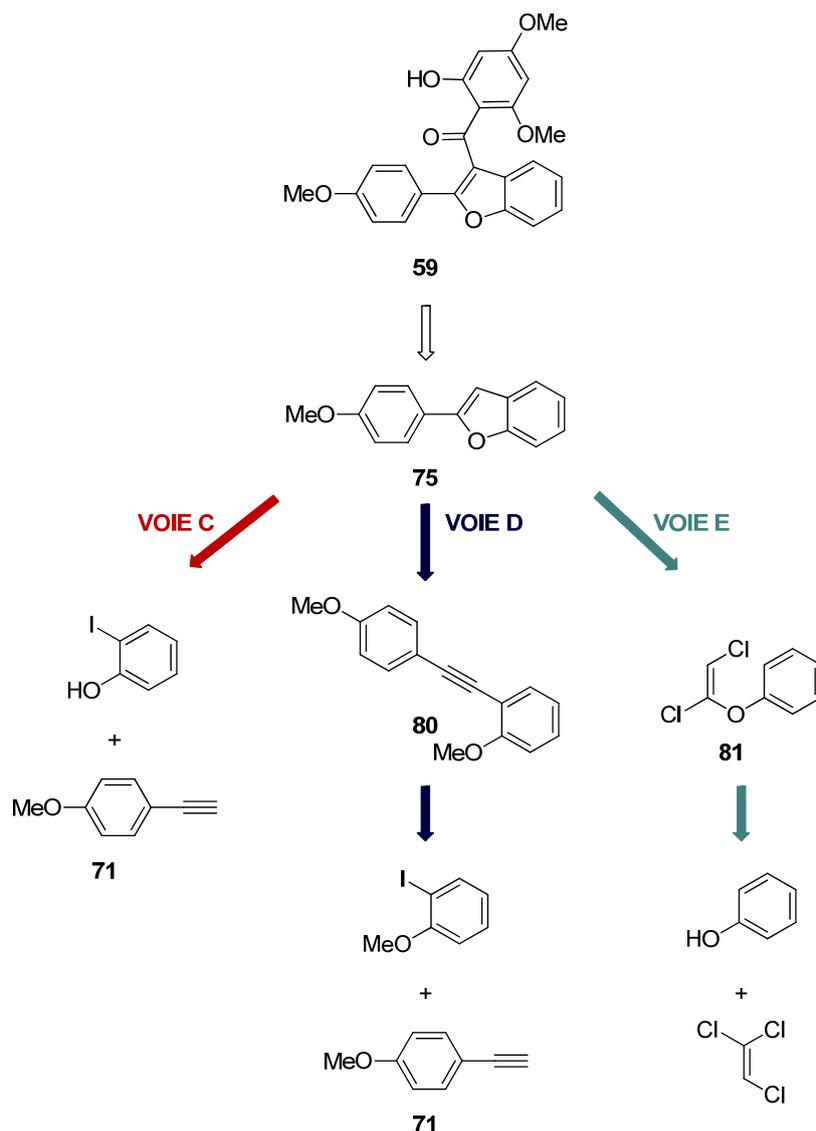


Schéma 38 : Rétrosynthèses envisagées du benzofurane 59 *via* les voies C, D et E

1. 2) 2. Synthèses réalisées

▪ Voie C

Nous avons vu précédemment, lors de la mise au point de la voie B, que l'iodophénol et l'alcyne **71** réagissaient dans les conditions du couplage de Sonogashira pour engendrer la formation du benzofurane **75** et non l'alcyne recherché **77** (Schéma 31). Nous avons donc tiré profit de cette observation pour concevoir une voie C rapide conduisant au composé **59** *via* le benzofurane **75** en seulement quatre étapes.

Nous n'évoquons pas dans ce paragraphe les études d'optimisation réalisées pour cette réaction puisqu'elles ont été menées sur un autre substrat. Néanmoins, elles seront détaillées avec précision dans le Chapitre IV qui traite des benzofuran-4-ols.

Il faut cependant relever l'importance d'un parfait dégazage du solvant avant réaction afin d'éviter la formation du produit d'homocouplage **76** par la réaction de Glaser.

Le 2-iodophénol et l'alcyne **71** sont donc soumis aux conditions optimisées de la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation (Schéma 45). Autrement dit, cette réaction se produit en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) et de cuivre (I) ainsi que de la triéthylamine comme base dans de l'acétonitrile parfaitement dégazé. Outre le produit d'homocouplage **76**, le benzofurane **75** est obtenu avec un rendement moyen de 50 %.

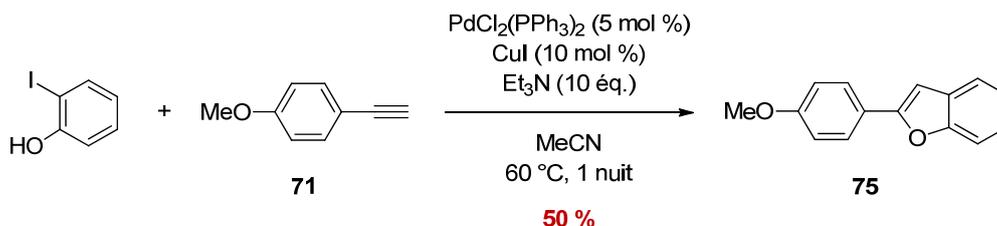


Schéma 39 : Formation du benzofurane **75 via la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation**

La méthode, bien que rapide puisqu'elle permet la formation du benzofurane **75** en seulement trois étapes, n'a conduit qu'à 48 % de rendement global.

De plus, cette réaction *tandem* nécessitait un milieu très dilué afin d'éviter la réaction d'homocouplage de l'alcyne **71**. De ce fait, la réaction ne pouvait être effectuée avec plus de 0,5 g d'iodophénol, ce qui limitait la production à grande échelle du benzofurane **75**.

Nous avons par conséquent tenté une nouvelle voie, la voie D, comportant une étape supplémentaire mais décrite comme étant efficace.

- Voie D

S'appuyant sur la méthode développée par Jacubert *et al.*,⁹⁹ nous avons engagé l'éthynylanisole **71** et le 2-iodoanisole dans une réaction de couplage de Sonogashira menant à la formation de l'alcyne **80** (Schéma 40). Ce dernier, obtenu avec un rendement quantitatif, est cyclisé en présence d'acide *p*-toluène sulfonique sous irradiation micro-ondes pour donner, également de manière quantitative, le benzofurane **75** substitué en position 2. L'appareil micro-ondes nous limitant pour la synthèse à grande échelle de l'ordre de plusieurs grammes de produits, nous avons transposé cette même réaction dans un tube scellé en utilisant un chauffage classique à 130 °C. Bien que la durée d'expérience requise soit longue (24 heures), le rendement reste identique.

Cette voie D a donc permis d'accéder au benzofurane **75** en quatre étapes avec un excellent rendement global de 95 %.

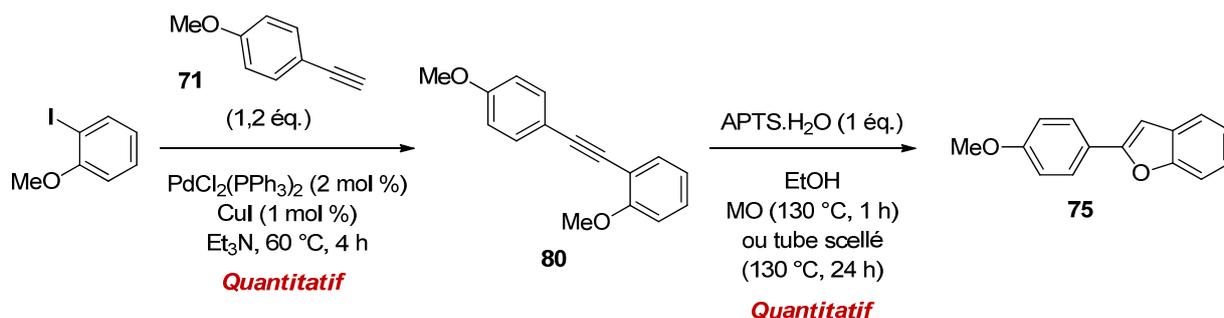


Schéma 40 : Synthèse du benzofurane **75** *via* la voie D

▪ Voie E

La voie E présentait l'avantage d'accéder au benzofurane **75** substitué en position 2 plus rapidement que les voies C et D puisqu'elle ne nécessitait pas la synthèse de l'éthynylanisole **71**.

Ainsi, cette méthode débute par la formation de l'éther de (*E*)-1,2-dichlorovinyle **81** à partir du phénol et du trichloroéthylène en présence de NaH avec un bon rendement de 74 % (Schéma 41).¹⁰²

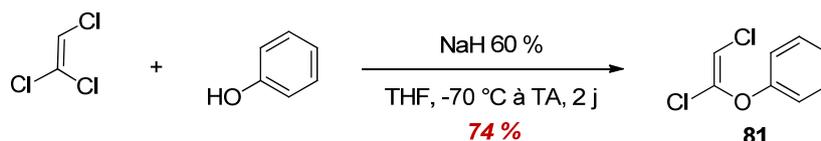


Schéma 41 : Synthèse de l'éther de (*E*)-1,2-dichlorovinyle **81**

À partir de l'éther **81**, Geary *et al.* réalisent une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, décrite en *one-pot*, dans le but d'obtenir le benzofurane **75**.¹⁰²

Dans notre cas, la réaction *one-pot*, bien qu'en modifiant la durée de réaction, n'a donné aucun résultat satisfaisant, le produit cyclisé **75** n'ayant jamais été observé.

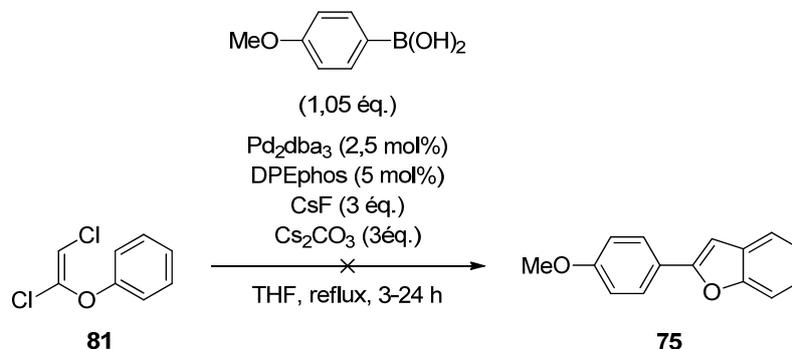


Schéma 42 : Tentative de réaction *one-pot* de couplage de Suzuki-Miyaura pour l'obtention du benzofurane **75**

En effet, les différents essais ont généralement résulté en la formation d'un produit non désiré, le plus souvent majoritaire, qui a pu être isolé. D'après les analyses RMN et SM, il s'agirait de l'intermédiaire d'isomérisation (*E*) **82'** (Figure 57) résultant du couplage du Suzuki réalisé sur la position 2 de l'éther de (*E*)-1,2-dichlorovinyle **81** et non sur la position 1 comme attendu. En effet, l'analyse SM nous a d'abord indiqué une masse identique à celle du produit **82**. De plus, le spectre HMBC nous a révélé que le carbone éthylénique C2 couplait à la fois avec les protons du groupement *p*-méthoxyphényle et le proton éthylénique. Enfin, le spectre NOESY nous a confirmé que ce proton éthylénique conduisait à un effet nOe uniquement avec les protons en position *ortho* du groupement *p*-méthoxyphényle.

La formation de cet isomère (*E*) **82'** non transformable diminue d'autant l'obtention du benzofurane désiré.

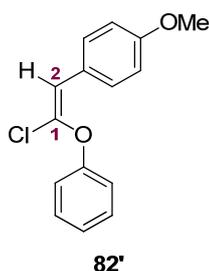


Figure 57 : Isomère **82'** non désiré obtenu lors de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

Nous avons par conséquent décomposé la réaction en deux étapes (Schéma 43). Le composé **81** est alors engagé avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura afin de former l'intermédiaire éther de (*E*)-dichlorovinyle **82**. Celui-ci est ensuite cyclisé, sans purification préalable, en benzofurane **75**. Ainsi, un rendement de 25 % est obtenu sur les deux étapes.

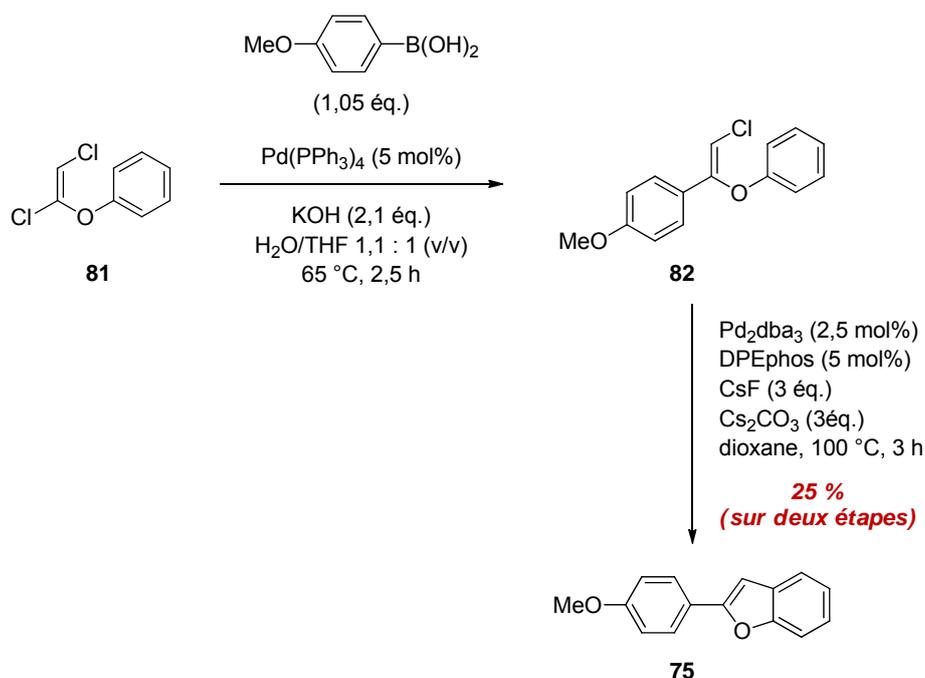


Schéma 43 : Synthèse du benzofurane **75** substitué en position 2 *via* la voie E

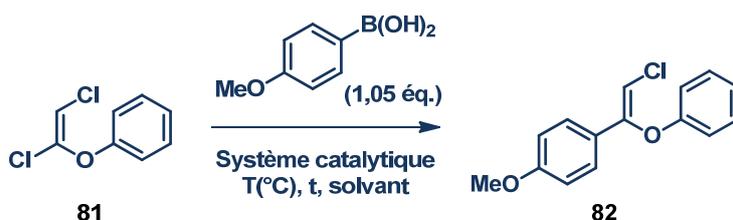
Insatisfaits de ce faible rendement, nous avons tenté d'optimiser cette réaction de couplage de Suzuki-Miyaura mais nous avons rapidement constaté que les expériences n'étaient pas reproductibles. Effectivement, le mode opératoire employé lors de la première réaction a été répété plusieurs fois (Entrée 1, Tableau 3) mais ces divers essais ont conduit uniquement à la formation de l'isomère (*E*) **82'** observée par CCM.

D'autres conditions décrites par l'équipe de Hultin ont alors été utilisées.¹⁰² Pd(PPh₃)₄ est remplacé par Pd₂dba₃ en présence de DPEphos et le système basique Cs₂CO₃/CsF est utilisé à la place de la solution d'hydroxyde de potassium (Entrée 2, Tableau 3). Dans ces conditions, seul l'isomère **82'** est observé et isolé avec un rendement de 64 %.

Le solvant THF a ensuite été substitué par un mélange toluène/EtOH mais dans ce cas, la conversion est faible et de la dégradation est observée (Entrée 3, Tableau 3).

Enfin, en utilisant un mélange toluène/EtOH/H₂O, Pd(PPh₃)₄ et carbonate de sodium, le produit **82'** est encore obtenu avec un rendement de 45 % (Entrée 4, Tableau 3).¹³⁹

Tableau 3 : Conditions d'optimisation de la formation de l'éther **82 via une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura**



Entrée	Système catalytique	Base	T (°C)	t	Solvant	Produit obtenu (rendement)
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	KOH (2,1 éq.)	65 °C	2,5 h	H ₂ O/THF 1,1:1 (v/v)	82' (80 %)
2	Pd ₂ dba ₃ (2,5 mol %) DPEphos (5 mol%)	Cs ₂ CO ₃ (3 éq.) CsF (3 éq.)	65 °C	2,5 h	THF	82' (64 %)
3	Pd ₂ dba ₃ (5 mol%)	Cs ₂ CO ₃ (3 éq.) CsF (3 éq.)	100 °C	5 j	Toluène/EtOH 4:1 (v/v)	P.D.* + Dégradation
4	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	Na ₂ CO ₃ (3 éq.)	100 °C	1 j	Toluène/EtOH/H ₂ O 2:1:1 (v/v/v)	82' (45 %)

* P.D. : produits de départ **81** et acide *p*-méthoxyphénylboronique

¹³⁹ Schweizer, S.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1150-1158.

En conclusion, les résultats de ces optimisations ne sont pas probants. Finalement, après la première expérience conduisant à un rendement de 25 % en deux étapes pour l'obtention du benzofurane **75**, tous les essais réalisés par la suite n'ont abouti qu'à la seule formation de l'isomère **82'** non désiré.

Pourtant, dans le cadre de leur étude sur cette réaction *one-pot* de Suzuki/arylation, Geary *et al.* avaient obtenu uniquement des produits couplés sur la position C1 souhaitée avec de bons à très bons rendements.¹⁰² La formation de cet éther vinylique **82** avait notamment été effectuée avec un rendement de 85 % et le seul produit secondaire observé était le benzofurane **75**. Ils n'auraient donc pas formé d'isomère **82'**. Cependant, ils ont fait remarquer que, contrairement à eux, Schmidt *et al.* avaient curieusement obtenu, à partir d'éthers de 1,2-dichlorovinyle, des analogues couplés en position C2.^{102,140}

À l'heure actuelle, nous ne pouvons fournir aucune explication quant à la différence de régiosélectivité observée entre le travail de Geary *et al.* et le nôtre. Toutefois, nos résultats corréleraient avec ceux obtenus par Schmidt *et al.*¹⁴⁰

En conclusion, le benzofurane **75** n'a pu être synthétisé qu'une unique fois avec un rendement de 25 % sur deux étapes. Seul l'éther vinylique **82'** s'est formé lors des expériences effectuées par la suite.

Par conséquent, la voie E ne constitue pas la meilleure méthode d'accès au benzofurane **75**. En effet, bien qu'elle ne compte que trois étapes et peut s'appliquer directement à partir de substrats phénoliques, cette voie non reproductible a présenté un rendement global de 19 %.

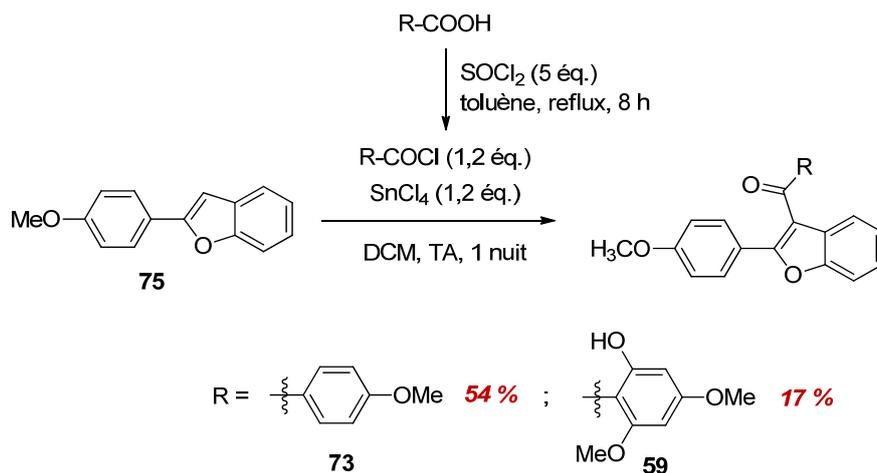
Ainsi, devant ces résultats peu encourageants, nous avons préféré concentrer nos efforts sur les précédentes voies de synthèse permettant d'obtenir avec de meilleurs rendements le benzofurane **75** soumis ultérieurement aux conditions d'acylation de Friedel-Crafts.

▪ *Acylation de Friedel-Crafts*

Tout d'abord, le chlorure d'acide est formé à partir de l'acide correspondant par action du chlorure de thionyle (Schéma 44). Celui-ci est ensuite directement engagé sans purification dans une réaction d'acylation de Friedel-Crafts en présence d'un acide de Lewis, le chlorure d'étain (IV), dans le dichlorométhane.

Dans un premier temps, afin d'étudier la réactivité du benzofurane **75** dans ces conditions acides, nous l'avons fait réagir avec un chlorure d'acide simple, le chlorure de *p*-méthoxybenzoyle. Nous avons ainsi obtenu le produit *C*-acylé **73** en position 3 avec un rendement correct de 54 %. La réaction d'acylation de Friedel-Crafts a alors été reproduite en présence du chlorure d'acide trisubstitué préparé mais dans ce cas, le rendement est plus modeste, de 17 %.

¹⁴⁰ Schmidt, B.; Ehlert, D. K.; Braun, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1751-1753.

Schéma 44 : Réaction d'acylation de Friedel-Crafts du benzofurane **75** substitué en position 2

Probablement en raison de l'encombrement du groupement 2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényle et de la présence de la liaison hydrogène entre la fonction carbonyle du chlorure d'acyle et l'atome d'hydrogène de l'alcool, l'acylation sur le benzofurane **75** est réalisée avec difficultés. En revanche, le groupement *p*-méthoxyphényle non encombrant et dépourvu de toute liaison hydrogène possède une meilleure réactivité permettant d'augmenter le rendement jusqu'à 54 %.

Ces deux réactions d'acylation de Friedel-Crafts conduisant aux produits **59** et **73** n'ont pas été optimisées puisqu'elles nous ont permis de préparer suffisamment de matière pour réaliser les évaluations biologiques.

1. 3) Conclusion

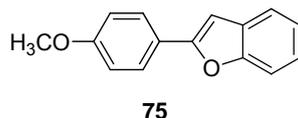
Les voies A et B impliquant une réaction de carbonylation cyclisante n'ayant pas abouti, nous sommes intéressés aux voies C, D et E permettant d'obtenir le benzofurane **75** substitué en position 2 à partir duquel était ensuite réalisée une réaction d'acylation de Friedel-Crafts.

Ainsi, le benzofurane **75** a pu être fourni par ces trois voies différentes (Figure 58).

En effet, d'une part, la voie C, utilisant une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation, a mené à la formation du produit **75** avec 48 % de rendement global sur trois étapes.

Par ailleurs, la méthode décrite par Jacubert *et al.*⁹⁹ employée dans la voie D a permis d'obtenir le composé **75** désiré avec un excellent rendement de 95 % sur quatre étapes.

Enfin, la voie E, bien qu'économisant les deux étapes de préparation de l'éthynylanisole **71**, n'a conduit qu'à 19 % de rendement global sur trois étapes pour la synthèse du benzofurane **75**. De plus, les résultats ne sont pas reproductibles.



Rendements globaux :

Voie C : 48 %

Voie D : 95 %

Voie E : 19 %

Figure 58 : Rendements globaux obtenus pour la synthèse du benzofurane 75 par les voies C, D et E

Ces trois voies de synthèse ont également permis d'accéder à la " partie chalcone " **59** de la 4-désoxycissampeloflavone après une étape finale d'acylation de Friedel-Crafts. La méthode la plus efficace a conduit à la formation du benzofurane **59** portant le groupement aroyle trisubstitué avec un rendement global de 16 % sur cinq étapes *via* la voie D (Figure 59).

Par ailleurs, la synthèse de l'analogue **73** acylé en position 3 par un groupement *p*-méthoxyphényle a été réalisée avec un rendement global de 51 % *via* la voie D.

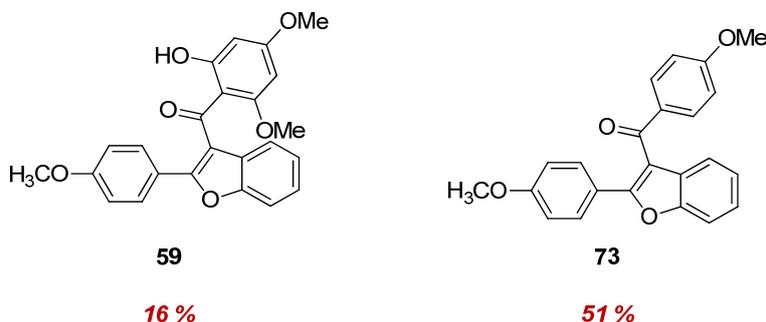


Figure 59 : Rendements globaux d'obtention des benzofuranes 59 et 73 *via* la voie la plus efficace, la voie D, qui implique une acylation de Friedel-Crafts

2. Synthèse d'une série de benzofuranes disubstitués en positions 2 et 3

Les résultats préliminaires d'évaluation biologique des benzofuranes disubstitués **59** et **73** (CI₅₀ sur *Trypanosoma brucei* < 10 μM, voir Chapitre VI) nous ont encouragés à créer une petite chimiothèque d'analogues benzofuranes polysubstitués. Dans un premier temps, sept composés benzofuranes substitués en positions 2 et 3 ont été synthétisés.

▪ Formation des benzofuranes **83** et **84** substitués en position 2

Les analogues **83** et **84** ont été formés *via* les deux voies les plus fructueuses précédemment décrites pour la synthèse du benzofurane **75**, les voies C et D. Ces dernières ont ainsi été menées en parallèle afin de comparer l'efficacité de chacune d'elle selon le substrat utilisé.

D'une part, la voie C implique une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation permettant d'accéder à ces benzofuranes **83** et **84** substitués en position 2. De cette manière, selon le même schéma réactionnel que celui décrit pour la synthèse du benzofurane **75**, le 2-iodophénol et les alcynes commercialement disponibles, cyclopropyl acétylène et phényl acétylène, réagissent en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II), de cuivre (I) et de la triéthylamine dans de l'acétonitrile dégazé (Schéma 45).

Les benzofuranes **83** et **84** substitués en position 2 par un groupement cyclopropyle et phényle sont ainsi obtenus avec de bons rendements de 70 et 88 %, respectivement.

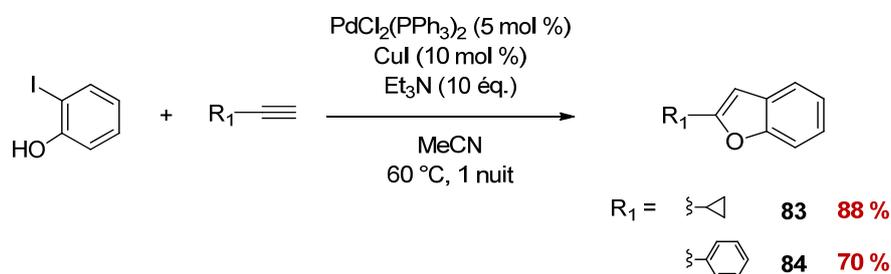


Schéma 45 : Formation des benzofuranes **83 et **84** *via* la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation**

En parallèle, nous avons également employé la méthode décrite par l'équipe d'Alami utilisée dans la voie D.⁹⁹ Celle-ci requiert dans un premier temps la formation des intermédiaires phénols éthylniques **85** et **86** obtenus à partir du 2-iodoanisole par réaction de couplage de Sonogashira avec des rendements de 94 et 71 %, respectivement (Schéma 46).

Les phénols éthylniques **85** et **86** sont ensuite cyclisés en benzofuranes **83** et **84**, respectivement. Cette étape a été effectuée sous irradiation micro-ondes mais également en chauffage classique dans un tube scellé pour la production à grande échelle.

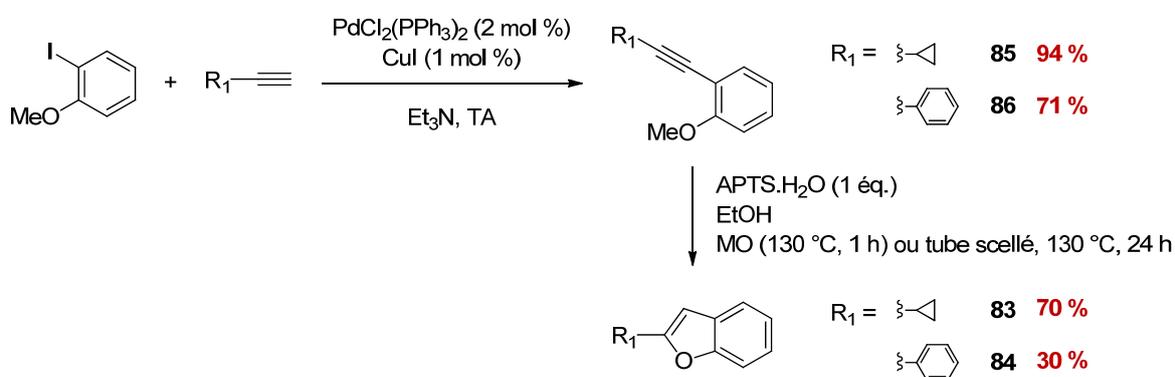


Schéma 46 : Synthèse des benzofuranes **83 et **84** par la méthode décrite par l'équipe d'Alami⁹⁹**

Les résultats sont relativement similaires dans les deux cas (Tableau 4). En revanche, selon le substrat, les rendements sont variables : quantitatif dans le cas du benzofurane **75** comme nous avons déjà pu le constater, de 70 et 30 % pour l'obtention de **83** et **84**, respectivement.

Tableau 4 : Comparaison des rendements globaux de la synthèse des benzofuranes 75, 83 et 84 par la méthode d'Alami

		Chauffage classique	Chauffage micro-ondes
Rendements globaux (%)	75	100	100
	83	66	57
	84	13	21

Le faible rendement obtenu pour la synthèse du benzofurane **84** peut notamment s'expliquer par la formation d'un produit majoritaire **87** avec 37 % de rendement (Figure 60).

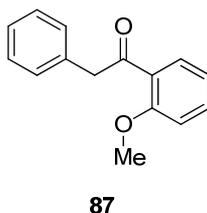


Figure 60 : Produit majoritaire obtenu lors de la cyclisation de 86

La synthèse de diarylcétones, famille à laquelle appartient le composé **87**, avait notamment fait l'objet de travaux publiés par l'équipe d'Alami.¹⁴¹ Celle-ci avait ainsi démontré qu'à partir d'alcyne diarylés, en utilisant de l'APTS et sous irradiation micro-ondes, il était possible d'obtenir des dérivés diarylcétones.

Il n'est donc pas surprenant d'observer ici la formation du produit **87** lors de la réaction de cyclisation de l'alcyne **86** en benzofurane **84**.

Basés sur le mécanisme suggéré par l'équipe d'Alami pour la cyclisation en benzofurane (« Rappels bibliographiques », Chapitre I, Schéma 5),⁹⁹ nous avons tenté d'expliquer la formation des diarylcétones (Schéma 47).

Ainsi, la réaction débiterait par une activation de la triple liaison par le proton acide de l'APTS. Dans ce cas, ce ne serait pas le substituant méthoxyle en position *ortho* qui attaquerait permettant une cyclisation en benzofurane mais une molécule d'éthanol engendrant la formation d'une espèce oxonium. Enfin, celle-ci réagirait en présence d'eau et formerait, en libérant EtOH, la diarylcétone **87**.

¹⁴¹ Le Bras, G.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5497-5501.

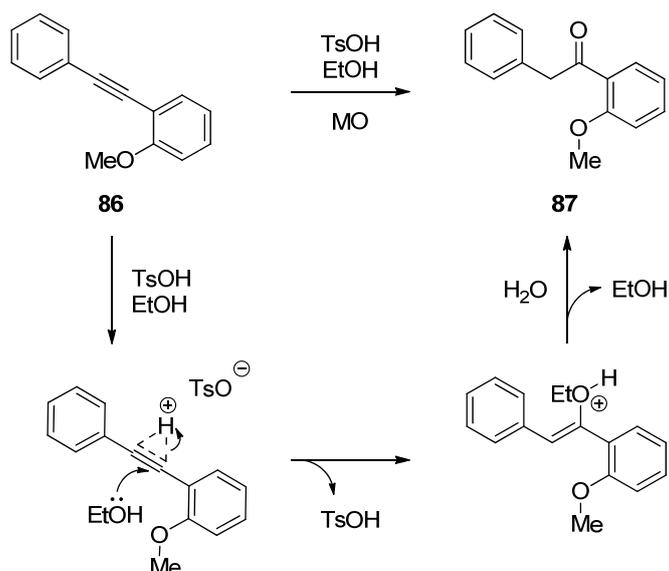


Schéma 47 : Mécanisme que nous suggérons pour la formation de la cétone 87

Il a été montré que la nature des substituants présents sur les cycles aromatiques de l'alcyne influencerait sur l'efficacité de la réaction de cyclisation.⁹⁹ En effet, la présence de groupements électro-donneurs augmenterait la réactivité de la triple liaison de l'alcyne favorisant la réaction de cyclisation en benzofurane plutôt que l'hydratation du produit menant au diarylcétone.

C'est notamment pour cette raison que la réaction de cyclisation de l'alcyne **80** a conduit à la formation de manière quantitative du benzofurane **75** et qu'aucun produit secondaire diarylcétone n'avait été observé dans ce cas.

En conclusion, alors que la méthode d'Alami s'est avérée la plus efficace pour la formation de manière quantitative du benzofurane **75**, la réaction *tandem* semble la mieux adaptée pour la formation des benzofuranes **83** et **84**. En outre, bien que la méthode d'Alami comporte une étape de plus que la réaction *tandem*, elle possède l'avantage d'être utilisée pour la synthèse à grande échelle. En effet, dans le but de réaliser une petite chimiothèque de molécules, la synthèse multigramme des produits de départ était préférable et la méthode d'Alami réalisée en tube scellé pouvait répondre à cette attente.

▪ *Réaction d'acylation de Friedel-Crafts*

Enfin, la réaction d'acylation de Friedel-Crafts a été entreprise permettant d'accéder aux benzofuranes *C*-acylés en position 3 à partir des composés **75**, **83** et **84** (Schéma 48). Elle a été réalisée en présence de chlorure d'étain (IV) comme acide de Lewis.

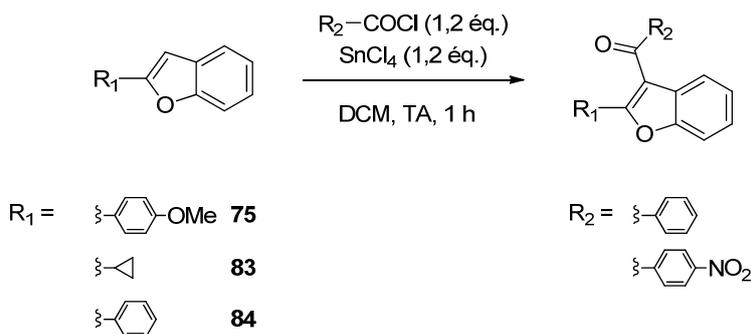


Schéma 48 : Réaction d'acylation de Friedel-Crafts

Les rendements sont modestes pour l'acylation par le chlorure de 4-nitrobenzoyl (composés **89** et **92**) à excellents pour la formation des composés benzoylés **88** et **90** (Tableau 5). L'acylation de Friedel-Crafts en présence de chlorure de 4-nitrobenzoyl a conduit à la formation d'un mélange complexe de produits instables rendant la purification difficile, ce qui explique les rendements faibles pour l'obtention des benzofuranes **89** et **92**.

Tableau 5 : Rendements obtenus pour la réaction d'acylation de Friedel-Crafts

Composé	R ₁	R ₂	Rendements (%)
88		phényle	86
89		4-nitro phényle	27
90		phényle	53
91		phényle	83
92		4-nitro phényle	13

La quantité de matière des benzofuranes **88** à **92** obtenue étant suffisante pour les évaluations biologiques sur parasites, nous n'avons pas tenté d'optimiser ces réactions d'acylation de Friedel-Crafts. En effet, notre but était ici de mener des études RSA.

Cette série de cinq composés additionnés aux deux autres précédemment décrits **59** et **73** a par la suite été complétée par une collection de benzofuranes substitués en position 4 dont la synthèse sera exposée dans le Chapitre IV. Enfin, l'ensemble des analogues benzofuranes a été évalué biologiquement sur parasites. Les résultats de ces tests seront présentés dans le Chapitre VI.

3. Synthèse de la partie est de la 4-désoxycissampeloflavone, " partie flavone "

La synthèse de la " partie flavone " **61** de la 4-désoxycissampeloflavone (Figure 61) a été décrite par Anuradha *et al.* en 2006.¹⁴²

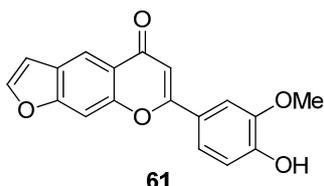


Figure 61 : Structure de la "partie flavone" 61 de la 4-désoxycissampeloflavone

Ces derniers ont obtenu la flavone **61** par cyclisation de la chalcone **98**. Celle-ci avait été formée par condensation de Claisen du benzofurane **95** et de la vanilline protégée **97**. Afin d'accéder au composé **95**, Anuradha *et al.* ont utilisé une réaction développée par Goel *et al.* deux ans auparavant, consistant à cycliser l'acétal **93** en milieu acide.¹⁴³ Enfin, ce dernier produit a été préparé à partir de la 2',4'-dihydroxyacétophénone ou résacétophénone.

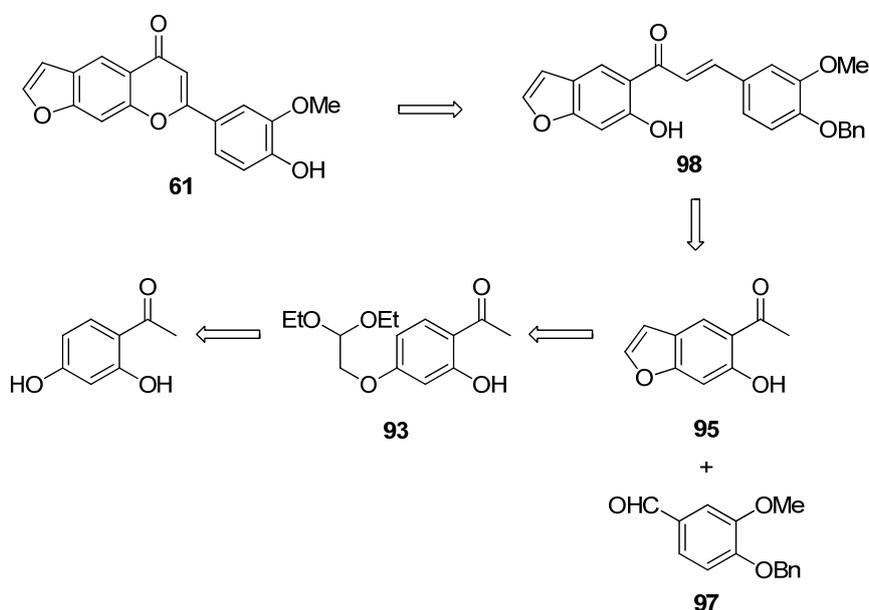


Schéma 49 : Rétrosynthèse de la flavone 61 décrite par Anuradha *et al.*¹⁴²

¹⁴² Anuradha, V.; Srinivas, P. V.; Ranga Rao, R.; Manjulatha, K.; Purohit, M. G.; Madhusudana Rao, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6820-6826.

¹⁴³ Goel, A.; Dixit, M. *Synlett* **2004**, *2004*, 1990,1994.

Nous avons donc reproduit chacune de ces étapes. La synthèse débute avec la réacétophénone qui réagit avec le diéthyl acétal du bromoacétaldéhyde en présence du carbonate de potassium dans le diméthylformamide sous irradiation micro-ondes (Schéma 50).¹⁴³ L'acétal **93** est ainsi formé avec un rendement correct de 62 %. Il est accompagné de son homologue diacétal **94**. Celui-ci est néanmoins minoritaire puisque la liaison hydrogène entre la fonction carbonyle de l'acétyle et le groupement hydroxyle en position *ortho* rend ce dernier moins réactif vis-à-vis de la réaction d'éthérisation.

L'acétal **93** est ensuite cyclisé en benzofuranes **95** et **96** en présence d'amberlite 15 en utilisant un montage de Dean-Stark avec un rendement de 32 et 23 %, respectivement.

Par comparaison, les travaux de Goel *et al.*¹⁴³ décrivent un rendement de 54 et 23 % pour l'obtention des benzofuranes **95** et **96**, respectivement, tandis que dans la publication de Anuradha *et al.*,¹⁴⁴ aucun rendement n'est renseigné.

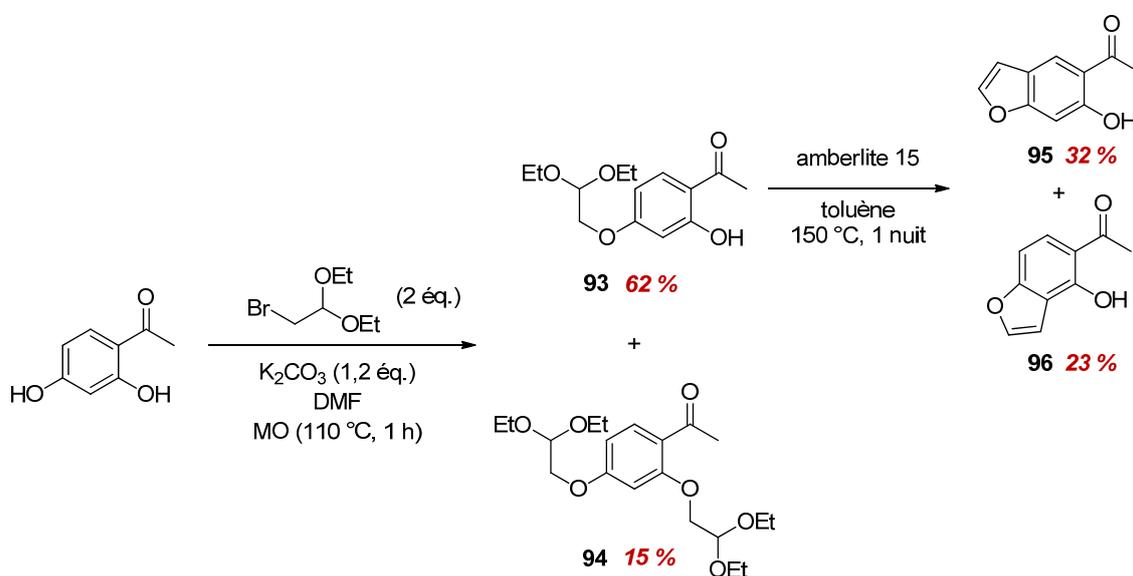


Schéma 50 : Formation des benzofuranes **95** et **96**

Par ailleurs, dans le but d'introduire le cycle B de la chalcone **98** par condensation de Claisen à partir du benzofurane **95**, la vanilline est protégée sur sa fonction alcool. Ainsi, celle-ci réagit dans une réaction de benzylation permettant la formation de l'aldéhyde **97** avec un excellent rendement de 92 % (Schéma 51).¹⁴⁴

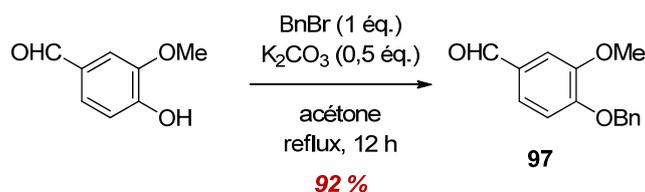


Schéma 51 : Benzylation de la vanilline

¹⁴⁴ Tsai, S.-C.; Klinman, J. P. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 172-190.

Les deux substrats **95** et **97** sont ensuite engagés dans une réaction de condensation de Claisen pendant 5 jours afin d'obtenir la chalcone **98** avec un bon rendement de 70 % (Schéma 52). Cette condensation est très lente et ce ne sera pas rare de rencontrer des durées longues de plusieurs jours pour cette réaction que nous avons souvent utilisée. La température ne peut guère s'élever au-delà de 40 °C puisque dans le cas contraire, l'apparition de produits secondaires gêne la purification et induit une baisse de rendement.

La chalcone **98** est par la suite cyclisée en présence de diiode dans le triéthylène glycol, appelé aussi trigol, afin d'accéder à la furanoflavone **61** désirée. L'intérêt ici d'utiliser le trigol au lieu du DMSO ou du DMF qui sont généralement employés pour ce type de réaction, est de pouvoir cycliser et débenzyler en une seule étape.¹⁴² De plus, cette méthode présente l'avantage d'être sélective et non réductrice. En revanche, le mécanisme reste encore à éclaircir.

Dans notre cas, cette réaction de cyclisation/débenzylation a permis de fournir la flavone **61** avec un rendement modéré de 38 %. En effet, il a été très difficile de purifier le mélange complexe obtenu constitué de composés polaires non caractérisables et de produits de dégradation. La réaction a également été réalisée au chauffage micro-ondes à 120 °C pendant 10 minutes mais dans ce cas, nous n'avons obtenu que des produits de dégradation.

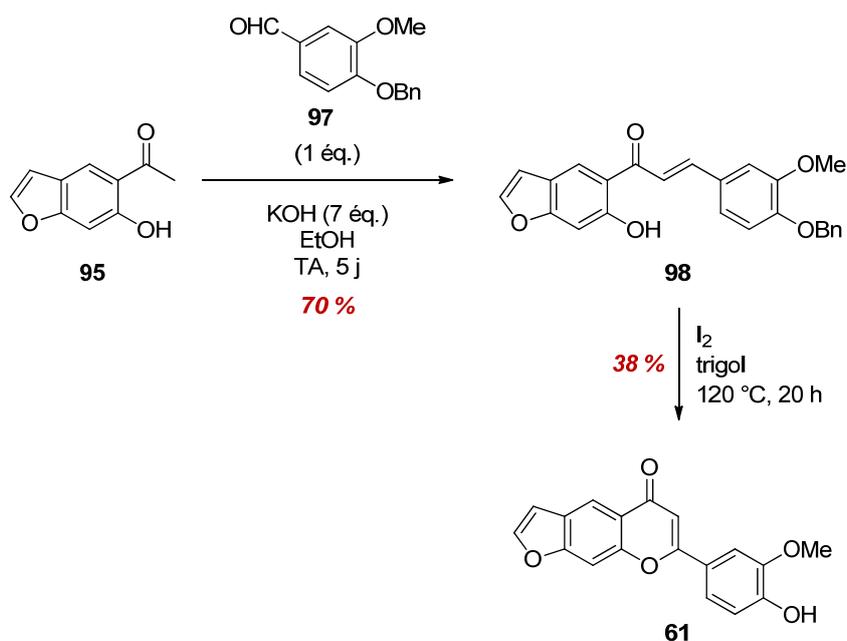


Schéma 52 : Formation de la "partie flavone" 61 de la 4-désoxycissampeloflavone

La synthèse de la furanoflavone **61** a pu être reproduite avec un faible rendement global de 5 % sur cinq étapes. Il est clair que les deux premières réactions pourraient être optimisées en jouant sur le nombre d'équivalents des réactifs introduits ou encore sur la température de chauffage.

Néanmoins, cette voie de synthèse était déjà décrite dans la littérature.¹⁴² Par conséquent, il nous a semblé inutile de consacrer plus de temps à améliorer les rendements. En effet, notre objectif, qui était d'obtenir une quantité suffisante de matière de la furanoflavone **61** pour pouvoir l'évaluer biologiquement, a bien été atteint.

CHAPITRE III : Synthèse de la 4-désoxycissampeloflavone

La mise au point de la voie de synthèse des analogues simplifiés **59** et **61** de la 4-désoxycissampeloflavone **58**, décrite dans le Chapitre II, nous a permis d'envisager deux stratégies pour accéder à cette dernière (Schéma 53).

En effet, la première consistait à concevoir, dans un premier temps, le motif benzofurane puis à bâtir, sur ces fondations, la partie flavone. À l'inverse, la seconde stratégie visait à construire d'abord la partie flavone puis ensuite la partie benzofurane.

Enfin, en accord avec les résultats obtenus pour la synthèse de l'analogue simplifié **59**, dite "partie chalcone", les deux stratégies prévoyaient de réaliser en dernier lieu la réaction d'acylation de Friedel-Crafts.

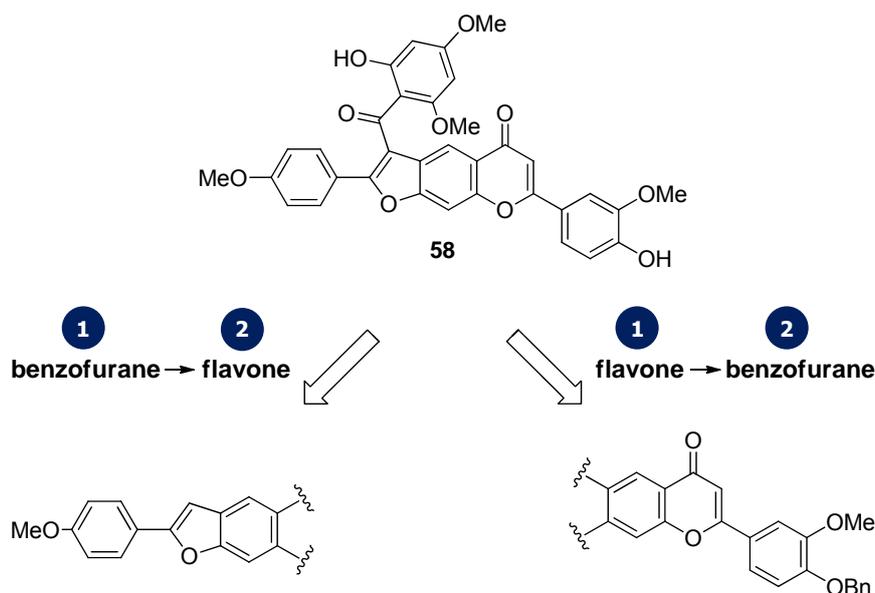


Schéma 53 : Les deux stratégies envisagées pour accéder à la 4-désoxycissampeloflavone **58**

1. Du benzofurane à la 4-désoxycissampeloflavone

1. 1) Formation du benzofurane **102**

Tout d'abord, la synthèse débute par une réaction d'iodation de la 2,4-diméthoxyacétophénone en présence de diiode et de trifluoroacétate d'argent générant le dérivé iodé **99** avec un excellent rendement de 87 % (Schéma 54).¹⁴⁵

¹⁴⁵ Tsukayama, M. L., H.; Nishiuchi, M.; Takahashi, M. and Kawamura, Y. *J. Chem. Res.* **1998**, 5.

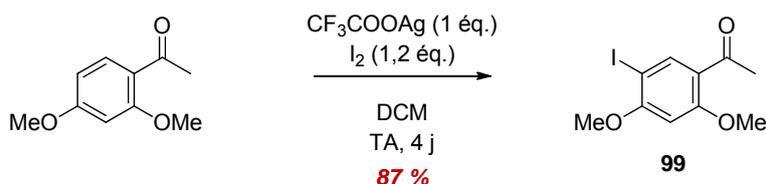


Schéma 54 : Formation du dérivé iodé 99

Lors de cette réaction, le trifluoroacétate d'argent réagirait en présence de diiode pour former AgI et l'espèce responsable de l'iodation, le trifluoroacétate d'iode (Schéma 55).¹⁴⁶ Celui-ci permettrait donc d'ioder la diméthoxyacétophénone de manière régiosélective conduisant au produit **99**. Cependant, à notre connaissance, aucune donnée n'est fournie dans la littérature sur la régiosélectivité de cette réaction.

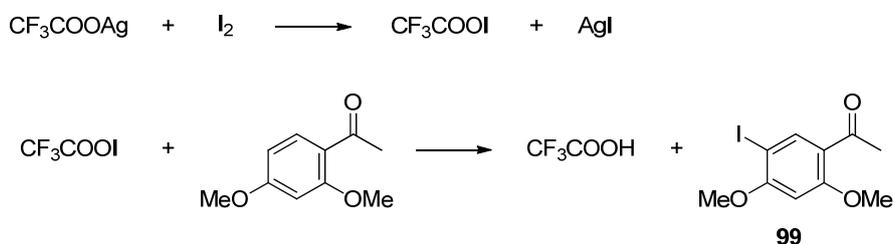


Schéma 55 : Séquence réactionnelle permettant la réaction d'iodation de la diméthoxyacétophénone¹⁴⁶

Le dérivé iodé **99** est ensuite soumis à l'action du tribromure d'aluminium afin de former de manière sélective son analogue **100** déméthylé en position *ortho* de l'acétyle (Schéma 56).¹⁴⁵ Puis, une réaction de couplage de Sonogashira est réalisée dans les conditions classiques à partir du composé iodé **100** et de l'éthynylanisole **71** de manière quasi quantitative. Le phénol éthylnique **101** ainsi formé est cyclisé en milieu acide sous irradiation micro-ondes en benzofurane **102** selon les conditions décrites par Alami.⁹⁹ Le faible rendement de 32 % observé pour cette étape s'explique notamment par la formation du produit secondaire **103** dont le mécanisme de réaction s'apparente à celui de la formation de la cétone **87** illustré dans le Chapitre II (Schéma 47).

Le rendement global de la synthèse du benzofurane **102**, réalisée selon la méthode d'Alami, est de 18 % sur six étapes.

¹⁴⁶ Haszeldine, R. N.; Sharpe, A. G. *J. Chem. Soc.* **1952**, 0, 993-1001.

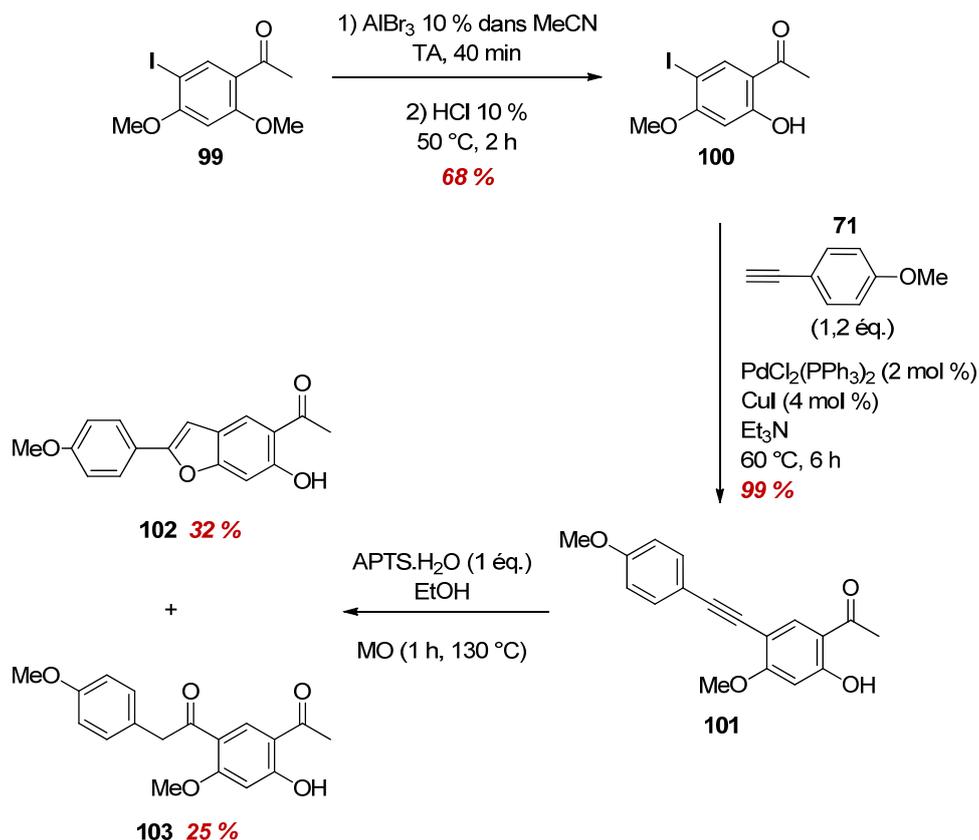


Schéma 56 : Formation du benzofurane 102 via une étape de cyclisation décrite par Alami

Il est également possible d'accéder au benzofurane **102** en effectuant une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation (Schéma 56). Tout d'abord, le composé diméthoxylé **99** subit une réaction de déméthylation en présence de tribromure de bore dans le dichlorométhane. La conversion de cette réaction est très longue. Nous avons par conséquent choisi d'arrêter l'expérience après cinq jours puisque nous commençons à observer de la dégradation dans le milieu réactionnel et nous souhaitons également progresser dans la voie de synthèse. C'est pourquoi, un mélange de la mono- et de la dihydroxyacétophénone (**100** et **104**) est observé. Le rendement moyen de 57 % obtenu pour le composé **104** peut notamment être imputé à la présence de produits de dégradation. Le produit iodé **104** réagit ensuite dans une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation permettant la formation du benzofurane **102** avec 56 % de rendement.

Ainsi, la formation du benzofurane **102** via une réaction *tandem* est réalisée en cinq étapes avec un rendement global de 26 %. Cette voie de synthèse est par conséquent plus rapide et plus efficace que la précédente réalisée selon les conditions d'Alami.

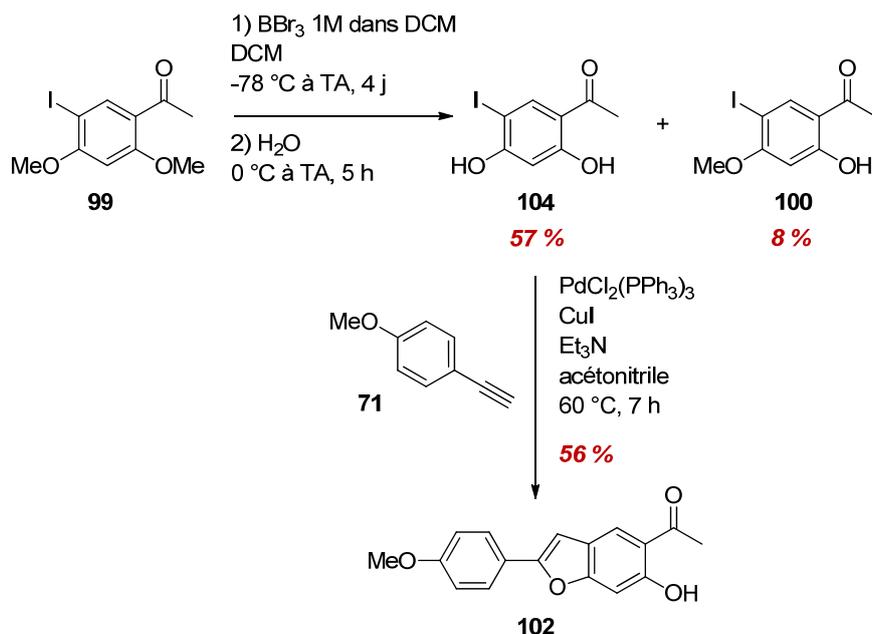


Schéma 57 : Formation du benzofurane **102** par réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation

1. 2) Du benzofurane **102** vers la 4-désoxycissampeloflavone **58**

1. 2) 1. Condensation de Claisen suivie de la cyclisation en flavone

Le benzofurane **102** est condensé avec la vanilline benzylée **97** en milieu basique afin de former la chalcone **105**. Alors que les réactions de condensation de Claisen avaient été réalisées jusqu'ici sans aucune difficulté, celle-ci s'est avérée très difficile.

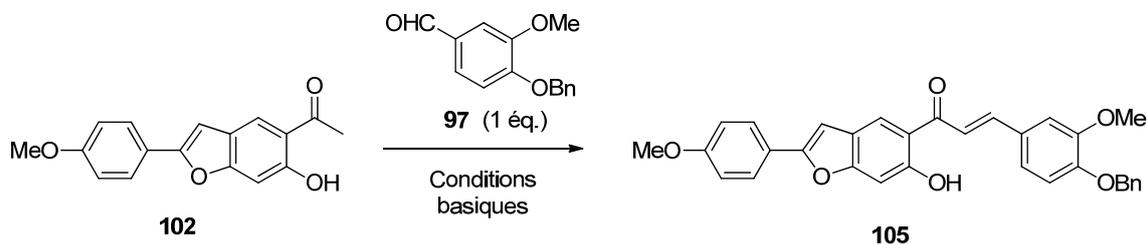


Schéma 58 : Condensation de Claisen permettant d'obtenir la chalcone **105**

Les différentes conditions opératoires utilisées pour cette étape sont présentées dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Conditions d'optimisation de la condensation de Claisen

	Base (10 éq.)	Solvant	T (°C)	Mode de chauffage	t	Rendement de 105	Autres produits obtenus
1	KOH	EtOH	TA	/	3 j	0 %	P.D.*
2	K ₂ CO ₃	EtOH	130 °C	MO	1 h	Traces	P.D.
3	Ba(OH) ₂	EtOH	TA	/	5 j	0 %	P.D.
4	NaOH	EtOH	70 °C	classique	5 h	19 %	P.D.
5	NaOH	EtOH	TA	/	9 j	38 %	P.D.
6	LiHMDS	THF	40 °C	classique	19 h	0 %	Dégradation
7	tBuOK	THF	80 °C	MO	2 x 15 min + 1 x 30 min	0 %	P.D. + dégradation

* P.D. : produits de départ **97** et **102**

Nous pouvons constater que, dans la plupart des cas, les produits de départ n'ont pas réagi (Entrées 1 à 5, Tableau 6). Néanmoins, la conversion est totale lorsque LiHMDS est employé comme base mais seuls des produits de dégradation ont été obtenus (Entrée 6, Tableau 6). De même, l'utilisation de *tert*-butoxyde de potassium a également conduit à de la dégradation (Entrée 7, Tableau 6).

Finalement, l'utilisation de soude dans l'éthanol à température ambiante sur une durée de 9 jours s'est avérée la plus fructueuse. Le rendement obtenu dans ces conditions est de 38 %.

Ces résultats peuvent être corrélés avec ceux de la littérature.^{147,148} En effet, la réaction de condensation de Claisen à partir de dérivés de la khellinone (**106**, Figure 62) est également réalisée en présence de NaOH conduisant aux chalcones **107** et **108** avec 35 et 25 % de rendements, respectivement (Figure 62).

¹⁴⁷ Ciani, J.; Baell, J. B.; Flynn, B. L.; W, G. R.; Mould, J. A.; Paul, D.; Harvey, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2055-2061.

¹⁴⁸ Baell, J. B.; Gable, R. W.; Harvey, A. J.; Toovey, N.; Herzog, T.; Hänsel, W.; Wulff, H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2326-2336.

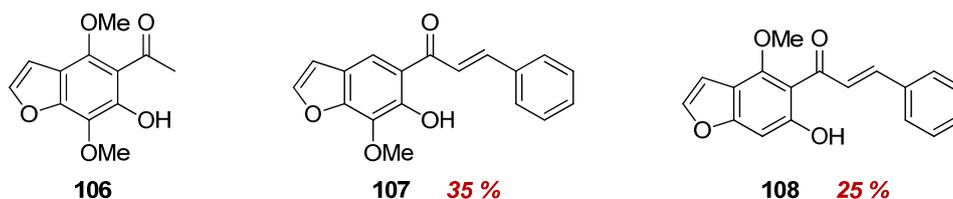


Figure 62 : Structure de la khellinone 106 et des chalcones 107 et 108 obtenues à partir de dérivés de la khellinone

Finalement, le faible rendement est compensé par la récupération des produits **97** et **102** de départ après purification par chromatographie sur colonne.

La réaction suivante consistait à cycliser la chalcone **105** en présence de diiode dans le trigol. Dans ces conditions, seules des traces de la flavone **109** ont été observées par RMN ¹H et par spectrométrie de masse. Par la suite, des paramètres tels que le mode de chauffage (classique et micro-ondes) ou la nature du solvant (DMF, DMSO) ont été modifiés. Néanmoins, les résultats sont similaires.

Ces conclusions sont à rapprocher de celles faites lors de la cyclisation de la " partie flavone " **59** (voir Chapitre II) qui fournissait également de modestes rendements. Par conséquent, il n'est pas surprenant de rencontrer des difficultés dans la réalisation de cette étape.

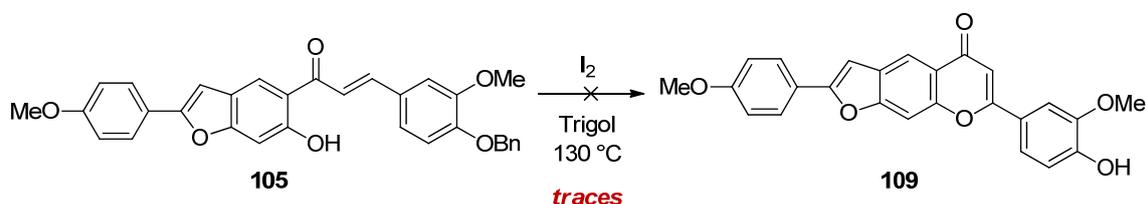


Schéma 59: Cyclisation de la chalcone 105 en flavone 109

La synthèse de la 4-désoxycissampeloflavone **58** *via* une réaction de condensation de Claisen n'a pas abouti en raison de l'échec de la cyclisation de la chalcone **105** en furanoflavone **109**.

Cependant, la réaction de condensation de Claisen permettant la formation de la chalcone **105** a pu être optimisée afin d'obtenir un rendement de 38 %, résultat qui est cohérent avec ceux rencontrés dans la littérature.^{147,148} La chalcone **105** a ainsi été obtenue en sept étapes *via* une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation avec un rendement global de 9 %.

1. 2) 2. Réarrangement de Baker-Venkataraman

Au vu des résultats peu encourageants qu'offrait la méthode par condensation de Claisen, nous avons envisagé une voie de synthèse alternative à partir du benzofurane **102**.

Le réarrangement de Baker-Venkataraman est fréquemment réalisé en trois étapes : la *O*-acylation sur le dérivé acétophénone et la formation de la β-dicétone se font *one-pot* puis a lieu la

cyclisation en flavone. Cependant, dans notre cas, le brut réactionnel obtenu après ces deux étapes *one-pot* contenait un mélange très complexe de plusieurs produits qui n'ont pas pu être isolés. Par conséquent, nous avons effectué séparément les différentes réactions.

Tout d'abord, avant de réaliser la réaction de *O*-acylation, il est nécessaire de préparer le chlorure d'acide **112** (Schéma 60).

Pour cela, la protection du groupement hydroxyle de la vanilline est réalisée par action du chlorure de pivaloyle menant à la formation du composé **110** avec 70 % de rendement. Le groupement pivaloyle a ici été préférentiellement choisi, par rapport au groupement protecteur benzyle que nous utilisons habituellement, puisque les chlorures de benzoyle substitués avec un groupement alkyle sont, d'une manière générale, des agents d'acylation peu réactifs dans la synthèse de flavones.¹⁴⁹ En effet, le groupement pivaloyle augmenterait l'électrophilicité du groupement acyle.¹⁵⁰

Le produit **110** est ensuite oxydé en acide **111** de manière quantitative en présence d'oxyde de sélénium et d'eau oxygénée.

Enfin, l'acide **111** est mis en réaction avec le chlorure de thionyle dans le dichlorométhane pour générer le chlorure d'acide désiré **112**.¹⁵⁰ Celui-ci est engagé dans la réaction suivante sans purification préalable.

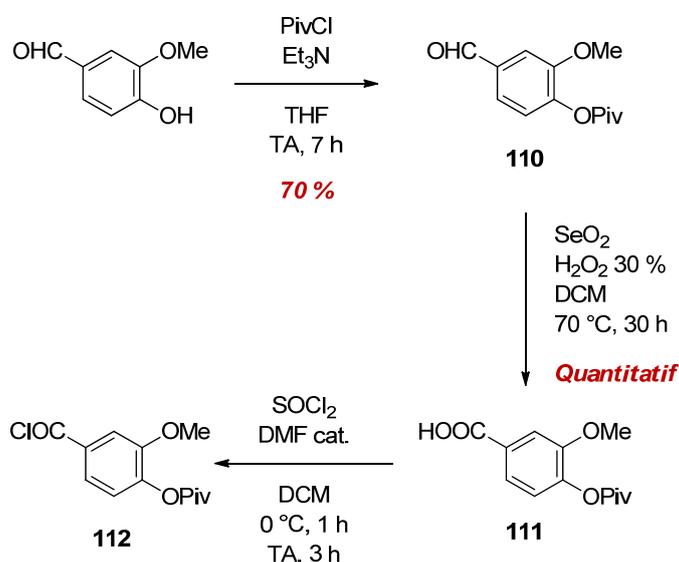


Schéma 60 : Synthèse du chlorure d'acide **112**

La réaction de *O*-acylation du benzofurane **102** par le chlorure d'acide **112**, première étape du réarrangement de Baker-Venkataraman, est réalisée en présence d'hydruure de sodium dans le

¹⁴⁹ Patonay, T.; Molnar, D.; Muranyi, Z. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *32*, 233-242.

¹⁵⁰ Minassi, A.; Giana, A.; Ech-Chahad, A.; Appendino, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2267-2270.

tétrahydrofurane anhydre (Schéma 61). Le produit *O*-acylé **113** est ainsi obtenu avec 58 % de rendement.

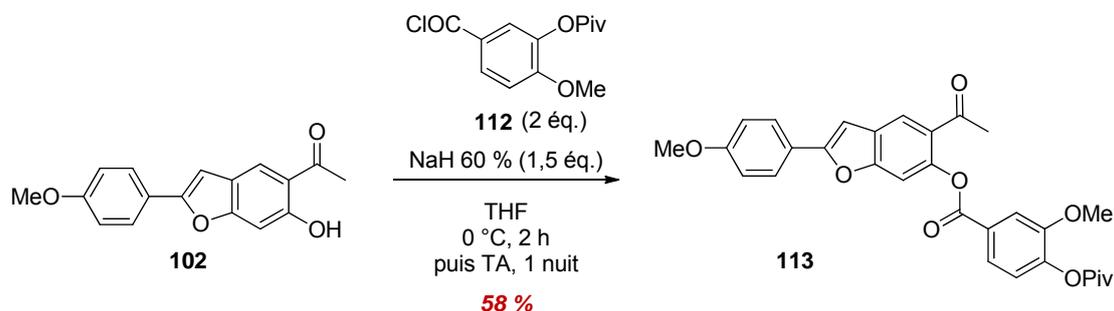


Schéma 61 : Réaction de *O*-acylation, 1^{ère} étape du réarrangement de Baker-Venkataraman

Afin d'obtenir la β -dicétone **114**, le benzofurane *O*-acylé **113** est mis en présence d'un excès de potasse dans de la pyridine (Schéma 62). Il ne restait plus de produits de départ au bout de 7 heures. Dans le mélange complexe de produits aromatiques obtenu, un seul composé majoritaire a pu être isolé et caractérisé. Il a été identifié comme étant le benzofurane **102**. Dans le reste du brut réactionnel analysé par CL/SM, aucune masse ne correspond à celle de la β -dicétone **114** recherchée.

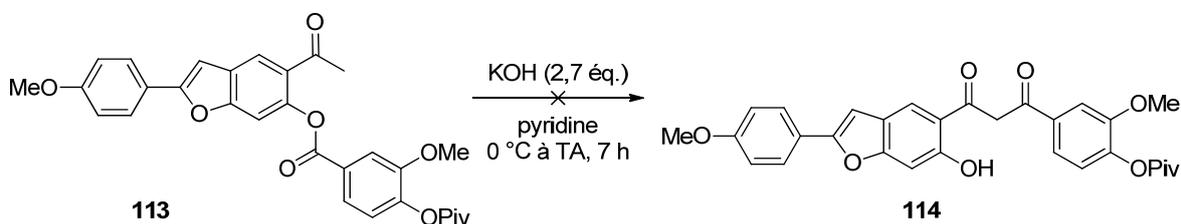


Schéma 62 : Formation de la β -dicétone 114

À notre connaissance, le réarrangement de Baker-Venkataraman a très peu été utilisé dans la synthèse de furanoflavones. En 1956, Pavanaram et Ramachandra ont notamment décrit la synthèse de la pinnatine **118** *via* un réarrangement de Baker-Venkataraman à partir du dérivé benzofurane **115** avec un rendement global de 21 % (Schéma 63).¹⁵¹

Nous pouvons constater qu'à la différence de notre substrat benzofuranique **102**, le composé **115** qu'emploient les auteurs possède un groupement méthoxyle en position 4 du benzofurane permettant de déprotoner plus facilement le CH₃ du groupement acyle. De plus, le chlorure d'acide n'est pas polysubstitué dans leur cas puisqu'il s'agit du chlorure de benzoyle, ce qui pourrait également faciliter la réaction.

¹⁵¹ Pavanaram, S.; Ramachandra, R. *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 132-136.

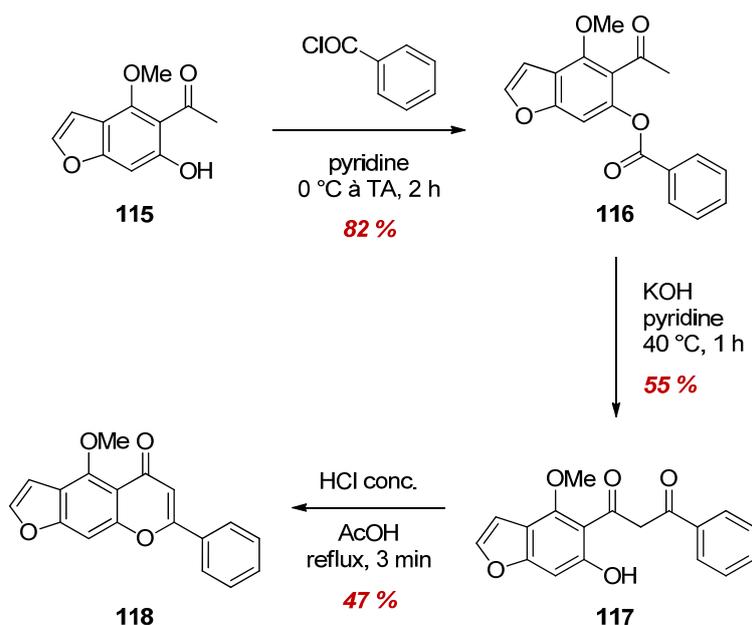


Schéma 63 : Synthèse de la pinnatine 118 décrite par Pavanaram et Ramachandra¹⁵¹

En conclusion, le réarrangement de Baker-Venkataraman ne semble pas approprié pour obtenir la 4-désoxycissampeloflavone **58**. Effectivement, la β -dicétone **114** n'a pas pu être formée à partir du benzofurane *O*-acylé **113**.

1. 2) 3. Autres voies de synthèse

D'autres voies d'accès ont également été étudiées à partir des mono- et dihydroxyacétophénone **100** et **104**, respectivement (Schéma 64). Ces derniers réagissent avec la vanilline benzylée **97** dans une réaction de condensation de Claisen afin d'engendrer la formation des chalcones **119** et **121**. Nous pouvons constater que la présence de groupement OH sur les substrats de départ ne facilite pas la condensation. En effet, plus l'acétophénone possèdera de fonctions hydroxyles, moins elle sera réactive. Par conséquent, la conversion des substrats de départ en chalcone sera très lente.

Ainsi, la chalcone monohydroxylée **119** est obtenue avec un rendement moyen de 46 % à partir du dérivé 2-hydroxyacétophénone **100**, alors que la chalcone dihydroxylée **121** est difficilement formée à partir du dérivé 2,4-dihydroxyacétophénone **104** avec 11 % de rendement. Les produits de départ peuvent, dans chaque cas, être récupérés.

La chalcone **119** est ensuite engagée dans une réaction de couplage de Sonogashira afin d'obtenir l'alcyne **120** avec un bon rendement de 65 %. Celui-ci est enfin mis en présence d'acide *p*-toluène sulfonique sous irradiation micro-ondes en vue de le cycliser en benzofurane **105**. Mais les résultats de cette réaction ne sont pas probants. En effet, même si des traces du produit **105** ont été observées dans le brut réactionnel, la présence de divers produits de dégradation ainsi que des produits de départ rend difficile la purification.

Par conséquent, cet enchaînement de réactions à rendements modérés ne pouvait pas constituer une voie prometteuse.

De même, la voie menée en parallèle à partir du produit **104** ne démontre pas non plus de résultats encourageants. En effet, le faible rendement obtenu pour la formation de la chalcone **121** ne nous a pas permis d'obtenir une quantité acceptable de matière pour pouvoir entreprendre la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation qui aurait permis d'accéder directement au benzofurane **105**. Cette voie de synthèse ne nous paraissant donc pas suffisamment efficace pour accéder à la 4-désoxycissampeloflavone, nous avons préféré l'abandonner.

En conclusion, les trop faibles rendements obtenus pour la formation des chalcones **119** et **121** nous ont contraints à abandonner ces deux voies peu efficaces.

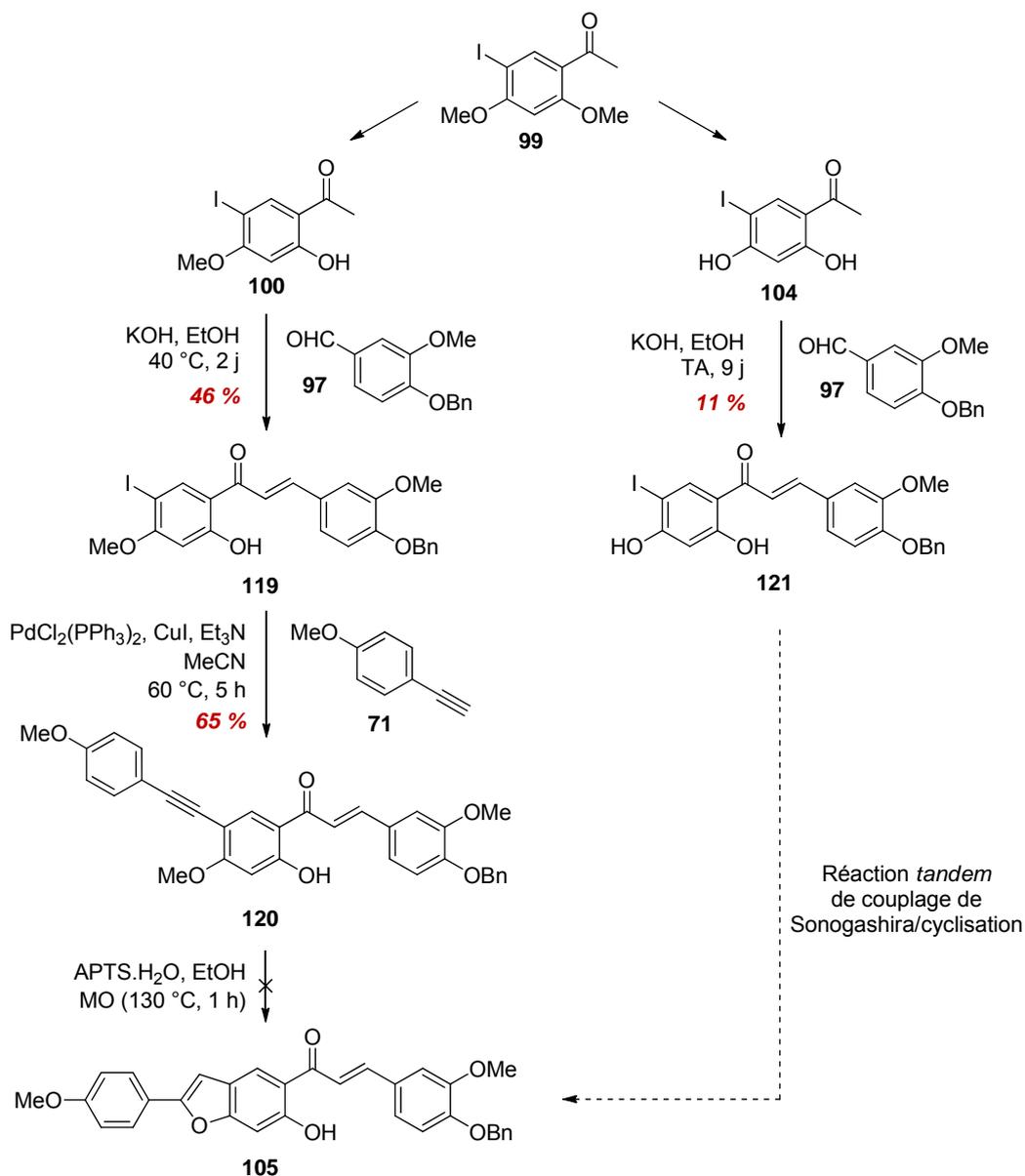


Schéma 64 : Autres voies de synthèses réalisées afin d'obtenir la 4-désoxycissampeloflavone **58**

1. 2) 4. Conclusion

Différentes voies de synthèse permettant d'accéder à la 4-désoxycissampeloflavone **58**, dont la stratégie consistait à d'abord créer le noyau benzofuranique puis ensuite la partie flavonique, ont été amorcées (Schéma 65). Cependant, toutes ces voies restent inachevées.

En effet, les faibles rendements obtenus pour la formation des chalcones **121** et **105** (voies A et C, respectivement) ont constitué un réel facteur limitant. De ce fait, il n'y a pas eu suffisamment de matière pour engager ces chalcones **121** et **105** dans les délicates réactions de cyclisation en présence de diiode. Ces deux voies A et C restent donc bloquées aux chalcones **121** et **105** obtenues avec 5 et 9 % de rendements globaux sur quatre et sept étapes, respectivement.

De même, la faible conversion des produits **97** et **100** dans la réaction de condensation de Claisen conduisant à la formation de la chalcone **119** a indirectement empêché la mise au point de la voie D. En effet, l'alcyne **120** n'a pas pu être obtenu en quantité suffisante pour pouvoir optimiser la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation permettant de former le benzofurane **105**. Par conséquent, cette voie de synthèse D s'arrête avec la chalcone éthylnique **120** formée en sept étapes avec un rendement global de 15 %.

Enfin, la voie B impliquant un réarrangement de Baker-Venkataraman a également échoué puisque la β -dicétone n'a pas pu être obtenue à partir du benzofurane *O*-acylé **113**. Ce dernier a, quant à lui, était préparé en neuf étapes avec un rendement global de 11 %.

En conclusion, la voie C *via* une réaction *tandem* de couplage/cyclisation constitue la voie la plus avancée. Elle s'interrompt après sept étapes avec l'obtention de la chalcone **105**.

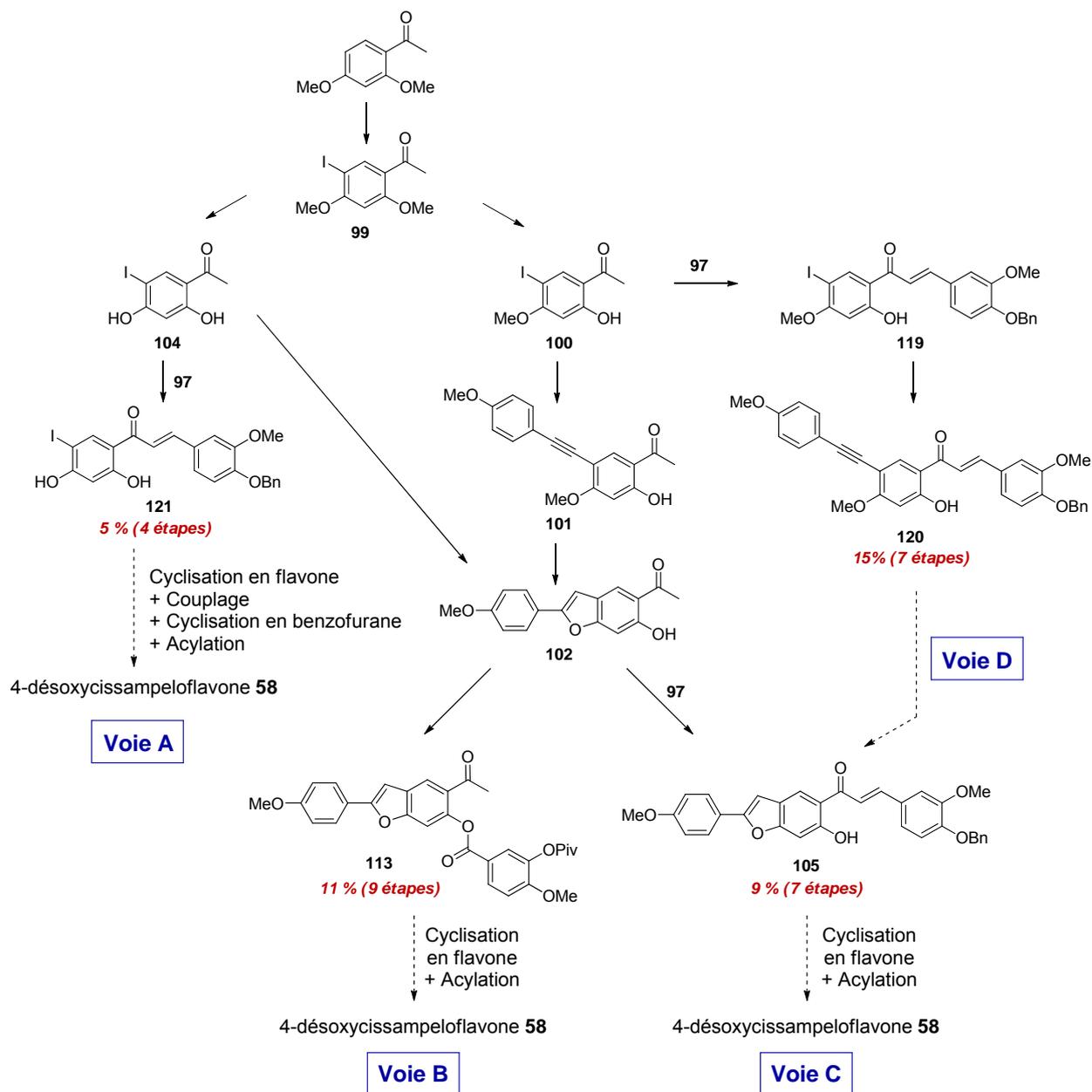


Schéma 65 : Résumé des essais de la 4-désoxycissampeloflavone réalisés selon la stratégie benzofurane → flavone

2. De la flavone à la 4-désoxycissampeloflavone

Cette seconde stratégie consiste dans un premier temps à élaborer la partie flavone puis à créer sur cette structure, la partie benzofurannique.

Trois différentes voies de synthèse ont ainsi été entreprises.

La première est initiée par une réaction de protection par MOMCl à partir du dérivé dihydroxyacétophénone **104** (Schéma 66). Les produits mono- et diprotégé **122** et **123**, respectivement, sont obtenus avec des rendements de 21 et 69 % de rendements.

La double protection du dérivé dihydroxylé **104** semble ici favorisée par rapport à la réaction de monoprotection. En effet, l'atome d'iode en position *ortho* de la fonction OH à protéger est un groupement inductif attracteur. Ainsi, par cet effet, il rend le composé **104** plus acide et donc plus facilement déprotonable. Par conséquent, la quantité de base introduite est en trop large excès par rapport au besoin de cette seule déprotonation. La base va donc également agir sur le second groupement OH qui réagira avec MOMCl. En effet, si la DIPEA et le chlorure de méthoxyméthyle sont introduits en quantité stœchiométrique, la réaction conduit uniquement au dérivé **122** avec un bon rendement de 76 % (Schéma 66).

Afin de disposer d'une plus grande quantité de composé **122**, nous avons souhaité déprotéger sélectivement le produit **123** en position *ortho* de l'acétyle. Celui-ci a donc été mis en présence de diiode dans le méthanol pour obtenir l'acétophénone **122** avec un rendement de 67%.¹⁵² Ainsi, à partir du composé de départ **104**, 67 % du dérivé **122** a pu être formé en deux étapes.

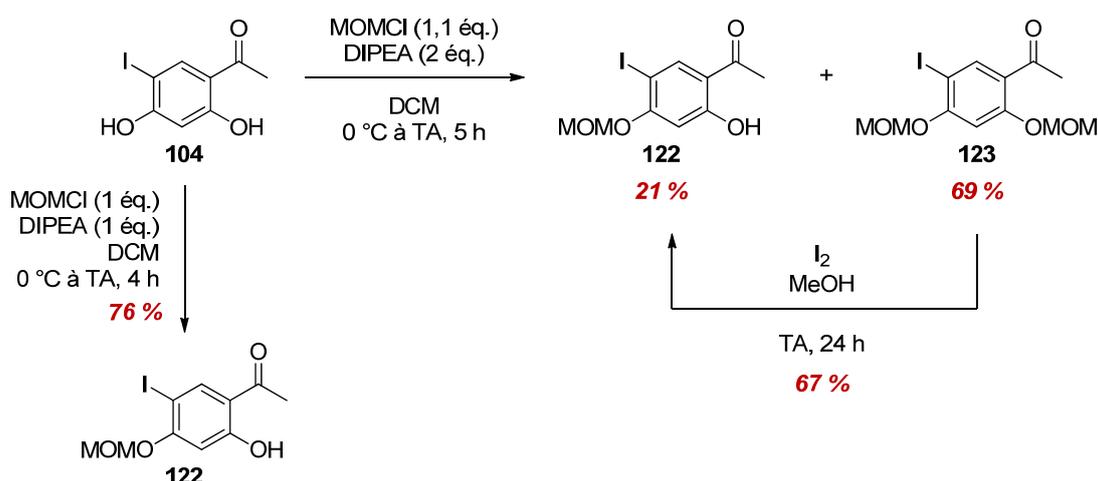


Schéma 66 : Formation du dérivé acétophénone **122**

En fait, ce clivage d'éther de méthoxyméthyle réalisé de manière sélective est possible grâce à la génération d'acide en faible quantité dans le milieu. En effet, il a été montré que le diiode réagissait avec le méthanol en phase gazeuse pour donner entre autres de l'iodure d'hydrogène.¹⁵³ Cette production d'acide a également été suggérée en phase liquide. Effectivement, les solutions I₂/MeOH seraient légèrement acides.¹⁵⁴

En revanche, uniquement les alcools portant un atome d'hydrogène en α du groupement OH constitueraient des solvants efficaces pour cette réaction.¹⁵⁵ Il est ainsi supposé que l'oxydation du solvant alcoolique par l'iode est nécessaire pour générer les quantités catalytiques de HI.¹⁵² Cette

¹⁵² Keith, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2739-2742.

¹⁵³ Cruickshank, F. R.; Benson, S. W. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 733-737.

¹⁵⁴ Lipshutz, B. H.; Keith, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2495-2498.

¹⁵⁵ Kumar, H. M. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, E. J.; Yadav, J. S. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 857-858.

faible acidité touchera exclusivement le groupement éther en position *ortho* de l'acétyle puisque ce dernier est plus réactif que son voisin en position *para*.

Bien qu'il s'agisse d'une méthode intéressante pour déprotéger sélectivement les groupements éthers de méthoxyméthyle, il est bien entendu plus rapide, efficace et économique de réaliser la monoprotection à partir de la dihydroxyacétophénone **104** en utilisant une quantité stœchiométrique de base.

Le dérivé acétophénone **122** et l'aldéhyde **97** réagissent ensuite dans les conditions de condensation de Claisen dans le but d'obtenir la chalcone **124** (Schéma 67). Une fois encore, la conversion de cette réaction est très faible. Quelques milligrammes de la chalcone **124** ont pu être isolés mais la quantité de matière obtenue n'est pas suffisante pour tenter la cyclisation en flavone **125**.

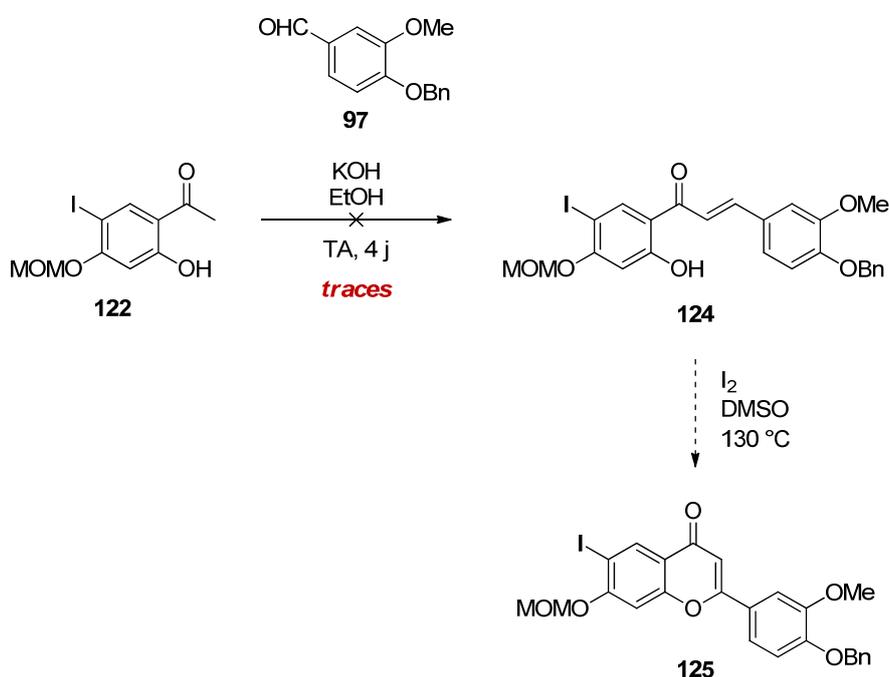


Schéma 67 : Tentative de formation de la chalcone 124, précurseur de la flavone 125

Une autre méthode consistait à cycliser la chalcone **119** (Schéma 68), dont la préparation a été discutée dans le paragraphe précédent (Schéma 64), en présence de diiode dans le diméthylsulfoxyde (Schéma 67). Mais, nous n'avons pas pu isoler ni même observer la présence de la flavone **126** souhaitée dans le brut réactionnel constitué d'un mélange complexe de produits de dégradation et autres composés non caractérisables.

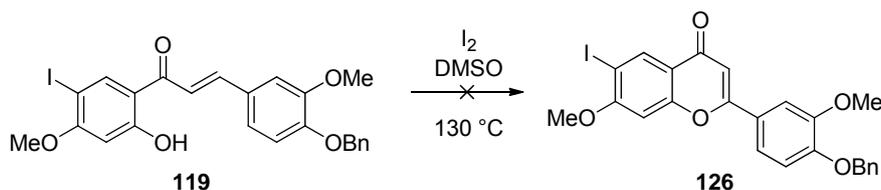


Schéma 68 : Tentative de cyclisation de la chalcone 119 en flavone 126

Enfin, la dernière méthode utilisée visait à obtenir la 4-désoxycissampeloflavone **58** *via* l'intermédiaire vinyl éther bromé **131**, obtenu à partir de la 7-hydroxyflavone **129**, selon les conditions décrites par Wang *et al.* (Schéma 69).¹⁰³ Cette dernière serait préparée par cyclisation de la chalcone **128** issue de la condensation de Claisen du composé **127** avec l'aldéhyde **97**. Enfin, le dérivé acétophénone **127** résulterait de la réaction de protection de la résacétophénone.

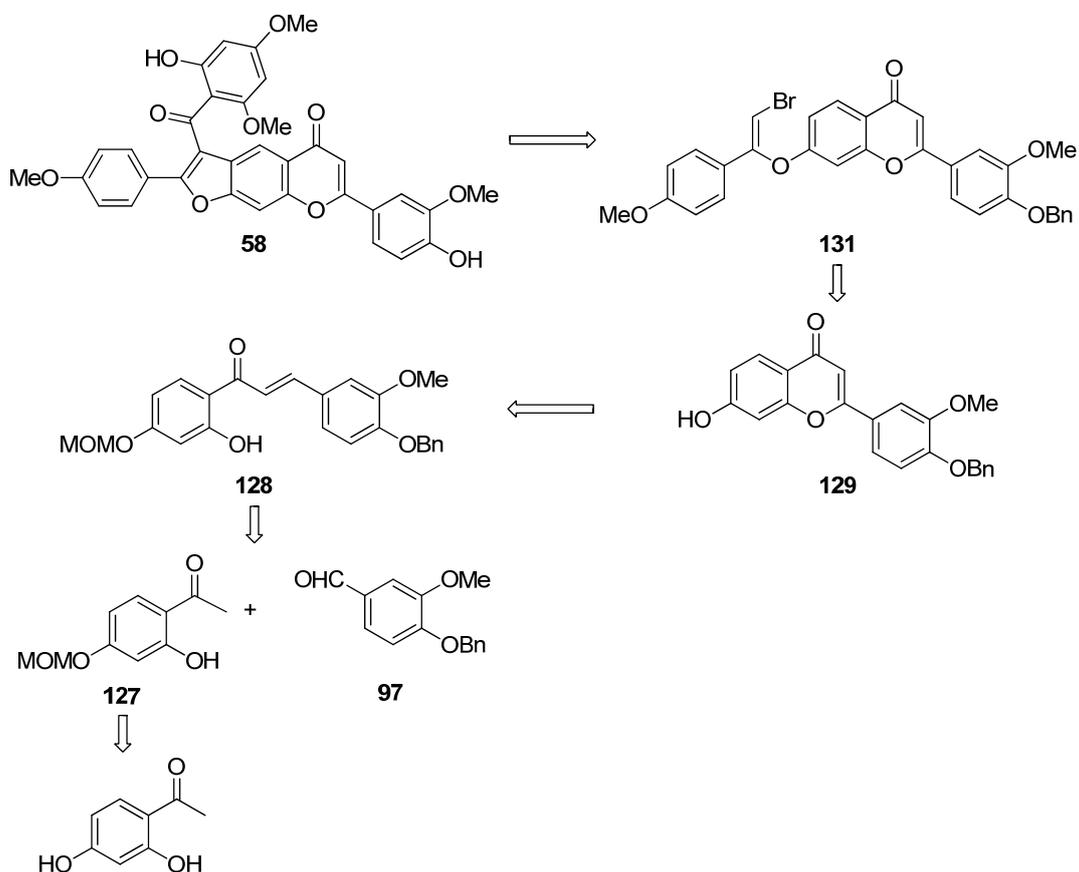


Schéma 69 : Rétrosynthèse envisagée de la 4-désoxycissampeloflavone *via* l'intermédiaire vinyl éther bromé **131**

Tout d'abord, la synthèse débute par une réaction de protection de la 2',4'-dihydroxyacétophénone par action du MOMCl (Schéma 70). L'acétophénone monoprotégée **127** est obtenue de façon quantitative en quelques heures puis est engagée dans une réaction de condensation de Claisen de manière à fournir la chalcone **128** avec un très bon rendement de 81 %.

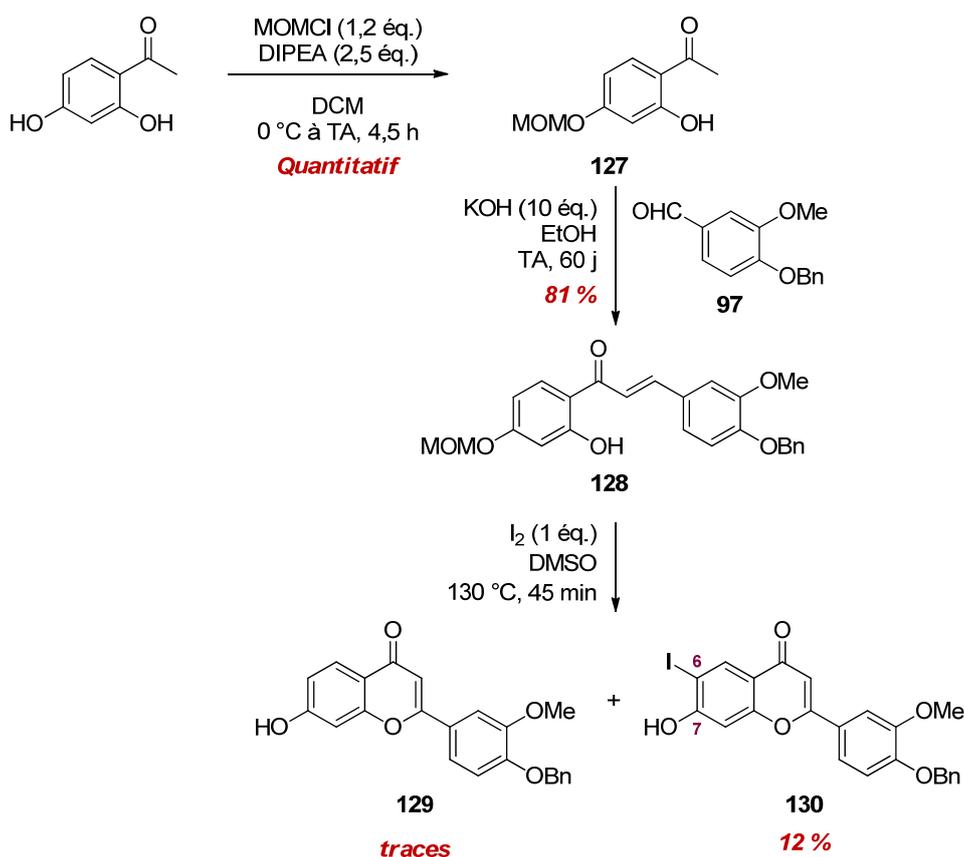
Cette chalcone **128** est ensuite mise en présence de diiode dans le diméthylsulfoxyde. 45 minutes ont suffi pour que la conversion soit totale.

Étrangement, d'après les analyses par spectrométrie de masse du brut réactionnel, aucune trace de produit portant un groupement MOM n'a été détectée. Le groupement méthoxyméthyle, qui est ôté

habituellement en milieu acide,¹⁵⁶ ne résiste manifestement pas dans ces conditions oxydantes I₂/DMSO. À notre connaissance, cette réaction de clivage du groupement éther de méthoxyméthyle selon ce mode opératoire n'est pas connue. Nous avons précédemment évoqué que le diiode dans une solution alcoolique permettait le départ du groupement MOM en position *ortho* de l'acétyle¹⁵² mais dans ce cas, le solvant utilisé n'est autre que le DMSO. En revanche, la déprotection de 2'-allyloxychalcones qui se rapprocherait le plus de ce que nous observons ici, a été décrite par Lokhande *et al.* en 2005.¹⁵⁷ Cependant, il reste à éclaircir le mécanisme de clivage de groupements éthers.

La présence de deux produits majoritaires **129** et **130** dans le brut réactionnel a pu être constatée par analyses CL/SM. Bien que la purification ait été difficile dû à la très faible solubilité du mélange (soluble uniquement dans le DMF ou DMSO), l'un de ces deux composés, la flavone **130**, a pu être isolée avec un faible rendement de 12 % et caractérisée.

En revanche, il n'a pas été possible de purifier convenablement la molécule **129** en raison de la complexité du mélange. Au vu des spectres RMN ¹H et SM difficilement interprétables, il n'a pas été possible d'élucider la structure des autres composés minoritaires présents dans le brut réactionnel.



¹⁵⁶ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley & Sons: New York, NY, **1999**.

¹⁵⁷ Lokhande, P. D.; Sakate, S. S.; Taksande, K. N.; Navghare, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1573-1574.

D'une part, la flavone **129** résulte de la cyclisation et déprotection de la chalcone **128**.

D'autre part, la flavone **130** a subi une réaction de cyclisation, de déprotection mais également une réaction d'iodation sélective en *ortho* du groupement hydroxyle. Cette dernière étape d'iodation était totalement inattendue et n'a jamais été décrite dans la littérature. Le groupement MOM est connu pour être un groupement *ortho*-directeur dans le cas de métallation régiosélective avec utilisation de *n*-BuLi¹⁵⁸ mais dans notre cas, aucun métal n'est utilisé. Nous pouvons néanmoins supposer que le groupement méthoxyméthyle en position 7 de la flavone joue ici son rôle d'*ortho*-directeur en iodant la position 6.

En conclusion, la faible quantité de matière de la flavone **129** obtenue ne nous a pas permis de progresser dans la voie de synthèse initialement envisagée (Schéma 69). En revanche, de manière inattendue, la flavone **130** s'est formée dans le milieu. Bien qu'elle ait été isolée avec un faible rendement, elle n'en reste pas moins intéressante pour la suite de la synthèse. En effet, la flavone **130** portant un atome d'iode en position *ortho* du groupement hydroxyle, présente le motif adéquat pour subir la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation. Elle a ainsi été engagée dans cette réaction *tandem* en présence de l'éthynylanisole **71** pour obtenir avec un rendement correct de 59 % la furanoflavone **132** (Schéma 71).

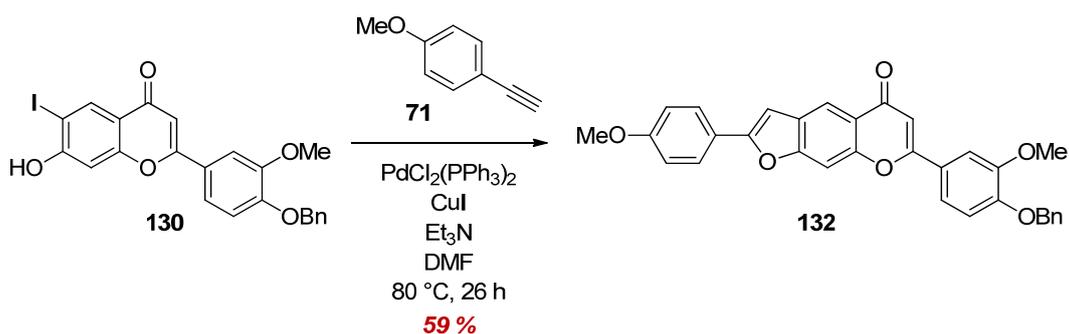


Schéma 71 : Formation de la furanoflavone 132 par la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation

Le composé **132** est ensuite soumis aux conditions de réaction d'acylation de Friedel-Crafts. Ici, nous avons employé le chlorure de titane (IV) comme acide de Lewis, et non le chlorure d'étain (IV), puisque des études d'optimisation réalisées en parallèle de ces travaux (Chapitre IV) ont démontré l'efficacité de TiCl₄. Un seul essai sur une petite quantité de matière a été réalisé jusqu'alors. Les produits de départ ont peu réagi et seules des traces de la molécule **58** ont pu être détectées par CL/SM. Cependant, aucun composé n'a pu être isolé en quantité suffisante pour l'analyser.

¹⁵⁸ Ronald, R. C.; Winkle, M. R. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031-2042.

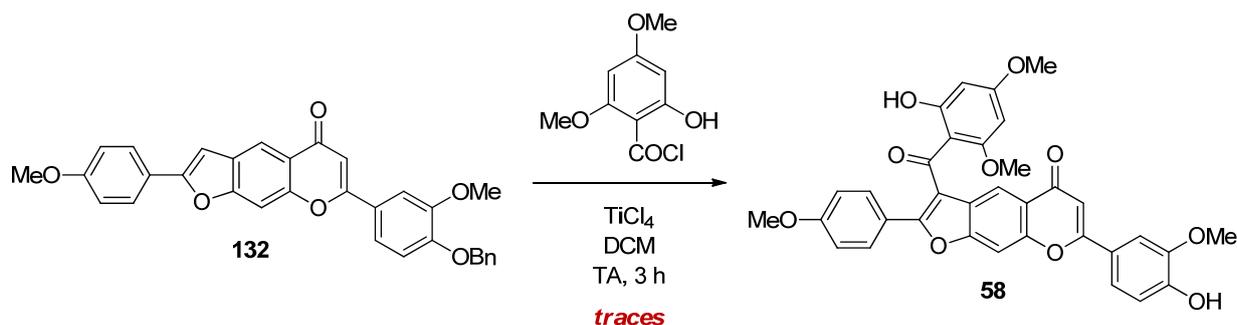


Schéma 72 : Réaction d'acylation de Friedel-Crafts de la furanoflavone 132

Ces premiers résultats obtenus pour la réaction d'acylation de Friedel-Crafts à partir de la furanoflavone **132** sont encourageants et nous incitent donc à répéter l'expérience à partir d'une quantité de matière plus importante de produits de départ.

3. Conclusion

La 4-désoxycissampeloflavone **58** est un dimère chalcone-flavone possédant un noyau central benzofurane.

De cette constatation et à l'aide des résultats obtenus lors de l'élaboration de la voie de synthèse des analogues simplifiés **59** et **61** de la 4-désoxycissampeloflavone, deux stratégies de synthèse ont été proposées. D'une part, il s'agissait de construire d'abord la partie ouest, autrement dit le motif benzofurane portant le fragment chalcone, puis de cycliser en flavone, côté est. D'autre part, la seconde méthode consistait à synthétiser la partie ouest une fois la partie flavonique formée.

Sept voies de synthèse ont été envisagées. Bien que les efforts se soient plus concentrés sur la première stratégie (benzofurane → furanoflavone) avec quatre voies amorcées, c'est la deuxième méthode (flavone → benzofurane) qui a été la plus fructueuse résultant en la formation du composé **132**. En effet, la furanoflavone **132**, précurseur de la 4-désoxycissampeloflavone **58** avant acylation, a été synthétisée en sept étapes avec un rendement global de 5 %. Malgré son manque d'efficacité, cette voie réactionnelle est rapide en raison d'une succession de deux réactions *tandem* : la première consiste en une réaction de cyclisation/déprotection/iodation régiosélective et la seconde est une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation.

L'étape de cyclisation/déprotection/iodation à partir de la chalcone **128** était totalement inattendue et à notre connaissance, une telle réaction n'a jamais été décrite dans la littérature. Néanmoins, le rendement de cette étape est faible, de 12 %, mais probablement améliorable en variant le nombre d'équivalents de diiode introduit ainsi que la durée de la réaction.

Il resterait à mettre au point l'acylation de Friedel-Crafts à partir de la furanoflavone **132**, réaction qui avait présenté des résultats satisfaisants pour la synthèse des analogues simplifiés **59** et **73** (Chapitre II).

En conclusion, après optimisation, nous pouvons espérer atteindre l'un de nos objectifs de cette thèse : le développement d'une voie de synthèse de la 4-désoxycissampeloflavone **58**, rapide et efficace.

CHAPITRE IV : Synthèse d'analogues simplifiés de la cissampeloflavone

Comme mentionné dans le Chapitre II traitant de la synthèse des analogues simplifiés de la 4-déoxycissampeloflavone, la mise au point des voies réactionnelles des parties chalcone et flavone **59** et **61** a été réalisée en parallèle de celle des parties chalcone et flavone **60** et **62** de la cissampeloflavone, à laquelle nous nous sommes intéressés dans ce Chapitre IV. Certaines optimisations détaillées dans le Chapitre II peuvent donc être reprises pour des réactions décrites ici, dans ce Chapitre IV, et inversement.

1. Synthèse de la partie ouest de la cissampeloflavone, " partie chalcone "

L'analogue simplifié **60** (Figure 63) correspond au fragment ouest de la cissampeloflavone **57** que nous avons appelé abusivement " partie chalcone " pour plus de simplicité. Celle-ci comprend le noyau benzofurane substitué en position 2 par un groupement *p*-méthoxyphényle et acylé sur sa position 3 par un groupement 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzoyle. La présence du groupement hydroxyle sur sa position 4 constitue la seule différence avec la partie ouest **59** de la 4-déoxycissampeloflavone.

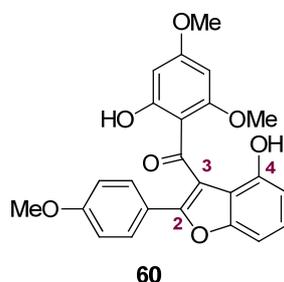


Figure 63 : Structure chimique du benzofurane **60** correspondant à la "partie chalcone" de la cissampeloflavone

1. 1) Formation du benzofurane 134

Sur l'ensemble des méthodes mises au point pour obtenir le benzofurane **75** dans la synthèse des analogues simplifiés de la 4-déoxycissampeloflavone (Chapitre II), une seule pouvait être retenue ici. En effet, la présence de la fonction OH en position 4 du benzofurane **60** limitait les stratégies de synthèse. Aucune réaction sélective d'un seul groupement hydroxyle n'était envisageable puisqu'à ce stade, la réactivité des deux fonctions OH du résorcinol était équivalente.

Ainsi, la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation nous a semblé être la meilleure option pour la formation du benzofurane **134**.

La synthèse de la partie ouest **60** de la cissampeloflavone débute donc par une réaction d'iodation du résorcinol. Celui-ci est traité avec I₂ dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium pour former son homologue **133** iodé de manière régiosélective avec un bon rendement de 76%.¹⁵⁹ Il est à noter que le brut réactionnel contient également les produits di- et triodés, en position *ortho* des groupements hydroxyles. Cependant, la séparation par chromatographie sur colonne est facilement réalisable.

Le 2-iodorésorcinol **133** et l'éthynylanisole **71** sont ensuite engagés dans une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation permettant d'accéder au benzofurane **134**.

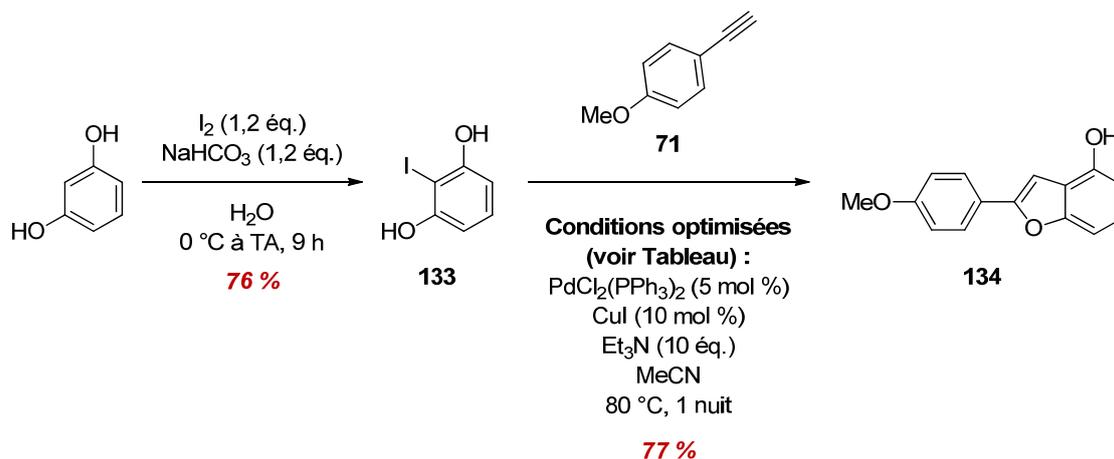


Schéma 73: Formation du benzofuran-4-ol 134

Dans un premier temps, nous avons dû optimiser les conditions de la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation. Nous nous sommes principalement intéressés au solvant, à sa concentration et particulièrement à son dégazage.

En effet, dans la littérature, un des problèmes fréquemment rencontrés lors de ces expériences est la formation du dimère **76** dont la structure est rappelée dans la Figure 64, provenant de l'alcyne vrai et entrant en compétition avec la synthèse du produit de couplage désiré. Comme déjà mentionné dans le Chapitre II, cette réaction de dimérisation, nommée couplage de Glaser, est favorisée par la présence d'oxygène.^{133,134,135} L'optimisation consistait donc à minimiser cette réaction d'homocouplage de l'éthynylanisole **71** afin d'obtenir majoritairement le benzofurane **134** et non le dimère **76**. Pour cela, plusieurs paramètres ont été modifiés (Tableau 7).

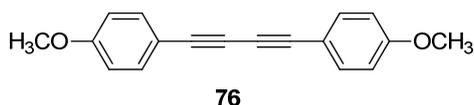


Figure 64 : Rappel de la structure du produit d'homocouplage de l'éthynylanisole 71

Dans un premier temps, un simple bullage avec de l'argon dans le solvant était effectué pendant quelques heures. D'après nos observations, celui-ci n'était pas suffisant pour minimiser la réaction d'homocouplage et un rendement de 30 % était alors obtenu (Entrée 1, Tableau 7). Par conséquent,

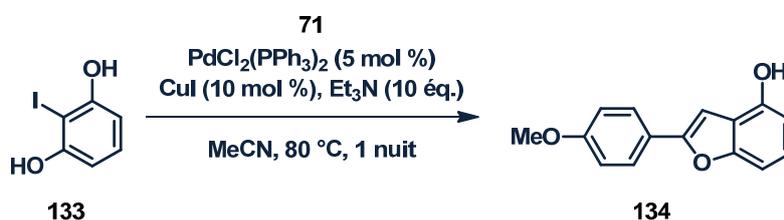
¹⁵⁹ Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 539-545.

nous avons décidé de réaliser un dégazage plus efficace de la solution en répétant trois fois un cycle de congélation - mise sous vide - décongélation (de l'anglais *Freeze-Pump-Thaw* que nous avons abrégé FPT), vérifiant avec attention qu'à la dernière phase, aucune bulle ne s'échappait de la solution signifiant que le solvant était bien entièrement dépourvu d'oxygène. Dans ces conditions, nous avons remarqué une augmentation significative du rendement, de 30 à 46 % (Entrées 1 et 6, Tableau 7).

Nous avons également joué sur la concentration du milieu réactionnel et le nombre d'équivalents de l'éthynylanisole **71**. Lorsque la solution est deux fois moins ou deux fois plus concentrée, les rendements diminuent à 11 et 18 % respectivement. De plus, la quantité d'alcyne **71** dans le milieu paraît influencer sur le rendement. Avec 3 équivalents d'alcyne, le rendement s'élève à 38 % (Entrée 3, Tableau 7).

Ainsi, en combinant ces différents paramètres, solvant dégazé avec trois cycles de congélation - mise sous vide - décongélation et l'utilisation de 3 équivalents d'éthynylanisole **71**, nous sommes parvenus à un bon rendement de 77 % (Entrée 8, Tableau 7). En revanche, lorsque le solvant ainsi que la triéthylamine sont anhydres, le rendement baisse à 57 % (Entrée 7, Tableau 7). La présence d'eau dans le milieu ne constitue donc pas une entrave à la réussite de la réaction. Il est d'ailleurs connu que la réaction de couplage de Sonogashira peut se réaliser en milieu aqueux.^{160,161}

Tableau 7 : Optimisation de la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation en benzofurane **134 en utilisant des conditions classiques**



Entrée	Nb éq. de 71	Concentration du milieu (mM)	Dégazage FPT*	Solvant anhydre	Rendement de 134 (%)
1	1,5	5,3	✗	✗	30
2	1	5,3	✗	✗	< 10
3	5	5,3	✗	✗	38
4	1,5	10,6	✗	✗	11
5	1,5	2,7	✗	✗	18
6	1,5	5,3	✓	✗	46
7	3	5,3	✓	✓	57
8	3	5,3	✓	✗	77

* FPT, de l'anglais *Freeze-Pump-Thaw*

¹⁶⁰ Wang, L.; Li, P. *Syn. Comm.* **2003**, *33*, 3679-3685.

¹⁶¹ Bakherad, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 125-140.

En parallèle de ces essais réalisés dans les conditions classiques de la réaction de couplage de Sonogashira, nous avons testé d'autres protocoles opératoires (Tableau 8). Il est à noter que les conditions présentées dans ce tableau ont été décrites dans la littérature dans le cas de cyclisation de benzofuranes non substitués sur leur position 4, réalisée avec de bons à excellents rendements.

Tout d'abord, Wang *et al.* en 2011 a décrit une méthode de réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation à partir du 2-iodophénol en utilisant uniquement CuI comme catalyseur.¹³⁷ Les auteurs ont alors démontré que les traces infimes de palladium contenues dans l'iodure de cuivre (I), commercialement disponible, permettaient à la réaction de se produire. Nous avons donc employé les conditions décrites par Wang *et al.* mais dans notre cas, le produit **134** ne s'est pas formé, seul le dimère **76** est observé par CCM (Entrée 1, Tableau 8).

De plus, la réaction décrite par Chaplin *et al.* utilisant le chlorure de méthylmagnésium nous a paru intéressante.¹⁰⁷ C'est pourquoi, nous avons mis le 2-iodorésorcinol **133** et l'alcyne **71** en présence de MeMgCl dans le tétrahydrofurane dans le but d'obtenir le benzofurane **134**. Cependant, nous n'avons observé que des produits de dégradation (Entrée 2, Tableau 8).

Par ailleurs, nous avons également tenté de réaliser la réaction de couplage de Sonogashira, catalysée par des nanoparticules d'oxyde de cuivre, sans utilisation de ligands, récemment développée par Yuan *et al.*¹⁶² Dans ces conditions, aucune trace du benzofurane **134** n'a été détectée par CCM mais uniquement les produits de départ et le dimère **76** (Entrée 3, Tableau 8).

Enfin, l'utilisation d'un catalyseur bifonctionnel **135** constitué de cuivre et de 8-quinoléines (Figure 65) pour réaliser des couplages de Sonogashira a été rapportée par Wu *et al.* en 2008.¹⁶³

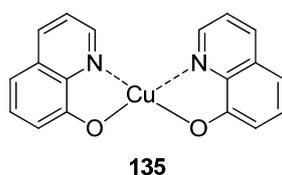


Figure 65 : Structure possible du système catalytique à base de cuivre et de quinoléines¹⁶³

Nous avons donc employé les conditions décrites par les auteurs mais dans notre cas, les résultats ne sont pas aussi satisfaisants. Néanmoins, bien que le rendement soit faible (10 %), la réaction catalysée par ce complexe **135** constitue la seule expérience, outre celles développées dans le Tableau 7, ayant permis de former le benzofurane **134** (Entrée 4, Tableau 8). Une optimisation de ces paramètres pourrait s'avérer intéressante d'un point de vue économique puisque cette réaction ne nécessite pas de catalyseur au palladium dont le coût est 30 fois plus élevé que la quinoléine.¹⁶⁴ Toutefois, la réaction *tandem* fournissant par ailleurs de bons résultats, nous ne nous sommes pas plus attardés sur l'optimisation de ce couplage.

¹⁶² Yuan, Y.; Zhu, H.; Zhao, D.; Zhang, L. *Synthesis* **2011**, 2011, 1792-1798.

¹⁶³ Wu, M.; Mao, J.; Guo, J.; Ji, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 4050-4054.

¹⁶⁴ <http://www.sigmaaldrich.com>.

Tableau 8 : Optimisation de la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation en benzofurane **134 en utilisant des conditions plus originales**

	Nb éq. 71	Catalyseur	Co-cat.	Ligand	Base	Solvant	t	T (°C)	Rdt (%)
1 ¹³⁷	2	CuI (10 mol %)			KOH (2 éq.)	dioxane	3 j	100	0
2 ¹⁰⁷	2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3 mol %)	MeMgCl (2 éq.)			THF anh.	1 nuit	65	0
3 ¹⁶²	0,5	nano-CuO (10 mol %)			K ₂ CO ₃ (2 éq.)	DMSO	40 h	160	0
4 ¹⁶³	1,5	CuI (10 mol %)		8- Hydroxy- quinoléine (0,2 éq.)	Cs ₂ CO ₃ (2 éq.)	DMF anh.	2 j	130	10

Finalement, les conditions conduisant aux meilleurs résultats restent celles décrites dans le Tableau 7 Entrée 8 qui nécessite un dégazage *Freeze-Pump-Thaw*.

1. 2) Réaction d'acylation de Friedel-Crafts

La dernière étape de cette synthèse implique une réaction d'acylation de Friedel-Crafts sur la position 3 du benzofurane **134** (Schéma 74).

Afin d'obtenir la molécule désirée **60**, il était nécessaire dans un premier temps de protéger la fonction hydroxyle du benzofurane **134** pour éviter la réaction de *O*-acylation.

Il est à rappeler que la mise au point de la synthèse de cet analogue simplifié **60** devait faciliter l'élaboration du schéma réactionnel de la cissampeloflavone **57**. Par conséquent, le choix des groupements protecteurs devait être réfléchi en fonction de la structure complète de la molécule **57**. Nous avons donc envisagé ici de protéger cette partie ouest **60** avec un groupement benzyle, ce qui implique que la partie est sera également benzylée de manière à ôter tous les groupements protecteurs en une seule étape (Chapitre V).

La réaction de benzylation est alors effectuée à partir du benzofuran-4-ol **134** avec un excellent rendement de 94 % (Schéma 74).

La réaction d'acylation de Friedel-Crafts du benzofurane benzylé **136** a d'abord été entreprise avec un chlorure d'acide simple, le chlorure de *p*-anisoylé, en présence de chlorure d'étain (IV), afin

d'étudier la réactivité du composé **136** dans ces conditions. Sous l'action de l'acide de Lewis, le groupement éther de benzyle est clivé engendrant la formation du composé **137** acylé en position 3 et déprotégé. Un modeste rendement de 28 % est obtenu pour cette réaction *tandem* acylation/débenzylation.

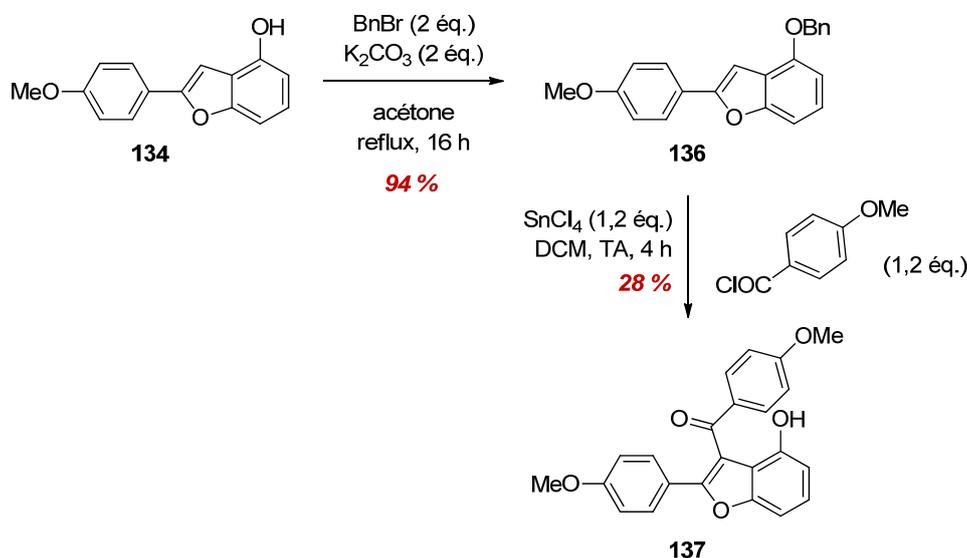


Schéma 74 : Synthèse du benzofurane **137** C-acylé en position 3, analogue du composé **60**

D'un point de vue mécanistique, après acylation en position 3 du benzofurane, l'acide de Lewis, dans ce cas le chlorure d'étain, serait chélaté par les atomes d'oxygène de la fonction carbonyle et de l'éther de benzyle (structure **A**, Schéma 75).¹⁶⁵ Ensuite, une attaque nucléophile du carbone benzylique en α de l'atome d'oxygène par l'ion chlorure formerait le complexe **B**. Enfin, l'hydrolyse du milieu réactionnel permettrait de générer le benzofurane **137**.

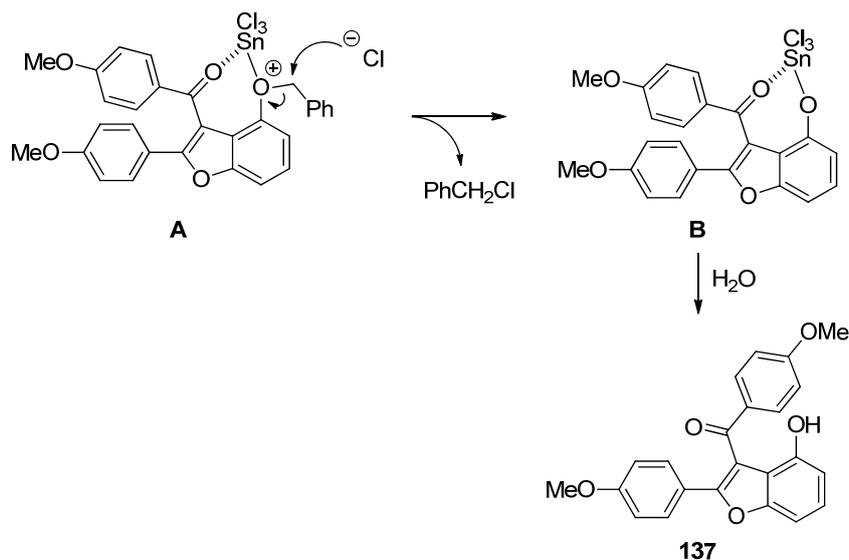


Schéma 75 : Mécanisme suggéré pour la débenzylation par SnCl_4 ¹⁶⁵

¹⁶⁵ Haraldsson, G. G.; Baldwin, J. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 215-224.

La réaction d'acylation du benzofurane **136** conduisant à la formation du produit **60** s'est avérée plus difficile. En effet, l'expérience menée dans les conditions décrites dans le Schéma 74 pour l'obtention du benzofurane **137** ne nous a pas permis d'accéder au produit **60** désiré mais à un mélange complexe de composés non isolables.

En réponse à cet échec, l'acide 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzoïque a été protégé sur sa fonction alcool puisque nous imputons les problèmes rencontrés à ce groupement OH libre. Ainsi, une réaction de benzylation est réalisée en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium. Nous avons dans un premier temps tenté de protéger sélectivement la fonction phénol (Schéma 76). Cependant, BnBr réagissait préférentiellement sur l'acide. Nous avons donc décidé de forcer les conditions afin de benzyler les deux groupements OH pour former l'ester benzylique intermédiaire **138** avec un bon rendement de 78 %. Ensuite, celui-ci est déprotégé sélectivement en présence de soude dans l'éthanol pour fournir l'acide **139**.¹⁶⁶

Ainsi, le produit **139** est obtenu avec un rendement global de 56 % sur deux étapes.

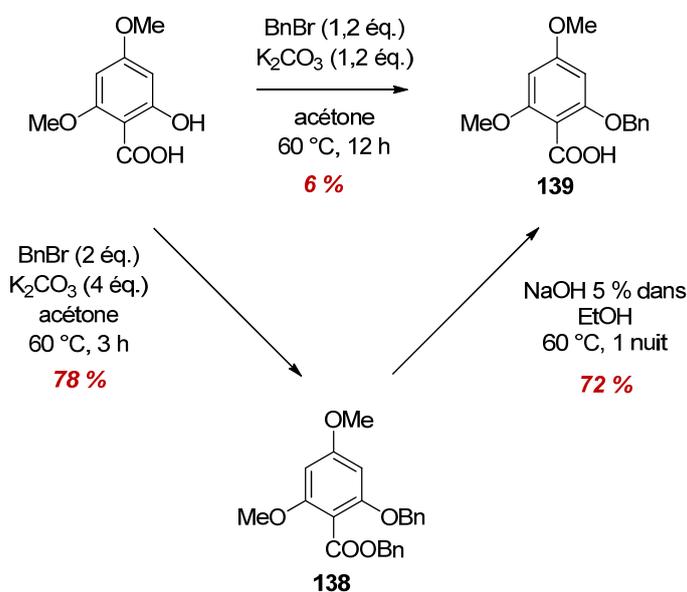


Schéma 76 : Synthèse de l'acide **139**

La réaction d'acylation du benzofurane **136** par le chlorure de benzoyle trisubstitué **140**, préparé à partir de l'acide **139**, est réalisée en présence d'un acide de Lewis dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 77).

¹⁶⁶ Teshima, T.; Matsumoto, T.; Wakamiya, T.; Shiba, T.; Aramaki, Y.; Nakajima, T.; Kawai, N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3305-3312.

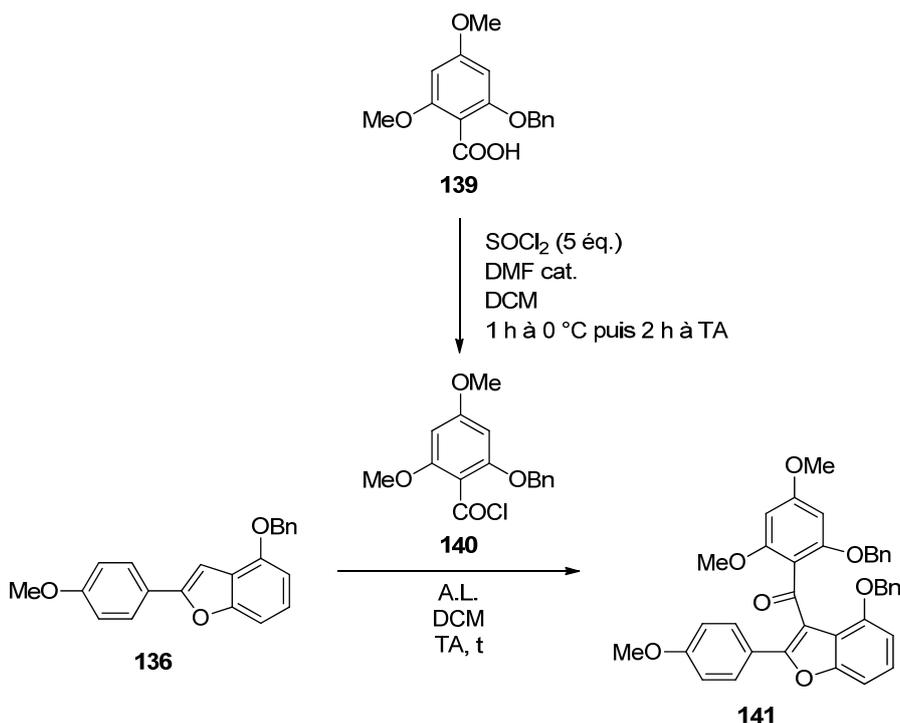


Schéma 77 : Réaction d'acylation de Friedel-Crafts du benzofurane 136

Afin d'optimiser cette réaction d'acylation, diverses conditions opératoires ont été utilisées (Tableau 9).

Un premier essai d'acylation du benzofurane **136** par le chlorure de benzoyle trisubstitué **140** en présence de chlorure d'aluminium (III) a permis la formation du composé **141** avec un rendement modeste de 19 % (Entrée 1, Tableau 9).

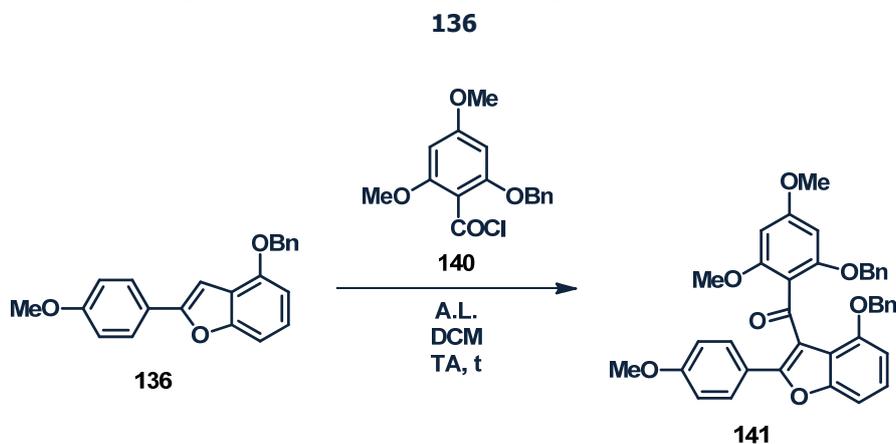
De manière surprenante, les deux groupements benzyles résistent dans ces conditions réactionnelles alors que, lors de la synthèse du composé **137**, l'action de l'acide de Lewis avait permis à la fois d'acyler le benzofurane **136** mais également de déprotéger la fonction hydroxyle. L'encombrement imposé par le chlorure d'acide trisubstitué **140** empêcherait la chélation de l'acide de Lewis et pourrait ainsi expliquer ce phénomène.

Nous avons soupçonné ensuite le chlorure d'acide **140** fraîchement préparé d'être contaminé par un reste de chlorure de thionyle ajouté en excès et non évaporé sous pression réduite. C'est pourquoi, nous avons laissé le produit **140** sécher une nuit sous vide afin de retirer le possible excès de SOCl₂, avant qu'il ne soit introduit dans la réaction d'acylation. Finalement, le chlorure d'acide **140** semble se dégrader dans le temps puisqu'aucune conversion du produit **136** n'a été observée (Entrée 2, Tableau 9).

De plus, la diminution de la quantité d'acide de Lewis à 1,2 équivalent conduit à une absence d'acylation (Entrée 3, Tableau 9). De même, l'ajout de 5 équivalents de AlCl₃ diminue fortement le rendement (Entrée 4, Tableau 9).

Nous avons remarqué que la réduction à une heure de la durée de réaction permettait d'augmenter le rendement jusqu'à 54 % (Entrée 5, Tableau 9). Enfin, l'utilisation d'un autre acide de Lewis, tel que le chlorure de titane (IV), ne modifie pas le rendement (Entrée 6, Tableau 9).

Tableau 9 : Conditions d'optimisation de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts du benzofurane



Entrée	Chlorure d'acide 140	Acide de Lewis	t	Rendement 141
1	Fraîchement préparé (3 éq.)	AlCl ₃ (2 éq.)	1,5 h	19 %
2	Séché 1 nuit (3 éq.)	AlCl ₃ (2 éq.)	3 h	0 %*
3	Fraîchement préparé (3 éq.)	AlCl ₃ (1,2 éq.)	3 h	0 %*
4	Fraîchement préparé (3 éq.)	AlCl ₃ (2 éq.)	1 h	10 %
5	Fraîchement préparé (3 éq.)	AlCl ₃ (2 éq.)	1 h	54 %
6	Fraîchement préparé (3 éq.)	TiCl ₄ (1,2 éq.)	1 h	56 %

*Aucune conversion du benzofurane **136**

La réaction de débenzylation permettant de générer la molécule **60** a ensuite été entreprise (Schéma 78).

L'hydrogénolyse du benzofurane **141** réalisée en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon a permis d'obtenir l'analogue simplifié **60** avec un rendement moyen de 49 %.^{167,168} Cette réaction est connue pour être propre et sélective de la coupure d'éther de benzyle, ce que nous avons pu observer et confirmer.

Néanmoins, le rendement moyen obtenu dans notre cas peut probablement être amélioré en répétant cette même expérience avec une durée de réaction moins longue et/ou à température ambiante. En effet, des produits de dégradation commençaient à se former dans le milieu après 1,5 heure de réaction mais ont été très facilement séparés par chromatographie sur colonne.

¹⁶⁷ Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis* **1985**, 1985, 76-77.

¹⁶⁸ Paryzek, Z.; Koenig, H.; Tabaczka, B. *Synthesis* **2003**, 2003, 2023-2026.

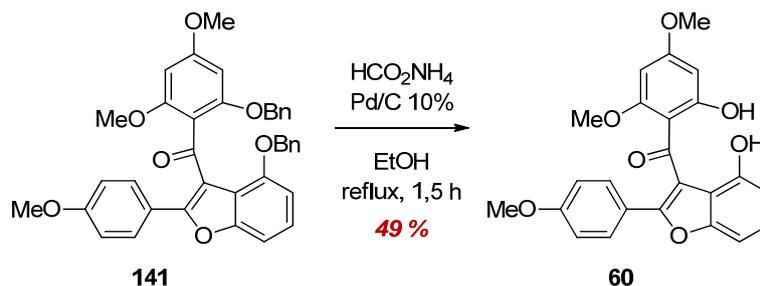


Schéma 78 : Formation de la " partie chalcone " **60** de la cissampeloflavone par hydrogénolyse

1. 3) Conclusion

Tout d'abord, en élaborant une voie de synthèse de la " partie chalcone " **60** de la cissampeloflavone, nous sommes parvenus à la formation d'un benzofurane **137** acylé en position 3 par un groupement anisyle avec un rendement de 10 % sur six étapes.

Puis, après optimisation de la réaction d'acylation, le benzofurane **141**, dérivé benzylé du composé **60**, a pu être obtenu avec un rendement de 17 % sur huit étapes. Enfin, il a été possible d'obtenir l'analogue **60** désiré de la cissampeloflavone avec un rendement global de 8 % sur neuf étapes.

2. Synthèse d'une nouvelle série d'analogues benzofuranes polysubstitués

Afin de poursuivre les études de relations structure-activité débutées avec les benzofuranes disubstitués en position 2 et 3 (Chapitre II), deux nouvelles séries d'analogues polysubstitués ont été préparées selon la voie de synthèse précédemment mise au point (Schéma 73 et Schéma 74).

Tout d'abord, une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation a permis d'obtenir à partir du 2-iodorésorcinol **133**, les benzofuran-4-ols **134** et **142** à **144** avec de très bons rendements, excepté le composé **144** dont les effets inductifs donneurs des groupements méthyles en position *mé*ta rendent l'alcyne moins réactif (12 % de rendement) (Schéma 79).

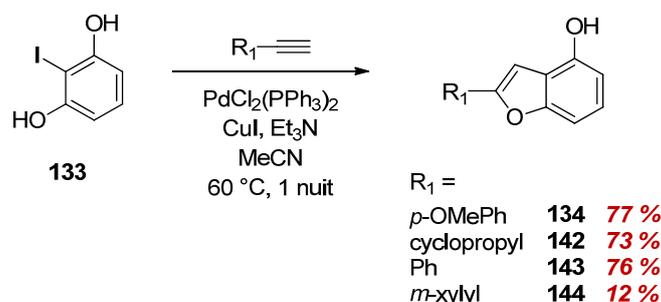


Schéma 79 : Synthèse des benzofuran-4-ols **134** et **142** à **144**

À partir des benzofuran-4-ols **134**, **142** et **143**, une série de benzofuranes trisubstitués en positions 2, 3 et 4 a été synthétisée (Schéma 80). Tout d'abord, une réaction de protection de la fonction alcool des benzofuranes **134**, **142** et **143** est requise afin d'éviter la réaction de *O*-acylation. Ainsi, l'introduction du groupement benzyle a été réalisée avec d'excellents rendements (81 à 94 %).

De plus, pour mener des études RSA, il nous a semblé intéressant de méthyler la fonction OH. Ainsi, le benzofuran-4-ol **134** a subi une réaction de méthylation permettant d'obtenir le composé **147** avec un excellent rendement de 92 %.

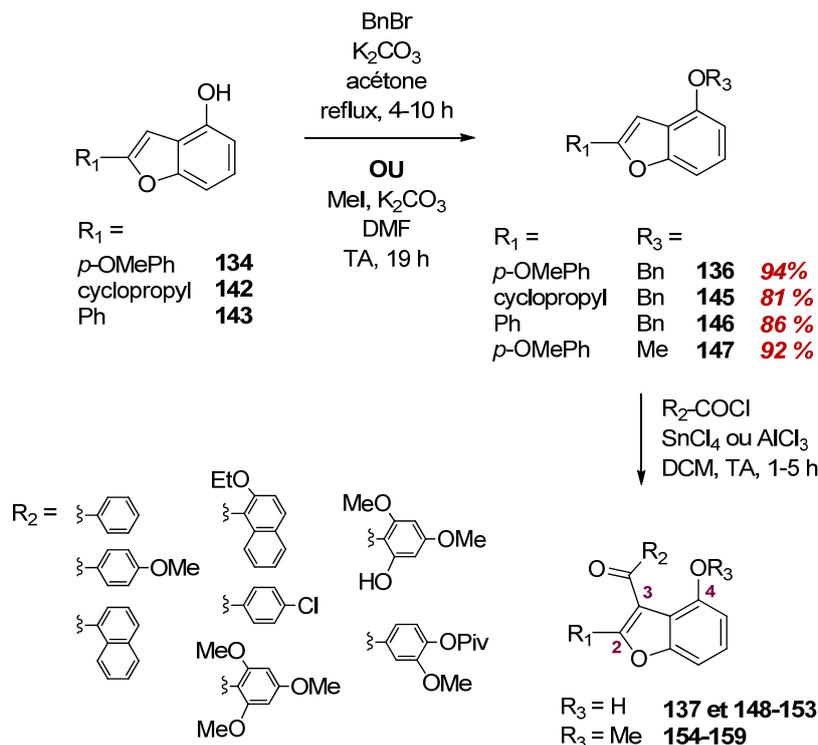


Schéma 80 : Synthèses des dérivés C-acylés 137 et 148 à 159

La réaction d'acylation de Friedel-Crafts est ensuite réalisée en utilisant des chlorures d'acide commerciaux ou préparés à partir des acides correspondants en présence de chlorure de thionyle.

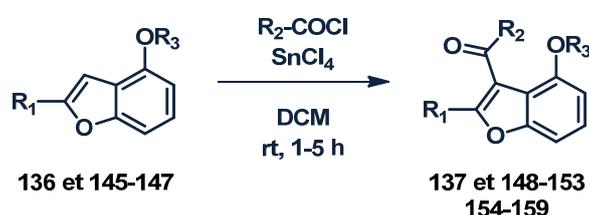
Dans les conditions utilisées pour l'acylation de Friedel-Crafts, le groupement protecteur benzyle est clivé permettant la formation directe des benzofuranes C-acylés **137** et **148** à **153** avec de modestes rendements (Tableau 10).

En général, la réaction d'acylation de Friedel-Crafts des 2-phénylbenzofuranes n'a pas été fructueuse. En effet, seules des traces des dérivés 2-phénylbenzofuranes C-acylés en position 3 ont pu être observées. En fait, le groupement phényle non substitué offrait plusieurs possibilités d'acylation entraînant la formation de nombreux produits. Le composé C-acylé attendu devenait, de ce fait, très difficilement isolable. De même, les réactions réalisées avec le chlorure de *p*-nitrobenzoyle sur les dérivés 4-*O*-benzylbenzofuranes ont échoué ; les produits désirés n'ont pas pu être isolés.

L'acylation du benzofurane méthoxylé **147** a conduit, quant à elle, à l'obtention des benzofuranes **154** à **159** avec généralement de bons rendements (au-delà de 41 %). Seule l'acylation par le chlorure d'acide disubstitué, conduisant à la formation du produit **158**, est moins efficace avec un rendement de 27 %. Cela peut s'expliquer par une probable contamination du chlorure d'acide par un reste de chlorure de thionyle.

Il est à remarquer que seuls des composés possédant un substituant OMe en position 4 ainsi qu'un groupement *p*-méthoxyphényle en position 2 (dérivés **154** à **159**) ont été synthétisés. En effet, au vu des résultats biologiques obtenus pour ces derniers (voir Chapitre VI), il ne semblait pas intéressant d'étoffer la bibliothèque avec d'autres benzofuranes méthoxylés.

Tableau 10 : Résultats de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts



Composé	R ₁	R ₂	R ₃	Rendements (%)
148		phényl	H	17
137		4-méthoxyphényl	H	28
149		1-naphthyl	H	25
150		2-éthoxy-1-naphthyl	H	12
151		4-méthoxyphényl	H	6
152		1-naphthyl	H	35
153		2-éthoxy-1-naphthyl	H	28
154		phényl	Me	82 ^a
155		4-méthoxyphényl	Me	67
156		1-naphthyl	Me	55
157		4-chlorophényle	Me	41
158		3-méthoxy-4-O-pivaloyl-phényle	Me	27 ^c
159		2,4,6-triméthoxyphényle	Me	67 ^{b,c}

^a Réaction réalisée en présence de TiCl₄ et non SnCl₄.

^b Réaction réalisée en présence de AlCl₃.

^c Utilisation d'un chlorure d'acide synthétisé juste avant l'acylation

Bien qu'ici notre but premier ait été de créer rapidement une petite chimiothèque de molécules, nous avons en parallèle travaillé sur l'optimisation de la réaction d'acylation pour la synthèse du composé **154**.

Dans les conditions usuelles, autrement dit en employant 1,2 équivalent de SnCl₄ et de chlorure d'acide dans le dichlorométhane à température ambiante pendant plusieurs heures, un rendement de 49 % est obtenu pour la formation du benzofurane **154**.

Nous avons remarqué, dans un premier temps, que la durée de la réaction passant de 5 à 15 heures ne semble pas influencer significativement sur l'efficacité de l'acylation (Entrées 1 et 2, Tableau 11).

En revanche, la température à laquelle est effectuée la réaction paraît essentielle puisque, lorsque le milieu est agité à 0 °C, une baisse de rendement est constatée (Entrées 3 et 4, Tableau 11).

De plus, augmenter le nombre d'équivalents de chlorure d'étain (IV) à 2 ou diminuer à 1 n'a pas amélioré de manière significative le rendement de la réaction (Entrées 5 à 7, Tableau 11).

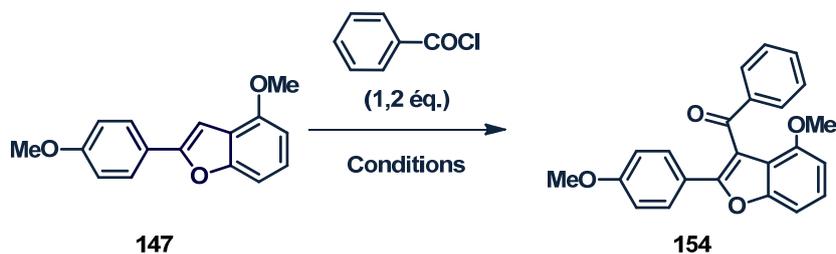
Quant au solvant, le remplacement du dichlorométhane par du toluène, du sulfure de carbone ou du chloroforme, autres solutions utilisées pour des réactions d'acylation de Friedel-Crafts de benzofuranes,¹⁶⁹ n'est pas favorable à l'efficacité de l'acylation. En effet, une nette diminution de rendements (7 à 39 %) est observée (Entrées 8 à 10, Tableau 11).

Finalement, nous avons trouvé que l'utilisation de chlorure de titane (IV) au lieu du chlorure d'étain (IV) augmentait l'efficacité de la réaction. En effet, un rendement de 58 % était au mieux obtenu en employant 1,2 équivalent de SnCl₄ dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une nuit (Entrée 2, Tableau 11) alors que l'acylation par 1,2 équivalent de TiCl₄ donnait en seulement 4 heures un rendement similaire de 57 % (Entrée 11, Tableau 11).

Enfin, un rendement de 82 % a pu être obtenu en diminuant la durée de réaction à une heure et en utilisant 1,2 équivalent de TiCl₄ (Entrée 12, Tableau 11). Ainsi, plus la durée de réaction avec TiCl₄ est longue, plus la dégradation sera importante.

L'emploi de chlorure d'aluminium (III) semble présenter une efficacité comparable à celle du chlorure de titane (IV) (Entrée 13, Tableau 11).

¹⁶⁹ Wrobel, J.; Sredy, J.; Moxham, C.; Dietrich, A.; Li, Z.; Sawicki, D. R.; Seestaller, L.; Wu, L.; Katz, A.; Sullivan, D.; Tio, C.; Zhang, Z.-Y. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3199-3202.

Tableau 11 : Conditions d'optimisation de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts permettant la formation du dérivé 154

Entrée	Acide de Lewis	Solvant	Température	Temps (h)	Rendement de 154 (%)
1	SnCl ₄ (1,2 éq.)	DCM	TA	5	49
2	SnCl ₄ (1,2 éq.)	DCM	TA	15	58
3	SnCl ₄ (1,2 éq.)	DCM	0 °C à TA	1 h puis 15 h	20
4	SnCl ₄ (1,2 éq.)	DCM	0 °C	15 h	25
5	SnCl ₄ (2 éq.)	DCM	TA	5,5 h	53
6	SnCl ₄ (1 éq.)	DCM	TA	5,5 h	54
7	SnCl ₄ (0,5 éq.)	DCM	TA	5,5 h	53
8	SnCl ₄ (1,2 éq.)	Toluène	TA	5,5 h	39
9	SnCl ₄ (1,2 éq.)	CS ₂	TA	5,5 h	12
10	SnCl ₄ (1,2 éq.)	CHCl ₃	TA	5,5 h	7
11	TiCl ₄ (1,2 éq.)	DCM	TA	4 h	57
12	TiCl ₄ (1,2 éq.)	DCM	TA	1 h	82
13	AlCl ₃ (1,2 éq.)	DCM	TA	2 h	45

En conclusion, l'emploi de 1,2 équivalent de chlorure de titane (IV) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une heure permet l'accès au benzofurane **154** avec le meilleur rendement de 82 %.

Ce travail d'optimisation a été mené en parallèle de la préparation des benzofuranes polysubstitués. Par conséquent, nous n'avons pas pu appliquer ces conditions ainsi mises au point à l'ensemble de la série. Cependant, le résultat de ces optimisations pourrait ultérieurement s'avérer utile pour la synthèse d'autres analogues benzofuranes polysubstitués dans le cadre de la poursuite d'études RSA.

Par ailleurs, afin d'étoffer notre bibliothèque d'analogues benzofuranes polysubstitués, toujours dans le but de mener des études RSA, nous avons synthétisé des dérivés *O*-acylés en position 4. Pour cela, les benzofuran-4-ols **134** et **142** à **144** ont été mis en présence de chlorure d'acide et de triéthylamine afin de préparer les benzofuranes **160** à **179** (Schéma 81).

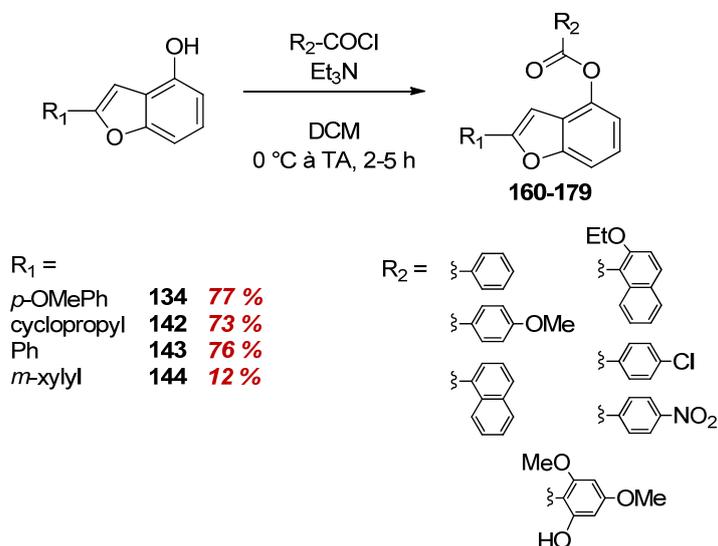


Schéma 81 : Synthèses des dérivés *O*-acylés **160 à **179**.**

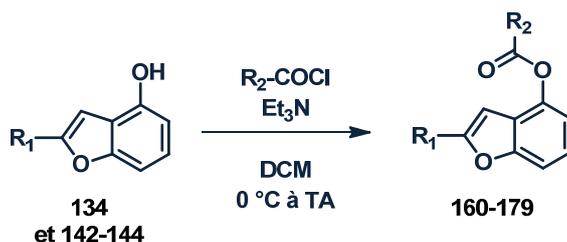
Les rendements sont donnés dans le Tableau 12

Les rendements obtenus sont modérés (39 à 54 %) pour les 2-phénylbenzofuranes **173** à **178** ; seule l'acylation par le chlorure de *p*-chlorobenzoyl a fourni le composé **177** avec un bon rendement de 71 % (Tableau 12). Cette réaction s'est avérée plus efficace sur les 2-*p*-méthoxyphénylbenzofuranes conduisant à la formation des composés **160** à **166** avec un bon rendement. Enfin, les meilleurs résultats ont été obtenus sur les 2-cyclopropylbenzofuranes menant aux produits **167** à **172** avec de bons à excellents rendements (69 à 96%), excepté pour le composé **170** (19 %).

En effet, les rendements des réactions menant à la formation des dérivés 2-éthoxy-naphthaloates **164**, **170** et **176** sont en général moins bons que pour les autres benzofuranes de la même catégorie. L'effet donneur du groupement éthoxyle en position *ortho* de la fonction chlorure d'acyle rendrait le chlorure de 2-éthoxy-naphthaloyl moins réactif conduisant à une perte de rendement.

De plus, la *O*-acylation de chlorures de benzoyl substitué en *para* par un groupement nitro ou méthoxyle conduit dans la plupart des cas à de plus faibles rendements que lorsqu'il s'agit d'un groupement chloro en position *para*. La nature des substituants du chlorure d'acide a par conséquent une influence sur l'efficacité de la réaction de *O*-acylation.

Par ailleurs, il est à noter que la réaction effectuée avec le chlorure de benzoyl trisubstitué a conduit à un rendement modeste (11 % pour la formation du composé **162**). Comme mentionné précédemment, il est possible que le chlorure d'acide soit contaminé par un reste de chlorure de thionyle provenant de sa préparation.

Tableau 12 : Résultats de la réaction de *O*-acylation


Composé	R ₁	R ₂	Rendements (%)
160		phényl	77
161		4-méthoxyphényl	68
162		2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl	11*
163		1-naphthyl	60
164		2-éthoxy-1-naphthyl	54
165		4-chlorophényl	70
166		4-nitrophényl	62
167	_____	phényl	96
168		4-méthoxyphényl	88
169		1-naphthyl	69
170		2-éthoxy-1-naphthyl	19
171		4-chlorophényl	86
172		4-nitrophényl	78
173	_____	phényl	49
174		4-méthoxyphényl	45
175		1-naphthyl	48
176		2-éthoxy-1-naphthyl	39
177		4-chlorophényl	71
178		4-nitrophényl	48
179	_____	phényl	56

* Utilisation d'un chlorure d'acide synthétisé juste avant l'acylation

En conclusion, la réaction *tandem* d'acylation/débenzylation conduisant aux composés **137** et **148** à **153** a été réalisée avec des rendements modérés tandis que de bons à excellents résultats ont pu être obtenus pour la formation des dérivés méthoxylés **154** à **159**. Les réactions de *O*-acylation ont, quant à elles, été généralement efficaces.

De plus, il est à noter que les réactions d'acylation effectuées avec des chlorures d'acide préparés sont globalement moins fructueuses. En effet, ces derniers pourraient être contaminés par un restant

de SOCl_2 provenant de leur préparation ou ne sont pas introduits en quantité suffisante dans les réactions d'acylation.

Enfin, menées en parallèle, les études d'optimisation ont permis de déterminer des conditions appropriées pour la réaction d'acylation de Friedel-Crafts. Effectivement, l'utilisation de TiCl_4 pourrait améliorer les rendements.

Ainsi, ajoutés aux sept dérivés disubstitués *C*-acylés en position 3 décrits dans le Chapitre II, ces 33 nouveaux analogues benzofuranes polysubstitués synthétisés ont permis d'apporter de nouvelles structures à notre chimiothèque. Celle-ci a ensuite fait l'objet d'évaluations biologiques dont les résultats seront détaillés dans le Chapitre VI.

3. Synthèse de la partie est de la cissampeloflavone, " partie flavone "

La " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone est une furanoflavone possédant un groupement hydroxyle en position 4 (Figure 66).

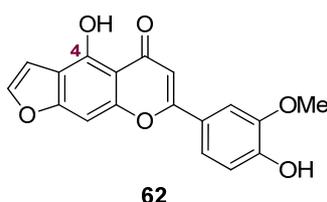


Figure 66 : Structure chimique de la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone

Afin d'accéder à la molécule **62**, une cyclisation de l'intermédiaire acétal **191**, formé à partir de la flavone 5,7-dihydroxylée **180**, est proposée sur le même schéma réactionnel que celui de la " partie flavone " **61** de la 4-désoxycissampeloflavone (voir Chapitre II) (Schéma 82).

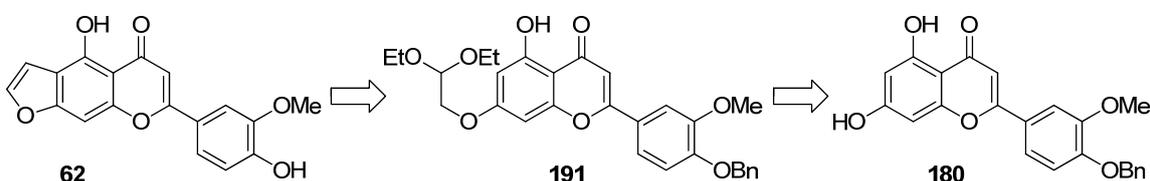


Schéma 82 : Rétrosynthèse de la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone

Dans un premier temps, il a été nécessaire d'élaborer une voie réactionnelle efficace de la flavone **180**, intermédiaire-clé dans la synthèse de la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone.

3. 1) Formation de la flavone 5,7-dihydroxylée **180**, précurseur de la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone

3. 1) 1. Rétrosynthèses

Quatre voies de rétrosynthèse (voies A à D) de la flavone dihydroxylée **180** sont proposées dans le Schéma 83.

D'une part, celle-ci serait obtenue par cyclisation de la chalcone **182** ou de la β -dicétone **198** *via* les voies A et B, respectivement. La chalcone **182** et la β -dicétone **198** seraient formées à partir des dérivés hydroxyacétophénone **181** et **196** par condensation de Claisen et réarrangement de Baker-Venkataraman, respectivement. Enfin, ceux-ci résulteraient de la protection de la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone.

D'autre part, les voies C et D permettraient d'accéder rapidement à la flavone **180** souhaitée en une seule étape à partir du trihydroxybenzaldéhyde¹³⁰ et du phloroglucinol,¹³¹ respectivement.

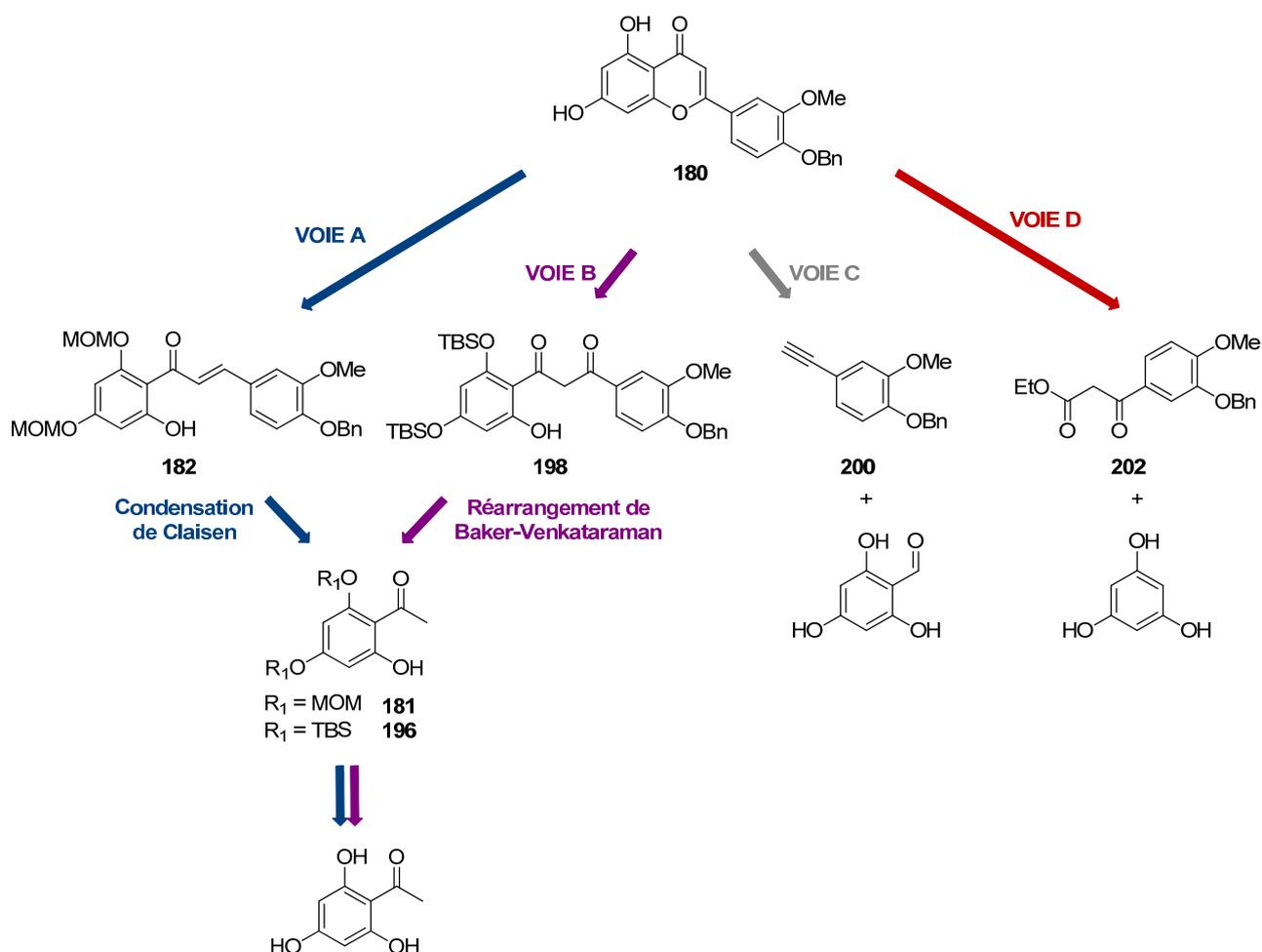


Schéma 83 : Schéma de rétrosynthèses de la flavone 5,7-dihydroxylée **180**

3. 1) 2. Synthèse de la flavone **180** *via* une condensation de Claisen (Voie A, Schéma 83)

La synthèse de la flavone **180** débute par la protection de la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone, appelée couramment phloroacétophénone, par l'action du chlorure de méthoxyméthyle en présence de N,N-diisopropyléthylamine comme base, avec un bon rendement de 72 % (Schéma 84). Il est à noter que la phloroacétophénone est protégée sélectivement sur deux des trois groupements hydroxyles qu'elle possède. En effet, en raison de la liaison hydrogène présente entre la fonction carbonyle et le groupement OH en position 2' de la phloroacétophénone, la base déprotone préférentiellement les deux autres fonctions OH en positions 4' et 6' qui peuvent ainsi réagir avec MOMCl.

Cette protection préalable de la phloroacétophénone est requise afin d'engendrer la réaction de condensation de Claisen qui suit. En effet, en son absence, aucune conversion n'est constatée. Ainsi, le composé **181** subit une réaction de condensation de Claisen avec la vanilline benzylée **97** permettant l'obtention de la chalcone **182** avec 60 % de rendement. Comme déjà mentionné dans les chapitres précédents, cette expérience requiert une durée de réaction très longue en raison d'une conversion lente. Si le milieu réactionnel est chauffé, des produits secondaires apparaîtraient.

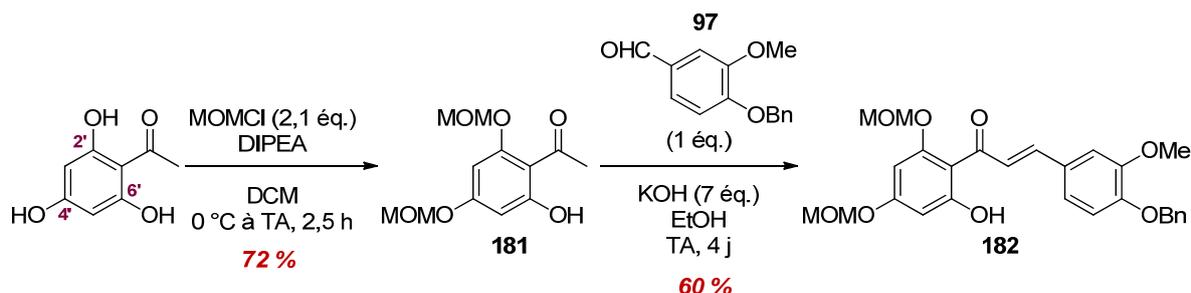


Schéma 84 : Synthèse de la chalcone **182** par la voie A

La chalcone **182** est ensuite mise en présence de diiode dans le DMSO afin de former la flavone **183** (Schéma 85).¹⁷⁰ La réaction est d'abord réalisée à 130 °C mais, à cette température, seule de la dégradation est observée.

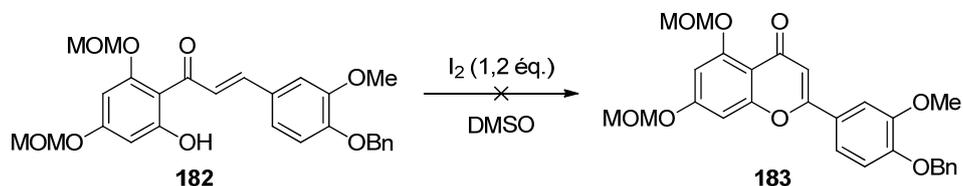


Schéma 85 : Tentative de formation de la flavone **183**

Nous avons par conséquent répété la réaction en diminuant la température à 90 °C puis constatant des résultats similaires au cas précédent, la cyclisation a été envisagée à température ambiante. Mais à cette température, seule la présence des produits intermédiaires iodés **184** et **185** a

¹⁷⁰ Miyake, H.; Takizawa, E.; Sasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 835-836.

été décelée dans le milieu réactionnel (Figure 67). Après 15 jours sous agitation, aucune avancée de la réaction n'a été constatée.

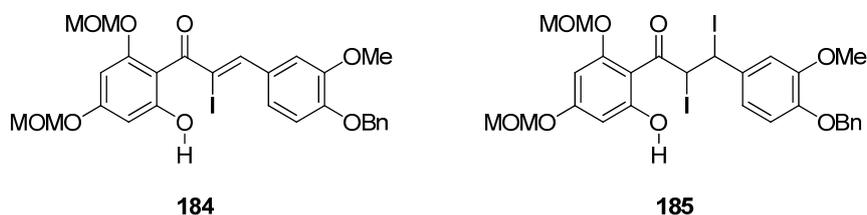


Figure 67 : Produits intermédiaires iodés qui se seraient formés lors de l'étape de cyclisation de la chalcone 182

Nous avons ensuite déprotégé la chalcone **182** supposant que les groupements MOM pouvaient empêcher la cyclisation de se produire.

Suivant les procédures usuelles de déprotection des groupements MOM, nous avons mis la chalcone **182** en présence d'un mélange HCl 10 % dans le méthanol.¹⁵⁶ Outre de la dégradation, trois produits ont été observés, isolés et caractérisés. Le premier est la chalcone déprotégée désirée **186**. Le second est une flavanone **187** dont la cyclisation en milieu acide à partir de chalcone est connue dans la littérature.¹⁷¹ Enfin, le troisième produit **188**, totalement inattendu, est une méthylène bischalcone présentant un pic caractéristique pour le pont méthylène à 3,64 ppm en RMN ¹H et 15,5 ppm en RMN ¹³C dans le DMSO-*d*₆.

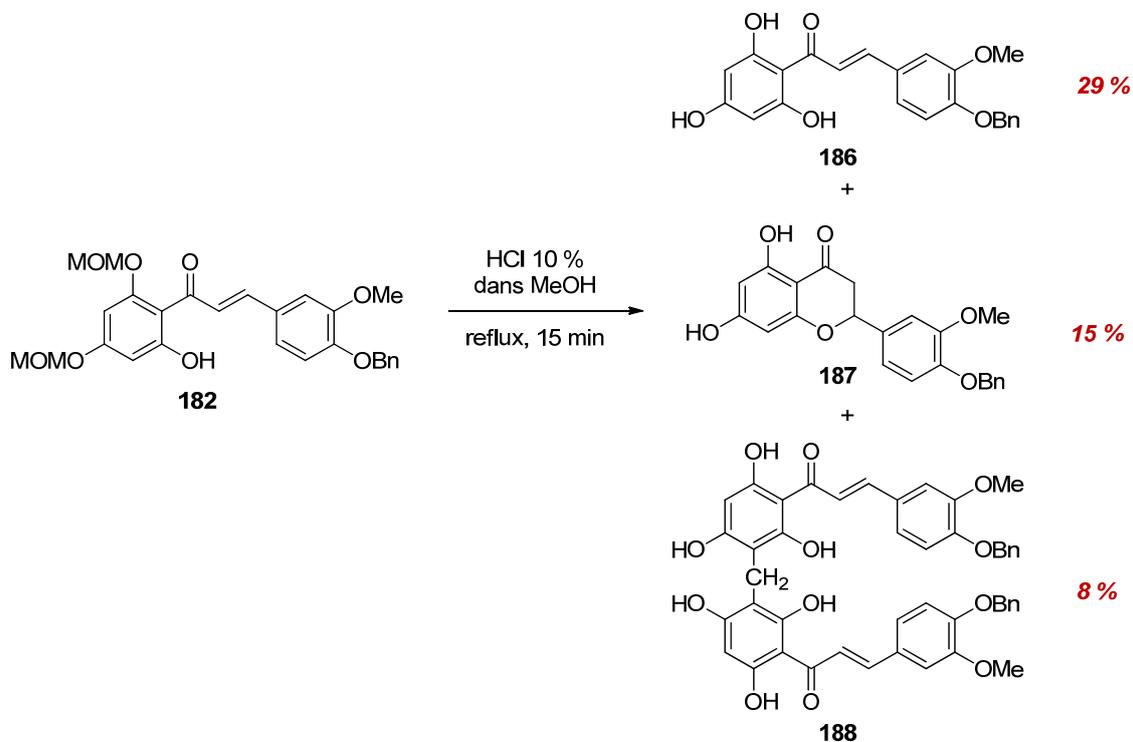


Schéma 86 : Réaction de déprotection de la chalcone 182

¹⁷¹ Kagawa, H.; Shigematsu, A.; Ohta, S.; Harigaya, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 547-554.

D'après nos recherches, la formation du produit méthylène bischalcone **188** dans ces conditions de déprotection du groupement MOM ne semble jamais avoir été décrit dans la littérature. Cela nous a donc paru intéressant de mener des études plus approfondies sur cette réaction de méthylation. Celles-ci feront l'objet du point 4) suivant.

Nous avons ensuite tenté d'obtenir la flavone **180** à partir de la chalcone **186** et de la flavanone **187** (Schéma 87). D'une part, la chalcone trihydroxylée **186** est soumise aux conditions de cyclisation en présence de diiode dans le diméthylsulfoxyde. D'autre part, la flavanone **187** est engagée dans une réaction de déshydrogénéation en présence d'acétate de thallium (III) à reflux.¹¹⁹ Aucune des deux expériences n'a permis d'obtenir le produit **180** désiré car seuls des produits de dégradation ont été observés.

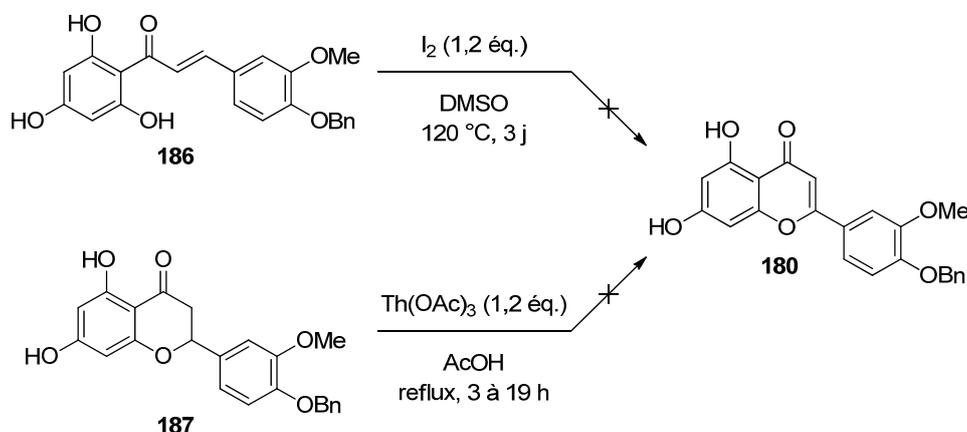


Schéma 87 : Tentative de formation de la flavone **180 à partir de la chalcone **186** et de la flavanone **187****

Suite à ces résultats, nous avons décidé de modifier les groupements protecteurs de la chalcone **182** pensant que ceux-ci étaient en partie responsables de l'échec de la cyclisation de la chalcone **182** en flavone **180**. Les groupements méthoxyméthyles ont par conséquent été remplacés par des groupements benzyles et inversement, nous avons opté pour un groupement MOM sur le cycle B de la chalcone à la place du groupement benzyle.

Les étapes de cette nouvelle voie de synthèse sont très similaires à celles de la précédente (Schéma 84). D'une part, la vanilline a été protégée par action du chlorure de méthoxyméthyle avec un excellent rendement de 95 % (Schéma 88). D'autre part, la phloroacétophénone est benzylée sélectivement en 2' et en 4' par le chlorure de benzyle avec un rendement de 65 %. Les deux produits **189** et **190** ainsi protégés sont ensuite engagés dans une réaction de condensation de Claisen permettant l'obtention de la chalcone **191** avec un rendement modéré de 37 %. Le produit **191** est enfin soumis aux conditions de cyclisation en présence de diiode dans le trigol dans le but de synthétiser la flavone débenzylée **192**.¹⁴²

Malgré ces modifications de groupements protecteurs, cette voie réactionnelle constitue un nouvel échec. Aucune trace de la flavone **192** n'a été décelée. Seule de la dégradation est constatée.

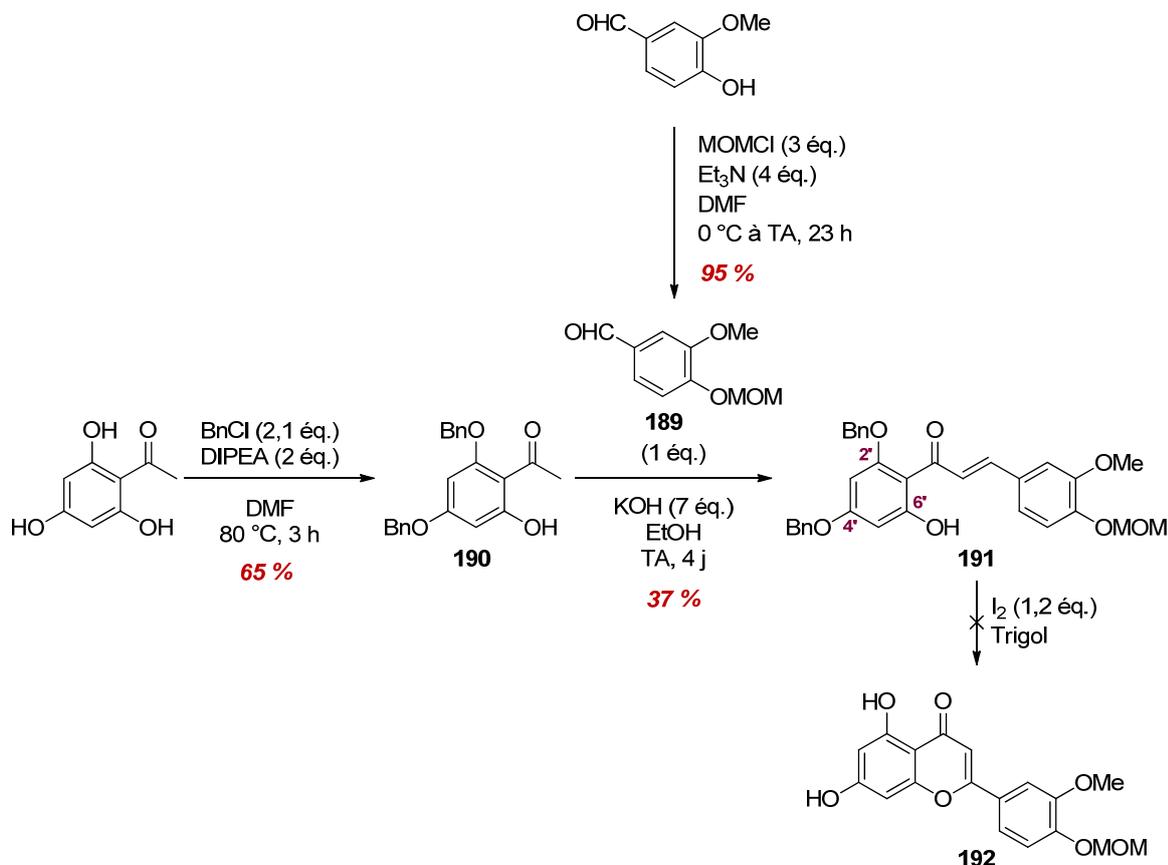


Schéma 88 : Tentative de formation de la flavone **192**

De nouveau, il n'a pas été possible de cycliser la chalcone **191** en flavone **192**, tout comme la flavone **183** n'avait pas pu être obtenue à partir de la chalcone **182**.

Nous avons de nouveau suspecté la nature des groupements protecteurs d'être responsable de cet échec. En effet, pour confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé la même réaction de cyclisation mais cette fois-ci, à partir de la chalcone diméthoxylée **194**.

Pour cela, nous avons d'abord préparé la diméthoxyacétophénone **193** en méthylant de manière sélective les positions 2' et 4' de la phloroacétophénone (Schéma 89). Le composé **193** est ensuite condensé avec la vanilline benzylée **97** pour donner la chalcone **194**. Enfin, celle-ci est mise en présence de diiode dans le DMSO à 130 °C. Après 30 minutes, le produit de départ **194** a entièrement disparu. Finalement, la flavone diméthoxylée **195** est obtenue avec un excellent rendement de 93 %.

Nous avons ainsi démontré qu'en présence de groupements méthoxyles, la réaction de cyclisation est rapide, propre et efficace. Néanmoins, il est impossible d'effectuer la déméthylation des positions 5 et 7 de la flavone **195** de manière sélective.

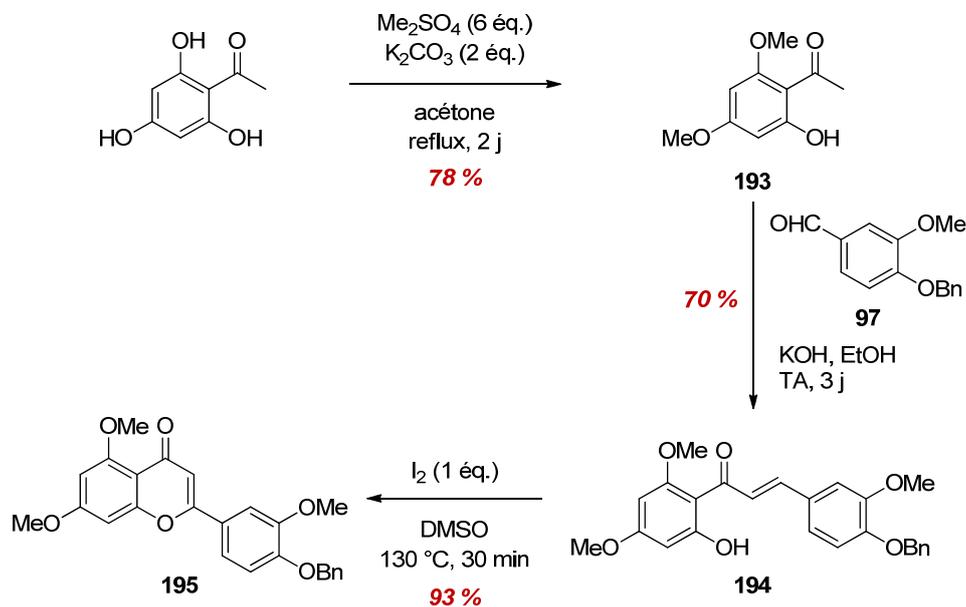


Schéma 89 : Synthèse de la flavone diméthoxylée **195**

En conclusion, les résultats obtenus par la voie A, *via* une réaction de condensation de Claisen, ne sont pas probants.

En effet, les chalcones **182**, **186** et **191** n'ont pas pu être cyclisées en flavones **183**, **180** et **192**, respectivement. De plus, la réaction de déshydrogénation à partir de **187** n'a pas non plus donné les résultats escomptés.

3. 1) 3. Synthèse de la flavone **180** *via* le réarrangement de Baker-Venkataraman (voie B, Schéma 83)

En réponse aux problèmes rencontrés dans la voie A, une nouvelle stratégie de synthèse de la flavone **180** a été envisagée. Celle-ci consistait à obtenir la flavone **180** désirée *via* un réarrangement de Baker-Venkataraman.

Tout d'abord, la protection de la phloroacétophénone par un groupement silylé est réalisée par action de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (Schéma 90).

Pour les mêmes raisons évoquées dans le chapitre précédent, le réarrangement de Baker-Venkataraman engageant la phloroacétophénone protégée **196** et le chlorure d'acide **112** a été décomposé en plusieurs étapes.

La première a conduit à la formation du composé *O*-acylé **197** avec un très bon rendement de 87 %. La seconde étape qui visait la formation de la β -dicétone **198**, précurseur de la flavone **180**, n'a pas abouti. Malgré une optimisation des conditions (température, nombre d'équivalents, nature de la base, ordre d'ajout des réactifs), cette dernière n'a pu être observée qu'à l'état de traces dans le brut

réactionnel. Certains produits présents ont été identifiés comme des produits désilylés. En effet, la déprotection d'éther de silyle en milieu basique n'est pas surprenante. En revanche, le groupement TBS semble pouvoir résister au moins pendant deux heures dans ces conditions comme observé lors de la réaction de réarrangement de Baker-Venkataraman réalisée par Minassi *et al.*¹⁵⁰ Il est possible que la faible réactivité du produit *O*-acylé **197** soit la raison pour laquelle la réaction requiert plusieurs heures pour la formation de la β -dicétone **198**. Finalement, la trop longue durée d'expérience favoriserait la déprotection entraînant un manque de réactivité et empêcherait donc la formation de la β -dicétone **198**.

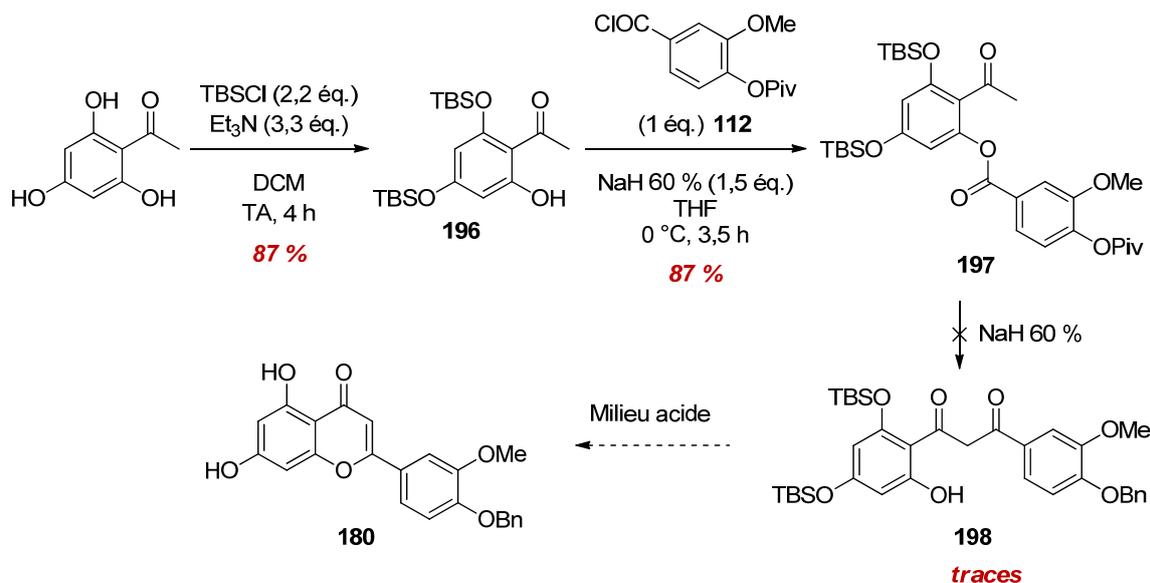


Schéma 90 : Tentative de formation de la flavone **180**

Par conséquent, la voie B n'a pas été retenue pour la synthèse de la flavone **180**.

3. 1) 4. Synthèse de la flavone **180** via une réaction *one-pot* catalysée au FeCl_3 et à la pipéridine (voie C, Schéma 83)

Une troisième voie alternative de synthèse de la flavone **180**, plus rapide d'accès, a été envisagée. Cette voie C débute par une réaction de Corey-Fuchs à partir de la vanilline benzylée **97** (Schéma 91).¹⁷² L'alcène bromé **199** est obtenu avec un excellent rendement de 90 %. La seconde étape est réalisée en présence de carbonate de césium dans le diméthylsulfoxyde permettant d'accéder à l'alcyne terminal **200** désiré.¹⁷³

¹⁷² Narasimhulu, M.; Srikanth Reddy, T.; Chinni Mahesh, K.; Sai Krishna, A.; Venkateswara Rao, J.; Venkateswarlu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3125-3127.

¹⁷³ Zhao, M.; Kuang, C.; Yang, Q.; Cheng, X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 992-994.

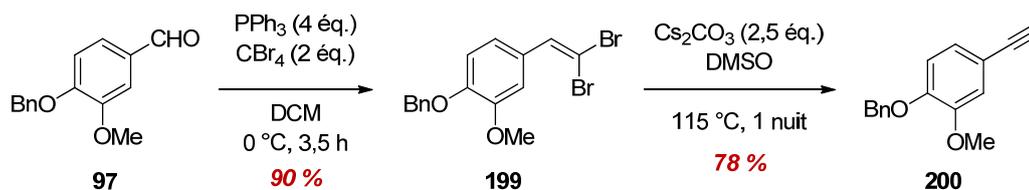


Schéma 91 : Synthèse de l'alcyne 200

Le mécanisme de cette dernière étape reste à éclaircir. Cependant, les auteurs supposent dans un premier temps une élimination de bromure d'hydrogène par action de la base.¹⁷⁴ La quantité d'eau contenue dans le DMSO, constituant ainsi une source d'hydrogène, serait ensuite responsable de la déhalogénéation de l'alcyne bromé intermédiaire engendrant la formation de l'alcyne **200**.¹⁷³

L'alcyne **200** et le 2',4',6'-trihydroxybenzaldéhyde commercial sont ensuite engagés dans une réaction *one-pot* catalysée au chlorure de fer (III) et à la pipéridine dans le toluène à reflux et à l'air libre afin d'obtenir la flavone **180** (Schéma 92).¹³⁰

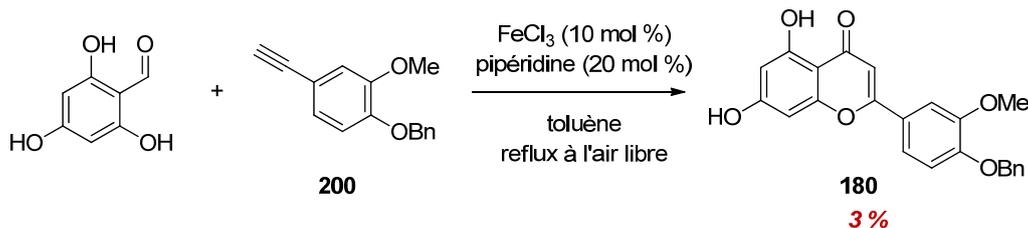


Schéma 92 : Formation de la flavone **180** par réaction *one-pot* catalysée au FeCl₃ et à la pipéridine

Quelques milligrammes de la flavone **180** désirée ont pu être isolés afin de permettre sa caractérisation. La conversion quasi nulle des produits de départ explique le rendement négligeable obtenu.

Les travaux de Maiti *et al.* décrivent uniquement la réaction à partir du phénylacétylène ou d'alcynes substitués par des groupements électroattracteurs.

Afin de s'assurer que notre alcyne **200** portant deux groupements électrodonneurs n'était pas à l'origine de l'inefficacité de cette réaction, nous avons appliqué exactement les mêmes conditions au trihydroxybenzaldéhyde et au phénylacétylène. Dans ce cas également, le taux de conversion est très faible.

Par conséquent, le trihydroxybenzaldéhyde est probablement responsable de l'échec de cette réaction même si les auteurs mentionnent que le dérivé salicylaldéhyde peut à la fois porter des groupements possédant des effets mésomères et inducteurs attracteurs et donneurs.¹³⁰ Le dérivé

¹⁷⁴ Söderberg, B. C. G.; Gorugantula, S. P.; Howerton, C. R.; Petersen, J. L.; Dantale, S. W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7357-7363.

benzaldéhyde qu'ils décrivent comme exemple ne présente qu'un seul groupement OMe alors que dans notre cas, le benzaldéhyde porte trois fonctions OH.

En conclusion, le problème provient probablement du trihydroxybenzaldéhyde. Par manque de temps, nous n'avons pas pu confirmer cette hypothèse en répétant la réaction avec l'alcyne **200** et le salicylaldéhyde. Mais, de toute évidence, cette méthode n'est pas efficace dans notre cas. La voie C a alors été abandonnée.

3. 1) 5. Synthèse de la flavone **180** via une réaction *one-pot* à partir du phloroglucinol (voie D, Schéma 83)

Finalement, la dernière voie de synthèse proposée mais également la plus efficace a permis d'obtenir la flavone **180** désirée.

Tout d'abord, une réaction de benzylation est réalisée à partir de l'acétovanillone commerciale conduisant à la formation de manière quantitative du produit **201** (Schéma 93). L'utilisation d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) dans cette étape de protection sert de catalyseur de transfert de phase permettant à K_2CO_3 de passer dans le solvant organique et ainsi faciliter et accélérer la réaction.¹⁷⁵

Le dérivé acétophénone **201** réagit ensuite avec le carbonate de diéthyle en présence de NaH dans le toluène pour donner le β -cétoster **202** avec un excellent rendement de 95 %.¹⁷⁶

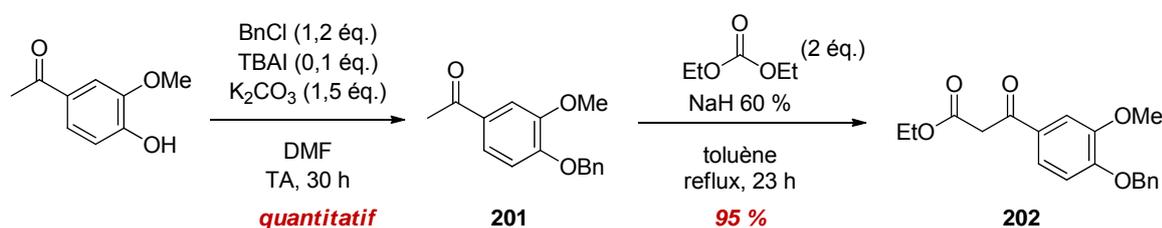


Schéma 93 : Formation du β -cétoster **202**

Finalement, le mélange de β -cétoster **202** et de phloroglucinol commercial, sans addition de solvant, est chauffé sous irradiation micro-ondes pendant 5 minutes à 240 °C (Schéma 94).¹³¹ La flavone **180** est ainsi obtenue de manière quantitative et isolée par précipitation.

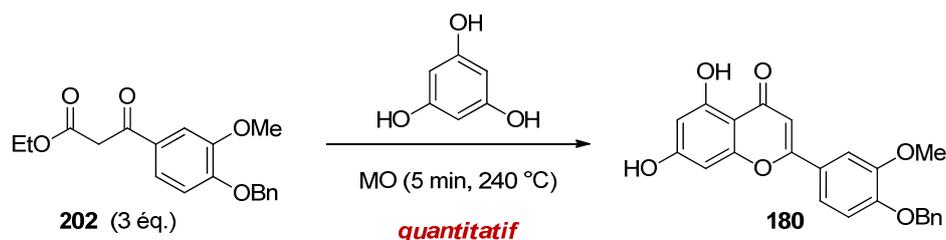


Schéma 94 : Formation de la flavone **180**

¹⁷⁵ Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195-199.

¹⁷⁶ Kishimoto, T.; Uraki, Y.; Ubukata, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2982-2987.

Par ailleurs, afin d'obtenir un analogue de la flavone **180** pour les études RSA, nous avons réalisé la déprotection de cette dernière par hydrogénolyse en utilisant le formiate d'ammonium comme source d'hydrogène et du palladium sur charbon 10 % (Schéma 95).¹⁶⁷ En raison de la très faible solubilité, à la fois de la flavone **180** mais également de la flavone débenzylée **203** (uniquement solubles dans le DMF et DMSO), la purification par chromatographie sur colonne s'est avérée particulièrement difficile, ce qui explique ce rendement, considéré comme non représentatif, de 12 %.

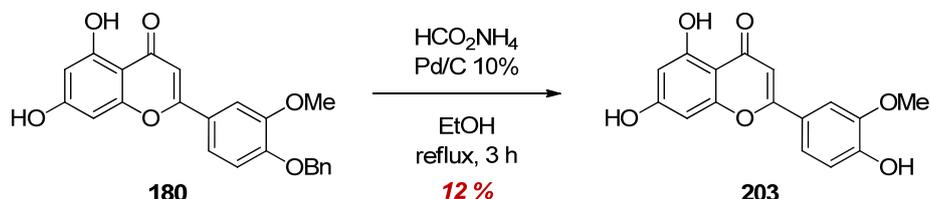


Schéma 95 : Réaction d'hydrogénolyse de la flavone **180**

3. 1) 6. Conclusion

Quatre voies distinctes ont été envisagées pour accéder à la flavone **180**, intermédiaire-clé dans la synthèse de la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone mais également dans la synthèse totale de la cissampeloflavone.

La première, la voie A, permettait de former une chalcone par condensation de Claisen. Malgré une modification de groupements protecteurs, la cyclisation des chalcones en flavones n'a donné aucun résultat probant, à l'exception de la cyclisation de la chalcone **194** présentant des groupements non partants.

De plus, la voie B utilisait une méthode classique de réarrangement de Baker-Venkataraman. La β -dicétone **198** avant cyclisation a pu être observée par RMN ¹H et par spectrométrie de masse mais n'a jamais pu être isolée ni caractérisée.

La troisième voie, la voie C, impliquait une réaction *one-pot* catalysée au chlorure de fer (III) et à la pipéridine. Une infime conversion des produits de départ a pu nous permettre d'isoler quelques milligrammes de la flavone **180** désirée. Cependant, cette réaction ne fournissait pas suffisamment de matière pour progresser dans la voie de synthèse. Par conséquent, elle a été évincée au profit de la voie D suivante.

Enfin, en seulement trois étapes et avec un rendement global de 95 %, la voie D décrit une méthode efficace et rapide d'accès à la flavone **180**.

3. 2) Synthèse d'un modèle

Dans le Chapitre II, nous avons vu que la synthèse de la " partie flavone " **61** de la 4-déoxycissampeloflavone impliquait la formation d'un intermédiaire acétal **93** qui se cyclisait en milieu acide en benzofurane **95** désiré (Schéma 50). Il a été envisagé de réaliser ces deux mêmes étapes à partir de la flavone 5,7-dihydroxylée **180** pour obtenir la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone.

Or, pour déterminer si le groupement hydroxyle supplémentaire en position 5 de la flavone ne gênait pas la cyclisation de l'acétal en flavone, la réaction a d'abord été entreprise sur un modèle simplifié, la 5,7-dihydroxyflavone, appelée aussi chryisine, disponible commercialement.

La chryisine réagit avec le diéthyl acétal du bromoacétaldéhyde en présence du carbonate de potassium pour former l'intermédiaire **204** (Schéma 96). Après optimisation de plusieurs paramètres (type de chauffage, température, nombre d'équivalents), le rendement obtenu s'élève à 69 %. L'acétal **204** est alors cyclisé en benzofurane pour donner le composé **205** désiré avec un faible rendement de 19 %.

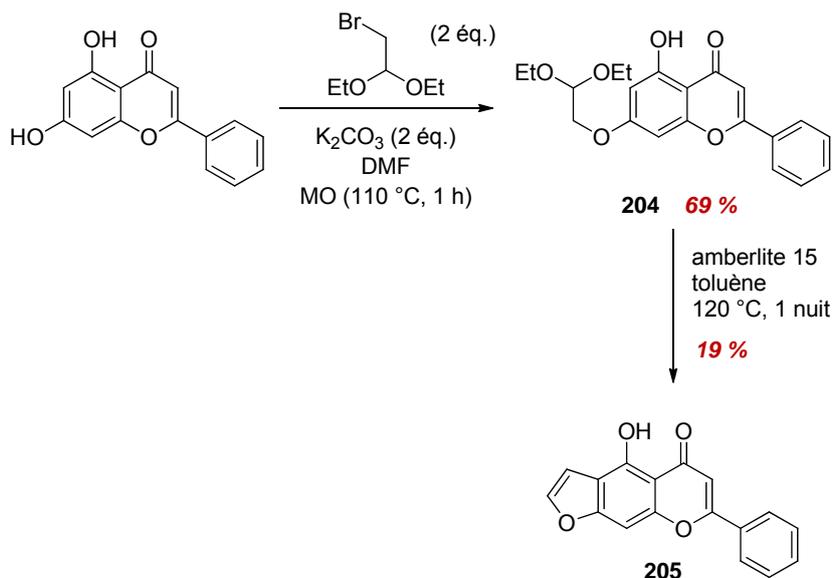


Schéma 96 : Synthèse d'un modèle simplifié de la " partie flavone " 62 de la cissampeloflavone

Bien que le rendement global de cette voie synthétique soit modeste (13 %), l'analogue simplifié **205** de la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone a pu être obtenu en deux étapes à partir de la chryisine. Au vu de ces résultats satisfaisants, il a été envisagé de reproduire ce schéma réactionnel à partir de la flavone **180**.

3. 3) Synthèse de la " partie flavone " 62 de la cissampeloflavone

La présence de la liaison hydrogène engageant le groupement OH en position 5 de la flavone **180** favorise la formation de l'acétal **207** avec un rendement modéré de 42 % (Schéma 97). Celui-ci est ensuite mis en présence d'amberlite 15 dans un tube scellé pour conduire au benzofurane **208** et à son inattendu homologue débenzylé **62**, avec des rendements de 37 et 21 %, respectivement.

La forte acidité de l'amberlite 15, qui est un acide sulfonique greffé sur un copolymère styrène/divinylbenzène, est probablement à l'origine de l'hydrolyse de l'éther de benzyle de la furanoflavone **208** menant à l'analogue **62**.

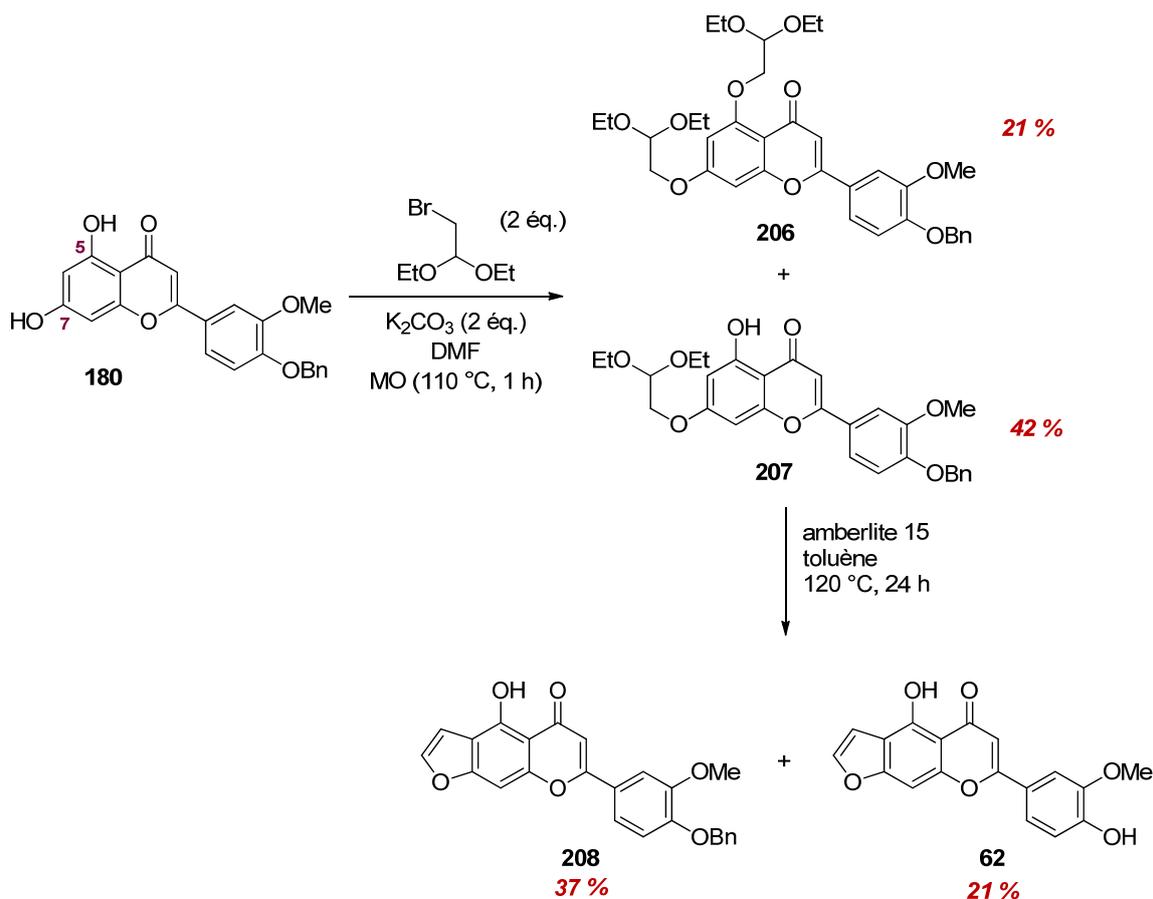


Schéma 97 : Formation de la flavone **208** et de l'analogue simplifié **62**

Par manque de temps, nous n'avons pas pu tenter d'optimiser cette dernière réaction de cyclisation. En effet, il serait intéressant de prolonger la durée de l'expérience, d'augmenter la quantité d'amberlite 15 dans le milieu ou encore de faire varier l'acide afin d'obtenir uniquement la furanoflavone **62** désirée. De plus, il est envisagé de réaliser la réaction d'hydrogénolyse à partir du composé **208** dans le but d'obtenir une quantité plus importante de la furanoflavone **62**.

En conclusion, la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone a été obtenue en cinq étapes avec un rendement global de 8 %.

4. De la découverte d'une nouvelle réaction de méthylation à la synthèse de méthylène bischalcones et de dérivés

Dans le paragraphe **3. 1) 2.** de ce chapitre, nous avons vu que la réaction de méthylation, totalement inattendue, avait été découverte lors de la déprotection de la chalcone **182** par l'acide chlorhydrique dans le méthanol à reflux (Schéma 98).

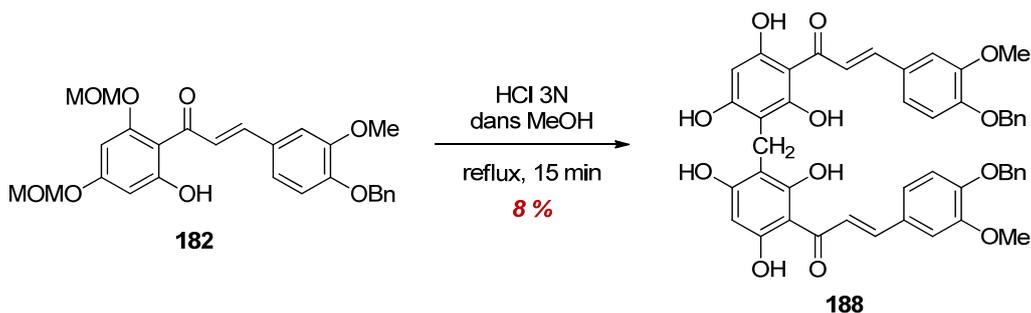


Schéma 98 : Formation inattendue de la méthylène bischalcone 188 lors de la réaction de déprotection de la chalcone 182

Aucune description d'une telle réaction se produisant dans les conditions de déprotection de groupements MOM n'a été relevée dans la littérature. De plus, peu de réactions de méthylation ou de produits méthylène bis ont été décrits jusqu'à présent.

Pour toutes ces raisons, nous avons jugé intéressant de mener une étude plus approfondie de cette nouvelle réaction. Nos objectifs étaient donc d'étudier le champ d'application de cette réaction de méthylation et d'en définir les limites. Enfin, basé sur l'ensemble des informations ainsi récoltées et sur la littérature, un mécanisme pouvait être proposé.

Parmi les produits naturels, des dimères reliés par un pont CH₂ entre deux atomes de carbones aromatiques ont pu être retrouvés chez certaines plantes. Par exemple, des bisflavonoïdes ont été isolées d'une fougère de l'ouest de l'Amérique du Nord, *Pentagramma triangularis*,^{177,178} ou encore des bisflavanes de *Daemonorops draco* ont été décrites par Nakashima *et al.* telles que le daemonorol B (**209**, Figure 68).¹⁷⁹ Récemment, l'équipe d'Anis et d'Ali ont extrait la méthylènebissantine (**210**, Figure 68) de l'arbuste *Dodonaea viscosa*.¹⁸⁰

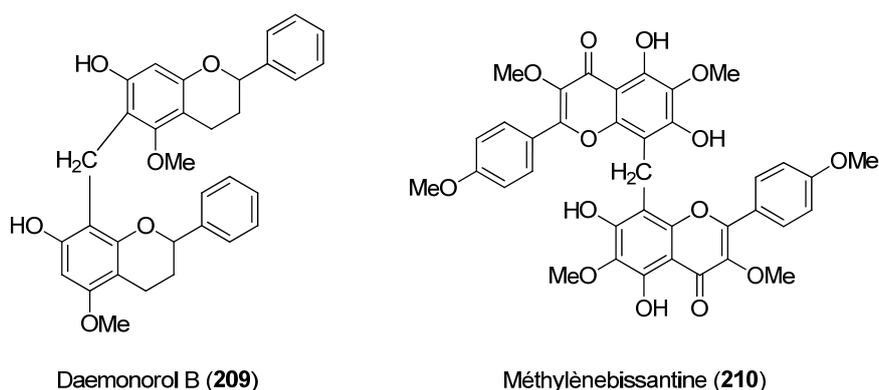


Figure 68 : Structure de deux méthylène bisflavonoïdes présents dans la nature

¹⁷⁷ Roitman, J. N.; Wong, R. Y.; Wollenweber, E. *Phytochem.* **1993**, *34*, 297-301.

¹⁷⁸ Iinuma, M.; Tanaka, T.; Suzuki, K.; Lang, F. A. *Phytochem.* **1994**, *35*, 1043-1047.

¹⁷⁹ Nakashima, K.-i.; Abe, N.; Kamiya, F.; Ito, T.; Oyama, M.; Iinuma, M. *Helvetica Chim. Acta* **2009**, *92*, 1999-2008.

¹⁸⁰ Muhammad, A.; Anis, I.; Ali, Z.; Awadelkarim, S.; Khan, A.; Khalid, A.; Shah, M. R.; Galal, M.; Khan, I. A.; Iqbal Choudhary, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 610-612.

Par ailleurs, à notre connaissance, peu de réactions de méthylation entre deux carbones aromatiques existent. En 1964, Grover *et al.* décrivent la formation de composés méthylène bis en présence de diiodométhane.¹⁸¹ Plus tard, dans les années 1990, Fabienne Berthet, dans le cadre de sa thèse effectuée à l'ICSN, emploie le formaldéhyde pour la préparation de méthylène bisflavones.¹⁸² Enfin, la synthèse d'une série de méthylène bisflavanes possédant une activité inhibitrice de la lipase et/ou des propriétés antioxydantes, également réalisée en présence de formaldéhyde, a récemment été rapportée dans un brevet japonais.¹⁸³ En 2007, Nagaraj *et al.* décrivent l'obtention des bischalcones à partir de salicylaldehydes en présence de trioxane et d'acide sulfurique (Schéma 99).¹⁸⁴

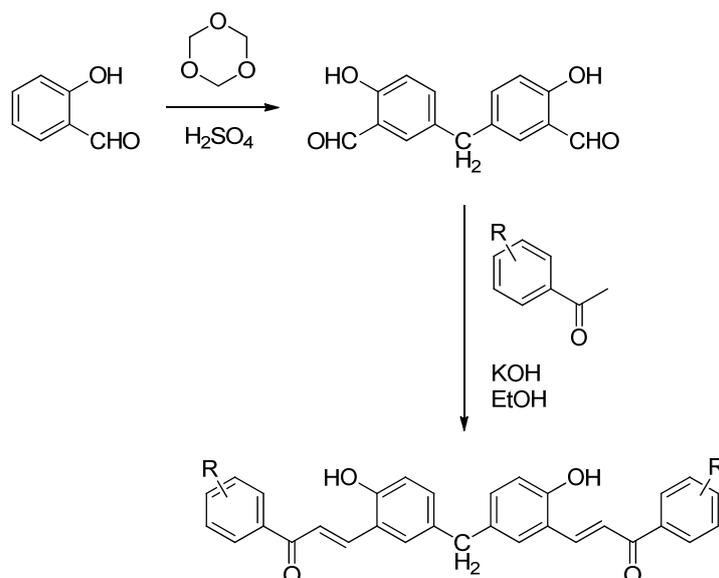


Schéma 99 : Formation de méthylène bischalcones décrite par Nagaraj *et al.*¹⁸⁴

Ces diverses méthodes permettent donc d'accéder à des produits méthylène bis mais aucune d'elle ne se produit dans les conditions de déprotection de groupements MOM en milieu acide.

4. 1) Étude de la réaction de méthylation à partir de la chalcone protégée 182

Dans le but d'optimiser la réaction de méthylation à partir de la chalcone **182** afin d'obtenir majoritairement le produit méthylène bis **188**, nous avons fait varier divers paramètres tels que la durée d'expérience, la concentration de HCl dans le milieu ou encore la nature de l'acide.

¹⁸¹ Grover, S. K.; Jain, A. C.; Seshadri, T. R. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 555-564.

¹⁸² Berthet, F. "Nouvelles approches synthétiques en série flavonique. Préparation d'homobisflavones et de flavones aminoalkylées," Université Paris-Sud XI, **1996**, Gif-sur-Yvette.

¹⁸³ Nakai, M.; Fukui, Y.; Asami, S.; Brevet japonais: WO 2005/116005, **2005**.

¹⁸⁴ Nagaraj, A.; Reddy, C. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1181-1185.

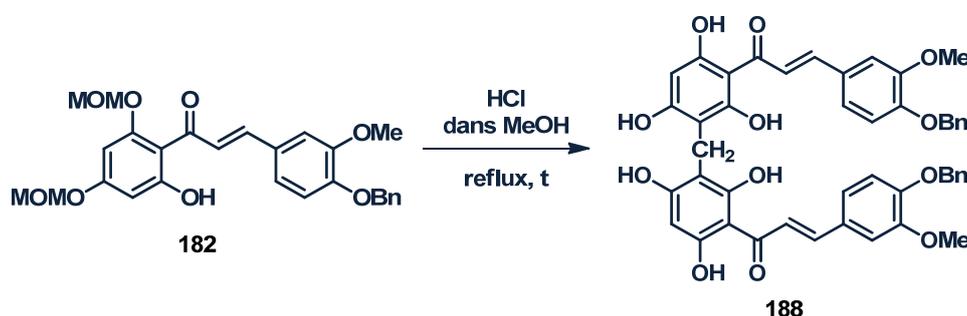
4. 1) 1. Durée d'expérience

Dans les conditions utilisées pour la déprotection, trois produits avaient été isolés après 15 minutes de réaction : la chalcone déprotégée **186**, une flavanone **187** et la méthylène bischalcone **188** (Schéma 86). Cette dernière étant constituée de deux unités monomères **186** reliées par un pont méthylène, nous avons supposé qu'elle provenait très probablement de la chalcone **186**. Ainsi, la réaction a été laissée plus longtemps jusqu'à disparition de la chalcone **186** dans le milieu. Au bout de 40 minutes, seules la flavanone **187** et la méthylène bischalcone **188** sont présentes dans le milieu (Entrée 2, Tableau 13). Par précipitation, il est possible de récupérer le mélange de ces deux produits. En revanche, aucune séparation par chromatographie sur colonne, quel que soit l'éluant, ne peut permettre l'isolement de chacun des produits. Un rendement de 65 % du produit **188** a néanmoins pu être déterminé par RMN ¹H.

4. 1) 2. Concentration de HCl dans le méthanol

La concentration 3 N de HCl dans le méthanol semble convenir. En effet, à une concentration plus faible, le mélange des trois produits **186**, **187** et **188** est constaté par suivi CCM et confirmé par RMN ¹H, tandis qu'au-delà de 3 N, le taux de dégradation augmente (Entrées 2 à 4, Tableau 13).

Tableau 13 : Optimisation de la réaction de méthylation à partir de la chalcone protégée **182**



Entrée	Concentration de HCl dans MeOH	Temps (min)	Rendement 188 (%)
1	3 N	15	5
2	3 N	40	65*
3	< 3 N	40	13*
4	> 3 N	10	Dégradation

* Rendement RMN

4. 1. 3) Nature de l'acide

Afin de savoir si le chlorure d'hydrogène est le seul acide à induire une réaction de méthylation à partir de la chalcone protégée **182**, divers acides ont été testés : l'acide trifluoroacétique, l'acide triflique et l'acide acétique. Dans aucune de ces expériences, la méthylène bischalcone **188** n'a été observée. Le produit de départ **182** n'est pas converti dans la plupart des cas ou réagit peu pour

donner la chalcone déprotégée **186** et/ou la flavanone **187**. L'acide chlorhydrique est donc le seul acide à pouvoir initier la réaction de méthylation.

4. 2) Étude de la réaction de méthylation à partir de la chalcone déprotégée **186**

4. 2) 1. Rôle de MOMCl dans la réaction de méthylation

Suspectant que le produit de dégradation du MOM pouvait être responsable de la méthylation, nous avons étudié la réactivité de la chalcone déprotégée **186** en présence de MOMCl dans un mélange HCl 3 N dans le méthanol.

Pour cela, la déprotection de la chalcone **186** a d'abord été optimisée grâce à l'action de l'acide *p*-toluène sulfonique dans un mélange éthanol/dichlorométhane avec un rendement quantitatif (Schéma 100).

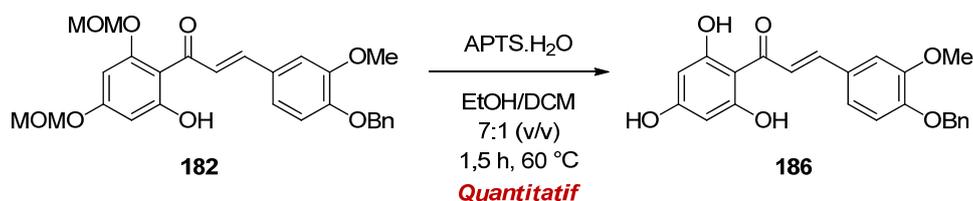


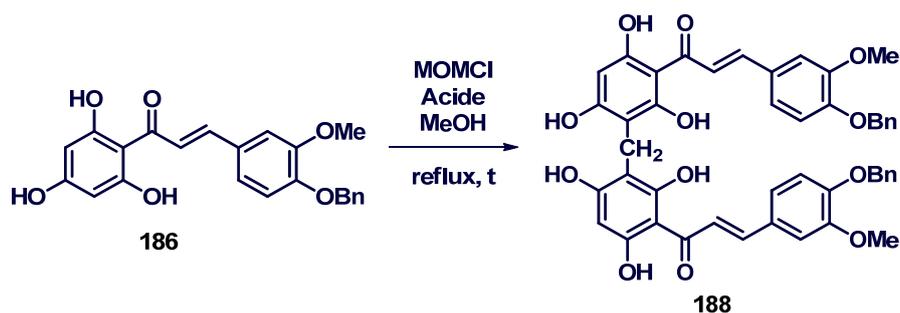
Schéma 100 : Déprotection des groupements MOM de la chalcone 182

Une solution de la chalcone **186** et de MOMCl dans un mélange HCl 3 N dans le méthanol est chauffée à reflux. Après 10 minutes, le produit de départ **186** a disparu et la méthylène bischalcone **188** est obtenue avec un rendement quasi quantitatif (Entrée 1, Tableau 14). Ainsi, le chlorure de méthoxyméthyle serait à l'origine de la méthylation lorsque HCl et le méthanol sont présents dans le milieu.

4. 2) 2. Nature de l'acide

Afin de déterminer si l'acide chlorhydrique pouvait être remplacé par un autre acide dans cette réaction réalisée à partir de la chalcone **186**, plusieurs acides ont été testés dans les mêmes conditions.

En présence d'acide triflique ou d'acide acétique, le mélange des trois produits **186**, **187** et **188** a été observé par CCM. Seul le TFA a conduit à des résultats intéressants puisqu'il a permis la formation du composé **188** avec un bon rendement de 74 %, déterminé par RMN ^1H (Entrée 2, Tableau 14).

Tableau 14 : Conditions réactionnelles permettant d'obtenir la méthylène bischalcone **188**

Entrée	Conditions	Rendement 188 (%)
1	MOMCl, HCl 3 N dans MeOH, 70 °C, 15 min	98
2	MOMCl, TFA, MeOH, 70 °C, 20 min	74*
3	i) CH ₂ (OMe) ₂ , AcCl, ZnBr ₂ cat., CH ₂ Cl ₂ , TA, 5 h; ii) 186 , HCl dans MeOH, 70 °C, 10 min	97
4	HCHO, HCl, MeOH, TA, 4 h	79

* Rendement RMN

4. 2) 3. Utilisation de MOMCl généré *in situ*

Afin d'éviter l'utilisation de la solution commerciale de MOMCl très toxique, nous avons généré le chlorure de méthoxyméthyle à partir de diméthoxyméthane en présence de chlorure d'acétyle (Entrée 3, Tableau 14).¹⁸⁵ De manière attendue, la réaction de méthylation a été effectuée avec succès. En conséquence, les expériences suivantes de formation de dimères à pont méthylène ont été réalisées en présence de MOMCl formé *in situ*.

4. 2) 4. Formaldéhyde : source de méthylène ?

Au début des années 1980, l'équipe de Biggi propose un mécanisme de formation de dimère méthylène bis à partir de phénol sur lequel réagissait le formaldéhyde en milieu acide.¹⁸⁶ Afin de démontrer que le formaldéhyde était probablement la source de méthylène dans notre cas, nous avons mis la chalcone déprotégée **186** en présence de formaldéhyde et d'acide chlorhydrique dans le méthanol. La méthylène bischalcone **188** a ainsi été formée avec un bon rendement de 79 % (Entrée 4, Tableau 14). Par conséquent, nous pouvons suggérer l'implication du formaldéhyde comme source de CH₂ dans la réaction de méthylation.

¹⁸⁵ Berliner, M.; Belecki, K. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 102-110.

¹⁸⁶ Casiraghi, G.; Casnati, G.; Cornia, M.; Sartori, G.; Biggi, F. *Die Makromolekulare Chemie* **1981**, *182*, 2973-2979.

4. 3) Champ d'application et limites de la réaction de méthylation

Afin d'étudier le champ d'application et les limites de cette réaction, des chalcones, des dérivés benzophénones et une flavone, différemment substitués, ont été synthétisés puis soumis aux conditions de la méthylation.

Dans un premier temps, les monomères ont dû être synthétisés. Les chalcones **212** et **215** ont été préparées à partir du dérivé acétophénone **181** (Schéma 101).

Tout d'abord, le composé **181** est méthylié sur son dernier groupement hydroxyle libre afin d'obtenir le composé **213**.

Les dérivés acétophénones **181** et **213** réagissent ensuite avec le benzaldéhyde dans les conditions de condensation de Claisen afin de former les chalcones **211** et **214**, respectivement, avec de très bons rendements.

Celles-ci sont déprotégées en présence d'acide *p*-toluène sulfonique avec des rendements quantitatifs permettant l'obtention des chalcones tri- et dihydroxylées **212** et **215**, respectivement.

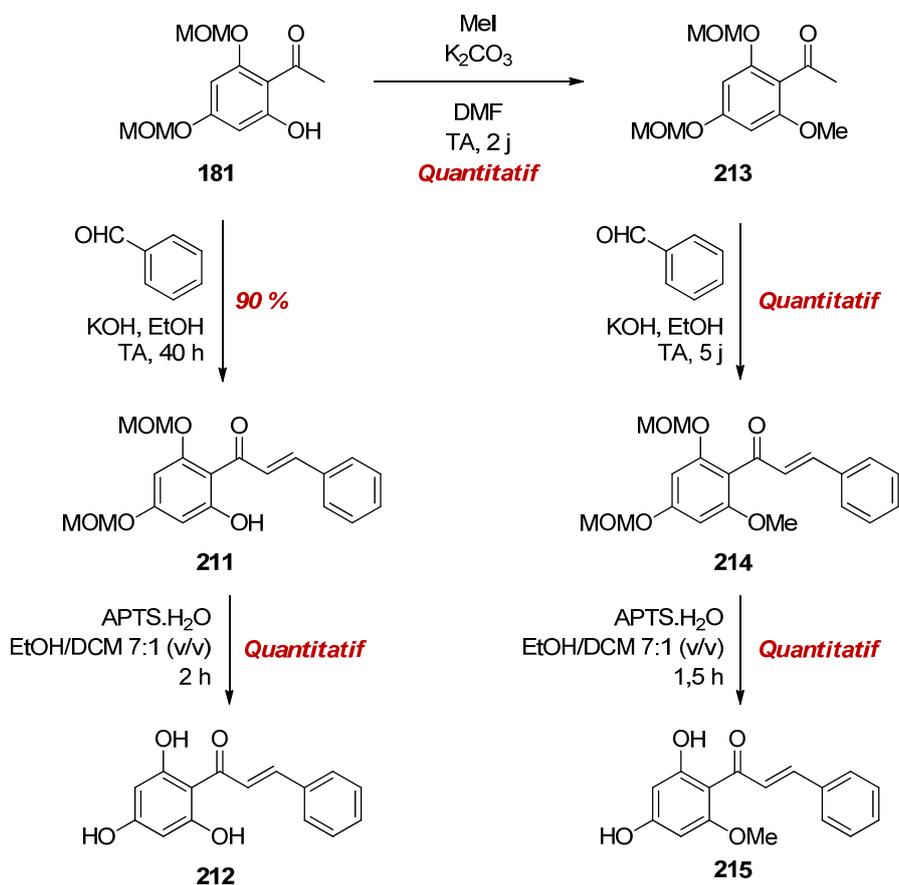


Schéma 101 : Synthèse de chalcones différemment substituées

Par ailleurs, la triméthoxychalcone **216** a été synthétisée à partir de la triméthoxyacétophénone commerciale par condensation de Claisen avec l'aldéhyde **97** avec un bon rendement de 74 % (Schéma 102).

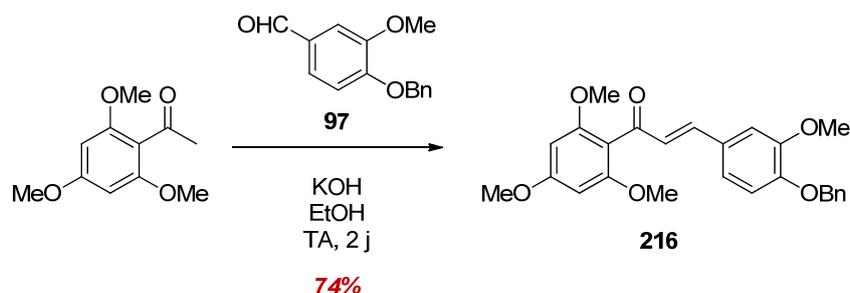


Schéma 102 : Synthèse de la triméthoxychalcone **216**

D'autre part, les dérivés benzophénones **218** et **219** ont été formés à partir du triméthoxybenzène commercial (Schéma 103). En effet, une réaction d'acylation de Friedel-Crafts réalisée en présence de chlorure d'aluminium (III) a d'abord permis d'obtenir le dérivé benzophénone **217** avec un bon rendement de 70 %. Puis, le produit **217** est déméthylé par action de tribromure de borane dans le dichlorométhane afin de former un mélange de deux produits tri- et dihydroxylé **218** et **219** avec 52 et 4 % de rendement, respectivement.

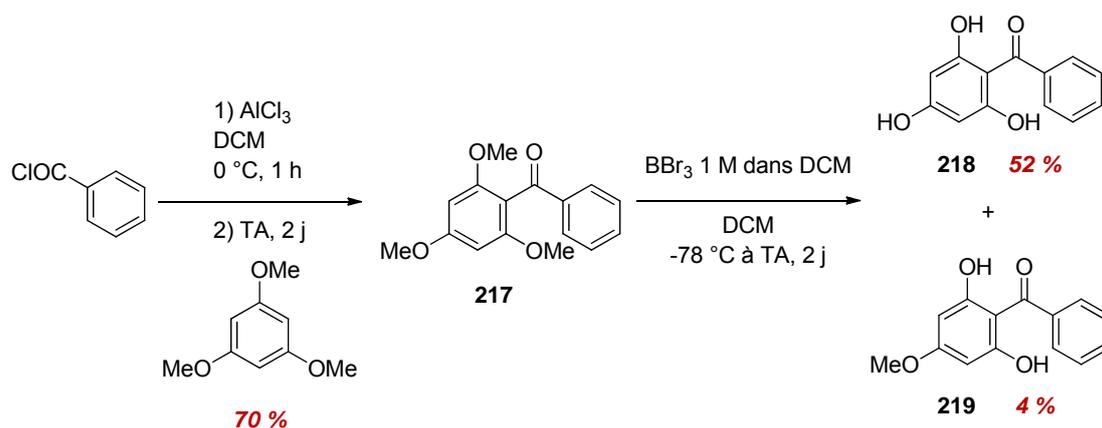


Schéma 103 : Synthèse de dérivés benzophénones

Les chalcones **194**, **212**, **215** et **216** ont ensuite été mis en présence de MOMCl généré *in situ* dans une solution de HCl 3 N dans le méthanol à reflux. La même réaction a été réalisée à température ambiante à partir des benzophénones **218** et **219** car les produits se dégradent dans la solution à reflux. À partir de la chryisine commerciale, le mélange réactionnel a été chauffé sous irradiation micro-ondes à 70 °C pendant 10 minutes puis en chauffage classique, aucune conversion n'était observée.

Des produits méthylène bis ont ainsi pu être synthétisés dans tous les cas sauf à partir de la chalcone **216** (Figure 69). Le rendement pour la méthylène bisflavone **226** est faible probablement en raison d'un manque de solubilité de la chryisine de départ mais est certainement améliorable.

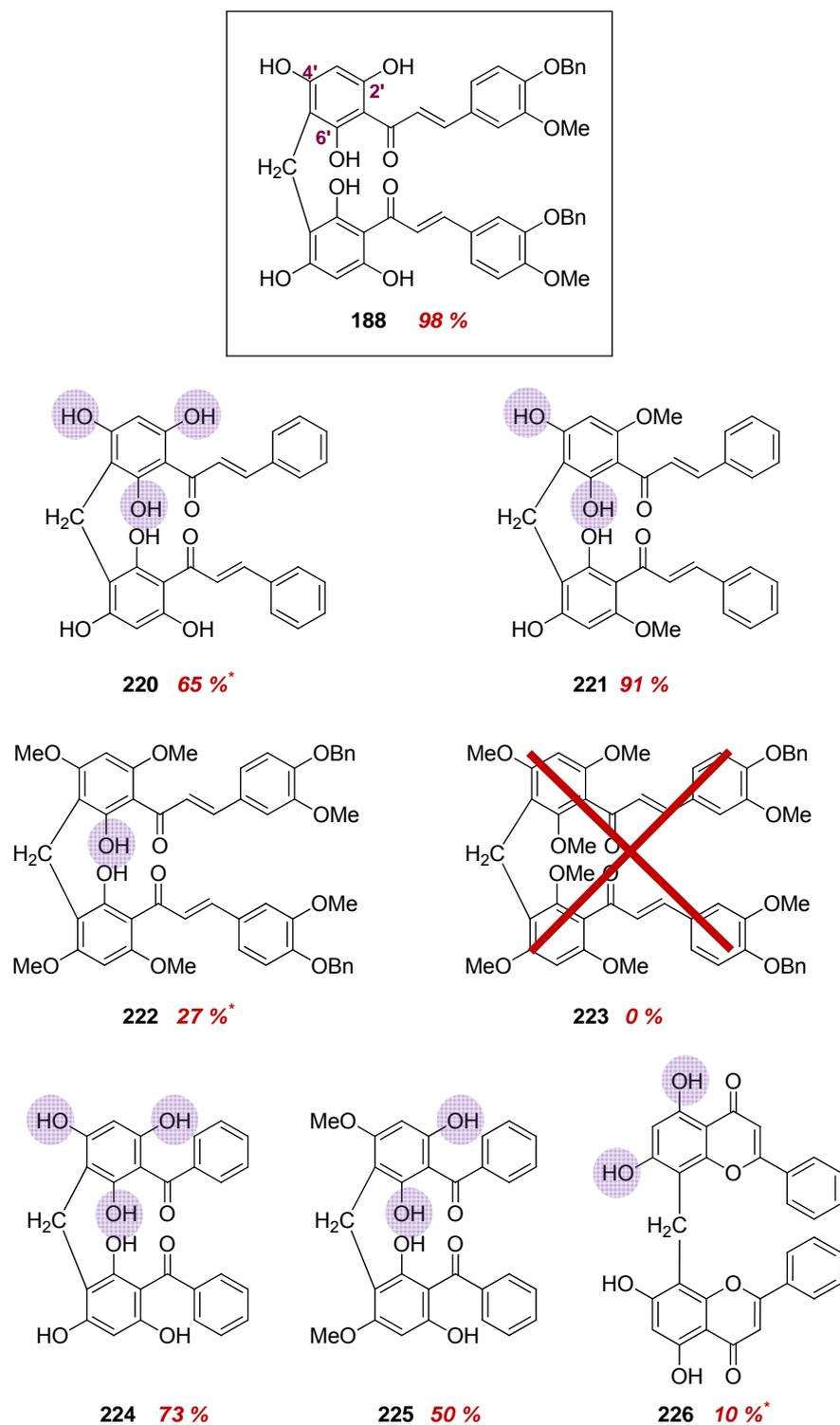


Figure 69 : Structures des produits méthylène bis attendus lors de la méthylation des monomères correspondants (* rendement RMN)

Nous avons pu confirmer la structure de ces composés à pont méthylène grâce aux analyses RX réalisées à partir de cristaux de la méthylène bischalcone **220** (Figure 70).

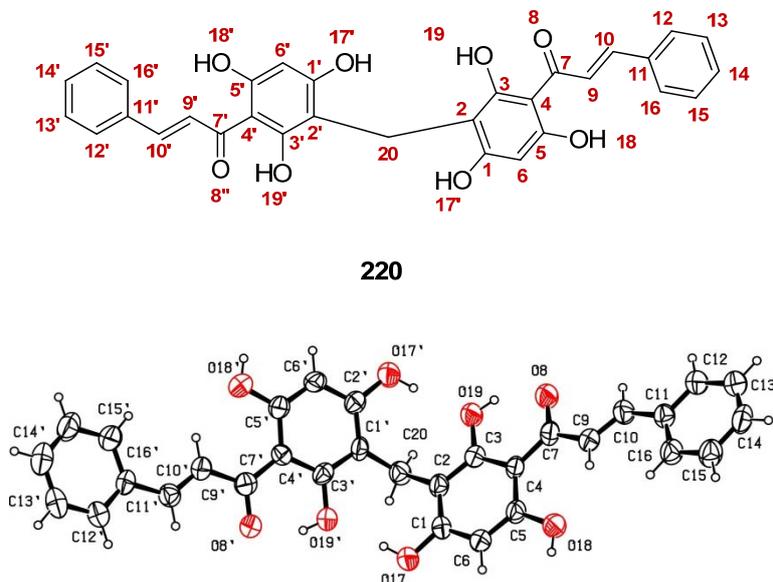


Figure 70 : Structure cristallographique de la méthylène bischalcone 220

Nous pouvons constater que la réaction de méthylation se produit lorsqu'un, deux ou trois groupements OH sont disponibles (Figure 69). Cependant, il est impossible de concevoir un pont CH₂ lorsqu'aucun groupement hydroxyle n'est présent, comme dans le cas de la triméthoxychalcone **216**. Par conséquent, au moins un groupement OH libre est requis pour que le pont méthylène entre les deux monomères soit créé.

De plus, lorsqu'un seul groupement hydroxyle est présent sur la molécule, le rendement est bien plus faible. En effet, la méthylène bischalcone **188** a été formée à partir du monomère trihydroxylé **182** avec un rendement quasi quantitatif de 98 %, alors que son analogue **222** a été obtenu avec un modeste rendement de 27 % à partir du monomère diméthoxylé **194**. Dans ce dernier cas, le seul groupement OH disponible pour engendrer la réaction de méthylation est positionné en *ortho* par rapport au motif acyle. Or, ce groupement hydroxyle est déjà impliqué dans une liaison hydrogène qui le rend, de ce fait, moins réactif vis-à-vis de la méthylation. De même, il a été remarqué que l'absence d'un groupement OH en position 4' du monomère impliquait une perte de rendement. Effectivement, il est possible de comparer les dimères **224** et **225**, ce dernier se différenciant par un substituant méthoxyle en position 4', obtenus avec 73 et 50 % de rendement, respectivement. De plus, les composés **220** et **221** présentant au moins un groupement OH libre en position 4' ont tous deux été obtenus avec de bons rendements. L'efficacité de la réaction n'est donc pas affectée par la présence du groupement méthoxyle en position 2' de la bischalcone **221**, le rendement de cette dernière est même meilleur que celui de son analogue **220**.

C'est pourquoi, au vu de ces constatations, nous avons supposé que le groupement OH en position 4' était préférentiellement impliqué dans le mécanisme de la réaction de méthylation. En son absence, la réaction se produit, malgré tout, engageant les groupements hydroxyles des autres

positions mais de manière plus lente et moins efficace. En conséquence, les produits méthylène bis qui en résultent sont obtenus avec de plus faibles rendements.

Afin d'élargir le champ d'application à des composés moins substitués que ceux jusqu'alors étudiés, la 2',4'-dihydroxychalcone commerciale (Figure 71) a également été soumise aux conditions de méthylation. Comme pour la chryisine, le mélange a dû être chauffé sous irradiation micro-ondes à 70 °C pendant 10 minutes. Par analyse RMN du brut réactionnel, il semblerait que des produits méthylène bis se soient formés. Toutefois, du fait du manque de solubilité du produit de départ dans le méthanol, peu de conversion est observée et les produits sont inséparables par chromatographie sur colonne.

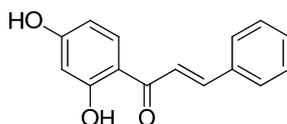


Figure 71 : Structure chimique de la 2',4'-dihydroxychalcone

4. 4) Mécanisme proposé

Basés sur des résultats antérieurs^{186,187,188} et sur notre présent travail, nous avons pu proposer un mécanisme de la réaction de méthylation en trois étapes à partir du composé protégé (Schéma 104).

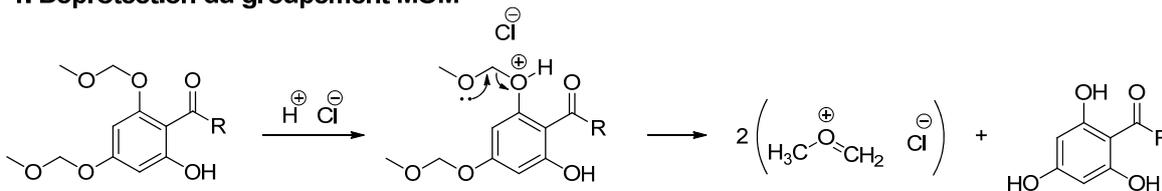
La première étape consistant en la déprotection du groupement MOM par HCl conduirait à la formation d'un méthyl(méthylène)oxonium. Puis, ce dernier réagirait en milieu acide avec H₂O pour fournir le méthoxyméthanol en libérant HX (équation 1, Schéma 104). En présence d'un acide, cette molécule se décomposerait en méthanol et en formaldéhyde (équation 2, Schéma 104). En s'appuyant sur l'hypothèse émise par Bigi et au vu de nos résultats (Entrée 4, Tableau 14),¹⁸⁶ nous avons pu expliquer la formation du produit méthylène en présence de formaldéhyde (équation 3, Schéma 104). En effet, celui-ci réagirait sur le groupement OH en position 4' du monomère conduisant à un alcool primaire. La perte d'une molécule d'eau suivie de la réaction impliquant une seconde unité monomérique permettraient de former le composé méthylène bis.

Dans le cas où la réaction est réalisée à partir d'un mélange du monomère déprotégé et d'une solution de MOMCl, commercial ou généré *in situ*, le mécanisme suggéré ne comporte plus que deux étapes (équations 2 et 3, Schéma 104). Ainsi, dans un premier temps, le chlorure de méthoxyméthyle se décomposerait générant du méthanol et du formaldéhyde en présence d'acide (équation 2).¹⁸⁷ Puis, le formaldéhyde réagirait avec le composé déprotégé selon l'équation 3, comme décrit précédemment.

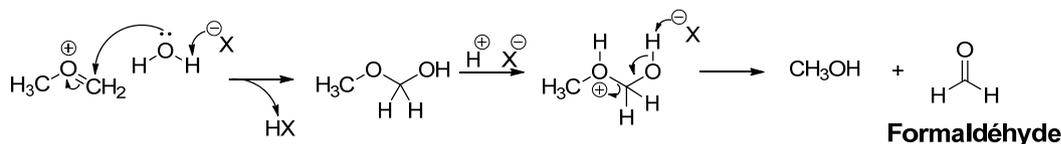
¹⁸⁷ Wedekind, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 1383-1386.

¹⁸⁸ Quindon, Y.; Morton, H. E.; Yoakim, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3969-3972.

1. Déprotection du groupement MOM



2. Formation du formaldéhyde



3. Formation du produit méthylène bis

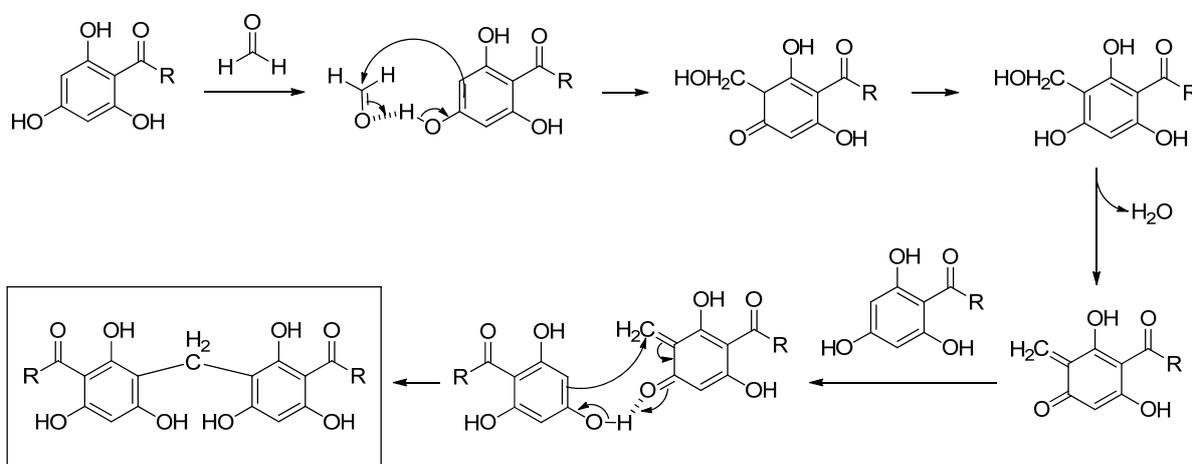


Schéma 104 : Mécanisme possible de la réaction de méthylation

En conclusion, une nouvelle réaction de méthylation se produisant en présence de MOMCl en milieu acide a été découverte.

Les travaux réalisés sur cette réaction nous ont permis d'étudier son champ d'application et d'établir des limites. En effet, dans les conditions optimisées, des dérivés benzophénones, chalcones et flavones possédant au moins un groupement OH libre ont permis de générer des composés bis. Les dérivés acétophénone, cinnamates ou encore diarylidèneacétones constitueraient autant de substrats potentiels pour cette réaction de méthylation. Cependant, elle n'est pas régiosélective. Lorsque le monomère présente deux groupements hydroxyles comme la 2',4'-dihydroxychalcone, diverses possibilités de création d'un pont CH_2 en position *ortho* de la fonction OH existent, ce qui engendre la formation de plusieurs produits méthylène bis.

Finalement, basés sur l'ensemble des résultats, il a été possible de proposer un mécanisme. De plus, sept dérivés méthylène bis synthétisés ont été évalués biologiquement sur parasites dans le cadre de nos recherches d'agents antiparasitaires (voir Chapitre VI).

CHAPITRE V : Synthèse de la cissampeloflavone

Basés sur l'ensemble des résultats obtenus, nous avons envisagé deux schémas réactionnels *via* les voies A et B, pour former la cissampeloflavone **57** (Schéma 105). Comme dans le cas de la 4-déoxycissampeloflavone, la molécule **57** serait formée par réaction d'acylation de Friedel-Crafts à partir d'une furanoflavone. Cette dernière serait, quant à elle, obtenue grâce à la formation, dans un premier temps, de la partie flavone suivie de la création du cycle benzofurane. Lors de la synthèse de la 4-déoxycissampeloflavone **58**, c'est cette stratégie qui avait démontré les résultats les plus prometteurs.

La principale différence entre les voies A et B se situe dans la formation du cycle benzofurane. Ainsi, la **voie A** donnerait accès à la furanoflavone par une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation réalisée à partir de la flavone **230** ou **231** iodée en position 6 et méthylée ou non, respectivement, en position 5. Ces deux flavones seraient préparées en plusieurs étapes à partir du composé **180** dont la synthèse a déjà été rapportée dans le Chapitre IV précédent. En utilisant la **voie B**, la furanoflavone serait formée par cyclisation du vinyl éther bromé **235** directement issu de la flavone **180**.¹⁰³

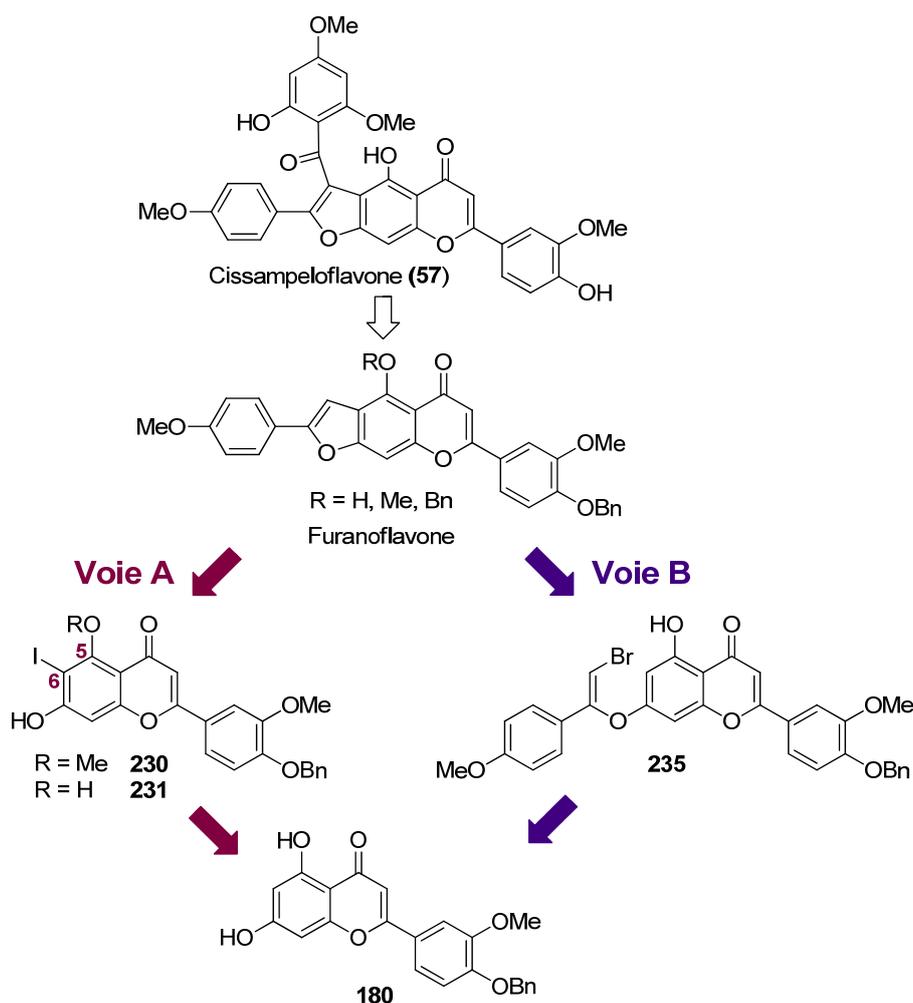


Schéma 105 : Voies A et B de rétrosynthèse de la cissampeloflavone **57**

1. Synthèse de la cissampeloflavone *via* une réaction *tandem* de Sonogashira/cyclisation (voie A)

La voie A implique une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation nécessitant une flavone halogénée.

Ainsi, pour introduire sélectivement un atome d'iode en position 6 de la flavone **180**, nous nous sommes appuyés sur les travaux de Quintin et Lewin.¹⁸⁹ Ces derniers utilisent le réactif dichloroiodate de benzyltriméthylammonium (BTMA.ICl₂) connu pour permettre l'iodation de phénol en position *ortho* du groupement OH.¹⁹⁰ La régiosélectivité de cette réaction en position 6 de la flavone requiert au moins un groupement hydroxyle libre en position 5 et la présence d'un substituant *O*-alkylé en position 7.

C'est pourquoi, nous avons d'abord protégé la fonction hydroxyle de la flavone **180** en position 7 par un groupement éther de méthoxyméthyle (Schéma 106). En raison de la liaison hydrogène engageant la fonction OH en position 5 de la flavone **180** la rendant inactive, cette réaction de monoalkylation est réalisée de manière sélective. La flavone **227** est ainsi obtenue avec un bon rendement de 72 % sans purification.

Celle-ci, possédant un groupement hydroxyle en position 5 et un substituant *O*-alkyle en position 7, peut subir une réaction d'iodation régiosélective en position 6 par l'action de BTMA.ICl₂ en présence de carbonate de calcium. La flavone iodée **228** est ainsi formée avec un rendement quantitatif sans effectuer de purification.

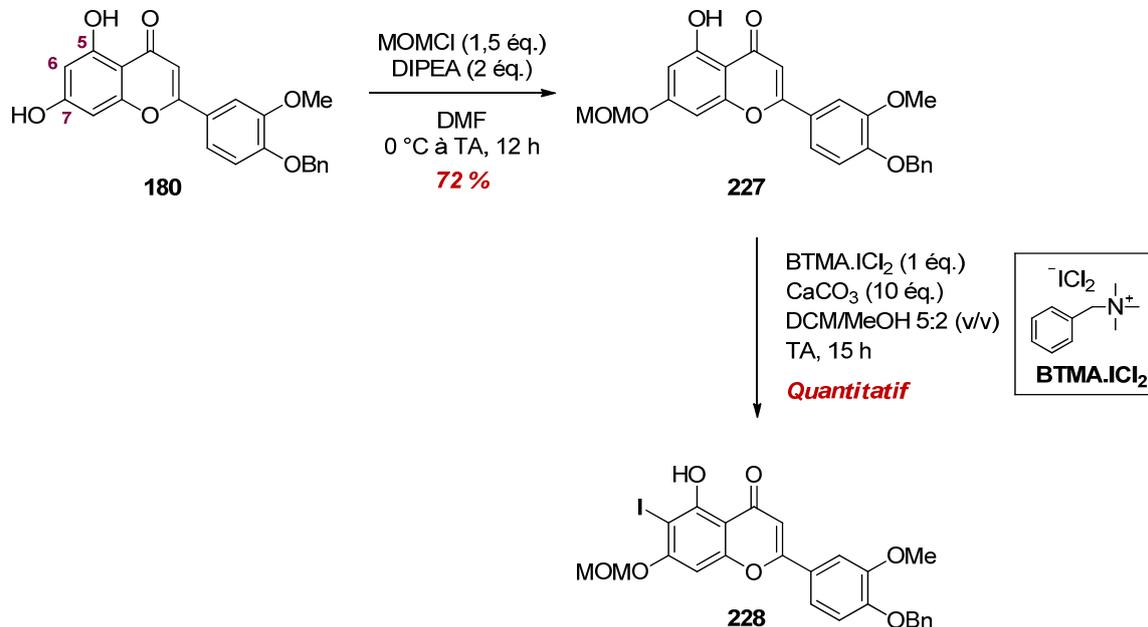


Schéma 106 : Formation de la flavone **228**

¹⁸⁹ Quintin, J.; Lewin, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3635-3638.

¹⁹⁰ Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Yamasaki, H.; Fujisaki, S.; Kondo, M.; Okamoto, T. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2109-2112.

Dans cette réaction, l'agent d'iодation semblerait être l'espèce active hypiodite de méthyle généré à partir de la réaction de BTMA. ICl_2 avec le méthanol (Schéma 107). CH_3IO réagirait ensuite avec le composé phénolique libérant ainsi une molécule de méthanol. Quant au chlorure d'hydrogène s'échappant de cette réaction, il est neutralisé par l'ajout de carbonate de calcium.¹⁹⁰

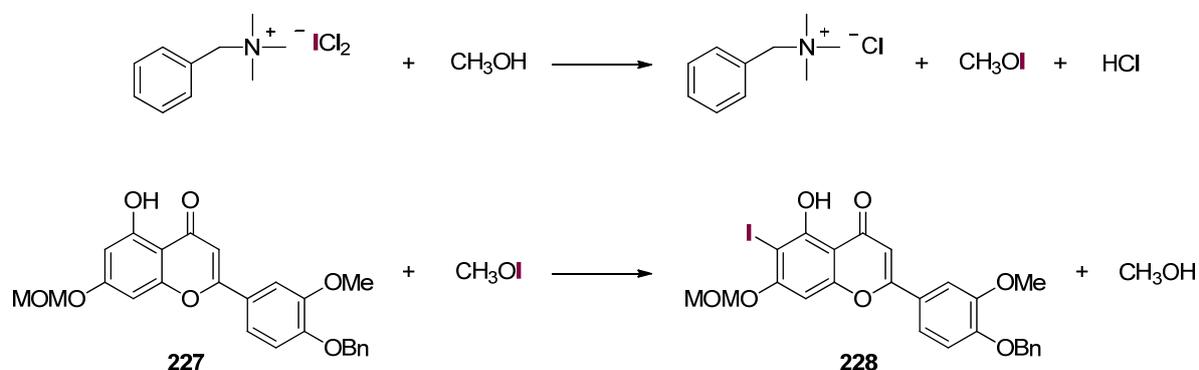


Schéma 107 : Réaction d'iодation de la flavone 228 en position 6^{190,189}

En prévision de la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation, la flavone iodée **228** est ensuite méthylée en position 5 afin d'obtenir le produit **229** (Schéma 108). En effet, sans protection, la cyclisation *5-endo-dig* pourrait s'effectuer sur les deux groupements hydroxyles en position 5 ou 7.

La flavone méthylée **229** est ensuite déprotégée de manière quantitative pour former la 7-hydroxyflavone **230**.

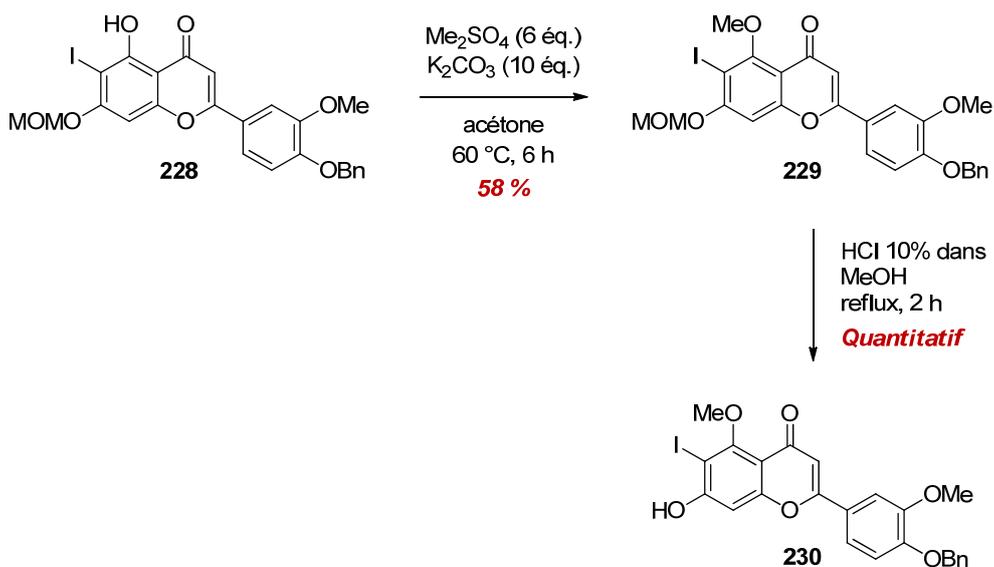


Schéma 108 : Synthèse de la flavone 230

La flavone **230** et le 4-éthynylanisole **71** sont ensuite soumis aux conditions de la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation (Schéma 109). Cependant, aucune trace de produit cyclisé **231** n'a pu être observée dans le brut réactionnel. Seul du produit d'homocouplage **76** de l'alcyne vrai **71** s'est formé dans le milieu. Pourtant, dans le cas de la synthèse de la 4-désoxycissampeloflavone **58**, la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira entreprise à partir de la flavone **130** avait donné des résultats satisfaisants (Schéma 71).

L'échec de cette cyclisation en flavone **231** ne constitue pas un cas isolé et est en cohérence avec les résultats d'études préliminaires de couplages à partir d'iodoaryles disubstitués en position *ortho* par un groupement méthoxyle, qui n'avaient également pas abouti.

Par conséquent, le groupement méthoxyle en position 7 est jugé trop encombrant pour que le couplage se réalise en position 6.

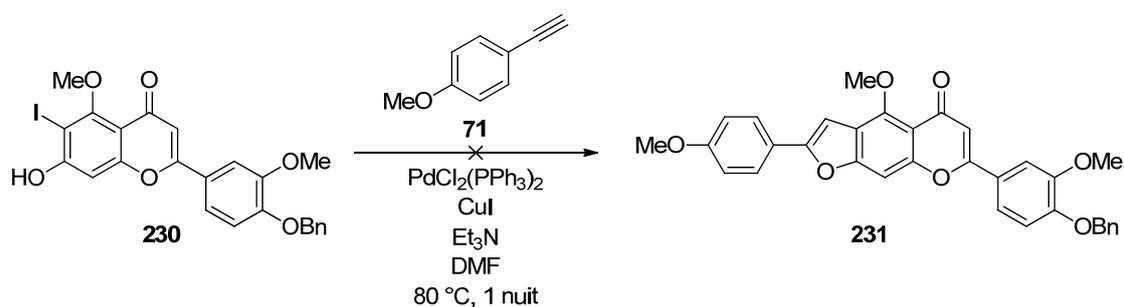


Schéma 109 : Tentative de réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation à partir de la flavone 230

Puisque la réaction *tandem* à partir de la flavone **230** protégée a échoué, nous avons reconsidéré la cyclisation sans effectuer de protection préalable par un groupement méthyle.

Ainsi, nous avons tenté d'ioder directement la flavone dihydroxylée **180** afin d'accéder rapidement à la flavone **232** dans les conditions utilisées pour l'iodation du 2-résorcinol (Schéma 110). Mais dans ce cas, aucune conversion du produit **180** n'est observée.

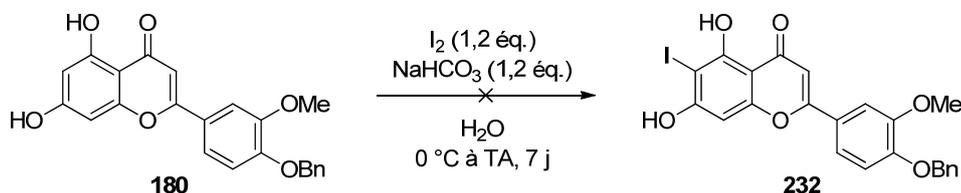


Schéma 110 : Tentative de la réaction d'iodation de la flavone 180

Par conséquent, la réaction d'iodation par l'action de BTMA.ICl₂ restant la méthode la plus efficace, nous avons décidé de conserver le schéma réactionnel menant à la flavone **228** et d'obtenir,

à partir de cette dernière, le composé **232**. Pour cela, une réaction de déprotection est réalisée en milieu acide afin d'obtenir la flavone dihydroxylée **232** (Schéma 111).

Le faible rendement obtenu peut s'expliquer d'une part, par les difficultés rencontrées lors de la purification puisque le produit **232** est uniquement soluble dans le DMF et le DMSO. D'autre part, cette réaction, réalisée en présence de HCl 3 N dans le méthanol, a conduit à la perte de l'atome d'iode, formant ainsi, aux côtés du produit **232** désiré, la flavone **180**. D'autres conditions de déprotection ont été essayées telle que l'utilisation d'acide *p*-toluène sulfonique monohydraté dans un mélange éthanol/dichlorométhane 7:1 (v/v) à 60 °C, mais les résultats restent similaires.

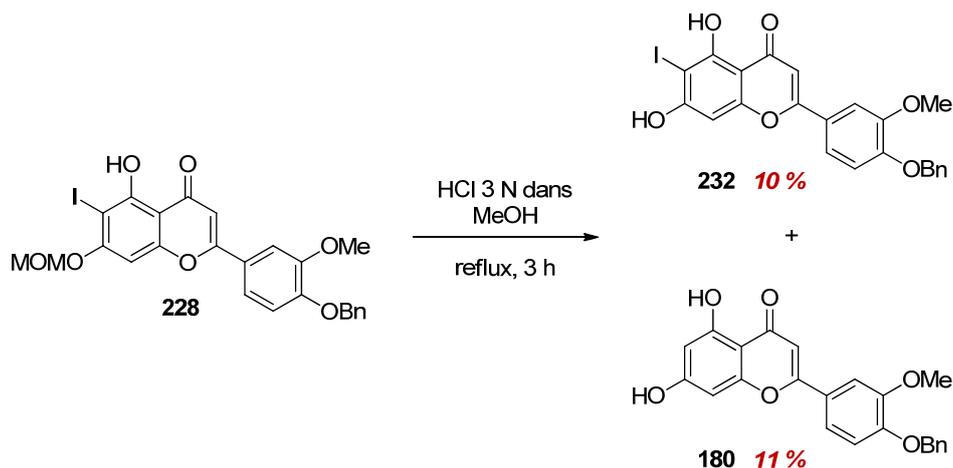


Schéma 111 : Déprotection de la flavone 228

En réalité, cette perte d'atome d'halogène en *ortho* de deux groupements hydroxyles a été décrite pour la première fois en 1927 pour le 2-iodorésorcinol.¹⁹¹ En effet, ainsi positionné, l'atome d'halogène possède une plus forte réactivité. En présence d'acide et d'eau, celui-ci est remplacé par un atome d'hydrogène selon le mécanisme illustré dans le Schéma 112.¹⁵⁹

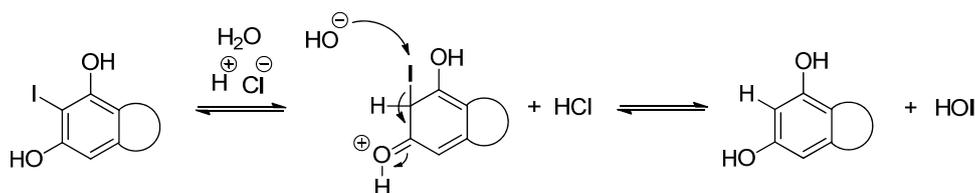


Schéma 112 : Mécanisme de la perte d'atome d'iode en milieu aqueux acide¹⁵⁹

La flavone iodée dihydroxylée **232** est ensuite mise en présence de l'alcyne **71** dans les conditions de réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation. Contrairement à ce que nous craignons, seul le produit cyclisé **233** s'est formé. La liaison hydrogène entre le groupement OH en position 5 et la fonction carbonyle aurait permis au produit intermédiaire couplé de se cycliser préférentiellement sur la position 7 espérée. En revanche, le rendement de cette étape reste faible.

¹⁹¹ Nicolet, B. H.; Sampey, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 1796-1801.

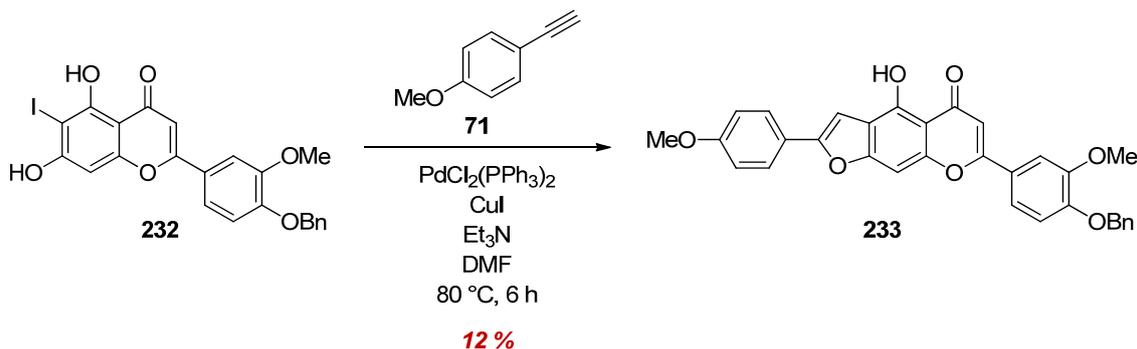


Schéma 113 : Réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation permettant la formation du produit 233

La trop faible quantité de matière du produit **233** obtenue n'a pas permis de poursuivre la synthèse vers la cissampeloflavone.

En conclusion, la réaction de couplage de Sonogashira ne s'est pas produite lorsque le groupement hydroxyle en position 5 était méthylé. Finalement, aucune protection n'est nécessaire puisqu'à partir de la flavone dihydroxylée halogénée **232**, il est possible d'effectuer la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation régiospécifiquement pour obtenir la furanoflavone **233**.

Néanmoins, le faible rendement obtenu pour l'étape de déprotection de la flavone **228** entraîne une faible production de la flavone **232**. Par conséquent, la réaction *tandem* n'a pu être réalisée qu'une seule fois à partir d'une quantité de matière de produit de départ iodé **232** négligeable.

Ainsi, la voie A a conduit à la formation du produit **233** avec un rendement global qui est faible, de 0,8 % sur 7 étapes.

En revanche, celui-ci serait améliorable. En effet, la réaction de déprotection du groupement éther de méthoxyméthyle en milieu acide pourrait être reproduite à température ambiante dans le but d'éviter la déhalogénéation de la flavone **228**. Par ailleurs, l'introduction d'un groupement protecteur autre que MOM serait à envisager. Par exemple, la formation d'un groupement allyl éther serait compatible avec les conditions de la réaction d'iodation par $\text{BTMA} \cdot \text{ICl}_2$ qui requiert un substituant éther en position 7 de la flavone. De plus, sa déprotection peut s'effectuer en milieu basique,¹⁵⁶ l'utilisation de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et de carbonate de potassium est notamment efficace,¹⁹² ce qui éviterait la perte de l'atome d'iode.

¹⁹² Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M.-H.; Thayumanavan, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 1146-1149.

2. Synthèse de la cissampeloflavone *via* un précurseur vinyl éther bromé (voie B)

Une voie alternative, la voie B, semblait plus rapide pour obtenir la cissampeloflavone à partir de la flavone **180**.

Une première étape consiste en la formation d'un vinyl éther bromé **235**. Pour cela, l'alcyne bromé **234** est préalablement préparé à partir du 4-éthynylanisole **71** avec un rendement de 69 % (Schéma 14).¹⁹³ Celui-ci réagit ensuite avec la flavone **180** en présence de carbonate de césium dans le diméthylformamide sous irradiation micro-ondes pour former l'isomère (*Z*) éther vinylique **235**.¹⁰³ Malgré les nombreux essais d'optimisation, le rendement de cette réaction reste faible (entre 20 et 30 % pour la majorité des expériences). En effet, pour des raisons qui sont pour le moment inexplicables, la conversion du produit de départ **180** n'est jamais totale quelles que soient les conditions utilisées. En effet, un chauffage plus fort, classique ou micro-onde, un temps de réaction allongé, l'ajout en large excès de l'alcyne bromé **234**, sous une atmosphère inerte ou non, l'utilisation d'un solvant anhydre... ont tous conduit aux mêmes résultats insatisfaisants. Suspectant un problème de purification de la flavone **235**, le brut réactionnel a directement été engagé dans l'étape suivante, mais le mélange obtenu contenait plus d'une dizaine de produits impossibles à séparer.

De même, le rendement de la réaction de cyclisation en présence de palladium (0) réalisée à partir de l'intermédiaire **235** est faible. Pourtant, seul le dérivé benzofurane **233** semblait s'être formé d'après les informations apportées par CCM et analyses par spectrométrie de masse.

Toutefois, cette séquence réactionnelle a permis d'obtenir la flavone **233** en quantité suffisante pour progresser vers la synthèse de la cissampeloflavone. De plus, avec 5 % de rendement global sur cinq étapes, cette voie B est six fois plus efficace que la voie A.

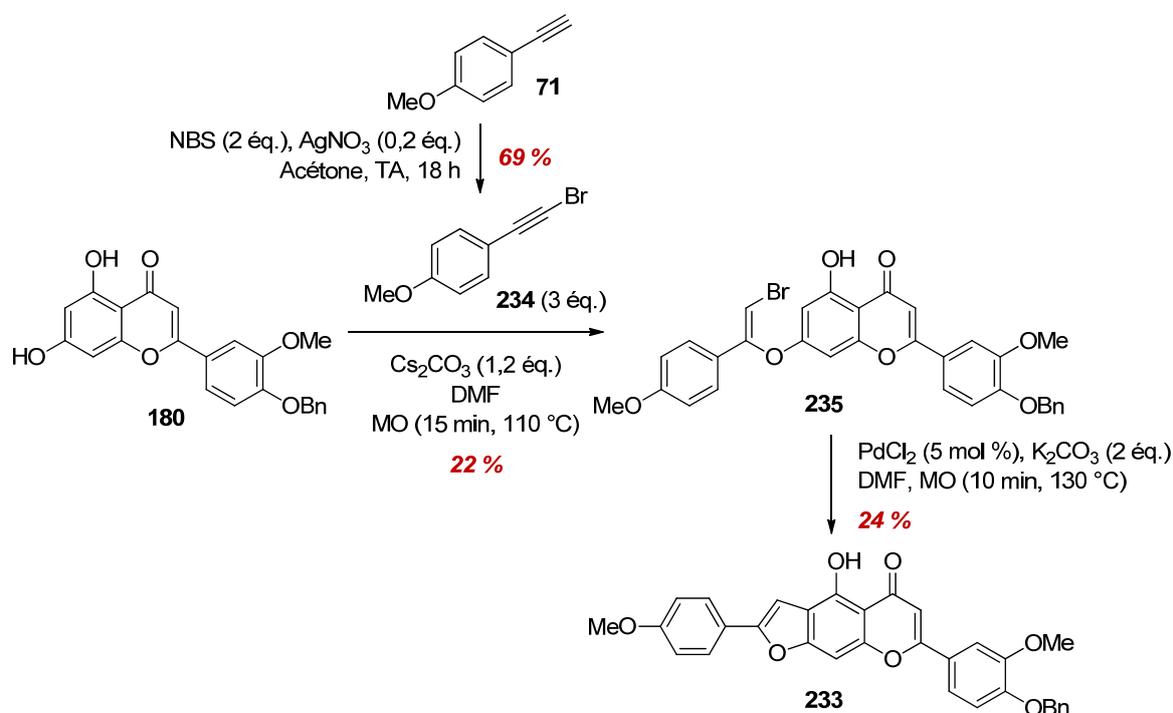


Schéma 114 : Synthèse de la furanoflavone **233**

¹⁹³ Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 113-117.

Enfin, selon le schéma réactionnel mis au point pour l'analogue simplifié **59** de la cissampeloflavone **57** (Chapitre IV), le composé **233** a été benzylé avant acylation par action du bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium pour donner la furanoflavone **236** (Schéma 115).

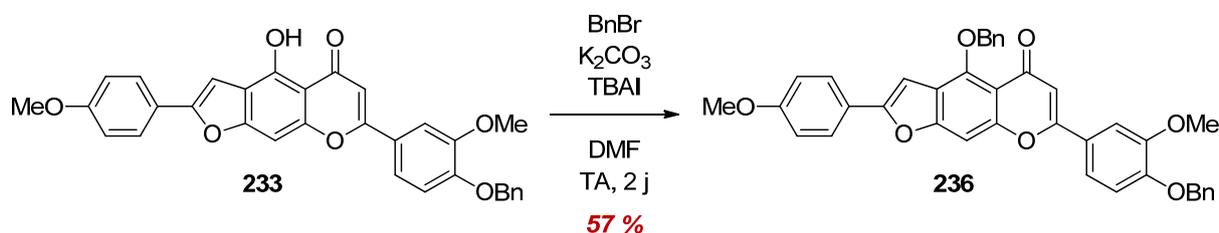


Schéma 115 : Réaction de benzylation de la furanoflavone 233

L'une des dernières étapes de la synthèse totale de la cissampeloflavone **57** consistait à réaliser une réaction d'acylation de Friedel-Crafts. Sachant que les groupements benzyles sont labiles en présence d'acide de Lewis, nous avons souhaité effectuer la réaction d'acylation avec un excès de chlorure d'aluminium (III) afin d'obtenir directement le produit acylé et déprotégé. Finalement, seules des traces d'un mélange de composés acylés, ou non, ont été observées dans le brut réactionnel. D'après les analyses SM, certains groupements éthers de benzyle auraient été clivés lors de la réaction. En raison d'un manque de matière et de temps, nous n'avons pas pu poursuivre les études d'optimisation.

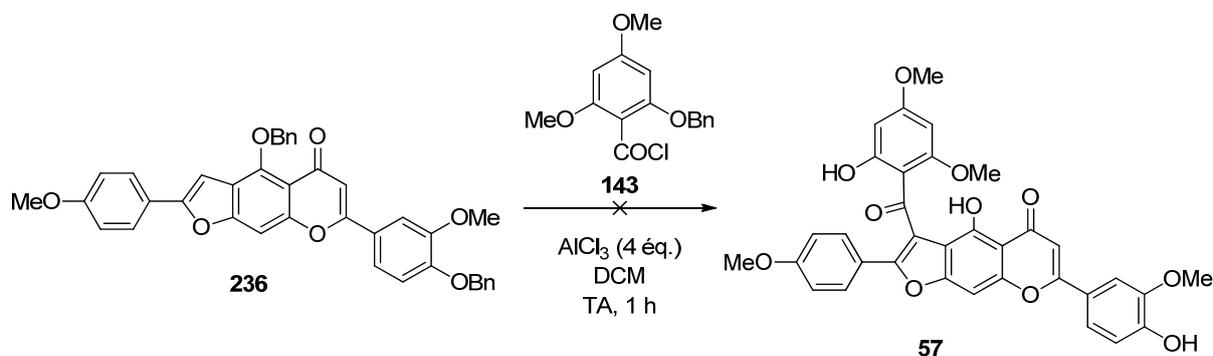


Schéma 116 : Tentative de réaction d'acylation de Friedel-Crafts du benzofurane 236 afin d'obtenir la cissampeloflavone 57

3. Conclusion

En conclusion, deux voies de synthèse ont été envisagées afin d'obtenir la cissampeloflavone **57**. La première, la voie A, proposait l'obtention de cette molécule **57** désirée en réalisant une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation à partir de la flavone iodée méthylée **230**.

Probablement en raison de la gêne stérique induite par le groupement méthyle, le couplage ne s'est pas produit. En réponse à cet échec, la réaction *tandem* a été entreprise sur la flavone non protégée iodée **232**. Ainsi, il a été possible d'accéder à la furanoflavone **233**.

Cependant, le faible rendement global obtenu de 0,8 % nous a incités à développer une voie alternative passant par un vinyl éther bromé **235**. Celle-ci présentait l'avantage d'être plus rapide et nous a permis de progresser vers la synthèse de la cissampeloflavone **57** jusqu'à l'étape finale d'acylation de Friedel-Crafts. À ce stade, nous avons rencontré des complications que nous essayons encore à l'heure actuelle de résoudre.

Afin d'achever cette synthèse totale, il est notamment proposé de méthyler la furanoflavone **233** au lieu de réaliser une réaction de benzylation pour faciliter l'acylation de Friedel-Crafts conduisant au composé **238** (Schéma 117). En effet, nous avons constaté de meilleurs rendements pour les réactions d'acylation réalisées à partir du benzofurane **147** méthoxylé en position 4 conduisant aux dérivés **154** à **159** (Schéma 80 et Tableau 10, Chapitre IV). Une réaction de déméthylation sélective de la position 5 de l'analogue **238** serait ensuite envisagée pour obtenir la cissampeloflavone **57**.

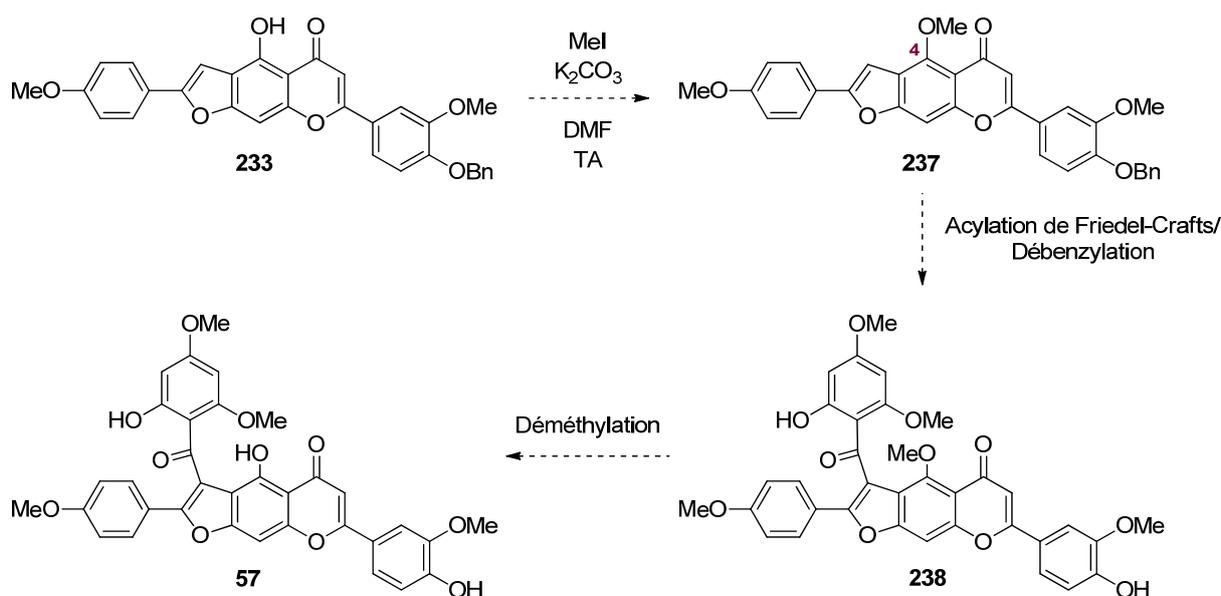


Schéma 117 : Voie de synthèse envisagée à partir de la furanoflavone **233 pour obtenir la cissampeloflavone **57** via un intermédiaire méthoxylée en position 4**

Cette dernière réaction a notamment été réalisée à partir d'un modèle simplifié de la molécule **238** (Schéma 118). En effet, la 5,7-diméthoxyflavone **195** a été mise en présence de chlorure d'aluminium (III) dans de l'acétonitrile à reflux afin d'obtenir la flavone **239** déméthylée sélectivement sur sa position 5.¹⁹⁴ Bien que le rendement de cette réaction reste modéré dû à des problèmes de solubilité, il est tout-à-fait envisageable de la transposer à la déméthylation du groupement méthoxyle en position 4 de la molécule **238**.

¹⁹⁴ Horie, T.; Kourai, H.; Fujita, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3773-3780.

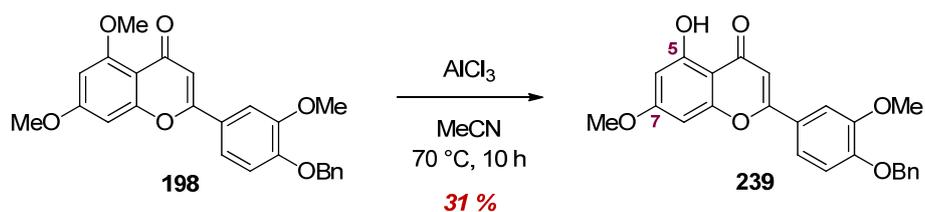


Schéma 118 : Réaction de déméthylation sélective en position 5 de la flavone 195

Ce dernier schéma réactionnel proposé comporterait donc une étape supplémentaire de déméthylation, par rapport à la voie initialement prévue utilisant une protection par benzylation. Néanmoins, l'inconvénient d'allonger la voie de synthèse devrait être compensée par une meilleure réactivité vis-à-vis de l'acylation.

CHAPITRE VI : Évaluations biologiques

La cissampeloflavone, isolée de *Cissampelos pareira*, avait démontré une activité trypanocide intéressante avec une valeur de CI_{50} de 1 μM sur *Trypanosoma brucei rhodesiense*.⁷⁹

Nos objectifs en élaborant une voie d'accès à la cissampeloflavone étaient d'une part, de confirmer cette activité biologique mais également de fournir des dérivés de ce dimère chalcone-flavone afin de mener des études de relations structure-activité.

Bien que proches du but, nous n'avons pas atteint le premier objectif, la synthèse totale de la cissampeloflavone n'étant pas achevée. Néanmoins, dans le cadre de nos recherches sur le développement de nouveaux agents antiparasitaires, nous avons évalué sur parasites plusieurs dizaines de dérivés chalcones, flavones ou encore benzofuranes.

Ainsi, grâce à l'évaluation biologique d'analogues simplifiés de la cissampeloflavone ou intermédiaires réactionnels, nous avons pu identifier la partie la plus active de la molécule. De plus, une petite librairie de dérivés benzofuranes polysubstitués a été synthétisée et testée sur parasites nous permettant de mener des études RSA sur la partie ouest de la cissampeloflavone. Enfin, la découverte d'une nouvelle réaction de méthylation nous a conduit à créer une petite série de composés méthylène bis dont certains ont pu être évalués pour leur activité antiparasitaire.

En outre, il est à noter que la plupart des composés testés possèdent une structure nouvelle et pour certains, originale et singulière. Ces études correspondent donc aux attentes de la recherche actuelle de nouveaux agents antiparasitaires qui requièrent la découverte de nouveaux chémotypes afin de lutter plus efficacement contre les résistances.

Les évaluations biologiques ont été réalisées au Muséum National d'Histoire Naturelle à Paris par le Pr. Philippe Grellier sur *Plasmodium falciparum* et sur *Trypanosoma brucei gambiense* responsables du paludisme et de la maladie du sommeil, respectivement.

Des tests ont également été effectués à la faculté de pharmacie à Châtenet-Malabry par le Pr. Philippe Loiseau sur *Leishmania donovani*, agent infectieux de la leishmaniose.

1. Évaluations biologiques sur *T. brucei* et *P. falciparum*

1. 1) Évaluations biologiques des benzofuranes polysubstitués

40 dérivés benzofuranes polysubstitués dont 20 produits *C*-acylés et 20 *O*-acylés, ont été évalués sur parasites.

Aucun dérivé *C*-acylé n'est actif contre *Plasmodium falciparum* (Tableau 15). En revanche, la plupart de ces benzofuranes *C*-acylés possèdent des activités inhibitrices intéressantes sur *Trypanosoma brucei* avec une valeur de CI_{50} inférieure à 10 μM (Tableau 15). Seuls les composés **90** et **159** sont dépourvus d'activité. L'encombrement du groupement phényle 2,4,6-triméthoxylé en position 3 du composé **159** semble donc nuire à l'activité.

Par ailleurs, les 4-hydroxybenzofuranes **148** à **153** et les 4-méthoxybenzofuranes **154** à **158** ont présenté de meilleurs résultats que leurs homologues non substitués en position 4 dont la valeur

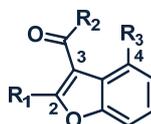
de CI_{50} est supérieure à 16 μM , à l'exception des composés **59** et **73** pour lesquels le substituant R_2 est un groupement 2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényle et *p*-méthoxyphényle, respectivement (CI_{50} de 6,7 et 8,9 μM , respectivement). Par conséquent, la présence d'une substitution en position 4 serait bénéfique pour l'inhibition.

De plus, les benzofuran-4-ols **137**, **148** et **149** sont légèrement plus actifs que leurs analogues méthoxylés correspondants **154** à **156**.

Enfin, le remplacement du groupement méthoxyphényle en position 2 par un cycle cyclopropyle influe peu sur l'activité inhibitrice (composés **137**, **149** et **150** à comparer avec **151** à **153**), suggérant que cette position n'est pas cruciale pour l'activité.

Finalement, le benzofurane **150** s'est révélé le plus actif de cette série sur la prolifération de *T. brucei* ($CI_{50} = 1,5 \mu\text{M}$).

Tableau 15 : Évaluations biologiques sur *P. falciparum* et *T. brucei gambiense* des dérivés benzofuranes C-acylés. Références : Chloroquine : CI_{50} *P.f.* = 0,072 μM ; Pentamidine : CI_{50} *T.b.* = 0,011 μM

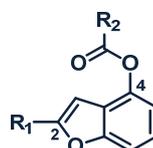


Composé	R_1	R_2	R_3	CI_{50} (μM) <i>P. falciparum</i>	CI_{50} (μM) <i>T. brucei</i>
89		phényl	H	>50	21 ± 0,9
73		4-méthoxyphényl	H	42 ± 2,8	8,9 ± 0,6
90		4-nitro phényl	H	>50	>50
59		2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl	H	36 ± 0,3	6,7 ± 0,5
91		phényl	H	>50	21 ± 2,0
92		phényl	H	>50	16 ± 1,9
93		4-nitro phényl	H	>50	>50
148		phényl	OH	>50	6,5 ± 0,6
137		4-méthoxyphényl	OH	29	7,7
149		1-naphthyl	OH	>50	4,2 ± 0,5
150		2-éthoxy-1-naphthyl	OH	>50	1,5 ± 0,2
151		4-méthoxyphényl	OH	>50	3,7 ± 0,7
152		1-naphthyl	OH	>50	4,6 ± 0,1
153		2-éthoxy-1-naphthyl	OH	>50	2,0 ± 0,2
154		phényl	OMe	>50	12 ± 2,6
155		4-méthoxyphényl	OMe	>50	8,3 ± 1,3
156		1-naphthyl	OMe	>50	12 ± 1,8
157		4-chlorophényl	OMe	>50	5,5 ± 1,2
158		3-méthoxy-4-O-pivaloyl-phényl	OMe	>50	8,4 ± 1,2
159		2,4,6-triméthoxyphényl	OMe	>50	>50

Contrairement aux dérivés *C*-acylés, des benzofuranes *O*-acylés en position 4 (**161**, **162** et **179**) ont démontré une activité contre *P. falciparum* (Tableau 16). Deux d'entre eux (**161** et **162**) portant un groupement *p*-méthoxyphényle en position 2 et au moins un substituant méthoxyle en position *para* du groupement aroyle ont présenté des valeurs de CI_{50} de 11,2 et 7,9 μM , respectivement. Mais le composé antimalarique le plus actif de la série est le benzofurane **179** avec une valeur de CI_{50} de 6,0 μM . Par conséquent, le groupement *m*-xylyle en position 2 semble accroître de manière significative l'activité antiplasmodiale.

Comme les benzofuranes *C*-acylés, les dérivés **160** à **179** ont révélé de meilleures activités inhibitrices contre *T. brucei* ($1,4 < CI_{50} < 20 \mu\text{M}$), à l'exception du composé **162** portant un groupement phényle trisubstitué en position 4. Déjà constaté avec le benzofurane *C*-acylé **159**, l'encombrement du substituant trisubstitué en position 4 semble défavorable à l'activité trypanocide.

Tableau 16 : Évaluations biologiques sur *P. falciparum* et *T. brucei gambiense* des dérivés benzofuranes *O*-acylés. Références : Chloroquine : $CI_{50} P.f.$ = 0,072 μM ; Pentamidine : $CI_{50} T.b.$ = 0,011 μM



Composé	R ₁	R ₂	CI ₅₀ (μM)	
			<i>P. falciparum</i>	<i>T. brucei</i>
160		phényl	>50	3,2 ± 0,3
161		4-méthoxyphényl	11 ± 0,1	1,8 ± 0,1
162		2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl	7,9 ± 0,3	> 50
163		1-naphthyl	>50	15 ± 6,2
164		2-éthoxy-1-naphthyl	>50	7,7 ± 1,0
165		4-chlorophényl	>50	1,5 ± 0,2
166		4-nitrophényl	>50	1,7 ± 0,1
167		phényl	>50	14,7 ± 1,0
168		4-méthoxyphényl	>50	2,7 ± 0,2
169		1-naphthyl	>50	12,6 ± 0,8
170		2-éthoxy-1-naphthyl	>50	6,4 ± 0,4
171		4-chlorophényl	>50	7,1 ± 0,4
172		4-nitrophényl	>50	12,2 ± 1,0
173		phényl	>50	14,0
174		4-méthoxyphényl	>50	1,7 ± 0,1
175		1-naphthyl	>50	21 ± 0,7
176		2-éthoxy-1-naphthyl	>50	6,7 ± 0,2
177		4-chlorophényl	>50	1,6 ± 0,0
178		4-nitrophényl	>50	1,8 ± 0,1
179		phényl	6,0 ± 0,9	2,0 ± 0,1

Pour les benzofuranes *O*-benzoylés **160**, **167**, **173** et **179** (Tableau 16), nous avons constaté que l'activité augmentait avec l'encombrement stérique du substituant en position 2. Le composé *m*-xylylé **179** est ainsi plus actif que les dérivés possédant un groupement *p*-méthoxyphényle **160**, phényle **173** et enfin cyclopropyle **167**, successivement.

De plus, nous avons remarqué que les benzofuranes *O*-acylés **160** à **179** détenaient une activité légèrement plus élevée que leurs homologues *C*-acylés **148** à **159** (composés **161** et **168** à comparer avec les dérivés **137** et **151**, respectivement) sauf lorsque ces derniers portent un groupement naphthoyle substitué ou non. Dans ce dernier cas, de meilleurs effets inhibiteurs sont constatés pour les benzofuranes *C*-acylés **149**, **150**, **152** et **153** comparés aux dérivés *O*-acylés **163**, **164**, **169** et **170**, respectivement.

En conclusion, la majorité des dérivés benzofuranes présentent des activités inhibitrices de la prolifération de *T. brucei* prometteuses possédant des valeurs de CI_{50} inférieures à 10 μM . Les inhibiteurs trypanocides les plus puissants de cette nouvelle classe avec des valeurs de CI_{50} de l'ordre du micromolaire comprennent un benzofuran-4-ol *C*-acylé en position 3 par un groupement 2-éthoxynaphthoyle **150** et six benzofuranes *O*-acylés en position 4 par un benzoyle substitué en position *para* **161**, **165**, **166**, **174**, **177** et **178** (Figure 72).

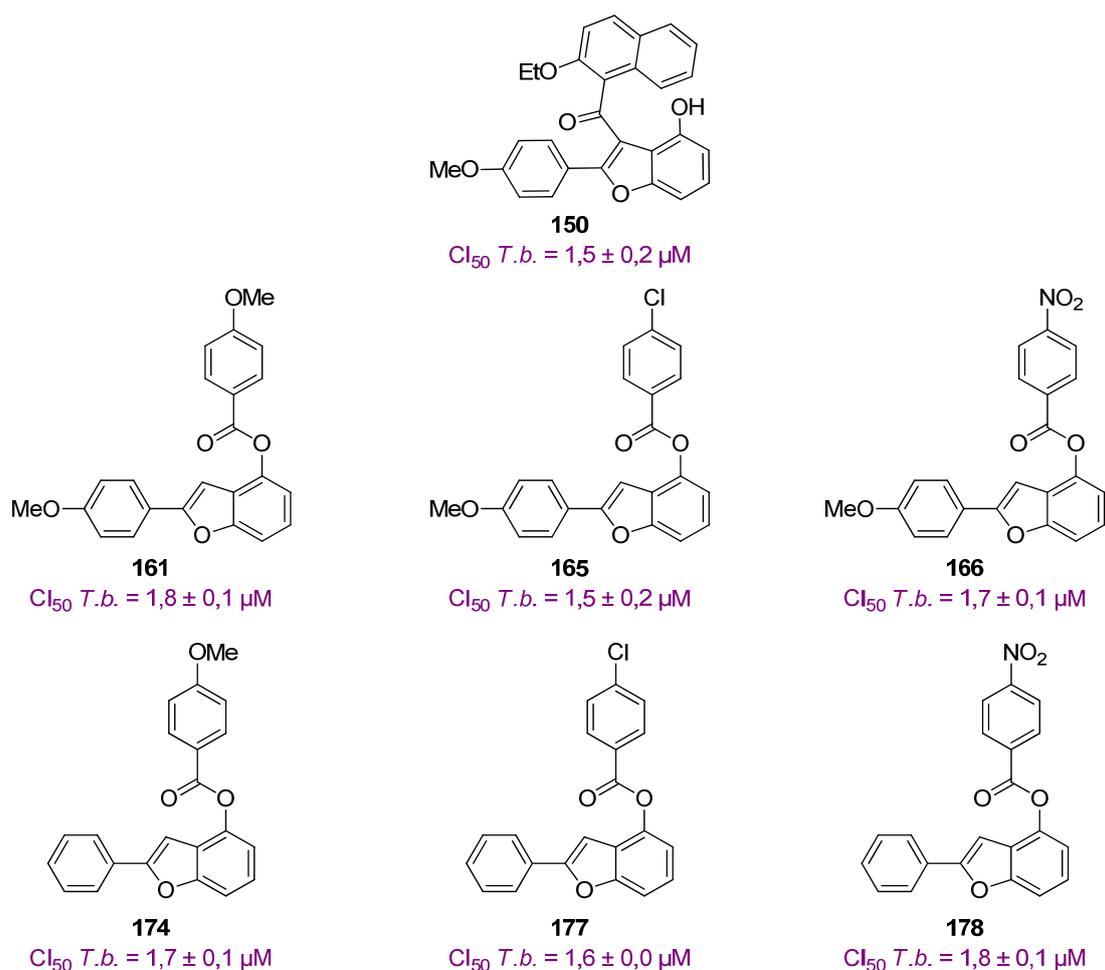


Figure 72 : Dérivés benzofuranes les plus actifs de la série sur *T. brucei*.

Références : Chloroquine : $CI_{50} P.f. = 0,072 \mu\text{M}$; Pentamidine : $CI_{50} T.b. = 0,011 \mu\text{M}$

Par ailleurs, le dérivé **179** substitué par un groupement xyle (Figure 73) s'est avéré l'inhibiteur le plus actif de la série sur *P. falciparum* avec une valeur de CI_{50} de 6,0 μ M.

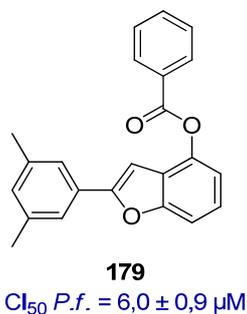


Figure 73 : Dérivé benzofurane le plus actif de la série sur *P. falciparum*

Ces études RSA ont été menées sur des dérivés benzofuranes polysubstitués dont la structure était inspirée de celle des analogues simplifiés **59** et **60** de la partie ouest de la 4-désoxycissampeloflavone et de la cissampeloflavone, respectivement. De ces résultats, nous en avons extrait des données essentielles pour progresser dans nos recherches sur la cissampeloflavone et ses dérivés en tant qu'inhibiteurs de *T. brucei*.

Effectivement, nous pouvons souligner trois points importants à prendre en compte pour les futures études RSA menées sur la cissampeloflavone et dérivés :

- La substitution en position 4 est favorable à l'activité.
- La *O*-acylation en position 4 apporte des effets bénéfiques comparables à la *C*-acylation en position 3 combinée à la présence de groupements OH ou OMe en position 4.
- Le groupement benzoyle substitué en position *para* des dérivés *O*-acylés semble accroître l'inhibition comparé aux autres groupements aroyles.

Par conséquent, il serait intéressant de préparer un dérivé de la cissampeloflavone *O*-acylé en position 4 du benzofurane plutôt que *C*-acylé en position 3 (Figure 74). Un tel composé devrait être facilement obtenu à partir de la furanoflavone **233**. En effet, lors de nos travaux, nous avons constaté que l'acylation de Friedel-Crafts s'est souvent avérée très compliquée, tandis qu'une réaction de *O*-acylation est plus aisément réalisée et évite des étapes de protection et de déprotection.

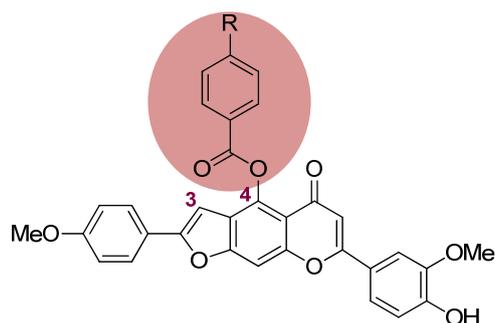


Figure 74 : Structure d'un analogue de la cissampeloflavone potentiellement actif sur *T. brucei*

1. 2) Évaluations biologiques des analogues flavonoïdes

Certains intermédiaires réactionnels flavonoïdes synthétisés, analogues de la " partie flavone " **62** de la cissampeloflavone ainsi que de la " partie flavone " **61** de la 4-désoxycissampeloflavone ont été évalués sur *T. brucei gambiense* et *P. falciparum* (Figure 75).

Seules les furanoflavones **61** et **205** sont actives sur *P. falciparum* avec des valeurs de CI_{50} de 17 et 4,1 μM , respectivement. Le motif furanoflavonique semble donc être bénéfique pour l'activité antiplasmodiale.

D'une manière générale, ces flavonoïdes sont actifs sur *T. brucei*, à l'exception de la flavone monohydroxylée **227** et de la furanoflavone **205**.

La réduction de la double liaison $C2=C3$ de la flavone **180** semble accroître l'inhibition. En effet, la flavanone 5,7-dihydroxylée **187** est presque 5 fois plus active que son homologue déshydrogéné **180**. De plus, la *O*-alkylation de la flavone **206** en position 5 augmenterait l'efficacité d'un facteur 26 par rapport au composé éther **207**. Cependant, il faut tenir compte des problèmes de solubilité rencontrés avec les composés **180** et **207** qui peuvent être à l'origine de ces différences d'activité par rapport à leurs homologues **187** et **206**, respectivement.

Enfin, la présence de substituants sur le cycle B de la furanoflavone **61** paraît essentielle pour l'activité inhibitrice.

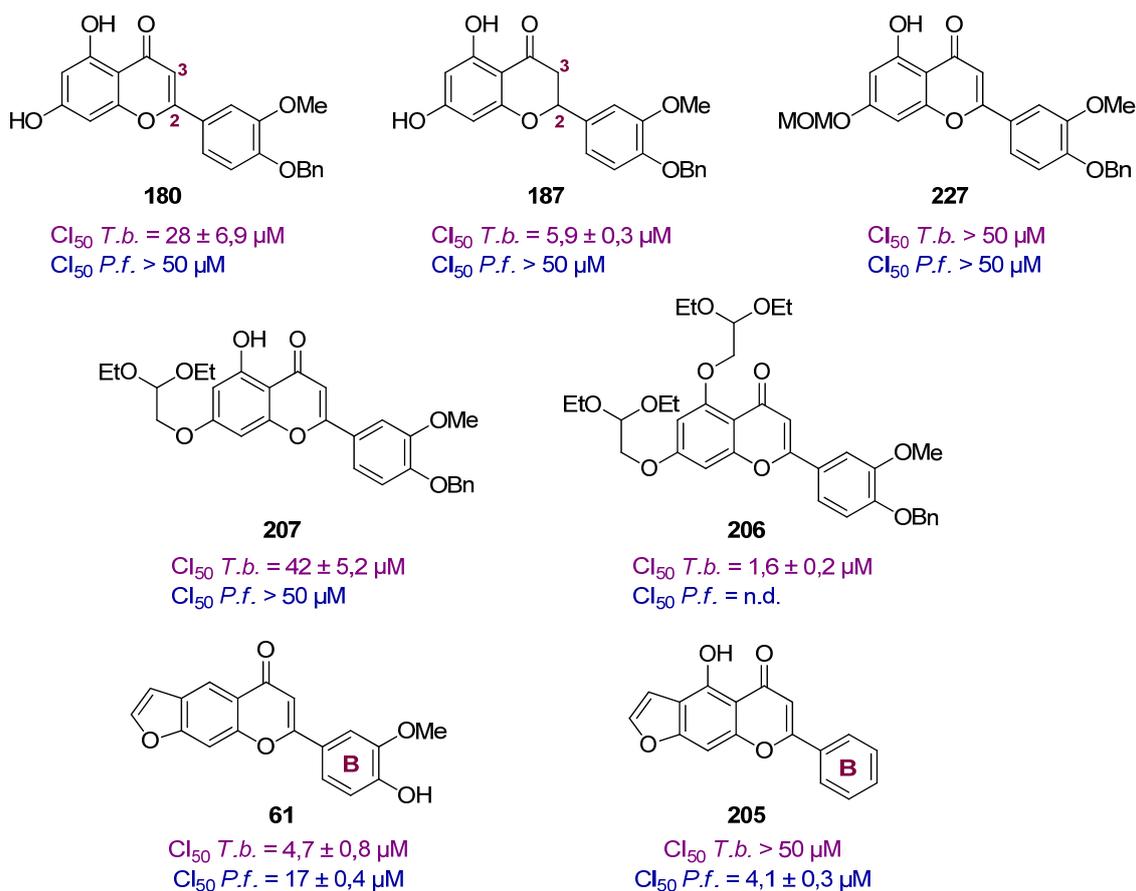


Figure 75 : Évaluations biologiques des analogues de la " partie flavone " 61 de la cissampeloflavone sur *T. brucei* et *P. falciparum*

Références : Chloroquine : $CI_{50} P.f. = 0,072 \mu M$; Pentamidine : $CI_{50} T.b. = 0,011 \mu M$

En conclusion, trois composés **61**, **187** et **206** présentent des activités sur *T. brucei* intéressantes avec des valeurs de CI_{50} inférieures à $10 \mu M$.

De plus, la réduction de la flavone en flavanone ainsi que la *O*-alkylation du groupement hydroxyle en position 5 seraient bénéfiques à l'activité trypanocide.

Nous pourrions donc imaginer un dérivé de la cissampeloflavone possédant un groupement *O*-acyle ou alkyle en position 4 (correspondant à la position 5 de la " partie flavone " **61**) et dont la double liaison C6=C7 serait réduite (Figure 76). Enfin, il serait essentiel de conserver les substituants sur le cycle B voire de varier leur nature et leur position.

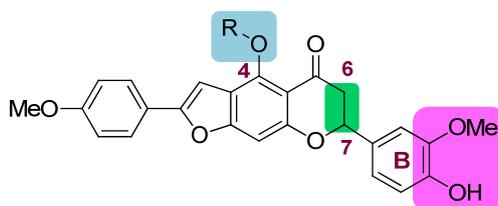


Figure 76 : Structure d'un analogue de la cissampeloflavone potentiellement actif sur *T. brucei*

Enfin, ces intermédiaires flavonoïdes semblent dépourvus d'activité antiplasmodiale. Seules les flavones **205** et **61** possédant des valeurs de CI_{50} sur *P. falciparum* de 4,1 et 17 μM , respectivement, sont intéressantes. Leur activité reste néanmoins modeste comparée à la chloroquine qui est la molécule de référence ($CI_{50} = 0,072 \mu\text{M}$).

1. 3) Évaluations biologiques des composés méthylène bis

Nos travaux sur la synthèse d'analogues simplifiés de la cissampeloflavone nous ont conduits fortuitement au développement d'une nouvelle réaction de méthylation. Tirant profit de cette découverte, nous avons pu synthétiser de nouvelles molécules présentant une structure originale. Deux méthylène bischalcones et une méthylène bisflavone résultant de ces études ainsi que deux monomères ont ainsi été évalués sur parasites.

Au vu de ces résultats détaillés dans la Figure 77, la formation d'un pont méthylène serait bénéfique pour l'activité antiparasitaire. En effet, à l'exception de la chryisine plus active que son dimère sur *T. brucei*, les produits méthylène bis possèdent de meilleures activités que leurs homologues monomériques respectifs. Ainsi, le produit **220** devient un inhibiteur potentiel (CI_{50} de 12 μM sur les deux parasites) après création d'un pont CH_2 entre deux monomères **212** non actifs. De même, la méthylène bisflavone **226** présente une meilleure activité sur *P. falciparum* ($CI_{50} = 31 \mu\text{M}$) comparée à la chryisine inactive.

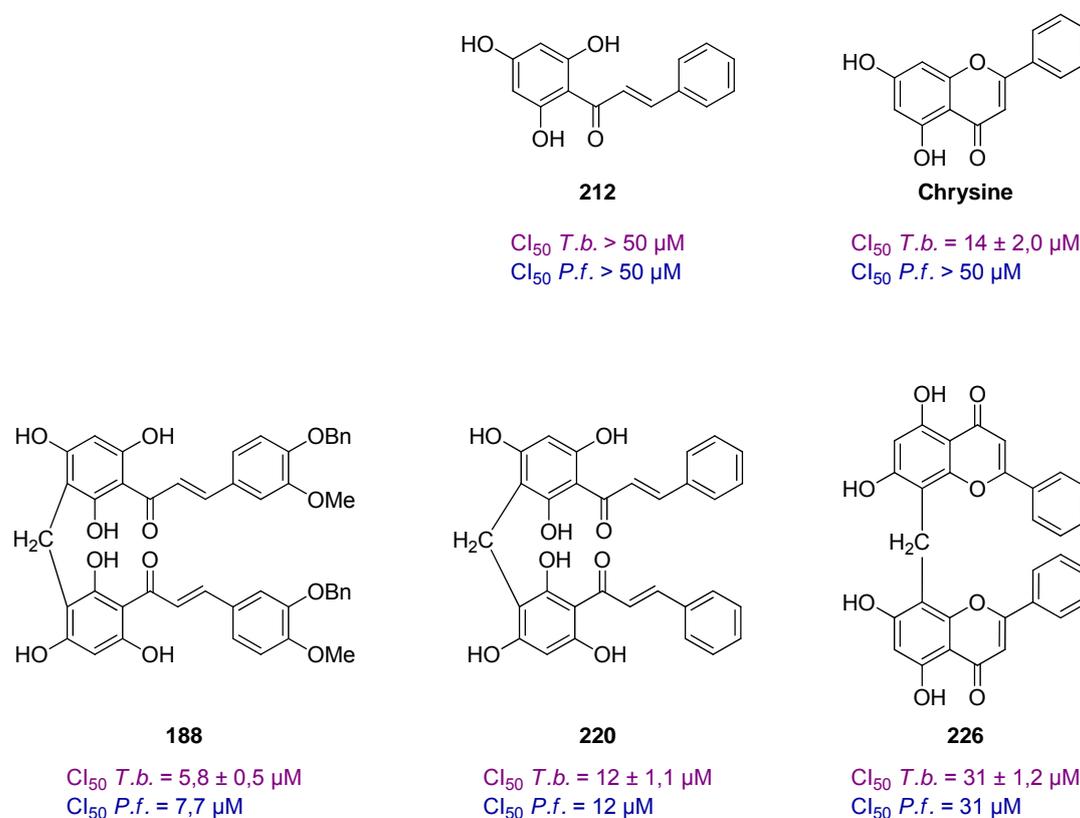


Figure 77 : Évaluations biologiques des produits méthylène bis sur *T. brucei* et *P. falciparum*

Références : Chloroquine : $CI_{50} P.f. = 0,072 \mu\text{M}$; Pentamidine : $CI_{50} T.b. = 0,011 \mu\text{M}$

Il serait, par conséquent, intéressant de synthétiser des produits méthylène bis à partir de monomères déjà connus dans la littérature pour posséder une activité antiparasitaire. Ainsi, nous pourrions espérer augmenter l'efficacité de ces derniers.

2. Évaluations biologiques sur *L. donovani*

Quelques composés benzofuranes et flavonoïdes synthétisés au cours de ce travail ont été évalués sur *L. donovani*, parasite responsable de la leishmaniose. Deux d'entre eux (**137** et **205**) se sont avérés cytotoxiques et par conséquent aucune valeur de CI_{50} n'a pu être mesurée (Figure 78).

En revanche, les quatre autres produits ont été évalués mais n'ont démontré aucune activité intéressante sur *L. donovani*. À l'exception de la " partie flavone " **61** de la 4-désoxycissampeloflavone présentant une valeur de CI_{50} de 45 μ M, tous les autres sont complètement inactifs ($CI_{50} > 50 \mu$ M).

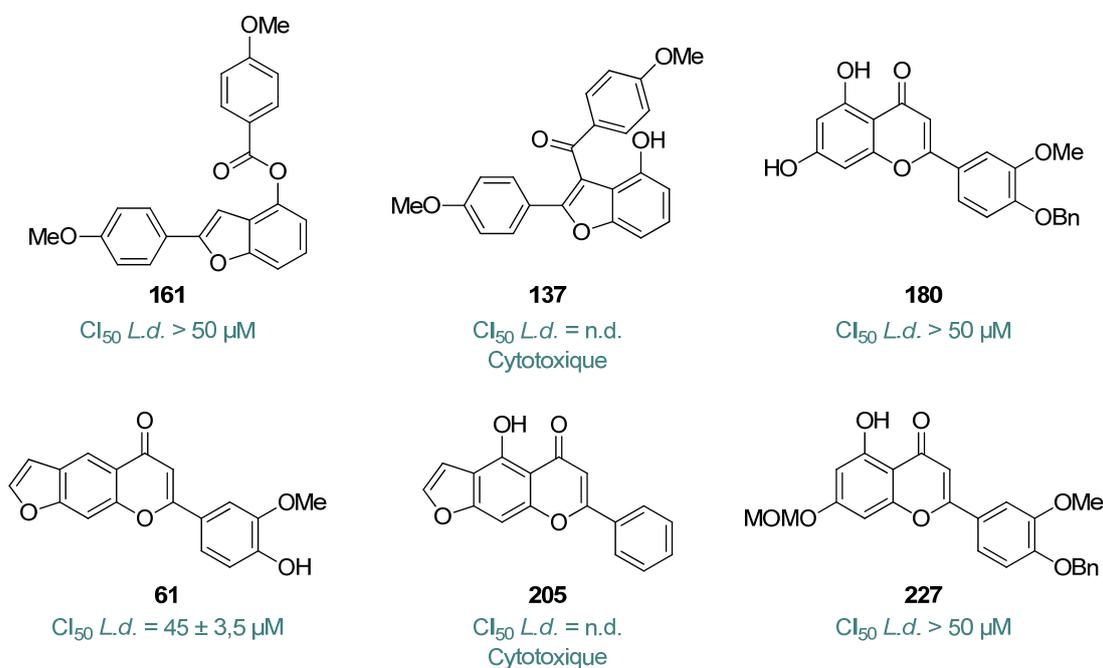


Figure 78 : Évaluations biologiques de dérivés benzofuranes et de flavonoïdes sur *L. donovani*

Par conséquent, nous pouvons supposer que les composés benzofuranes et/ou flavonoïdes que nous avons synthétisés ne constituent pas des inhibiteurs potentiels de *Leishmania donovani*.

3. Conclusions

Les évaluations biologiques d'analogues benzofuranes et flavonoïdes s'inspirant de la structure des parties est et ouest de la cissampeloflavone et de la 4-désoxycissampeloflavone ont été réalisées sur les parasites *T. brucei gambiense*, *P. falciparum* et *L. donovani*.

D'une manière générale, les produits que nous avons synthétisés et évalués ne sont pas actifs sur *L. donovani* et le sont très peu sur *P. falciparum*. Cette constatation n'est pas surprenante puisque la cissampeloflavone ne présente pas elle-même d'activité sur ces deux parasites.⁷⁹

En revanche, tout comme l'a démontré la cissampeloflavone testée par l'équipe de Blunden,⁷⁹ les dérivés de cette molécule naturelle constituant des analogues simplifiés de la " partie flavone " ou " partie chalcone " de la cissampeloflavone et 4-désoxycissampeloflavone, présentent en général une activité intéressante sur *T. brucei*, voire très prometteuse pour certains.

En effet, des études RSA menées sur les benzofuranes polysubstitués ont révélé une activité inférieure à 10 μM pour la majorité des composés et de l'ordre du micromolaire pour sept d'entre eux (Figure 72). Elles ont ainsi permis de souligner l'importance de la substitution en position 4 du benzofurane, qu'il s'agisse d'une fonction alcool, d'un groupement *O*-alkyle ou *O*-acyle. En revanche, la substitution en position 3 ne semblerait pas cruciale pour l'activité si la position 4 est substituée. De plus, la monosubstitution en position *para* du benzoyle des dérivés *O*-acylés semble bénéfique pour l'activité inhibitrice.

Par ailleurs, trois des sept dérivés flavonoïdes évalués, **61**, **187** et **206**, s'inspirant de la structure de la partie est de la cissampeloflavone et de la 4-désoxycissampeloflavone, ont également démontré des valeurs de CI_{50} inférieures à 10 μM (Figure 75). La réduction de la flavone en flavanone semblerait apporter des effets bénéfiques pour l'inhibition tout comme la *O*-alkylation en position 5 de la flavone.

Par conséquent, les modulations à réaliser sur la cissampeloflavone toucheraient principalement les positions 3 et 4 et la double liaison C6=C7 (Figure 79). Il serait également intéressant de faire varier la nature des substituants sur le cycle B.

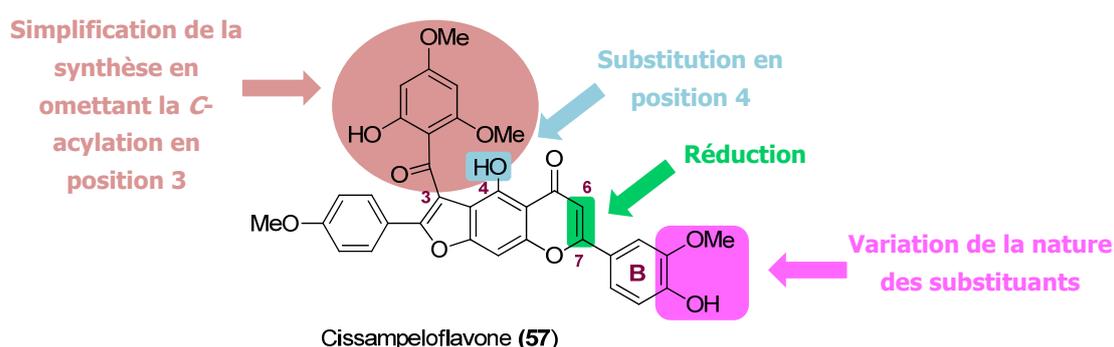


Figure 79 : Points de modulation pour la synthèse de dérivés de la cissampeloflavone

Conclusion générale

Ces travaux de thèse se sont essentiellement concentrés sur la synthèse totale de la cissampeloflavone. Pour cela, il a d'abord été proposé de préparer des analogues simplifiés de ce dimère chalcone-flavone **57** ainsi que de son analogue 4-désoxy **58** afin de mettre au point différentes réactions clés, mais également de débiter des études RSA. La seconde partie consistait à élaborer la synthèse totale de ces deux molécules **57** et **58** en combinant les voies réactionnelles ainsi développées et d'en réaliser les évaluations biologiques.

Deux volets majeurs de cette thèse ont donc été étudiés : la synthèse de la 4-désoxycissampeloflavone et celle de la cissampeloflavone. Chaque partie était alors principalement subdivisée en deux : la formation de la partie ouest puis de la partie est de chacune des molécules. Quant aux évaluations biologiques, elles ont constitué le cœur, la raison de ce travail puisque sans activité biologique, nous ne nous serions pas intéressés à la cissampeloflavone.

1. 4-Désoxycissampeloflavone

D'une part, la " partie chalcone " **59** de la 4-désoxycissampeloflavone a été obtenue avec un rendement de 16 % sur cinq étapes, sachant que le rendement seul de l'étape d'acylation de Friedel-Crafts non optimisée est de 17 % (Figure 80).

D'autre part, la synthèse de la partie ouest, " partie flavone " **61**, basée sur des travaux déjà décrits dans la littérature, a été réalisée en cinq étapes avec un rendement global de 5 % (Figure 80).

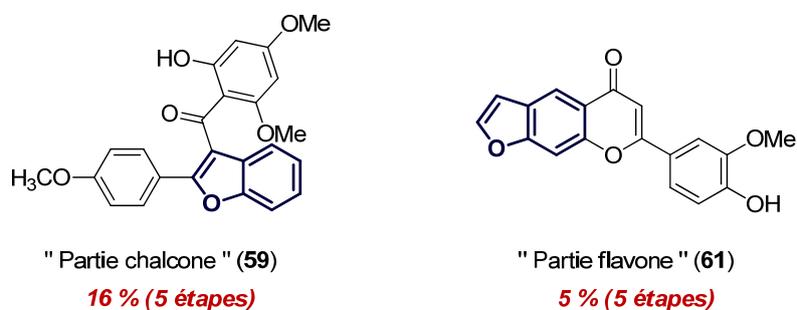


Figure 80 : Parties chalcone 59 et flavone 61 de la 4-désoxycissampeloflavone

Nous avons pu tirer profit des résultats obtenus lors de l'élaboration des voies de synthèse de ces analogues simplifiés **59** et **61** pour la formation de la 4-désoxycissampeloflavone **58**. En effet, les réactions de condensation de Claisen et de cyclisation en présence de I_2 développées pour la préparation de la flavone **61** ont été reproduites dans la synthèse de la molécule **58** à partir de la résacétophénone (Schéma 119). La réaction de cyclisation a d'ailleurs conduit de manière inattendue à la flavone iodée **130**. Bien que le rendement global pour l'obtention de ce composé **130** ait été seulement de 5 %, dû notamment à des problèmes de solubilité, celui-ci présentait la structure

adéquate pour subir la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation utilisée lors de la synthèse de l'analogue **59**.

Enfin, seule la réaction d'acylation de Friedel-Crafts reste à entreprendre afin d'obtenir la 4-désoxycissampeloflavone **58**. Des optimisations restent bien entendu à effectuer afin de concevoir une synthèse totale, non seulement rapide, mais également efficace, de la 4-désoxycissampeloflavone **58**.

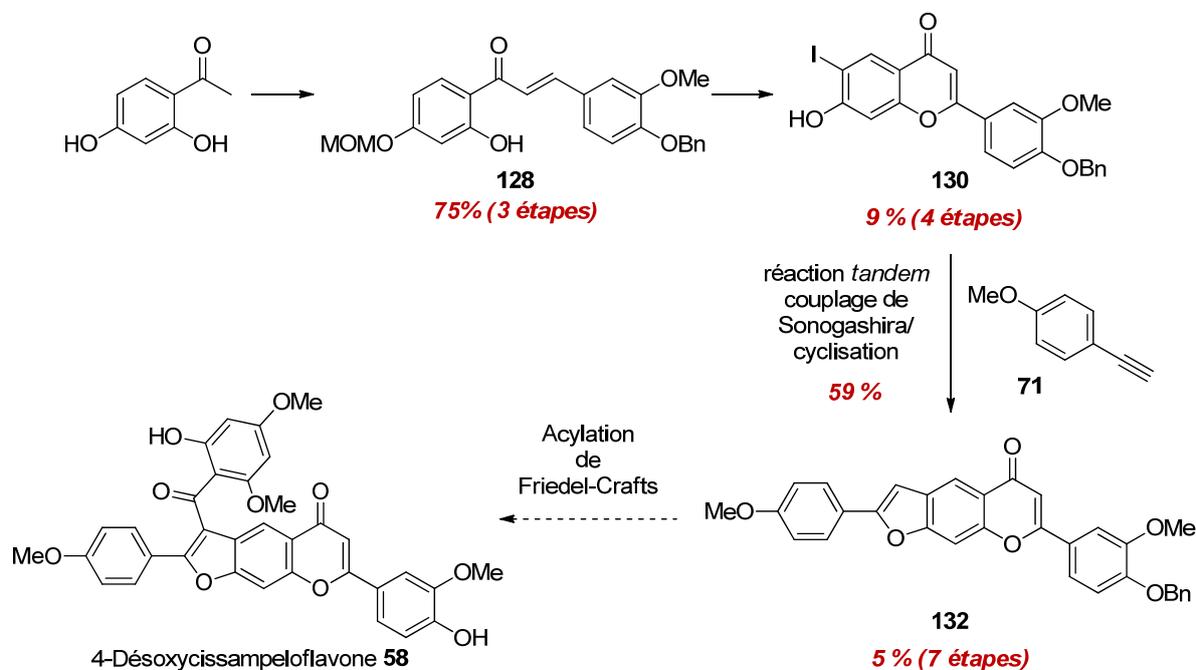


Schéma 119 : Vers la synthèse totale de la 4-désoxycissampeloflavone **58**

2. Cissampeloflavone

La " partie chalcone " **60** de la cissampeloflavone a été préparée en neuf étapes avec un rendement global de 8 % (Figure 81). Lors de l'élaboration de cette voie de synthèse, nous avons dû optimiser la réaction *tandem* de couplage de Sonogashira à partir du 2-iodorésorcinol qui a pu être largement exploitée par la suite dans le cadre de ces travaux de thèse. L'étape d'acylation de Friedel-Crafts a également fait l'objet d'études d'optimisation dont les résultats ont notamment conduit à la préférence de AlCl_3 ou de TiCl_4 par rapport à SnCl_4 comme acide de Lewis.

La synthèse de la " partie flavone " **62** a, quant à elle, été réalisée en cinq étapes avec un rendement global de 8 % (Figure 81). Ce rendement est certainement améliorable en optimisant la réaction d'hydrolyse *in situ* qui nous a permis d'obtenir directement la furanoflavone **62** lors de la cyclisation de l'intermédiaire acétal **207**.

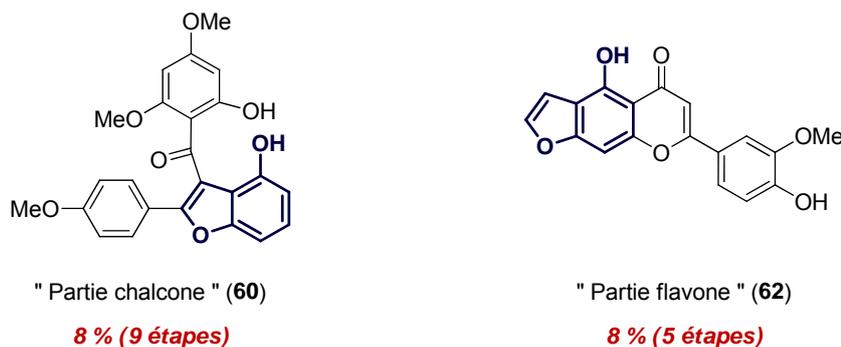


Figure 81 : Parties chalcone 60 et flavone 62 de la cissampeloflavone

En s'appuyant sur l'ensemble des résultats obtenus, nous avons pu élaborer un schéma réactionnel pour la synthèse de la cissampeloflavone **57**, synthèse qui reste à l'heure actuelle inachevée.

Cependant, il a été possible d'obtenir l'intermédiaire flavonique **180** avec un excellent rendement de 95 % sur trois étapes (Schéma 120). Outre sa rapidité d'accès, cette voie de synthèse est également facilement réalisable puisqu'elle comporte une purification par recristallisation et une étape de précipitation, ne nécessitant pas de séparation sur colonne chromatographique.

Issue de la flavone **180**, la furanoflavone **233** a pu être préparée selon deux méthodes.

L'une consistait à réaliser une réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation à partir du dérivé iodé **232**. Cette voie de synthèse a conduit à la formation de la molécule **233** avec un rendement global de 0,8 % sur cinq étapes. L'étape de déprotection du groupement éther de méthoxyméthyle est notamment responsable de ce faible rendement. En effet, une réaction secondaire de déhalogénéation s'est ajoutée aux problèmes de solubilité rendant difficile l'obtention de la flavone iodée **232**. Modifier le groupement protecteur ou changer les conditions de déprotection sont autant de solutions à envisager.

Finalement, la seconde méthode utilisée permettait d'accéder à la furanoflavone **233** *via* un intermédiaire vinyl éther bromé **235** plus efficacement que la précédente avec un rendement global plus de six fois supérieur. Néanmoins, ce dernier reste faible. En effet, les étapes de formation du vinyl éther bromé **235** et de cyclisation en furanoflavone **233** ont donné des rendements inférieurs à 24 %. Il serait donc nécessaire de comprendre les problèmes rencontrés afin de pouvoir les résoudre.

Quant à l'étape finale d'acylation de Friedel-Crafts, elle serait à mettre au point à partir de la furanoflavone **236** pour obtenir la molécule **57** ciblée. La nature de l'acide de Lewis et son nombre d'équivalents devraient être convenablement choisis de manière à effectuer l'acylation suivie de l'hydrogénolyse des trois groupements éthers de benzyle en une seule réaction *tandem*.

Une autre voie alternative s'offrirait à nous afin de contrer les difficultés rencontrées lors de l'acylation de Friedel-Crafts du substrat benzylé **236**. En effet, il s'agirait de méthyler la furanoflavone

233, dans le but de former l'intermédiaire **237**, qui serait acylé et débenzylé. Il est supposé que cette dernière réaction permettrait d'obtenir plus aisément la molécule **238**, en raison de la présence d'un substituant méthoxyle en position 4, et non d'un groupement éther de benzyle labile en présence d'acide de Lewis. Une étape de déméthylation clôturerait cette synthèse totale de la cissampeloflavone **57**.

En conclusion, nous avons élaboré une méthode rapide et efficace pour accéder à la flavone **180**.

La synthèse totale de la cissampeloflavone **57** n'a pas encore abouti. Néanmoins, une seule étape d'acylation de Friedel-Crafts reste à mettre au point afin d'y parvenir.

Enfin, des études d'optimisation seraient à considérer dans le but d'obtenir une voie de synthèse de la cissampeloflavone **57** efficace.

Conclusion générale

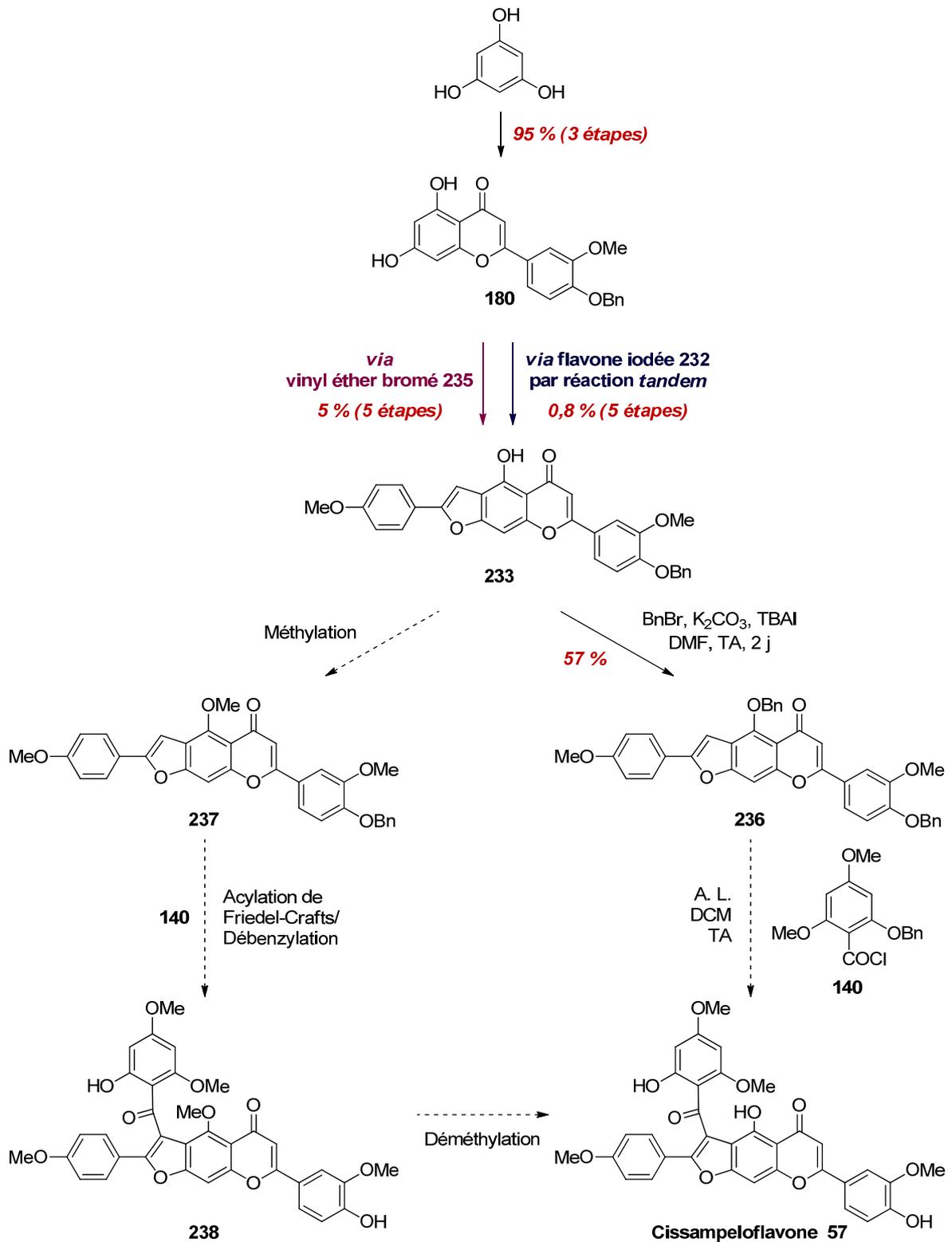


Schéma 120 : Vers la synthèse totale de la cissampeloflavone 57

3. Études de relations structure-activité

Dans le cadre de nos recherches d'agents antiparasitaires, il était intéressant d'évaluer biologiquement les analogues simplifiés de la 4-désoxycissampeloflavone et de la cissampeloflavone mais également leurs dérivés, intermédiaires réactionnels et produits secondaires.

Ainsi, nous avons eu l'opportunité de développer une série de dérivés benzofuranes polysubstitués. Bien que, parmi eux, certains paraissent structurellement éloignés des molécules **59** et **60**, les études RSA menées sur ces composés ont apporté des informations essentielles pour la suite de nos recherches. En effet, après avoir combiné ces résultats à ceux obtenus avec les analogues flavonoïdes des composés **61** et **62**, nous avons pu mettre en évidence plusieurs points de modulation de la cissampeloflavone. Ainsi, des études RSA plus poussées pourront être ultérieurement menées sur ce produit naturel et ses dérivés.

Par ailleurs, nous avons tiré profit de la découverte d'une réaction secondaire, la réaction de méthylation, se produisant lors de la déprotection de groupements MOM de chalcones pour élaborer une petite série de composés originaux. D'après les résultats d'évaluation biologique de certains de ces dérivés méthylène bis, la création d'un pont CH₂ entre deux monomères hydroxylés serait favorable à l'activité antiparasitaire.

D'une manière générale, les produits synthétisés dans le cadre de cette thèse semblent dépourvus d'activité antiplasmodiale et antileishmanienne.

En revanche, la majorité des produits que nous avons synthétisés et évalués sur parasites se sont avérés actifs sur *T. brucei* (CI₅₀ inférieure à 10 µM). Parmi eux, huit composés dont sept appartiennent à la famille des benzofuranes polysubstitués, le huitième étant un produit flavonoïde, ont démontré une activité trypanocide prometteuse (Figure 82). En effet, leurs valeurs de CI₅₀ n'excèdent pas les 1,8 µM. En comparaison avec les médicaments actuellement sur le marché telle que la pentamidine dont la valeur de CI₅₀ est de 0,011 µM, ces activités restent modestes. Cependant, si l'on considère le benzoxaborole-6-carboxamides SCYX-7158 (**21**) décrit dans la partie bibliographique dont la valeur de CI₅₀ est proche de 1 µM et semble efficace *in vivo*, la différence est plus modérée. En revanche, les tests de cytotoxicité n'ont pas encore été effectués mais sont envisagés.

Conclusion générale

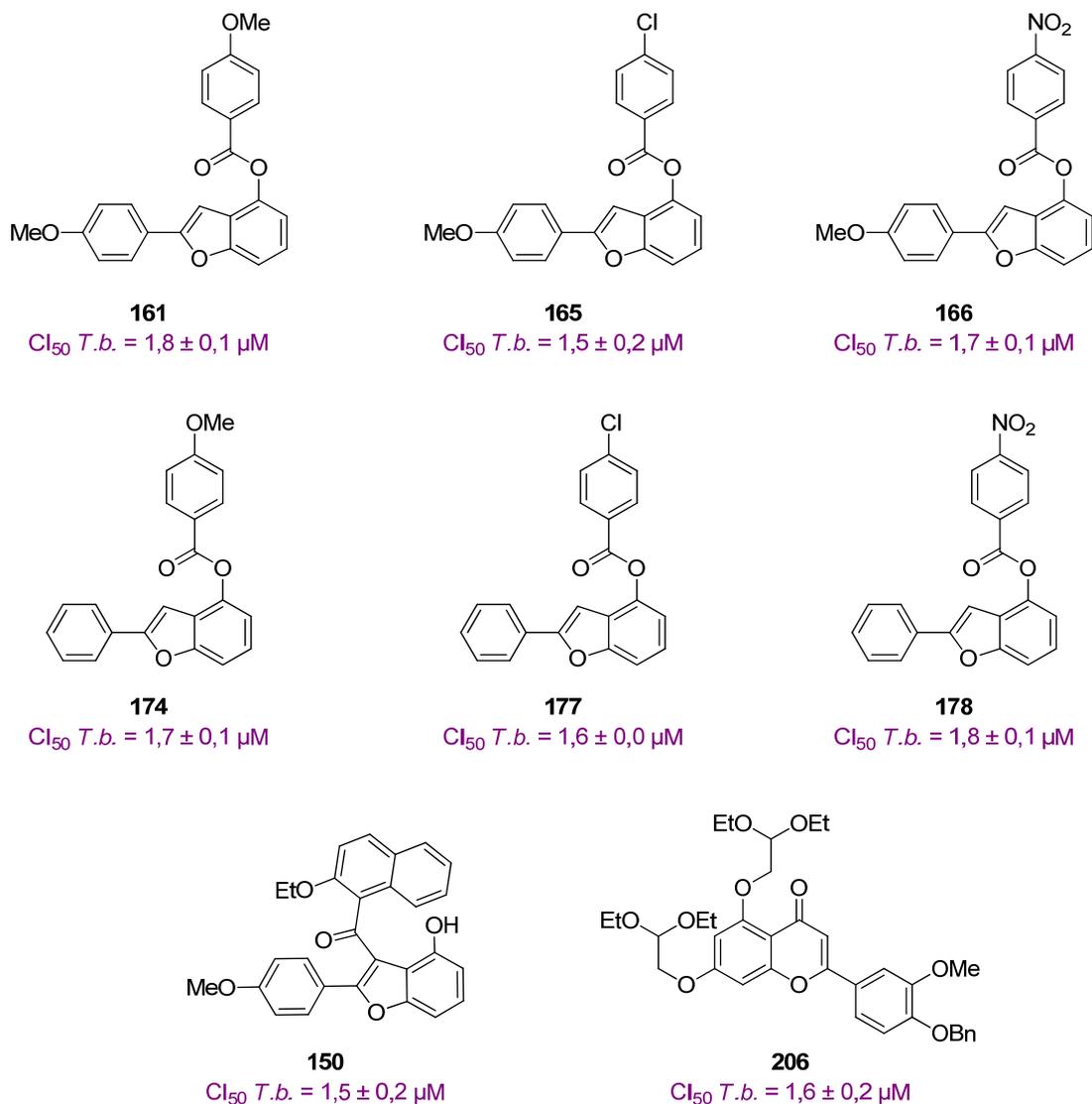


Figure 82 : Ensemble des produits synthétisés et évalués lors de cette thèse qui constituent des inhibiteurs potentiels de *T. brucei*, parasite responsable de la maladie du sommeil

Références : Chloroquine : $IC_{50} P.f. = 0,072 \mu M$; Pentamidine : $IC_{50} T.b. = 0,011 \mu M$

En conclusion, ces résultats sont particulièrement encourageants pour conduire des études RSA plus approfondies sur la cissampeloflavone et ses dérivés.

Des points de modulation, tels que les positions 3 et 4, la double liaison C6=C7 ou encore le cycle B de la cissampeloflavone, ont pu être mis en évidence grâce à ces travaux (Figure 83). Il serait également intéressant de faire varier la nature des hétérocycles.

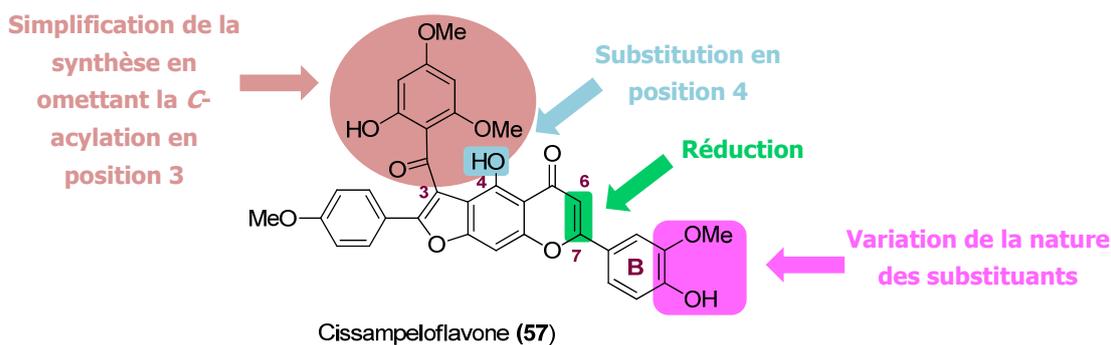


Figure 83 : Points de modulation pour la synthèse de dérivés de la cissampeloflavone

En effet, les inhibiteurs de *T. brucei* actuellement connus possèdent généralement une structure azotée. Ainsi, l'ajout d'atome(s) d'azote devrait augmenter la solubilité des produits qui a été un problème récurrent dans ce travail de thèse. L'introduction de guanidines, le remplacement du motif benzofurane par un indole ou encore la partie flavone par un cycle quinolone pourraient par exemple constituer des points de départ pour de nouvelles études RSA (Figure 84).

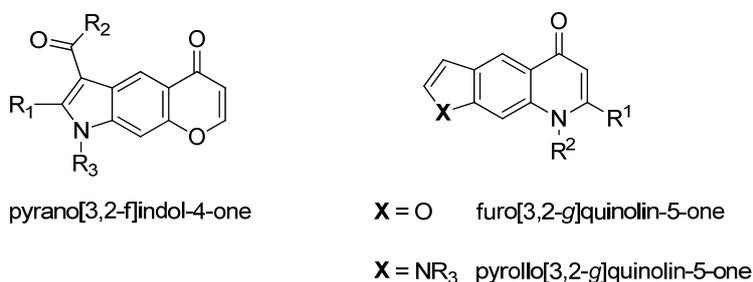


Figure 84 : Bioisostères azotés de la cissampeloflavone

Partie expérimentale

CHAPITRE I : Généralités

1. Solvants et réactifs

Les réactifs et le toluène anhydre commerciaux sont utilisés sans purification préalable.

Les solvants anhydres THF, CH₂Cl₂, acétonitrile et DMF sont purifiés sur un appareil à colonnes Innovative Technology Inc. PureSolv.

2. Appareil micro-ondes

Les appareillages micro-ondes qui ont été utilisés sont le Discover (Cem Microwaves) commercialisé par la société CEM et un appareil Microwave 300 (Anton Paar). Il s'agit d'appareils constitués d'un réacteur monomode à ondes focalisées par un guide d'ondes. Toutes les réactions ont été réalisées dans des récipients en pyrex scellés. Le récipient contenant le mélange réactionnel est introduit dans le réacteur monomode. La puissance, la température et le temps de réaction sont programmés à l'aide d'un ordinateur pour le Discover et directement sur l'appareil pour l'Anton Paar. Ainsi, ces appareils permettent l'asservissement de la puissance ou de la température ainsi que l'enregistrement des courbes de température et de puissance en fonction du temps pendant les expériences.

3. Chromatographies

3. 1) Sur couche mince, épaisse et flash

Les réactions sont suivies par CCM (gel de silice 60 F₂₅₄ Merck, 0,15 mm d'épaisseur) au moyen d'une lampe UV ($\lambda = 254$ et 366 nm).

Les chromatographies sur couche épaisse sont effectuées sur des plaques préparatives d'épaisseurs variables (0,5, 1 et 2 mm) selon la quantité à purifier.

Les chromatographies flash (sur colonne) sont réalisées à l'aide d'un appareil de purification Combiflash Companion[®] commercialisé par la société Serlabo fonctionnant avec des colonnes de silice prépackée Redisep (taille : 4 à 120 g, granulométrie de 50 μ M).

3. 2) Chromatographie liquide à ultra-haute pression (UPLC)

Les données UPLC sont obtenues à partir de l'appareil Waters Acquity UPLC[®] équipé d'un détecteur TQD. Les produits contenus dans les échantillons sont analysés après passage sur une colonne Waters HSS C₁₈ de 1,8 μ m de dimension 2,1 x 50 mm par un détecteur de masse de type triple quadripôle (où une tension de cône de 20 et 40 V est appliquée). Cet appareil enregistre les

rapports m/z compris entre 50 et 1000 et possède un détecteur UV à barrettes de diodes qui permet de visualiser les composés répondant à l'UV entre 200 et 400 nm.

La méthode fait intervenir deux mélanges de solvant : H₂O + 0,1 % d'acide formique (solvant 1) et CH₃CN + 0,1 % d'acide formique (solvant 2). La procédure utilisée comporte trois phases :

- une élution isocratique d'un mélange solvant 1/solvant 2 : 95:5 pendant 5 min ;
- une élution par un gradient solvant 1/solvant 2 de 95:5 à 0:100 en 3,5 min ;
- une élution du solvant 2 pendant 1 min.

4. Appareils d'analyse

4. 1) Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ¹H et ¹³C sont obtenus sur les appareils Bruker Avance 300[®] (300 MHz pour le proton, 75 MHz pour le carbone) ou Brüker Avance 500[®] (500 MHz pour le proton, 125 MHz pour le carbone).

Le chloroforme deutéré (CDCl₃), le méthanol deutéré (CD₃OD), l'acétone deutérée (CD₃COCD₃) et le diméthylsulfoxyde deutéré (CD₃SOCD₃) sont employés comme solvants. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au chloroforme (7,26 ppm pour les spectres ¹H et 77,2 ppm pour les spectres ¹³C), au méthanol (3,34 ppm pour les spectres ¹H et 49,9 ppm pour les spectres ¹³C), à l'acétone (2,05 ppm pour les spectres ¹H et 29,9 ppm pour les spectres ¹³C) et au diméthylsulfoxyde (2,50 ppm pour les spectres ¹H et 39,5 ppm pour les spectres ¹³C). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes sont utilisées : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).

L'attribution précise des signaux des protons et carbones a été accomplie par analyse des spectres DEPT, COSY, HMQC, HMBC et NOESY sur le logiciel NMRnotebook[®].

4. 2) Infrarouge (IR)

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum BX. Les produits sont déposés purs sur la cellule de détection. Les valeurs des bandes d'absorption sont exprimées en cm⁻¹.

4. 3) Spectrométrie de masse (SM)

Les spectres de masse basse et haute résolution ont été effectués par électro-nébulisation (ESI : Electro Spray Ionisation) sur une chaîne chromatographique Waters Acquity UPLC couplée à un spectromètre de masse Waters LCT Premier XE composé d'une source électrospray (ESI) et d'un analyseur à temps de vol.

Les spectres MALDI de masse haute résolution ont été réalisés sur un appareil Voyager DE-STR (AB Sciex) en utilisant une matrice DCTB (2-[(2*E*)-3-(4-*tert*-butylphényl)-2-méthylprop-2-énylidène]malononitrile).

4. 4) Point de fusion (Pf)

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Büchi B-450 et ne sont pas corrigés.

5. Tests biologiques

5. 1) Test d'inhibition de la croissance de *P. falciparum*

5. 1) 1. Culture du parasite

La souche de *P. falciparum* utilisée est de type FcB1, provenant de Colombie et résistante à la chloroquine. Selon la méthode de Trager et Jensen, elle est cultivée sur des hématies O⁺ à un hématoците de 4 %, sous une atmosphère composée de 91 % de N₂, 3 % de CO₂ et 6 % d'O₂ à 37 °C.

Les hématies sont lavées deux fois dans du milieu de culture RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) sans sérum juste avant utilisation. Si nécessaire, 100 UI/ml de pénicilline et 100 µg/ml de streptomycine sont ajoutés au milieu. Enfin 5 à 8 % (v/v) de sérum humain décomplémenté (30 minutes à 56 °C) est additionné, le tout est filtré en condition stérile et peut être conservé une à deux semaines à 4 °C. Pour les faibles parasitémies, le milieu est changé quotidiennement par aspiration et plusieurs fois par jour dans le cas de parasitémies plus importantes (> 5 %). Les cultures à parasitémie élevée sont diluées avec de nouvelles hématies, préalablement lavées par centrifugation avec le milieu de culture. La parasitémie est estimée sur frottis sanguins colorés au Diff Quick[®] par comptage d'au moins 1000 hématies. Cette coloration repose sur l'action complémentaire de deux colorants neutres et sur l'affinité des éléments cellulaires pour les colorants acides ou basiques. L'éosine (colorant acide) va se fixer sur les éléments cellulaires basiques ou éosinophiles (cytoplasme des hématies et du parasite coloré en rose) tandis que le bleu de méthylène (colorant basique) va se fixer sur les éléments cellulaires acides tels que l'ADN. Les hématies de mammifères étant anucléées, la coloration au bleu de méthylène se concentre sur le parasite au sein des hématies infectées.

5. 1) 2. Évaluation *in cellulo* de l'activité antipaludique

L'évaluation est basée sur la technique de microdilution semi-automatique de Desjardins.

Elle utilise comme précurseur radioactif l'hypoxanthine tritiée, un intermédiaire de synthèse des acides nucléiques du parasite. Les hématies humaines étant dépourvues de noyau et de la machinerie de synthèse d'ADN, l'incorporation d'hypoxanthine tritiée dans les cultures parasitées est le reflet du développement parasitaire.

L'inhibition de la croissance parasitaire pour chaque concentration de produit est déterminée par comparaison entre la radioactivité incorporée dans une culture traitée et celle incorporée dans une culture non traitée (contrôle) contenant la même quantité de DMSO et maintenue sur une même plaque. La valeur de CI₅₀ est calculée à partir de la moyenne des courbes dose-réponse obtenues pour plusieurs expériences indépendantes.

Une culture asynchrone de *P. falciparum* est mise en présence de concentrations successives décroissantes de la drogue testée dans une plaque 96 puits. Le volume total de chaque puits est de 200 μl : 100 μl de la molécule diluée dans le milieu de culture (à une concentration deux fois supérieure à la concentration finale désirée) et 100 μl de suspension d'hématies parasitées dans du milieu de culture (1 % de parasitémie, 2 % d'hématocrite). La chloroquine a également été testée et constitue la molécule de référence. La plaque est incubée 24 heures à 37 °C sous une atmosphère appauvrie en oxygène puis 25 μl d'hypoxanthine tritiée (0,5 μCi) sont distribués dans chaque puits.

La plaque est une nouvelle fois incubée dans les mêmes conditions pendant 24 heures puis congelée à -80 °C pour lyser les cellules. Après décongélation, le lysat cellulaire est aspiré sur papier en fibre de verre afin de récupérer l'ADN parasitaire. Le filtre est lavé, séché et imbibé de liquide scintillant. La radioactivité est alors mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre Wallac 1450 MicroBeta® Trilux.

5. 2) Test d'inhibition *in cellulo* de la croissance de *T. brucei*

Le test effectué sur les formes sanguines de *T. brucei* gambiense est réalisé sur la souche Feo. La prolifération des parasites est mesurée à l'aide d'une molécule fluorescente, l'AlamarBlue®. Il s'agit d'un réactif pro-fluorescent qui permet une mesure quantitative de la prolifération de nombreuses lignées cellulaires.^{195,196} Ce réactif est un indicateur de croissance basé sur la détection de l'activité métabolique par réduction de la résazurine, bleue et non fluorescente, en résorufine, rose et fluorescente.

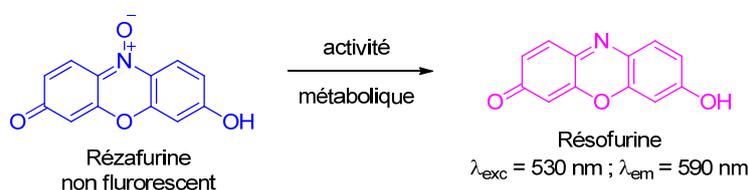


Figure 85 : Test à l'AlamarBlue®

La fluorescence de ce produit, proportionnelle au nombre de cellules, change en réponse à la réduction chimique du milieu de culture lors de la croissance cellulaire. L'AlamarBlue® (solution commerciale) est donc ajouté à raison de 100 μL par puits et laissé au moins 3 heures jusqu'à ce qu'une fluorescence soit mesurable sans ambiguïté dans les témoins. La fluorescence est mesurée aux longueurs d'onde d'excitation de 530-560 nm et d'émission 590-630 nm. L'intensité du signal de fluorescence mesurée est proportionnelle au nombre de cellules vivantes dans le milieu. Le pourcentage d'inhibition est calculé par rapport à la fluorescence des puits de contrôle et soustraction du bruit de fond (puits négatifs).

Le test est effectué dans des plaques 24 puits. Dans chaque puits, 1 mL de suspension est déposé ainsi que 10 μL d'inhibiteur potentiel dans le DMSO. Les cellules croissent 3 jours à 37 °C sous une atmosphère contenant 5 % de CO_2 puis la fluorescence est lue grâce à un spectrophotomètre

¹⁹⁵ O'Brien, J.; Wilson, I.; Orton, T.; Pognan, F. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5421-5426.

¹⁹⁶ Bastos, I. M. D.; Motta, F. N.; Charneau, S.; Santana, J. M.; Dubost, L.; Augustyns, K.; Grellier, P. *Microbes Infect.* **2010**, *12*, 457-466.

Bio-Tek FL600 Microplate Fluorescence Reader et permet de déterminer le pourcentage d'inhibition d'un produit en fonction de la fluorescence des témoins.

5. 3) Test d'inhibition *in cellulo* de la croissance de *L. Donovanii*

Les formes promastigotes de *L. donovani* (MHOM/ET/67/HU3) sont cultivées sur un milieu M-199 supplémenté avec un tampon HEPES à la concentration de 40 mM, de l'adénosine à 100 µM, de l'hémine à 0,5 mg/l, du sérum bovin décomplémenté à 10 % et de la gentamycine à 50 µg/ml, à 26 °C dans le noir sous une atmosphère contenant 5 % de CO₂. Toutes les expériences sont réalisées avec des parasites dans leur phase logarithmique de croissance. La différenciation de promastigotes en amastigotes axéniques a été effectuée par dilution en 1 x 10⁶ promastigotes dans 5 ml d'un milieu axénique d'amastigotes (15 mM de KCl, 8 mM de glucose, 5 mM de glutamine 1 X M-199, 2,5 % de BBL trypticase peptone, 4 mM d'hémine et 20 % de sérum bovin). Le pH est ajusté à 5,5. Les amastigotes axéniques croissent à 37 °C sous une atmosphère contenant 5 % de CO₂.

La lignée cellulaire de macrophages/monocytes de souris RAW 264.7 est maintenue dans un sérum bovin supplémenté avec du DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium). Les cellules RAW 264.7 sontensemencées dans une plaque microtitre de 96 puits à une densité de 5 x 10³ cellules par puits dans 100 µl de DMEM. Après incubation sous atmosphère de CO₂ à 5 % à 37 °C pendant 24 heures, le milieu de culture est déposé avec 100 µl de DMEM frais contenant les composés testés avant d'être de nouveau incubé pendant 48 heures. La viabilité des amastigotes en macrophages est ensuite testée en utilisant la méthode d'incorporation de SYBR[®] green I (Invitrogen, France). La croissance du parasite est déterminée en utilisant SYBR[®] Green I qui devient fluorescent au contact de l'ADN du parasite. Les cellules sont ensuite lysées et 10 µl de lysat contenu dans chaque puits est ajouté à 40 µL de réactif contenant SYBR[®] green I sur un plaque de 96 puits. Les contenus sont mélangés. La fluorescence est mesurée avec Mastercycler[®] ep realplex (Eppendorf, France) et est comparée à celle obtenue avec les cellules non infectées par le parasite. La miltefosine et l'amphotéricine B sont utilisées comme composés de référence. Les résultats sont exprimés en concentrations permettant d'inhiber 50 % de la croissance parasitaire (CI₅₀) après une période d'incubation de 48 heures.

CHAPITRE II : Produits synthétisés

Protocoles généraux

1) Protocole A : Réaction de couplage de Sonogashira à partir du 2-iodoanisole

Sont solubilisés sous argon dans 3 ml de triéthylamine dégazée pendant une heure avec de l'argon, le 2-iodoanisole (1 mmol), l'alcyne (1,2 mmol) et $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol%). Après 20 minutes sous flux d'argon, CuI (1 mol%) est ajouté à la solution. Le milieu est agité pendant une nuit à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée.

2) Protocole B : Cyclisation en benzofurane sous irradiation micro-ondes

Dans un tube micro-onde, sont solubilisés dans 5 ml d'éthanol l'alcyne (1 mmol) et l'acide para-toluène sulfonique hydraté (1 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé sous irradiation micro-ondes pendant une heure à 130 °C (Appareil Discover CEM, P = 200 W). De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Lorsque le résidu brut obtenu n'est pas pur, celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée.

3) Protocole C : Réaction *tandem* de couplage de Sonogashira/cyclisation

À une solution d'acétonitrile préalablement dégazée par trois cycles de congélation - mise sous vide - décongélation, sont successivement ajoutés sous argon le dérivé iodophénol (1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol%), CuI (10 mol%) et la triéthylamine (10 mmol) dégazée avec de l'argon pendant une heure. Le mélange réactionnel est agité à 80 °C pendant une nuit. Après être refroidi à température ambiante, le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est solubilisé avec de l'eau et du dichlorométhane. Le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée.

4) Protocole D : Réaction d'acylation de Friedel-Crafts des benzofuranes

À une solution de benzofurane 2-substitué (1 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (4,6 ml), sont ajoutés successivement sous argon le chlorure d'acide (1,2 mmol) et le chlorure d'étain (IV) (1,2 mmol) ou un autre acide de Lewis si précisé. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous argon pendant une heure. La réaction est arrêtée par ajout de glace. Le milieu réactionnel est de nouveau agité pendant une heure. Le mélange est ensuite extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée.

5) Protocole E : Réaction de *O*-acylation

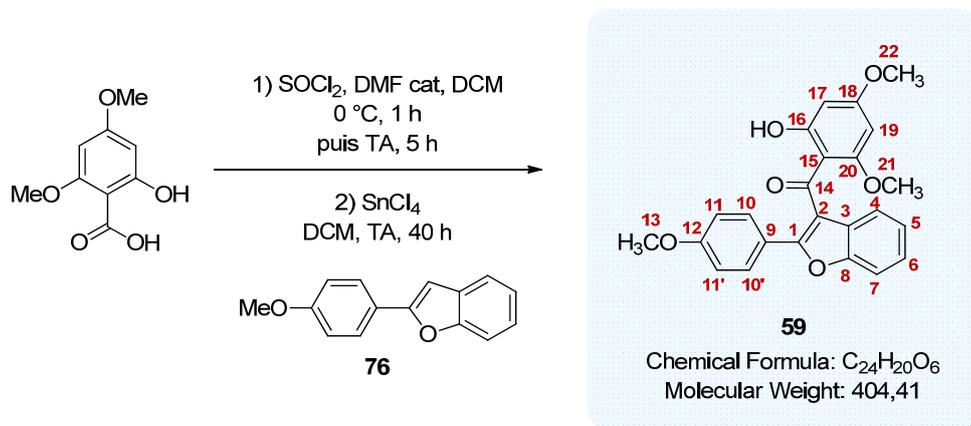
La triéthylamine anhydre (1,2 mmol) est ajoutée à une solution du benzofuran-4-ol (1 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (2,5 ml). Le chlorure d'acide commercial ou préparé (1,2 mmol) est additionné à 0 °C au milieu sous argon. Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante jusqu'à conversion totale. De l'eau est ensuite ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée.

6) Protocole F : Réaction de méthylation

Le chlorure d'acétyle (4 mmol) et ZnBr₂ (0,01 mol %) sont ajoutés sous argon à une solution de diémthoxyméthane (4 mmol) dans le dichlorométhane (0,25 ml). Le mélange est agité à température ambiante sous argon pendant 5 heures.

La solution obtenue de chlorure de méthoxyméthyle formé *in situ* (4 mmol) est ajoutée à une solution de chalcone (1 mmol) dans un mélange d'acide chlorhydrique 3N dans le méthanol (12 ml). Le mélange réactionnel est agité dans un bain d'huile préalablement chauffé à 70 °C (sauf si précisé) jusqu'à conversion totale de la chalcone avant d'être refroidi à température ambiante. De l'eau est ajoutée au milieu. Le précipité formé est filtré sur Büchner, lavé avec de l'eau puis séché afin d'obtenir le produit méthylène bis.

La description des produits synthétisés se fera par ordre croissant des numéros qui leur ont été attribués dans le texte.

(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)(2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)méthanone **59**

Quelques gouttes de diméthylformamide anhydre sont ajoutées à une solution d'acide 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzoïque (0,054 g, 0,27 mmol, 1,2 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (2,5 ml). Après 5 minutes d'agitation à 0 °C, le chlorure de thionyle (0,098 ml, 1,35 mmol, 6 éq.) est ajouté goutte-à-goutte au milieu sous argon à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité sous argon à 0 °C pendant une heure puis à température ambiante pendant 5 heures avant d'être concentré sous pression réduite et séché.

Le benzofurane **76** (0,050 g, 0,223 mmol, 1 éq.) et le chlorure d'acyle préalablement préparé (0,058 g, 0,27 mmol, 1,2 éq.) sont solubilisés dans le dichlorométhane anhydre (3,5 ml). À cette solution, est ajouté sous argon goutte-à-goutte le chlorure d'étain (IV) (0,031 ml, 0,268 mmol, 1,2 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 40 heures.

La réaction est ensuite arrêtée par ajout de glace au milieu. Après une heure d'agitation, la solution est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **59** (0,015 g, 17 %) sous la forme d'une huile visqueuse jaune pâle.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,1 (s, 1H, OH) ; 7,76 (d, 2H, H10, H10', J = 8,5 Hz) ; 7,52 (d, 1H, H4, J = 7,5 Hz) ; 7,40 (d, 1H, H7, J = 7,5 Hz) ; 7,29 (t, 1H, H5, J = 7,5 Hz) ; 7,21 (t, 1H, H6, J = 7,5 Hz) ; 6,92 (d, 2H, H11, H11', J = 8,5 Hz) ; 6,19 (d, 1H, H19, J = 2,5 Hz) ; 5,76 (d, 1H, H17, J = 2,5 Hz) ; 3,87 (s, 3H, H21) ; 3,85 (s, 3H, H13) ; 3,18 (s, 3H, H22).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 193,2 (C14) ; 167,2 (C16, C20) ; 162,7 (C18) ; 160,9 (C12) ; 155,7 (C1) ; 153,6 (C8) ; 129,4 (C10, C10') ; 128,6 (C2) ; 124,6 (C5) ; 123,6 (C6) ; 122,9 (C9) ; 120,4 (C7) ; 118,6 (C3) ; 114,3 (C11, C11') ; 111,3 (C4) ; 107,5 (C15) ; 93,8 (C19) ; 91,5 (C17) ; 56,0 (C13) ; 55,7 (C21, C22).

SM (ESI, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 427,1 [M+Na]⁺.

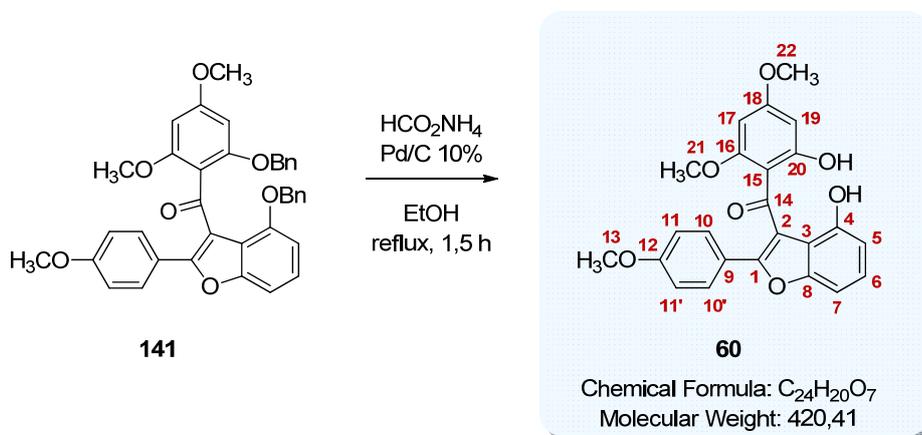
Haute résolution calculée pour C₂₄H₂₀O₆Na⁺ [M+Na]⁺ : 427,1158, trouvée : 427,1168.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1676 (C=O str), 1626 (C=C_{aromatique}), 1610 (C=C_{aromatique}), 1576 (C=C_{aromatique}), 1248 (C-O-C str), 1216 (C-O-C str), 1177 (C-O-C str), 1151 (C-O-C str), 1100 (C-O-C str), 1020 (C-O-C str), 827 (C=C_{aromatique} δ), 753 (C=C_{aromatique} δ).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,50 min, 94 %.

(4-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthanone **60**

Le formiate d'ammonium (0,094 g, 1,50 mmol, 18 éq.) et le palladium sur charbon 10 % (0,031 g) sont ajoutés à une solution du benzofurane **141** (0,050 g, 0,08 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (0,8 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 1,5 heure sous argon.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, celui-ci est filtré sur Célite® et est lavé avec de l'éthanol ainsi qu'avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat jaune est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite solubilisé dans une solution d'acide chlorhydrique 1N et de l'acétate d'éthyle. Le mélange est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à AcOEt/heptane 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner l'analoge simplifié **60** (0,017 g, 49 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 11,2 (s, 1H, C20-OH) ; 9,19 (s, 1H, C4-OH) ; 7,38 (d, 2H, **H10, H10'**, J = 8,5 Hz) ; 7,25 (t, 1H, **H6**, J = 8,0 Hz) ; 7,05 (d, 1H, **H7**, J = 8,0 Hz) ; 6,84 (d, 1H, **H5**, J = 8,0 Hz) ; 6,74 (d, 2H, **H11, H11'**, J = 8,5 Hz) ; 6,09 (d, 1H, **H19**, J = 2,0 Hz) ; 5,35 (d, 1H, **H17**, J = 2,0 Hz) ; 3,78 (s, 3H, **H13**) ; 3,77 (s, 3H, **H21**) ; 3,20 (s, 3H, **H22**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

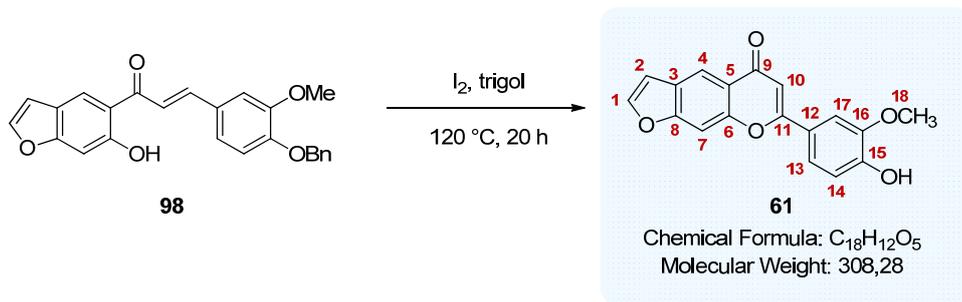
δ (ppm) : 193,5 (**C14**) ; 166,6 (**C16**) ; 164,7 (**C20**) ; 161,3 (**C1, C18**) ; 161,0 (**C12**) ; 155,1 (**C8**) ; 151,6 (**C4**) ; 130,3 (**C10, C10'**) ; 126,7 (**C6**) ; 122,3 (**C9**) ; 117,0 (**C2**) ; 115,2 (**C3**) ; 113,6 (**C11, C11'**) ; 110,7 (**C5**) ; 107,5 (**C15**) ; 102,8 (**C7**) ; 93,5 (**C19**) ; 91,1 (**C17**) ; 55,7 (**C21**) ; 55,5 (**C13**) ; 55,4 (**C22**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 421,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₄H₂₁O₇⁺ [M+H]⁺ : 421,1287, trouvée : 421,1306.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3192 (OH), 1618 (C=C_{aromatique}), 1573 (C=C_{aromatique}), 1489, 1272 (C-O-C str), 1250 (C-O-C str), 1205 (C-O-C str), 1175 (C-O-C str), 1129 (C-O-C str), 1105 (C-O-C str), 1033 (C-O-C str), 820 (C=C_{aromatique} δ), 776 (C=C_{aromatique} δ).

7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **61**

À une solution de la chalcone **98** (0,714 g, 1,78 mmol, 1 éq.) dans le triéthylène glycol (3 ml), est ajouté le diiode (0,543 g, 2,14 mmol, 1,2 éq.). Le mélange réactionnel est agité à 120 °C pendant 20 heures.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau et une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃ sont ajoutées au milieu qui est extrait quatre fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃, séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 6:4 (v/v) en 25 minutes) pour donner la flavone **61** (0,209 g, 38 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 9,91 (s, 1H, OH) ; 8,34 (s, 1H, H₄) ; 8,19 (d, 1H, H₁, *J* = 2,0 Hz) ; 8,10 (s, 1H, H₇) ; 7,65-7,64 (m, 2H, H₁₃, H₁₇) ; 7,18 (d, 1H, H₂, *J* = 2,0 Hz) ; 6,97 (s, 1H, H₁₀) ; 6,97 (d, 1H, H₁₄, *J* = 8,5 Hz) ; 3,93 (s, 3H, H₁₈).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 177,2 (C₉) ; 163,1 (C₁₁) ; 156,7 (C₈) ; 153,5 (C₆) ; 150,4 (C₁₅) ; 148,7 (C₁) ; 148,0 (C₁₆) ; 125,7 (C₃) ; 122,0 (C₁₂) ; 120,2 (C₁₃) ; 120,0 (C₅) ; 117,2 (C₄) ; 115,8 (C₁₄) ; 110,2 (C₁₇) ; 107,1 (C₂) ; 104,0 (C₁₀) ; 100,4 (C₇) ; 56,0 (C₁₈).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 309,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₈H₁₃O₅⁺ [M+H]⁺ : 309,0763, trouvée : 309,0817.

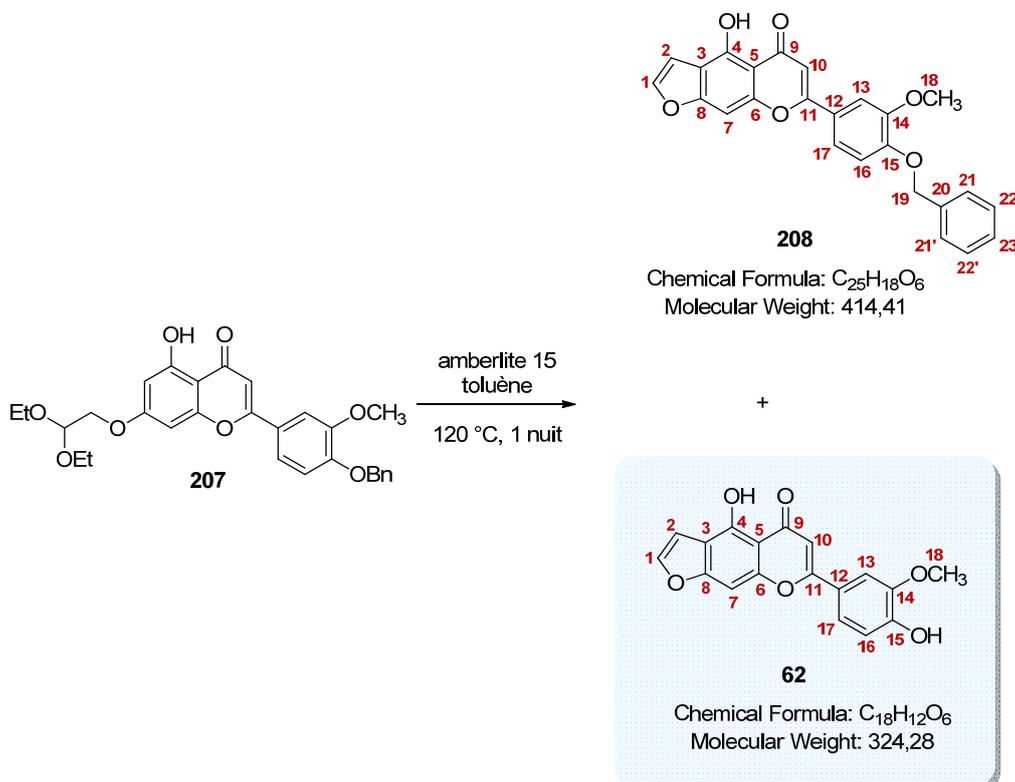
IR :

ν (cm⁻¹) : 3102 (OH), 1751 (C=O str), 1617 (C=C_{aromatique}), 1600 (C=C_{aromatique}), 1563 (C=C_{aromatique}), 1504 (C=C_{aromatique}), 1441, 1415, 1366, 1278 (C-O-C str), 1263 (C-O-C str), 1218 (C-O-C str), 1150 (C-O-C str), 1131 (C-O-C str), 1027 (C-O-C str), 815 (C=C_{aromatique} δ), 768 (C=C_{aromatique} δ), 659 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 228 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 3,36 min, 100 %.

4-hydroxy-7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **62**

De l'amberlite 15 (0,024 g) est ajouté à une solution de flavone **207** (0,090 g, 0,18 mmol, 1 éq.) dans le toluène anhydre (1,2 ml). Le mélange réactionnel est agité à 120 °C pendant une nuit dans un tube scellé avant d'être refroidi à température ambiante.

Le mélange est filtré sur Célite® et est lavé avec du toluène. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient chloroforme à chloroforme/AcOEt 95:5 (v/v) en 25 minutes) pour donner la furanoflavone **208** (0,027 g, 37 %) et l'analogue simplifié **62** (0,012 g, 21 %) sous la forme de deux solides amorphes jaunes.

7-(4-benzyl-3-méthoxyphényl)-4-hydroxy-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **208**

Cf page 345.

4-hydroxy-7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **62****RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) :**

δ (ppm) : 13,0 (s, 1H, C4-OH) ; 10,0 (s, 1H, C15-OH) ; 8,04 (d, 1H, **H1**, $J = 2,0$ Hz) ; 7,75 (dd, 1H, **H17**, $J = 8,5 ; 2,5$ Hz) ; 7,65 (d, 1H, **H13**, $J = 2,5$ Hz) ; 7,44 (d, 1H, **H2**, $J = 2,0$ Hz) ; 7,14 (s, 1H, **H10**) ; 7,04 (s, 1H, **H7**) ; 6,98 (d, 1H, **H16**, $J = 8,5$ Hz) ; 3,93 (s, 3H, **H18**).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 182,8 (**C9**) ; 163,8 (**C11**) ; 158,5 (**C8**) ; 157,7 (**C4**) ; 151,1 (**C15**) ; 149,3 (**C6**) ; 148,1 (**C14**) ; 145,5 (**C1**) ; 121,1 (**C12**) ; 120,7 (**C17**) ; 115,9 (**C16**) ; 110,3 (**C13**) ; 108,4 (**C3**) ; 106,7 (**C5**) ; 104,2 (**C10**) ; 104,0 (**C2**) ; 94,8 (**C7**) ; 56,0 (**C18**).

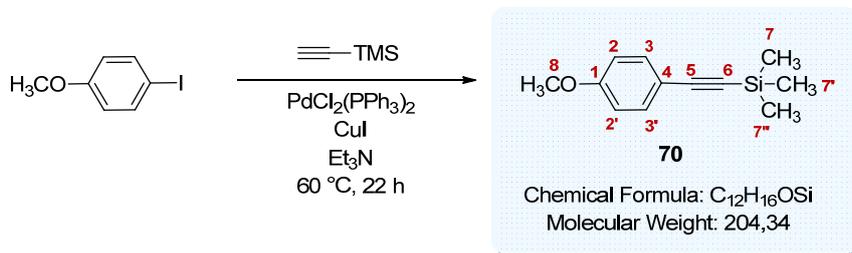
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 325,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₈H₁₃O₆⁺ [M+H]⁺ : 325,0712, trouvée : 325,0708.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3282 (**OH**), 1653 (**C=O str**), 1587 (**C=C_{aromatique}**), 1514 (**C=C_{aromatique}**), 1450, 1431, 1348, 1285 (**C-O-C str**), 1255 (**C-O-C str**), 1195 (**C-O-C str**), 1149 (**C-O-C str**), 1071 (**C-O-C str**), 1021 (**C-O-C str**), 847 (**C=C_{aromatique} δ**), 753 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 209 °C.

(2-(4-méthoxyphényl)éthynyl)triméthylsilane **70**

À une solution de 4-iodoanisole (10,0 g, 42,7 mmol, 1 éq.) dans la triéthylamine dégazée avec de l'argon pendant 2 heures (170 ml), sont ajoutés sous argon PdCl₂(PPh₃)₂ (0,600 g, 0,854 mmol, 2 mol%) et CuI (0,326 g, 1,71 mmol, 4 mol%). La solution est dégazée avec de l'argon quelques minutes à température ambiante sous agitation avant d'y ajouter le triméthylsilylacétylène (7,3 ml, 51,3 mmol, 1,2 éq.). Le mélange réactionnel est ensuite agité à 60 °C pendant 22 heures.

Après avoir refroidi le milieu à température ambiante, celui-ci est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans 200 ml d'eau et 150 ml de dichlorométhane. La phase aqueuse est ensuite extraite avec du dichlorométhane (3 x 150 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (1 x 150 ml), séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/CH₂Cl₂ 9:1 v/v en 40 minutes) pour donner l'alcyne silylé **70** (8,502 g, 97 %) sous la forme d'une huile légèrement jaune.

RMN ¹H (500 MHz, MeOD-*d*₄):

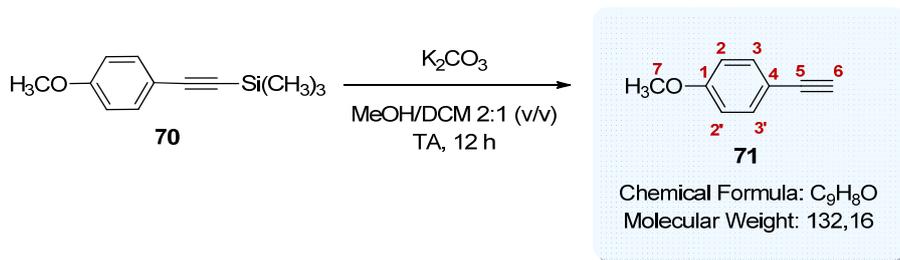
δ (ppm) : 7,37 (d, 2H, **H3, H3'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,89 (d, 2H, **H2, H2'**, *J* = 9,0 Hz) ; 3,82 (s, 3H, **H8**) ; 0,23 (s, 9H, **H7**).

RMN ¹³C (75 MHz, MeOD-*d*₄) :

δ (ppm) : 162,3 (**C1**) ; 135,2 (**C3, C3'**) ; 117,4 (**C4**) ; 115,9 (**C2, C2'**) ; 107,4 (**C5**) ; 93,3 (**C6**) ; 56,6 (**C8**) ; 0,95 (**C7**).

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁹⁷

¹⁹⁷ Chen, W.; Li, P.; Miao, T.; Meng, L.-G.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 420-424.

4-éthynylanisole **71**

Le composé silylé **70** (7,74 g, 37,9 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans un mélange de dichlorométhane (380 ml) et de méthanol (190 ml). À cette solution, est ajouté K₂CO₃ (14,1 g, 102 mmol, 2,7 éq.). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 12 heures.

200 ml d'eau sont ajoutés au milieu qui est extrait avec du dichlorométhane (2 x 150 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (200 ml), séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite pour donner l'alcyne **71** (4,90 g, 98 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

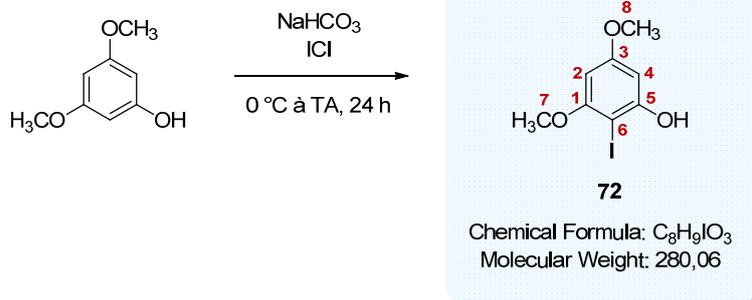
δ (ppm) : 7,44 (d, 2H, **H3, H3'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,84 (d, 2H, **H2, H2'**, *J* = 9,0 Hz) ; 3,81 (s, 3H, **H7**) ; 3,00 (s, 1H, **H6**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,3 (**C1**) ; 133,9 (**C3, C3'**) ; 114,5 (**C4**) ; 114,3 (**C2, C2'**) ; 84,0 (**C5**) ; 76,1 (**C6**) ; 55,6 (**C7**).

CG/SM (MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 132,0 [M]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁹⁷

2-iodo-3,5-diméthoxyphénol **72**

À une solution de 3,5-diméthoxyphénol (2,00 g, 13,0 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane (10 ml), est ajoutée à 0 °C une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (40 ml). À cette même température, est ajoutée goutte-à-goutte au milieu une solution de monochlorure d'iode (3,16 g, 19,5 mmol, 1,5 éq.) dans le tétrahydrofurane (10 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante.

Le milieu est ensuite extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient toluène à toluène/CH₂Cl₂ 1:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé iodé **72** (2,01 g, 55 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 6,30 (d, 1H, **H4**, *J* = 2,4 Hz) ; 6,08 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,4 Hz) ; 5,58 (s, 1H, **OH**) ; 3,85 (s, 3H, **H7**) ; 3,80 (s, 3H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

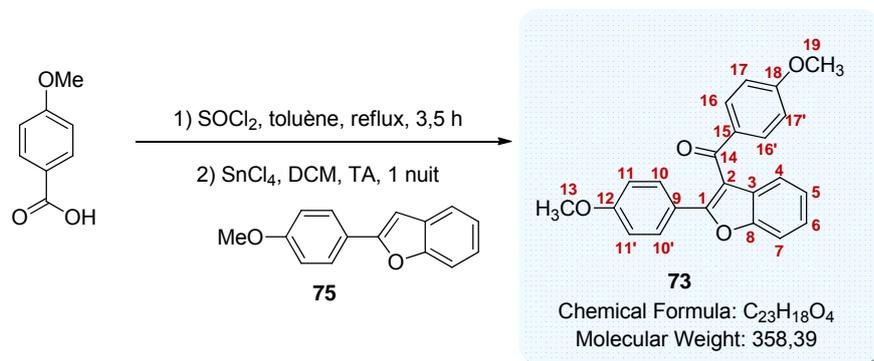
δ (ppm) : 162,4 (**C3**) ; 159,1 (**C1**) ; 156,6 (**C5**) ; 92,8 (**C4**) ; 92,1 (**C2**) ; 67,2 (**C6**) ; 56,5 (**C7**) ; 55,7 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 281,0 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₈H₁₀IO₃⁺ [M+H]⁺ : 280,9674, trouvée : 280,9680.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁹⁸

¹⁹⁸ Magnus, P.; Freund, W. A.; Moorhead, E. J.; Rainey, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6140-6142.

(4-méthoxyphényl)(2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)méthanone **73**

À une solution de chlorure de thionyle (1,19 ml, 16,4 mmol, 5 éq.) dans le toluène anhydre (2 ml), est ajouté par petites portions l'acide anisique (0,500 g, 3,29 mmol, 1 éq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 3,5 h. Le milieu est concentré sous pression réduite.

Le chlorure d'acide (0,183 g, 1,07 mmol, 1,2 éq.) et le benzofurane **75** (0,200 g, 0,89 mmol, 1 éq.) sont ensuite solubilisés dans le dichlorométhane anhydre (3,5 ml). À cette solution, est ajouté goutte-à-goutte SnCl₄ (0,130 ml, 1,07 mmol, 1,2 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit.

La réaction est arrêtée par ajout de glace dans le milieu. Après une heure d'agitation, la solution est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane acylé **73** (0,173 g, 54 %) sous la forme d'une huile visqueuse jaune clair.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,90 (d, 2H, **H16**, **H16'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,73 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,57 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,52 (d, 1H, **H4**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,34 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,25 (t, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,86 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,85 (d, 2H, **H17**, **H17'**, *J* = 9,0 Hz) ; 3,81 (s, 3H, **H19**) ; 3,78 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 191,0 (**C14**) ; 163,8 (**C18**) ; 160,7 (**C12**) ; 156,8 (**C1**) ; 153,6 (**C8**) ; 132,3 (**C16**, **C16'**) ; 130,8 (**C15**) ; 129,8 (**C10**, **C10'**) ; 129,0 (**C3**) ; 124,9 (**C6**) ; 123,6 (**C5**) ; 122,2 (**C9**) ; 121,2 (**C4**) ; 115,1 (**C2**) ; 114,0 (**C17**, **C17'**) ; 113,8 (**C11**, **C11'**) ; 111,1 (**C7**) ; 55,5 (**C19**) ; 55,3 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 359,1 [M+H]⁺.

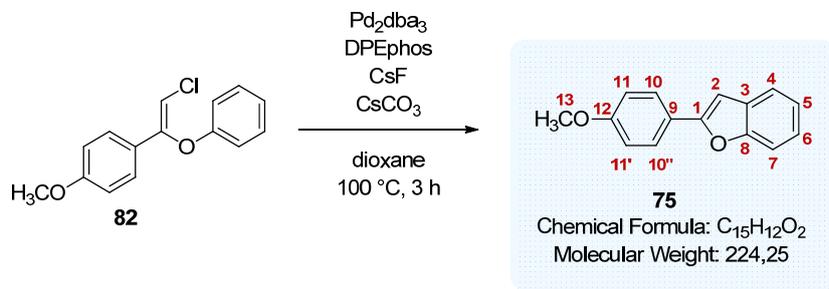
Haute résolution calculée pour C₂₃H₁₉O₄⁺ [M+H]⁺ : 359,1283, trouvée : 359,1290.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1595 (C=O), 1501 (C=C_{aromatique}), 1451, 1242 (C-O-C str), 1166 (C-O-C str), 1024 (C-O-C str).

2-(4-méthoxyphényl)benzofurane **75**
 1,4-bis(4-méthoxyphényl)buta-1,3-diyne **76**

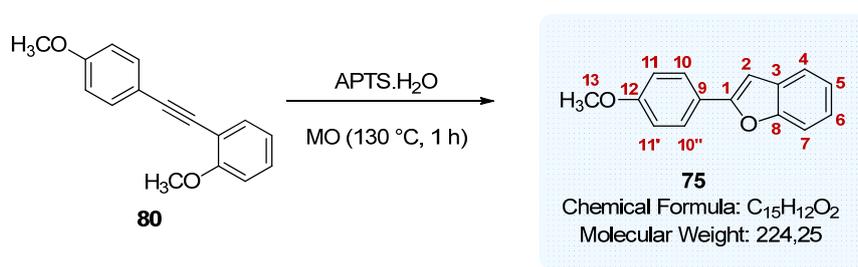
▪ Protocole 1



Dans un bicol de 10 ml sous argon, sont introduits l'acétal **82** (0,276 g, 1,06 mmol, 1 éq.), Pd_2dba_3 (0,024 g, 0,027 mmol, 2,5 mol%), DPEphos (0,029 g, 0,053 mmol, 0,05 éq.), CsF (0,483 g, 3,18 mmol, 3 éq.) et Cs_2CO_3 (1,036 g, 3,18 mmol, 3 éq.). Le système est purgé à l'argon pendant 20 minutes avant d'ajouter le dioxane-1,4 (3,5 ml). Le mélange réactionnel est agité à $100\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 3 heures.

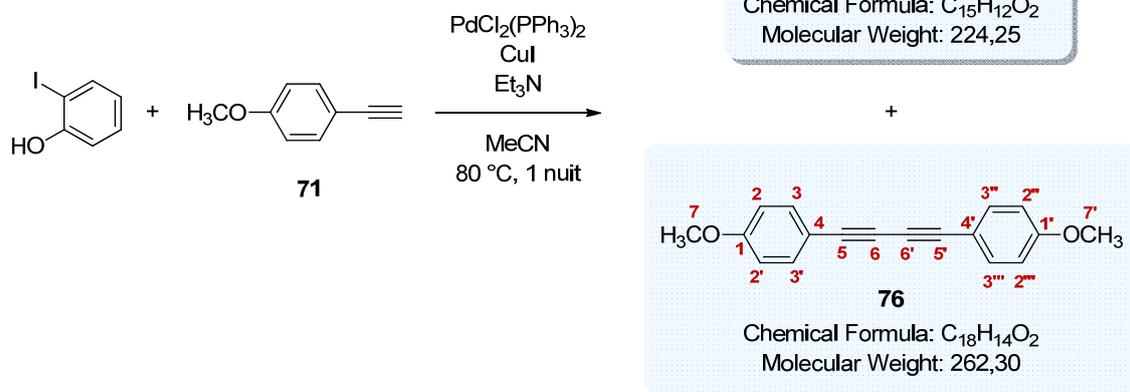
Après avoir refroidi la solution à température ambiante, 10 ml d'eau sont ajoutés au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 10 ml), séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 98:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **75** (0,056 g, 25 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

▪ Protocole 2



Protocole général B appliqué à 0,100 g d'alcyne **80**. Pas de purification réalisée. Obtention du benzofurane **75** sous la forme d'un solide amorphe brun clair (0,094 g, rendement quantitatif).

Protocole 3



Protocole général C appliqué à 0,100 g d'iodophénol. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **75** (0,051 g, 50 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc et le produit d'homocouplage **76** sous la forme d'un solide amorphe blanc.

2-(4-méthoxyphényl)benzofurane **75****RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :**

δ (ppm) : 7,83 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,60-7,52 (m, 2H, **H7, H4**) ; 7,29-7,24 (m, 2H, **H6, H5**) ; 7,00 (d, 2H, **H11, H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,91 (s, 1H, **H2**) ; 3,88 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,3 (**C12**) ; 156,4 (**C1**) ; 155,0 (**C8**) ; 129,8 (**C3**) ; 126,7 (**C10, C10'**) ; 124,7 (**C9**) ; 124,1 (**C6**) ; 123,2 (**C5**) ; 120,9 (**C4**) ; 114,6 (**C11, C11'**) ; 111,3 (**C7**) ; 100,0 (**C2**) ; 55,7 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 225,8 [M+H]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁰²

1,4-bis(4-méthoxyphényl)buta-1,3-diyne **76****RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :**

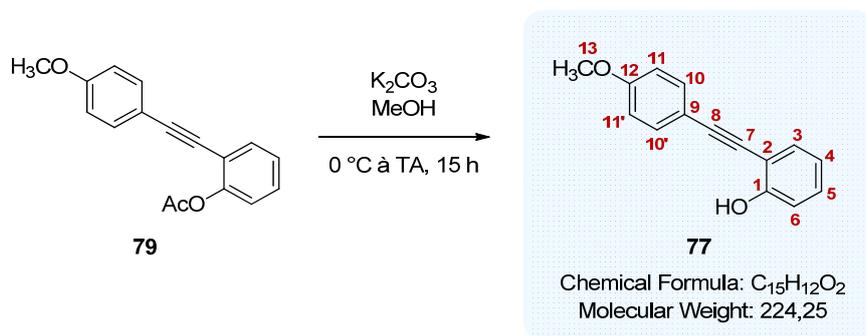
δ (ppm) : 7,46 (d, 4H, **H3, H3', H3'', H3'''**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,85 (d, 4H, **H2, H2', H2'', H2'''**, $J = 9,0$ Hz) ; 3,82 (s, 6H, **H7, H7'**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,4 (**C1, C1'**) ; 134,2 (**C3, C3', C3'', C3'''**) ; 114,3 (**C2, C2', C2'', C2'''**) ; 114,1 (**C4, C4'**) ; 81,4 (**C5, C5'**) ; 73,1 (**C6, C6'**) ; 55,5 (**C7, C7'**).

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁹⁹

¹⁹⁹ Merkul, E.; Urselmann, D.; Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 238-242.

2-((4-méthoxyphényl)éthynyl)phénol **77**

À une solution du composé **79** (0,170 g, 0,64 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (17 ml), est ajouté à 0 °C portion par portion K_2CO_3 (0,132 g, 0,96 mmol, 1,5 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures avant d'être concentré sous pression réduite.

Le résidu brut obtenu est solubilisé avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Le mélange est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl , séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le phénol éthylnique **77** (0,132 g, 92 %) sous la forme d'un solide amorphe beige.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm) : 7,52 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,45 (dd, 1H, **H3**, $J = 8,7 ; 1,5$ Hz) ; 7,29 (td, 1H, **H5**, $J = 8,7 ; 1,5$ Hz) ; 7,01 (d, 1H, **H6**, $J = 8,7$ Hz) ; 6,96-6,91 (m, 3H, **H4, H11, H11'**) ; 5,89 (s, 1H, **OH**) ; 3,88 (s, 3H, **H13**).

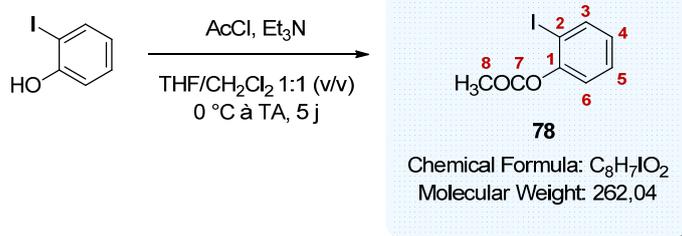
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm) : 160,4 (**C12**) ; 156,7 (**C1**) ; 133,5 (**C10, C10'**) ; 131,9 (**C3**) ; 130,5 (**C5**) ; 120,7 (**C4**) ; 115,0 (**C6**) ; 114,8 (**C9**) ; 114,5 (**C11, C11'**) ; 110,3 (**C2**) ; 96,8 (**C8**) ; 82,0 (**C7**) ; 55,7 (**C13**).

SM (ESI⁻, MeOH + CH_2Cl_2) : m/z 223,1 [M-H].

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰⁰

²⁰⁰ Liu, J.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4742-4745.

2-iodophényl acétate **78**

À une solution de 2-iodophénol (5,00 g, 22,7 mmol, 1 éq.) dans un mélange de dichlorométhane/tétrahydrofurane 1:1 (v/v) (15 ml), est ajoutée la triéthylamine (7,39 ml, 53,0 mmol, 2,3 éq.). Le chlorure d'acétyle (2,21 g, 2 ml, 21,8 mmol, 1,2 éq.) est ensuite additionné au milieu goutte-à-goutte à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 jours.

La solution est ensuite diluée avec 60 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 60 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 40 minutes) pour donner le composé **78** (5,53 g, 93 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

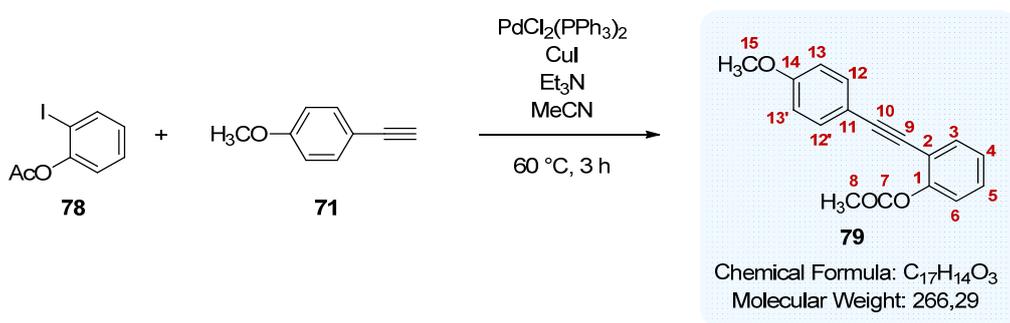
δ (ppm) : 7,83 (dd, 1H, **H3**, *J* = 7,8 ; 1,5 Hz) ; 7,37 (td, 1H, **H4**, *J* = 7,8 ; 1,5 Hz) ; 7,10 (dd, 1H, **H6**, *J* = 7,8 ; 1,5 Hz) ; 6,98 (td, 1H, **H5**, *J* = 7,8 ; 1,5 Hz) ; 2,37 (s, 3H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 168,6 (**C7**) ; 151,2 (**C1**) ; 139,5 (**C3**) ; 129,5 (**C4**) ; 127,7 (**C5**) ; 123,1 (**C6**) ; 90,6 (**C2**) ; 21,4 (**C8**).

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰¹

²⁰¹ Liu, Y.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 720-723.

2-((4-méthoxyphényl)éthynyl)phényl acétate **79**

Le composé **78** (0,200 g, 0,76 mmol, 1 éq.), le 4-éthynylanisole **71** (0,151 g, 1,14 mmol, 1,5 éq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,027 g, 0,038 mmol, 5 mol%) et CuI (0,008 g, 0,043 mmol, 10 mol%) sont solubilisés dans 76 ml d'acétonitrile préalablement dégazés avec de l'argon pendant 30 minutes. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante sous argon, la triéthylamine (0,58 ml, 4,27 mmol, 10 éq.) est ajoutée à la solution. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 60 °C pendant 3 heures.

La solution est concentrée sous pression réduite. De l'eau est ajoutée au résidu obtenu et le mélange est extrait deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner l'alcyne **79** (0,203 g, 82 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,45 (dd, 1H, **H3**, *J* = 7,8 ; 1,5 Hz) ; 7,33 (d, 2H, **H12**, **H12'**, *J* = 8,7 Hz) ; 7,24 (td, 1H, **H5**, *J* = 7,8 ; 1,5 Hz) ; 7,15-7,09 (m, 1H, **H4**) ; 7,01 (d, 1H, **H6**, *J* = 7,8 Hz) ; 6,78 (d, 2H, **H13**, **H13'**, *J* = 8,7 Hz) ; 3,73 (s, 3H, **H15**) ; 2,26 (s, 3H, **H8**).

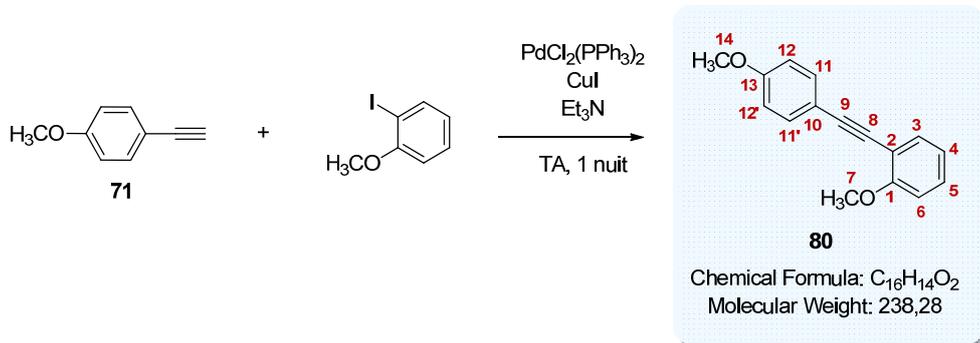
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 169,2 (**C7**) ; 160,2 (**C14**) ; 151,8 (**C1**) ; 133,4 (**C12**, **C12'**) ; 133,1 (**C3**) ; 129,4 (**C5**) ; 126,2 (**C4**) ; 122,5 (**C6**) ; 118,1 (**C2**) ; 115,4 (**C11**) ; 114,4 (**C13**, **C13'**) ; 94,6 (**C10**) ; 83,3 (**C9**) ; 55,7 (**C15**) ; 21,2 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 267,1 [M+H]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰²

²⁰² Fischer, J.; Savage, G. P.; Coster, M. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3376-3379.

1-méthoxy-2-((4-méthoxyphényl)éthynyl)benzène **80**

Protocole A appliqué à 0,150 g de 2-iodoanisole. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 98:2 (v/v)) pour donner l'alcyne **80** (0,152 g, rendement quantitatif) sous la forme d'un solide amorphe brun clair.

RMN ^1H (300 MHz, MeOD- d_4) :

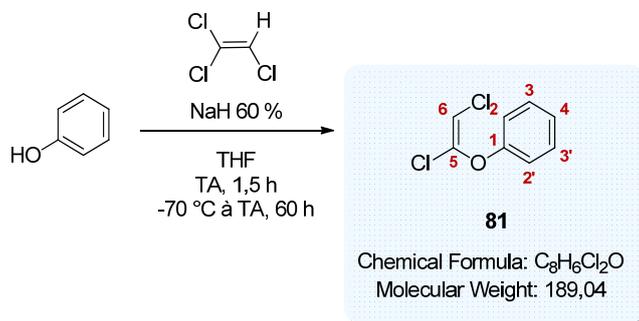
δ (ppm) : 7,44-7,39 (m, 3H, **H3**, **H11**, **H11'**) ; 7,30 (td, 1H, **H5**, $J = 8,4$; 1,8 Hz) ; 7,00 (t, 1H, **H4**, $J = 8,4$ Hz) ; 6,94-6,89 (m, 3H, **H6**, **H12**, **H12'**) ; 3,86 (s, 3H, **H7**) ; 3,81 (s, 3H, **H14**).

RMN ^{13}C (75 MHz, MeOD- d_4) :

δ (ppm) : 162,2 (**C1**) ; 162,0 (**C13**) ; 133,8 (**C3**) ; 135,0 (**C11**, **C11'**) ; 131,4 (**C5**) ; 122,4 (**C4**) ; 118,0 (**C10**) ; 116,0 (**C12**, **C12'**) ; 115,0 (**C2**) ; 113,0 (**C6**) ; 95,0 (**C9**) ; 86,1 (**C8**) ; 57,1 (**C7**) ; 56,6 (**C14**).

SM (ESI $^+$, MeOH + CH_2Cl_2) : m/z 239,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 261,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.⁹⁸

(E)-(1,2-dichlorovinyl)oxy)benzène 81

À une solution de NaH (60 % dans l'huile) (2,61 g, 65,4 mmol, 2,05 éq.) dans le tétrahydrofurane (260 ml), est ajouté à l'aide d'une ampoule à addition le phénol (3 g, 31,9 mmol, 1 éq.) solubilisé dans le tétrahydrofurane (40 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1,5 heure avant d'être refroidi à -70 °C. C'est à cette même température qu'est additionné goutte-à-goutte au milieu le trichloroéthylène (4,2 ml, 47,8 mmol, 1,5 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant encore 60 heures en remontant progressivement à température ambiante.

De l'eau glacée est ensuite ajoutée au milieu qui est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 20 ml), séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 40 minutes) pour donner le composé **81** (4,45 g, 74 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

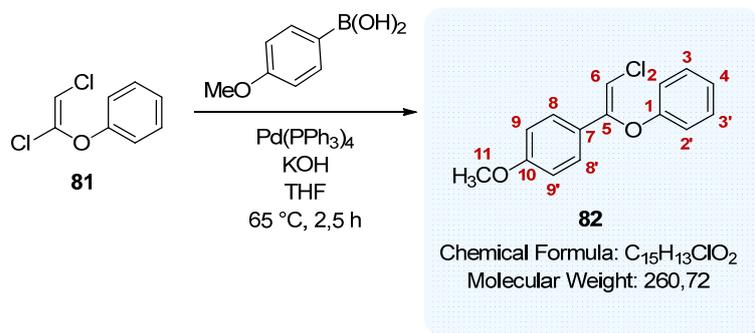
δ (ppm) : 7,39-7,36 (m, 2H, **H3, H3'**) ; 7,19-7,16 (m, 1H, **H4**) ; 7,07 (d, 2H, **H2, H2'**, *J* = 7,5 Hz) ; 5,96 (s, 1H, **H6**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 154,1 (**C1**) ; 140,3 (**C5**) ; 130,1 (**C3, C3'**) ; 124,8 (**C4**) ; 117,4 (**C2, C2'**) ; 104,1 (**C6**).

SM (ESI⁻, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 188,0 [M-H].

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁰²

(Z)-1-(2-chloro-1-phénoxyvinyl)-4-méthoxybenzène **82**

Dans un bicol de 25 ml sous argon, sont introduits l'éther **81** (0,200 g, 1,06 mmol, 1 éq.), l'acide 4-méthoxyphénylboronique (0,169 g, 1,11 mmol, 1,05 éq.) et Pd(PPh₃)₄ (0,030 g, 0,04 mmol, 5 mol%). Le mélange est laissé 20 minutes sous argon. Du tétrahydrofurane non anhydre (2 ml) et une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium 1 M (2,2 ml) préalablement dégazés avec de l'argon sont ajoutés au milieu sous argon. Le mélange réactionnel est agité à 65 °C pendant 2,5 heures.

Après avoir refroidi la solution à température ambiante, 5 ml d'eau sont ajoutés au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane (3 x 5 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 5 ml), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. L'éther vinylique **82** (0,276 g, rendement quantitatif) est obtenu sous la forme d'un solide amorphe beige.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

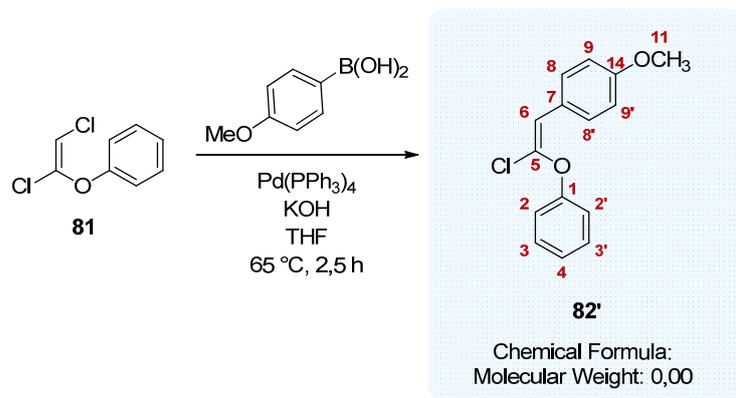
δ (ppm) : 7,39 (d, 2H, **H8, H8'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,24 (m, 2H, **H3, H3'**) ; 6,97 (m, 3H, **H2, H2', H4**) ; 6,83 (d, 2H, **H9, H9'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,30 (s, 1H, **H6**) ; 3,78 (s, 3H, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,4 (**C10**) ; 156,3 (**C5**) ; 151,2 (**C1**) ; 129,7 (**C3, C3'**) ; 127,2 (**C8, C8'**) ; 125,8 (**C7**) ; 122,4 (**C4**) ; 116,1 (**C2, C2'**) ; 114,3 (**C9, C9'**) ; 105,2 (**C6**) ; 55,4 (**C11**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 261,1 [M+H]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁰²

(E)-1-(2-chloro-2-phénoxyvinyl)-4-méthoxybenzène 82'

Du tétrahydrofurane (1 ml) dégazé par trois cycles de congélation – mise sous vide – décongélation est ajouté sous argon à un mélange de l'éther **81** (0,100 g, 0,53 mmol, 1 éq.), de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (0,084 g, 0,56 mmol, 1,05 éq.) et Pd(PPh₃)₄ (0,019 g, 0,03 mmol, 5 mol%). Une solution aqueuse de KOH 1 M (1,1 ml) préalablement dégazée avec de l'argon pendant une heure est ensuite additionnée au milieu. Le mélange réactionnel est agité à 65 °C pendant une heure.

Après avoir refroidi la solution à température ambiante, 5 ml d'eau sont ajoutés au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane (3 x 5 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 5 ml), séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. L'éther vinylique **82'** (0,111 g, 80 %) est obtenu sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,39 (d, 2H, **H8, H8'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,24 (m, 2H, **H3, H3'**) ; 6,97 (m, 3H, **H2, H2', H4**) ; 6,83 (d, 2H, **H9, H9'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,30 (s, 1H, **H6**) ; 3,78 (s, 3H, **H11**).

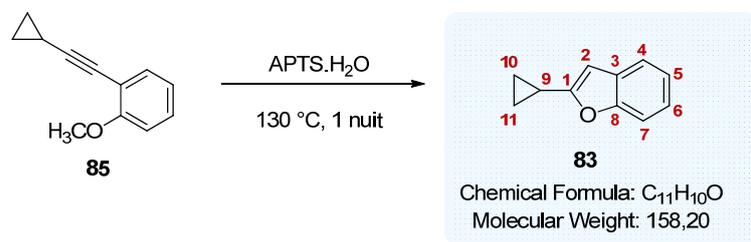
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,4 (**C10**) ; 156,3 (**C5**) ; 151,2 (**C1**) ; 129,7 (**C3, C3'**) ; 127,2 (**C8, C8'**) ; 125,8 (**C7**) ; 122,4 (**C4**) ; 116,1 (**C2, C2'**) ; 114,3 (**C9, C9'**) ; 105,2 (**C6**) ; 55,4 (**C11**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 261,1 [M+H]⁺.

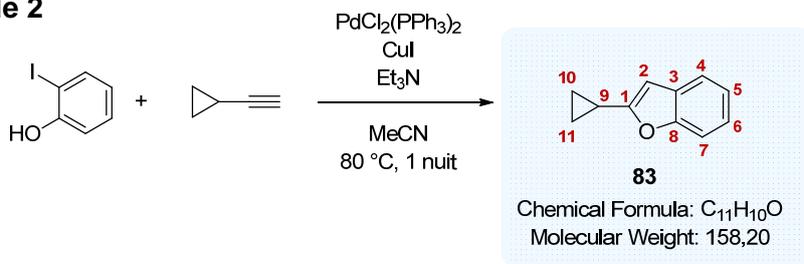
2-cyclopropylbenzofurane **83**

▪ Protocole 1



Protocole B (avec chauffage classique à 130 °C pendant une nuit) appliqué à 0,250 g d'alcyne **85**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 95:5 (v/v)) pour donner le benzofurane **83** (0,272 g, 70 %) sous la forme d'une huile incolore.

▪ Protocole 2



Protocole C appliqué à 0,088 g de 2-iodophénol. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : pentane) pour donner le benzofurane **83** (0,088 g, 88 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,48 (m, 1H, **H4**) ; 7,49 (m, 1H, **H7**) ; 7,20 (td, 1H, **H6**, *J* = 7,2 ; 1,8 Hz) ; 7,16 (td, 1H, **H5**, *J* = 7,2 ; 1,8 Hz) ; 6,48 (s, 1H, **H2**) ; 2,10 (m, 1H, **H9**) ; 1,05-0,90 (m, 4H, **H10**, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 161,5 (**C1**) ; 155,2 (**C8**) ; 130,1 (**C3**) ; 123,8 (**C6**) ; 123,4 (**C5**) ; 120,9 (**C4**) ; 111,2 (**C7**) ; 101,0 (**C2**) ; 9,81 (**C9**) ; 7,62 (**C10**, **C11**).

SM (MALDI) : *m/z* 158,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₁H₁₀O⁺ [M]⁺ : 158,0732, trouvée : 158,0723.

IR :

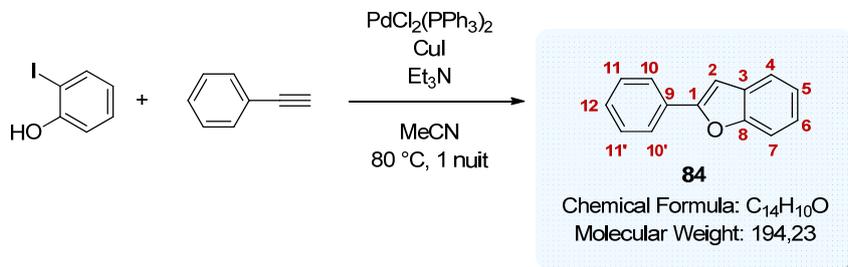
ν (cm⁻¹) : 1604 (C=C_{aromatique}), 1455 (C=C_{aromatique}), 1252 (C-O-C str), 1176 (C-O-C str), 1043 (C-O-C str), 1025 (C-O-C str), 947 (C=C_{aromatique} δ), 784 (C=C_{aromatique} δ), 745 (C=C_{aromatique} δ).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,62 min, 100 %.

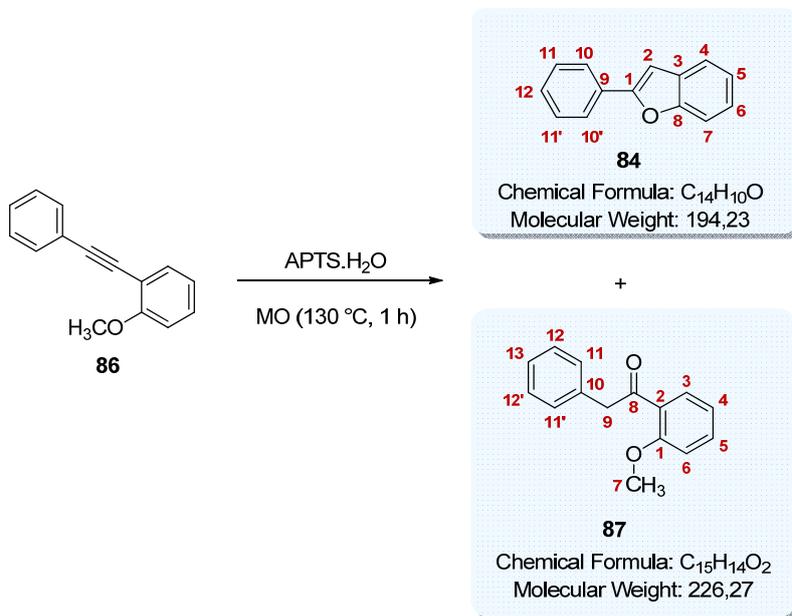
2-phénylbenzofurane **84**
 1-(2-méthoxyphényl)-2-phényléthanone **87**

▪ Protocole 1



Protocole C appliqué à 0,100 g de l'iodophénol. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : pentane) pour donner le benzofurane **84** (0,062 g, 70 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

▪ Protocole 2



Protocole B appliqué à 0,180 g de l'alcyne **86**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : heptane) pour donner le benzofurane **84** (0,050 g, 30 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc et le composé **87** (0,072 g, 37 %) sous la forme d'une huile incolore.

2-phénylbenzofurane 84

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,94 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,64 (dd, 1H, **H4**, $J = 7,5 ; 1,5$ Hz) ; 7,57 (dd, 1H, **H7**, $J = 7,5 ; 1,5$ Hz) ; 7,50 (td, 2H, **H11, H11'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,40 (t, 1H, **H12**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,31 (td, 1H, **H6**, $J = 7,5 ; 1,5$ Hz), 7,29 (s, 1H, **H2**) ; 7,25 (td, 1H, **H5**, $J = 7,5 ; 1,5$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 156,7 (**C1**) ; 155,7 (**C8**) ; 131,3 (**C9**) ; 130,2 (**C3**) ; 129,8 (**C11, C11'**) ; 129,6 (**C12**) ; 125,6 (**C10, C10'**) ; 125,4 (**C6**) ; 124,0 (**C5**) ; 122,0 (**C4**) ; 111,9 (**C7**) ; 102,5 (**C2**).

SM (MALDI) : m/z 194,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₄H₁₀O⁺ [M]⁺ : 194,0732, trouvée : 194,0729.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1456 (**C=C_{aromatique}**), 1259 (**C-O-C str**), 1208 (**C-O-C str**), 1170 (**C-O-C str**), 1020 (**C-O-C str**), 919 (**C=C_{aromatique} δ**), 806 (**C=C_{aromatique} δ**), 740 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 120 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,16 min, 100 %.

2-(2-méthoxyphényl)-1-phényléthanone 87

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,58 (dd, 1H, **H3**, $J = 7,8 ; 1,8$ Hz) ; 7,35 (m, 1H, **H5**) ; 7,23-7,13 (m, 5H, **H11, H11', H12, H12', H13**) ; 6,88 (td, 1H, **H4**, $J = 7,8 ; 0,9$ Hz) ; 6,87 (dd, 1H, **H6**, $J = 7,8 ; 0,9$ Hz) ; 4,21 (s, 2H, **H9**), 3,80 (s, 3H, **H7**).

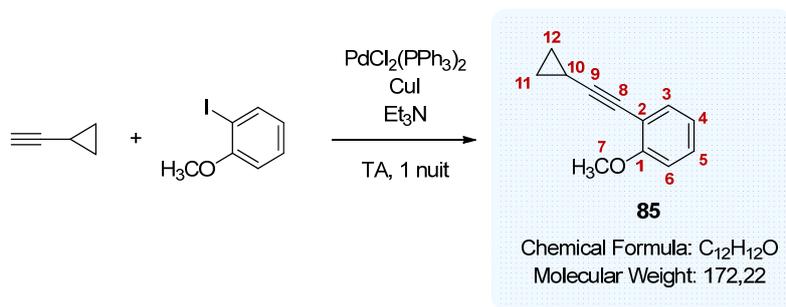
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 200,2 (**C8**) ; 158,5 (**C1**) ; 135,3 (**C10**) ; 133,6 (**C5**) ; 130,7 (**C3**) ; 129,8 (**C11, C11'**) ; 128,4 (**C12, C12'**) ; 128,2 (**C2**) ; 126,6 (**C13**) ; 120,8 (**C4**) ; 111,6 (**C6**) ; 55,5 (**C7**) ; 50,2 (**C9**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 227,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₅H₁₅O₂⁺ [M+H]⁺ : 227,1072, trouvée : 227,1072.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁴¹

1-(cyclopropyléthynyl)-2-méthoxybenzène **85**

Protocole A appliqué à 3,2 ml de 2-iodoanisole. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 98:2 (v/v)) pour donner l'alcyne **85** (4,00 g, 94 %) sous la forme d'une huile ambrée.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,35 (dd, 1H, **H3**, $J = 7,5 ; 1,8$ Hz) ; 7,22 (td, 1H, **H5**, $J = 7,5 ; 1,8$ Hz) ; 6,86 (td, 1H, **H4**, $J = 7,5 ; 1,8$ Hz) ; 6,83 (dd, 1H, **H6**, $J = 7,5 ; 1,8$ Hz) ; 3,83 (s, 3H, **H7**) ; 1,56-1,47 (m, 1H, **H10**) ; 0,88-0,82 (m, 4H, **H11**, **H12**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,1 (**C1**) ; 133,7 (**C3**) ; 128,9 (**C5**) ; 120,4 (**C4**) ; 113,1 (**C2**) ; 110,6 (**C6**) ; 97,6 (**C9**) ; 71,9 (**C8**) ; 55,8 (**C7**) ; 8,88 (**C11**, **C12**) ; 0,63 (**C10**).

SM (MALDI) : m/z 172,1 [M]⁺.

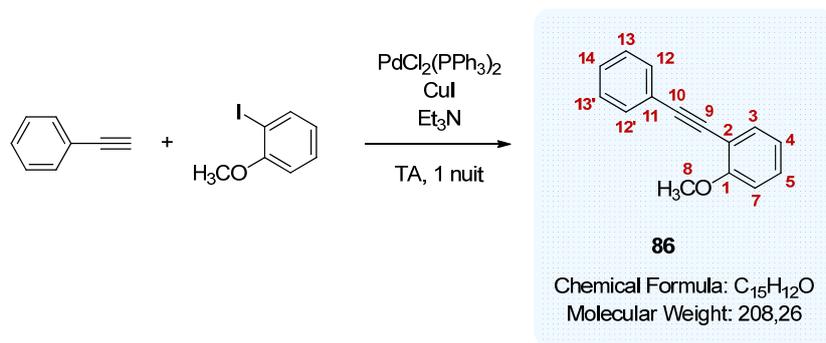
Haute résolution calculée pour C₁₂H₁₃O⁺ [M+H]⁺ : 173,0961, trouvée : 173,0957.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1604 (C=C_{aromatique}), 1508 (C=C_{aromatique}), 1288 (C-O-C str), 1279 (C-O-C str), 1244 (C-O-C str), 1184 (C-O-C str), 1107 (C-O-C str), 1023 (C-O-C str), 829 (C=C_{aromatique} δ), 751 (C=C_{aromatique} δ).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,20 min, 100 %.

1-méthoxy-2-(phényléthynyl)benzène **86**

Protocole A appliqué à 4,1 ml de 2-iodoanisole. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 97:3 (v/v)) pour donner l'alcyne **86** (4,69 g, 71 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,61-7,58 (m, 2H, **H12**, **H12'**) ; 7,53 (dd, 1H, **H3**, $J = 7,5 ; 1,8$ Hz) ; 7,38-7,29 (m, 4H, **H5**, **H13**, **H13'**, **H14**) ; 6,96 (t, 1H, **H4**, $J = 7,5$ Hz) ; 6,92 (d, 1H, **H7**, $J = 7,5$ Hz) ; 3,93 (s, 3H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,0 (**C1**) ; 133,7 (**C3**) ; 131,8 (**C12**, **C12'**) ; 129,9 (**C5**) ; 128,3 (**C13**, **C13'**) ; 128,2 (**C14**) ; 123,7 (**C11**) ; 120,6 (**C4**) ; 112,6 (**C2**) ; 110,8 (**C7**) ; 93,5 (**C10**) ; 85,9 (**C9**) ; 55,9 (**C8**).

SM (MALDI) : m/z 208,1 [M]⁺.

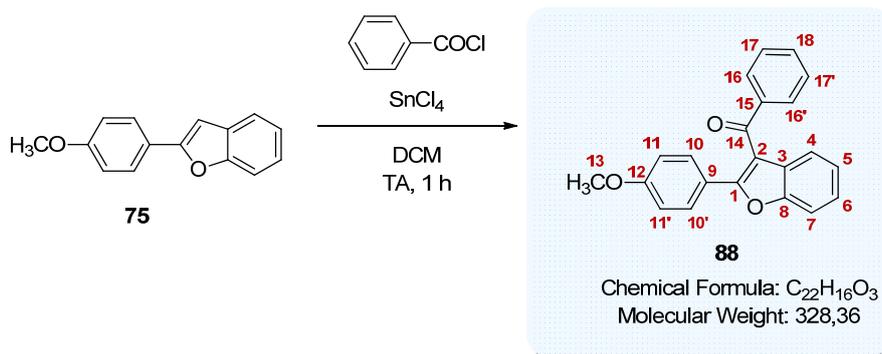
Haute résolution calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}^+$ [M]⁺ : 208,0888, trouvée : 208,0879.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1593 (**C=C_{aromatique}**), 1497 (**C=C_{aromatique}**), 1484 (**C=C_{aromatique}**), 1275 (**C-O-C str**), 1244 (**C-O-C str**), 1106 (**C-O-C str**), 1023 (**C-O-C str**), 750 (**C=C_{aromatique} δ**), 689 (**C=C_{aromatique} δ**).

UPLC :

Méthode ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) : TA, 4,81 min, 100 %.

(2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(phényl)méthanone **88**

Protocole D appliqué à 0,139 g du benzofurane **75**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 95:5 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **88** (0,174 g, 86 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,83 (d, 2H, **H16, H16'**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,65 (d, 3H, **H10, H10', H4**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,55 (t, 1H, **H18**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,54 (d, 1H, **H7**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,43-7,37 (m, 3H, **H6, H17, H17'**) ; 7,29 (t, 1H, **H5**, $J = 8,7$ Hz) ; 6,90 (d, 2H, **H11, H11'**, $J = 8,7$ Hz) ; 3,80 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 192,4 (**C14**) ; 162,0 (**C12**) ; 158,8 (**C1**) ; 154,5 (**C8**) ; 139,1 (**C15**) ; 133,9 (**C18**) ; 130,9 (**C10, C10'**) ; 130,4 (**C16, C16'**) ; 129,5 (**C2**) ; 129,4 (**C17, C17'**) ; 126,0 (**C6**) ; 124,7 (**C5**) ; 122,7 (**C9**) ; 121,9 (**C7**) ; 115,7 (**C4**) ; 114,8 (**C11, C11'**) ; 112,0 (**C3**) ; 55,8 (**C13**).

SM (MALDI) : m/z 328,1 [$\text{M}]^+$.

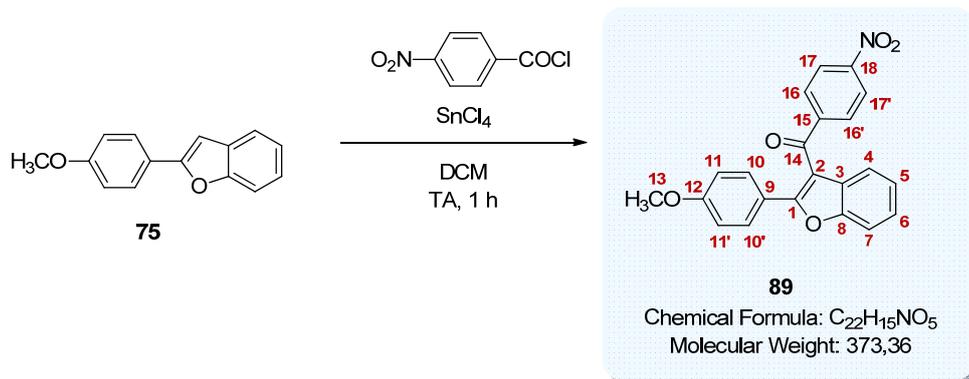
Haute résolution calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3^+$ [$\text{M}]^+$: 328,1099, trouvée : 328,1089.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1724 (**C=O**), 1608 (**C=C_{aromatique}**), 1504 (**C=C_{aromatique}**), 1253 (**C-O-C str**), 1234 (**C-O-C str**), 1176 (**C-O-C str**), 1027 (**C-O-C str**), 884 (**C=C_{aromatique} δ**), 833 (**C=C_{aromatique} δ**), 748 (**C=C_{aromatique} δ**).

UPLC :

Méthode ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) : TA, 5,30 min, 100 %.

(2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(4-nitrophényl)méthanone **89**

Protocole D appliqué à 0,133 g du benzofurane **75**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 95:5 (v/v)) puis par plaque préparative (éluant : toluène) pour donner le benzofurane acylé **89** (0,060 g, 27 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,18 (d, 2H, **H17, H17'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,98 (d, 2H, **H16, H16'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,73 (d, 1H, **H4**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,67 (d, 1H, **H7**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,59 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,44 (t, 1H, **H6**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,35 (t, 1H, **H5**, $J = 8,1$ Hz) ; 6,88 (d, 2H, **H11, H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 3,78 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 190,9 (**C14**) ; 162,4 (**C12**) ; 161,2 (**C1**) ; 154,7 (**C8**) ; 150,8 (**C18**) ; 144,4 (**C15**) ; 131,7 (**C10, C10'**) ; 131,5 (**C16, C16'**) ; 128,9 (**C2**) ; 126,4 (**C3**) ; 125,1 (**C5**) ; 124,2 (**C17, C17'**) ; 122,3 (**C9**) ; 122,2 (**C4**) ; 115,4 (**C3**) ; 114,8 (**C11, C11'**) ; 112,1 (**C7**) ; 55,8 (**C13**).

SM (MALDI) : m/z 373,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ ⁺ [M]⁺ : 373,0950, trouvée : 373,0945.

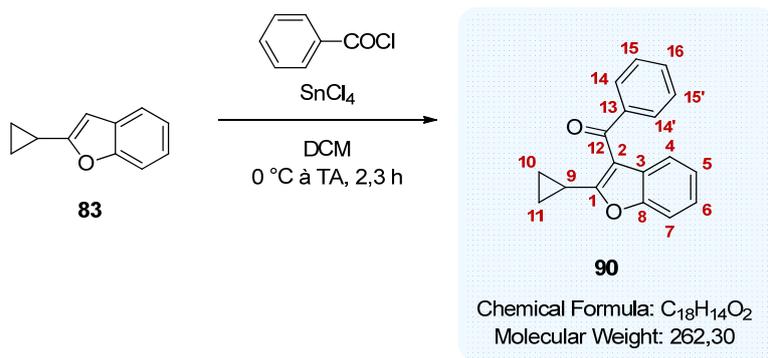
IR :

ν (cm⁻¹) : 1638 (**C=O str**), 1602 (**C-NO₂**), 1518 (**C-NO₂**), 1342 (**C-NO₂**), 1249 (**C-O-C str**), 1176 (**C-O-C str**), 1104 (**C-O-C str**), 1071 (**C-O-C str**), 1033 (**C-O-C str**), 918 (**C=C_{aromatique} δ**), 843 (**C=C_{aromatique} δ**), 752 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 156 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,23 min, 100 %.

(2-cyclopropylbenzofuran-3-yl)(phényl)méthanone **90**

Protocole D appliqué à 0,082 g du benzofurane **83**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 95:5 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **90** (0,077 g, 53 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,87 (d, 2H, **H14, H14'**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,67 (t, 1H, **H16**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,56 (t, 2H, **H15, H15'**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,47 (dd, 2H, **H4, H7**, $J = 7,5 ; 1,2$ Hz) ; 7,29 (td, 1H, **H6**, $J = 7,5 ; 1,2$ Hz) ; 7,23 (td, 1H, **H5**, $J = 7,5 ; 1,2$ Hz) ; 2,24 (m, 1H, **H9**) ; 1,27-1,21 (m, 2H, **H10 ou H11**) ; 1,12-1,05 (m, 2H, **H10 ou H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 191,9 (**C12**) ; 166,5 (**C1**) ; 153,8 (**C8**) ; 140,8 (**C13**) ; 133,3 (**C16**) ; 129,8 (**C14, C14'**) ; 129,4 (**C15, C15'**) ; 128,4 (**C2**) ; 125,2 (**C6**) ; 124,5 (**C5**) ; 121,7 (**C4**) ; 117,1 (**C3**) ; 111,6 (**C7**) ; 11,0 (**C9**) ; 9,89 (**C10, C11**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 263,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₈H₁₅O₂⁺ [M+H]⁺ : 263,1072, trouvée : 263,1076.

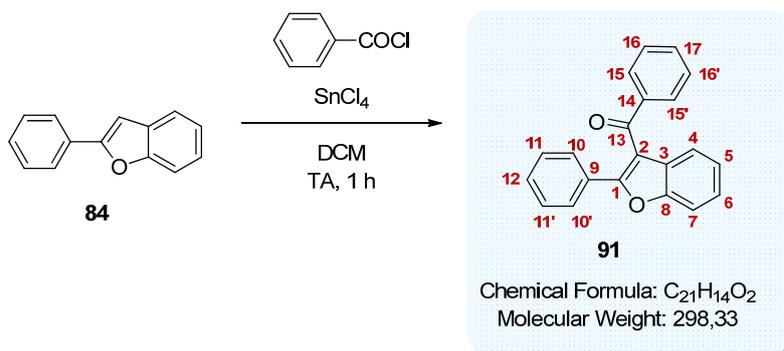
IR :

ν (cm⁻¹) : 1630 (**C=O str**), 1567 (**C=C_{aromatique}**), 1457 (**C=C_{aromatique}**), 1394 (**C=C_{aromatique}**), 1270 (**C-O-C str**), 1241 (**C-O-C str**), 1172 (**C-O-C str**), 1049 (**C-O-C str**), 1027 (**C-O-C str**), 960 (**C=C_{aromatique} δ**), 883 (**C=C_{aromatique} δ**), 750 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 112 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,06 min, 93 %.

phényl(2-phénylbenzofuran-3-yl)méthanone **91**

Protocole D appliqué à 0,040 g du benzofurane **84**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 95:5 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **91** (0,051 g, 83 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,83 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,70-7,67 (m, 3H, **H15, H15', H4**) ; 7,55 (t, 2H, **H16, H16'**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,44 (t, 1H, **H17**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,42-7,29 (m, 6H, **H5, H6, H7, H11, H11', H12**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 192,4 (**C13**) ; 158,2 (**C1**) ; 154,7 (**C8**) ; 138,9 (**C14**) ; 134,0 (**C17**) ; 130,7 (**C12**) ; 130,4 (**C15, C15'**) ; 129,4 (**C11, C11', C14, C16, C16', C9**) ; 129,3 (**C2**) ; 129,2 (**C10**) ; 126,5 (**C6**) ; 124,8 (**C5**) ; 122,1 (**C7**) ; 117,0 (**C3**) ; 112,1 (**C4**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 299,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₁H₁₅O₂⁺ [M+H]⁺ : 299,1072, trouvée : 299,1062.

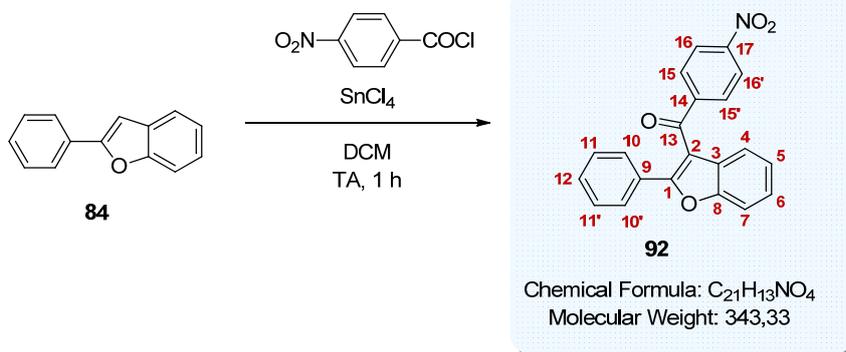
IR :

ν (cm⁻¹) : 1650 (**C=O str**), 1578 (**C=C_{aromatique}**), 1567 (**C=C_{aromatique}**), 1243 (**C-O-C str**), 1060 (**C-O-C str**), 884 (**C=C_{aromatique} δ**), 753 (**C=C_{aromatique} δ**), 696 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 95 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,34 min, 100 %.

(4-nitrophényl)(2-phénylbenzofuran-3-yl)méthanone **92**

Protocole D appliqué à 0,082 g du benzofurane **84**. Le brut obtenu est purifié par plaque préparative (éluant : toluène) pour donner le benzofurane acylé **92** (0,020 g, 13 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,17 (d, 2H, **H15**, **H15'**, *J* = 8,7 Hz) ; 8,00 (d, 2H, **H16**, **H16'**, *J* = 8,7 Hz) ; 7,77 (d, 1H, **H4**, *J* = 8,1 Hz) ; 7,72 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,1 Hz) ; 7,64 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,49 (td, 1H, **H6**, *J* = 8,1 Hz) ; 7,39 (td, 1H, **H5**, *J* = 8,1 Hz) ; 7,34 (m, 3H, **H11**, **H11'**, **H12**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 190,9 (**C13**) ; 160,8 (**C1**) ; 155,0 (**C8**) ; 150,9 (**C17**) ; 144,2 (**C14**) ; 131,5 (**C16**, **C16'**) ; 131,2 (**C11**, **C11'**) ; 130,0 (**C10**, **C10'**) ; 129,8 (**C9**) ; 129,3 (**C12**) ; 128,7 (**C2**) ; 128,0 (**C3**) ; 126,8 (**C6**) ; 125,2 (**C5**) ; 124,2 (**C15**, **C15'**) ; 122,4 (**C4**) ; 112,2 (**C7**).

SM (Maldi, THF) : *m/z* 343,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₁H₁₃NO₄⁺ [M]⁺ : 343,0845, trouvée : 343,0845.

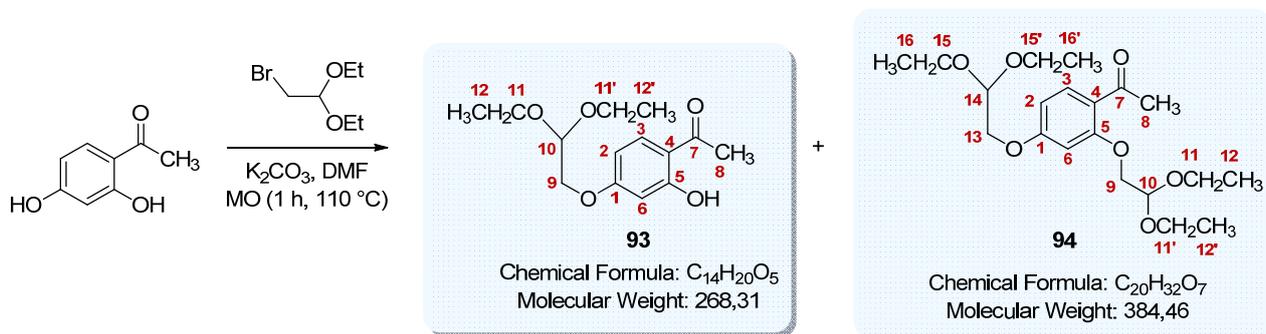
IR :

ν (cm⁻¹) : 1640 (**C=O str**), 1603 (**C-NO₂**), 1521 (**C-NO₂**), 1346 (**C-NO₂**), 1070 (**C-O-C str**), 916 (**C=C_{aromatique} δ**), 847 (**C=C_{aromatique} δ**), 750 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 134 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,26 min, 100 %.

1-(4-(2,2-diéthoxyéthoxy)-2-hydroxyphényl) éthanone **93**1-(2,4-bis(2,2-diéthoxyéthoxy)phényl)éthanone **94**

À une solution de 2,4-dihydroxyacétophénone (0,050 g, 0,33 mmol, 1 éq.) dans le diméthylformamide anhydre (0,5 ml), est ajouté du K_2CO_3 sec (0,055 g, 0,39 mmol, 1,2 éq.) et le 2-bromo-1,1-diéthoxyéthane (0,099 ml, 0,66 mmol, 2 éq.). Le mélange réactionnel est agité à 110 °C sous irradiation micro-ondes (appareil Discover CEM) pendant une heure.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange est ensuite extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées quatre fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner l'acétal **93** (0,055 g, 62 %) et le diacétal **94** (0,019 g, 15 %) sous la forme de deux huiles incolores.

1-(4-(2,2-diéthoxyéthoxy)-2-hydroxyphényl) éthanone **93****RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) :**

δ (ppm) : 12,7 (s, 1H, OH) ; 7,62 (d, 1H, **H3**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,48-6,41 (m, 2H, **H6**, **H2**) ; 4,82 (t, 1H, **H10**, $J = 5,1$ Hz) ; 4,02 (d, 2H, **H9**, $J = 5,1$ Hz) ; 3,78-3,59 (m, 4H, **H11**, **H11'**) ; 2,54 (s, 3H, **H8**) ; 1,24 (t, 6H, **H12**, **H12'**).

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

δ (ppm) : 202,9 (**C7**) ; 165,4 (**C5**) ; 165,3 (**C1**) ; 132,6 (**C3**) ; 114,5 (**C4**) ; 108,1 (**C2**) ; 102,1 (**C6**) ; 100,4 (**C10**) ; 69,0 (**C9**) ; 63,1 (**C11**, **C11'**) ; 26,5 (**C8**) ; 15,6 (**C12**, **C12'**).

SM (ESI $^+$, MeOH + CH_2Cl_2) : m/z 269,1 [M+H] $^+$.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁴³

1-(2,4-bis(2,2-diéthoxyéthoxy)phényl)éthanone **94****RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) :**

δ (ppm) : 7,81 (d, 1H, **H3**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,53 (dd, 1H, **H2**, $J = 9,0 ; 2,0$ Hz) ; 6,47 (d, 1H, **H6**, $J = 2,0$ Hz) ; 4,90 (t, 1H, **H10** ou **H14**, $J = 5,0$ Hz) ; 4,82 (t, 1H, **H10** ou **H14**, $J = 5,0$ Hz) ; 4,04 (d, 2H, **H9** ou **H13**, $J = 5,0$ Hz) ; 4,03 (d, 2H, **H9** ou **H13**, $J = 5,0$ Hz) ; 3,79-3,73 (m, 4H, **H11**, **H11'** ou **H15**, **H15'**) ; 3,66-

3,60 (m, 4H, **H11, H11' ou H15, H15'**) ; 2,61 (s, 3H, **H8**) ; 1,24 (t, 12H, **H12, H12', H16, H16'**, $J = 7,5$ Hz) .

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

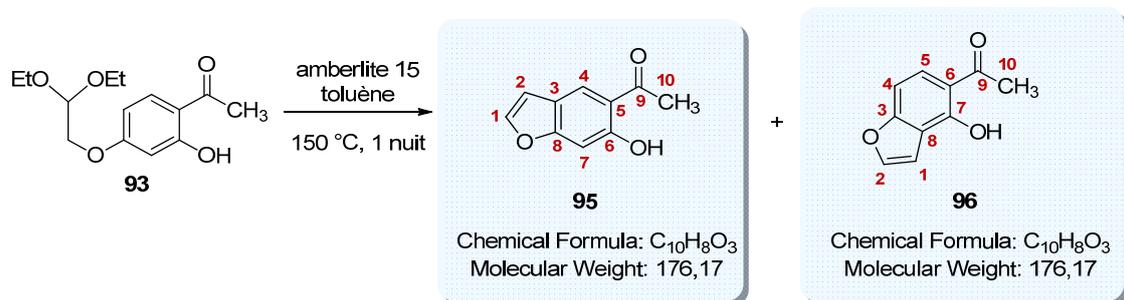
δ (ppm) : 197,9 (**C7**) ; 163,5 (**C1**) ; 159,9 (**C5**) ; 132,7 (**C3**) ; 121,4 (**C4**) ; 106,4 (**C2**) ; 100,3 (**C10 ou C14**) ; 100,1 (**C10 ou C14**) ; 99,5 (**C6**) ; 68,6 (**C9 ou C13**) ; 68,5 (**C9 ou C13**) ; 62,8 (**C11, C11' ou C15, C15'**) ; 62,5 (**C11, C11' ou C15, C15'**) ; 32,1 (**C8**) ; 15,3 (**C12, C12', C16, C16'**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 385,2 [M + H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₀H₃₃O₇⁺ [M + H]⁺ : 385,2226, trouvée : 385,2259.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1665 (**C=O str**), 1598 (**C=C_{aromatique}**), 1575 (**C=C_{aromatique}**), 1434, 1263 (**C-O-C str**), 1196 (**C-O-C str**), 1127 (**C-O-C str**), 1064 (**C-O-C str**), 966 (**C=C_{aromatique} δ**), 855 (**C=C_{aromatique} δ**).

1-(4-(2,2-diéthoxyéthoxy)-2-hydroxyphényl) éthanone **95**1-(4-hydroxybenzofuran-5-yl)éthanone **96**

Le diéthyl acétal **93** (3,00 g, 11,2 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans le toluène anhydre (7,5 ml). De l'amberlite 15 (0,362 g) est ajouté au milieu. Un piège de Dean-Starck est monté sur le ballon et le mélange réactionnel est agité à 150 °C pendant une nuit.

Une fois refroidi, le mélange est filtré sur Célite[®] et rincé avec du toluène. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner deux produits : le benzofurane **95** désiré (0,638 g, 32 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune clair et son isomère **96** (0,453 g, 23 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

1-(4-(2,2-diéthoxyéthoxy)-2-hydroxyphényl) éthanone **95****RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :**

δ (ppm) : 12,3 (s, 1H, **OH**) ; 7,81 (s, 1H, **H4**) ; 7,41 (d, 1H, **H1**, *J* = 2,1 Hz) ; 6,87 (s, 1H, **H7**) ; 6,57 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,1 Hz) ; 2,52 (s, 3H, **H10**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 204,3 (**C9**) ; 161,2 (**C8**) ; 159,7 (**C6**) ; 145,9 (**C1**) ; 124,2 (**C4**) ; 120,3 (**C3**) ; 117,2 (**C5**) ; 106,8 (**C2**) ; 99,9 (**C7**) ; 26,9 (**C10**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 177,1 [M+H]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁴³

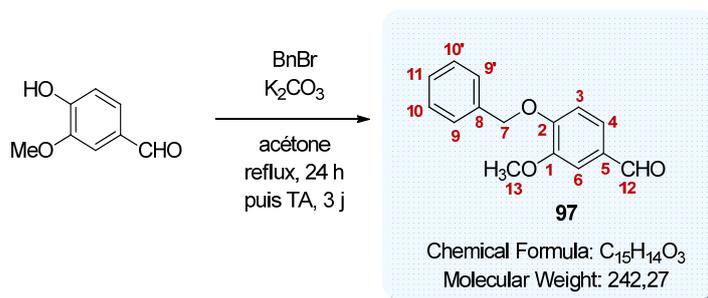
1-(4-hydroxybenzofuran-5-yl)éthanone **96****RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :**

δ (ppm) : 13,3 (s, 1H, **OH**) ; 7,64 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,7 Hz) ; 7,56 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,1 Hz) ; 7,03 (d, 1H, **H4**, *J* = 8,7 Hz) ; 6,99 (d, 1H, **H1**, *J* = 2,1 Hz) ; 2,65 (s, 3H, **H10**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 204,3 (**C9**) ; 159,9 (**C3**) ; 159,0 (**C7**) ; 144,6 (**C2**) ; 127,1 (**C5**) ; 117,6 (**C8**) ; 114,4 (**C6**) ; 105,1 (**C1**) ; 103,9 (**C4**) ; 27,0 (**C10**).

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁴³

4-(benzyloxy)-3-méthoxybenzaldéhyde **97**

À une solution de vanilline (2,00 g, 13,1 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (30 ml), sont ajoutés le bromure de benzyle (1,56 ml, 13,1 mmol, 1 éq.) et K₂CO₃ (0,908 g, 6,57 mmol, 0,5 éq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 24 heures et à température ambiante pendant 3 jours.

50 ml d'eau sont ensuite ajoutés au milieu qui est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 40 minutes) pour donner le composé **97** (2,92 g, 92 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 9,84 (s, 1H, CHO) ; 7,44 (d, 2H, **H9**, **H9'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,43 (s, 1H, **H6**) ; 7,40-7,37 (m, 3H, **H10**, **H10'**, **H4**) ; 7,33 (m, 1H, **H11**) ; 6,99 (d, 1H, **H3**, *J* = 8,0 Hz) ; 5,25 (s, 2H, **H7**) ; 3,95 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

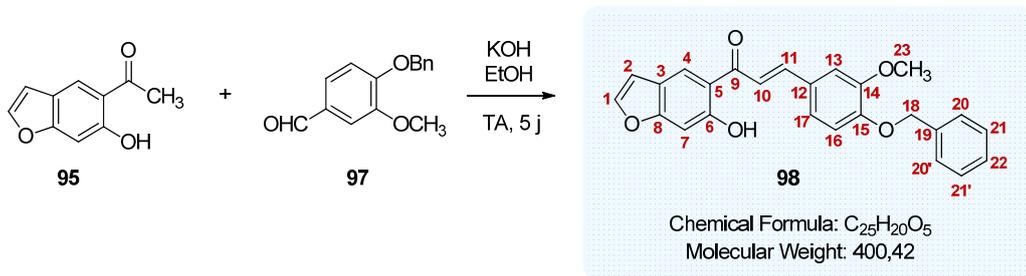
δ (ppm) : 191,2 (**C12**) ; 153,9 (**C2**) ; 150,4 (**C1**) ; 136,4 (**C8**) ; 130,6 (**C5**) ; 129,1 (**C10**, **C10'**) ; 128,5 (**C11**) ; 127,5 (**C9**, **C9'**) ; 126,9 (**C4**) ; 112,7 (**C3**) ; 109,7 (**C6**) ; 71,2 (**C7**) ; 56,4 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 243,1 [M+H]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰³

²⁰³ Chouhan, M.; Sharma, R.; Nair, V. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5672-5675.

**(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)
-1-(6-hydroxybenzofuran-5-yl)prop-2-èn-1-one** 98



À une solution du benzofurane **95** (0,200 g, 1,14 mmol, 1 éq.) et de l'aldéhyde **97** (0,275 g, 1,14 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (14 ml), est ajouté de l'hydroxyde de potassium (0,446 g, 7,95 mmol, 7 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 jours.

La réaction est ensuite arrêtée avec de l'eau glacée. La solution est acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et le milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau (2 x 10 ml), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **98** (0,317 g, 70 %) sous la forme d'un solide amorphe orange.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,1 (s, 1H, OH) ; 8,18 (s, 1H, **H4**) ; 7,89 (d, 1H, **H11**, *J* = 15,3 Hz) ; 7,57 (d, 1H, **H10**, *J* = 15,3 Hz) ; 7,57 (d, 1H, **H1**, *J* = 2,4 Hz) ; 7,47-7,33 (m, 5H, **H20**, **H20'**, **H21**, **H21'**, **H22**) ; 7,23 (m, 2H, **H13**, **H17**) ; 7,09 (s, 1H, **H7**) ; 6,94 (d, 1H, **H16**, *J* = 8,7 Hz) ; 6,76 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,4 Hz) ; 5,23 (s, 2H, **H18**) ; 3,99 (s, 3H, **H23**).

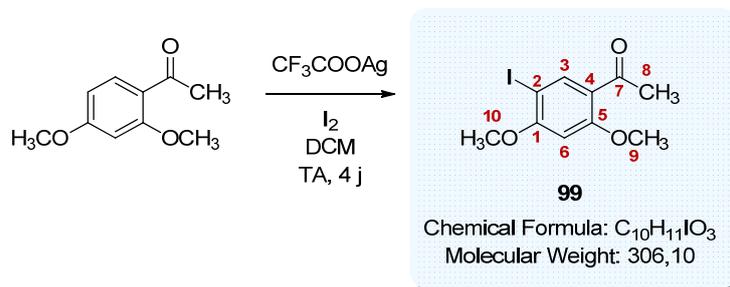
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 193,7 (**C9**) ; 162,5 (**C8**) ; 159,8 (**C6**) ; 151,2 (**C16**) ; 150,2 (**C15**) ; 145,9 (**C1**) ; 145,7 (**C11**) ; 136,8 (**C19**) ; 129,0 (**C21**, **C21'**) ; 128,4 (**C22**) ; 127,6 (**C20**, **C20'**) ; 126,9 (**C12**) ; 123,5 (**C13**) ; 123,1 (**C4**) ; 120,4 (**C5**) ; 118,6 (**C10**) ; 117,7 (**C3**) ; 113,8 (**C14**) ; 111,3 (**C17**) ; 107,0 (**C2**) ; 100,3 (**C7**) ; 71,2 (**C18**) ; 56,5 (**C23**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 401,1 [M+H]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰⁴

²⁰⁴ Ranga Rao, R.; Tiwari, A.; Prabhakar Reddy, P.; Suresh Babu, K.; Suresh, G.; Ali, A. Z.; Madhusudana, K.; Agawane, S.; Badrinarayan, P.; Narahari Sastry, G.; Madhusudana Rao, J. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 760-774.

5'-iodo-2',4'-diméthoxyacétophénone **99**

Le trifluoroacétate d'argent (4,90 g, 22,2 mmol, 1 éq.) est ajouté à une solution de 2,4'-diméthoxyacétophénone (4,00 g, 22,2 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (12 ml). Du diiode (6,76 g, 26,6 mmol, 1,2 éq.), préalablement solubilisé dans du dichlorométhane (48 ml), est additionnée goutte-à-goutte au milieu.

Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 jours avant d'être filtré sur Célite® et lavé avec du dichlorométhane. Le filtrat est lavé deux fois avec une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 40 minutes) pour donner le composé iodé **87** (5,91 g, 87 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 8,24 (s, 1H, **H3**) ; 6,39 (s, 1H, **H6**) ; 3,95 (s, 3H, **H9 ou H10**) ; 3,94 (s, 3H, **H9 ou H10**) ; 2,56 (s, 3H, **H8**).

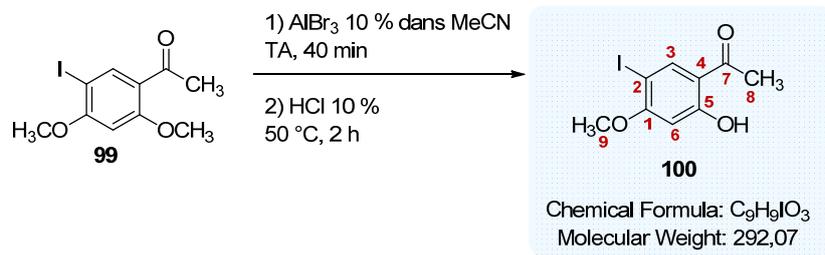
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 196,4 (**C7**) ; 162,4 (**C1**) ; 161,6 (**C5**) ; 141,4 (**C3**) ; 122,5 (**C4**) ; 95,1 (**C6**) ; 75,1 (**C2**) ; 56,7 (**C9 ou C10**) ; 55,8 (**C9 ou C10**) ; 31,8 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 307,0 [M+H]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰⁵

²⁰⁵ Vražič, D.; Jereb, M.; Laali, K.; Stavber, S. *Molecules* **2012**, *18*, 74-96.

2'-hydroxy-5'-iodo-4'-méthoxyacétophénone **100**

Le composé **99** (2,98 g, 9,74 mmol, 1 éq.) est ajouté à une solution de tribromure d'aluminium (6,49 g, 24,3 mmol, 2,5 éq.) dans l'acétonitrile (68 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 40 minutes. Une solution d'acide chlorhydrique à 10 % dans l'acétonitrile (49 ml) est ensuite ajoutée au milieu. La solution de couleur pourpre vire alors au noir.

Le mélange réactionnel est agité à 50 °C pendant 2,5 heures avant d'être filtré sur Célite® et lavé avec de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé **100** (1,94 g, 68 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,7 (s, 1H, **OH**) ; 8,07 (s, 1H, **H3**) ; 6,41 (s, 1H, **H6**) ; 3,91 (s, 3H, **H9**) ; 2,56 (s, 3H, **H8**).

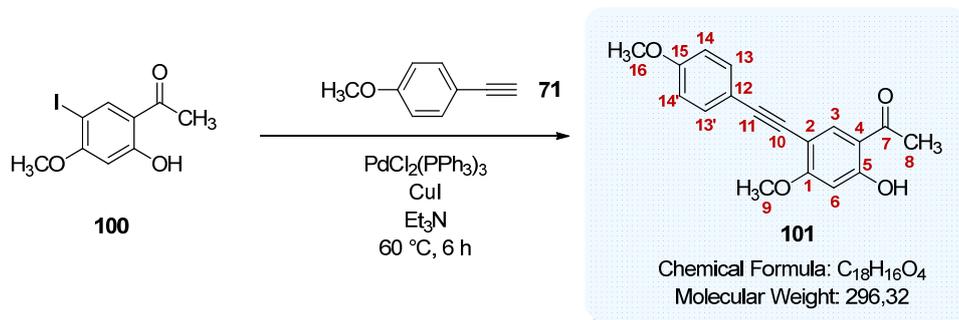
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 201,9 (**C7**) ; 165,5 (**C5**) ; 164,0 (**C1**) ; 141,3 (**C3**) ; 116,1 (**C4**) ; 100,1 (**C6**) ; 73,3 (**C2**) ; 56,9 (**C9**) ; 26,4 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : 293,0 [M+H]⁺.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰⁶

²⁰⁶ Boonsri, S.; Gunawan, C.; Krenske, E. H.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6010-6021.

2'-hydroxy-4-méthoxy-5-(4-méthoxyphényl)éthynyl)acétophénone **101**

Le composé **100** (1,00 g, 3,42 mmol, 1 éq.), PdCl₂PPh₃ (0,048 g, 0,069 mmol, 2 mol%) et CuI (0,026 g, 0,137 mmol, 4 mol%) sont solubilisés sous argon dans de la triéthylamine (11 ml) préalablement dégazée avec de l'argon pendant une heure. Le 4-éthynylanisole **71** (0,543 g, 4,11 mmol, 1,2 éq.) est ensuite ajouté au milieu à température ambiante.

Le mélange réactionnel est agité à 60 °C pendant 6 heures avant d'être concentré sous pression réduite. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée au milieu qui est ensuite extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner l'alcyne **101** (1,01 g, 99 %) sous la forme d'un solide amorphe légèrement jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,9 (s, 1H, OH) ; 7,85 (s, 1H, H₃) ; 7,48 (d, 2H, H₁₃, H_{13'}, J = 9,0 Hz) ; 6,87 (d, 2H, H₁₄, H_{14'}, J = 9,0 Hz) ; 6,42 (s, 1H, H₆) ; 3,93 (s, 3H, H₉) ; 3,82 (s, 3H, H₁₆) ; 2,58 (s, 3H, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 202,6 (C₇) ; 165,8 (C₁) ; 165,3 (C₅) ; 159,7 (C₁₅) ; 136,1 (C₃) ; 133,1 (C₁₃, C_{13'}) ; 115,5 (C₁₂) ; 114,1 (C₁₄, C_{14'}) ; 113,8 (C₄) ; 105,1 (C₂) ; 99,7 (C₆) ; 92,1 (C₁₁) ; 83,1 (C₁₀) ; 56,4 (C₉) ; 55,4 (C₁₆) ; 26,4 (C₈).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 297,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₈H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺ : 297,1127 ; trouvée : 297,1118.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1627 (C=O str), 1598 (C=C_{aromatique}), 1510 (C=C_{aromatique}), 1370 (C-O-C str), 1266 (C-O-C str), 1214 (C-O-C str), 1169 (C-O-C str), 1025 (C-O-C str), 1003 (C-O-C str), 830 (C=C_{aromatique} δ), 792 (C=C_{aromatique} δ).

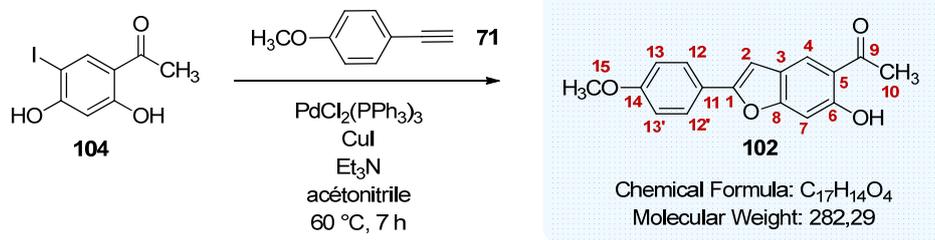
Pf : 144 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,68 min, 100 %.

1-(6-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-5-yl)éthanone **102**2-(5-acétyl-4-hydroxy-2-méthoxyphényl)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone **103**

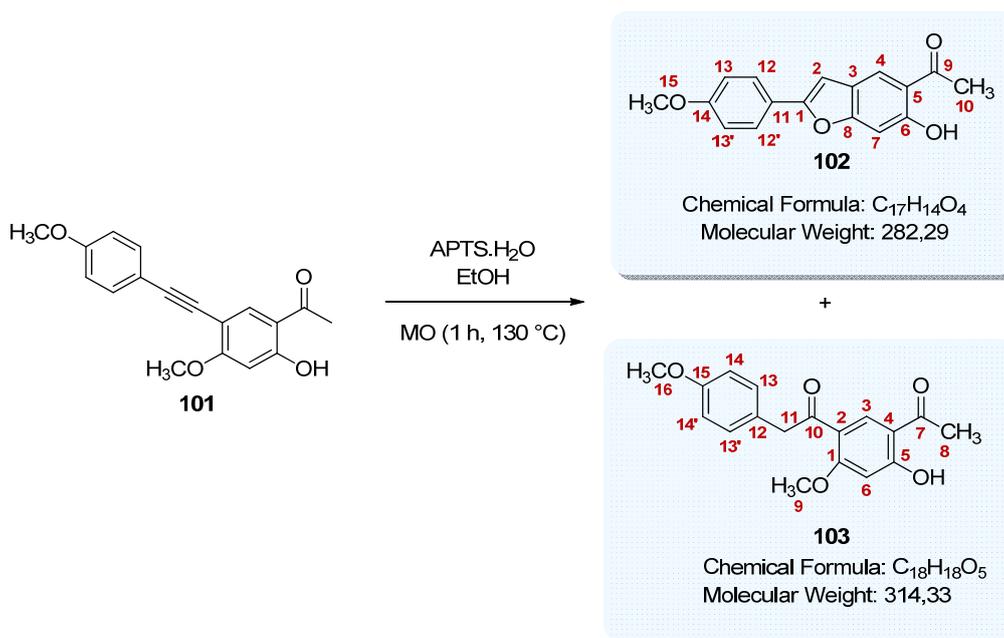
Protocole 1



Le composé **104** (0,060 g, 0,22 mmol, 1 éq.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,008 g, 0,01 mmol, 5 mol%), CuI (0,004 g, 0,02 mmol, 10 mol%), l'éthynylanisole **71** (0,086 g, 0,65 mmol, 3 éq.) et la triéthylamine (0,3 ml, 2,16 mmol, 10 éq.) dégazée avec de l'argon pendant une heure sont successivement ajoutés sous argon à une solution d'acétonitrile dégazée par trois cycles de congélation - mise sous vide - décongélation. Le mélange réactionnel est agité à 60 °C pendant 7 heures.

Après avoir refroidi la solution à température ambiante, de l'eau et une solution aqueuse saturée en NH_4Cl sont ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : toluène) pour donner le benzofurane **102** (0,034 g, 56 %) sous la forme d'un solide amorphe ambré.

- Protocole 2



L'acide *p*-toluène sulfonique (0,072 g, 0,37 mmol, 1 éq.) est ajouté à une solution de l'alcyne **101** (0,110 g, 0,37 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (2 ml). Le mélange réactionnel est agité sous irradiation micro-ondes (appareil Discover CEM) à 130 °C pendant une heure.

Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée au milieu qui est ensuite extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient toluène à toluène/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **102** désiré (0,034 g, 32 %) et un produit secondaire **103** (0,029 g, 25 %) sous la forme de deux solides amorphes jaunes.

1-(6-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-5-yl)éthanone **102**

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,49 (s, 1H, OH) ; 7,93 (s, 1H, H7) ; 7,75 (d, 2H, H12, H12', J = 8,5 Hz) ; 7,04 (s, 1H, H4) ; 6,98 (d, 2H, H13, H13', J = 8,5 Hz) ; 6,80 (s, 1H, H2) ; 3,87 (s, 3H, H15) ; 2,70 (s, 3H, H10).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 204,1 (C9) ; 161,2 (C6) ; 160,3 (C14) ; 159,7 (C1) ; 157,2 (C8) ; 126,4 (C12, C12') ; 123,1 (C13, C13') ; 122,7 (C11) ; 122,5 (C3) ; 117,1 (C5) ; 114,5 (C7) ; 99,7 (C4) ; 99,2 (C2) ; 55,5 (C15) ; 27,0 (C10).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 283,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₇H₁₅O₄⁺ [M+H]⁺ : 283,0970 ; trouvée : 283,0970.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3269 (OH), 1508 (C=C_{aromatique}), 1259 (C-O-C str), 1233 (C-O-C str), 1134 (C-O-C str), 1031 (C-O-C str), 994 (C-O-C str), 865 (C=C_{aromatique} δ), 749 (C=C_{aromatique} δ), 699 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 86 °C.

2-(5-acétyl-4-hydroxy-2-méthoxyphényl)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone **103**

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,9 (s, 1H, OH) ; 8,27 (s, 1H, H3) ; 7,12 (d, 2H, H13, H13', J = 8,5 Hz) ; 6,84 (d, 2H, H14, H14', J = 8,5 Hz) ; 6,44 (s, 1H, H6) ; 4,20 (s, 2H, H11) ; 3,96 (s, 3H, H9) ; 3,78 (s, 3H, H9) ; 2,57 (s, 3H, H8).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 203,6 (C7) ; 197,5 (C10) ; 167,9 (C5) ; 164,9 (C1) ; 158,5 (C15) ; 136,0 (C3) ; 130,6 (C13, C13') ; 127,2 (C12) ; 120,2 (C2) ; 114,0 (C14, C14', C4) ; 100,0 (C6) ; 56,1 (C9) ; 55,3 (C16) ; 49,3 (C11) ; 26,4 (C8).

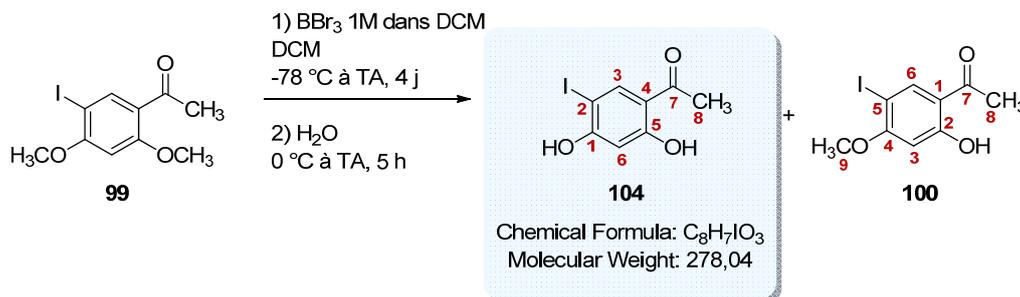
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 315,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₈H₁₉O₅⁺ [M+H]⁺ : 315,1232 ; trouvée : 315,1262.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1668 (**C=O str**), 1635 (**C=C_{aromatique}**), 1614 (**C=C_{aromatique}**), 1574 (**C=C_{aromatique}**), 1514 (**C=C_{aromatique}**), 1491, 1361, 1281 (**C-O-C str**), 1247 (**C-O-C str**), 1208 (**C-O-C str**), 1171 (**C-O-C str**), 1025 (**C-O-C str**), 826 (**C=C_{aromatique} δ**), 792 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 127 °C.

1-(2,4-dihydroxy-5-iodophényl)éthanone **104**

À une solution du composé **99** (1,00 g, 3,27 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (20 ml) à -78 °C, est ajoutée une solution de tribromure de bore 1M dans le dichlorométhane (40 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 jours.

80 ml d'eau sont ajoutés à 0 °C au milieu qui est ensuite agité pendant 5 heures à température ambiante. Le mélange est dilué avec une solution aqueuse saturée en NaCl et est extrait cinq fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient dichlorométhane à dichlorométhane/AcOEt 98:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le produit **104** désiré (0,519 g, 57 %) et le produit **100** (0,074 g, 8 %) sous la forme de deux solides amorphes blancs.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,5 (s, 1H, C5-OH) ; 8,01 (s, 1H, **H3**) ; 6,59 (s, 1H, **H6**) ; 5,78 (s, 1H, C1-OH) ; 2,56 (s, 3H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

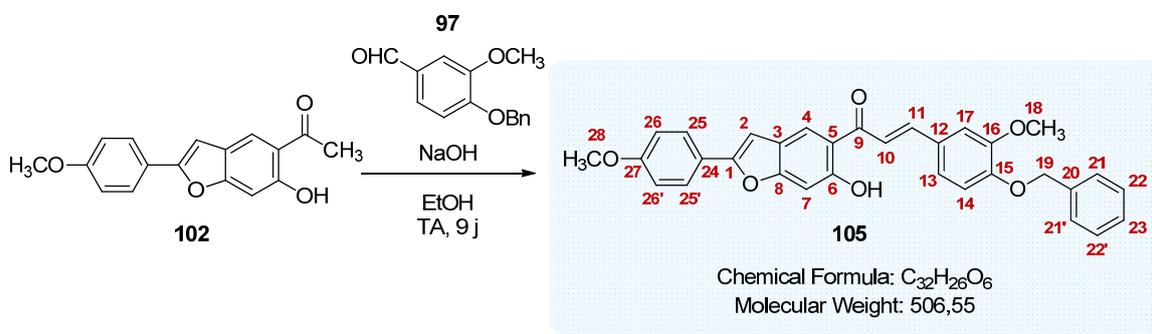
δ (ppm) : 201,9 (**C7**) ; 165,3 (**C5**) ; 161,0 (**C1**) ; 140,9 (**C3**) ; 116,9 (**C4**) ; 103,7 (**C6**) ; 73,6 (**C2**) ; 26,4 (**C8**).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 3,14 min, 100 %.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰⁷

²⁰⁷ Simon, O.; Reux, B.; La Clair, J. J.; Lear, M. J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 342-351.

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-1-(5-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)benzofuran-6-yl)prop-2-en-1-one 105

De l'hydroxyde de sodium (0,048 g, 1,20 mmol, 10 éq.) est ajouté à une solution du benzofurane **102** (0,034 g, 0,12 mmol, 1 éq.) et de l'aldéhyde **97** (0,029 g, 0,12 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (1,2 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 9 jours.

De l'eau et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutées au milieu qui est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 98:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **105** (0,023 g, 38 %, 50 % de conversion) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,2 (s, 1H, OH) ; 8,08 (s, 1H, **H4**) ; 7,87 (d, 1H, **H11**, *J* = 15,0 Hz) ; 7,74 (d, 2H, **H25**, **H25'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,56 (d, 1H, **H10**, *J* = 15,0 Hz) ; 7,46-7,31 (m, 5H, **H21**, **H21'**, **H22**, **H22'**, **H23**) ; 7,22-7,21 (m, 2H, **H13**, **H17**) ; 7,08 (s, 1H, **H7**) ; 6,97 (d, 2H, **H26**, **H26'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,93 (d, 1H, **H14**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,81 (s, 1H, **H2**) ; 5,23 (s, 2H, **H19**) ; 3,99 (s, 3H, **H18**) ; 3,86 (s, 3H, **H28**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 193,4 (**C9**) ; 162,4 (**C6**) ; 160,3 (**C27**) ; 159,7 (**C1**) ; 157,2 (**C8**) ; 151,1 (**C15**) ; 150,1 (**C16**) ; 145,4 (**C11**) ; 136,7 (**C20**) ; 128,8 (**C22**, **C22'**) ; 128,2 (**C23**) ; 127,7 (**C12**) ; 127,4 (**C21**, **C21'**) ; 126,7 (**C5**) ; 126,5 (**C25**, **C25'**) ; 123,3 (**C13**) ; 122,8 (**C24**) ; 122,5 (**C3**) ; 121,9 (**C4**) ; 118,7 (**C10**) ; 114,5 (**C26**, **C26'**) ; 113,8 (**C14**) ; 111,3 (**C17**) ; 100,0 (**C7**) ; 99,3 (**C2**) ; 71,1 (**C19**) ; 56,4 (**C18**) ; 55,6 (**C28**).

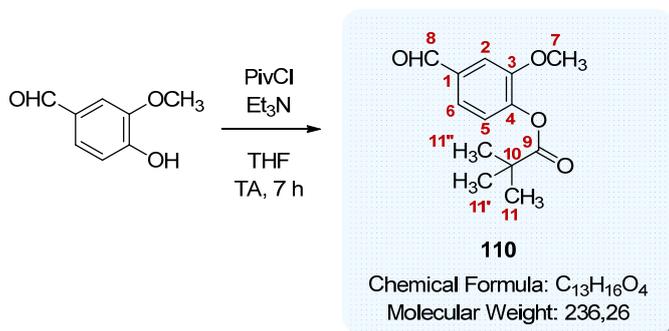
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 507,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₂H₂₇O₆⁺ [M+H]⁺ : 507,1807 ; trouvée : 507,1728.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1640 (**C=O str**), 1560 (**C=C_{aromatique}**), 1507 (**C=C_{aromatique}**), 1461, 1386, 1259 (**C-O-C str**), 1087 (**C-O-C str**), 1016 (**C-O-C str**), 794 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 184 °C.

Pivalate de 4-formyl-2-méthoxyphényle **110**

La triéthylamine (3,55 ml, 26,3 mmol, 2 éq.) et le chlorure de pivaloyle (2,43 ml, 19,7 mmol, 1,5 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution de vanilline (2,00 g, 13,1 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane (32 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 7 heures sous argon.

Une solution d'acide chlorhydrique 1N est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 40 minutes) pour donner le composé **110** (2,18 g, 70 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 9,97 (s, 1H, **CHO**) ; 7,50 (d, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,50 (s, 1H, **H2**) ; 7,21 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz) ; 3,91 (s, 3H, **H7**) ; 1,40 (s, 9H, **H11**, **H11'**, **H11''**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

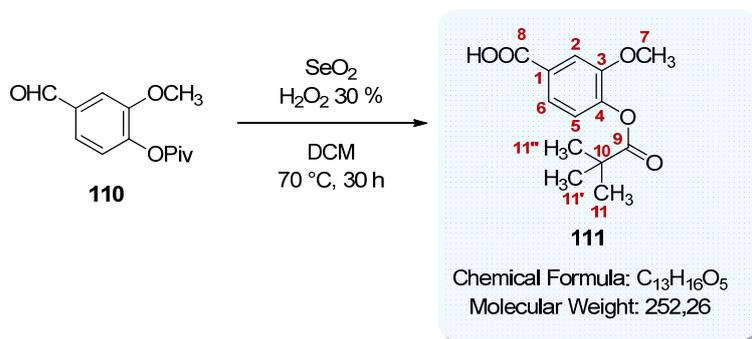
δ (ppm) : 191,3 (**C8**) ; 176,2 (**C9**) ; 152,3 (**C3**) ; 145,8 (**C4**) ; 135,2 (**C1**) ; 124,9 (**C6**) ; 123,5 (**C5**) ; 110,9 (**C2**) ; 56,2 (**C7**) ; 39,4 (**C10**) ; 27,3 (**C11**, **C11'**, **C11''**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 237,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₃H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺ : 237,1127, trouvée : 237,1120.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1748 (**C=O str**), 1689 (**C=C_{aromatique}**), 1589 (**C=C_{aromatique}**), 1509 (**C=C_{aromatique}**), 1288 (**C-O-C str**), 1263 (**C-O-C str**), 1158 (**C-O-C str**), 1105 (**C-O-C str**), 1028 (**C-O-C str**), 867 (**C=C_{aromatique} δ**), 782 (**C=C_{aromatique} δ**).

Acide 3-méthoxy-4-(pivaloyloxy)benzoïque **111**

Une solution de peroxyde d'hydrogène à 30 % (2 ml) et de dioxyde de sélénium (0,050 g, 0,450 mmol, 0,05 éq.) sont successivement ajoutés à une solution du composé **110** (2,13 g, 0,90 mmol, 1 éq.). Le mélange réactionnel est agité à 70 °C pendant 30 heures avant d'être concentré sous pression réduite.

Le résidu brut obtenu est solubilisé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 2,5 % et avec de l'acétate d'éthyle. Le mélange est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases aqueuses rassemblées sont acidifiées avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et extraites trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner l'acide **111** (2,27 g, rendement quantitatif) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,75 (d, 1H, **H6**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,69 (s, 1H, **H2**) ; 7,10 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,5 Hz) ; 3,88 (s, 3H, **H7**) ; 1,38 (s, 9H, **H11**, **H11'**, **H11''**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 176,3 (**C9**) ; 171,3 (**C8**) ; 151,4 (**C3**) ; 145,1 (**C4**) ; 127,8 (**C1**) ; 123,6 (**C6**) ; 123,0 (**C5**) ; 113,9 (**C2**) ; 56,2 (**C7**) ; 39,3 (**C10**) ; 27,3 (**C11**, **C11'**, **C11''**).

SM (ESI⁻, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 251,1 [M-H]⁻.

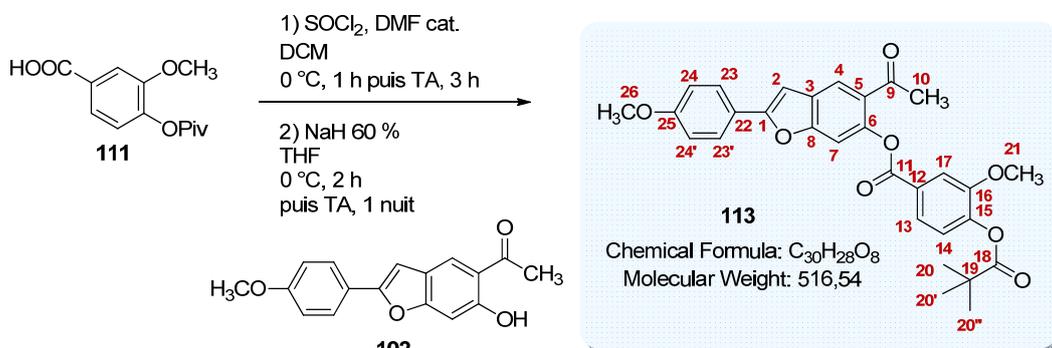
Haute résolution calculée pour C₁₃H₁₅O₅⁻ [M-H]⁻ : 251,0920, trouvée : 251,0917.

IR :

ν (cm⁻¹) : 2970 (**OH**), 1754 (**C=O str**), 1685 (**C=C_{aromatique}**), 1604 (**C=C_{aromatique}**), 1297 (**C-O-C str**), 1259 (**C-O-C str**), 1099 (**C-O-C str**), 1031 (**C-O-C str**), 893 (**C=C_{aromatique} δ**), 759 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 169 °C.

6-acetyl-2-(4-methoxyphenyl)benzofuran-5-yl 3-methoxy-4-(pivaloyloxy)benzoate **113**



Le chlorure de thionyle (0,144 ml, 1,98 mmol, 5 éq.) est ajouté goutte-à-goutte sous argon à une solution du composé **111** (0,100 g, 0,396 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (1 ml) à 0 °C. Quelques gouttes de diméthylformamide anhydre sont additionnées au milieu. Le mélange réactionnel est ensuite agité sous argon à 0 °C pendant une heure puis à température ambiante pendant 2 heures avant d'être concentré sous pression réduite et séché afin d'obtenir le chlorure d'acide **112**.

Du NaH (60 % dans l'huile) (0,014 g, 0,345 mmol, 1,5 éq.) est ajouté à 0 °C à une solution du benzofurane **102** (0,065 g, 0,230 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (1,1 ml). Après 20 minutes d'agitation sous argon à 0 °C, une solution de chlorure d'acide **112** (0,125 g, 0,460 mmol, 2 éq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (1 ml) préalablement refroidie à 0 °C est additionnée au milieu sous argon. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 2 heures puis est laissé à température ambiante pendant une nuit.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé *O*-acylé **113** (0,069 g, 58 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 8,07 (s, 1H, **H7**) ; 7,89 (d, 1H, **H13**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,81 (s, 1H, **H4**) ; 7,80 (d, 2H, **H23**, **H23'**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,36 (s, 1H, **H17**) ; 7,17 (d, 1H, **H14**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,00 (d, 2H, **H24**, **H24'**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,94 (s, 1H, **H2**) ; 3,91 (s, 3H, **H21**) ; 3,88 (s, 3H, **H26**) ; 2,60 (s, 3H, **H15**) ; 1,40 (s, 9H, **H20**, **H20'**, **H20''**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 197,4 (**C9**) ; 176,3 (**C18**) ; 165,1 (**C11**) ; 160,6 (**C25**) ; 158,7 (**C1**) ; 156,5 (**C8**) ; 151,6 (**C15**) ; 146,8 (**C6**) ; 145,2 (**C16**) ; 127,9 (**C12**) ; 127,7 (**C3**) ; 127,3 (**C5**) ; 126,8 (**C23**, **C23'**) ; 123,6 (**C13**) ; 123,2 (**C14**) ; 122,6 (**C22**, **C7**) ; 114,5 (**C24**, **C24'**) ; 114,2 (**C4**) ; 106,9 (**C17**) ; 99,7 (**C2**) ; 56,3 (**C21**) ; 55,5 (**C26**) ; 39,4 (**C19**) ; 30,0 (**C10**) ; 27,3 (**C20**, **C20'**, **C20''**).

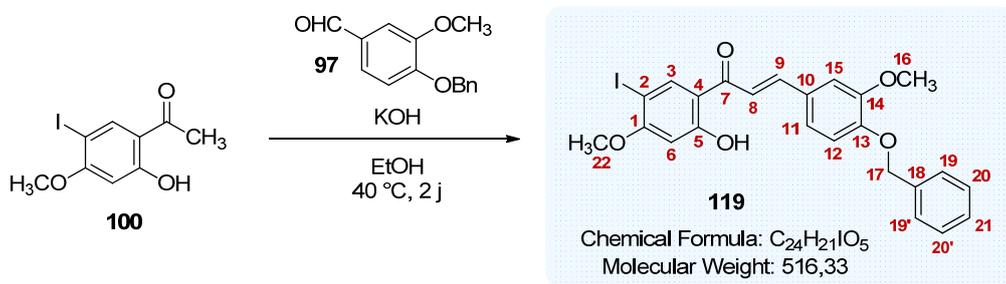
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 517,2 [M+H]⁺ ; 534,2 [M+NH₄]⁺ ; 539,2 [M+Na]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₀H₂₉O₈⁺ [M+H]⁺ : 517,1862, trouvée : 517,1871.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1737 (**C=O str**), 1685 (**C=C_{aromatique}**), 1613 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1281 (**C-O-C str**), 1257 (**C-O-C str**), 1226 (**C-O-C str**), 1171 (**C-O-C str**), 1110 (**C-O-C str**), 1072 (**C-O-C str**), 1026 (**C-O-C str**), 834 (**C=C_{aromatique} δ**), 748 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 129 °C.

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2-hydroxy-5-iodo-4-méthoxyphényl)prop-2-èn-1-one **119**

À une solution du dérivé acétophénone **100** (0,264 g, 0,904 mmol, 1 éq.) et de l'aldéhyde **97** (0,219 g, 0,904 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (10 ml), est ajouté de l'hydroxyde de potassium (0,507 g, 9,04 mmol, 10 éq.). Le mélange réactionnel est agité à 40 °C pendant 2 jours.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **119** (0,217 g, 46 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,5 (s, 1H, OH) ; 8,27 (s, 1H, **H3**) ; 7,87 (d, 1H, **H9**, *J* = 15,3 Hz) ; 7,48-7,34 (m, 6H, **H11**, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,25-7,21 (m, 2H, **H8**, **H15**) ; 6,95 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,4 Hz) ; 6,48 (s, 1H, **H6**) ; 5,25 (s, 2H, **H17**) ; 4,02 (s, 3H, **H16**) ; 3,84 (s, 3H, **H22**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 191,7 (**C7**) ; 166,9 (**C5**) ; 164,3 (**C1**) ; 151,2 (**C13**) ; 150,0 (**C14**) ; 145,8 (**C9**) ; 140,0 (**C3**) ; 136,8 (**C18**) ; 128,8 (**C19**, **C19'**) ; 128,2 (**C21**) ; 127,9 (**C10**) ; 127,4 (**C20**, **C20'**) ; 123,5 (**C8**) ; 117,6 (**C11**) ; 116,4 (**C4**) ; 113,7 (**C12**) ; 111,3 (**C15**) ; 100,5 (**C6**) ; 73,4 (**C2**) ; 71,1 (**C17**) ; 56,9 (**C22**) ; 56,4 (**C16**).

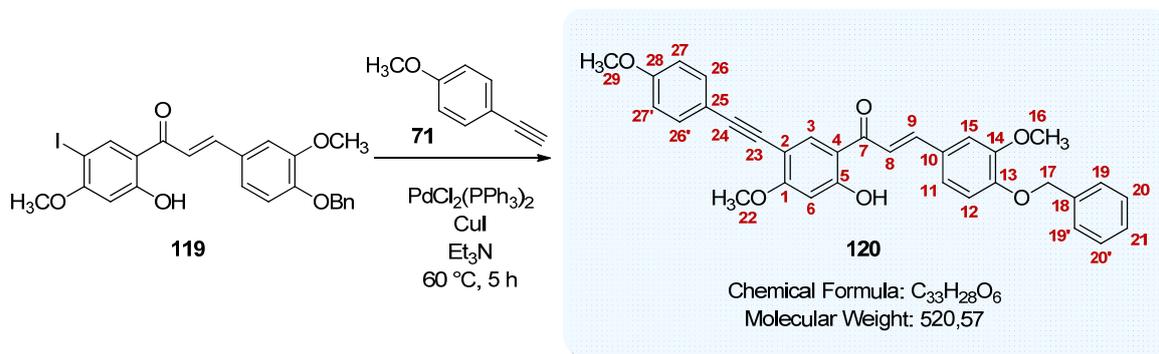
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 517,0 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₄H₂₂IO₅⁺ [M+H]⁺ : 517,0512, trouvée : 517,0534.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1630 (**C=O str**), 1559 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1259 (**C-O-C str**), 1236 (**C-O-C str**), 1207 (**C-O-C str**), 1046 (**C-O-C str**), 1025 (**C-O-C str**), 850 (**C=C_{aromatique} δ**), 838 (**C=C_{aromatique} δ**), 733 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 180 °C.

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2-hydroxy-4-méthoxy-5-((4-méthoxyphényl)éthynyl)phényl)prop-2-èn-1-one **120**

À une solution de la chalcone **119** (0,100 g, 0,194 mmol, 1 éq.) dans la triéthylamine (1 ml) préalablement dégazée avec de l'argon pendant 2 heures, sont successivement ajoutés sous argon $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,003 g, 0,0039 mmol, 2 mol%) et CuI (0,002 g, 0,0078 mmol, 4 mol%). Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le 4-éthynylanisole **71** (0,031 g, 0,232 mmol, 1,2 éq.) est additionné au milieu. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 60 °C pendant 5 heures.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et est extrait quatre fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/ $AcOEt$ 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner l'alcyne **120** (0,066 g, 65 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) :

δ (ppm) : 13,7 (s, 1H, OH) ; 8,08 (s, 1H, H3) ; 7,88 (d, 1H, H9, $J = 15,0$ Hz) ; 7,53 (d, 2H, H26, H26', $J = 8,5$ Hz) ; 7,48-7,45 (m, 3H, H8, H19, H19') ; 7,41 (d, 2H, H20, H20', $J = 7,5$ Hz) ; 7,34 (t, 1H, H21, $J = 7,5$ Hz) ; 7,24-7,23 (m, 2H, H11, H15) ; 6,95 (d, 1H, H12, $J = 8,5$ Hz) ; 6,91 (d, 2H, H27, H27', $J = 8,5$ Hz) ; 6,51 (s, 1H, H6) ; 5,25 (s, 2H, H17) ; 4,02 (s, 3H, H16) ; 3,98 (s, 3H, H22) ; 3,86 (s, 3H, H29).

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

δ (ppm) : 191,6 (C7) ; 166,8 (C5) ; 165,8 (C1) ; 159,8 (C28) ; 151,1 (C13) ; 150,0 (C14) ; 145,4 (C9) ; 136,6 (C18) ; 134,8 (C3) ; 133,2 (C26, C26') ; 128,8 (C20, C20') ; 128,2 (C21) ; 128,1 (C10) ; 127,4 (C19, C19') ; 123,6 (C11) ; 117,9 (C8) ; 115,5 (C25) ; 114,1 (C27, C27') ; 114,0 (C4) ; 113,6 (C12) ; 111,1 (C15) ; 104,9 (C2) ; 100,0 (C6) ; 92,0 (C24) ; 83,4 (C23) ; 71,0 (C17) ; 56,5 (C16 ou C22) ; 56,4 (C16 ou C22) ; 55,5 (C29).

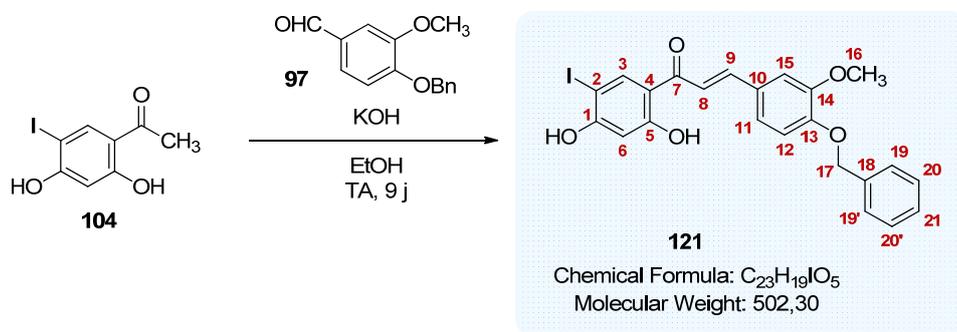
SM (ESI^+ , $MeOH + CH_2Cl_2$) : m/z 521,2 $[M+H]^+$.

Haute résolution calculée pour $C_{33}H_{29}O_6^+$ $[M+H]^+$: 521,1964, trouvée : 521,1971.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1742 (C=O str), 1632 (C=C_{aromatique}), 1560 (C=C_{aromatique}), 1509 (C=C_{aromatique}), 1248 (C-O-C str), 1208 (C-O-C str), 1146 (C-O-C str), 1116 (C-O-C str), 1024 (C-O-C str), 830 (C=C_{aromatique} δ), 808 (C=C_{aromatique} δ), 727 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 129 °C.

**(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2,4-dihydroxy-5-iodophényl)prop-2-
èn-1-one** 121

À une solution du dérivé acétophénone **104** (0,050 g, 0,180 mmol, 1 éq.) et de l'aldéhyde **97** (0,044 g, 0,180 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (1,5 ml), est ajouté de l'hydroxyde de potassium (0,202 g, 3,60 mmol, 20 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 9 jours.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 15 minutes) pour donner la chalcone **121** (0,010 g, 11 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,3 (s, 1H, C5-OH) ; 8,18 (s, 1H, **H3**) ; 7,85 (d, 1H, **H9**, *J* = 15,0 Hz) ; 7,45-7,31 (m, 6H, **H8**, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,21 (d, 1H, **H11**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,18 (s, 1H, **H15**) ; 6,93 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,63 (s, 1H, **H6**) ; 6,00 (s, 1H, C1-OH) ; 5,22 (s, 2H, **H17**) ; 3,99 (s, 3H, **H16**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 191,1 (**C7**) ; 166,6 (**C5**) ; 160,8 (**C1**) ; 151,2 (**C13**) ; 150,0 (**C14**) ; 146,0 (**C9**) ; 139,7 (**C3**) ; 136,5 (**C18**) ; 128,8 (**C19**, **C19'**) ; 128,3 (**C21**) ; 128,0 (**C10**) ; 127,4 (**C20**, **C20'**) ; 123,5 (**C11**) ; 117,7 (**C8**) ; 117,2 (**C4**) ; 113,7 (**C12**) ; 111,4 (**C15**) ; 103,9 (**C6**) ; 73,6 (**C2**) ; 71,1 (**C17**) ; 56,4 (**C16**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 503,0 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₂₀IO₅⁺ [M+H]⁺ : 503,0355, trouvée : 503,0397.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3308 (OH), 1739 (C=O str), 1631 (C=C_{aromatique}), 1560 (C=C_{aromatique}), 1508 (C=C_{aromatique}), 1208 (C-O-C str), 1139 (C-O-C str), 1042 (C-O-C str), 840 (C=C_{aromatique} δ).

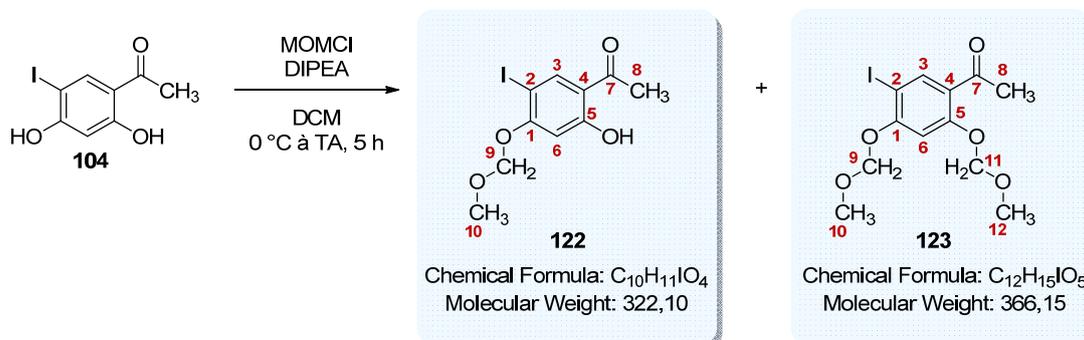
Pf : 169 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,02 min, 100 %.

1-(2-hydroxy-5-iodo-4-(méthoxyméthoxy)phényl)éthanone **122**1-(5-iodo-2,4-bis(méthoxyméthoxy)phényl)éthanone **123**

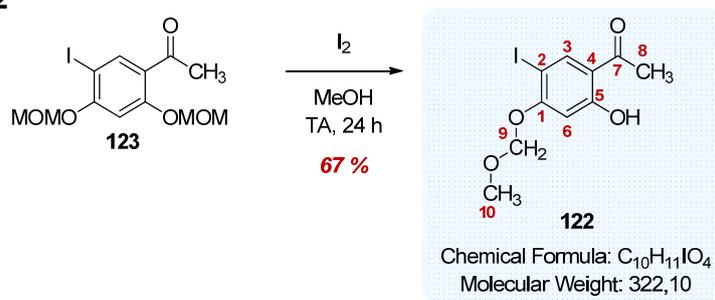
▪ Protocole 1



À une solution du dérivé acétophénone **104** (0,500 g, 1,80 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (4,5 ml), sont ajoutés sous argon la N,N-diisopropyléthylamine (1,3 ml, 3,60 mmol, 2 éq.) et à 0 °C goutte-à-goutte, le chlorure de méthoxyméthyle (0,18 ml, 2,34 mmol, 1,3 éq.). Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 5 heures.

De l'eau est ensuite ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec de l'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le produit monoprotégé **122** désiré (0,120 g, 21 %) et le produit diprotégé **123** (0,454 g, 69 %) sous la forme de deux huiles incolores.

▪ Protocole 2



À une solution du dérivé acétophénone **123** (0,454 g, 1,24 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (12 mL), est ajouté le diiode (0,120 g, 0,47 mmol, 0,4 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures.

De l'eau et une solution saturée en Na₂S₂O₃ sont ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le produit monoprotégé **122** (0,268 g, 67 %).

1-(2-hydroxy-5-iodo-4-(méthoxyméthoxy)phényl)éthanone **122**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,5 (s, 1H, C5-OH) ; 8,09 (s, 1H, H3) ; 6,65 (s, 1H, H6) ; 5,27 (s, 2H, H9) ; 3,50 (s, 3H, H10) ; 2,56 (s, 3H, H8).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 202,1 (C7) ; 165,0 (C5) ; 161,7 (C1) ; 141,4 (C3) ; 116,9 (C4) ; 103,2 (C6) ; 94,9 (C9) ; 73,9 (C2) ; 56,9 (C10) ; 26,5 (C8).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 323,0 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₀H₁₂IO₄⁺ [M+H]⁺ : 322,9780 , trouvée : 322,9951.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1739 (C=O str), 1648 (C=C_{aromatique}), 1608 (C=C_{aromatique}), 1362, 1254 (C-O-C str), 1206 (C-O-C str), 1177 (C-O-C str), 1148 (C-O-C str), 1092 (C-O-C str), 1011 (C-O-C str), 944 (C-O-C str), 791 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 95 °C.

1-(5-iodo-2,4-bis(méthoxyméthoxy)phényl)éthanone **123**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 8,21 (s, 1H, H3) ; 6,91 (s, 1H, H6) ; 5,27 (s, 4H, H9 et H11) ; 3,51 (s, 6H, H10 et H12) ; 2,58 (s, 3H, H8).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 196,7 (C7) ; 160,1 (C1 ou C5) ; 158,7 (C1 ou C5) ; 141,1 (C3) ; 124,3 (C4) ; 101,5 (C6) ; 95,1 (C9 ou C11) ; 94,8 (C9 ou C11) ; 77,2 (C2) ; 56,8 (C10 et C12) ; 31,7 (C8).

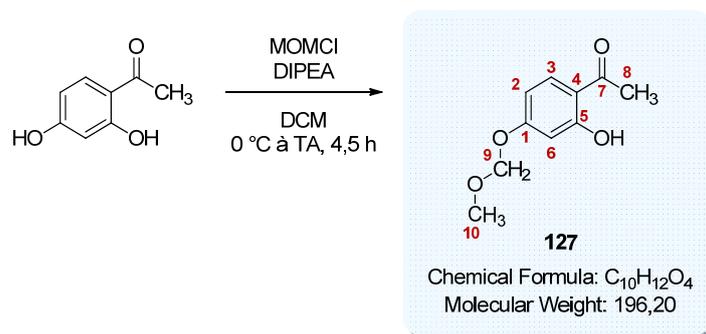
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 367,0 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₂H₁₆IO₅⁺ [M+H]⁺ : 367,0042 , trouvée : 367,0115.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1650 (C=O str), 1586 (C=C_{aromatique}), 1558 (C=C_{aromatique}), 1267 (C-O-C str), 1231 (C-O-C str), 1192 (C-O-C str), 1164 (C-O-C str), 1098 (C-O-C str), 1026 (C-O-C str), 936 (C-O-C str), 908 (C-O-C str), 811 (C=C_{aromatique} δ), 747 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 80 °C.

1-(2-hydroxy-4-(méthoxyméthoxy)phényl)éthanone **127**

La N,N-diisopropyléthylamine (11,4 ml, 65,7 mmol, 2,5 éq.) est ajoutée sous argon à une solution de la 5',7'-dihydroxyacétophénone (4,00 g, 26,3 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (80 ml). Le chlorure de méthoxyméthyle (2,4 ml, 31,5 mmol, 1,2 éq.) est ajouté à 0 °C goutte-à-goutte au milieu sous argon. Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 4,5 heures.

Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ensuite ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : éther de pétrole à éther de pétrole/AcOEt 8:2 (v/v) en 40 minutes) pour donner le composé protégé **127** (5,16 g, rendement quantitatif) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,6 (s, 1H, **OH**) ; 7,65 (d, 1H, **H3**, J = 9,0 Hz) ; 6,59 (d, 1H, **H6**, J = 2,5 Hz) ; 6,55 (dd, 1H, **H2**, J = 9,0 ; 2,5 Hz) ; 5,20 (d, 2H, **H9**) ; 3,48 (s, 3H, **H10**) ; 2,56 (s, 3H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

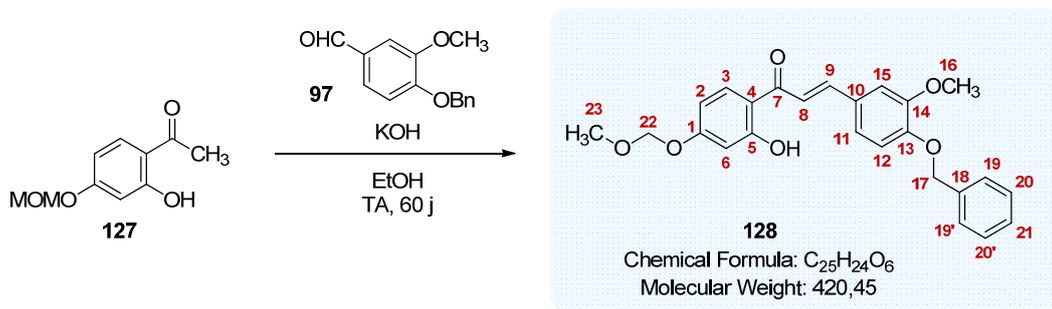
δ (ppm) : 202,9 (**C7**) ; 165,0 (**C5**) ; 163,7 (**C1**) ; 132,5 (**C3**) ; 114,9 (**C4**) ; 108,3 (**C2**) ; 103,9 (**C6**) ; 94,1 (**C9**) ; 56,5 (**C10**) ; 26,4 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 197,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₀H₁₃O₄⁺ [M+H]⁺ : 197,0814, trouvée : 197,0797.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰⁸

²⁰⁸ Sugamoto, K.; Matsusita, Y.-i.; Matsui, K.; Kurogi, C.; Matsui, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5346-5359.

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2-hydroxy-4-(méthoxyméthoxy)phényl)prop-2-èn-1-one **128**

L'hydroxyde de potassium (9,155 g, 16,3 mmol, 10 éq.) est ajouté à une solution du dérivé acétophénone **127** (3,201 g, 16,3 mmol, 1 éq.) et de l'aldéhyde **97** (3,953 g, 16,3 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (170 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 60 jours. De l'eau est ensuite ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient éther de pétrole à éther de pétrole/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **128** (5,561 g, 81 %) sous la forme d'une solide orange.

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) :

δ (ppm) : 13,4 (s, 1H, OH) ; 7,86 (d, 1H, **H9**, $J = 17,0$ Hz) ; 7,85 (d, 1H, **H3**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,47-7,33 (m, 6H, **H8**, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,21 (d, 1H, **H11**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,20 (s, 1H, **H15**) ; 6,94 (d, 1H, **H12**, $J = 8,5$ Hz) ; 6,67 (d, 1H, **H6**, $J = 2,5$ Hz) ; 6,62 (dd, 1H, **H2**, $J = 8,5 ; 2,5$ Hz) ; 5,25 (s, 2H, **H22**) ; 5,24 (s, 2H, **H17**) ; 3,99 (s, 3H, **H16**) ; 3,52 (s, 3H, **H23**).

RMN ^{13}C (75 MHz, $DMSO-d_6$) :

δ (ppm) : 192,0 (**C7**) ; 166,2 (**C5**) ; 163,5 (**C1**) ; 150,7 (**C13**) ; 149,8 (**C14**) ; 144,8 (**C9**) ; 136,5 (**C18**) ; 131,2 (**C3**) ; 128,7 (**C20**, **C20'**) ; 128,1 (**C21**) ; 128,0 (**C10**) ; 127,2 (**C19**, **C19'**) ; 123,1 (**C11**) ; 118,0 (**C8**) ; 115,0 (**C4**) ; 113,4 (**C12**) ; 110,8 (**C15**) ; 108,1 (**C2**) ; 103,9 (**C6**) ; 94,0 (**C22**) ; 70,9 (**C17**) ; 56,4 (**C23**) ; 56,1 (**C16**).

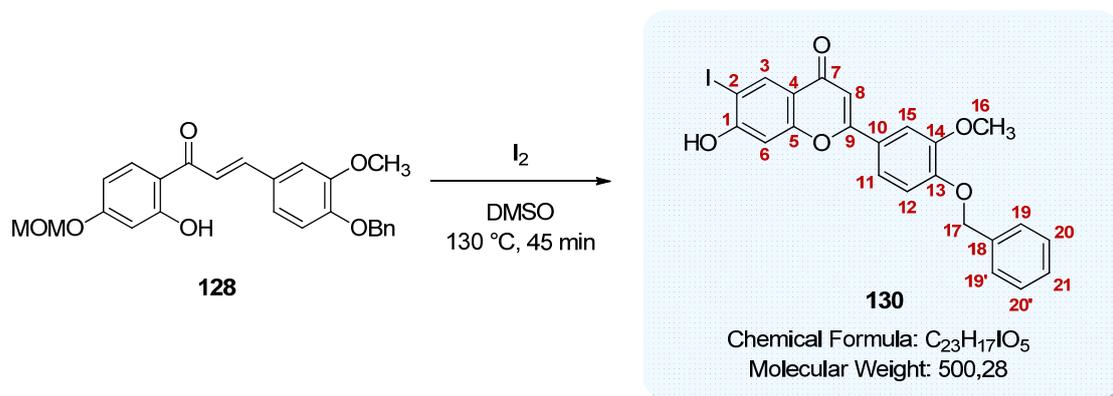
SM (ESI $^+$, MeCN + CH_2Cl_2) : m/z 421,2 $[M+H]^+$.

Haute résolution calculée pour $C_{25}H_{25}O_6^+$ $[M+H]^+$: 421,1651, trouvée : 421,1643.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1625 (**C=C_{aromatique}**), 1550 (**C=C_{aromatique}**), 1499 (**C=C_{aromatique}**), 1459, 1253 (**C-O-C str**), 1141 (**C-O-C str**), 1073 (**C-O-C str**), 839 (**C=C_{aromatique} δ**), 786 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 114 °C.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-7-hydroxy-6-iodo-4H-chromen-4-one **130**

À une solution de la chalcone **128** (0,360 g, 0,86 mmol, 1 éq.) dans le diméthylsulfoxyde (2,5 ml), est ajouté le diiode (0,261 g, 1,03 mmol, 1 éq.). Le mélange réactionnel est agité dans un tube scellé pendant 45 minutes à 130 °C.

Après avoir refroidi la solution à température ambiante, de l'eau et une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃ sont ajoutées au milieu qui est extrait deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec de l'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient toluène à toluène/AcOEt 1:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner la flavone **130** (0,051 g, 12 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-7-hydroxy-6-iodo-4H-chromen-4-one **130****RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) :**

δ (ppm) : 11,75 (s, 1H, OH) ; 8,29 (s, 1H, H₃) ; 7,66 (dd, 1H, H₁₁, *J* = 8,4 ; 2,1 Hz) ; 7,59 (d, 1H, H₁₅, *J* = 2,1 Hz) ; 7,49-7,35 (m, 5H, H₁₉, H_{19'}, H₂₀, H_{20'}, H₂₁) ; 7,21 (d, 1H, H₁₂, *J* = 8,4 Hz) ; 7,11 (s, 1H, H₆) ; 6,96 (s, 1H, H₈) ; 5,21 (s, 2H, H₁₇) ; 3,90 (s, 3H, H₁₆).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 175,1 (C₇) ; 162,3 (C₉) ; 161,0 (C₁) ; 157,0 (C₅) ; 150,8 (C₁₃) ; 149,3 (C₁₄) ; 136,6 (C₁₈) ; 135,1 (C₃) ; 128,4 (C₂₀, C_{20'}) ; 128,0 (C₂₁) ; 127,8 (C₁₉, C_{19'}) ; 123,6 (C₁₀) ; 119,6 (C₁₁) ; 117,9 (C₄) ; 113,2 (C₁₂) ; 109,6 (C₁₅) ; 105,5 (C₈) ; 102,2 (C₆) ; 83,5 (C₂) ; 69,9 (C₁₇) ; 55,9 (C₁₆).

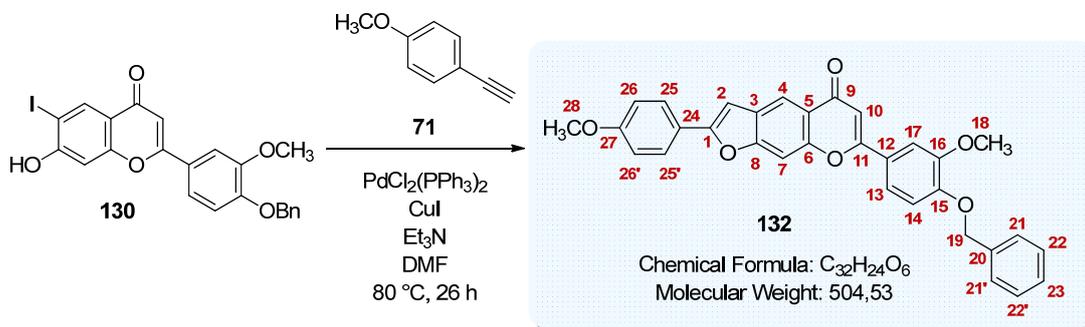
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 501,0 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₁₈IO₅⁺ [M+H]⁺ : 501,0199 , trouvée : 501,0217.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1735 (C=O str), 1578 (C=C_{aromatique}), 1504 (C=C_{aromatique}), 1451, 1360, 1329, 1248 (C-O-C str), 1213 (C-O-C str), 1175 (C-O-C str), 1144 (C-O-C str), 1035 (C-O-C str), 841 (C=C_{aromatique} δ), 742 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 244 °C.

7-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **132**

La flavone iodée **130** (0,055 g, 0,110 mmol, 1 éq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,004 g, 0,006 mmol, 5 mol%), CuI (0,002 g, 0,011 mmol, 10 mol%), la triéthylamine (0,15 ml, 1,10 mmol, 10 éq.) dégazée avec de l'argon pendant une heure sont successivement ajoutés sous argon à une solution de diméthylformamide (13 ml) dégazée par trois cycles de congélation - mise sous vide - décongélation. Le mélange réactionnel est agité à 80 °C pendant 26 heures.

Après avoir refroidi la solution à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient cyclohexane à cyclohexane/AcOEt 1:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé **132** (0,033 g, 59 %) sous la forme d'un solide amorphe brun.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 8,38 (s, 1H, **H4**) ; 7,81 (d, 2H, **H25, H25'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,67-7,63 (m, 3H, **H7, H22, H22'**) ; 7,52 (dd, 1H, **H13**, *J* = 8,5 ; 1,5 Hz) ; 7,48-7,44 (m, 4H, **H14, H21, H21', H23**) ; 7,01-6,98 (m, 3H, **H17, H26, H26'**) ; 6,96 (s, 1H, **H2**) ; 6,75 (s, 1H, **H10**) ; 5,25 (s, 2H, **H19**) ; 4,01 (s, 3H, **H18**) ; 3,88 (s, 3H, **H28**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 178,9 (**C9**) ; 163,5 (**C11**) ; 160,6 (**C27**) ; 159,1 (**C1**) ; 157,6 (**C8**) ; 154,1 (**C6**) ; 151,2 (**C15**) ; 149,9 (**C16**) ; 136,5 (**C20**) ; 132,3 (**C23**) ; 132,2 (**C22, C22'**) ; 128,8 (**C21, C21'**) ; 128,4 (**C3**) ; 126,9 (**C25, C25'**) ; 126,1 (**C5**) ; 122,4 (**C24**) ; 120,6 (**C12**) ; 120,0 (**C13**) ; 117,1 (**C4**) ; 114,5 (**C26, C26'**) ; 113,5 (**C17**) ; 109,4 (**C14**) ; 105,6 (**C10**) ; 99,7 (**C2, C7**) ; 77,0 (**C19**) ; 56,3 (**C18**) ; 55,6 (**C28**).

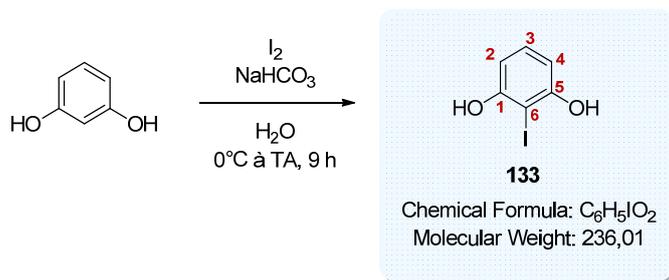
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 505,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₂H₂₅O₆⁺ [M+H]⁺ : 505,1651, trouvée : 505,1666.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1737 (**C=O str**), 1599 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1453, 1420, 1360, 1327, 1247 (**C-O-C str**), 1176 (**C-O-C str**), 1142 (**C-O-C str**), 1019 (**C-O-C str**), 831 (**C=C_{aromatique} δ**), 798 (**C=C_{aromatique} δ**), 732 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 187 °C.

2-iodorésorcinol **133**

L'hydrogénocarbonate de sodium (3,66 g, 43,6 mmol, 1,2 éq.) est ajouté à une solution de résorcinol (4,00 g, 36,3 mmol, 1 éq.) dans l'eau (32 ml). Le diiode (11,1 g, 43,6 mmol, 1,2 éq.) est ensuite additionné portion par portion à 0 °C au milieu. Un précipité jaunâtre se forme et quelques gouttes d'eau sont alors rajoutées afin d'avoir une solution homogène. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 9 heures.

De l'eau et une solution aqueuse saturée en NH_4Cl sont ensuite ajoutées au milieu qui est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient toluène à dichlorométhane/toluène 9:1 (v/v) en 40 minutes) pour donner le 2-iodorésorcinol **133** (6,54 g, 76 %) sous la forme de cristaux blancs.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

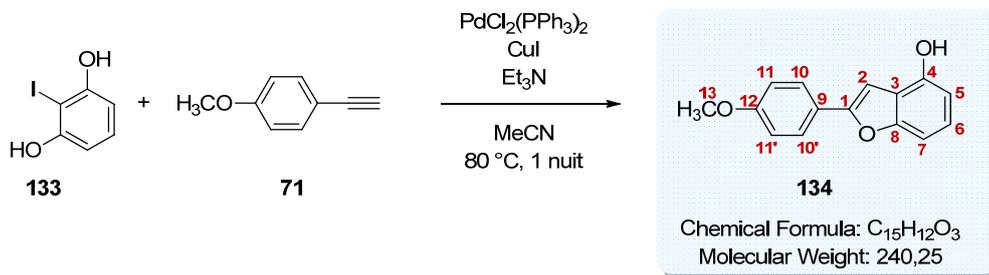
δ (ppm) : 7,11 (t, 1H, **H3**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,56 (d, 2H, **H2**, **H4**, $J = 8,0$ Hz) ; 5,24 (s, 2H, **OH**).

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

δ (ppm) : 155,8 (**C1**, **C5**) ; 130,5 (**C3**) ; 107,5 (**C2**, **C4**) ; 77,8 (**C6**).

SM (ESI $^-$, MeOH + CH_2Cl_2) : m/z 234,9 [M-H] $^-$.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹³⁸

2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-4-ol **134**

Protocole C appliqué à 0,250 g du 2-iodorésorcinol **133**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : toluène à toluène/AcOEt 95:5 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **134** (0,197 g, 77 %) sous la forme d'un solide amorphe ambré.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,78 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,12-7,07 (m, 2H, **H6**, **H7**) ; 6,98 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,95 (s, 1H, **H2**) ; 6,62 (dd, 1H, **H5**, *J* = 6,3 ; 2,1 Hz) ; 5,20 (s, 1H, **OH**) ; 3,86 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,0 (**C12**) ; 156,4 (**C1**) ; 155,2 (**C8**) ; 149,0 (**C4**) ; 126,4 (**C10**, **C10'**) ; 124,5 (**C6**) ; 123,4 (**C9**) ; 114,4 (**C11**, **C11'**) ; 112,1 (**C3**) ; 108,1 (**C5**) ; 104,4 (**C7**) ; 96,5 (**C2**) ; 55,5 (**C13**).

SM (ESI⁻, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 239,1 [M-H]⁻.

Haute résolution calculée pour C₁₅H₁₁O₃⁻ [M-H]⁻ : 239,0708, trouvée : 239,0704.

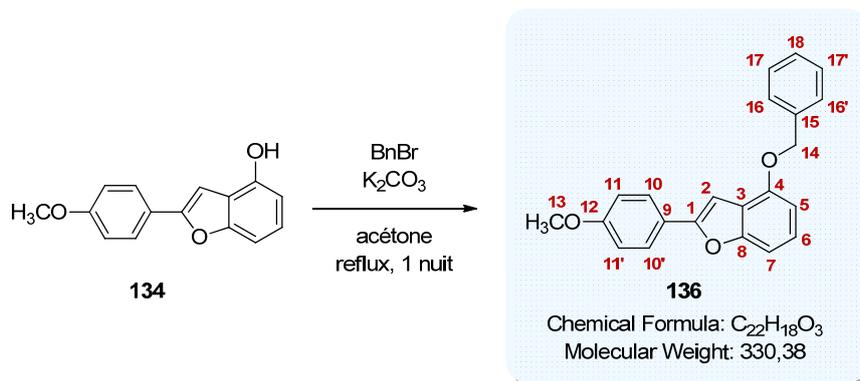
IR :

ν (cm⁻¹) : 3452 (**OH**), 1655 (**C=O str**), 1608 (**C=C_{aromatique}**), 1587 (**C=C_{aromatique}**), 1177 (**C-O-C str**), 1148 (**C-O-C str**), 1093 (**C-O-C str**), 1076 (**C-O-C str**).

Pf : 159 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,13 min, 95 %.

4-(benzyloxy)-2-(4-méthoxyphényl)benzofurane **136**

K₂CO₃ (0,253 g, 1,83 mmol, 2 éq.) et le bromure de benzyle (0,22 ml, 1,83 mmol, 2 éq.) sont ajoutés successivement sous argon à une solution du benzofurane **134** (0,220 g, 0,92 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (3 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant une nuit.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane benzylé **136** (0,283 g, 94 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,79 (d, 2H, **H10, H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,52-7,35 (m, 5H, **H16, H16', H17, H17', H18**) ; 7,17 (d, 2H, **H5, H7**, *J* = 4,0 Hz) ; 7,05 (s, 1H, **H2**) ; 6,98 (d, 2H, **H11, H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,73 (t, 1H, **H6**, *J* = 4,0 Hz) ; 5,23 (s, 2H, **H14**) ; 3,86 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 159,8 (**C12**) ; 155,9 (**C8**) ; 154,8 (**C1**) ; 152,5 (**C4**) ; 137,2 (**C15**) ; 128,6 (**C16, C16' ou C17, C17'**) ; 128,0 (**C18**) ; 127,5 (**C16, C16' ou C17, C17'**) ; 126,3 (**C10, C10'**) ; 124,4 (**C5**) ; 123,4 (**C9**) ; 120,1 (**C3**) ; 114,3 (**C11, C11'**) ; 104,8 (**C6**) ; 104,6 (**C7**) ; 97,4 (**C2**) ; 70,3 (**C14**) ; 55,4 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 331,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₂H₁₉O₃⁺ [M+H]⁺ : 331,1334, trouvée : 331,1320.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1610 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1490 (**C=C_{aromatique}**), 1244 (**C-O-C str**), 1072 (**C-O-C str**), 1021 (**C-O-C str**), 832 (**C=C_{aromatique δ}**), 764 (**C=C_{aromatique δ}**), 728 (**C=C_{aromatique δ}**), 698 (**C=C_{aromatique δ}**).

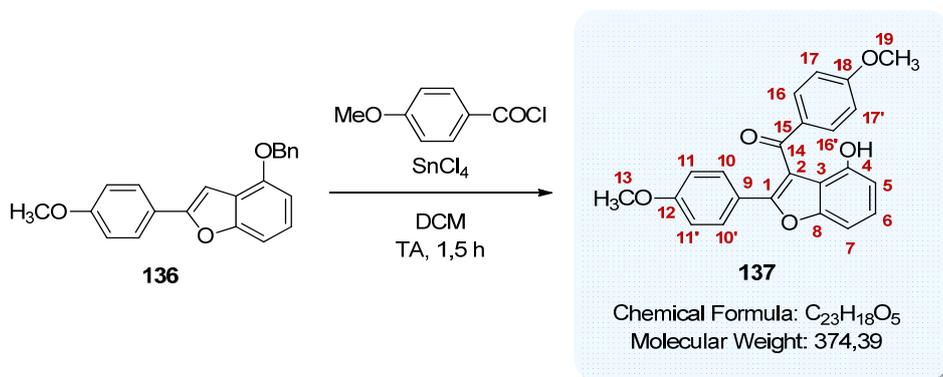
Pf : 113 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,84 min, 100 %.

(4-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(4-méthoxyphényl)méthanone

137



Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 1,5 heure) appliqué à 0,050 g du benzofurane **136**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane acylé **137** (0,016 g, 28 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 9,92 (s, 1H, OH) ; 7,62 (d, 2H, **H16, H16'**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,30 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,29 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,07 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,84 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,69 (d, 2H, **H17, H17'**, $J = 8,5$ Hz) ; 6,65 (d, 2H, **H11, H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 3,76 (s, 6H, **H13, H19**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 194,5 (**C14**) ; 163,5 (**C18**) ; 161,5 (**C3**) ; 161,0 (**C12**) ; 155,5 (**C8**) ; 152,2 (**C4**) ; 132,6 (**C16, C16'**) ; 131,6 (**C10, C10'**) ; 130,5 (**C2**) ; 127,3 (**C6**) ; 122,2 (**C9**) ; 113,8 (**C17, C17'**) ; 113,5 (**C11, C11'**) ; 110,6 (**C5**) ; 102,5 (**C7**) ; 55,6 (**C13 ou C19**) ; 55,5 (**C13 ou C19**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 375,1 [M+H]⁺.

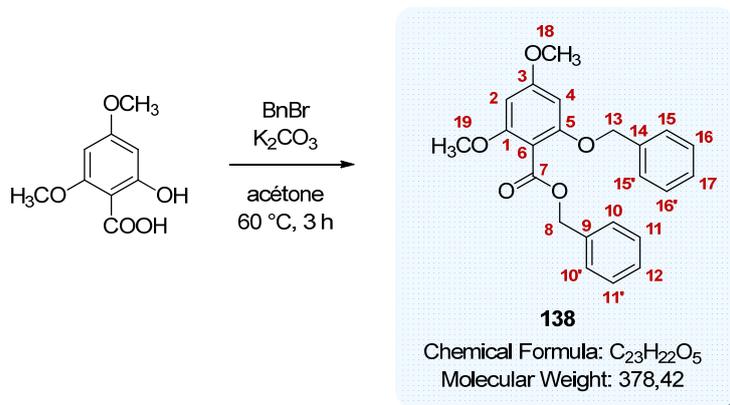
Haute résolution calculée pour C₂₃H₁₉O₅⁺ [M+H]⁺ : 375,1232, trouvée : 375,1296.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3015 (OH), 1582 (C=C_{aromatique}), 1483 (C=C_{aromatique}), 1255 (C-O-C str), 1168 (C-O-C str), 1024 (C-O-C str), 918 (C=C_{aromatique} δ), 833 (C=C_{aromatique} δ), 768 (C=C_{aromatique} δ), 725 (C=C_{aromatique} δ).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,04 min, 92 %.

benzyl 2-(benzyloxy)-4,6-diméthoxybenzoate **138**

K₂CO₃ (0,264 g, 1,91 mmol, 4 éq.) et le bromure de benzyle (0,113 ml, 0,95 mmol, 2 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution de l'acide 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzoïque (0,095 g, 0,48 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (5 ml). Le mélange réactionnel est agité à 60 °C pendant 3 heures sous argon.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 75:25 (v/v) en 25 minutes) pour donner le produit protégé **138** (0,141 g, 78 %) sous la forme d'un solide amorphe beige.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,39-7,28 (m, 10H, **H10, H10', H11, H11', H12, H15, H15', H16, H16', H17**) ; 6,15 (d, 1H, **H4**, *J* = 2,1 Hz) ; 6,12 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,1 Hz) ; 5,34 (s, 2H, **H8**) ; 5,07 (s, 2H, **H13**) ; 3,82 (s, 3H, **H19**) ; 3,79 (s, 3H, **H18**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 166,5 (**C7**) ; 162,6 (**C3**) ; 158,9 (**C1**) ; 157,9 (**C5**) ; 136,6 (**C14**) ; 136,2 (**C9**) ; 128,6 (**C11, C11' ou C16, C16'**) ; 128,5 (**C10, C10'**) ; 128,3 (**C11, C11' ou C16, C16'**) ; 128,0 (**C12, C17**) ; 127,3 (**C15, C15'**) ; 106,5 (**C6**) ; 92,1 (**C4**) ; 91,0 (**C2**) ; 70,6 (**C13**) ; 67,0 (**C8**) ; 56,1 (**C19**) ; 55,6 (**C18**).

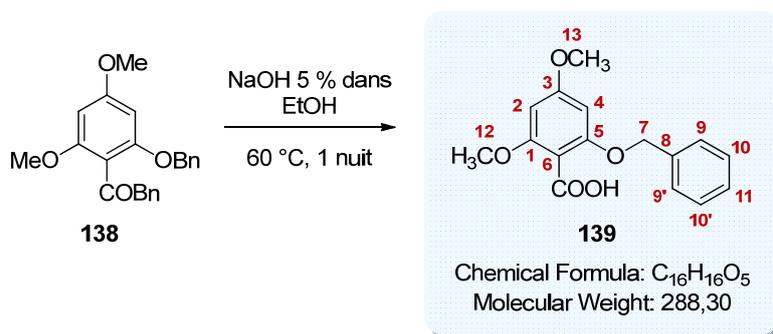
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 379,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₂₃O₅⁺ [M+H]⁺ : 379,1545, trouvée : 379,1572.

IR :

ν (cm⁻¹) : 2988, 1720 (**C=O**), 1611 (**C=C_{aromatique}**), 1456, 1331, 1258 (**C-O-C str**), 1163 (**C-O-C str**), 1126 (**C-O-C str**), 1095 (**C-O-C str**), 1051 (**C-O-C str**), 800 (**C=C_{aromatique δ}**), 740 (**C=C_{aromatique δ}**).

Pf : 74 °C.

Acide 2-(benzyloxy)-4,6-diméthoxybenzoïque **139**

Le produit **138** (0,141 g, 0,37 mmol) est solubilisé dans une solution d'hydroxyde de sodium à 5 % dans l'éthanol (6 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant une nuit.

Le milieu est concentré sous pression réduite. Une solution HCl 6N est ajoutée au résidu et le mélange est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 1:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner l'acide **139** (0,077 g, 72 %) sous la forme d'un solide amorphe beige.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 11,0 (s, 1H, OH) ; 7,50-7,48 (m, 2H, H₉, H_{9'}) ; 7,40-7,28 (m, 3H, H₁₀, H_{10'}, H₁₁) ; 6,35 (d, 1H, H₂ ou H₄, J = 2,1 Hz) ; 6,27 (d, 1H, H₂ ou H₄, J = 2,1 Hz) ; 5,17 (s, 2H, H₇) ; 3,81 (s, 6H, H₁₂, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 166,8 (C) ; 163,2 (C) ; 159,2 (C) ; 158,1 (C) ; 138,2 (C) ; 129,2 (C) ; 128,5 (C) ; 128,0 (C) ; 108,5 (C) ; 93,0 (C) ; 91,8 (C) ; 70,9 (C) ; 56,2 (C) ; 55,8 (C).

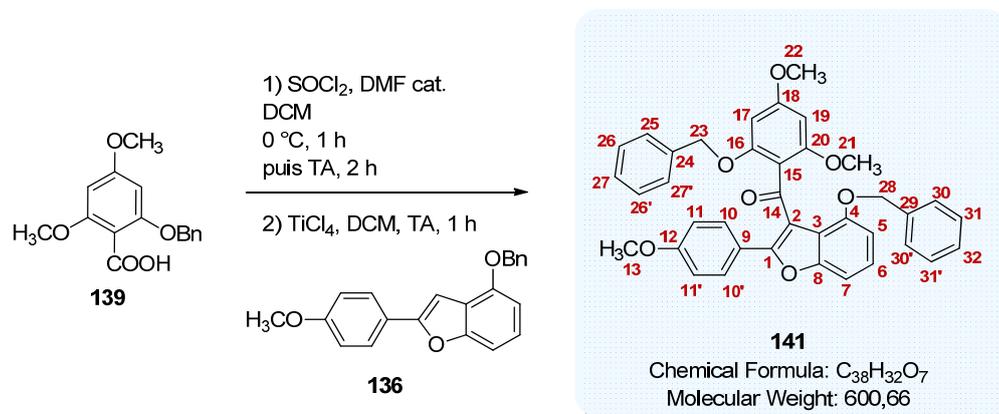
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 289,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₇O₅⁺ [M+H]⁺ : 289,1076, trouvée : 289,1086.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3020 (OH), 1687 (C=O), 1604 (C=C_{aromatique}), 1586 (C=C_{aromatique}), 1331, 1227 (C-O-C str), 1166 (C-O-C str), 1123 (C-O-C str), 818 (C=C_{aromatique} δ), 747 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 164 °C.

(4-(benzyloxy)-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(2-(benzyloxy)-4,6-diméthoxyphényl)méthanone **141**

Quelques gouttes de diméthylformamide anhydre sont ajoutées à une solution d'acide **139** (0,131 g, 0,45 mmol, 3 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (4,5 ml). Après 5 minutes d'agitation à 0 °C, le chlorure de thionyle (0,164 ml, 2,27 mmol, 15 éq.) est ajouté goutte-à-goutte au milieu sous argon à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité sous argon à 0 °C pendant une heure puis à température ambiante pendant 2 heures avant d'être concentré sous pression réduite et séché afin d'obtenir le chlorure d'acide **140**.

Le chlorure d'acide **140** (0,139 g, 0,45 mmol, 3 éq.) et le chlorure de titane (IV) (0,020 ml, 0,18 mmol, 1,2 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution de benzofurane **136** (0,050 g, 0,15 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (1 ml). Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant une heure.

De la glace est ajoutée au milieu qui est agité pendant encore 1,5 heure. De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec de l'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par plaque préparative (éluant : AcOEt/heptane 7:3 (v/v)) pour donner le composé acylé **141** (0,051 g, 56 %) sous la forme d'un solide verdâtre.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,70 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,25-7,05 (m, 10H, **H25**, **H25'**, **H26**, **H26'**, **H27**, **H30**, **H30'**, **H31**, **H31'**, **H32**) ; 6,96-6,93 (m, 2H, **H6**, **H7**) ; 6,82 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,54 (dd, 1H, **H5**, *J* = 6,9 ; 1,8 Hz) ; 6,01 (d, 1H, **H17**, *J* = 2,4 Hz) ; 5,98 (d, 1H, **H19**, *J* = 2,4 Hz) ; 4,98 (s, 2H, **H28**) ; 7,75 (s, 2H, **H23**) ; 3,82 (s, 3H, **H13**) ; 3,74 (s, 3H, **H22**) ; 3,64 (s, 3H, **H21**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 189,3 (**C14**) ; 163,1 (**C18**) ; 161,1 (**C20**) ; 160,3 (**C12**) ; 159,8 (**C16**) ; 155,0 (**C1**) ; 154,8 (**C8**) ; 153,0 (**C4**) ; 137,6 (**C29**) ; 136,2 (**C24**) ; 129,9 (**C11**, **C11'**) ; 128,4 (**C26**, **C26'**, **C31**, **C31'**) ; 127,7 (**C27** ou **C32**) ; 127,4 (**C6**) ; 127,2 (**C25**, **C25'**) ; 126,8 (**C30**, **C30'**) ; 125,0 (**C27** ou **C32**) ; 123,0

(**C9**) ; 120,4 (**C2**) ; 118,2 (**C3**) ; 114,6 (**C15**) ; 113,5 (**C10, C10'**) ; 106,0 (**C5**) ; 104,2 (**C7**) ; 91,7 (**C17**) ; 91,2 (**C19**) ; 70,5 (**C23**) ; 70,1 (**C28**) ; 56,1 (**C21**) ; 55,4 (**C13, C22**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 601,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₈H₃₃O₇⁺ [M+H]⁺ : 601,2226, trouvée : 601,2225.

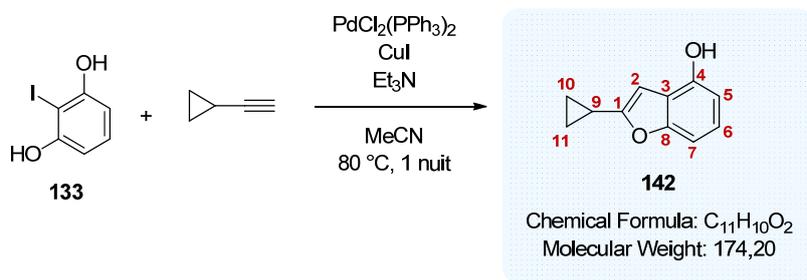
IR :

ν (cm⁻¹) : 1651 (**C=O**), 1599 (**C=C_{aromatique}**), 1494 (**C=C_{aromatique}**), 1454, 1252 (**C-O-C str**), 1232 (**C-O-C str**), 1158 (**C-O-C str**), 1119 (**C-O-C str**), 1074 (**C-O-C str**), 1028 (**C-O-C str**), 873 (**C=C_{aromatique} δ**), 832 (**C=C_{aromatique} δ**), 736 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 52 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,74 min, 100 %.

2-cyclopropylbenzofuran-4-ol **142**

Protocole C appliqué à 0,500 g du 2-iodorésorcinol **133**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **142** (0,268 g, 73 %) sous la forme d'une huile brune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,03 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,99 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,57 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,40 (s, 1H, **H2**) ; 4,93 (s, 1H, **OH**) ; 2,02 (m, 1H, **H9**) ; 1,00-0,92 (m, 4H, **H10**, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 159,6 (**C1**) ; 156,0 (**C8**) ; 148,3 (**C4**) ; 123,7 (**C6**) ; 118,1 (**C3**) ; 107,9 (**C5**) ; 104,1 (**C7**) ; 96,9 (**C2**) ; 9,39 (**C9**) ; 7,35 (**C10**, **C11**).

SM (MALDI) : *m/z* 174,0 [M]⁺.

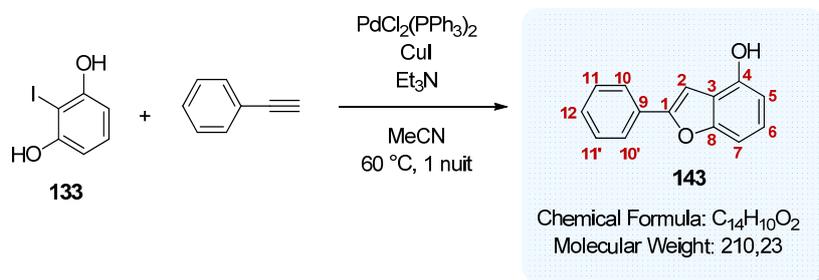
Haute résolution calculée pour C₁₁H₁₀O₂⁺ [M]⁺ : 174,0681, trouvée : 174,0681.

IR :

ν (cm⁻¹) : 2963 (**OH**), 1258 (**C-O-C str**), 1013 (**C-O-C str**), 794 (**C=C_{aromatique} δ**).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 3,58 min, 100 %.

2-phénylbenzofuran-4-ol **143**

Protocole C appliqué à 0,500 g du 2-iodorésorcinol **133**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **143** (0,335 g, 76 %) sous la forme d'un solide amorphe brun.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,86 (d, 2H, **H10**, **H10'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,45 (t, 2H, **H11**, **H11'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,35 (t, 1H, **H12**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,15 (d, 1H, **H7**, $J = 7,0$ Hz) ; 7,14 (t, 1H, **H6**, $J = 7,0$ Hz) ; 7,10 (s, 1H, **H2**) ; 6,64 (d, 1H, **H5**, $J = 7,0$ Hz) ; 5,06 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 157,0 (**C8**) ; 155,3 (**C1**) ; 149,2 (**C4**) ; 130,5 (**C9**) ; 128,9 (**C11**, **C11'**) ; 128,6 (**C12**) ; 125,1 (**C6**) ; 125,0 (**C10**, **10'**) ; 118,6 (**C3**) ; 108,1 (**C5**) ; 104,6 (**C7**) ; 98,1 (**C2**).

SM (MALDI) : m/z 210,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₄H₁₀O₂⁺ [M]⁺ : 210,0681, trouvée : 210,0680.

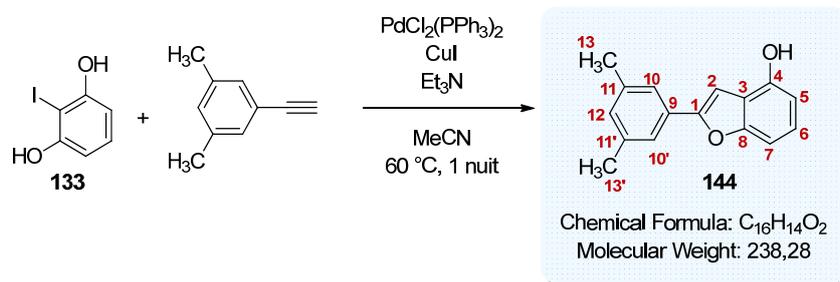
IR :

ν (cm⁻¹) : 3272 (**OH**), 1603 (**C=C_{aromatique}**), 1456 (**C=C_{aromatique}**), 1443 (**C=C_{aromatique}**), 1251 (**C-O-C str**), 1167 (**C-O-C str**), 1045 (**C-O-C str**), 1028 (**C-O-C str**), 1019 (**C-O-C str**), 922 (**C=C_{aromatique} δ**), 753 (**C=C_{aromatique} δ**), 687 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 163 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,17 min, 100 %.

2-(3,5-diméthylphényl)benzofuran-4-ol **144**

Protocole C appliqué à 0,181 g du 2-iodorésorcinol **133**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **144** (0,022 g, 12 %) sous la forme d'un solide amorphe brun.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,49 (s, 2H, **H10**, **H10'**) ; 7,15 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,12 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,07 (s, 1H, **H2**) ; 7,00 (s, 1H, **H12**) ; 6,64 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz) ; 5,22 (s, 1H, **OH**) ; 2,39 (s, 6H, **H13**, **H13'**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 156,5 (**C8**) ; 155,4 (**C1**) ; 149,1 (**C4**) ; 138,5 (**C11**, **C11'**) ; 130,5 (**C12**) ; 130,3 (**C9**) ; 124,9 (**C7**) ; 122,8 (**C10**, **C10'**) ; 118,7 (**C3**) ; 108,1 (**C5**) ; 104,5 (**C6**) ; 97,9 (**C2**) ; 21,5 (**C13**, **C13'**).

SM (MALDI) : *m/z* 238,08 [M]⁺.

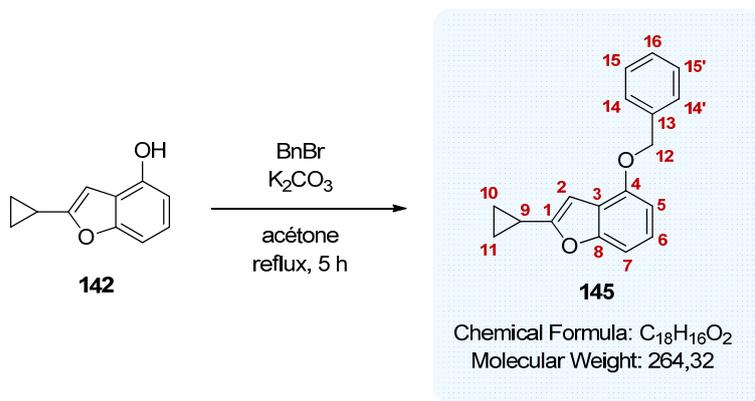
Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₄O₂⁺ [M]⁺ : 238,0994, trouvée : 238,0980.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3260 (**OH**), 1605 (**C=C_{aromatique}**), 1447 (**C=C_{aromatique}**), 1282 (**C-O-C str**), 1254 (**C-O-C str**), 1202 (**C-O-C str**), 1084 (**C-O-C str**), 1031 (**C-O-C str**), 938 (**C=C_{aromatique δ}**), 847 (**C=C_{aromatique δ}**), 766 (**C=C_{aromatique δ}**), 690 (**C=C_{aromatique δ}**).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,84 min, 86 %.

4-(benzyloxy)-2-cyclopropylbenzofurane **145**

K₂CO₃ (0,119 g, 0,86 mmol, 2 éq.) et le bromure de benzyle (0,102 ml, 0,86 mmol, 2 éq.) sont ajoutés successivement sous argon à une solution du benzofurane **142** (0,075 g, 0,43 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (1,5 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/dichlorométhane 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé benzylé **145** (0,085 g, 75 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,49-7,31 (m, 5H, **H14, H14', H15, H15', H16**) ; 7,09 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,1 Hz) ; 7,03 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,1 Hz) ; 6,68 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,1 Hz) ; 6,49 (s, 1H, **H2**) ; 5,18 (s, 2H, **H12**) ; 2,02 (m, 1H, **H9**) ; 1,01-0,90 (m, 4H, **H10, H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 159,4 (**C1**) ; 155,8 (**C8**) ; 152,0 (**C4**) ; 137,4 (**C13**) ; 128,7 (**C14, C14' ou C15, C15'**) ; 128,0 (**C16**) ; 127,5 (**C14, C14' ou C15, C15'**) ; 123,6 (**C6**) ; 119,6 (**C3**) ; 104,9 (**C5**) ; 104,5 (**C7**) ; 97,9 (**C2**) ; 70,4 (**C12**) ; 9,36 (**C9**) ; 7,30 (**C10, C11**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 265,1 [M+H]⁺ ; 283,1 [M+NH₄]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₈H₁₇O₂⁺ [M+H]⁺ : 265,1228, trouvée : 265,1211.

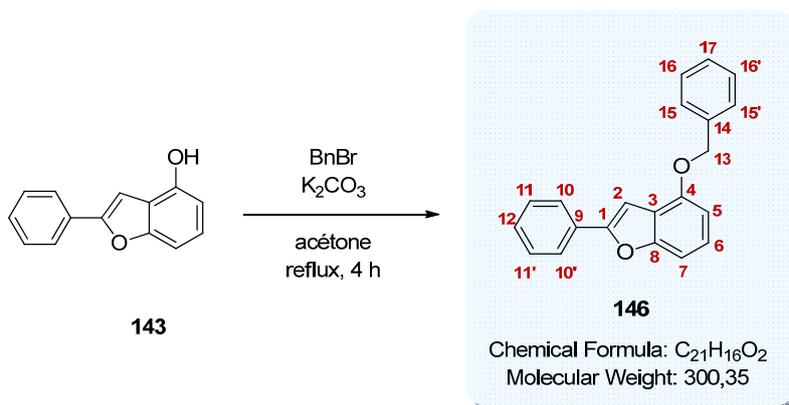
IR :

ν (cm⁻¹) : 1594 (**C=C_{aromatique}**), 1495 (**C=C_{aromatique}**), 1436 (**C=C_{aromatique}**), 1365 (**C=C_{aromatique}**), 1277 (**C-O-C str**), 1249 (**C-O-C str**), 1236 (**C-O-C str**), 1071 (**C-O-C str**), 1054 (**C-O-C str**), 947 (**C=C_{aromatique δ}**), 766 (**C=C_{aromatique δ}**), 733 (**C=C_{aromatique δ}**), 696 (**C=C_{aromatique δ}**).

Pf : 87 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,49 min, 96 %.

4-(benzyloxy)-2-phénylbenzofurane **146**

K₂CO₃ (0,439 g, 3,18 mmol, 2 éq.) et le bromure de benzyle (0,380 ml, 3,18 mmol, 2 éq.) sont ajoutés successivement sous argon à une solution du benzofurane **143** (0,334 g, 1,59 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (5 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 4 heures.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 95:5 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé benzylé **146** (0,410 g, 86 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,89 (d, 2H, **H10, H10'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,54 (d, 2H, **H15, H15'**, *J* = 7,2 Hz) ; 7,49-7,19 (m, 6H, **H11, H11', H12, H16, H16', H17**) ; 7,23-7,19 (m, 2H, **H6, H7**) ; 7,21 (s, 1H, **H2**) ; 6,76 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,7 Hz) ; 5,25 (s, 2H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 156,2 (**C8**) ; 154,7 (**C1**) ; 152,6 (**C4**) ; 137,1 (**C14**) ; 130,6 (**C9**) ; 128,8 (**C16, C16'**) ; 128,6 (**C11, C11'**) ; 128,3 (**C12**) ; 128,0 (**C17**) ; 127,5 (**C15, C15'**) ; 125,0 (**C6**) ; 124,8 (**C10, C10'**) ; 120,0 (**C3**) ; 104,8 (**C7**) ; 104,8 (**C5**) ; 99,1 (**C2**) ; 70,3 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 301,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₁H₁₇O₂⁺ [M+H]⁺ : 301,1228, trouvée : 301,1235.

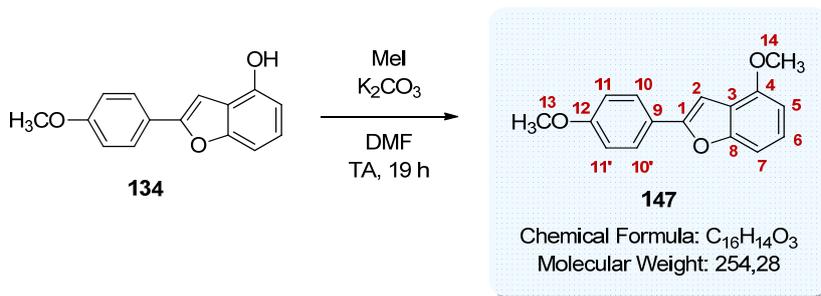
IR :

ν (cm⁻¹) : 1601 (**C=C_{aromatique}**), 1488 (**C=C_{aromatique}**), 1245 (**C-O-C str**), 1070 (**C-O-C str**), 1025 (**C-O-C str**), 912 (**C=C_{aromatique} δ**), 755 (**C=C_{aromatique} δ**), 736 (**C=C_{aromatique} δ**), 697 (**C=C_{aromatique} δ**), 685 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 96 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,92 min, 100 %.

4-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofurane **147**

K₂CO₃ (0,727 g, 5,26 mmol, 2 éq.) et l'iodure de méthane (0,325 ml, 5,26 mmol, 2 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution du benzofurane **134** (0,632 g, 2,63 mmol, 1 éq.) dans le diméthylformamide anhydre (8 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous argon pendant 19 heures.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées quatre fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé méthylé **147** (0,618 g, 92 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,78 (d, 2H, **H10, H10'**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,20-7,13 (m, 2H, **H5, H6**) ; 6,99 (s, 1H, **H2**) ; 6,98 (d, 2H, **H11, H11'**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,66 (d, 1H, **H7**, *J* = 7,5 Hz) ; 3,96 (s, 3H, **H14**) ; 3,86 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 159,9 (**C12**) ; 156,0 (**C8**) ; 154,9 (**C1**) ; 153,4 (**C4**) ; 126,4 (**C10, C10'**) ; 124,5 (**C6**) ; 123,6 (**C9**) ; 119,9 (**C3**) ; 114,4 (**C11, C11'**) ; 104,5 (**C5**) ; 103,5 (**C7**) ; 97,3 (**C2**) ; 55,8 (**C14**) ; 55,5 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 255,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₅O₃⁺ [M+H]⁺ : 255,1021, trouvée : 255,0947.

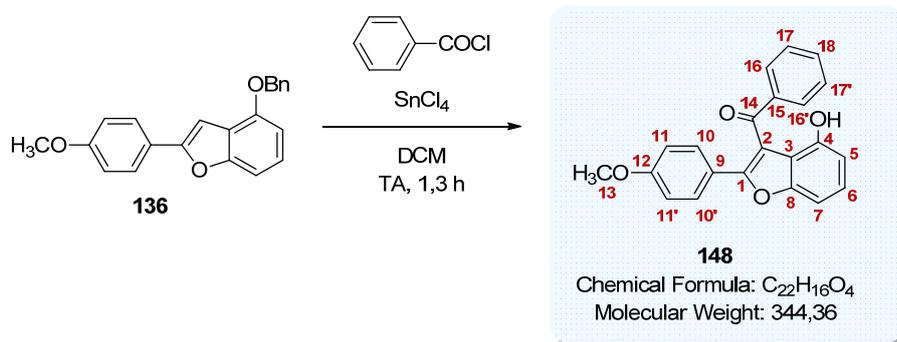
IR :

ν (cm⁻¹) : 1607 (**C=C_{aromatique}**), 1493 (**C=C_{aromatique}**), 1457 (**C=C_{aromatique}**), 1248 (**C-O-C str**), 1095 (**C-O-C str**), 1021 (**C-O-C str**), 834 (**C=C_{aromatique δ}**), 803 (**C=C_{aromatique δ}**), 766 (**C=C_{aromatique δ}**), 728 (**C=C_{aromatique δ}**).

Pf : 99 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,08 min, 100 %.

(4-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(phényl)méthanone **148**

Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 1,3 heure) appliqué à 0,050 g du benzofurane **136**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane acylé **148** (0,009 g, 17 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 9,56 (s, 1H, OH) ; 7,70 (d, 2H, **H16 H16'**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,42 (t, 1H, **H18**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,41 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,30 (t, 1H, **H6**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,25 (t, 2H, **H17, H17'**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,12 (d, 1H, **H7**, $J = 8,5$ Hz) ; 6,79 (d, 2H, **H11, H11'**, $J = 8,5$ Hz) ; 6,76 (d, 1H, **H5**, $J = 8,5$ Hz) ; 3,77 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 196,6 (**C14**) ; 162,1 (**C12**) ; 159,5 (**C1**) ; 156,2 (**C8**) ; 153,0 (**C4**) ; 139,0 (**C15**) ; 133,4 (**C18**) ; 132,1 (**C10, C10'**) ; 130,6 (**C16, C16'**) ; 128,9 (**C17, C17'**) ; 128,1 (**C6**) ; 122,7 (**C9**) ; 116,3 (**C3**) ; 114,6 (**C11, C11'**) ; 110,8 (**C5**) ; 103,1 (**C7**) ; 55,8 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 345,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₂H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺ : 345,1127, trouvée : 345,1141.

IR :

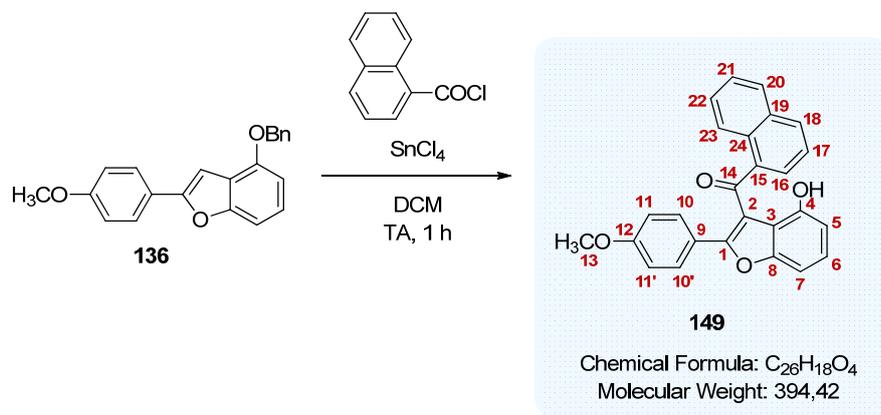
ν (cm⁻¹) : 3060 (OH), 1736 (C=O), 1592 (C=C_{aromatique}), 1486 (C=C_{aromatique}), 1375 (C=C_{aromatique}), 1277 (C-O-C str), 1251 (C-O-C str), 1034 (C-O-C str), 834 (C=C_{aromatique} δ), 747 (C=C_{aromatique} δ), 697 (C=C_{aromatique} δ).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,12 min, 92 %.

(4-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(naphthalen-1-yl)méthanone

149



Protocole D (mélange réactionnel agité pendant une heure) appliqué à 0,050 g du benzofurane **136**. Le brut obtenu est purifié par une 1^{ère} chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique toluène) et par une 2^{ème} chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane acylé **149** (0,015 g, 25 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 10,8 (s, 1H, OH) ; 8,25 (d, 1H, **H23**, *J* = 8,4 Hz) ; 7,78 (d, 1H, **H18**, *J* = 8,7 Hz) ; 7,71 (d, 1H, **H20**, *J* = 8,1 Hz) ; 7,61-7,48 (m, 2H, **H21**, **H22**) ; 7,40 (d, 1H, **H16**, *J* = 7,2 Hz) ; 7,33 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,1 Hz) ; 7,08-7,03 (m, 2H, **H7**, **H17**) ; 6,97 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 8,7 Hz) ; 6,92 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,1 Hz) ; 6,30 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 8,7 Hz) ; 3,63 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 196,9 (**C14**) ; 164,7 (**C1**) ; 160,8 (**C12**) ; 155,6 (**C8**) ; 152,5 (**C4**) ; 136,1 (**C19**) ; 133,6 (**C24**) ; 131,8 (**C20**) ; 130,8 (**C15**) ; 130,8 (**C10**, **C10'**) ; 128,5 (**C18**) ; 128,5 (**C16**) ; 127,8 (**C6**) ; 127,8 (**C22**) ; 127,7 (**C2**) ; 126,5 (**C21**) ; 124,9 (**C23**) ; 124,2 (**C17**) ; 121,8 (**C9**) ; 113,2 (**C11**, **C11'**) ; 110,8 (**C5**) ; 102,4 (**C7**) ; 102,1 (**C3**) ; 55,4 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 395,1 [M+H]⁺.

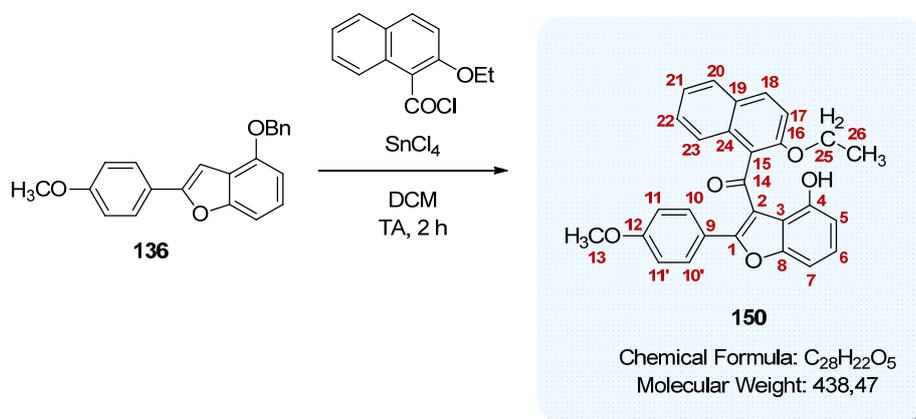
Haute résolution calculée pour C₂₆H₁₉O₄⁺ [M+H]⁺ : 395,1283, trouvée : 395,1291.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3057 (OH), 1736 (C=O), 1596 (C=C_{aromatique}), 1486 (C=C_{aromatique}), 1253 (C-O-C str), 1175 (C-O-C str), 1096 (C-O-C str), 1034 (C-O-C str), 913 (C=C_{aromatique} δ), 835 (C=C_{aromatique} δ), 791 (C=C_{aromatique} δ), 776 (C=C_{aromatique} δ), 761 (C=C_{aromatique} δ), 727 (C=C_{aromatique} δ).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,60 min, 95 %.

(2-éthoxynaphthalen-1-yl)(4-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)méthanone **150**

Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 2 heures) appliqué à 0,050 g du benzofurane **136**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane acylé **150** (0,008 g, 12 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 11,3 (s, 1H, **OH**) ; 7,73 (d, 1H, **H23**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,67 (d, 1H, **H20**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,61 (d, 1H, **H18**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,46 (t, 1H, **H22**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,40 (t, 1H, **H21**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,31 (t, 1H, **H6**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,03 (d, 1H, **H7**, $J = 8,5$ Hz) ; 6,92 (d, 1H, **H5**, $J = 8,5$ Hz) ; 6,83 (d, 2H, **H10**, **H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,79 (d, 1H, **H17**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,27 (d, 2H, **H11**, **H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 4,00 (q, 1H, **H25**, $J = 7,0$ Hz) ; 3,78 (q, 1H, **H25**, $J = 7,0$ Hz) ; 3,65 (s, 3H, **H13**) ; 1,23 (t, 3H, **H26**, $J = 7,0$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 165,3 (**C14**) ; 160,7 (**C12**) ; 155,1 (**C8**) ; 153,8 (**C16**) ; 152,7 (**C4**) ; 132,2 (**C19**) ; 131,8 (**C18**) ; 130,3 (**C10**, **C10'**) ; 129,1 (**C24**) ; 128,1 (**C20**) ; 127,9 (**C22**) ; 127,6 (**C6**) ; 124,0 (**C21**) ; 123,6 (**C23**) ; 122,5 (**C15**) ; 121,3 (**C9**) ; 114,5 (**C3**) ; 113,3 (**C17**) ; 112,6 (**C11**, **C11'**) ; 110,6 (**C5**) ; 102,2 (**C7**) ; 64,8 (**C25**) ; 55,4 (**C13**) ; 15,1 (**C26**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 439,2 [M+H]⁺.

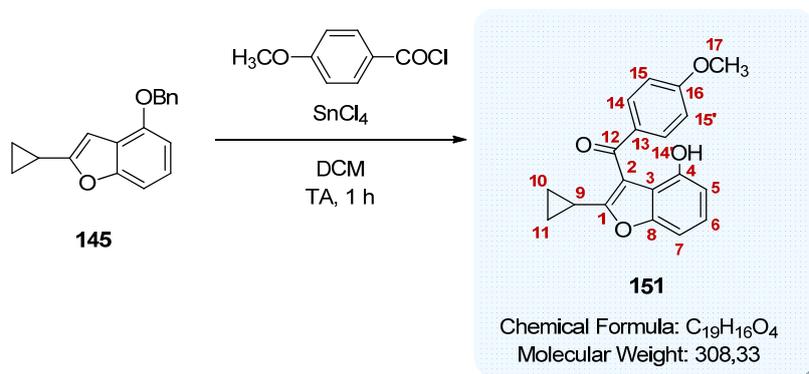
Haute résolution calculée pour C₂₈H₂₃O₅⁺ [M+H]⁺ : 439,1545, trouvée : 439,1563.

IR :

ν (cm⁻¹) : 2979 (**OH**), 1736 (**C=O**), 1592 (**C=C_{aromatique}**), 1486 (**C=C_{aromatique}**), 1247 (**C-O-C str**), 1175 (**C-O-C str**), 1097 (**C-O-C str**), 1035 (**C-O-C str**), 914 (**C=C_{aromatique} δ**), 816 (**C=C_{aromatique} δ**), 759 (**C=C_{aromatique} δ**), 729 (**C=C_{aromatique} δ**).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,69 min, 80 %.

(2-cyclopropyl-4-hydroxybenzofuran-3-yl)(4-méthoxyphényl)méthanone **151**

Protocole D (mélange réactionnel agité pendant une heure) appliqué à 0,050 g du benzofurane **156**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique toluène/dichlorométhane 99:1 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **163** (0,012 g, 21 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 10,1 (s, 1H, OH) ; 7,87 (d, 2H, **H14**, **H14'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,19 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,99 (d, 2H, **H15**, **H15'**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,89 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,79 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 3,90 (s, 3H, **H17**) ; 1,72 (m, 1H, **H9**) ; 1,31-1,28 (m, 2H, **H10** ou **H11**) ; 0,99-0,96 (m, 2H, **H10** ou **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 194,3 (**C12**) ; 166,6 (**C1**) ; 163,7 (**C16**) ; 154,5 (**C8**) ; 151,6 (**C4**) ; 132,0 (**C14**, **C14'**) ; 130,7 (**C13**) ; 129,0 (**C2**) ; 126,8 (**C6**) ; 115,0 (**C3**) ; 113,8 (**C15**, **C15'**) ; 110,7 (**C5**) ; 102,1 (**C7**) ; 55,7 (**C17**) ; 12,1 (**C9**) ; 10,7 (**C10**, **C11**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 309,1 [M+H]⁺.

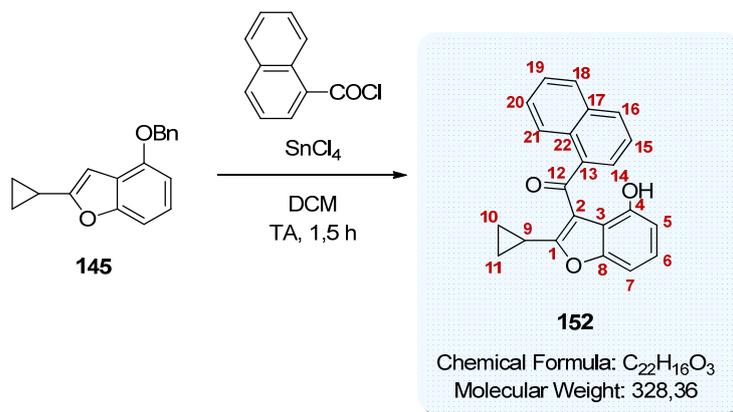
Haute résolution calculée pour C₁₉H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺ : 309,1127, trouvée : 309,1195.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3011 (OH), 1736 (C=O), 1587 (C=C_{aromatique}), 1555 (C=C_{aromatique}), 1257 (C-O-C str), 1169 (C-O-C str), 1057 (C-O-C str), 1026 (C-O-C str), 962 (C=C_{aromatique} δ), 888 (C=C_{aromatique} δ), 768 (C=C_{aromatique} δ), 731 (C=C_{aromatique} δ).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,06 min, 95 %.

(2-cyclopropyl-4-hydroxybenzofuran-3-yl)(naphthalen-1-yl)méthanone **152**

Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 1,5 heure) appliqué à 0,050 g du benzofurane **145**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique toluène) pour donner le benzofurane acylé **152** (0,022 g, 35 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 10,8 (s, 1H, OH) ; 8,15 (d, 1H, **H21**, $J = 8,0$ Hz) ; 8,10 (d, 1H, **H16**, $J = 8,0$ Hz) ; 8,06 (d, 1H, **H14**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,89 (d, 1H, **H18**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,67 (t, 1H, **H20**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,63-7,61 (m, 2H, **H15**, **H19**) ; 7,26 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,94 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,76 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 1,07-1,05 (m, 2H, **H10** ou **H11**) ; 1,02 (m, 1H, **H9**) ; 0,64-0,62 (m, 2H, **H10**, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 197,3 (**C12**) ; 170,7 (**C1**) ; 155,3 (**C8**) ; 152,7 (**C4**) ; 138,4 (**C17**) ; 134,6 (**C22**) ; 132,1 (**C21**) ; 130,8 (**C13**) ; 129,4 (**C14**) ; 128,4 (**C15**) ; 128,0 (**C6**) ; 127,7 (**C19**) ; 127,3 (**C18**) ; 126,0 (**C20**) ; 125,9 (**C16**) ; 123,3 (**C2**) ; 115,0 (**C3**) ; 111,3 (**C5**) ; 102,6 (**C7**) ; 11,7 (**C9**) ; 10,7 (**C10**, **C11**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 329,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₂H₁₇O₃⁺ [M+H]⁺ : 329,1177, trouvée : 329,1207.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3047 (OH), 1736 (C=O), 1595 (C=C_{aromatique}), 1548 (C=C_{aromatique}), 1268 (C-O-C str), 1218 (C-O-C str), 1040 (C-O-C str), 954 (C=C_{aromatique} δ), 891 (C=C_{aromatique} δ), 789 (C=C_{aromatique} δ), 778 (C=C_{aromatique} δ), 761 (C=C_{aromatique} δ), 721 (C=C_{aromatique} δ).

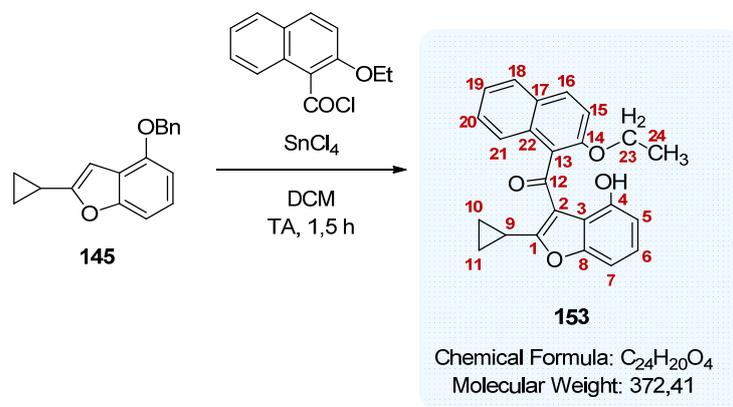
Pf : 98 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,54 min, 94 %.

(2-cyclopropyl-4-hydroxybenzofuran-3-yl)(2-éthoxynaphthalen-1-yl)méthanone

153



Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 1,5 heure) appliqué à 0,050 g du benzofurane **145**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique toluène) pour donner le benzofurane acylé **153** (0,020 g, 28 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune pâle.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 11,2 (s, 1H, OH) ; 8,10 (d, 1H, **H16**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,95 (d, 1H, **H18**, $J = 8,4$ Hz) ; 7,71 (d, 1H, **H21**, $J = 8,4$ Hz) ; 7,55 (d, 1H, **H15**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,51 (td, 1H, **H20**, $J = 8,4$; 1,5 Hz) ; 7,44 (t, 1H, **H19**, $J = 8,4$ Hz) ; 7,24 (t, 1H, **H6**, $J = 8,1$ Hz) ; 6,92 (dd, 1H, **H7**, $J = 8,1$; 0,6 Hz) ; 6,76 (dd, 1H, **H5**, $J = 8,1$; 0,6 Hz) ; 4,32-4,24 (m, 2H, **H23**) ; 1,25 (t, 3H, **H24**, $J = 6,9$ Hz) ; 1,10-1,04 (m, 2H, **H10**, **H11**) ; 1,02 (m, 1H, **H10**, **H11**) ; 0,78 (m, 1H, **H9**) ; 0,42 (m, 1H, **H10**, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 196,3 (**C12**) ; 170,4 (**C1**) ; 155,2 (**C8**) ; 154,3 (**C14**) ; 152,9 (**C4**) ; 132,7 (**C16**) ; 131,9 (**C17**) ; 129,7 (**C22**) ; 129,2 (**C18**) ; 128,7 (**C20**) ; 127,9 (**C6**) ; 125,7 (**C13**) ; 125,2 (**C19**) ; 124,2 (**C21**) ; 121,1 (**C3**) ; 115,4 (**C15**) ; 111,1 (**C5**) ; 102,5 (**C7**) ; 65,8 (**C23**) ; 15,2 (**C24**) ; 10,3 (**C9**) ; 10,2 (**C10** ou **C11**) ; 9,84 (**C10** ou **C11**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 373,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₄H₂₁O₄⁺ [M+H]⁺ : 373,1440, trouvée : 373,1474.

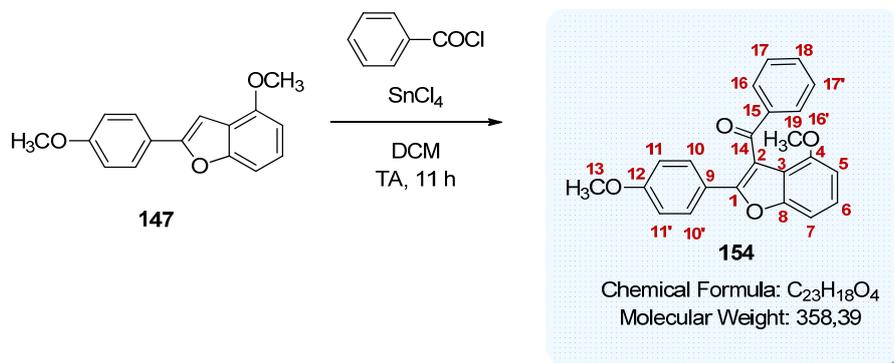
IR :

ν (cm⁻¹) : 2981 (OH), 1737 (C=O), 1593 (C=C_{aromatique}), 1547 (C=C_{aromatique}), 1268 (C-O-C str), 1247 (C-O-C str), 1045 (C-O-C str), 818 (C=C_{aromatique} δ), 760 (C=C_{aromatique} δ), 745 (C=C_{aromatique} δ), 721 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 124 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,57 min, 85 %.

(4-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(phényl)méthanone **154**

Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 1 heure) appliqué à 0,063 g du benzofurane **147**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : isocratique toluène) pour donner le benzofurane acylé **154** (0,056 g, 63 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune pâle.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,89 (d, 2H, **H16, H16'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,71 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,62 (t, 1H, **H18**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,49 (t, 2H, **H17, H17'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,32 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,25 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,98 (d, 2H, **H11, H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,76 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 3,82 (s, 3H, **H13**) ; 3,54 (s, 3H, **H19**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 193,5 (**C14**) ; 161,6 (**C1**) ; 155,3 (**C12**) ; 154,4 (**C8**) ; 139,4 (**C4**) ; 134,1 (**C18**) ; 132,1 (**C15**) ; 130,0 (**C16, C16'**) ; 129,4 (**C17, C17'**) ; 129,0 (**C10, C10'**) ; 128,1 (**C2**) ; 127,0 (**C6**) ; 123,0 (**C9**) ; 119,4 (**C3**) ; 115,1 (**C11, C11'**) ; 105,5 (**C5**) ; 105,0 (**C7**) ; 55,9 (**C13**) ; 55,7 (**C19**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 359,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₁₉O₄⁺ [M+H]⁺ : 359,1283, trouvée : 359,1308.

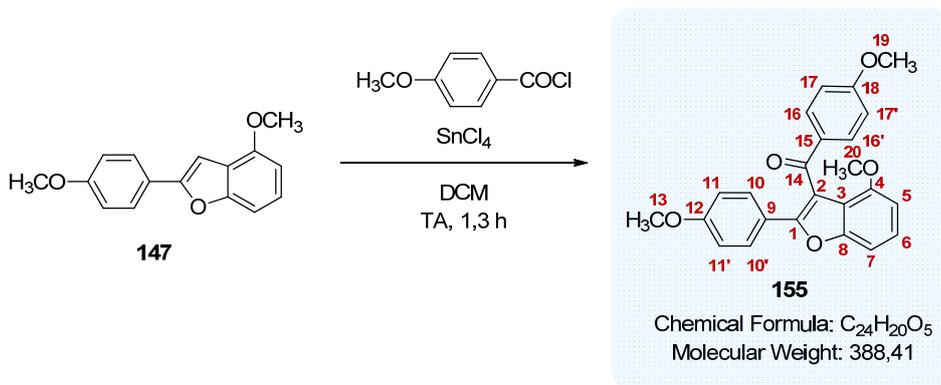
IR :

ν (cm⁻¹) : 1669 (**C=O**), 1598 (**C=C_{aromatique}**), 1496 (**C=C_{aromatique}**), 1256 (**C-O-C str**), 1246 (**C-O-C str**), 1177 (**C-O-C str**), 1090 (**C-O-C str**), 1020 (**C-O-C str**), 906 (**C=C_{aromatique} δ**), 830 (**C=C_{aromatique} δ**), 780 (**C=C_{aromatique} δ**), 746 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 99 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,23 min, 100 %.

(4-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(4-méthoxyphényl)méthanone **155**

Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 1,3 heure) appliqué à 0,050 g du benzofurane **147**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique toluène/AcOEt 98:2 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **155** (0,051 g, 67 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,86 (d, 2H, **H16**, **H16'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,69 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,31 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,23 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,99 (d, 2H, **H17**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,97 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,77 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,5 Hz) ; 3,87 (s, 3H, **H19**) ; 3,82 (s, 3H, **H13**) ; 3,60 (s, 3H, **H20**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 191,9 (**C14**) ; 164,8 (**C18**) ; 161,4 (**C12**) ; 155,3 (**C8**) ; 154,5 (**C20**) ; 152,2 (**C1**) ; 132,4 (**C16**, **C16'**) ; 132,3 (**C15**) ; 128,8 (**C10**, **C10'**) ; 126,9 (**C6**) ; 123,1 (**C9**) ; 119,5 (**C2**) ; 115,1 (**C11**, **C11'**) ; 114,6 (**C17**, **C17'**) ; 105,4 (**C5**) ; 104,9 (**C7**) ; 100,9 (**C3**) ; 56,0 (**C19** ou **C20**) ; 55,9 (**C19** ou **C20**) ; 55,7 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 389,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₄H₂₁O₅⁺ [M+H]⁺ : 389,1389, trouvée : 389,1447.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1658 (**C=O**), 1596 (**C=C_{aromatique}**), 1575 (**C=C_{aromatique}**), 1494 (**C=C_{aromatique}**), 1240 (**C-O-C str**), 1167 (**C-O-C str**), 1092 (**C-O-C str**), 1029 (**C-O-C str**), 899 (**C=C_{aromatique} δ**), 832 (**C=C_{aromatique} δ**), 741 (**C=C_{aromatique} δ**).

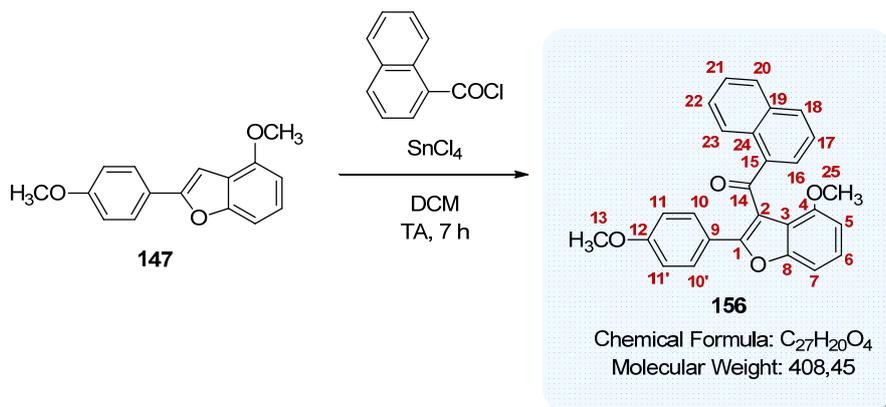
Pf : 138 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,10 min, 100 %.

(4-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(naphthalen-1-yl)méthanone

156



Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 7 heures) appliqué à 0,050 g du benzofurane **147**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : isocratique heptane/AcOEt 8:2 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **156** (0,044 g, 55 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 9,03 (d, 1H, **H23**, *J* = 8,5 Hz) ; 8,10 (d, 1H, **H18**, *J* = 8,5 Hz) ; 8,04 (d, 1H, **H20**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,86 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,75 (d, 1H, **H16**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,73 (t, 1H, **H22**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,65 (td, 1H, **H21**, *J* = 8,5 ; 1,0 Hz) ; 7,42 (t, 1H, **H17**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,28 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,23 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,99 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,67 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz) ; 3,82 (s, 3H, **H13**) ; 3,23 (s, 3H, **H24**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 195,7 (**C14**) ; 161,7 (**C12**) ; 154,7 (**C4**) ; 154,4 (**C1**) ; 153,5 (**C8**) ; 135,0 (**C14**) ; 134,1 (**C18**) ; 131,8 (**C22**) ; 131,4 (**C19**) ; 130,0 (**C15**) ; 129,3 (**C20**) ; 129,2 (**C10**, **C10'**) ; 128,8 (**C16**) ; 127,3 (**C21**) ; 127,0 (**C6**) ; 126,9 (**C23**) ; 125,4 (**C17**) ; 123,0 (**C9**) ; 119,2 (**C3**) ; 115,1 (**C11**, **C11'**) ; 105,4 (**C5**) ; 104,9 (**C7**) ; 55,7 (**C13**) ; 55,6 (**C24**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 409,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₇H₂₁O₄⁺ [M+H]⁺ : 409,1440, trouvée : 409,1464.

IR :

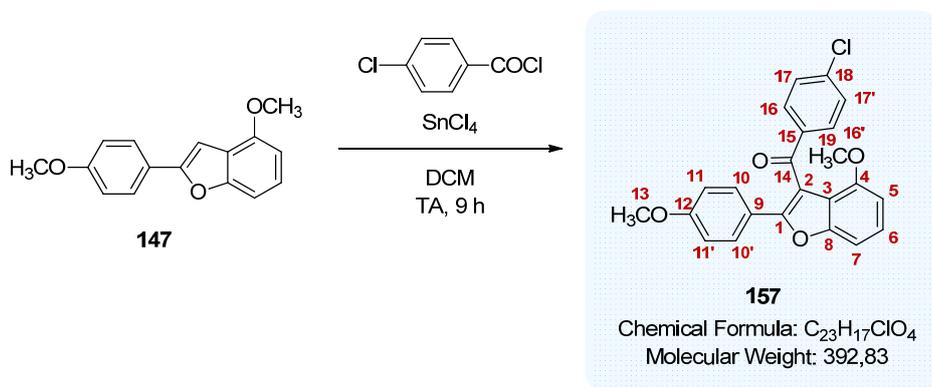
ν (cm⁻¹) : 1653 (**C=O**), 1602 (**C=C_{aromatique}**), 1497 (**C=C_{aromatique}**), 1249 (**C-O-C str**), 1228 (**C-O-C str**), 1178 (**C-O-C str**), 1077 (**C-O-C str**), 1041 (**C-O-C str**), 889 (**C=C_{aromatique} δ**), 830 (**C=C_{aromatique} δ**), 779 (**C=C_{aromatique} δ**), 766 (**C=C_{aromatique} δ**), 738 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 166 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,72 min, 100 %.

(4-chlorophényl)(4-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)méthanone

157

Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 9 heures) appliqué à 0,050 g du benzofurane **147**. Le brut obtenu est purifié par plaque préparative (éluant : isocratique heptane/AcOEt 9:1 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **157** (0,032 g, 41 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,89 (d, 2H, **H16**, **H16'**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,71 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,53 (d, 2H, **H17**, **H17'**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,34 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,25 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,99 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,78 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz) ; 3,83 (s, 3H, **H13**) ; 3,57 (s, 3H, **H19**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 192,3 (**C14**) ; 161,7 (**C12**) ; 155,3 (**C8**) ; 154,3 (**C4**) ; 153,4 (**C1**) ; 139,8 (**C15**) ; 138,1 (**C18**) ; 131,7 (**C16**, **C16'**) ; 129,6 (**C17**, **C17'**) ; 129,1 (**C10**, **C10'**) ; 127,6 (**C2**) ; 127,2 (**C6**) ; 122,8 (**C9**) ; 115,2 (**C11**, **C11'**) ; 105,5 (**C5**) ; 105,0 (**C7**) ; 98,3 (**C3**) ; 55,9 (**C19**) ; 55,7 (**C13**).

SM (MALDI) : *m/z* 392,07 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₁₇Cl³⁵O₄⁺ [M]⁺ : 392,0815, trouvée : 392,0825.

IR :

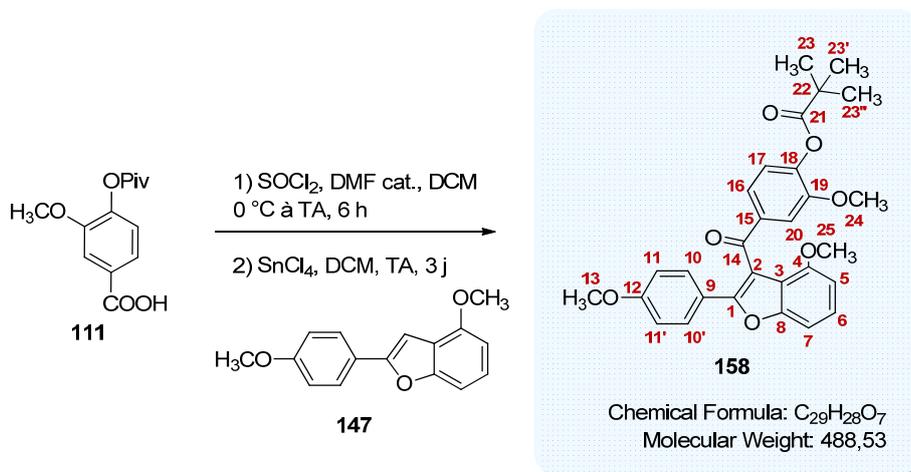
ν (cm⁻¹) : 1660 (**C=O str**), 1602 (**C=C_{aromatique}**), 1586 (**C=C_{aromatique}**), 1498 (**C=C_{aromatique}**), 1248 (**C-O-C str**), 1178 (**C-O-C**), 1091 (**C-O-C str**), 1037 (**C-O-C str**), 908 (**C=C_{aromatique δ}**), 886 (**C=C_{aromatique δ}**), 737 (**C-Cl**).

Pf : 114 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5.64 min, 100 %.

2-méthoxy-4-(4-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-carbonyl)phényl
pivalate **158**



Quelques gouttes de diméthylformamide anhydre sont ajoutées à une solution de l'acide **111** (0,126 g, 0,50 mmol, 1,2 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (5 ml). Après 5 minutes d'agitation à 0 °C, le chlorure de thionyle (0,182 ml, 2,50 mmol, 6 éq.) est ajouté goutte-à-goutte au milieu sous argon à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité sous argon à 0 °C pendant une heure puis à température ambiante pendant 5 heures avant d'être concentré sous pression réduite et séché afin d'obtenir le chlorure d'acide **112**.

Le chlorure d'acide fraîchement préparé **112** (0,135 g, 0,50 mmol, 1,2 éq.) et le chlorure d'étain (IV) (0,049 ml, 0,50 mmol, 1,2 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution de benzofurane **147** (0,106 g, 0,42 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (2 ml). Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 3 jours.

De la glace est ajoutée au milieu qui est agité pendant encore une heure. De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec de l'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par plaque préparative (éluant : AcOEt/heptane 6:4 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **158** (0,054 g, 27 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,69 (d, 1H, **H20**, *J* = 2,0 Hz) ; 7,69 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,39 (dd, 1H, **H16**, *J* = 8,5 ; 2,0 Hz) ; 7,24 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,18 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,95 (d, 1H, **H17**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,88 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,61 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz) ; 3,84 (s, 3H, **H24**) ; 3,80 (s, 3H, **H13**) ; 3,59 (s, 3H, **H25**) ; 1,36 (s, 9H, **H22**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 192,6 (**C14**) ; 176,4 (**C21**) ; 160,5 (**C12**) ; 154,6 (**C8**) ; 153,6 (**C4**) ; 153,0 (**C1**) ; 151,6 (**C19**) ; 144,7 (**C18**) ; 137,0 (**C15**) ; 128,6 (**C10**, **C10'**) ; 125,9 (**C6**) ; 124,0 (**C16**) ; 122,6 (**C17**) ; 122,3 (**C2**) ; 118,8 (**C3**) ; 114,3 (**C11**, **C11'**) ; 113,8 (**C9**) ; 112,2 (**C20**) ; 104,4 (**C5**) ; 104,3 (**C7**) ; 56,2 (**C24**) ; 55,7 (**C13**) ; 55,4 (**C25**) ; 39,3 (**C22**) ; 27,3 (**C23**, **C23'**, **C23''**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 489,2 [M+H]⁺.

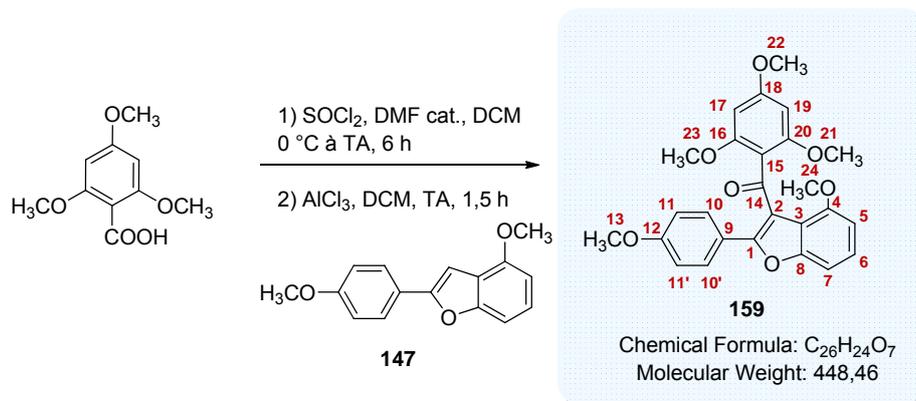
Haute résolution calculée pour $C_{29}H_{29}O_7^+$ $[M+H]^+$ 489,1913, trouvée : 489,1937.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1755 (**C=O**), 1598 (**C=C_{aromatique}**), 1496 (**C=C_{aromatique}**), 1250 (**C-O-C str**), 1170 (**C-O-C**), 1091 (**C-O-C str**), 1027 (**C-O-C str**).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,85 min, 98 %.

(4-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-3-yl)(2,4,6-triméthoxyphényl)méthanone **159**

Quelques gouttes de diméthylformamide anhydre sont ajoutées à une solution d'acide 2,4,6-triméthoxybenzoïque (0,090 g, 0,42 mmol, 4 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (4,2 ml). Après 5 minutes d'agitation à 0 °C, le chlorure de thionyle (0,154 ml, 2,12 mmol, 20 éq.) est ajouté goutte-à-goutte au milieu sous argon à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité sous argon à 0 °C pendant une heure puis à température ambiante pendant 5 heures avant d'être concentré sous pression réduite et séché.

Le chlorure d'acide fraîchement préparé (0,098 g, 0,42 mmol, 4 éq.) et le chlorure d'aluminium (III) (0,032 g, 0,16 mmol, 2,3 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution de benzofurane **147** (0,027 g, 0,106 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (2 ml). Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 1,5 heure.

De la glace est ajoutée au milieu qui est agité pendant encore une heure. De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec de l'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par plaque préparative (éluant : AcOEt/heptane 6:4 (v/v)) pour donner le benzofurane acylé **159** (0,032 g, 67 %) sous la forme d'une solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 7,80 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,23 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,1 Hz) ; 7,13 (dd, 1H, **H7**, *J* = 8,1 ; 0,6 Hz) ; 6,97 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,70 (dd, 1H, **H5**, *J* = 8,1 ; 0,6 Hz) ; 6,18 (s, 2H, **H17**, **H19**) ; 3,83 (s, 3H, **H13**) ; 3,81 (s, 3H, **H22**) ; 3,64 (s, 3H, **H24**) ; 3,60 (s, 6H, **H21**, **H23**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 189,2 (**C14**) ; 164,2 (**C18**) ; 161,4 (**C16**, **C20**) ; 161,3 (**C12**) ; 155,3 (**C8**) ; 155,0 (**C4**) ; 154,5 (**C1**) ; 130,1 (**C10**, **C10'**) ; 126,3 (**C6**) ; 123,8 (**C9**) ; 121,0 (**C2**) ; 118,6 (**C3**) ; 115,1 (**C15**) ; 114,5 (**C11**, **C11'**) ; 105,2 (**C5**) ; 104,5 (**C7**) ; 91,7 (**C17**, **C19**) ; 56,3 (**C21**, **C23**) ; 55,8 (**C22**, **C24**) ; 55,7 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 449,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₆H₂₅O₇⁺ [M+H]⁺ : 449,1600, trouvée : 449,1649.

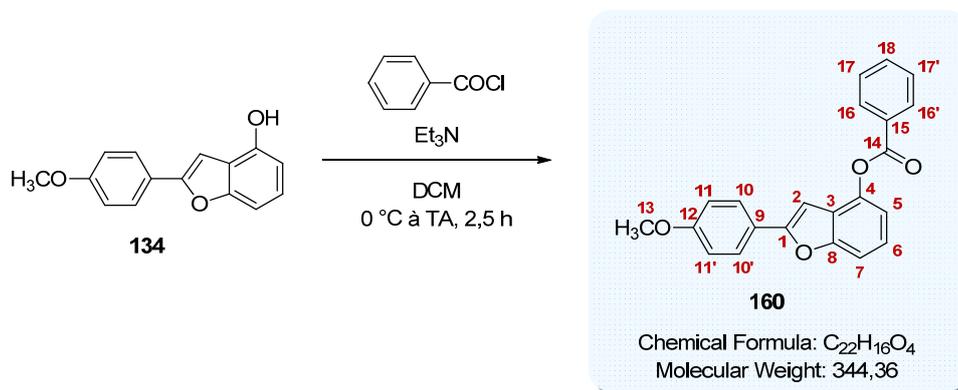
IR :

ν (cm^{-1}) : 1652 (**C=O**), 1602 (**C=C_{aromatique}**), 1496 (**C=C_{aromatique}**), 1249 (**C-O-C str**), 1158 (**C-O-C str**), 1127 (**C-O-C str**), 1092 (**C-O-C str**), 1028 (**C-O-C str**), 874 (**C=C_{aromatique} δ**), 835 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 64 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,67 min, 100 %.

benzoate de 2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-4-yle **160**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 2,5 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **134**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **160** (0,055 g, 77 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,27 (d, 2H, **H16**, **H16'**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,90 (d, 2H, **H10**, **H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,78 (t, 1H, **H18**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,65 (t, 2H, **H17**, **H17'**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,52 (d, 1H, **H7**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,37 (t, 1H, **H6**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,52 (d, 1H, **H5**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,19 (s, 1H, **H2**) ; 7,05 (d, 2H, **H11**, **H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 3,86 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,1 (**C14**) ; 161,5 (**C12**) ; 157,2 (**C1**) ; 156,7 (**C8**) ; 144,7 (**C4**) ; 134,7 (**C18**) ; 130,9 (**C16**, **C16'**) ; 130,4 (**C15**) ; 129,7 (**C17**, **C17'**) ; 127,4 (**C10**, **C10'**) ; 125,0 (**C6**) ; 124,5 (**C3**) ; 123,4 (**C9**) ; 116,7 (**C5**) ; 115,3 (**C11**, **C11'**) ; 109,6 (**C7**) ; 98,0 (**C2**) ; 55,7 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 345,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₂H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺ : 345,1127, trouvée : 345,1134.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1731 (**C=O str**), 1614 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1250 (**C-O-C str**), 1221 (**C-O-C str**), 1170 (**C-O-C str**), 1088 (**C-O-C str**), 1068 (**C-O-C str**), 1025 (**C-O-C str**), 830 (**C=C_{aromatique} δ**), 795 (**C=C_{aromatique} δ**), 767 (**C=C_{aromatique} δ**), 707 (**C=C_{aromatique} δ**).

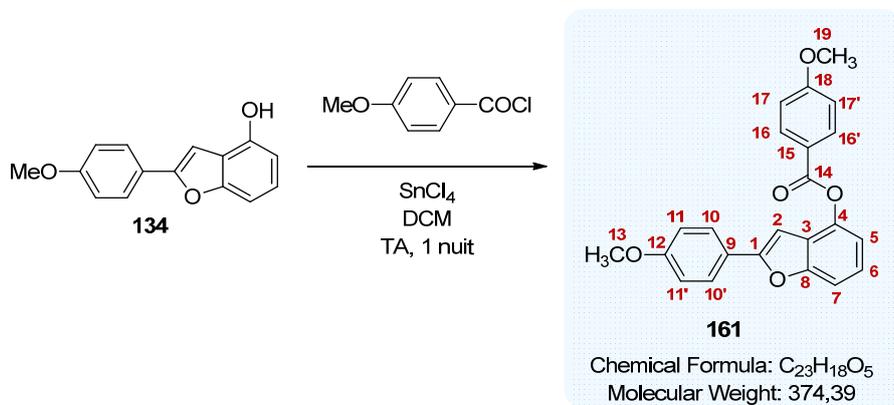
Pf : 129 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,59 min, 100 %.

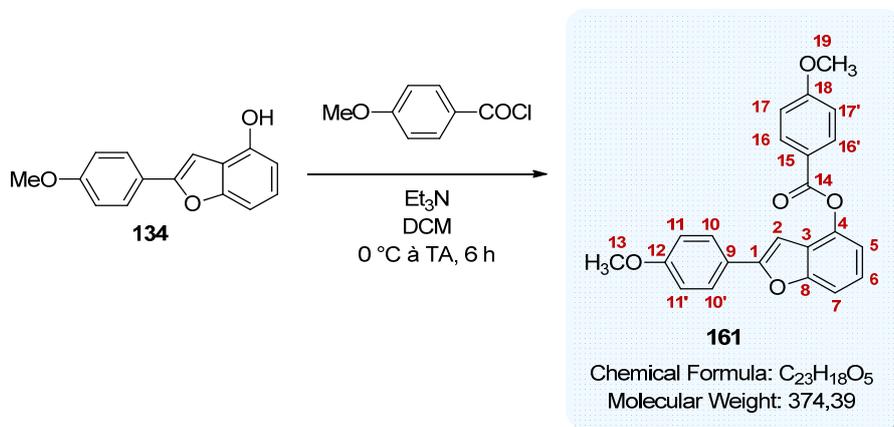
2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-4-yl 4-méthoxybenzoate **161**

Protocole 1



Protocole D (mélange réactionnel agité pendant 6 heures) appliqué à 0,050 g du benzofuran-4-ol **134**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **161** (0,047 g, 60 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

Protocole 2



Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 6 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **134**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **161** (0,052 g, 68 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 8,25 (d, 2H, **H16, H16'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,78 (d, 2H, **H10, H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,42 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,28 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,09 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,03 (d, 2H, **H17, H17'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,96 (d, 2H, **H11, H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,80 (s, 1H, **H2**) ; 3,93 (s, 3H, **H19**) ; 3,85 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 164,5 (**C14**) ; 164,2 (**C18**) ; 160,3 (**C12**) ; 156,4 (**C1**) ; 156,0 (**C8**) ; 143,7 (**C4**) ; 132,6 (**C16, C16'**) ; 126,7 (**C10, C10'**) ; 124,0 (**C6**) ; 123,5 (**C15**) ; 123,0 (**C9**) ; 121,8 (**C3**) ; 115,6 (**C5**) ; 114,4 (**C11, C11'**) ; 114,1 (**C17, C17'**) ; 109,0 (**C7**) ; 97,1 (**C2**) ; 55,7 (**C19**) ; 55,5 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 375,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₁₉O₅⁺ [M+H]⁺ : 375,1232, trouvée : 375,1227.

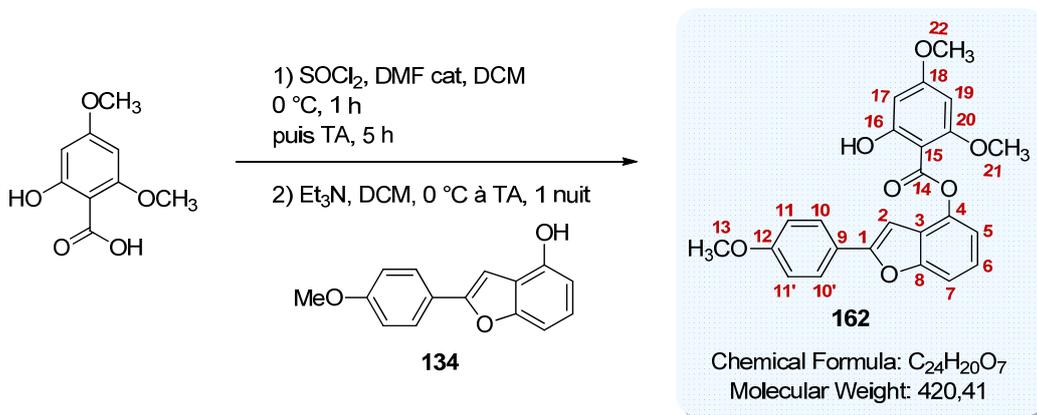
IR :

ν (cm⁻¹) : 1719 (**C=O str**), 1605 (**C=C_{aromatique}**), 1505 (**C=C_{aromatique}**), 1247 (**C-O-C str**), 1166 (**C-O-C str**), 1084 (**C-O-C str**), 1029 (**C-O-C str**), 832 (**C=C_{aromatique} δ**), 797 (**C=C_{aromatique} δ**), 760 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 129 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,59 min, 98 %.

2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-4-yl 2-hydroxy-4,6-méthoxybenzoate **162**

Quelques gouttes de diméthylformamide anhydre sont ajoutées à une solution d'acide 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzoïque (0,050 g, 0,25 mmol, 1,2 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (2,5 ml). Après 5 minutes d'agitation à 0 °C, le chlorure de thionyle (0,091 ml, 1,25 mmol, 6 éq.) est ajouté goutte-à-goutte au milieu sous argon à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité sous argon à 0 °C pendant une heure puis à température ambiante pendant 5 heures avant d'être concentré sous pression réduite et séché.

La triéthylamine anhydre (0,035 ml, 0,25 mmol, 1,2 éq.) est ajoutée à une solution du benzofurane **134** (0,050 g, 0,21 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (0,7 ml). Le chlorure d'acide préalablement préparé (0,054 g, 0,25 mmol, 1,2 éq.) est additionné à 0 °C au milieu sous argon. Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant une nuit.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **162** (0,012 g, 11 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 11,70 (s, 1H, OH) ; 7,79 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,43 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,28 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,10 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,96 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,83 (s, 1H, **H2**) ; 6,19 (d, 1H, **H19**, *J* = 2,0 Hz) ; 6,08 (d, 1H, **H17**, *J* = 2,0 Hz) ; 3,92 (s, 3H, **H22**) ; 3,87 (s, 3H, **H21**) ; 3,86 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 169,7 (**C14**) ; 166,7 (**C16**) ; 166,3 (**C20**) ; 162,9 (**C18**) ; 160,4 (**C12**) ; 156,6 (**C1**) ; 156,0 (**C8**) ; 143,1 (**C4**) ; 126,8 (**C10**, **C10'**) ; 124,0 (**C3**) ; 123,6 (**C3**) ; 123,0 (**C9**) ; 115,7 (**C5**) ; 114,4 (**C11**, **C11'**) ; 109,2 (**C7**) ; 97,2 (**C2**) ; 96,2 (**C15**) ; 93,7 (**C19**) ; 92,0 (**C17**) ; 56,4 (**C22**) ; 55,7 (**C21** ou **C13**) ; 55,5 (**C21** ou **C13**).

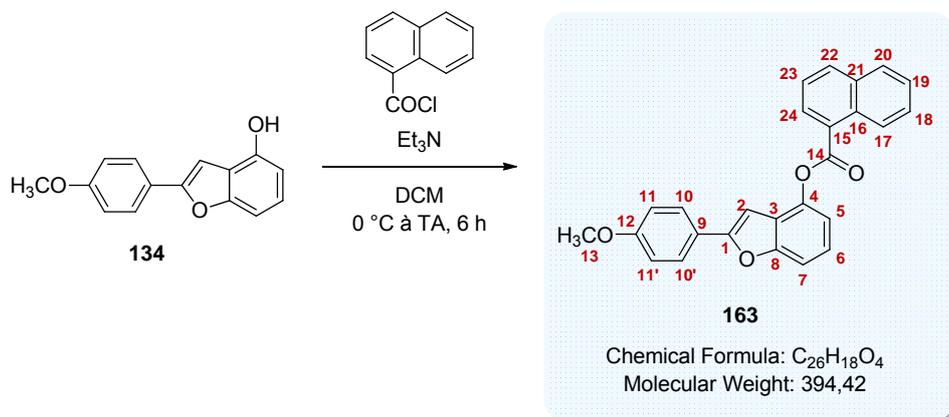
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 421,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₄H₂₁O₇⁺ [M+H]⁺ : 421,1287, trouvée : 421,1274.

IR :

ν (cm^{-1}) : 2971 (**OH**), 1739 (**C=O**), 1664 (**C=C_{aromatique}**), 1626 (**C=C_{aromatique}**), 1610 (**C=C_{aromatique}**), 1578 (**C=C_{aromatique}**), 1249 (**C-O-C str**), 1217 (**C-O-C str**), 1152 (**C-O-C str**), 1102 (**C-O-C str**), 1020 (**C-O-C str**), 833 (**C=C_{aromatique} δ**), 801 (**C=C_{aromatique} δ**), 770 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 159 °C.

1-naphthoate de 2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-4-yle **163**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 6 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **134**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **163** (0,049 g, 60 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 9,03 (d, 1H, **H17**, $J = 8,5$ Hz) ; 8,65 (d, 1H, **H24**, $J = 8,5$ Hz) ; 8,32 (d, 1H, **H22**, $J = 8,5$ Hz) ; 8,10 (d, 1H, **H20**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,92 (d, 2H, **H10**, **H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,75 (t, 1H, **H18**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,72 (t, 1H, **H19**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,66 (t, 1H, **H23**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,55 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,41 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,28 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,28 (s, 1H, **H2**) ; 7,05 (d, 2H, **H11**, **H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 3,86 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,6 (**C14**) ; 161,5 (**C12**) ; 157,3 (**C1**) ; 156,8 (**C8**) ; 144,8 (**C4**) ; 135,3 (**C22**) ; 135,0 (**C16**) ; 132,5 (**C21**) ; 132,3 (**C24**) ; 129,7 (**C20**) ; 129,1 (**C19**) ; 127,5 (**C10**, **C10'**) ; 127,4 (**C18**) ; 127,2 (**C15**) ; 126,4 (**C17**) ; 125,8 (**C23**) ; 125,0 (**C6**) ; 124,6 (**C3**) ; 123,4 (**C9**) ; 116,9 (**C5**) ; 115,3 (**C11**, **C11'**) ; 109,6 (**C7**) ; 98,1 (**C2**) ; 55,7 (**C13**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 395,1 [M+H]⁺ ; 412,2 [M+NH₄]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₆H₁₉O₄⁺ [M+H]⁺ : 395,1283, trouvée : 395,1308.

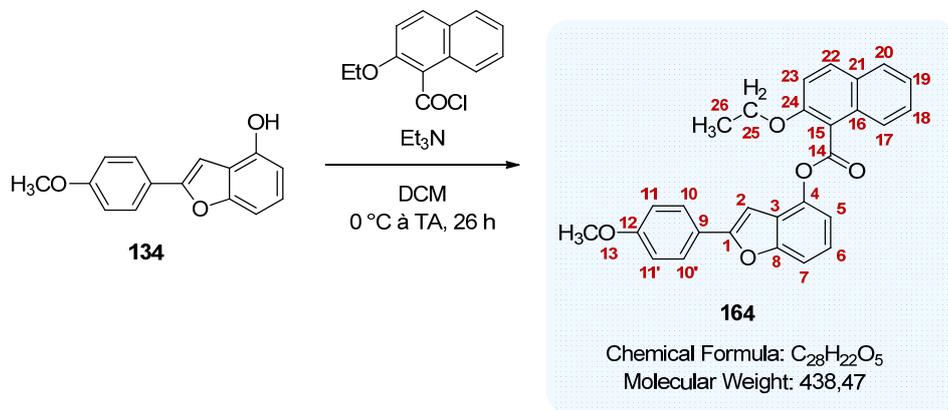
IR :

ν (cm⁻¹) : 1730 (**C=O str**), 1610 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1240 (**C-O-C str**), 1223 (**C-O-C str**), 1180 (**C-O-C str**), 1116 (**C-O-C str**), 1019 (**C-O-C str**), 838 (**C=C_{aromatique} δ**), 777 (**C=C_{aromatique} δ**), 767 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 153 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 6,05 min, 100 %.

2-éthoxy-1-naphthoate de 2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-4-yle **164**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 26 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **134**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient toluène à toluène/AcOEt 98:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **164** (0,049 g, 54 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,13 (d, 1H, **H22**, $J = 9,0$ Hz) ; 8,02 (d, 1H, **H17**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,98 (d, 1H, **H20**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,92 (d, 2H, **H10**, **H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,65 (t, 1H, **H18**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,60 (d, 1H, **H23**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,54 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,48 (t, 1H, **H19**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,41 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,27 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,21 (s, 1H, **H2**) ; 7,09 (d, 2H, **H11**, **H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 4,44 (q, 2H, **H25**, $J = 7,0$ Hz) ; 3,88 (s, 3H, **H13**) ; 1,55 (t, 3H, **H26**, $J = 7,0$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 166,4 (**C14**) ; 161,6 (**C12**) ; 157,2 (**C1**) ; 156,8 (**C8**) ; 155,5 (**C24**) ; 144,8 (**C4**) ; 133,1 (**C22**) ; 131,9 (**C21**) ; 129,5 (**C16**) ; 129,2 (**C20**) ; 128,9 (**C18**) ; 127,5 (**C10**, **C10'**) ; 125,2 (**C19**) ; 125,1 (**C6**) ; 124,5 (**C3**) ; 124,3 (**C17**) ; 123,4 (**C9**) ; 117,8 (**C15**) ; 116,6 (**C5**) ; 115,5 (**C23**) ; 115,4 (**C11**, **C11'**) ; 109,7 (**C7**) ; 98,3 (**C2**) ; 66,2 (**C25**) ; 55,8 (**C13**) ; 15,6 (**C26**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 439,2 [M+H]⁺ ; 456,2 [M+NH₄]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₈H₂₃O₅⁺ [M+H]⁺ : 439,1545, trouvée : 439,1523.

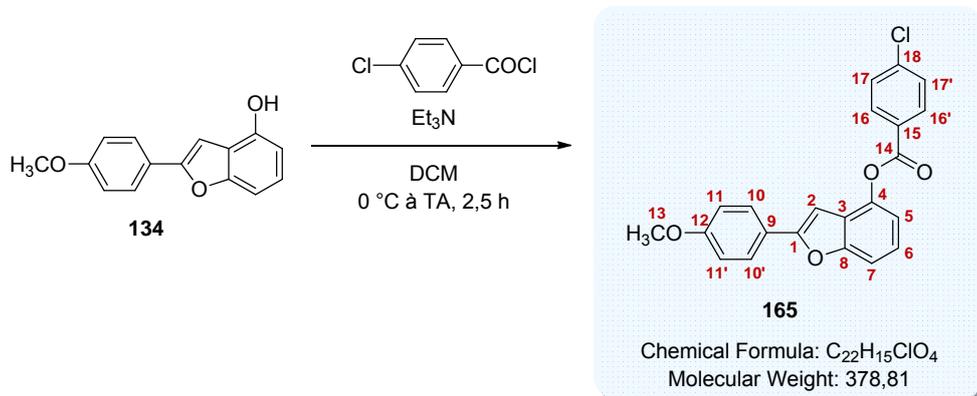
IR :

ν (cm⁻¹) : 1751 (**C=O str**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1274 (**C-O-C str**), 1249 (**C-O-C str**), 1201 (**C-O-C str**), 1041 (**C-O-C str**), 1024 (**C-O-C str**), 823 (**C=C_{aromatique} δ**), 807 (**C=C_{aromatique} δ**), 788 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 141 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 6,04 min, 100 %.

4-chlorobenzoate de 2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-4-yle **165**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 2,5 heures) appliqué à 0,055 g de benzofuran-4-ol **134**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 95:5 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **165** (0,061 g, 70 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 8,27 (d, 2H, **H16**, **H16'**, *J* = 8,7 Hz) ; 7,88 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,69 (d, 2H, **H17**, **H17'**, *J* = 8,7 Hz) ; 7,52 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,4 Hz) ; 7,36 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,4 Hz) ; 7,20 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,4 Hz) ; 7,18 (s, 1H, **H2**) ; 7,05 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 9,0 Hz) ; 3,86 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 168,6 (**C14**) ; 165,8 (**C12**) ; 161,6 (**C1**) ; 161,0 (**C8**) ; 148,8 (**C4**) ; 144,8 (**C18**) ; 137,0 (**C16**, **C16'**) ; 134,3 (**C17**, **C17'**) ; 133,5 (**C15**) ; 131,7 (**C10**, **C10'**) ; 129,3 (**C6**) ; 128,7 (**C3**) ; 127,7 (**C9**) ; 120,9 (**C5**) ; 119,6 (**C11**, **C11'**) ; 114,0 (**C7**) ; 102,3 (**C2**) ; 60,0 (**C13**).

SM (MALDI) : *m/z* 378,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₂H₁₅ClO₄⁺ [M]⁺ : 378,0659, trouvée : 378,0640.

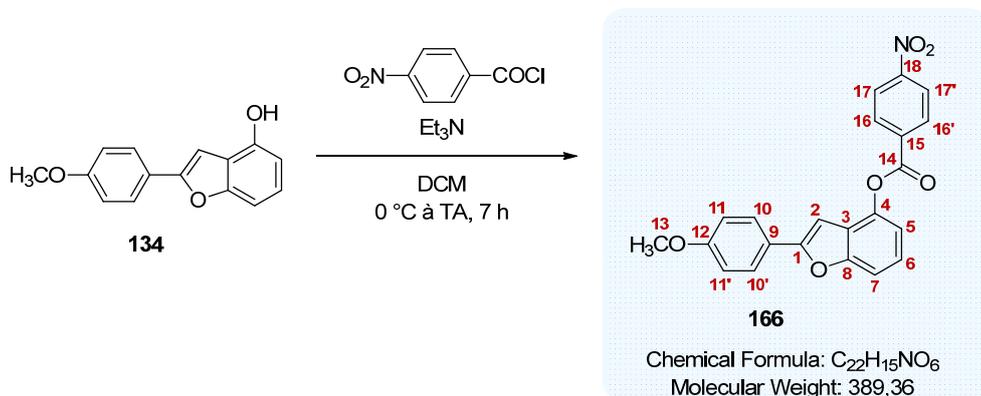
IR :

ν (cm⁻¹) : 1733 (**C=O**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1248 (**C-O-C str**), 1220 (**C-O-C str**), 1082 (**C-O-C str**), 1079 (**C-O-C str**), 1013 (**C-O-C str**), 753 (**C-Cl**).

Pf : 124 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,95 min, 100 %.

4-nitrobenzoate de 2-(4-méthoxyphényl)benzofuran-4-yle **166**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 7 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **134**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **166** (0,050 g, 62 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,54 (d, 2H, **H16**, **H16'**, $J = 8,5$ Hz) ; 8,49 (d, 2H, **H17**, **H17'**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,89 (d, 2H, **H10**, **H10'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,55 (d, 1H, **H7**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,39 (t, 1H, **H6**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,26 (d, 1H, **H5**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,24 (s, 1H, **H2**) ; 7,06 (d, 2H, **H11**, **H11'**, $J = 9,0$ Hz) ; 3,87 (s, 3H, **H13**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 163,6 (**C14**) ; 161,6 (**C12**) ; 157,4 (**C1**) ; 156,7 (**C8**) ; 152,1 (**C18**) ; 144,3 (**C4**) ; 135,8 (**C15**) ; 132,4 (**C16**, **C16'**) ; 127,5 (**C10**, **C10'**) ; 125,0 (**C6**) ; 124,7 (**C17**, **C17'**) ; 124,3 (**C3**) ; 123,3 (**C9**) ; 116,6 (**C5**) ; 115,3 (**C11**, **C11'**) ; 110,0 (**C7**) ; 97,9 (**C2**) ; 55,8 (**C13**).

SM (MALDI) : m/z 389,1 [$\text{M}]^+$.

Haute résolution calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_6^+$ [$\text{M}]^+$: 389,0899, trouvée : 389,0880.

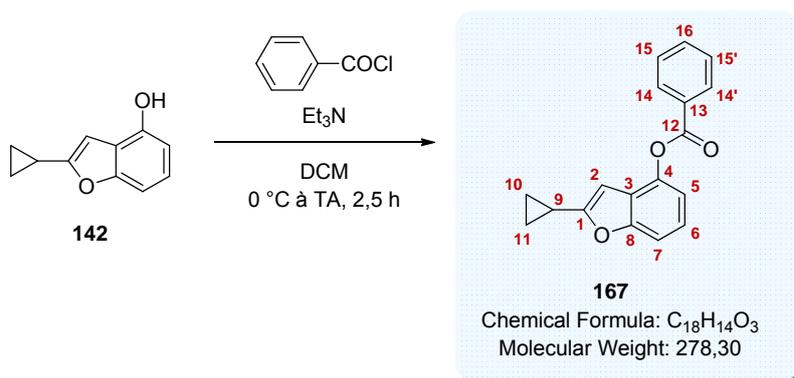
IR :

ν (cm^{-1}) : 1732 (**C=O str**), 1607 (**C-NO₂**), 1525 (**C-NO₂**), 1506 (**C-NO₂**), 1346 (**C-NO₂**), 1263 (**C-O-C str**), 1249 (**C-O-C str**), 1214 (**C-O-C str**), 1100 (**C-O-C str**), 1019 (**C-O-C str**), 841, 756, 707.

Pf : 163 °C.

UPLC :

Méthode ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) : TA, 5,50 min, 100 %.

benzoate de 2-cyclopropylbenzofuran-4-yle **167**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 2,5 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **142**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **167** (0,077 g, 96 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,24 (d, 2H, **H14**, **H14'**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,76 (t, 1H, **H16**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,63 (t, 2H, **H15**, **H15'**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,37 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,28 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,12 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,50 (s, 1H, **H2**) ; 2,14-2,08 (m, 1H, **H9**) ; 1,04-1,01 (m, 2H, **H10** ou **H11**) ; 0,96-0,93 (m, 2H, **H10** ou **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,0 (**C12**) ; 162,0 (**C1**) ; 156,4 (**C8**) ; 144,1 (**C4**) ; 134,7 (**C16**) ; 130,7 (**C14**, **C14'**) ; 130,4 (**C15**, **C15'**) ; 129,7 (**C13**) ; 126,4 (**C3**) ; 124,1 (**C6**) ; 116,3 (**C5**) ; 109,2 (**C7**) ; 98,4 (**C2**) ; 9,76 (**C9**) ; 7,79 (**C10**, **C11**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 279,1 [M+H]⁺.

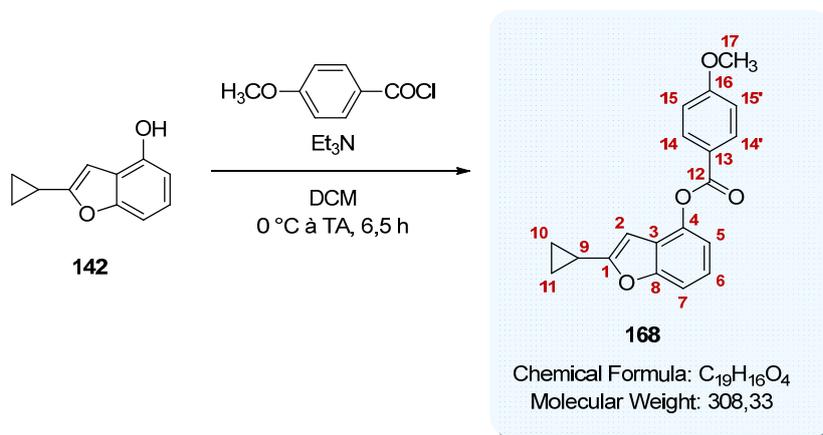
Haute résolution calculée pour C₁₈H₁₅O₃⁺ [M+H]⁺ : 279,1021, trouvée : 279,1042.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1735 (**C=O str**), 1595 (**C=C_{aromatique}**), 1436 (**C=C_{aromatique}**), 1259 (**C-O-C str**), 1215 (**C-O-C str**), 1083 (**C-O-C str**), 1066 (**C-O-C str**), 1025 (**C-O-C str**), 948 (**C=C_{aromatique} δ**), 768 (**C=C_{aromatique} δ**), 705 (**C=C_{aromatique} δ**).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,27 min, 99 %.

4-méthoxybenzoate de 2-cyclopropylbenzofuran-4-yle **168**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 6,5 heures) appliqué à 0,027 g de benzofuran-4-ol **142**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **168** (0,042 g, 96 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 8,21 (d, 2H, **H14**, **H14'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,28 (d, 1H, **H7**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,20 (t, 1H, **H6**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,02 (d, 1H, **H5**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,01 (d, 2H, **H15**, **H15'**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,27 (s, 1H, **H2**) ; 3,91 (s, 3H, **H17**) ; 2,00 (m, 1H, **H9**) ; 0,97 (m, 4H, **H10**, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,1 (**C16**) ; 164,7 (**C12**) ; 161,9 (**C1**) ; 156,4 (**C8**) ; 144,3 (**C4**) ; 133,0 (**C14**, **C14'**) ; 124,0 (**C6**) ; 124,0 (**C3**) ; 122,5 (**C13**) ; 116,3 (**C5**) ; 115,0 (**C15**, **C15'**) ; 109,0 (**C7**) ; 98,4 (**C2**) ; 56,1 (**C17**) ; 9,75 (**C9**) ; 7,77 (**C10**, **C11**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 309,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₉H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺ : 309,1127, trouvée : 309,1236.

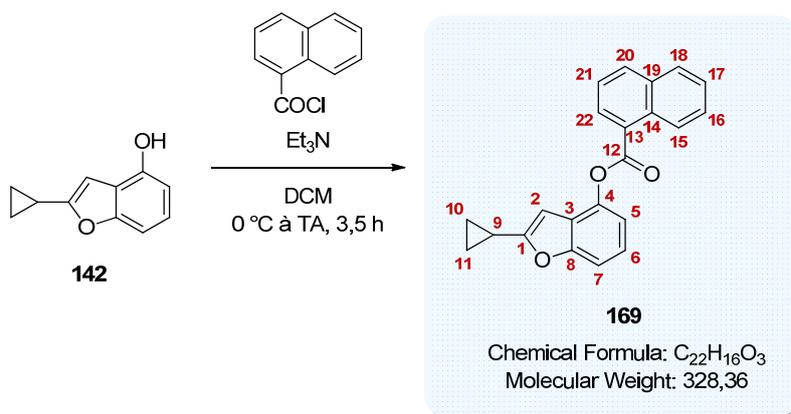
IR :

ν (cm⁻¹) : 1726 (**C=O str**), 1603 (**C=C_{aromatique}**), 1510 (**C=C_{aromatique}**), 1256 (**C-O-C str**), 1214 (**C-O-C str**), 1164 (**C-O-C str**), 1076 (**C-O-C str**), 1020 (**C-O-C str**), 945 (**C=C_{aromatique} δ**), 844 (**C=C_{aromatique} δ**), 763 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 117 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,23 min, 100 %.

2-cyclopropylbenzofuran-4-yl 1-naphthoate **169**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 3,5 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **142**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/dichlorométhane 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **169** (0,065 g, 69 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,99 (d, 1H, **H15**, $J = 8,7$ Hz) ; 8,59 (d, 1H, **H22**, $J = 8,4$ Hz) ; 8,30 (d, 1H, **H20**, $J = 8,4$ Hz) ; 8,09 (dd, 1H, **H18**, $J = 8,7 ; 1,2$ Hz) ; 7,75-7,63 (m, 3H, **H16**, **H17**, **H21**) ; 7,40 (d, 1H, **H7**, $J = 7,8$ Hz) ; 7,32 (t, 1H, **H6**, $J = 7,8$ Hz) ; 7,20 (d, 1H, **H5**, $J = 7,8$ Hz) ; 6,59 (s, 1H, **H2**) ; 2,12 (m, 1H, **H9**) ; 1,07-0,93 (m, 4H, **H10**, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,7 (**C12**) ; 162,1 (**C1**) ; 156,5 (**C8**) ; 144,1 (**C4**) ; 135,2 (**C20**) ; 135,0 (**C14**) ; 132,4 (**C19**) ; 132,1 (**C22**) ; 129,7 (**C18**) ; 129,0 (**C17**) ; 127,4 (**C16**) ; 126,8 (**C13**) ; 126,4 (**C15**) ; 125,7 (**C21**) ; 124,1 (**C6**) ; 116,5 (**C5**) ; 109,3 (**C7**) ; 98,5 (**C2**) ; 9,78 (**C9**) ; 7,81 (**C10**, **C11**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 329,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₂H₁₇O₃⁺ [M+H]⁺ : 329,1177, trouvée : 329,1163.

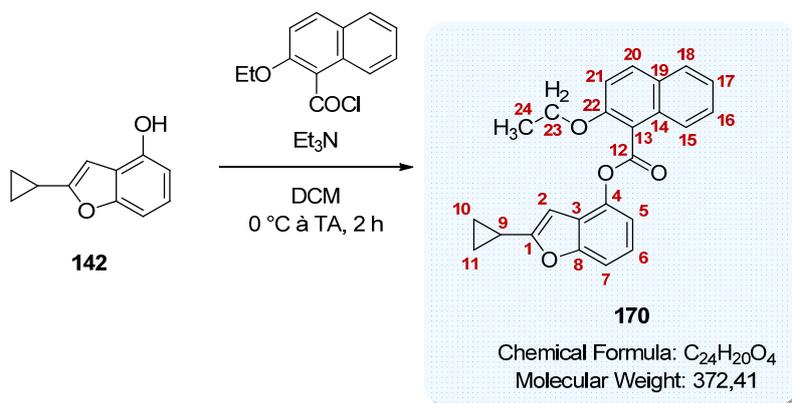
IR :

ν (cm⁻¹) : 1730 (**C=O str**), 1593 (**C=C_{aromatique}**), 1436 (**C=C_{aromatique}**), 1182 (**C-O-C str**), 1113 (**C-O-C str**), 1019 (**C-O-C str**), 778 (**C=C_{aromatique} δ**), 763 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 117 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,77 min, 98 %.

2-éthoxy-1-naphthoate de 2-cyclopropylbenzofuran-4-yle **170**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 2 heures) appliqué à 0,029 g de benzofuran-4-ol **142**. Le brut obtenu est purifié par plaque préparative (éluant : isocratique heptane/AcOEt 8:2 (v/v)) pour donner le benzofurane *O*-acylé **170** (0,012 g, 19 %) sous la forme d'un solide blanc amorphe.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,12 (d, 1H, **H15**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,97 (d, 1H, **H18**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,96 (d, 1H, **H20**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,63 (td, 1H, **H16**, $J = 8,1 ; 1,2$ Hz) ; 7,59 (d, 1H, **H21**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,47 (t, 1H, **H17**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,39 (d, 1H, **H5**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,31 (t, 1H, **H6**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,18 (d, 1H, **H7**, $J = 8,1$ Hz) ; 6,63 (s, 1H, **H2**) ; 4,43 (q, 2H, **H23**, $J = 6,9$ Hz) ; 2,22-2,13 (m, 1H, **H9**) ; 1,52 (t, 3H, **H24**, $J = 6,9$ Hz) ; 1,29-0,95 (m, 4H, **H10**, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 168,1 (**C12**) ; 161,9 (**C1**) ; 156,5 (**C8**) ; 155,3 (**C22**) ; 144,1 (**C4**) ; 133,0 (**C15**) ; 131,8 (**C14**) ; 129,5 (**C19**) ; 129,2 (**C20**) ; 128,8 (**C16**) ; 125,2 (**C17**) ; 124,3 (**C18**) ; 124,2 (**C6**) ; 124,0 (**C3**) ; 116,2 (**C21**) ; 115,4 (**C7**) ; 109,4 (**C5**) ; 100,9 (**C13**) ; 98,9 (**C2**) ; 66,2 (**C23**) ; 15,5 (**C24**) ; 9,83 (**C9**) ; 7,84 (**C10**, **C11**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 373,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₄H₂₁O₄⁺ [M+H]⁺ : 373,1440, trouvée : 373,1445.

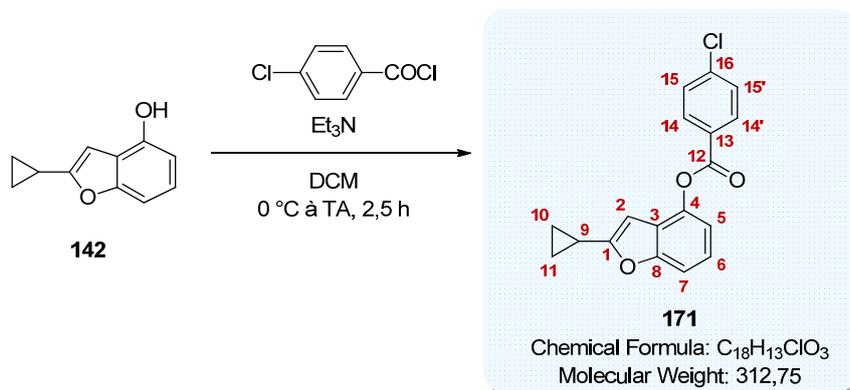
IR :

ν (cm⁻¹) : 1748 (**C=O str**), 1596 (**C=C_{aromatique}**), 1514 (**C=C_{aromatique}**), 1437 (**C=C_{aromatique}**), 1279 (**C-O-C str**), 1253 (**C-O-C str**), 1204 (**C-O-C str**), 1124 (**C-O-C str**), 1065 (**C-O-C str**), 1026 (**C-O-C str**), 946 (**C=C_{aromatique} δ**), 803 (**C=C_{aromatique} δ**), 792 (**C=C_{aromatique} δ**), 769 (**C=C_{aromatique} δ**), 746 (**C=C_{aromatique} δ**), 726 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 105 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,74 min, 98 %.

4-chlorobenzoate de 2-cyclopropylbenzofuran-4-yle **171**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 2,5 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **142**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : heptane à heptane/dichlorométhane 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **171** (0,077 g, 86 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,24 (d, 2H, **H14**, **H14'**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,67 (d, 2H, **H15**, **H15'**, $J = 8,7$ Hz) ; 7,37 (d, 1H, **H7**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,27 (t, 1H, **H6**, $J = 8,1$ Hz) ; 7,12 (d, 1H, **H5**, $J = 8,1$ Hz) ; 6,50 (s, 1H, **H2**) ; 2,15-2,08 (m, 1H, **H9**) ; 1,06-0,93 (m, 4H, **H10**, **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 164,2 (**C12**) ; 162,1 (**C1**) ; 156,4 (**C8**) ; 143,9 (**C4**) ; 140,5 (**C16**) ; 132,6 (**C14**, **C14'**) ; 130,0 (**C15**, **C15'**) ; 129,2 (**C13**) ; 124,1 (**C6**) ; 123,9 (**C3**) ; 116,2 (**C5**) ; 109,4 (**C7**) ; 98,3 (**C2**) ; 9,74 (**C9**) ; 7,80 (**C10**, **C11**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 313,1 [M+H]⁺ ; 330,1 [M+NH₄]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₈H₁₄ClO₃⁺ [M+H]⁺ : 313,0631, trouvée : 313,0652.

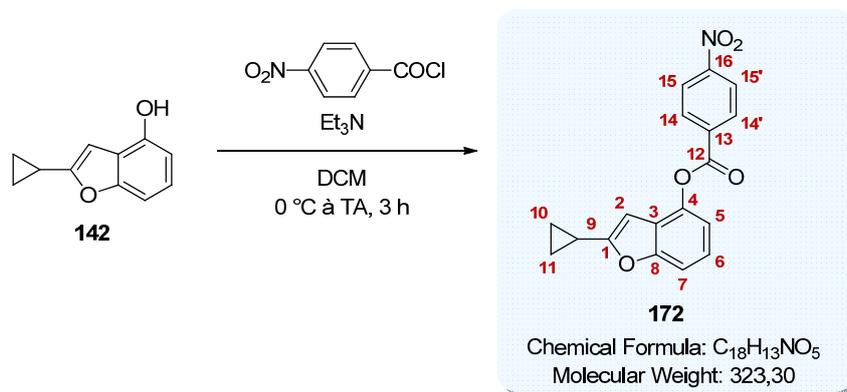
IR :

ν (cm⁻¹) : 1733 (**C=O str**), 1592 (**C=C_{aromatique}**), 1261 (**C-O-C str**), 1217 (**C-O-C str**), 1081 (**C-O-C str**), 1012 (**C-O-C str**), 944 (**C=C_{aromatique} δ**), 849 (**C=C_{aromatique} δ**), 775 (**C=C_{aromatique} δ**), 751 (**C-Cl**), 729 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 82 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,67 min, 100 %.

4-nitrobenzoate de 2-cyclopropylbenzofuran-4-yle **172**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 3 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **142**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **172** (0,081 g, 87 %) sous la forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,50 (d, 2H, **H14**, **H14'**, $J = 9,0$ Hz) ; 8,47 (d, 2H, **H15**, **H15'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,40 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,30 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,18 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,55 (s, 1H, **H2**) ; 2,11 (m, 1H, **H9**) ; 1,05-1,02 (m, 2H, **H10** ou **H11**) ; 0,96-0,94 (m, 2H, **H10** ou **H11**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 163,6 (**C12**) ; 162,2 (**C1**) ; 156,5 (**C8**) ; 152,0 (**C16**) ; 143,7 (**C4**) ; 135,8 (**C13**) ; 132,3 (**C14**, **C14'**) ; 124,7 (**C15**, **C15'**) ; 124,1 (**C6**) ; 123,8 (**C3**) ; 116,1 (**C5**) ; 109,6 (**C7**) ; 98,3(**C2**) ; 9,75 (**C9**) ; 7,83 (**C10**, **C11**).

SM (MALDI) : m/z 323,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour $C_{18}H_{13}NO_5$ [M]⁺ : 323,0794, trouvée : 323,0794.

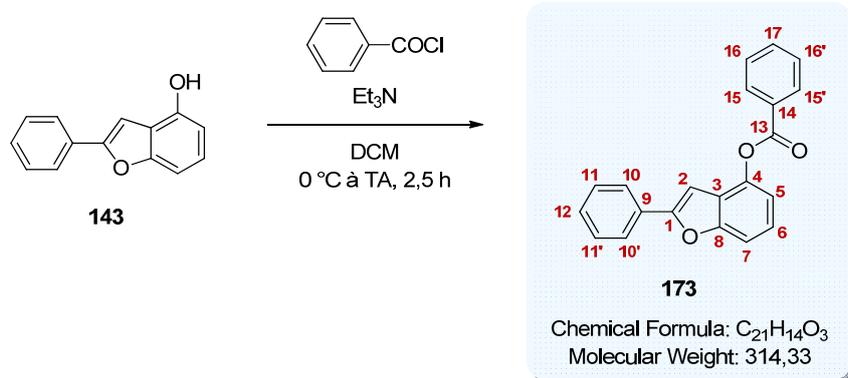
IR :

ν (cm⁻¹) : 1740 (**C=O str**), 1520 (**C-NO₂**), 1348 (**C-NO₂**), 1260 (**C-O-C str**), 1227 (**C-O-C str**), 1160 (**C-O-C str**), 1084 (**C-O-C str**), 1015 (**C-O-C str**), 846, 770, 712.

Pf : 102 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,18 min, 98 %.

benzoate de 2-phénylbenzofuran-4-yle **173**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 2,5 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **143**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **173** (0,037 g, 49 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,30 (d, 2H, **H15, H15'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,99 (d, 2H, **H10, H10'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,80 (t, 1H, **H17**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,67 (t, 2H, **H16, H16'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,56 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,51 (t, 2H, **H11, H11'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,43 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,43 (t, 1H, **H12**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,39 (s, 1H, **H2**) ; 7,24 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,1 (**C13**) ; 157,0 (**C8 ou C1**) ; 156,9 (**C8 ou C1**) ; 145,0 (**C4**) ; 134,8 (**C17**) ; 131,0 (**C15, C15'**) ; 130,8 (**C14**) ; 130,3 (**C9**) ; 129,9 (**C12**) ; 129,8 (**C11, C11', C16, C16'**) ; 125,8 (**C10, C10'**) ; 125,6 (**C6**) ; 124,1 (**C3**) ; 116,8 (**C5**) ; 109,8 (**C7**) ; 99,9 (**C2**).

SM (MALDI) : *m/z* 314,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₁H₁₄O₃⁺ : 314,0943, trouvée : 314,0941.

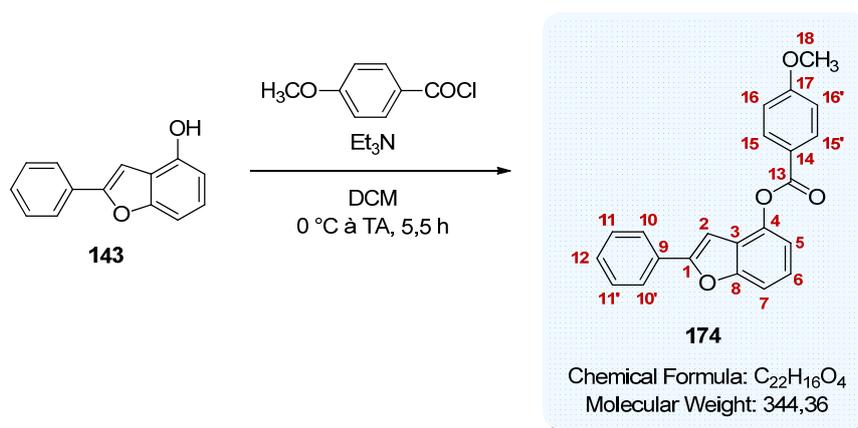
IR :

ν (cm⁻¹) : 1729 (**C=O**), 1261 (**C-O-C str**), 1225 (**C-O-C str**), 1069 (**C-O-C str**), 806 (**C=C_{aromatique} δ**), 760 (**C=C_{aromatique} δ**), 699 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 122 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,69 min, 96 %.

4-méthoxybenzoate de 2-phénylbenzofuran-4-yle **174**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 3 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **143**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **174** (0,037 g, 45 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,23 (d, 2H, **H15, H15'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,97 (d, 2H, **H10, H10'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,54 (d, 1H, **H7**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,50 (t, 2H, **H11, H11'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,41 (t, 1H, **H12**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,40 (t, 1H, **H6**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,33 (s, 1H, **H2**) ; 7,19 (d, 1H, **H5**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,16 (d, 2H, **H16, H16'**, $J = 9,0$ Hz) ; 3,96 (s, 3H, **H18**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,2 (**C17**) ; 164,7 (**C13**) ; 156,9 (**C1, C8**) ; 145,2 (**C4**) ; 133,1 (**C15, C15'**) ; 130,8 (**C9**) ; 129,9 (**C12**) ; 129,8 (**C11, C11'**) ; 125,8 (**C10, C10'**) ; 125,6 (**C6**) ; 124,3 (**C3**) ; 122,4 (**C14**) ; 116,8 (**C5**) ; 115,0 (**C16, C16'**) ; 109,6 (**C7**) ; 99,9 (**C2**) ; 56,1 (**C18**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 345,1 [M+H]⁺ ; 362,2 [M+NH₄]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₂H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺ : 345,1127, trouvée : 345,1157.

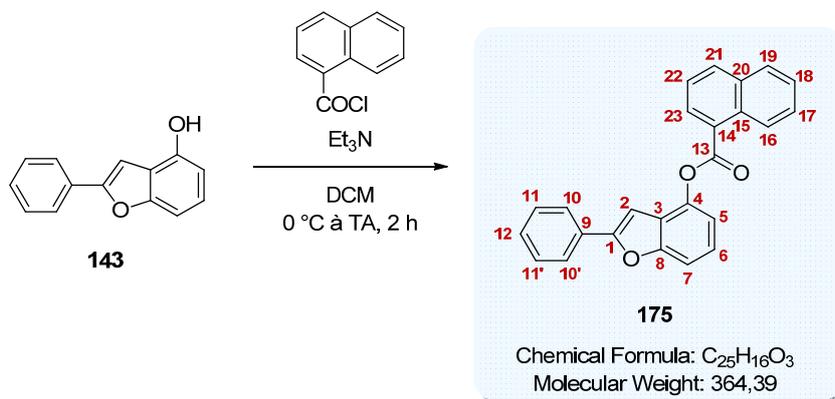
IR :

ν (cm⁻¹) : 1719 (**C=O**), 1605 (**C=C_{aromatique}**), 1509 (**C=C_{aromatique}**), 1257 (**C-O-C str**), 1219 (**C-O-C str**), 1166 (**C-O-C str**), 1085 (**C-O-C str**), 1028 (**C-O-C str**), 847 (**C=C_{aromatique} δ**), 759 (**C=C_{aromatique} δ**), 685 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 158 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,63 min, 100 %.

1-naphthoate de 2-phénylbenzofuran-4-yle **175**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 2 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **143**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **175** (0,042 g, 48 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 9,03 (d, 1H, **H16**, *J* = 8,0 Hz) ; 8,66 (d, 1H, **H23**, *J* = 7,5 Hz) ; 8,32 (d, 1H, **H21**, *J* = 8,0 Hz) ; 8,10 (d, 1H, **H19**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,99 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,75 (t, 1H, **H22**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,71 (t, 1H, **H17**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,67 (t, 1H, **H18**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,59 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,50 (t, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,46 (t, 1H, **H6**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,46 (s, 1H, **H2**) ; 7,41 (t, 1H, **H12**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,31 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,7 (**C13**) ; 157,0 (**C1**) ; 156,9 (**C8**) ; 145,0 (**C4**) ; 135,3 (**C21**) ; 135,0 (**C15**) ; 132,5 (**C20**) ; 132,3 (**C23**) ; 130,8 (**C9**) ; 129,9 (**C12**) ; 129,8 (**C11**, **C11'**) ; 129,7 (**C19**) ; 129,1 (**C17**) ; 127,4 (**C18**) ; 126,6 (**C14**) ; 126,4 (**C16**) ; 125,9 (**C10**, **C10'**) ; 125,8 (**C22**) ; 125,7 (**C6**) ; 124,4 (**C3**) ; 117,0 (**C5**) ; 109,9 (**C7**) ; 99,9 (**C2**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 365,1 [M+H]⁺ ; 382,1 [M+NH₄]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₅H₁₇O₃⁺ [M+H]⁺ : 365,1177, trouvée : 365,1182.

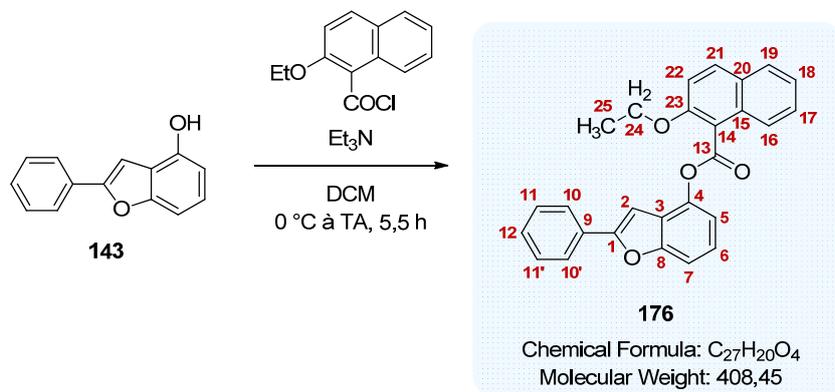
IR :

ν (cm⁻¹) : 1727 (**C=O str**), 1482 (**C=C_{aromatique}**), 1433 (**C=C_{aromatique}**), 1223 (**C-O-C str**), 1117 (**C-O-C str**), 1029 (**C-O-C str**), 780 (**C=C_{aromatique δ}**), 756 (**C=C_{aromatique δ}**), 685 (**C=C_{aromatique δ}**).

Pf : 133 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 6,12 min, 98 %.

2-étoxy-1-naphthoate de 2-phénylbenzofuran-4-yle **176**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 5,5 heures) appliqué à 0,040 g de benzofuran-4-ol **143**. Le brut obtenu est purifié par plaque préparative (éluant : toluène) pour donner le benzofurane *O*-acylé **176** (0,030 g, 39 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,15 (d, 1H, **H21**, $J = 9,0$ Hz) ; 8,01 (d, 1H, **H16**, $J = 8,5$ Hz) ; 8,00 (d, 2H, **H10**, **H10'**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,99 (d, 1H, **H19**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,65 (t, 1H, **H17**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,62 (d, 1H, **H22**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,59 (d, 1H, **H7**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,54 (t, 2H, **H11**, **H11'**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,49 (t, 1H, **H18**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,46-7,43 (m, 2H, **H12**, **H6**) ; 7,38 (s, 1H, **H2**) ; 7,29 (d, 1H, **H5**, $J = 8,5$ Hz) ; 4,47 (q, 2H, **H24**, $J = 7,0$ Hz) ; 1,56 (t, 3H, **H25**, $J = 7,0$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 166,5 (**C13**) ; 156,9 (**C8**, **C1**) ; 155,5 (**C23**) ; 145,0 (**C4**) ; 133,2 (**C21**) ; 131,8 (**C15**) ; 130,8 (**C9**) ; 130,0 (**C12**) ; 129,9 (**C11**, **C11'**) ; 129,5 (**C20**) ; 129,3 (**C17**) ; 128,9 (**C19**) ; 125,9 (**C10**, **C10'**) ; 125,8 (**C6**) ; 125,2 (**C16**) ; 124,3 (**C18**) ; 123,9 (**C3**) ; 116,7 (**C5**) ; 115,4 (**C22**) ; 110,0 (**C7**) ; 108,3 (**C14**) ; 100,1 (**C2**) ; 66,2 (**C24**) ; 15,6 (**C25**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 409,1 [M+H]⁺ ; 426,2 [M+NH₄]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₇H₂₁O₄⁺ [M+H]⁺ : 409,1440, trouvée : 409,1440.

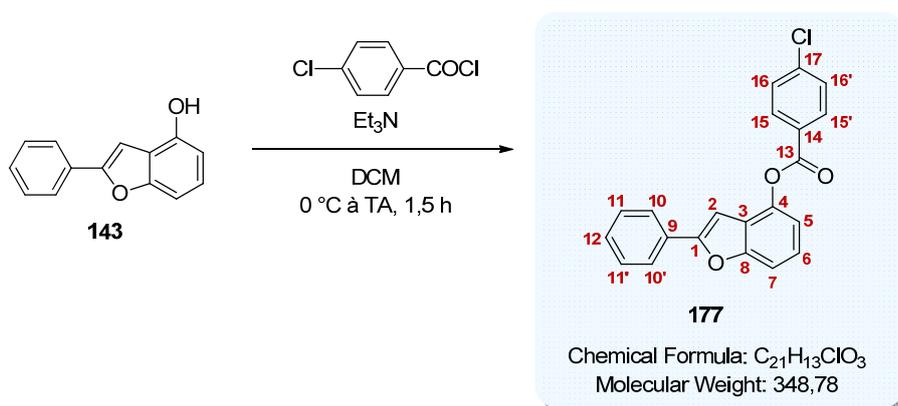
IR :

ν (cm⁻¹) : 1748 (**C=O str**), 1595 (**C=C_{aromatique}**), 1513 (**C=C_{aromatique}**), 1245 (**C-O-C str**), 1204 (**C-O-C str**), 1123 (**C-O-C str**), 1064 (**C-O-C str**), 1027 (**C-O-C str**), 803 (**C=C_{aromatique} δ**), 762 (**C=C_{aromatique} δ**), 690 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 136 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 6,12 min, 98 %.

4-chlorobenzoate de 2-phénylbenzofuran-4-yle **177**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 1,5 heure) appliqué à 0,040 g de benzofuran-4-ol **143**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/dichlorométhane 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **177** (0,047 g, 71 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,29 (d, 2H, **H15**, **H15'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,96 (d, 2H, **H10**, **H10'**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,70 (d, 2H, **H16**, **H16'**, *J* = 9,0 Hz) ; 7,57 (d, 1H, **H7**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,50 (t, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,42 (t, 2H, **H6**, **H12**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,38 (s, 1H, **H2**) ; 7,23 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 164,3 (**C13**) ; 157,0 (**C8**) ; 156,9 (**C1**) ; 144,8 (**C4**) ; 140,6 (**C17**) ; 132,7 (**C15**, **C15'**) ; 130,8 (**C9**) ; 130,0 (**C16**, **C16'**) ; 129,9 (**C12**) ; 129,8 (**C11**, **C11'**) ; 129,1 (**C14**) ; 125,8 (**C10**, **C10'**) ; 125,6 (**C6**) ; 124,1 (**C3**) ; 116,7 (**C5**) ; 109,9 (**C7**) ; 98,8 (**C2**).

SM (MALDI) : *m/z* 348,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₁H₁₃ClO₃⁺ [M]⁺ : 348,0553, trouvée : 348,0557.

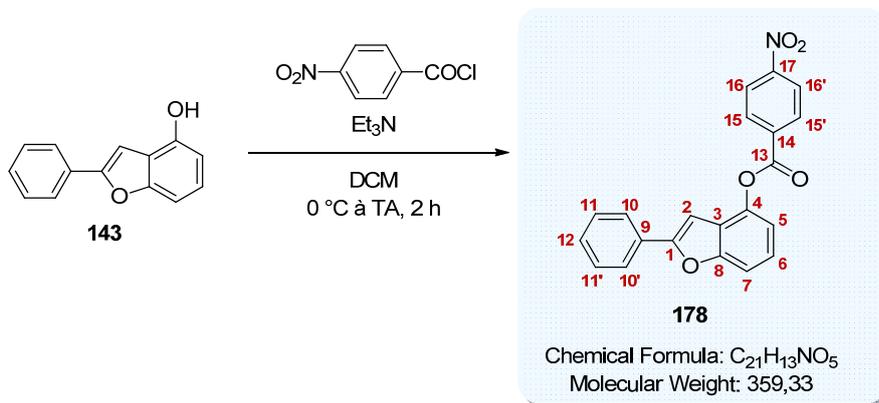
IR :

ν (cm⁻¹) : 1734 (**C=O str**), 1596 (**C=C_{aromatique}**), 1267 (**C-O-C str**), 1227 (**C-O-C str**), 1174 (**C-O-C str**), 1092 (**C-O-C str**), 1012 (**C-O-C str**), 846 (**C=C_{aromatique} δ**), 747 (**C-Cl**).

Pf : 142 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 6,01 min, 100 %.

4-nitrobenzoate de 2-phénylbenzofuran-4-yle **178**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 2 heures) appliqué à 0,050 g de benzofuran-4-ol **143**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **178** (0,041 g, 48 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,55 (d, 2H, **H15**, **H15'**, $J = 9,0$ Hz) ; 8,50 (d, 2H, **H16**, **H16'**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,96 (d, 2H, **H10**, **H10'**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,60 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,50 (t, 2H, **H11**, **H11'**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,43 (t, 2H, **H6**, **H12**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,43 (s, 1H, **H2**) ; 7,29 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 163,9 (**C13**) ; 157,1 (**C1**) ; 156,9 (**C8**) ; 152,1 (**C17**) ; 144,6 (**C4**) ; 138,3 (**C14**) ; 132,4 (**C15**, **C15'**) ; 130,7 (**C9**) ; 130,0 (**C12**) ; 129,9 (**C11**, **C11'**) ; 125,8 (**C10**, **C10'**) ; 125,7 (**C6**) ; 124,7 (**C16**, **C16'**) ; 124,0 (**C3**) ; 116,7 (**C5**) ; 110,2 (**C7**) ; 99,8 (**C2**).

SM (MALDI) : m/z 359,1 [M]⁺.

Haute résolution calculée pour $C_{21}H_{13}NO_5^+$ [M]⁺ : 359,0794, trouvée : 359,0799.

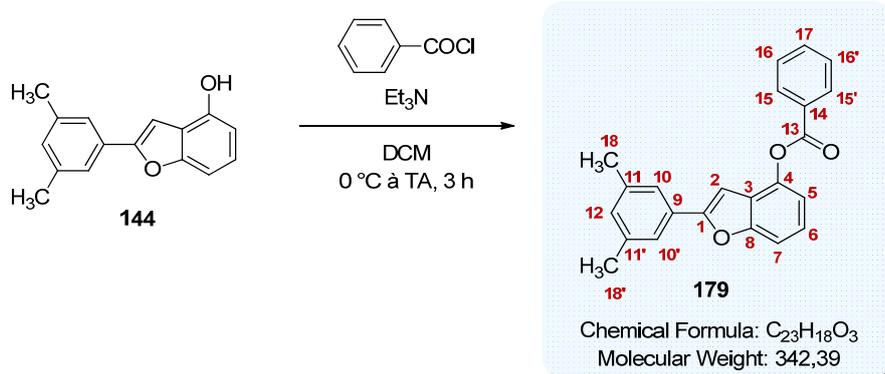
IR :

ν (cm⁻¹) : 1738 (**C=O str**), 1608 (**C-NO₂**), 1520 (**C-NO₂**), 1347 (**C-NO₂**), 1268 (**C-O-C str**), 1227 (**C-O-C str**), 1175 (**C-O-C str**), 1099 (**C-O-C str**), 1013 (**C-O-C str**), 841, 756, 712).

Pf : 167 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,56 min, 100 %.

benzoate de 2-(3,5-diméthylphényl)benzofuran-4-yle **179**

Protocole E (mélange réactionnel agité pendant 3 heures) appliqué à 0,020 g de benzofuran-4-ol **144**. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 9:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane *O*-acylé **179** (0,016 g, 56 %) sous la forme de cristaux jaunes.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 8,28 (d, 2H, **H15, H15'**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,78 (t, 1H, **H17**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,66 (t, 2H, **H16, H16'**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,60 (s, 2H, **H10, H10'**) ; 7,54 (d, 1H, **H7**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,40 (t, 1H, **H6**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,30 (s, 1H, **H2**) ; 7,22 (d, 1H, **H5**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,06 (s, 1H, **H12**) ; 2,36 (s, 6H, **H18, H18'**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 165,1 (**C13**) ; 157,4 (**C1**) ; 156,8 (**C8**) ; 144,9 (**C4**) ; 139,3 (**C11, C11'**) ; 134,7 (**C17**) ; 131,5 (**C12**) ; 131,0 (**C15, C15'**) ; 130,7 (**C14**) ; 129,7 (**C16, C16'**) ; 126,0 (**C9**) ; 125,4 (**C6**) ; 124,2 (**C3**) ; 123,6 (**C10, C10'**) ; 116,7 (**C5**) ; 109,7 (**C7**) ; 99,5 (**C2**) ; 21,3 (**C18, C18'**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 343,1 [M+H]⁺ ; 360,2 [M+NH₄]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₁₉O₃⁺ [M+H]⁺ : 343,1334, trouvée : 343,1333.

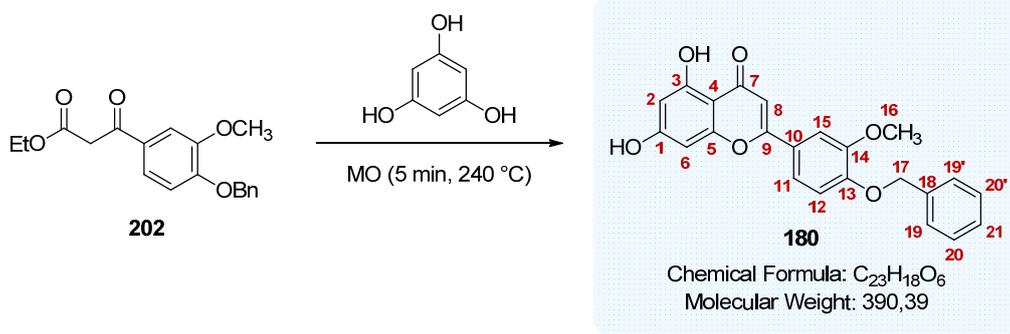
IR :

ν (cm⁻¹) : 1733 (**C=O**), 1267 (**C-O-C str**), 1231 (**C-O-C str**), 1202 (**C-O-C str**), 1089 (**C-O-C str**), 1066 (**C-O-C str**), 1026 (**C-O-C str**), 848 (**C=C_{aromatique} δ**), 767 (**C=C_{aromatique} δ**), 701 (**C=C_{aromatique} δ**), 691 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 114 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 6,23 min, 100 %.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-6,8-dihydroxy-4H-chromen-4-one **180**

Un mélange de phloroglucinol (0,067g, 0,53 mmol, 1 éq.) et du β -cétoster **202** (0,526 g, 16,0 mmol, 3 éq.) est agité sous irradiation micro-ondes (appareil Anton Paar, P = 900 W) pendant 5 minutes à 240 °C.

Du diéthyle éther et une solution aqueuse de NaOH à 10 % sont ajoutés au milieu qui est extrait quatre fois avec du diéthyle éther. De l'acide chlorhydrique concentré est lentement additionné à la phase aqueuse afin de faire précipiter le produit attendu. Le précipité ainsi formé est filtré sur Büchner, lavé avec de l'eau puis séché afin d'obtenir la flavone **180** (0,205 g, rendement quantitatif) sous la forme d'un solide amorphe brun clair.

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) :

δ (ppm) : 12,92 (s, 1H, C3-OH) ; 10,85 (s, 1H, C1-OH) ; 7,65 (d, 1H, **H11**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,59 (s, 1H, **H15**) ; 7,47-7,35 (m, 5H, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,21 (d, 1H, **H12**, $J = 8,0$ Hz) ; 6,97 (s, 1H, **H8**) ; 6,53 (s, 1H, **H6**) ; 6,20 (s, 1H, **H2**) ; 5,20 (s, 2H, **H17**) ; 3,89 (s, 3H, **H16**).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) :

δ (ppm) : 181,8 (**C7**) ; 164,2 (**C4**) ; 163,2 (**C9**) ; 161,4 (**C3**) ; 157,3 (**C1**) ; 151,1 (**C13**) ; 149,3 (**C14**) ; 136,5 (**C18**) ; 128,5 (**C20**, **C20'**) ; 128,0 (**C21**) ; 127,9 (**C19**, **C19'**) ; 123,2 (**C10**) ; 119,9 (**C11**) ; 113,2 (**C12**) ; 109,7 (**C15**) ; 103,9 (**C8**) ; 103,7 (**C5**) ; 98,9 (**C2**) ; 94,1 (**C6**) ; 69,9 (**C17**) ; 55,9 (**C16**).

SM (ESI $^+$, MeCN + CH $_2$ Cl $_2$) : m/z 391,1 [M+H] $^+$.

Haute résolution calculée pour $C_{23}H_{19}O_6^+$ [M+H] $^+$: 391,1181, trouvée : 391,1227.

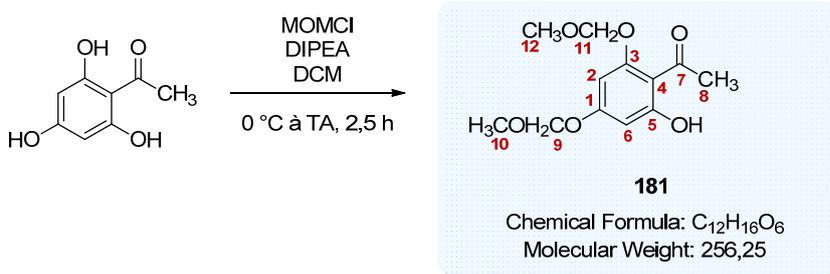
IR :

ν (cm $^{-1}$) : 1737 (**C=O str**), 1637 (**C=C_{aromatique}**), 1582 (**C=C_{aromatique}**), 1503 (**C=C_{aromatique}**), 1456, 1423, 1333, 1254 (**C-O-C str**), 1210 (**C-O-C str**), 1165 (**C-O-C str**), 1143 (**C-O-C str**), 1026 (**C-O-C str**), 814 (**C=C_{aromatique} δ**), 752 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 265 °C.

UPLC :

Méthode (H $_2$ O/MeCN) : TA, 4,35 min, 100 %.

2-hydroxy-4,6-bis(méthoxyméthoxy)acétophénone **181**

La phloroacétophénone commerciale (1,80 g, 10,7 mmol, 1 éq.) est préalablement séchée à l'étuve pendant une nuit avant de la solubiliser dans du dichlorométhane (54 ml). De la N,N-diisopropyléthylamine (5,4 ml) est ajoutée goutte-à-goutte à 0 °C au milieu. Après 30 minutes d'agitation à 0 °C, le chlorométhyle méthyle éther (1,7 ml, 22,5 mmol, 2,1 éq.) est additionné lentement à la solution. La température de 0 °C est encore maintenue pendant 20 minutes avant de remonter à température ambiante, température à laquelle est agité le mélange pendant 4 heures.

De l'eau est ensuite ajoutée au milieu qui est extrait une fois avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur MgSO₄ avant d'être concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé **181** (1,98 g, 72 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,71 (s, 1H, **OH**) ; 6,25 (d, 2H, **H2, H6**, *J* = 2,4 Hz) ; 5,25 (s, 2H, **H11**) ; 5,17 (s, 2H, **H9**) ; 3,52 (s, 3H, **H12**) ; 3,47 (s, 3H, **H10**) ; 2,66 (s, 3H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

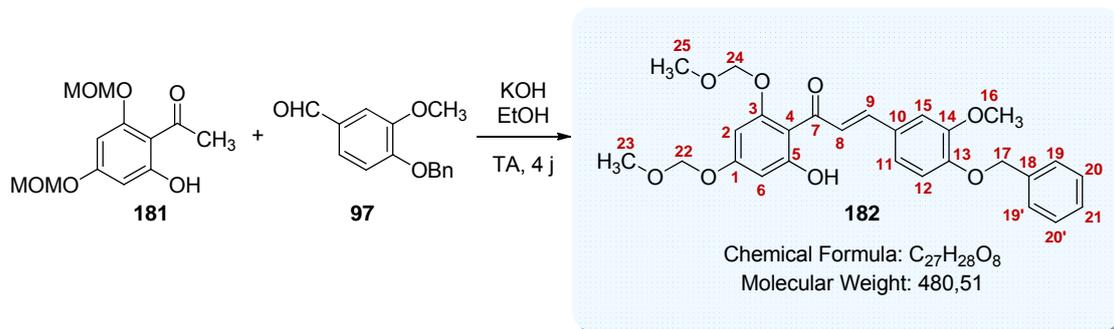
δ (ppm) : 203,5 (**C7**) ; 167,2 (**C5**) ; 163,8 (**C1**) ; 160,7 (**C3**) ; 103,2 (**C4**) ; 97,5 (**C6**) ; 94,8 (**C2**) ; 94,4 (**C9, C11**) ; 57,1 (**C12**) ; 56,8 (**C10**) ; 33,4 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 257,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₂H₁₇O₆⁺ [M+H]⁺ : 257,1025, trouvée : 257,1068.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²⁰⁹

²⁰⁹ Kumazawa, T.; Minatogawa, T.; Matsuba, S.; Sato, S.; Onodera, J.-I. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 507-513.

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2-hydroxy-4,6-bis(méthoxyméthoxy)phényl)prop-2-èn-1-one 182

À une solution du dérivé acétophénone **181** (1,50 g, 5,85 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (70 ml), sont ajoutés l'aldéhyde **97** (1,42 g, 5,85 mmol, 1 éq.) et l'hydroxyde de potassium (6,57 g, 117 mmol, 20 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 jours. Après 24 heures d'agitation, un précipité se forme, la solution est alors agitée plus vigoureusement.

Après 4 jours, de l'eau glacée est ajoutée et le mélange est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N puis est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 70 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **182** (1,70 g, 60 %) sous la forme d'un solide cotonneux jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,9 (s, 1H, OH) ; 7,85 (d, 1H, **H9**, *J* = 16,0 Hz) ; 7,77 (d, 1H, **H8**, *J* = 16,0 Hz) ; 7,47-7,33 (m, 5H, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,18 (s, 1H, **H15**) ; 7,16 (d, 1H, **H11**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,92 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,34 (d, 1H, **H6**, *J* = 2,5 Hz) ; 6,24 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,5 Hz) ; 5,30 (s, 2H, **H24**) ; 5,23 (s, 2H, **H17**) ; 5,21 (s, 2H, **H22**) ; 3,96 (s, 3H, **H16**) ; 3,55 (s, 6H, **H23**, **H25**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 192,8 (**C7**) ; 167,4 (**C5**) ; 163,4 (**C1**) ; 159,9 (**C3**) ; 150,5 (**C13**) ; 149,9 (**C14**) ; 142,9 (**C8**) ; 136,7 (**C18**) ; 129,0 (**C10**) ; 128,8 (**C20**, **C20'**) ; 128,2 (**C21**) ; 127,3 (**C19**, **C19'**) ; 125,5 (**C9**) ; 122,7 (**C11**) ; 113,7 (**C12**) ; 111,0 (**C15**) ; 107,7 (**C4**) ; 97,7 (**C6**) ; 95,4 (**C24**) ; 94,9 (**C2**) ; 94,2 (**C22**) ; 71,0 (**C17**) ; 57,1 (**C25**) ; 56,6 (**C23**) ; 56,1 (**C16**).

SM (ESI⁻, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 479,2 [M-H]⁻.

Haute résolution calculée pour C₂₇H₂₇O₈⁻ [M-H]⁻ : 479,1706, trouvée : 479,1715.

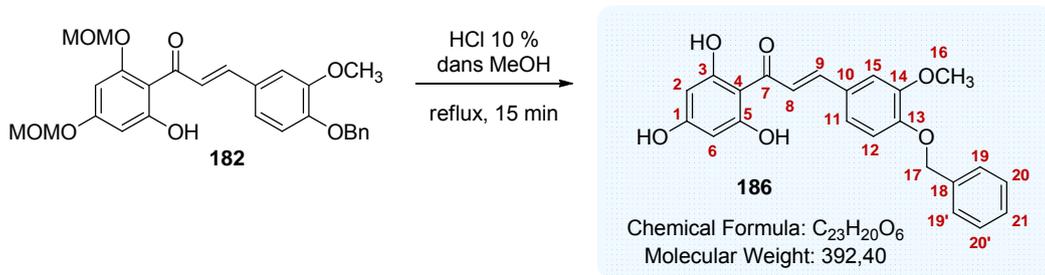
IR :

ν (cm⁻¹) : 1720 (**C=O**), 1615 (**C=C_{aromatique}**), 1506, 1258, 1137 et 1077 (**C-O str**).

Pf : 115 °C.

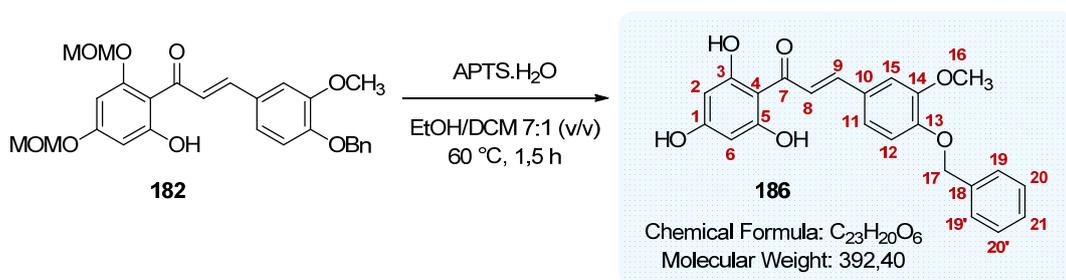
UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,36 min, 99 %.

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2,4,6-trihydroxyphényl)prop-2-èn-1-one **186**▪ **Protocole 1**

La chalcone **182** (0,050 g, 0,10 mmol) est solubilisée dans une solution d'acide chlorhydrique à 10 % dans le méthanol (3 ml). Le mélange réactionnel de couleur jaune est agité à reflux pendant 15 minutes.

Celui-ci, devenu orange, est ensuite refroidi à température ambiante. De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées quatre fois avec de l'eau, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à AcOEt/heptane 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone déprotégée **186** (0,012 g, 29 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

▪ **Protocole 2**

L'acide *p*-toluène sulfonique (0,950 g, 4,99 mmol, 12 éq.) est ajouté à une solution de la chalcone **182** (0,2 g, 0,42 mmol, 1 éq.) dans un mélange éthanol/dichlorométhane 7:1 (v/v) (11,5 ml). Le mélange réactionnel est agité à 60 °C pendant 1,5 heure avant d'être refroidi à température ambiante.

De l'eau et une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ sont ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite pour donner la chalcone **186** (0,163 g, rendement quantitatif) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 12,01 (s, 2H, C3-OH, C5-OH) ; 9,26 (s, 1H, C1-OH) ; 8,15 (d, 1H, **H9**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,76 (d, 1H, **H8**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,51 (d, 2H, **H19**, **H19'**, *J* = 7,0 Hz) ; 7,41 (t, 2H, **H20**, **H20'**, *J* = 7,0 Hz) ; 7,34 (t, 1H, **H21**, *J* = 7,0 Hz) ; 7,32 (d, 1H, **H15**, *J* = 2,0 Hz) ; 7,25 (dd, 1H, **H11**, *J* = 8,5 ; 2,0 Hz) ; 7,10 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,00 (s, 2H, **H2**, **H6**) ; 5,20 (s, 2H, **H17**) ; 3,90 (s, 3H, **H16**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

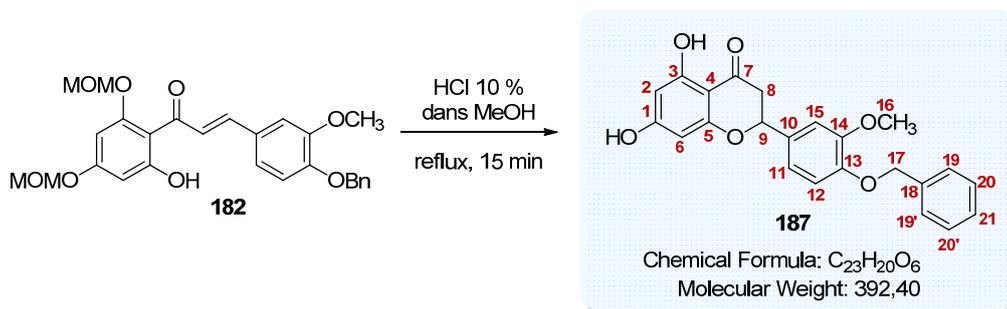
δ (ppm) : 193,2 (**C7**) ; 165,7 (**C3**, **C5**) ; 165,5 (**C1**) ; 151,5 (**C14**) ; 151,0 (**C13**) ; 143,2 (**C8**) ; 138,2 (**C18**) ; 129,9 (**C10**) ; 129,3 (**C20**, **C20'**) ; 128,8 (**C21**) ; 128,6 (**C19**, **C19'**) ; 126,4 (**C9**) ; 123,4 (**C15**) ; 114,6 (**C14**) ; 112,2 (**C11**) ; 105,8 (**C4**) ; 96,1 (**C2**, **C6**) ; 71,3 (**C17**) ; 56,2 (**C16**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 393,1 [M+H]⁺ ; 415,1 [M+Na]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₂₁O₆⁺ [M+H]⁺ : 393,1338, trouvée : 393,1328.

IR :

v (cm⁻¹) : 3232 (**OH**), 1705 (**C=O str**), 1620 (**C=C_{aromatique}**), 1595 (**C=C_{aromatique}**), 1503 (**C=C_{aromatique}**), 1252 (**C-O-C str**), 1210 (**C-O-C str**), 1134 (**C-O-C str**), 1025 (**C-O-C str**).

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-5,7-dihydroxychroman-4-one **187**

La chalcone **182** (0,050 g, 0,10 mmol) est solubilisée dans une solution d'acide chlorhydrique à 10 % dans le méthanol (3 ml). Le mélange réactionnel de couleur jaune est agité à reflux pendant 15 minutes. Celui-ci, devenu orange, est ensuite refroidi à température ambiante.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées quatre fois avec de l'eau, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à AcOEt/heptane 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner la flavanone **187** (0,006 g, 15 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN 1H (500 MHz, Acétone- d_6) :

δ (ppm) : 12,2 (s, 1H, C3-OH) ; 9,58 (s, 1H, C1-OH) ; 7,52 (d, 2H, **H19, H19'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,41 (t, 2H, **H20, H20'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,34 (t, 1H, **H21**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,26 (d, 1H, **H15**, $J = 2,0$ Hz) ; 7,10 (d, 1H, **H12**, $J = 8,0$ Hz) ; 7,07 (dd, 1H, **H11**, $J = 8,0 ; 2,0$ Hz) ; 6,00 (d, 1H, **H2 ou H6**, $J = 2,0$ Hz) ; 5,97 (d, 1H, **H2 ou H6**, $J = 2,0$ Hz) ; 5,50 (dd, 1H, **H9**, $J = 13,0 ; 3,0$ Hz) ; 5,17 (s, 2H, **H17**) ; 3,89 (s, 3H, **H16**) ; 3,23 (dd, 1H, **H8**, $J = 17,0 ; 13,0$ Hz) ; 2,78 (dd, 1H, **H8**, $J = 17,0 ; 3,0$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, Acétone- d_6) :

δ (ppm) : 197,2 (**C7**) ; 167,4 (**C1**) ; 165,3 (**C3**) ; 164,3 (**C5**) ; 151,0 (**C14**) ; 149,7 (**C13**) ; 138,5 (**C18**) ; 133,0 (**C10**) ; 129,3 (**C20, C20'**) ; 128,6 (**C21**) ; 128,5 (**C19, C19'**) ; 119,9 (**C11 ou C12**) ; 114,8 (**C11 ou C12**) ; 111,8 (**C15**) ; 103,3 (**C4**) ; 96,9 (**C2 ou C6**) ; 95,9 (**C2 ou C6**) ; 80,0 (**C9**) ; 71,4 (**C17**) ; 56,3 (**C16**), 43,6 (**C8**).

SM (ESI $^+$, MeOH + CH_2Cl_2) : m/z 393,1 [M+H] $^+$; 415,1 [M+Na] $^+$.

Haute résolution calculée pour $C_{23}H_{20}O_6Na^+$ [M+Na] $^+$: 415,1158, trouvée : 415,1172.

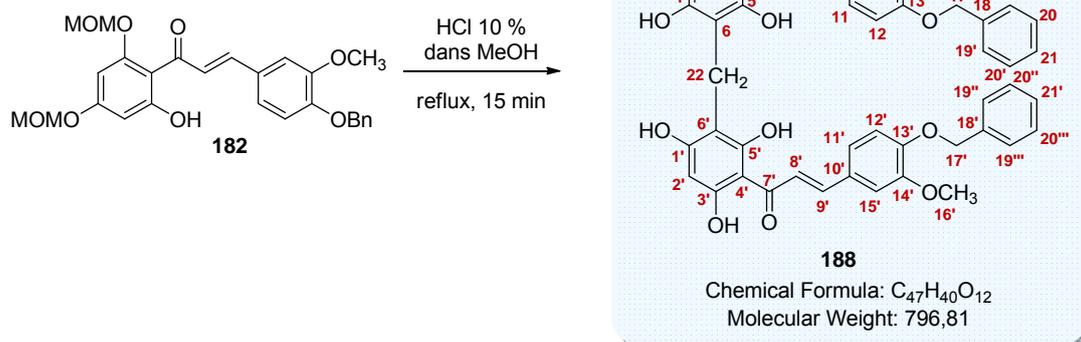
IR :

ν (cm^{-1}) : 3112 (OH), 1737 (C=O str), 1626 (C=C_{aromatique}), 1599 (C=C_{aromatique}), 1578 (C=C_{aromatique}), 1286 (C-O-C str), 1265 (C-O-C str), 1160 (C-O-C str), 1086 (C-O-C str), 696 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 194 °C.

(2*E*,2'*E*)-1,1'-(méthylènebis(2,4,6-trihydroxy-3,1-phénylène))bis(3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)prop-2-èn-1-one) **188**

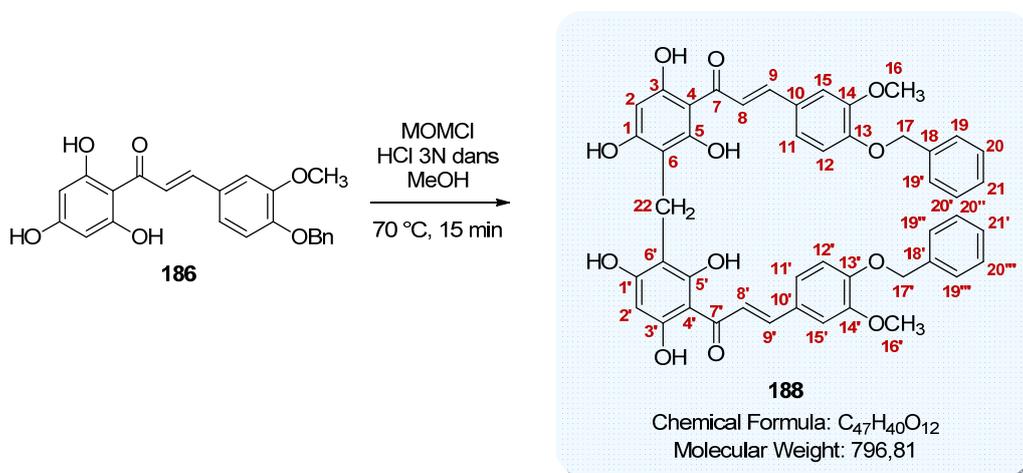
▪ Protocole 1



La chalcone **182** (0,050 g, 0,10 mmol) est solubilisée dans une solution d'acide chlorhydrique à 10 % dans le méthanol (3 ml). Le mélange réactionnel de couleur jaune est agité à reflux pendant 15 minutes. Celui-ci, devenu orange, est ensuite refroidi à température ambiante.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées quatre fois avec de l'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à AcOEt/heptane 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner la méthylène bischalcone **188** (0,004 g, 8 %) sous la forme d'un solide amorphe orange.

▪ Protocole 2



Protocole F (agitation à 70 °C pendant 15 minutes) appliqué à 0,050 g de la chalcone **186**. La méthylène bischalcone **188** (0,050 g, 98 %) est obtenue sous la forme d'un solide orange amorphe.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 14,4 (s, 2H, C5-OH, C5'-OH) ; 10,8 (s, 2H, C3-OH, C3'-OH) ; 10,1 (s, 2H, C1-OH, C1'-OH) ; 8,04 (d, 2H, **H9, H9'**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,66 (d, 2H, **H8, H8'**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,47-7,34 (m, 10H, **H19, H19', H19'', H19'''**, **H20, H20', H20'', H20'''**, **H21, H21'**) ; 7,28 (d, 2H, **H15, H15'**, *J* = 1,8 Hz) ; 7,23 (dd, 2H, **H11, H11'**, *J* = 8,4 ; 1,8 Hz) ; 7,11 (d, 2H, **H12, H12'**, *J* = 8,4 Hz) ; 5,96 (s, 2H, **H2, H2'**) ; 5,15 (s, 4H, **H17, H17'**) ; 3,83 (s, 6H, **H16, H16'**) ; 3,64 (s, 2H, **H22**).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 191,7 (**C7, C7'**) ; 164,2 (**C5, C5'**) ; 163,0 (**C1, C1'**) ; 159,7 (**C3, C3'**) ; 149,8 (**C13, C13'**) ; 149,2 (**C14, C14'**) ; 141,6 (**C8, C8'**) ; 136,7 (**C18, C18'**) ; 128,4 (**C20, C20', C20'', C20'''**) ; 128,3 (**C10, C10'**) ; 127,9 (**C21, C21'**) ; 127,9 (**C19, C19', C19'', C19'''**) ; 125,6 (**C9, C9'**) ; 122,2 (**C11, C11'**) ; 113,4 (**C12, C12'**) ; 111,1 (**C15, C15'**) ; 105,7 (**C6, C6'**) ; 104,1 (**C4, C4'**) ; 94,6 (**C2, C2'**) ; 69,9 (**C17, C17'**) ; 55,5 (**C16, C16'**), 15,5 (**C22**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 797,3 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₄₇H₄₁O₁₂⁺ [M+H]⁺ : 797,2598 trouvée : 797,2609.

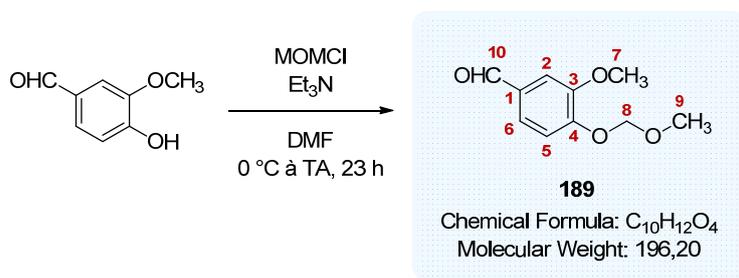
IR :

ν (cm⁻¹) : 3240 (**OH**), 1719 (**C=O**), 1604 et 1505 (**C=C_{aromatique}**), 1250, 1220, 1086 et 1026 (**C-O str**).

Pf : 200 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,99 min, 94 %.

3-méthoxy-4-(méthoxyméthoxy)benzaldéhyde **189**

La triéthylamine anhydre (3,67 ml, 26,3 mmol, 4 éq.) est ajoutée sous argon à une solution de vanilline (1,00 g, 6,57 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (15 ml). Le chlorure de méthoxyméthyle (1,50 ml, 19,7 mmol, 3 éq.) est ensuite additionné goutte-à-goutte à 0 °C au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 23 heures.

Le milieu est dilué avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl puis est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite afin d'obtenir le composé **189** (1,23 g, 95 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 9,89 (s, 1H, **CHO**) ; 7,46 (s, 1H, **H2**) ; 7,46 (d, 1H, **H6**, *J* = 8,4 Hz) ; 7,29 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,4 Hz) ; 5,35 (s, 2H, **H8**) ; 3,97 (s, 3H, **H7**) ; 3,54 (s, 3H, **H9**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

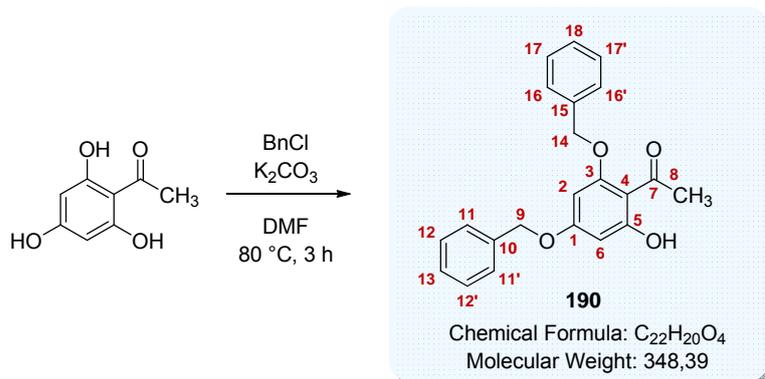
δ (ppm) : 191,1 (**C10**) ; 152,1 (**C4**) ; 150,2 (**C3**) ; 131,2 (**C1**) ; 126,6 (**C6**) ; 114,8 (**C5**) ; 109,7 (**C2**) ; 95,2 (**C8**) ; 56,7 (**C9**) ; 56,2 (**C7**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 197,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₀H₁₃O₄⁺ [M+H]⁺ : 197,0814, trouvée : 197,0832.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁰

²¹⁰ Lee, Y. S.; Kim, H. Y.; Kim, Y.; Seo, J. H.; Roh, E. J.; Han, H.; Shin, K. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4921-4935.

1-(2,4-bis(benzyloxy)-6-hydroxyphényl)éthanone **190**

K₂CO₃ (1,49 g, 10,7 mmol, 2 éq.) et le chlorure de benzyle (1,30 ml, 11,3 mmol, 2,1 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution de 2',4',6'-trihydroxyacétophénone monohydrate (1,00 g, 5,37 mmol, 1 éq.) dans le diméthylformamide (18 ml). Le mélange réactionnel est ensuite agité sous argon à 80 °C pendant 3 heures.

De l'eau et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl sont ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite afin d'obtenir le composé benzylé **190** (1,22 g, 65 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 10,0 (s, 1H, OH) ; 7,42-7,35 (m, 10H, **H11, H11', H12, H12', H13 et H16, H16', H17, H17', H18**) ; 6,17 (d, 1H, **H6**, J = 2,4 Hz) ; 7,10 (d, 1H, **H2**, J = 2,4 Hz) ; 5,06 (s, 4H, **H9, H14**) ; 2,56 (s, 3H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

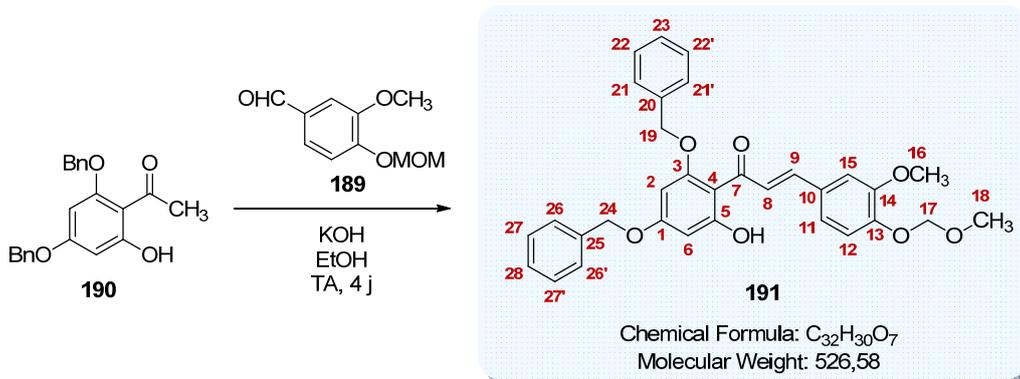
δ (ppm) : 203,3 (**C7**) ; 167,7 (**C5**) ; 165,2 (**C1**) ; 162,1 (**C3**) ; 136,0 (**C10 ou C15**) ; 135,7 (**C10 ou C15**) ; 128,9 (**C12, C12', C17, C17'**) ; 128,6 (**C13 ou C18**) ; 128,5 (**C13 ou C18**) ; 128,1 (**C11, C11' ou C16, C16'**) ; 127,8 (**C11, C11' ou C16, C16'**) ; 106,5 (**C4**) ; 94,9 (**C6**) ; 92,5 (**C2**) ; 71,3 (**C9 ou C14**) ; 70,4 (**C9 ou C14**) ; 33,5 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 349,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₂H₂₁O₄⁺ [M+H]⁺ : 349,1440, trouvée : 349,1455.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹¹

²¹¹ Liu, G.-B.; Xu, J.-L.; Geng, M.; Xu, R.; Hui, R.-R.; Zhao, J.-W.; Xu, Q.; Xu, H.-X.; Li, J.-X. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2864-2871.

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2,4-bis(benzyloxy)-6-hydroxyphényl)prop-2-èn-1-one **191**

L'hydroxyde de potassium (0,968 g, 8,61 mmol, 20 éq.) est ajouté à une solution du dérivé acétophénone **190** (0,300 g, 0,86 mmol, 1 éq.) et de l'aldéhyde **189** (0,169 g, 0,86 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (10 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 jours.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient toluène à toluène/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé **191** (0,172 g, 37 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 14,5 (s, 1H, OH) ; 7,80 (d, 1H, **H9**, J = 15,5 Hz) ; 7,71 (d, 1H, **H8**, J = 15,5 Hz) ; 7,46-7,32 (m, 10H, **H21**, **H21'**, **H22**, **H22'**, **H23**, **H26**, **H26'**, **H27**, **H27'**, **H28**) ; 6,99 (d, 1H, **H12**, J = 8,0 Hz) ; 6,84 (d, 1H, **H15**, J = 1,5 Hz) ; 6,70 (dd, 1H, **H11**, J = 8,0 ; 1,5 Hz) ; 6,23 (d, 1H, **H2**, J = 2,0 Hz) ; 6,17 (d, 1H, **H6**, J = 2,0 Hz) ; 5,26 (s, 2H, **H17**) ; 5,08 (s, 4H, **H19**, **H24**) ; 3,67 (s, 3H, **H16**) ; 3,54 (s, 3H, **H18**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 192,6 (**C7**) ; 168,5 (**C5**) ; 165,2 (**C3**) ; 161,7 (**C1**) ; 149,6 (**C14**) ; 148,3 (**C13**) ; 142,7 (**C9**) ; 136,0 (**C20** ou **C25**) ; 135,7 (**C20** ou **C25**) ; 129,8 (**C10**) ; 128,9 (**C22**, **C22'** ou **C27**, **C27'**) ; 128,8 (**C22**, **C22'** ou **C27**, **C27'**) ; 128,5 (**C23** ou **C28**) ; 128,4 (**C23** ou **C28**) ; 128,0 (**C21**, **C21'** ou **C26**, **C26'**) ; 127,7 (**C21**, **C21'** ou **C26**, **C26'**) ; 126,3 (**C8**) ; 121,9 (**C11**) ; 116,0 (**C12**) ; 111,9 (**C15**) ; 106,6 (**C4**) ; 95,3 (**C17**) ; 95,2 (**C2**) ; 92,8 (**C6**) ; 71,3 (**C19** ou **C24**) ; 70,4 (**C19** ou **C24**) ; 56,4 (**C18**) ; 55,8 (**C16**).

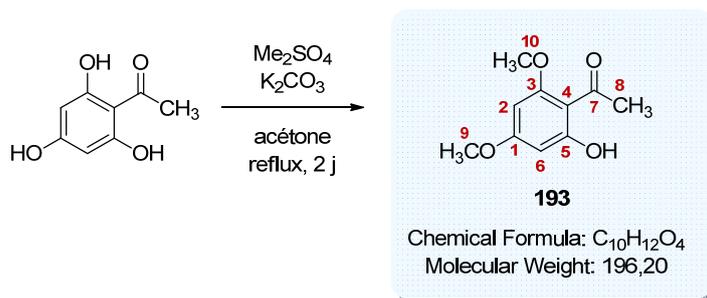
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 527,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₂H₃₁O₇⁺ [M+H]⁺ : 527,2070, trouvée : 527,2157.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1682 (**C=O str**), 1620 (**C=C_{aromatique}**), 1585 (**C=C_{aromatique}**), 1551 (**C=C_{aromatique}**), 1508 (**C=C_{aromatique}**), 1258 (**C-O-C str**), 1230 (**C-O-C str**), 1155 (**C-O-C str**), 1129 (**C-O-C str**), 1081 (**C-O-C str**), 974, 815 (**C=C_{aromatique} δ**), 734 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 91 °C.

1-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)éthanone **193**

K₂CO₃ (5,94 g, 43,0 mmol, 2 éq.) est ajouté sous argon à une solution de 2',4',6'-trihydroxyacétophénone monohydrate (4,00 g, 21,5 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (55 ml). Le diméthyle sulfate (3 x 1,36 ml, 43,0 mmol, 2 éq.) est additionné goutte-à-goutte au milieu à reflux en trois fois à 3 heures d'intervalle. Le mélange réactionnel est agité sous argon à reflux pendant 2 jours avant d'être refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite.

Le résidu est solubilisé dans de l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, une solution aqueuse saturée en NaCl et de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé **193** (3,28 g, 78 %) sous la forme de cristaux blancs.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 14,0 (s, 1H, OH) ; 6,06 (d, 1H, **H2**, J = 2,5 Hz) ; 5,92 (d, 1H, **H6**, J = 2,5 Hz) ; 3,85 (s, 3H, **H9** ou **H10**) ; 3,82 (s, 3H, **H9** ou **H10**) ; 2,61 (s, 3H, **H8**).

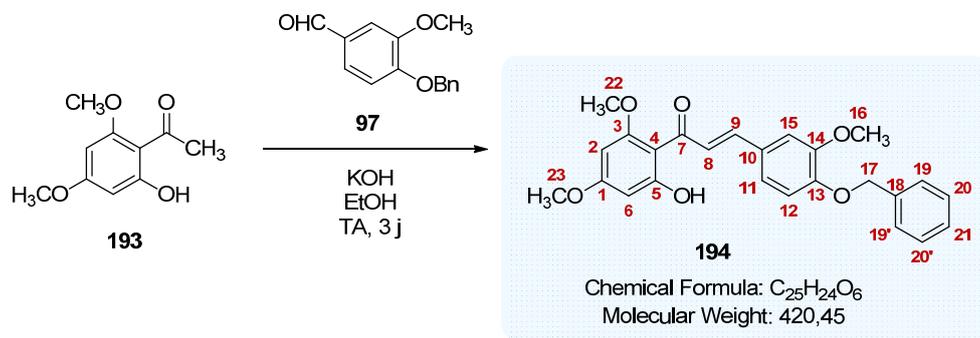
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 203,3 (**C7**) ; 167,8 (**C1**) ; 166,3 (**C3**) ; 163,1 (**C5**) ; 106,2 (**C4**) ; 93,7 (**C2**) ; 90,9 (**C6**) ; 55,7 (**C9**, **C10**) ; 33,1 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 197,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₀H₁₃O₄⁺ [M+H]⁺ : 197,0814, trouvée : 197,0811.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹²⁶

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)prop-2-èn-1-one **194**

L'hydroxyde de potassium (1,43 g, 2,55 mmol, 10 éq.) est ajouté à une solution du dérivé acétophénone **193** (0,500 g, 2,55 mmol, 1 éq.) et de l'aldéhyde **97** (0,617 g, 2,55 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (25 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 jours avant d'être concentré sous pression réduite.

Le résidu est solubilisé dans le dichlorométhane, lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, une solution aqueuse saturée en NaCl et de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **194** (0,750 g, 70 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 14,4 (s, 1H, C5-OH) ; 7,80 (d, 1H, **H8**, J = 15,5 Hz) ; 7,73 (d, 1H, **H9**, J = 15,5 Hz) ; 7,46-7,31 (m, 5H, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,16-7,13 (m, 2H, **H11**, **H12**) ; 6,89 (s, 1H, **H15**) ; 6,10 (d, 1H, **H6**, J = 2,5 Hz) ; 5,96 (d, 1H, **H2**, J = 2,5 Hz) ; 5,20 (s, 2H, **H17**) ; 3,94 (s, 3H, **H16**) ; 3,90 (s, 3H, **H22**) ; 3,82 (s, 3H, **H23**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 192,6 (**C7**) ; 168,5 (**C5**) ; 166,2 (**C1**) ; 162,5 (**C3**) ; 150,3 (**C13**) ; 149,8 (**C14**) ; 142,7 (**C9**) ; 136,8 (**C18**) ; 129,1 (**C10**) ; 128,8 (**C20**, **C20'**) ; 128,1 (**C21**) ; 127,3 (**C19**, **C19'**) ; 125,7 (**C8**) ; 122,5 (**C11**) ; 113,7 (**C15**) ; 111,3 (**C12**) ; 106,5 (**C4**) ; 93,9 (**C6**) ; 91,4 (**C2**) ; 71,0 (**C17**) ; 56,1 (**C16**) ; 55,9 (**C22**) ; 55,7 (**C23**).

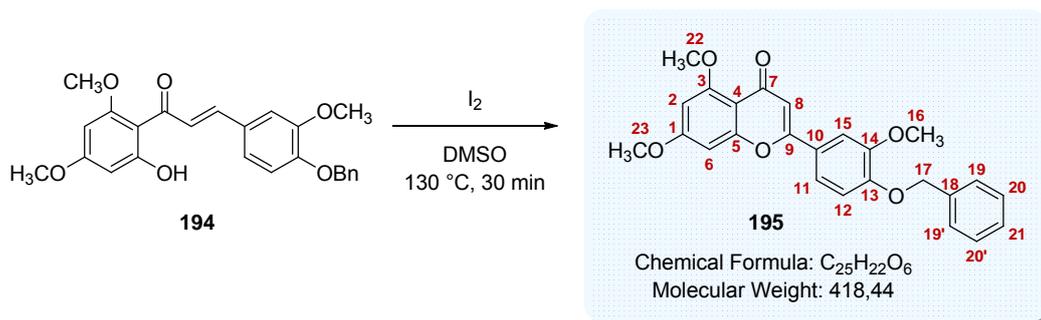
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 421,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₅H₂₅O₆⁺ [M+H]⁺ : 421,1651, trouvée : 421,1627.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1610 (**C=O**), 1579 (**C=C_{aromatique}**), 1508 (**C=C_{aromatique}**), 1256 (**C-O-C str**), 1206 (**C-O-C str**), 1139 (**C-O-C str**), 1029 (**C-O-C str**).

Pf : 151 °C.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-5,7-diméthoxy-4H-chromen-4-one **195**

Le diiode (0,362 g, 1,43 mmol, 1 éq.) est ajouté à une solution de la chalcone **194** (0,600 g, 1,43 mmol, 1 éq.) dans le diméthylsulfoxyde (5 ml) dans un tube scellé. Le mélange réactionnel est agité à 130 °C pendant 30 minutes.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau et une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃ sont ensuite ajoutées au milieu qui est extrait quatre fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃, séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient dichlorométhane à dichlorométhane/MeOH 98:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner la flavone **195** (0,558 g, 93 %) sous la forme d'un solide amorphe beige.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,46-7,33 (m, 7H, **H11, H15, H19, H19', H20, H20', H21**) ; 6,97 (d, 1H, **H12**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,62 (s, 1H, **H8**) ; 6,55 (d, 1H, **H6**, *J* = 1,5 Hz) ; 6,38 (d, 1H, **H2**, *J* = 1,5 Hz) ; 5,24 (s, 2H, **H17**) ; 3,98 (s, 3H, **H16**) ; 3,96 (s, 3H, **H22**) ; 3,92 (s, 3H, **H23**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

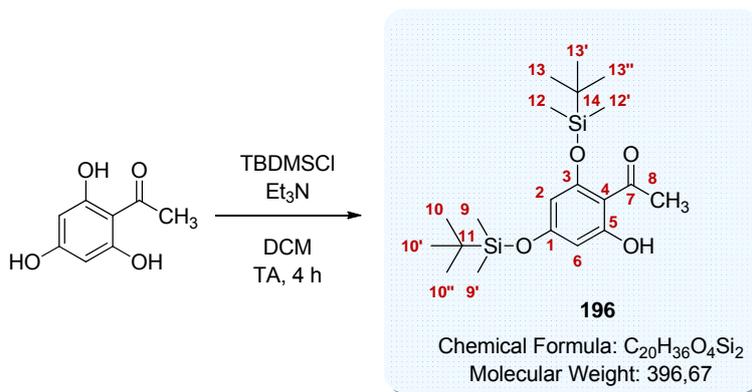
δ (ppm) : 177,7 (**C7**) ; 164,1 (**C1**) ; 161,0 (**C3**) ; 160,7 (**C9**) ; 159,9 (**C5**) ; 151,0 (**C13**) ; 149,9 (**C14**) ; 136,5 (**C18**) ; 128,8 (**C20, C20'**) ; 128,2 (**C21**) ; 127,3 (**C19, C19'**) ; 124,5 (**C10**) ; 119,5 (**C11**) ; 113,6 (**C12**) ; 109,2 (**C15, C4**) ; 108,1 (**C8**) ; 96,2 (**C2**) ; 93,0 (**C6**) ; 71,0 (**C17**) ; 56,6 (**C22**) ; 56,3 (**C16**) ; 55,9 (**C23**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 419,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₅H₂₃O₆⁺ [M+H]⁺ : 419,1494, trouvée : 419,1427.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹²

²¹² Jain, A. C.; Sharma, B. N. *Phytochem.* **1973**, *12*, 1455-1458.

1-(2,4-bis((*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy)-6-hydroxyphényl)éthanone **196**

La triéthylamine (1,37 ml, 9,81 mmol, 3,3 équ.) est ajoutée sous argon à une suspension de la phloroacétophénone (0,500 g, 2,97 mmol, 1 équ.) dans le dichlorométhane anhydre (5 ml). Le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (0,986 g, 6,54 mmol, 2,2 équ.) est additionné sous argon au milieu. Le mélange réactionnel est ensuite agité sous argon à température ambiante pendant 4 heures.

Le milieu est dilué avec du dichlorométhane puis lavé avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé **196** (1,03 g, 87 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,50 (s, 1H, OH) ; 6,02 (d, 1H, **H6**, *J* = 2,0 Hz) ; 5,84 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,0 Hz) ; 2,62 (s, 3H, **H8**) ; 1,00 (s, 9H, **H10**, **H10'**, **H10''**) ; 0,97 (s, 9H, **H13**, **H13'**, **H13''**) ; 0,34 (s, 6H, **H9**, **H9'**) ; 0,23 (s, 6H, **H12**, **H12'**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

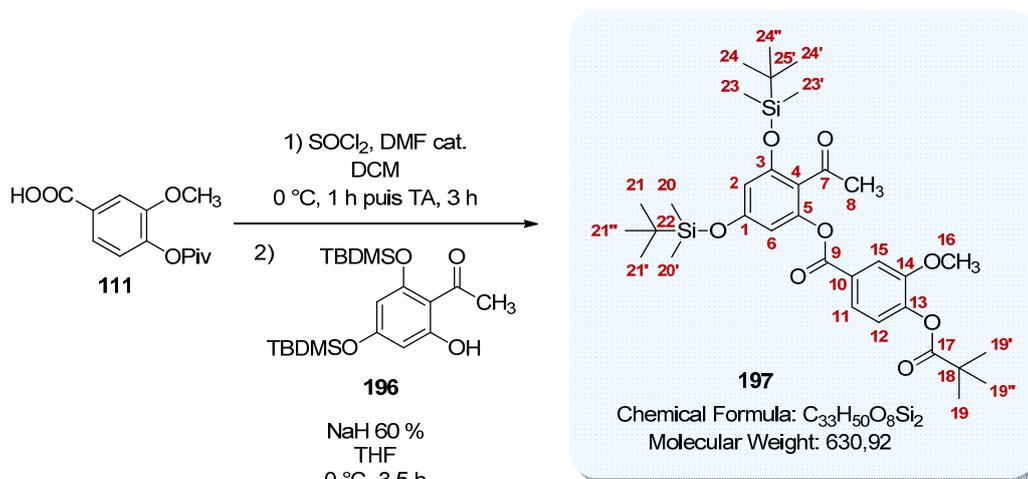
δ (ppm) : 203,5 (**C7**) ; 166,5 (**C5**) ; 162,5 (**C1**) ; 159,7 (**C3**) ; 109,2 (**C4**) ; 102,9 (**C2**) ; 101,9 (**C6**) ; 33,0 (**C8**) ; 26,3 (**C10**, **C10'**, **C10''**) ; 25,7 (**C13**, **C13'**, **C13''**) ; 19,0 (**C11**) ; 18,4 (**C14**) ; -3,3 (**C9**, **C9'**) ; -4,2 (**C12**, **C12'**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 397,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₀H₃₇O₄Si₂⁺ [M+H]⁺ : 397,2230, trouvée : 397,2291.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.¹⁵⁰

2-acétyl-3,5-bis((*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy)phényl 3-méthoxy-4-(pivaloyloxy)benzoate **197**



Le chlorure de thionyle (0,144 ml, 1,98 mmol, 5 éq.) est ajouté goutte-à-goutte sous argon à une solution de l'acide **111** (0,100 g, 0,40 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (1 ml) à 0 °C. Quelques gouttes de diméthylformamide anhydre sont additionnées au milieu. Le mélange réactionnel est ensuite agité sous argon à 0 °C pendant une heure puis à température ambiante pendant 2 heures avant d'être concentré sous pression réduite et séché afin d'obtenir le chlorure d'acide **112**.

NaH (60 % dans l'huile) (0,003 g, 0,076 mmol, 1 éq.) est ajoutée à 0 °C sous argon à une solution du composé **196** (0,030 g, 0,066 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (0,3 ml). Le mélange jaunit légèrement. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, cette dernière solution est ajoutée à 0 °C sous argon à une solution du chlorure d'acide **112** précédemment préparé dans le tétrahydrofurane anhydre (0,2 ml). Le mélange réactionnel est ensuite agité à 0 °C sous argon pendant 4 heures. De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé *O*-acylé **197** sous la forme de cristaux incolores (0,027 g, 57 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,75 (dd, 1H, **H11**, *J* = 8,0 ; 2,0 Hz) ; 7,69 (d, 1H, **H15**, *J* = 2,0 Hz) ; 7,10 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,38 (d, 1H, **H6**, *J* = 2,0 Hz) ; 6,25 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,0 Hz) ; 3,88 (s, 3H, **H16**) ; 2,47 (s, 3H, **H8**) ; 1,38 (s, 9H, **H19**, **H19'**, **H19''**) ; 0,98 (s, 18H, **H21**, **H21'**, **H21''**, **H24**, **H24'**, **H24''**) ; 0,24 (s, 6H, **H20**, **H20'** ou **H23**, **H23'**) ; 0,23 (s, 6H, **H20**, **H20'** ou **H23**, **H23'**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 200,5 (**C7**) ; 176,2 (**C17**) ; 164,3 (**C9**) ; 157,9 (**C1**) ; 154,7 (**C3**) ; 151,5 (**C14**) ; 149,0 (**C5**) ; 145,0 (**C13**) ; 127,7 (**C10**) ; 123,6 (**C11**) ; 123,1 (**C12**) ; 121,1 (**C4**) ; 114,1 (**C15**) ; 109,2 (**C2**) ; 108,3 (**C6**) ; 56,3 (**C16**) ; 39,3 (**C18**) ; 32,0 (**C8**) ; 27,3 et 25,8 (**C19**, **C19'**, **C19''**) ; 25,7 (**C21**, **C21'**, **C21''**, **C24**, **C24'**, **C24''**) ; 18,4 (**C22**, **C25**) ; -4,08 (**C20**, **C20'** ou **C23**, **C23'**) ; -4,25 (**C20**, **C20'** ou **C23**, **C23'**).

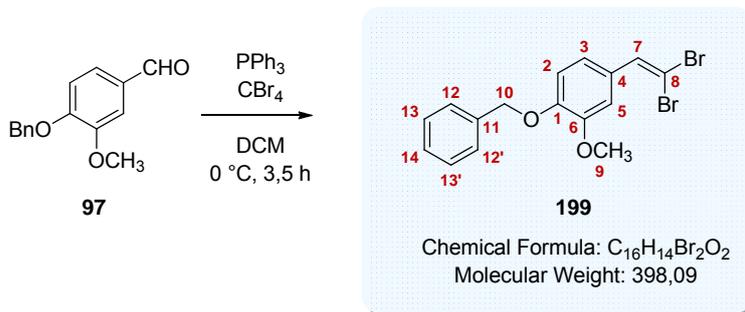
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 631,3 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₃H₅₁O₈Si₂Na⁺ [M+Na]⁺ : 653,2942, trouvée : 653,2930.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1743 (**C=O str**), 1605 (**C=C_{aromatique}**), 1470, 1415, 1283 (**C-O-C str**), 1247 (**C-O-C str**), 1160 (**C-O-C str**), 1090 (**C-O-C str**), 1035 (**C-O-C str**), 827 (**C=C_{aromatique} δ**), 749 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 112 °C.

1-(benzyloxy)-4-(2,2-dibromovinyl)-2-méthoxybenzène **199**

L'aldéhyde **97** (1,00 g, 4,13 mmol, 1 éq.) est ajouté à 0 °C sous argon à une solution de tétrabromure de carbone (2,74 g, 8,26 mmol, 2 éq.) et de triphénylphosphine (4,33 g, 16,5 mmol, 4 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (15 ml). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 3,5 heures.

De l'heptane est ajouté au milieu. Le précipité ainsi formé est filtré sur Célite® et est lavé avec une solution heptane/AcOEt 8:2 (v/v). Le solide resté collé dans le ballon non filtré est repris avec du dichlorométhane et de l'eau, est extrait deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec de l'eau. De l'heptane est ajouté aux phases organiques rassemblées puis une nouvelle filtration est effectuée. Les deux filtrats rassemblés sont concentrés sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner l'alcène bromé **199** (1,49 g, 90 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,45-7,31 (m, 6H, **H7, H12, H12', H13, H13', H14**) ; 7,21 (d, 1H, **H5**, *J* = 2,1 Hz) ; 7,03 (dd, 1H, **H3**, *J* = 8,4 ; 2,1 Hz) ; 6,86 (d, 1H, **H2**, *J* = 8,4 Hz) ; 5,17 (s, 2H, **H10**) ; 3,90 (s, 3H, **H9**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 149,3 (**C6**) ; 148,6 (**C1**) ; 136,9 (**C11**) ; 136,5 (**C7**) ; 128,8 (**C13, C13'**) ; 128,5 (**C4**) ; 128,1 (**C14**) ; 127,4 (**C12, C12'**) ; 121,9 (**C3**) ; 113,5 (**C2**) ; 111,9 (**C5**) ; 87,6 (**C8**) ; 71,0 (**C10**) ; 56,2 (**C9**).

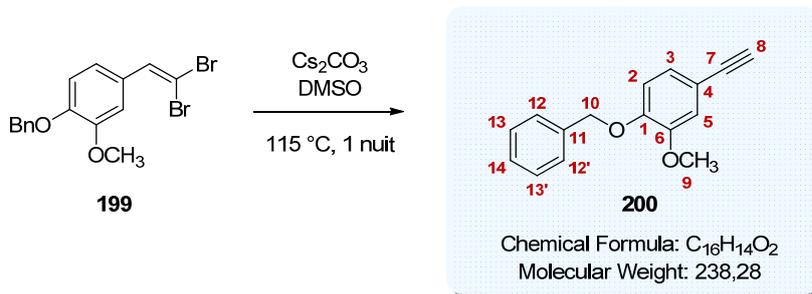
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 418,9 [M+Na]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₄Br₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ : 418,9259, trouvée : 418,9254.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1598 (C=C_{aromatique}), 1519 (C=C_{aromatique}), 1285 (C-O-C str), 1254 (C-O-C str), 1237 (C-O-C str), 1138 (C-O-C str), 1029 (C-O-C str), 995 (C-O-C str), 875 (C=C_{aromatique} δ), 832 (C=C_{aromatique} δ), 791 (C=C_{aromatique} δ), 742 (C=C_{aromatique} δ), 716 (C-Br).

Pf : 88 °C.

1-(benzyloxy)-4-éthynyl-2-méthoxybenzène **200**

Cs₂CO₃ (0,198 g, 0,61 mmol, 2,5 éq.) est ajouté sous argon à une solution de l'alcène bromé **199** (0,097 g, 0,25 mmol, 1 éq.) dans le diméthylsulfoxyde (3 ml). Le mélange réactionnel est ensuite agité à 115 °C pendant une nuit.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, de l'eau et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl sont ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner l'alcyne **200** (0,045 g, 78 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,43-7,31 (m, 5H, **H12, H12', H13, H13', H14**) ; 7,03 (dd, 1H, **H3**, *J* = 8,0 ; 2,0 Hz) ; 7,01 (d, 1H, **H5**, *J* = 2,0 Hz) ; 6,81 (d, 1H, **H2**, *J* = 8,0 Hz) ; 5,16 (s, 2H, **H10**) ; 3,88 (s, 3H, **H9**) ; 3,00 (s, 1H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

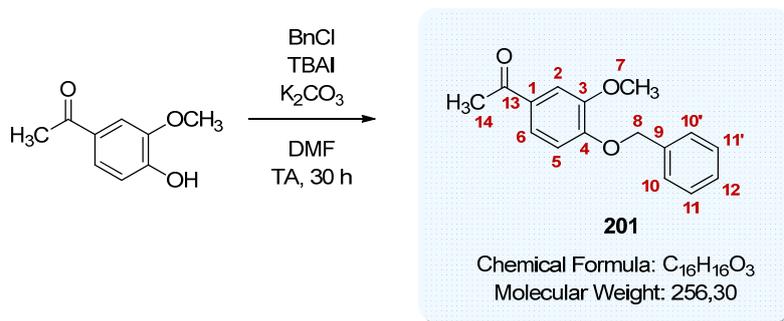
δ (ppm) : 149,4 (**C6**) ; 149,1 (**C1**) ; 136,8 (**C11**) ; 128,7 (**C13, C13'**) ; 128,1 (**C14**) ; 127,4 (**C12, C12'**) ; 125,5 (**C3**) ; 115,4 (**C5**) ; 114,8 (**C4**) ; 113,7 (**C2**) ; 83,9 (**C7**) ; 75,9 (**C8**) ; 71,0 (**C10**) ; 56,1 (**C9**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 239,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₄O₂⁺ [M+H]⁺ : 239,1072, trouvée : 239,1066.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹³

²¹³ Yang, Z.; Liu, H. B.; Lee, C. M.; Chang, H. M.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7248-7257.

1-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)éthanone **201**

K₂CO₃ (6,24 g, 45,1 mmol, 1,5 éq.) et l'iodure de tétrabutylammonium (1,11 g, 3,01 mmol, 0,1 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution d'acétovanillone (5,00 g, 30,1 mmol, 1 éq.) dans le diméthylformamide anhydre (45 ml). Le chlorure de benzyle (4,22 ml, 36,1 mmol, 1,2 éq.) est ensuite additionné au milieu sous argon goutte-à-goutte à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante sous argon pendant 30 heures.

Le milieu est dilué avec de l'acétate d'éthyle et est lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est recristallisé avec un mélange éthanol/heptane 1:4 (v/v) afin d'obtenir le produit benzylé **201** (7,71 g, rendement quantitatif) sous la forme d'aiguilles blanches.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,55-7,31 (m, 7H, **H2, H6, H10, H10', H11, H11', H12**) ; 6,89 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,4 Hz) ; 5,22 (s, 2H, **H8**) ; 3,94 (s, 3H, **H7**) ; 2,54 (s, 3H, **H14**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

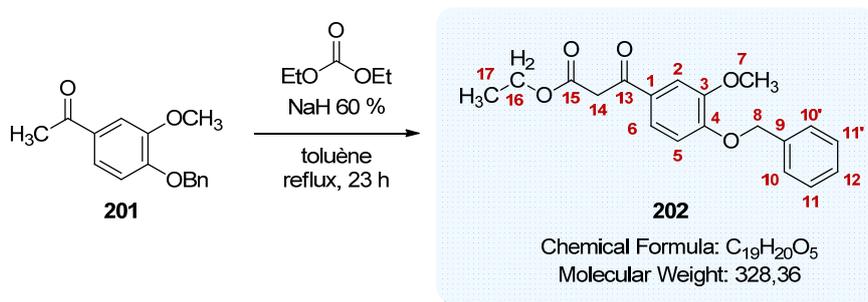
δ (ppm) : 196,9 (**C13**) ; 152,5 (**C4**) ; 149,6 (**C3**) ; 136,4 (**C9**) ; 130,8 (**C1**) ; 128,8 (**C11, C11'**) ; 128,2 (**C12**) ; 127,3 (**C10, C10'**) ; 123,2 (**C6**) ; 112,2 (**C5**) ; 110,7 (**C2**) ; 70,9 (**C8**) ; 56,2 (**C7**) ; 26,3 (**C14**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 257,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₇O₃⁺ [M+H]⁺ : 257,1177, trouvée : 257,1176.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁴

²¹⁴ Huang, G.-J.; Bhaskar Reddy, M. V.; Kuo, P.-C.; Huang, C.-H.; Shih, H.-C.; Lee, E. J.; Yang, M.-L.; Leu, Y.-L.; Wu, T.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 371-378.

3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-3-oxopropanoate d'éthyle **202**

Le carbonate de diéthyle (11,9 ml, 98,4 mmol, 2 éq.) est additionné sous argon à une suspension de NaH (60 % dans l'huile) (5,93 g) dans du toluène anhydre (63 ml). Une solution du dérivé acétophénone **201** dans le toluène anhydre (63 ml) est ajoutée à l'aide d'une ampoule à addition goutte-à-goutte sous argon au milieu à reflux. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 23 heures avant d'être refroidi à température ambiante.

Sous vive agitation, de l'acide acétique est ajouté au milieu jusqu'à ce que le pH soit neutre. Le mélange est ensuite dilué avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl puis est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl, une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient toluène à toluène/AcOEt 95:5 (v/v) en 40 minutes) pour donner le β-cétoester **202** (15,3 g, 95 %) sous la forme d'une huile jaune qui cristallise au frais.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,55 (d, 1H, **H2**, *J* = 1,8 Hz) ; 7,49-7,32 (m, 6H, **H6**, **H10**, **H10'**, **H11**, **H11'**, **H12**) ; 6,90 (d, 1H, **H5**, *J* = 8,4 Hz) ; 5,24 (s, 2H, **H8**) ; 4,20 (q, 2H, **H16**, *J* = 7,2 Hz) ; 3,94 (s, 3H, **H7**) ; 3,93 (s, 2H, **H14**) ; 1,25 (t, 3H, **H17**, *J* = 7,2 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

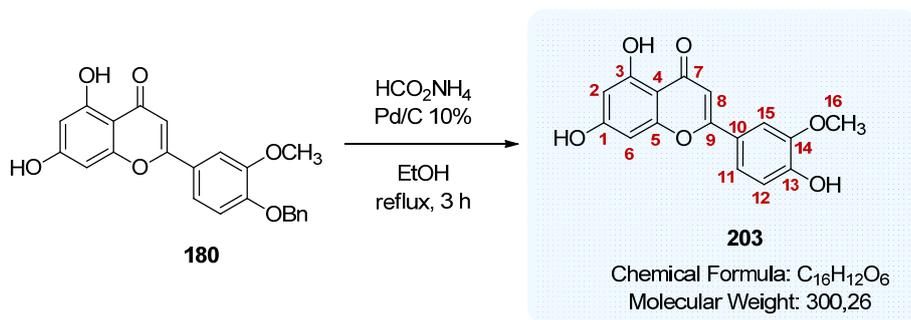
δ (ppm) : 191,2 (**C13**) ; 167,9 (**C15**) ; 153,1 (**C4**) ; 149,8 (**C3**) ; 136,2 (**C9**) ; 129,7 (**C1**) ; 128,9 (**C11**, **C11'**) ; 128,3 (**C12**) ; 127,3 (**C10**, **C10'**) ; 123,5 (**C6**) ; 112,3 (**C5**) ; 110,9 (**C2**) ; 71,0 (**C8**) ; 61,6 (**C16**) ; 56,2 (**C7**) ; 45,9 (**C14**) ; 14,2 (**C17**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 329,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₉H₂₁O₅⁺ [M+H]⁺ : 329,1389, trouvée : 329,1393.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁵

²¹⁵ Pelter, A.; Ward, R. S.; Watson, D. J.; Jack, I. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 0, 183-190.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-6,8-dihydroxy-4H-chromen-4-one **203**

Le formiate d'ammonium (0,145 g, 2,31 mmol, 9 éq.) et le palladium sur charbon 10 % (0,047 g) sont ajoutés à une solution de la flavone **180** (0,100 g, 0,26 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (2,6 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 3 heures sous argon.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, celui-ci est filtré sur Célite® et est lavé avec de l'éthanol ainsi qu'avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat jaune est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite solubilisé dans une solution d'acide chlorhydrique 1N et de l'acétate d'éthyle. Le mélange est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à AcOEt/heptane 6:4 (v/v) en 25 minutes) pour donner le composé déprotégé **203** (0,009 g, 12 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 12,96 (s, 1H, C3-OH) ; 10,78 (s, 1H, C1-OH ou C13-OH) ; 9,98 (s, 1H, C1-OH ou C13-OH) ; 7,57-7,55 (m, 2H, **H11**, **H15**) ; 6,93 (d, 1H, **H12**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,89 (s, 1H, **H8**) ; 6,51 (d, 1H, **H6**, *J* = 2,0 Hz) ; 6,19 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,0 Hz) ; 3,89 (s, 3H, **H16**).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 181,8 (**C7**) ; 164,2 (**C1**) ; 163,6 (**C9**) ; 161,4 (**C3**) ; 157,3 (**C5**) ; 150,7 (**C13**) ; 148,0 (**C14**) ; 121,5 (**C10**) ; 120,3 (**C11**) ; 115,7 (**C12**) ; 110,2 (**C15**) ; 103,7 (**C4**) ; 103,2 (**C8**) ; 98,8 (**C2**) ; 94,0 (**C6**) ; 56,0 (**C16**).

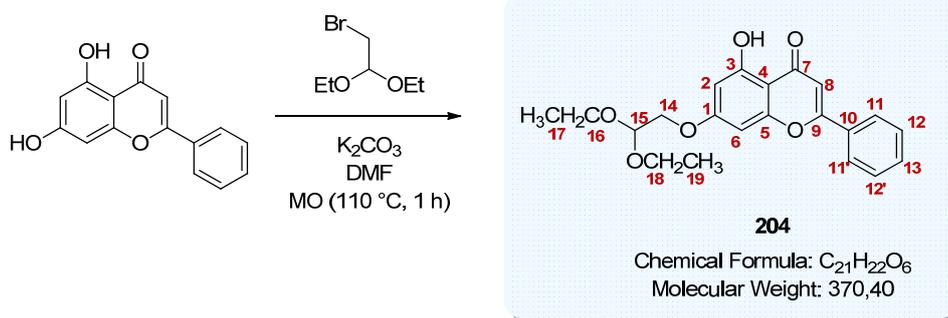
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 301,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₃O₆⁺ [M+H]⁺ : 301,0712, trouvée : 301,0721.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3347 (OH), 3086 (OH), 1737 (C=O str), 1652 (C=C_{aromatique}), 1623 (C=C_{aromatique}), 1598 (C=C_{aromatique}), 1562 (C=C_{aromatique}), 1504 (C=C_{aromatique}), 1436, 1350, 1299 (C-O-C str), 1272 (C-O-C str), 1256 (C-O-C str), 1208 (C-O-C str), 1169 (C-O-C str), 1033 (C-O-C str), 837 (C=C_{aromatique} δ), 765 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 320 °C.

7-(2,2-diéthoxyéthoxy)-5-hydroxyflavone **204**

Un mélange de chrysine (0,050 g, 0,20 mmol, 1 éq.), de K₂CO₃ sec (0,033 g, 0,24 mmol, 2 éq.) et de 2-bromo-1,1-diéthoxyéthane (0,059 ml, 0,39 mmol, 2 éq.) est solubilisé dans le diméthylformamide anhydre (0,38 ml). Le mélange réactionnel est agité à 110 °C pendant une heure sous irradiation micro-ondes (appareil Discover CEM).

De l'acétate d'éthyle et une solution d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutés au milieu qui est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner la flavone **204** (0,050 g, 69 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,71 (s, 1H, OH) ; 7,88 (d, 2H, **H11, H11'**, J = 6,5 Hz) ; 7,56-7,51 (m, 3H, **H12, H12', H13**) ; 6,67 (s, 1H, **H8**) ; 6,54 (d, 1H, **H6**, J = 2,5 Hz) ; 6,40 (d, 1H, **H2**, J = 2,5 Hz) ; 4,86 (t, 1H, **H15**, J = 5,5 Hz) ; 4,08 (d, 2H, **H14**, J = 5,5 Hz) ; 3,78 (q, 2H, **H16 ou H18**, J = 7,0 Hz) ; 3,65 (q, 2H, **H16 ou H18**, J = 7,0 Hz) ; 1,26 (t, 6H, **H17, H19**, J = 7,0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 182,7 (**C7**) ; 164,8 (**C1**) ; 164,3 (**C9**) ; 162,4 (**C3**) ; 158,0 (**C5**) ; 132,1 (**C13**) ; 131,6 (**C10**) ; 129,4 (**C12, C12'**) ; 126,6 (**C11, C11'**) ; 106,2 (**C8**) ; 100,5 (**C15**) ; 99,1 (**C2**) ; 93,5 (**C6**) ; 69,3 (**C14**) ; 63,2 (**C16, C18**) ; 15,6 (**C17, C19**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 371,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₁H₂₂O₆Na⁺ [M+Na]⁺ : 393,1314, trouvée : 393,1327.

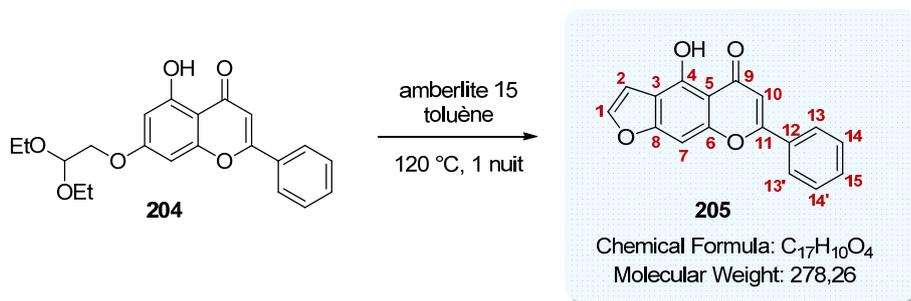
IR :

ν (cm⁻¹) : 1656 (**C=O str**), 1611 (**C=C_{aromatique}**), 1586 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1450, 1354, 1300, 1270 (**C-O-C str**), 1251 (**C-O-C str**), 1176 (**C-O-C str**), 1147 (**C-O-C str**), 1092 (**C-O-C str**), 1075 (**C-O-C str**), 1128 (**C-O-C str**), 827 (**C=C_{aromatique} δ**), 764 (**C=C_{aromatique} δ**), 670 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 99 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,10 min, 100 %.

4-hydroxy-7-phényl-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **205**

De l'amberlite 15 (0,010 g) est ajouté à une solution de la flavone **204** (0,100 g, 0,27 mmol, 1 éq.) dans le toluène anhydre (0,5 ml). Le mélange réactionnel est agité à 120 °C pendant une nuit avant d'être refroidi à température ambiante.

Le mélange est filtré sur Célite® et est lavé avec du toluène. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le benzofurane **205** (0,014 g, 19 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,69 (s, 1H, OH) ; 7,94 (d, 2H, **H13**, **H13'**, *J* = 7,0 Hz) ; 7,60-7,55 (m, 4H, **H1**, **H14**, **H14'**, **H15**) ; 7,04 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,5 Hz) ; 6,95 (s, 1H, **H7**) ; 6,80 (s, 1H, **H10**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 183,3 (**C9**) ; 163,8 (**C11**) ; 159,6 (**C8**) ; 158,7 (**C4**) ; 144,4 (**C1**) ; 132,2 (**C15**) ; 131,2 (**C6**) ; 130,8 (**C12**) ; 129,3 (**C14**, **C14'**) ; 126,4 (**C13**, **C13'**) ; 108,8 (**C3**) ; 107,8 (**C5**) ; 106,8 (**C10**) ; 103,7 (**C2**) ; 95,7 (**C7**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 279,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₇H₁₁O₄⁺ [M+H]⁺ : 279,0657, trouvée : 279,0655.

IR :

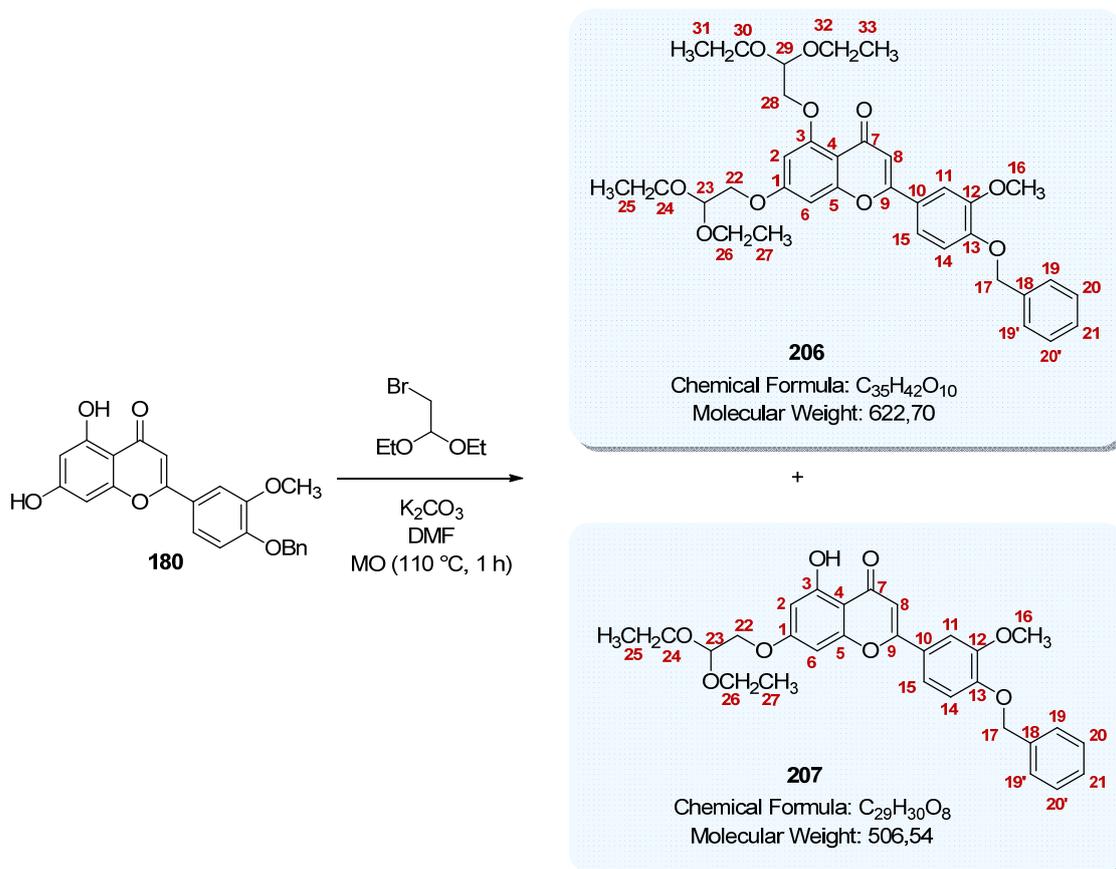
ν (cm⁻¹) : 1663 (**C=O str**), 1610 (**C=C_{aromatique}**), 1591 (**C=C_{aromatique}**), 1536 (**C=C_{aromatique}**), 1446, 1424, 1352, 1290 (**C-O-C str**), 1271 (**C-O-C str**), 1249 (**C-O-C str**), 1139 (**C-O-C str**), 1109 (**C-O-C str**), 1075 (**C-O-C str**), 998 (**C-O-C str**), 849 (**C=C_{aromatique} δ**), 795 (**C=C_{aromatique} δ**), 763 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 189 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,68 min, 98 %.

2-(4-benzyl-3-methoxyphenyl)-5,7-bis(2,2-diethoxyethoxy)-4H-chromen-4-one

2062-(4-benzyl-3-methoxyphenyl)-7-(2,2-diethoxyethoxy)-5-hydroxy-4H-chromen-4-one **207**

Un mélange de la flavone **180** (0,150 g, 0,38 mmol, 1 éq.), de K₂CO₃ sec (0,064 g, 0,77 mmol, 2 éq.) et de 2-bromo-1,1-diéthoxyéthane (0,116 ml, 0,77 mmol, 2 éq.) est solubilisé dans le diméthylformamide anhydre (0,7 ml). Le mélange réactionnel est agité à 110 °C pendant une heure sous irradiation micro-ondes (appareil Discover CEM).

De l'acétate d'éthyle et une solution d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutés au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner la flavone **206** (0,050 g, 21 %) et la flavone **207** (0,082 g, 42 %) sous la forme de deux solides amorphes beiges.

2-(4-benzyl-3-methoxyphenyl)-5,7-bis(2,2-diethoxyethoxy)-4H-chromen-4-one **206****RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :**

δ (ppm) : 7,44-7,29 (m, 7H, **H11**, **H15**, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 6,95 (d, 1H, **H14**, J = 8,5 Hz) ; 6,55 (d, 1H, **H6**, J = 2,5 Hz) ; 6,53 (s, 1H, **H8**) ; 6,42 (d, 1H, **H2**, J = 2,5 Hz) ; 5,22 (s, 2H, **H17**) ; 4,98 (t,

1H, **H23 ou H29**, $J = 5,0$ Hz) ; 4,85 (t, 1H, **H23 ou H29**, $J = 5,0$ Hz) ; 4,07 (d, 4H, **H22, H28**, $J = 5,0$ Hz) ; 3,96 (s, 3H, **H16**) ; 3,88-3,63 (m, 8H, **H24, H26, H30, H32**) ; 1,26 (t, 12H, **H25, H27, H31, H33**, $J = 7,0$ Hz).

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

δ (ppm) : 177,5 (**C7**) ; 162,8 (**C3**) ; 160,8 (**C9**) ; 160,0 (**C1**) ; 159,7 (**C5**) ; 150,9 (**C13**) ; 149,8 (**C12**) ; 136,5 (**C18**) ; 128,8 (**C20, C20'**) ; 128,2 (**C21**) ; 127,3 (**C19, C19'**) ; 124,5 (**C10**) ; 119,5 (**C15**) ; 113,5 (**C14**) ; 109,7 (**C4**) ; 109,1 (**C11**) ; 108,0 (**C8**) ; 101,1 (**C23 ou C29**) ; 100,4 (**C23 ou C29**) ; 97,9 (**C2**) ; 94,3 (**C6**) ; 71,2 (**C22 ou C28**) ; 71,0 (**C17**) ; 69,0 (**C22 ou C28**) ; 64,2 (**C24, C26 ou C30, C32**) ; 63,1 (**C24, C26 ou C30, C32**) ; 56,3 (**C16**) ; 15,5 (**C25, C27, C31, C33**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH_2Cl_2) : m/z 623,3 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{O}_{10}^+$ [M+H]⁺ : 623,2856, trouvée : 623,2897.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1655 (**C=O str**), 1618 (**C=C_{aromatique}**), 1593 (**C=C_{aromatique}**), 1505 (**C=C_{aromatique}**), 1307, 1253 (**C-O-C str**), 1174 (**C-O-C str**), 1144 (**C-O-C str**), 1131 (**C-O-C str**), 1025 (**C-O-C str**), 871 (**C=C_{aromatique} δ**), 822 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 65 °C.

2-(4-benzyl-3-methoxyphenyl)-7-(2,2-diethoxyethoxy)-5-hydroxy-4H-chromen-4-one 207

RMN ^1H (500 MHz, Acétone- d_6) :

δ (ppm) : 12,9 (s, 1H, **OH**) ; 7,64 (d, 2H, **H15**, $J = 9,0$ Hz) ; 7,63 (s, 1H, **H11**) ; 7,53-7,52 (m, 2H, **H19, H19'**) ; 7,43-7,40 (m, 2H, **H20, H20'**) ; 7,36-7,33 (m, 1H, **H21**) ; 7,20 (d, 1H, **H14**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,74 (s, 1H, **H8**) ; 6,71 (s, 1H, **H6**) ; 6,33 (s, 1H, **H2**) ; 5,24 (s, 2H, **H17**) ; 4,87 (t, 1H, **H23**, $J = 5,5$ Hz) ; 4,09 (d, 2H, **H22**, $J = 5,5$ Hz) ; 3,96 (s, 3H, **H16**) ; 3,79-3,73 (m, 2H, **H24 ou H26**) ; 3,67-3,61 (m, 2H, **H24 ou H26**) ; 1,20 (t, 6H, **H25, H27**, $J = 7,0$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, Acétone- d_6) :

δ (ppm) : 183,2 (**C7**) ; 165,5 (**C1**) ; 164,9 (**C9**) ; 163,0 (**C3**) ; 158,6 (**C5**) ; 152,7 (**C13**) ; 151,0 (**C12**) ; 137,9 (**C18**) ; 129,3 (**C20, C20'**) ; 128,8 (**C21**) ; 128,6 (**C19, C19'**) ; 128,5 (**C10**) ; 124,6 (**C9**) ; 120,8 (**C15**) ; 114,2 (**C14**) ; 110,6 (**C11**) ; 106,2 (**C4**) ; 104,9 (**C8**) ; 101,0 (**C23**) ; 99,2 (**C2**) ; 93,9 (**C6**) ; 71,3 (**C17**) ; 69,9 (**C22**) ; 63,1 (**C24, C26**) ; 56,5 (**C16**) ; 15,7 (**C25, C27**).

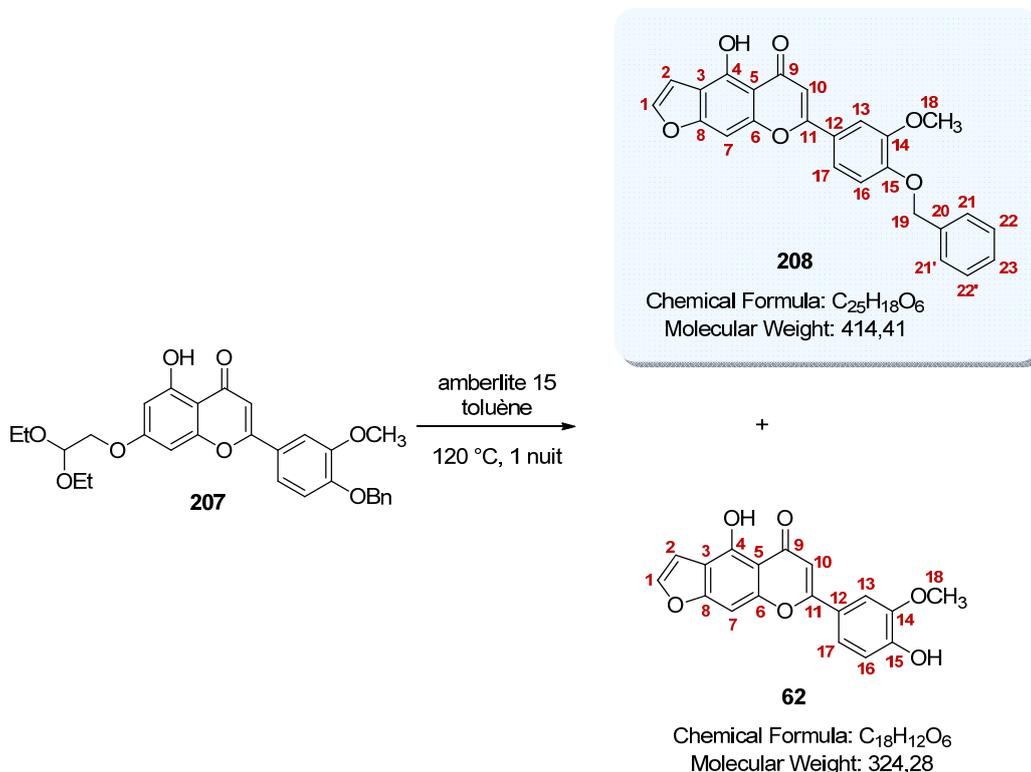
SM (ESI⁺, MeCN + CH_2Cl_2) : m/z 507,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_8^+$ [M+H]⁺ : 507,2019, trouvée : 507,2046.

IR :

ν (cm^{-1}) : 3434 (**OH**), 1635 (**C=O str**), 1600 (**C=C_{aromatique}**), 1514 (**C=C_{aromatique}**), 1423, 1308, 1253 (**C-O-C str**), 1177 (**C-O-C str**), 1122 (**C-O-C str**), 1055 (**C-O-C str**), 855 (**C=C_{aromatique} δ**), 747 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 121 °C.

7-(4-benzyl-3-méthoxyphényl)-4-hydroxy-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **208**

De l'amberlite 15 (0,024 g) est ajouté à une solution de la flavone **207** (0,090 g, 0,18 mmol, 1 éq.) dans le toluène anhydre (1,2 ml). Le mélange réactionnel est agité à 120 °C pendant une nuit dans un tube scellé avant d'être refroidi à température ambiante.

Le mélange est filtré sur Célite® et est lavé avec du toluène. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient chloroforme à chloroforme/AcOEt 95:5 (v/v) en 25 minutes) pour donner la furanoflavone **208** (0,027 g, 37 %) et l'analogue simplifié **62** (0,012 g, 21 %) sous la forme de deux solides amorphes jaunes.

7-(4-benzyl-3-méthoxyphényl)-4-hydroxy-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **208****RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :**

δ (ppm) : 12,8 (s, 1H, OH) ; 7,58 (d, 1H, **H1**, J = 2,5 Hz) ; 7,50 (dd, 1H, **H17**, J = 8,5 ; 2,0 Hz) ; 7,47-7,46 (m, 2H, **H21**, **H21'**) ; 7,42-7,38 (m, 3H, **H7**, **H22**, **H22'**) ; 7,35 (m, 1H, **H23**) ; 7,01 (d, 1H, **H16**, J = 8,5 Hz) ; 6,98 (d, 1H, **H2**, J = 2,5 Hz) ; 6,92 (d, 1H, **H13**, J = 2,0 Hz) ; 6,68 (s, 1H, **H10**) ; 5,26 (s, 2H, **H19**) ; 4,00 (s, 3H, **H18**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 183,2 (**C9**) ; 163,6 (**C11**) ; 159,4 (**C8**) ; 158,6 (**C4**) ; 151,7 (**C15**) ; 149,9 (**C14**) ; 144,9 (**C6**) ; 144,3 (**C1**) ; 136,3 (**C20**) ; 128,9 (**C22**, **C22'**) ; 128,3 (**C23**) ; 127,3 (**C21**, **C21'**) ; 123,8 (**C12**) ; 120,1

(**C17**) ; 113,5 (**C16**) ; 109,3 (**C7**) ; 108,6 (**C3**) ; 107,5 (**C5**) ; 105,5 (**C10**) ; 103,6 (**C2**) ; 95,5 (**C13**) ; 71,0 (**C19**) ; 56,3 (**C18**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : m/z 415,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₅H₁₉O₆⁺ [M+H]⁺ : 415,1181, trouvée : 415,1202.

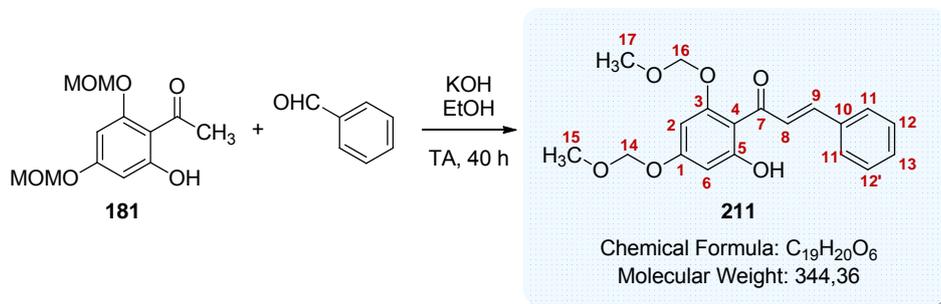
IR :

ν (cm⁻¹) : 1655 (**C=O str**), 1593 (**C=C_{aromatique}**), 1511 (**C=C_{aromatique}**), 1451, 1427, 1358, 1277 (**C-O-C str**), 1259 (**C-O-C str**), 1197 (**C-O-C str**), 1146 (**C-O-C str**), 1069 (**C-O-C str**), 1023 (**C-O-C str**), 1004 (**C-O-C str**), 843 (**C=C_{aromatique} δ**), 808 (**C=C_{aromatique} δ**), 745 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 158 °C.

4-hydroxy-7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one 62

Cf page 218.

(E)-1-(2-hydroxy-4,6-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-3-phénylprop-2-èn-1-one**211**

À une solution du dérivé acétophénone **181** (0,770 g, 3,00 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (30 ml), sont ajoutés le benzaldéhyde (0,36 g, 3,55 mmol, 1,1 éq.) et l'hydroxyde de potassium (1,69 g, 30,0 mmol, 10 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 40 heures.

De l'eau glacée est ajoutée et le mélange est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N puis est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **211** (0,929 g, 90 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 13,8 (s, 1H, **OH**) ; 7,93 (d, 1H, **H9**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,78 (d, 1H, **H8**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,61-7,58 (m, 2H, **H11**, **H11'**) ; 7,41-7,38 (m, 3H, **H12**, **H12'**, **H13**) ; 6,31 (d, 1H, **H6**, *J* = 2,3 Hz) ; 6,25 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,3 Hz) ; 5,28 (s, 2H, **H16**) ; 5,18 (s, 2H, **H14**) ; 3,53 (s, 3H, **H15** ou **H17**) ; 3,48 (s, 3H, **H15** ou **H17**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

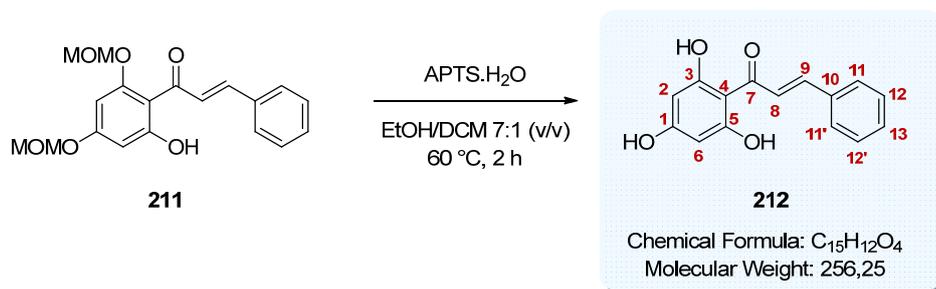
δ (ppm) : 192,9 (**C7**) ; 167,4 (**C5**) ; 163,5 (**C1**) ; 159,9 (**C3**) ; 142,5 (**C8**) ; 135,5 (**C10**) ; 130,2 (**C13**) ; 129,0 (**C12**, **C12'**) ; 128,3 (**C11**, **C11'**) ; 127,4 (**C9**) ; 107,5 (**C4**) ; 97,5 (**C6**) ; 95,2 (**C16**) ; 94,7 (**C2**) ; 94,1 (**C14**) ; 56,9 (**C17**) ; 56,5 (**C15**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 345,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₉H₂₁O₆⁺ [M-H]⁻ : 345,1338, trouvée : 345,1354.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁶

²¹⁶ Jun, N.; Hong, G.; Jun, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2396-2402.

(E)-3-phényl-1-(2,4,6-trihydroxyphényl)prop-2-èn-1-one **212**

L'acide *p*-toluène sulfonique (1,33 g, 6,97 mmol, 12 éq.) est ajouté à une solution de la chalcone **211** (0,200 g, 0,58 mmol, 1 éq.) dans un mélange éthanol/dichlorométhane 7:1 (v/v) (16 ml). Le mélange réactionnel est agité à 60 °C pendant 2 heures avant d'être refroidi à température ambiante.

De l'eau et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 1:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **212** (0,147 g, rendement quantitatif) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 11,9 (s, 2H, C3-OH, C5-OH) ; 9,27 (s, 1H, C1-OH) ; 8,26 (d, 1H, **H9**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,78 (d, 1H, **H8**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,70 (d, 2H, **H11**, **H11'**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,47-7,42 (m, 3H, **H12**, **H12'**, **H13**) ; 5,98 (s, 2H, **H2**, **H6**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 193,2 (**C7**) ; 165,8 (**C1**, **C3**, **C5**) ; 142,6 (**C8**) ; 136,6 (**C10**) ; 130,9 (**C13**) ; 129,8 (**C12**, **C12'**) ; 129,2 (**C11**, **C11'**) ; 128,6 (**C9**) ; 105,7 (**C4**) ; 96,1 (**C2**, **C6**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 257,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₅H₁₃O₄⁺ [M+H]⁺ : 257,0814, trouvée : 257,0818.

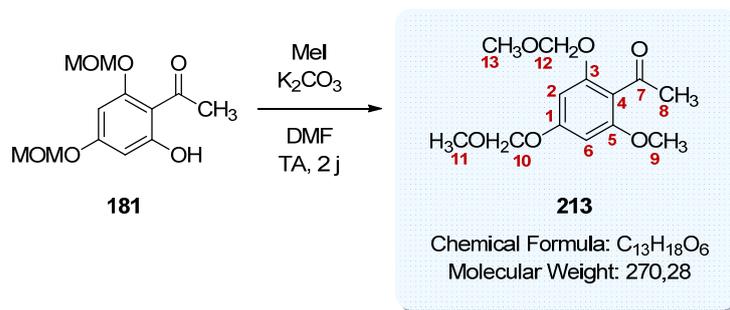
IR :

ν (cm⁻¹) : 3257 (**OH**), 1622 (**C=O str**), 1599 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1339, 1216 (**C-O-C str**), 1155 (**C-O-C str**), 1076 (**C-O-C str**).

Pf : 166 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 3,59 min, 100 %.

1-(2-méthoxy-4,6-bis(méthoxyméthoxy)phényl)éthanone **213**

K₂CO₃ (0,485 g, 3,51 mmol, 3 éq.) et l'iodure de méthyle (0,217 ml, 3,51 mmol, 3 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution du dérivé acétophénone **181** (0,300 g, 1,17 mmol, 1 éq.) dans le diméthylformamide anhydre (3,5 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 jours.

De l'eau et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl sont ajoutées au milieu qui est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées quatre fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite afin d'obtenir le produit méthylé **213** (0,316 g, 100 %) sous la forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 6,45 (d, 1H, **H2**, *J* = 1,5 Hz) ; 6,31 (d, 1H, **H6**, *J* = 1,5 Hz) ; 5,16 (s, 2H, **H10**) ; 5,14 (s, 2H, **H12**) ; 3,79 (s, 3H, **H9**) ; 3,48 (s, 3H, **H11**) ; 3,46 (s, 3H, **H13**) ; 2,47 (s, 3H, **H8**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

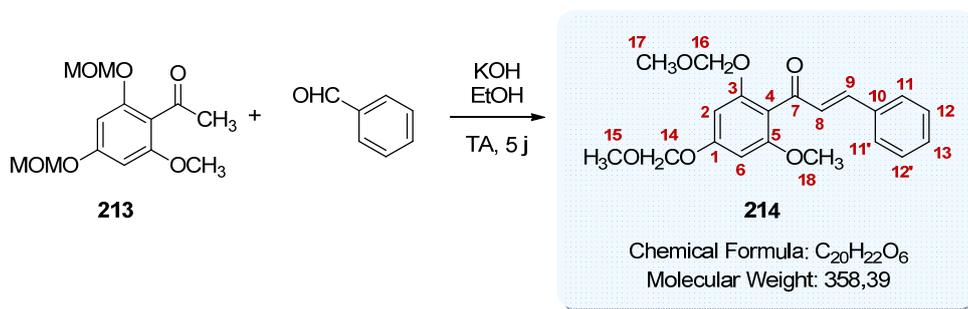
δ (ppm) : 201,7 (**C7**) ; 159,8 (**C1**) ; 158,0 (**C5**) ; 155,5 (**C3**) ; 116,0 (**C4**) ; 96,1 (**C2**) ; 94,9 (**C12**) ; 94,6 (**C10**) ; 94,0 (**C6**) ; 56,5 (**C11**) ; 56,3 (**C13**) ; 56,0 (**C9**) ; 32,6 (**C8**).

SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 271,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₃H₁₉O₆⁺ [M+H]⁺ : 271,1181, trouvée : 271,1192.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁷

²¹⁷ Jin, Y. L.; Kim, S.; Kim, Y. S.; Kim, S.-A.; Kim, H. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6835-6837.

(E)-1-(2-méthoxy-4,6-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-3-phénylprop-2-èn-1-one**214**

Le benzaldéhyde (0,106 ml, 1,05 mmol, 1 éq.) et l'hydroxyde de potassium (0,588 g, 10,5 mmol, 10 éq.) sont ajoutés à une solution du dérivé acétophénone **213** (0,283 g, 1,05 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (12 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 jours.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner la chalcone **214** (0,375 g, rendement quantitatif) sous la forme d'une huile légèrement jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,54-7,51 (m, 2H, **H11, H11'**) ; 7,37 (d, 1H, **H9**, *J* = 16,2 Hz) ; 7,38-7,36 (m, 3H, **H12, H12', H13**) ; 6,96 (d, 1H, **H8**, *J* = 16,2 Hz) ; 6,51 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,1 Hz) ; 6,37 (d, 1H, **H6**, *J* = 2,1 Hz) ; 5,20 (s, 2H, **H14**) ; 5,11 (s, 2H, **H16**) ; 3,76 (s, 3H, **H18**) ; 3,51 (s, 3H, **H15 ou H17**) ; 3,39 (s, 3H, **H15 ou H17**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

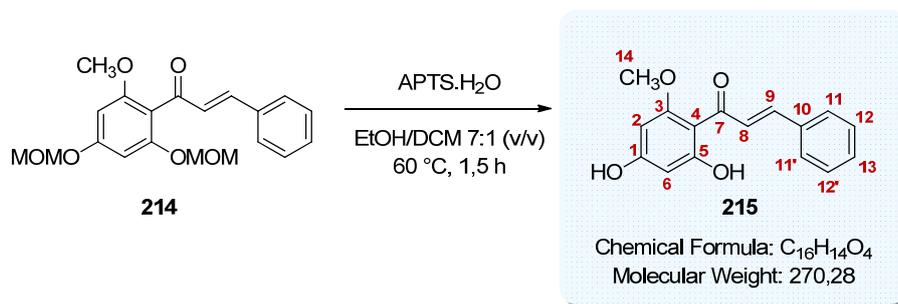
δ (ppm) : 194,5 (**C7**) ; 160,0 (**C1**) ; 158,7 (**C5**) ; 156,1 (**C3**) ; 144,9 (**C9**) ; 135,0 (**C10**) ; 130,4 (**C13**) ; 129,1 (**C8**) ; 129,0 (**C12, C12'**) ; 128,5 (**C11, C11'**) ; 113,9 (**C4**) ; 96,1 (**C2**) ; 94,8 (**C14 ou C16**) ; 94,7 (**C14 ou C16**) ; 94,1 (**C6**) ; 56,4 (**C15, C17**) ; 56,1 (**C18**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 359,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₀H₂₃O₆⁺ [M+H]⁺ : 359,1494, trouvée : 359,1495.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1647 (**C=O str**), 1602 (**C=C_{aromatique}**), 1587 (**C=C_{aromatique}**), 1450, 1144 (**C-O-C str**), 1114 (**C-O-C str**), 1074 (**C-O-C str**), 1017 (**C-O-C str**), 821 (**C=C_{aromatique} δ**), 774 (**C=C_{aromatique} δ**).

(E)-1-(2,4-dihydroxy-6-méthoxyphényl)-3-phénylprop-2-èn-1-one 215

L'acide *p*-toluène sulfonique (0,714 g, 3,76 mmol, 12 éq.) est ajouté à une solution de la chalcone **214** (0,112 g, 0,31 mmol, 1 éq.) dans un mélange éthanol/dichlorométhane 7:1 (v/v) (9 ml). Le mélange réactionnel est agité à 60 °C pendant 1,5 heure avant d'être refroidi à température ambiante.

De l'eau et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner la chalcone **215** (0,147 g, rendement quantitatif) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 13,7 (s, 1H, C5-OH) ; 10,7 (s, 1H, C1-OH) ; 7,83 (d, 1H, **H9**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,74-7,70 (m, 2H, **H11**, **H11'**) ; 7,65 (d, 1H, **H8**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,46-7,44 (m, 3H, **H12**, **H12'**, **H13**) ; 6,02 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,1 Hz) ; 5,92 (d, 1H, **H6**, *J* = 2,1 Hz) ; 3,88 (s, 3H, **H14**).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

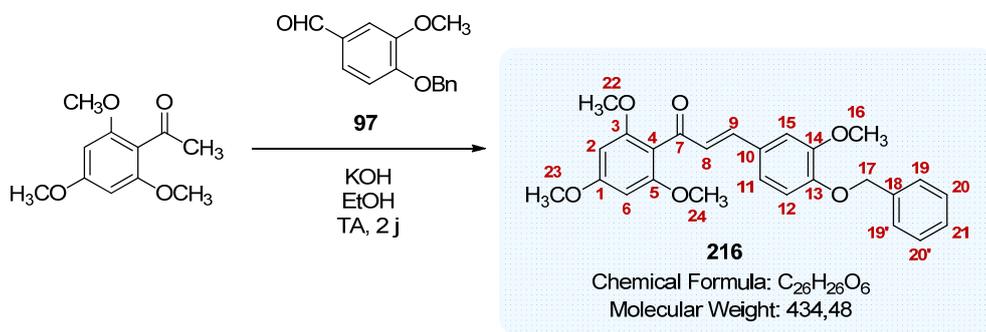
δ (ppm) : 191,7 (**C7**) ; 166,2 (**C1**) ; 165,0 (**C5**) ; 162,7 (**C3**) ; 141,8 (**C8**) ; 134,9 (**C10**) ; 130,3 (**C13**) ; 129,0 (**C12**, **C12'**) ; 128,4 (**C11**, **C11'**) ; 127,4 (**C9**) ; 105,1 (**C4**) ; 95,8 (**C6**) ; 91,6 (**C2**) ; 55,0 (**C14**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 271,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₅O₄⁺ [M+H]⁺ : 271,0970, trouvée : 271,1009.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁸

²¹⁸ Aponte, J. C.; Castillo, D.; Estevez, Y.; Gonzalez, G.; Arevalo, J.; Hammond, G. B.; Sauvain, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 100-103.

(E)-3-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-1-(2,4,6-triméthoxyphényl)prop-2-èn-1-one **216**

À une solution de 2',4',6'-triméthoxyacétophénone (1,22 g, 5,78 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (30 ml), sont ajoutés l'aldéhyde **97** (1,40 g, 5,78 mmol, 1 éq.) et l'hydroxyde de potassium (3,24 g, 57,8 mmol, 10 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 jours.

Le milieu est dilué avec de l'eau glacée, acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 1:1 (v/v) en 25 minutes) pour donner la chalcone **216** (1,86 g, 74 %) sous la forme de cristaux jaune pâle.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,44-7,30 (m, 5H, **H19, H19', H20, H20', H21**) ; 7,26 (d, 1H, **H9**, *J* = 15,9 Hz) ; 7,08 (d, 1H, **H15**, *J* = 1,8 Hz) ; 7,01 (dd, 1H, **H11**, *J* = 8,1 ; 1,8 Hz) ; 6,85 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,1 Hz) ; 6,83 (d, 1H, **H8**, *J* = 15,9 Hz) ; 6,16 (s, 2H, **H2, H6**) ; 5,19 (s, 2H, **H17**) ; 3,90 (s, 3H, **H16**) ; 3,86 (s, 3H, **H23**) ; 3,76 (s, 6H, **H22, H24**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 194,5 (**C7**) ; 162,4 (**C1**) ; 158,8 (**C3, C5**) ; 150,3 (**C13**) ; 149,8 (**C14**) ; 144,6 (**C9**) ; 136,7 (**C17**) ; 128,7 (**C20, C20'**) ; 128,4 (**C10**) ; 128,1 (**C21**) ; 127,4 (**C8**) ; 127,3 (**C19, C19'**) ; 122,8 (**C11**) ; 113,5 (**C12**) ; 112,0 (**C4**) ; 110,7 (**C15**) ; 90,8 (**C2, C6**) ; 70,9 (**C17**) ; 56,1 (**C16**) ; 56,0 (**C22, C24**) ; 55,5 (**C23**).

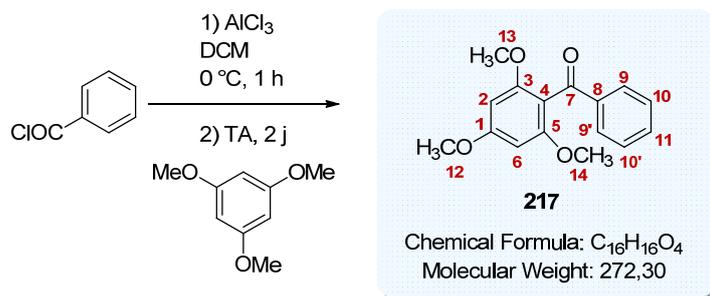
SM (ESI⁺, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 435,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₆H₂₇O₆⁺ [M+H]⁺ : 435,1807, trouvée : 435,1841.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1637 (**C=O str**), 1596 (**C=C_{aromatique}**), 1591 (**C=C_{aromatique}**), 1263 (**C-O-C str**), 1241 (**C-O-C str**), 1132 (**C-O-C str**), 1012 (**C-O-C str**).

Pf : 126 °C.

phényl(2,4,6-triméthoxyphényl)méthanone **217**

Le chlorure de benzoyle (0,207 ml, 1,78 mmol, 1 éq.) est ajouté à 0 °C sous argon goutte-à-goutte à une suspension de chlorure d'aluminium (III) (0,357 g, 2,68 mmol, 1,5 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (3,6 ml). Après une heure d'agitation à 0 °C, cette solution de couleur jaune est additionnée à 0 °C à un mélange de triméthoxybenzène (0,300 g, 1,78 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (3 ml). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 jours sous argon.

Le mélange est versé dans une solution d'acide chlorhydrique à 50 % (12 ml) et est extrait deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le dérivé benzophénone **217** (0,342 g, 70 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,84 (d, 2H, **H9, H9'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,53 (t, 1H, **H11**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,41 (t, 2H, **H10, H10'**, *J* = 7,5 Hz) ; 6,17 (s, 2H, **H2, H6**) ; 3,87 (s, 3H, **H12**) ; 3,69 (s, 6H, **H13, H14**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 195,1 (**C7**) ; 162,6 (**C1**) ; 158,9 (**C3, C5**) ; 138,4 (**C8**) ; 133,0 (**C11**) ; 129,6 (**C9, C9'**) ; 128,4 (**C10, C10'**) ; 111,1 (**C4**) ; 90,9 (**C2, C6**) ; 56,0 (**C12**) ; 55,6 (**C13, C14**).

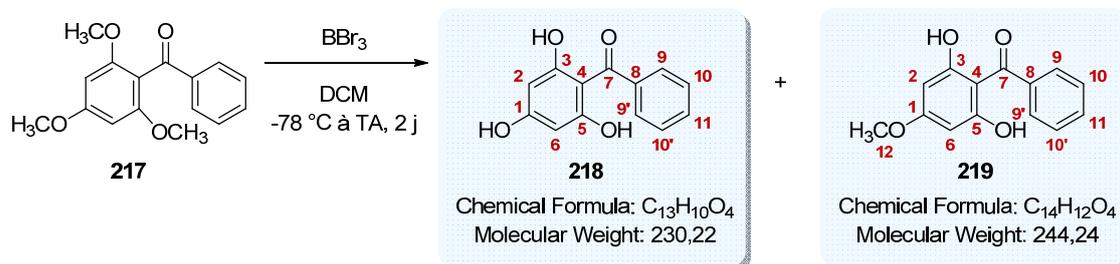
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 273,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₆H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺ : 273,1127, trouvée : 273,1160.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁹

²¹⁹ Mondal, M.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2068-2076.

phényl(2,4,6-trihydroxyphényl)méthanone **218**
 (2,6-dihydroxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone **219**



Le tribromure de bore 1M dans le dichlorométhane (5,5 ml) est lentement ajouté à -78 °C à une solution du dérivé benzophénone **217** (0,136 g, 0,50 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (1,8 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 jours sous argon.

À 0 °C, de l'eau est ajoutée goutte-à-goutte au milieu qui est de nouveau laissé pendant une heure sous agitation. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ensuite ajoutée au mélange qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 6:4 (v/v) en 25 minutes) pour donner le dérivé benzophénone déméthylé **218** (0,060 g, 52 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune pâle et son analogue monométhylé **219** (0,005 g, 4 %) sous la forme d'un solide amorphe blanc.

phényl(2,4,6-trihydroxyphényl)méthanone **218**

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 10,5 (s, 2H, C3-OH, C5-OH) ; 9,24 (s, 1H, C1-OH) ; 7,63-7,59 (m, 2H, H₉, H_{9'}) ; 7,50-7,38 (m, 3H, H₁₀, H_{10'}, H₁₁) ; 5,98 (s, 2H, H₂, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 199,8 (C₇) ; 165,6 (C₁) ; 164,0 (C₃, C₅) ; 142,7 (C₈) ; 131,7 (C₁₁) ; 129,0 (C₉, C_{9'}) ; 128,4 (C₁₀, C_{10'}) ; 105,3 (C₄) ; 96,0 (C₂, C₆).

SM (ESI, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 231,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₃H₁₁O₄⁺ [M+H]⁺ : 231,0657, trouvée : 231,0644.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁹

(2,6-dihydroxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone **219**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 8,84 (s, 2H, H₂, H₆) ; 7,66-7,49 (m, 5H, H₉, H_{9'}, H₁₀, H_{10'}, H₁₁) ; 6,03 (s, 2H, OH) ; 3,83 (s, 3H, H₁₂).

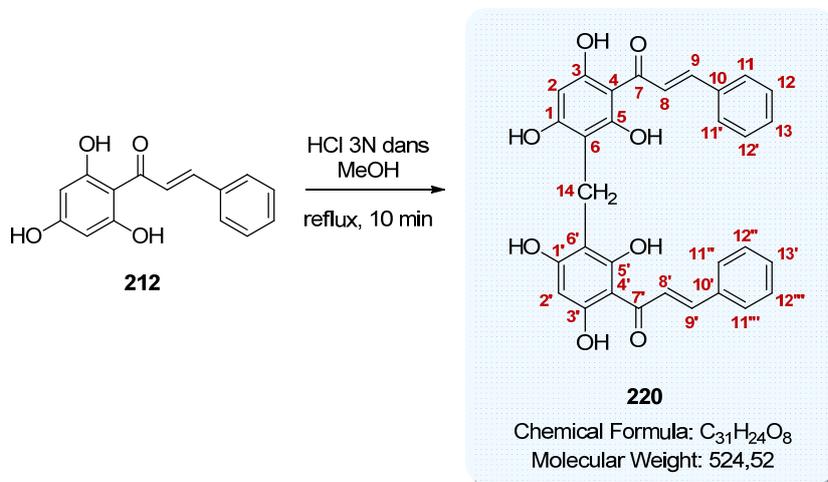
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 197,5 (**C7**) ; 167,0 (**C1**) ; 162,4 (**C3, C5**) ; 139,7 (**C8**) ; 132,4 (**C11**) ; 129,2 (**C9, C9'**) ; 127,9 (**C10, C10'**) ; 104,6 (**C4**) ; 95,0 (**C2, C6**) ; 55,6 (**C12**).

SM (ESI, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 245,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₁₄H₁₃O₄⁺ [M+H]⁺ : 245,0814, trouvée : 245,0813.

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²¹⁹

(2*E*,2'*E*)-1,1'-(méthylènebis(2,4,6-trihydroxy-3,1-phénylène))bis(3-phénylprop-2-
èn-1-one) **220**

Protocole F (agitation à 70 °C pendant 10 minutes) appliqué à 0,100 g de la chalcone **212**. La méthylène bischalcone **220** (0,006 g, rendement isolé : 8 % ; rendement RMN : 65 %) est obtenue sous la forme d'un solide orange amorphe.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 10,8 (s, 2H, C1-OH, C1'-OH), 8,32 (d, 2H, **H9, H9'**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,87 (d, 2H, **H8, H8'**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,73-7,71 (m, 4H, **H11, H11', H11'', H11'''**) ; 7,47-7,45 (m, 6H, **H12, H12', H12'', H12''', H13, H13'**) ; 6,12 (s, 2H, **H2, H2'**) ; 3,81 (s, 2H, **H14**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 193,7 (**C7, C7'**) ; 163,7 (**C1, C1', C3, C3', C5, C5'**) ; 143,9 (**C9, C9'**) ; 136,4 (**C10, C10'**) ; 131,3 (**C13, C13'**) ; 129,9 (**C12, C12', C12'', C12'''**) ; 129,4 (**C11, C11', C11'', C11'''**) ; 127,9 (**C8, C8'**) ; 106,7 (**C6, C6'**) ; 105,5 (**C4, C4'**) ; 97,1 (**C2, C2'**) ; 16,1 (**C14**).

SM (ESI⁻, MeOH + CH₂Cl₂) : *m/z* 523,1 [M-H].

Haute résolution calculée pour C₃₁H₂₃O₈⁻ [M-H] : 523,1453, trouvée : 523,1393.

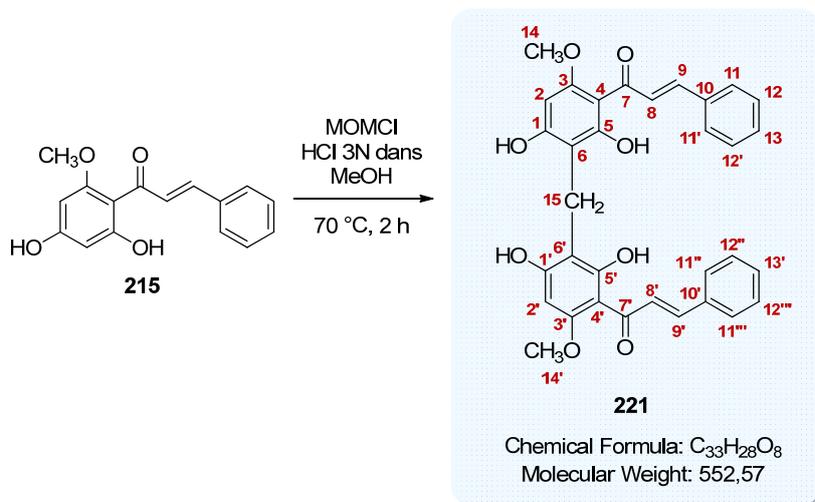
IR :

ν (cm⁻¹) : 3249 (**OH**), 1625 (**C=O str**), 1592 (**C=C_{aromatique}**), 1495, 1448, 1341, 1285 (**C-O-C str**), 1225 (**C-O-C str**), 1180 (**C-O-C str**), 1087 (**C-O-C str**), 687 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 145 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,52 min, 82 %.

(2*E*,2'*E*)-1,1'-(méthylènebis(2,4-dihydroxy-6-méthoxy-3,1-phénylène))bis(3-phénylprop-2-èn-1-one) **221**

Protocole F (agitation à 70 °C pendant 2 heures) appliqué à 0,031 g de la chalcone **215**. La méthylène bischalcone **221** (0,028 g, 91 %) est obtenue sous la forme d'un solide amorphe orange.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 13,9 (s, 2H, C5-OH, C5'-OH) ; 9,91 (s, 2H, C3-OH, C3'-OH) ; 7,91 (d, 2H, **H9, H9'**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,71 (d, 4H, **H11, H11', H11'', H11'''**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,67 (d, 2H, **H8, H8'**, *J* = 15,5 Hz) ; 7,45-7,44 (m, 6H, **H12, H12', H12'', H12'''**, **H13, H13'**) ; 6,02 (s, 2H, **H2, H2'**) ; 3,86 (s, 6H, **H14, H14'**) ; 3,72 (s, 2H, **H15**).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 191,6 (**C7, C7'**) ; 165,1 (**C5, C5'**) ; 163,4 (**C1, C1'**) ; 160,4 (**C3, C3'**) ; 141,2 (**C8, C8'**) ; 135,0 (**C10, C10'**) ; 130,2 (**C13, C13'**) ; 129,0 (**C12, C12', C12'', C12'''**) ; 128,3 (**C11, C11', C11'', C11'''**) ; 127,6 (**C9, C9'**) ; 106,8 (**C6, C6'**) ; 104,4 (**C4, C4'**) ; 91,0 (**C2, C2'**) ; 55,7 (**C14, C14'**) ; 15,6 (**C15**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 553,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₃H₂₉O₈⁺ [M+H]⁺ : 553,1862, trouvée : 553,1843.

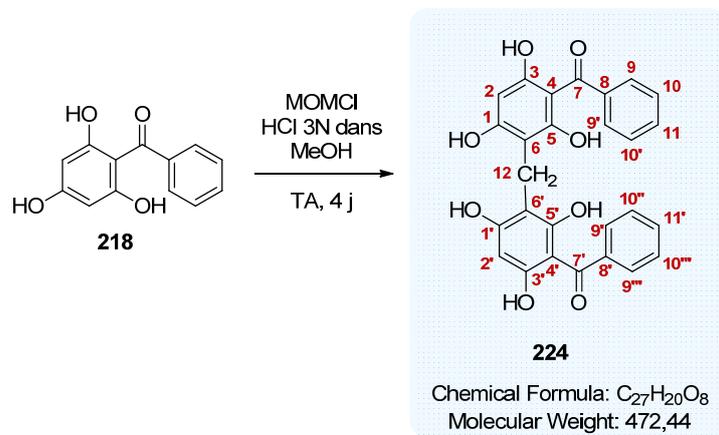
IR :

ν (cm⁻¹) : 1741 (**C=O str**), 1624 (**C=C_{aromatique}**), 1591 (**C=C_{aromatique}**), 1435, 1347, 1285 (**C-O-C str**), 1232 (**C-O-C str**), 1203 (**C-O-C str**), 1118 (**C-O-C str**), 835 (**C=C_{aromatique} δ**), 774 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 259 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 6,72 min, 92 %.

méthylènebis(2,4,6-trihydroxy-3,1-phénylène))bis(phénylméthanone) 224

Protocole F (agitation à température ambiante pendant 4 jours) appliqué à 0,016 g du dérivé benzophénone **218**. Le dérivé méthylène bisbenzophénone **224** (0,012 g, 75 %) est obtenu sous la forme d'un solide amorphe jaune pâle.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 12,1 (s, 2H, C5-OH, C5'-OH) ; 9,81 (s, 2H, C3-OH, C3'-OH) ; 9,65 (s, 2H, C1-OH, C1'-OH) ; 7,63 (d, 4H, **H9, H9', H9'', H9'''**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,51 (t, 2H, **H11, H11''**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,42 (t, 4H, **H10, H10', H10'', H10'''**, *J* = 7,5 Hz) ; 6,11 (s, 2H, **H2, H2'**) ; 3,82 (s, 2H, **H12**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 200,2 (**C7, C7'**) ; 162,5 (**C1, C1'**) ; 161,1 (**C3, C3'**) ; 160,7 (**C5, C5'**) ; 142,1 (**C8, C8'**) ; 132,0 (**C11, C11'**) ; 129,1 (**C9, C9', C9'', C9'''**) ; 128,5 (**C10, C10', C10'', C10'''**) ; 106,6 (**C6, C6'**) ; 105,9 (**C4, C4'**) ; 96,9 (**C2, C2'**) ; 16,3 (**C12**).

SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 473,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₇H₂₁O₈⁺ [M+H]⁺ : 473,1236, trouvée : 473,1235.

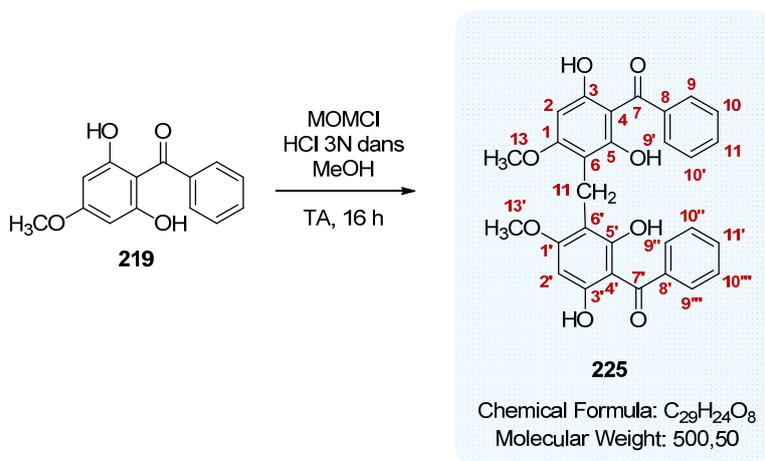
IR :

ν (cm⁻¹) : 3295 (OH), 1739 (C=O str), 1596 (C=C_{aromatique}), 1447, 1376, 1287 (C-O-C str), 1175 (C-O-C str), 1113 (C-O-C str), 1079 (C-O-C str), 836 (C=C_{aromatique} δ), 762 (C=C_{aromatique} δ), 697 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 243 °C.

(méthylènebis(2,6-dihydroxy-4-méthoxy-3,1-phénylène))bis(phénylméthanone)

225



Protocole F (agitation à température ambiante pendant 16 heures) appliqué à 0,008 g du dérivé benzophénone **219**. Le dérivé méthylène bisbenzophénone **225** (0,004 g, 50 %) est obtenu sous la forme d'un solide amorphe jaune pâle.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 10,3 (s, 2H, OH) ; 10,1 (s, 2H, OH) ; 7,62 (d, 4H, **H9, H9', H9'', H9'''**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,51 (t, 2H, **H11, H11'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,42 (t, 4H, **H10, H10', H10'', H10'''**, *J* = 7,5 Hz) ; 6,17 (s, 2H, **H2, H2'**) ; 3,86 (s, 6H, **H13, H13'**) ; 3,81 (s, 2H, **H12**).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 200,0 (**C7, C7'**) ; 164,7 (**C1, C1'**) ; 161,5 (**C3, C3'**) ; 159,6 (**C5, C5'**) ; 142,3 (**C8, C8'**) ; 132,1 (**C9, C9', C9'', C9'''**) ; 129,2 (**C11, C11'**) ; 128,5 (**C10, C10', C10'', C10'''**) ; 107,9 (**C6, C6'**) ; 106,2 (**C4, C4'**) ; 92,5 (**C2, C2'**) ; 56,4 (**C13, C13'**) ; 16,2 (**C12**).

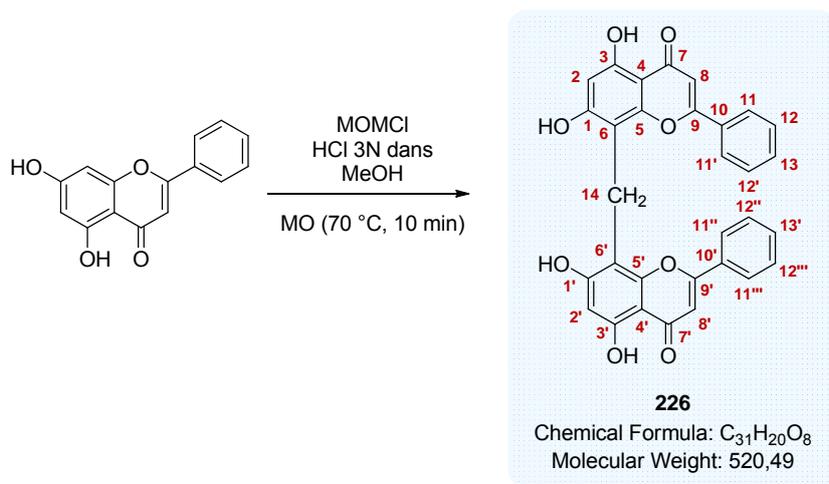
SM (ESI, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 501,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₉H₂₅O₈⁺ [M+H]⁺ : 501,1549, trouvée : 501,1595.

IR :

ν (cm⁻¹) : 3338 (OH), 1737 (C=O str), 1624 (C=C_{aromatique}), 1594 (C=C_{aromatique}), 1448, 1320, 1295 (C-O-C str), 1239 (C-O-C str), 1201 (C-O-C str), 1124 (C-O-C str), 1100 (C-O-C str), 1077 (C-O-C str), 1025 (C-O-C str), 814 (C=C_{aromatique} δ), 698 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 174 °C.

6,6'-méthylènebis(5,7-dihydroxy-2-phényl-4H-chromen-4-one) **226**

Protocole F (agitation sous irradiation micro-ondes (appareil Discover CEM) pendant 10 minutes à 70 °C) appliqué à 0,050 g de chryisine. Le dérivé méthylène bisbenzophénone **226** (0,0006 g, rendement isolé : 1 % ; rendement RMN : 10 %) est obtenu sous la forme d'un solide amorphe jaune pâle.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 13,0 (s, 2H, C3-OH, C3'-OH) ; 8,00 (d, 4H, **H11, H11', H11'', H11'''**, $J = 7,00$ Hz) ; 7,54-7,48 (m, 6H, **H12, H12', H12'', H12''', H13, H13'**) ; 6,73 (s, 2H, **H8, H8'**) ; 6,33 (s, 2H, **H2, H2'**) ; 4,47 (s, 2H, **H14**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 182,3 (**C7, C7'**) ; 163,2 (**C9, C9'**) ; 162,8 (**C1, C1'**) ; 159,3 (**C3, C3'**) ; 154,9 (**C5, C5'**) ; 131,9 (**C10, C10'**) ; 131,2 (**C13, C13'**) ; 129,1 (**C12, C12', C12'', C12'''**) ; 126,4 (**C11, C11', C11'', C11'''**) ; 104,8 (**C8, C8'**) ; 105,2 (**C6, C6'**) ; 103,7 (**C4, C4'**) ; 98,5 (**C2, C2'**) ; 16,7 (**C14**).

SM (ESI, MeCN + CH₂Cl₂) : m/z 521,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₁H₂₁O₈⁺ [M+H]⁺ : 521,1236, trouvée : 521,1265.

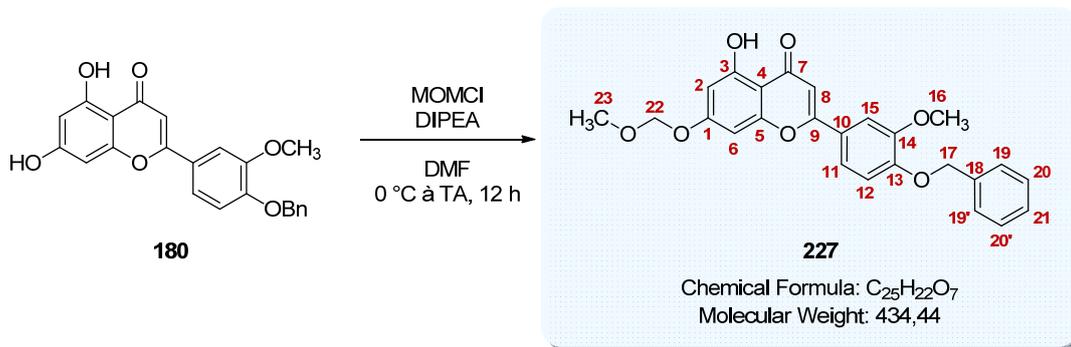
IR :

ν (cm⁻¹) : 2961 (**OH**), 1737 (**C=O str**), 1643 (**C=C_{aromatique}**), 1604 (**C=C_{aromatique}**), 1370, 1259 (**C-O-C str**), 1096 (**C-O-C str**), 1032 (**C-O-C str**).

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 4,41 min, 91 %.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-5-hydroxy-7-(méthoxyméthoxy)-4H-chromen-4-one **227**



La N,N-diisopropyléthylamine (3,11 ml, 8,61 mmol, 2 éq.) est ajoutée sous argon à une solution de la flavone **180** (1,68 g, 4,30 mmol, 1 éq.) dans le diméthylformamide anhydre (26 ml). Le chlorure de méthoxyméthyle (0,49 ml, 6,46 mmol, 1,5 éq.) est additionné à 0 °C sous argon au milieu goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 12 heures.

De l'eau et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl sont ensuite ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient pentane à CH₂Cl₂/pentane 98:2 (v/v) en 80 minutes) pour donner la flavone **227** (1,36 g, 72 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune clair.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 12,9 (s, 1H, OH) ; 7,70 (dd, 1H, **H11**, *J* = 8,5 ; 1,5 Hz) ; 7,62 (d, 1H, **H15**, *J* = 1,5 Hz) ; 7,48-7,34 (m, 5H, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,23 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,5 Hz) ; 7,06 (s, 1H, **H8**) ; 6,88 (d, 1H, **H6**, *J* = 2,0 Hz) ; 6,45 (d, 1H, **H2**, *J* = 2,0 Hz) ; 5,33 (s, 2H, **H22**) ; 5,21 (s, 2H, **H17**) ; 3,91 (s, 3H, **H16**) ; 3,42 (s, 3H, **H23**).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 182,1 (**C7**) ; 163,7 (**C9**) ; 162,5 (**C1**) ; 161,1 (**C3**) ; 157,0 (**C5**) ; 151,2 (**C13**) ; 149,3 (**C14**) ; 136,5 (**C18**) ; 128,5 (**C19**, **C19'**) ; 128,0 (**C21**) ; 127,9 (**C20**, **C20'**) ; 123,0 (**C10**) ; 120,1 (**C11**) ; 113,2 (**C12**) ; 109,7 (**C15**) ; 105,3 (**C4**) ; 104,1 (**C8**) ; 99,4 (**C2**) ; 94,6 (**C6**) ; 93,9 (**C22**) ; 69,9 (**C17**) ; 56,1 (**C16**, **C23**).

SM (ESI⁺, CH₃CN + CH₂Cl₂) : *m/z* 435,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₅H₂₃O₇⁺ [M+H]⁺ : 435,1444, trouvée : 435,1467.

IR :

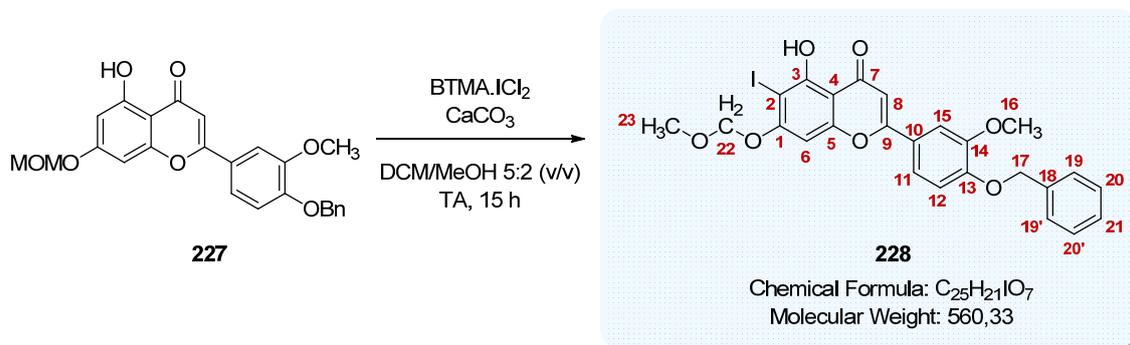
ν (cm⁻¹) : 1660 (**C=O str**), 1591 (**C=C_{aromatique}**), 1506 (**C=C_{aromatique}**), 1322, 1253 (**C-O-C str**), 1210 (**C-O-C str**), 1144 (**C-O-C str**), 1074 (**C-O-C str**), 1032 (**C-O-C str**), 810 (**C=C_{aromatique} δ**), 744 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 168 °C.

UPLC :

Méthode (H₂O/MeCN) : TA, 5,13 min, 100 %.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-5-hydroxy-6-iodo-7-(méthoxyméthoxy)-4H-chromen-4-one **228**



$CaCO_3$ (0,461 g, 4,60 mmol, 10 éq.) et le dichloriodure de benzyltriméthylammonium (0,160 g, 0,46 mmol, 1 éq.) sont successivement ajoutés à une solution de la flavone **227** (0,200 g, 0,46 mmol, 1 éq.) dans un mélange dichlorométhane/méthanol 5:2 (v/v) (6,4 ml). Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 15 heures.

De l'eau et une solution d'acide chlorhydrique 1N sont ensuite ajoutées au milieu qui est extrait trois fois avec un mélange dichlorométhane/méthanol 5:2 (v/v). Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec de l'eau, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite afin d'obtenir la flavone iodée **228** (0,257 g, 100 %) sous la forme d'un solide amorphe beige .

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) :

δ (ppm) : 13,9 (s, 1H, OH) ; 7,73 (dd, 1H, **H11**, $J = 8,5 ; 2,0$ Hz) ; 7,64 (d, 1H, **H15**, $J = 2,0$ Hz) ; 7,48-7,34 (m, 5H, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,24 (d, 1H, **H12**, $J = 8,5$ Hz) ; 7,16 (s, 1H, **H8**) ; 7,08 (s, 1H, **H6**) ; 5,45 (s, 2H, **H22**) ; 5,22 (s, 2H, **H17**) ; 3,91 (s, 3H, **H16**) ; 3,45 (s, 3H, **H23**).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) :

δ (ppm) : 181,4 (**C7**) ; 163,9 (**C9**) ; 160,5 (**C1**, **C3**) ; 157,1 (**C5**) ; 151,4 (**C13**) ; 149,3 (**C14**) ; 136,5 (**C18**) ; 128,5 (**C19**, **C19'**) ; 128,0 (**C21**) ; 127,9 (**C20**, **C20'**) ; 122,8 (**C10**) ; 120,2 (**C11**) ; 113,2 (**C12**) ; 109,8 (**C15**) ; 105,3 (**C4**) ; 103,9 (**C8**) ; 94,7 (**C22**) ; 93,8 (**C6**) ; 71,4 (**C2**) ; 70,0 (**C17**) ; 56,4 (**C23**) ; 56,0 (**C16**).

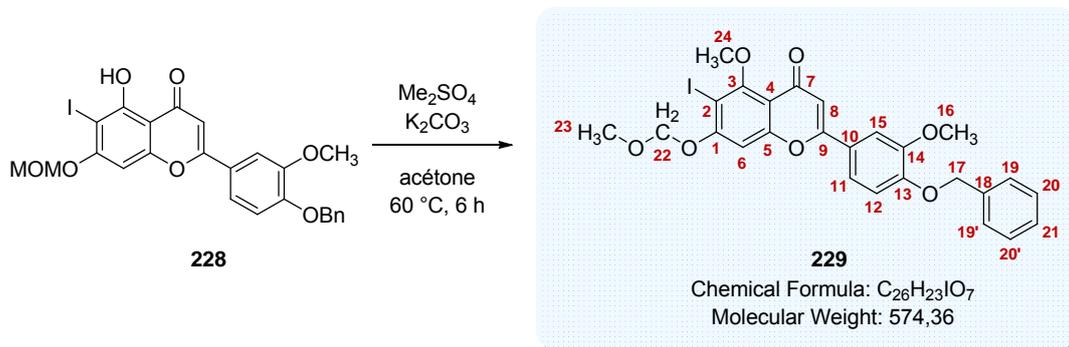
SM (ESI $^+$, MeCN + CH_2Cl_2) : m/z 561,0 [M+H] $^+$.

Haute résolution calculée pour $C_{25}H_{22}IO_8^+$ [M+H] $^+$: 561,0410, trouvée : 561,0422.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1741 (**C=O str**), 1654 (**C=C_{aromatique}**), 1585 (**C=C_{aromatique}**), 1512 (**C=C_{aromatique}**), 1479, 1349, 1277 (**C-O-C str**), 1253 (**C-O-C str**), 1206 (**C-O-C str**), 1126 (**C-O-C str**), 1057 (**C-O-C str**), 834 (**C=C_{aromatique} δ**), 805 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 172 °C.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-6-iodo-5-méthoxy-7-(méthoxyméthoxy)-4H-chromen-4-one **229**

K₂CO₃ (0,330 g, 2,39 mmol, 6 éq.) est ajouté sous argon à une solution de la flavone **228** (0,223 g, 0,40 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (3 ml). Le sulfate de diméthyle (0,226 ml, 2,39 mmol, 6 éq.) est additionné sous argon goutte-à-goutte au milieu. Le mélange réactionnel est agité sous argon à 60 °C pendant 6 heures.

Le mélange est refroidi à température ambiante. Le précipité formé dans le milieu est filtré sur Büchner et est lavé avec de l'eau afin d'obtenir la flavone **229** (0,133 g, 58 %) sous la forme d'aiguilles jaune pâle.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 7,47 (m, 7H, **H11, H15, H19, H19', H20, H20', H21**) ; 7,07 (s, 1H, **H6**) ; 6,98 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,4 Hz) ; 6,64 (s, 1H, **H8**) ; 5,38 (s, 2H, **H22**) ; 5,24 (s, 2H, **H17**) ; 3,99 (s, 3H, **H16**) ; 3,95 (s, 3H, **H24**) ; 3,56 (s, 3H, **H23**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 176,0 (**C7**) ; 161,6 (**C9**) ; 160,5 (**C3**) ; 159,8 (**C1**) ; 159,5 (**C5**) ; 151,3 (**C13**) ; 150,0 (**C14**) ; 136,5 (**C18**) ; 128,8 (**C19, C19'**) ; 128,3 (**C21**) ; 127,4 (**C20, C20'**) ; 124,1 (**C10**) ; 119,8 (**C11**) ; 113,9 (**C4**) ; 113,6 (**C12**) ; 109,4 (**C15**) ; 107,7 (**C8**) ; 99,3 (**C6**) ; 95,1 (**C22**) ; 84,0 (**C2**) ; 71,1 (**C17**) ; 62,1 (**C24**) ; 57,0 (**C23**) ; 56,5 (**C16**).

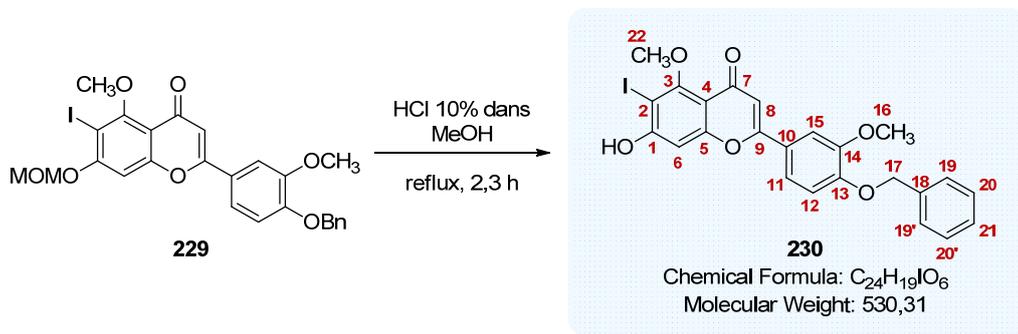
SM (ESI⁺, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 575,1 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₆H₂₄IO₇⁺ [M+H]⁺ : 575,0566, trouvée : 575,0570.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1647 (**C=O str**), 1592 (**C=C_{aromatique}**), 1521 (**C=C_{aromatique}**), 1286 (**C-O-C str**), 1247 (**C-O-C str**), 1153 (**C-O-C str**), 1114 (**C-O-C str**), 1064 (**C-O-C str**), 832 (**C=C_{aromatique} δ**), 727 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 146 °C.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-7-hydroxy-6-iodo-5-méthoxy-4H-chromen-4-one **230**

La flavone **229** (0,100 g, 0,17 mmol) est solubilisée dans une solution d'acide chlorhydrique à 10 % dans le méthanol (3 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 2,3 heures avant d'être refroidi à température ambiante.

De l'eau est ensuite ajoutée au milieu. Le précipité formé est filtré sur Büchner, est lavé avec de l'eau et est séché afin d'obtenir la flavone **230** (0,092 g, rendement quantitatif) sous la forme d'un solide amorphe brun.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 11,7 (s, 1H, OH) ; 7,61 (dd, 1H, **H11**, *J* = 8,5 ; 2,0 Hz) ; 7,55 (d, 1H, **H15**, *J* = 2,0 Hz) ; 7,47-7,33 (m, 5H, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 7,20 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,5 Hz) ; 6,96 (s, 1H, **H6**) ; 6,28 (s, 1H, **H8**) ; 5,20 (s, 2H, **H17**) ; 3,90 (s, 3H, **H16**) ; 3,76 (s, 3H, **H22**).

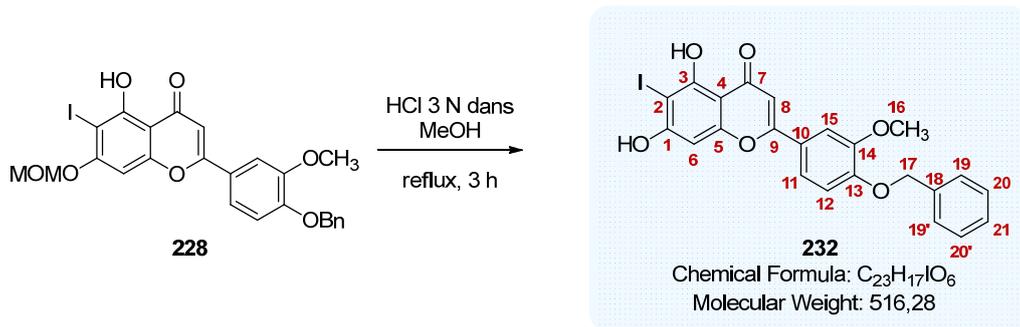
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 174,6 (**C7**) ; 161,2 (**C1**) ; 160,2 (**C9**) ; 159,7 (**C3**) ; 158,6 (**C5**) ; 150,6 (**C13**) ; 149,3 (**C14**) ; 136,6 (**C18**) ; 128,5 (**C19**, **C19'**) ; 128,0 (**C21**) ; 127,8 (**C20**, **C20'**) ; 123,3 (**C10**) ; 119,4 (**C11**) ; 113,2 (**C12**) ; 111,3 (**C4**) ; 109,5 (**C15**) ; 106,7 (**C8**) ; 98,9 (**C2**) ; 83,0 (**C6**) ; 69,9 (**C17**) ; 61,1 (**C22**) ; 55,9 (**C16**).

SM (ESI, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 531,0 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₄H₂₀IO₆⁺ [M+H]⁺ : 531,0304, trouvée : 531,0333.

2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-5,7-dihydroxy-6-iodo-4H-chromen-4-one

232

La flavone **228** (0,539 g, 0,96 mmol) est solubilisée dans une solution HCl 3 N dans le méthanol (11 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 3 heures avant d'être refroidi à température ambiante.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient chloroforme à chloroforme/AcOEt 95:5 (v/v) en 25 minutes) pour donner la flavone dihydroxylée **232** (0,049 g, 10 %) et la flavone **180** (0,041 g, 11 %) sous la forme des solides amorphes blancs.

RMN ¹H (500 MHz, Acétone-*d*₆) :

δ (ppm) : 14,1 (s, 1H, C3-OH) ; 10,3 (s, 1H, C1-OH) ; 7,64 (d, 1H, **H11**, *J* = 8,0 Hz) ; 7,63 (s, 1H, **H15**) ; 7,52 (d, 2H, **H19**, **H19'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,41 (t, 2H, **H20**, **H20'**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,35 (t, 1H, **H21**, *J* = 7,5 Hz) ; 7,21 (d, 1H, **H12**, *J* = 8,0 Hz) ; 6,82 (s, 1H, **H8**) ; 6,78 (s, 1H, **H6**) ; 5,25 (s, 2H, **H17**) ; 3,97 (s, 3H, **H16**).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) :

δ (ppm) : 182,3 (**C7**) ; 164,9 (**C1**, **C3**) ; 164,8 (**C9**) ; 158,8 (**C5**) ; 152,8 (**C13**) ; 151,1 (**C14**) ; 137,9 (**C18**) ; 129,3 (**C20**, **C20'**) ; 128,8 (**C21**) ; 128,6 (**C19**, **C19'**) ; 124,8 (**C10**) ; 120,9 (**C11**) ; 114,4 (**C12**) ; 110,8 (**C15**) ; 105,6 (**C4**) ; 104,6 (**C8**) ; 94,5 (**C6**) ; 71,3 (**C17**) ; 70,4 (**C2**) ; 56,6 (**C16**).

SM (ESI, MeCN + CH₂Cl₂) : *m/z* 517,0 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₂₃H₁₈IO₆⁺ [M+H]⁺ : 517,0148, trouvée : 517,0201.

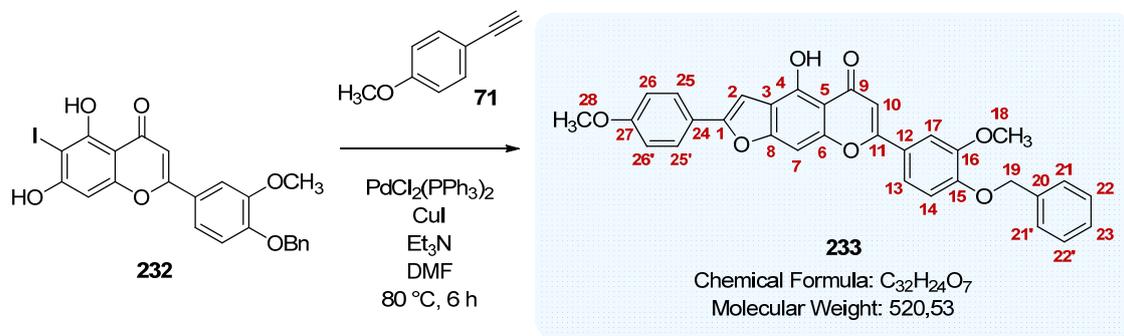
IR :

ν (cm⁻¹) : 1640 (**C=O str**), 1582 (**C=C_{aromatique}**), 1501 (**C=C_{aromatique}**), 1251 (**C-O-C str**), 1210 (**C-O-C str**), 1163 (**C-O-C str**), 1143 (**C-O-C str**), 1026 (**C-O-C str**), 835 (**C=C_{aromatique} δ**), 812 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 230 °C.

7-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-4-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **233**

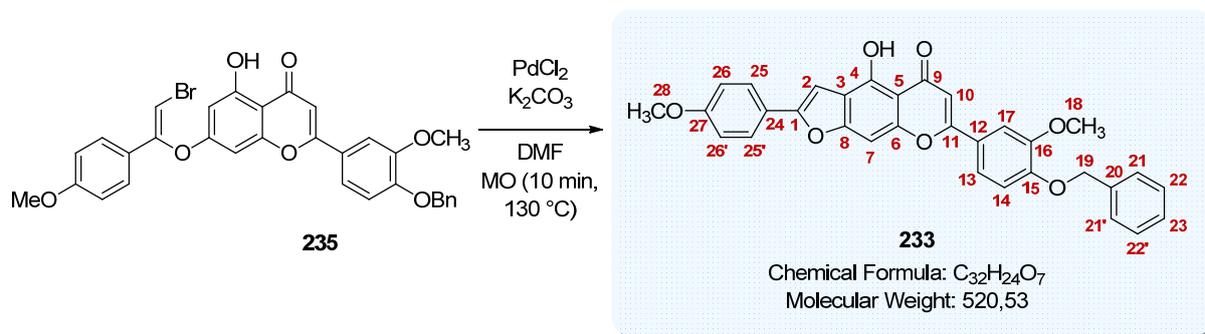
▪ Protocole 1



À une solution de la flavone **232** (0,049 g, 0,09 mmol, 1 éq.) dans le diméthylformamide (9 ml) dégazé par trois cycles de congélation – mise sous vide – décongélation, sont ajoutés sous argon $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,003 g, 0,005 mmol, 5 mol%), CuI (0,002 g, 0,009 mmol, 10 mol%), l'éthynylanisole **71** (0,036 g, 0,27 mmol, 3 éq.) et de la triéthylamine (0,132 ml, 0,90 mmol, 10 éq.) préalablement dégazée avec de l'argon pendant 1,5 heure. Le mélange réactionnel est agité à $80\text{ }^\circ\text{C}$ sous argon pendant 6 heures.

Après avoir été refroidi à température ambiante, le milieu est dilué avec de l'eau et est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange est ensuite extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution d'acide chlorhydrique 1N puis trois fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl . Elles sont séchées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/ AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner la furanoflavone **233** (0,006 g, 12 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

▪ Protocole 2



Un mélange de la flavone **235** (0,242 g, 0,40 mmol, 1 éq.), du chlorure de palladium (II) (0,004 g, 0,02 mmol, 5 mol%) et du carbonate de potassium (0,111 g, 0,81 mmol, 2 éq.) dans le diméthylformamide (ml) est agité sous irradiation micro-ondes (appareil Discover CEM) à 130 °C pendant 10 minutes.

Du dichlorométhane est ajouté au milieu qui est filtré sur Célite® et est lavé avec du dichlorométhane et du diméthylformamide. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner le produit **233** (0,051 g, 24 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 12,8 (s, 1H, OH) ; 7,75 (d, 2H, **H25, H25'**, *J* = 8,7 Hz) ; 7,52 (dd, 1H, **H13**, *J* = 8,4 ; 2,1 Hz) ; 7,48-7,34 (m, 6H, **H17, H21, H21', H22, H22', H23**) ; 7,01 (d, 1H, **H14**, *J* = 8,4 Hz) ; 7,01 (s, 1H, **H7**) ; 6,97 (d, 2H, **H26, H26'**, *J* = 8,7 Hz) ; 6,92 (s, 1H, **H2**) ; 6,66 (s, 1H, **H10**) ; 5,26 (s, 2H, **H19**) ; 4,01 (s, 3H, **H18**) ; 3,86 (s, 3H, **H28**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 183,2 (**C9**) ; 163,7 (**C11**) ; 160,3 (**C27**) ; 159,1 (**C8**) ; 158,4 (**C4**) ; 155,9 (**C1**) ; 151,8 (**C15**) ; 150,1 (**C16**) ; 149,4 (**C6**) ; 136,4 (**C20**) ; 128,9 (**C22, C22'**) ; 128,3 (**C23**) ; 127,4 (**C21, C21'**) ; 126,3 (**C25, C25'**) ; 124,0 (**C12**) ; 122,6 (**C24**) ; 120,2 (**C13**) ; 114,5 (**C26, C26'**) ; 113,6 (**C14**) ; 110,7 (**C3**) ; 109,6 (**C17**) ; 107,6 (**C5**) ; 105,5 (**C10**) ; 96,1 (**C7**) ; 95,4 (**C2**) ; 71,1 (**C19**) ; 56,4 (**C18**) ; 55,5 (**C28**).

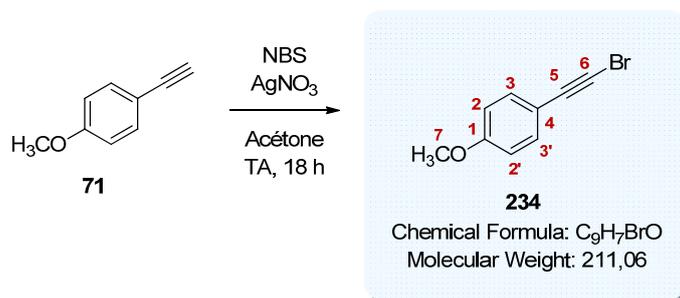
SM (ESI⁺, CH₃CN + CH₂Cl₂) : *m/z* 521,2 [M+H]⁺.

Haute résolution calculée pour C₃₂H₂₅O₇⁺ [M+H]⁺ : 521,1600, trouvée : 521,1610.

IR :

v (cm⁻¹) : 1738 (C=O str), 1660 (C=C_{aromatique}), 1593 (C=C_{aromatique}), 1505 (C=C_{aromatique}), 1251 (C-O-C str), 1234 (C-O-C str), 1142 (C-O-C str), 1022 (C-O-C str), 831 (C=C_{aromatique} δ), 783 (C=C_{aromatique} δ).

Pf : 206 °C.

1-(bromoéthynyl)-4-méthoxybenzène **234**

Le *N*-bromosuccinimide (2,64 g, 14,8 mmol, 2 éq.) et le nitrate d'argent (0,252 g, 1,48 mmol, 0,2 éq.) sont successivement ajoutés à une solution du 4-éthynylanisole **71** (0,980 g, 7,42 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (98 ml). De l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse saturée en NaCl sont ajoutés au milieu qui est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/dichlorométhane 95:5 (v/v) en 40 minutes) pour donner l'alcyne bromé **234** (1,08 g, 69 %) sous la forme de cristaux ambrés.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :

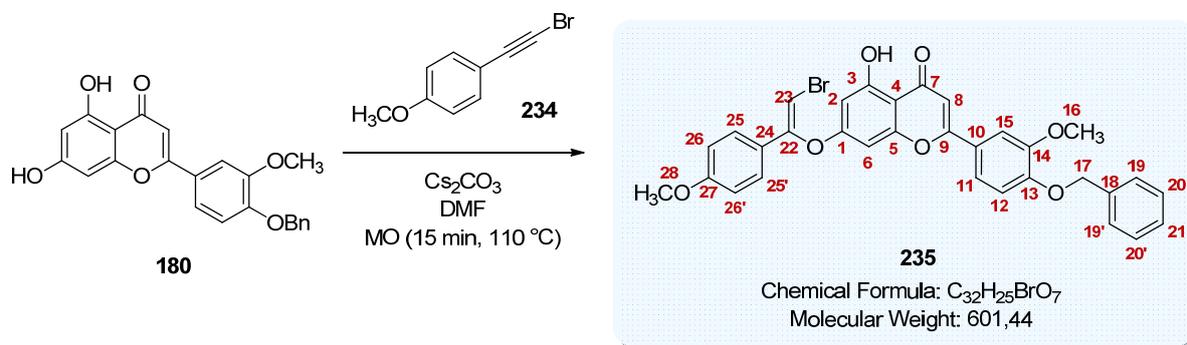
δ (ppm) : 7,39 (d, 2H, **H3, H3'**, *J* = 9,0 Hz) ; 6,83 (d, 2H, **H2, H2'**, *J* = 9,0 Hz) ; 3,81 (s, 3H, **H7**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) : 160,0 (**C1**) ; 133,6 (**C3, C3'**) ; 114,9 (**C4**) ; 114,1 (**C2, C2'**) ; 80,1 (**C5**) ; 55,4 (**C7**) ; 48,0 (**C6**).

Les analyses obtenues sont en accord avec la littérature.²²⁰

²²⁰ Yang, X.; Zhu, L.; Zhou, Y.; Li, Z.; Zhai, H. *Synthesis* **2008**, 2008, 1729-1732.

(Z)-2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-7-((2-bromo-1-(4-méthoxyphényl)vinyl)oxy)-5-hydroxy-4H-chromen-4-one **235**

Un mélange de la flavone **180** (0,077 g, 0,20 mmol, 1 éq.), de l'alkyne bromé **234** (0,125 g, 0,59 mmol, 3 éq.) et du Cs_2CO_3 (0,077 g, 0,24 mmol, 1,2 éq.) dans le diméthylformamide (0,5 ml) est agité sous irradiation micro-ondes (appareil Discover CEM) à 110 °C pendant 15 minutes. Du dichlorométhane est ajouté au milieu qui est filtré sur Célite® et est lavé avec du dichlorométhane et du diméthylformamide.

Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner la flavone bromée **235** (0,026 g, 22 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm) : 12,8 (s, 1H, OH) ; 7,46-7,32 (m, 9H, **H11, H15, H19, H19', H20, H20', H21, H25, H25'**) ; 6,96 (d, 1H, **H12**, $J = 8,4$ Hz) ; 6,85 (d, 2H, **H26, H26'**, $J = 9,0$ Hz) ; 6,57-6,54 (m, 2H, **H6, H8**) ; 6,49 (s, 1H, **H23**) ; 6,46 (d, 1H, **H2**, $J = 2,1$ Hz) ; 5,22 (s, 2H, **H17**) ; 3,96 (s, 3H, **H16**) ; 3,78 (s, 3H, **H28**).

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

δ (ppm) : 182,5 (**C7**) ; 164,3 (**C9**) ; 162,5 (**C3**) ; 161,8 (**C1**) ; 160,8 (**C27**) ; 157,7 (**C5**) ; 152,2 (**C22**) ; 151,6 (**C13**) ; 149,9 (**C14**) ; 136,3 (**C18**) ; 128,8 (**C20, C20'**) ; 128,3 (**C21**) ; 127,3 (**C19, C19'**) ; 127,0 (**C25, C25'**) ; 125,3 (**C24**) ; 124,0 (**C10**) ; 120,2 (**C11**) ; 114,5 (**C26, C26'**) ; 114,0 (**C12**) ; 109,5 (**C15**) ; 104,9 (**C8**) ; 106,7 (**C4**) ; 100,0 (**C2**) ; 94,6 (**C6**) ; 94,4 (**C23**) ; 71,0 (**C17**) ; 56,4 (**C16**) ; 55,4 (**C28**).

SM (ESI $^+$, $\text{CH}_3\text{CN} + \text{CH}_2\text{Cl}_2$) : m/z 601,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

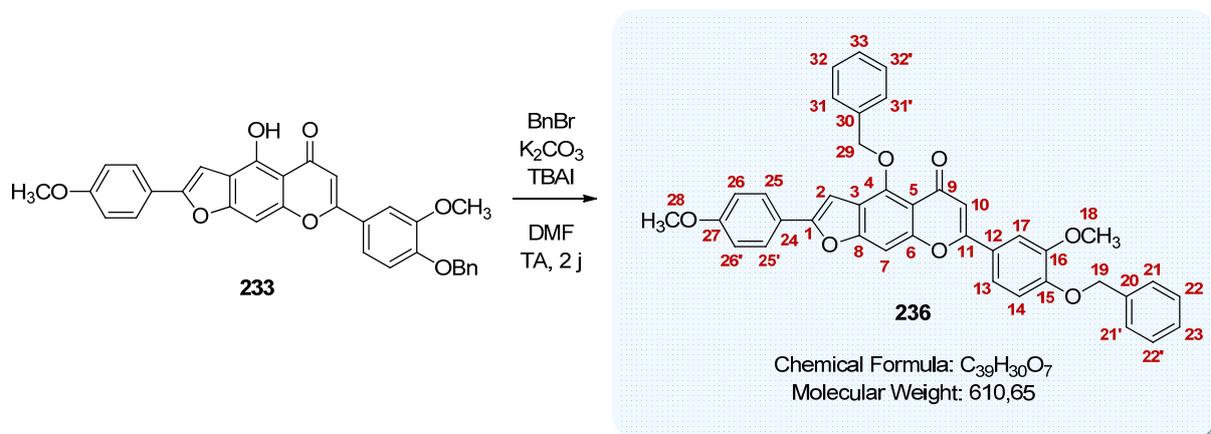
Haute résolution calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{BrO}_7^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 601,0862, trouvée : 601,0861.

IR :

ν (cm^{-1}) : 1737 (**C=O str**), 1656 (**C=C_{aromatique}**), 1596 (**C=C_{aromatique}**), 1511 (**C=C_{aromatique}**), 1492, 1350, 1276 (**C-O-C str**), 1254 (**C-O-C str**), 1146 (**C-O-C str**), 1026 (**C-O-C str**), 834 (**C=C_{aromatique} δ**), 731 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 124 °C.

4-(benzyloxy)-7-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one **236**



K_2CO_3 (0,059 g, 0,43 mmol, 2 éq.), l'iodure de tétrabutylammonium (0,008 g, 0,022 g, 0,1 éq.), le chlorure de benzyle (0,050 ml, 0,43 mmol, 2 éq.) sont successivement ajoutés sous argon à une solution de la benzofurane **233** (0,112 g, 0,22 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformide (0,75 ml). Le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 2 jours.

De l'eau est ajoutée au milieu qui est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et est extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées quatre fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient toluène à toluène/AcOEt 8:2 (v/v) en 25 minutes) pour donner le produit **236** (0,075 g, 57 %) sous la forme d'un solide amorphe jaune.

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

δ (ppm) : 7,72 (d, 2H, **H25, H25'**, $J = 8,4$ Hz) ; 7,66 (d, 2H, **H31, H31'**, $J = 7,5$ Hz) ; 7,48-7,30 (m, 10H, **H7, H13, H21, H21', H22, H22', H23, H32, H32', H33**) ; 7,02 (s, 1H, **H2**) ; 6,99-6,94 (m, 4H, **H14, H17, H26, H26'**) ; 6,65 (s, 1H, **H10**) ; 5,27 (s, 2H, **H29**) ; 5,24 (s, 2H, **H19**) ; 3,99 (s, 3H, **H18**) ; 3,84 (s, 3H, **H28**).

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

δ (ppm) : 177,9 (**C9**) ; 160,3 (**C11**) ; 160,2 (**C27**) ; 157,3 (**C8**) ; 156,4 (**C4**) ; 156,0 (**C1**) ; 151,4 (**C6**) ; 151,0 (**C15**) ; 149,8 (**C16**) ; 136,7 (**C30**) ; 136,5 (**C20**) ; 128,8 (**C22, C22' ou C32, C32'**) ; 128,7 (**C22, C22' ou C32, C32'**) ; 128,2 (**C33**) ; 127,7 (**C23**) ; 127,3 (**C21, C21'**) ; 126,8 (**C31, C31'**) ; 126,2 (**C25, C25'**) ; 124,3 (**C12**) ; 122,6 (**C24**) ; 119,5 (**C13**) ; 114,4 (**C26, C26'**) ; 113,4 (**C14**) ; 112,7 (**C3**) ; 111,7 (**C5**) ; 109,1 (**C7**) ; 108,5 (**C10**) ; 96,6 (**C2**) ; 94,0 (**C17**) ; 71,4 (**C29**) ; 71,0 (**C19**) ; 56,3 (**C18**) ; 55,5 (**C28**).

SM (ESI $^+$, $CH_3CN + CH_2Cl_2$) : m/z 611,2 $[M+H]^+$.

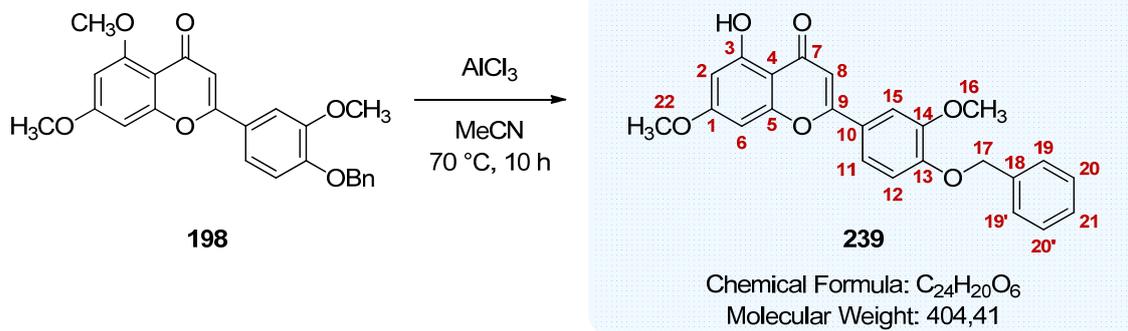
Haute résolution calculée pour $C_{39}H_{31}O_7^+$ $[M+H]^+$: 611,2070, trouvée : 611,2047.

IR :

ν (cm⁻¹) : 1737 (**C=O str**), 1642 (**C=C_{aromatique}**), 1603 (**C=C_{aromatique}**), 1249 (**C-O-C str**), 1175 (**C-O-C str**), 1141 (**C-O-C str**), 1092 (**C-O-C str**), 1021 (**C-O-C str**), 828 (**C=C_{aromatique} δ**), 787 (**C=C_{aromatique} δ**), 731 (**C=C_{aromatique} δ**).

Pf : 185 °C.

2-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-5-hydroxy-7-methoxy-4H-chromen-4-one

239

À une solution de la flavone **198** (0,034 g, 0,08 mmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile anhydre (4 ml), est ajouté sous argon du chlorure d'aluminium (III) (0,054 g, 0,41 mmol, 5 éq.). Le mélange réactionnel est agité à 70 °C pendant 10 heures.

Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % (13 ml) au milieu qui est de nouveau agité pendant une heure à 60 °C. Une fois à température ambiante, le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice prépackagée (éluant : gradient heptane à heptane/AcOEt 7:3 (v/v) en 25 minutes) pour donner un solide beige **239** (0,021 g, 37 %).

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) :

δ (ppm) : 12,8 (s, 1H, C3-OH) ; 7,45-7,31 (m, 7H, **H11**, **H15**, **H19**, **H19'**, **H20**, **H20'**, **H21**) ; 6,98 (d, 1H, **H12**, $J = 8,5$ Hz) ; 6,57 (s, 1H, **H8**) ; 6,47 (d, 1H, **H6**, $J = 1,5$ Hz) ; 6,36 (d, 1H, **H2**, $J = 2,0$ Hz) ; 5,24 (s, 2H, **H17**) ; 3,98 (s, 3H, **H22**) ; 3,87 (s, 3H, **H16**).

RMN ^{13}C (75 MHz, $DMSO-d_6$) :

δ (ppm) : 182,5 (**C7**) ; 165,6 (**C1**) ; 164,1 (**C9**) ; 162,3 (**C3**) ; 157,8 (**C5**) ; 151,6 (**C13**) ; 150,0 (**C14**) ; 136,4 (**C18**) ; 128,8 (**C20**, **C20'**) ; 128,3 (**C21**) ; 127,4 (**C19**, **C19'**) ; 124,2 (**C10**) ; 120,1 (**C11**) ; 113,5 (**C12**) ; 109,5 (**C15**) ; 105,7 (**C4**) ; 104,8 (**C8**) ; 98,2 (**C2**) ; 92,8 (**C6**) ; 71,1 (**C17**) ; 56,4 (**C16**) ; 56,0 (**C22**).

SM (ESI $^+$, MeOH + CH_2Cl_2) : m/z 405,1 [M+H] $^+$.

Haute résolution calculée pour $C_{24}H_{21}O_6^+$ [M+H] $^+$: 405,1338, trouvée : 405,1330.

Bibliographie

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/en/>.
2. Simarro, P. P.; Diarra, A.; Ruiz Postigo, J. A.; Franco, J. R.; Jannin, J. G. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1007.
3. Brun, R.; Blum, J.; Chappuis, F.; Burri, C. *Lancet*, *375*, 148-159.
4. <http://www.warrenphotographic.co.uk/>.
5. http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAfrican_il.htm.
6. Malvy, D.; Chappuis, F. *Clin. Microbiol. Infec.* **2011**, *17*, 986-995.
7. Baker, N.; de Koning, H. P.; Mäser, P.; Horn, D. *Trends Parasitol.* **2013**, *29*, 110-118.
8. Fairlamb, A. H. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 488-494.
9. Fèvre, E. M.; Picozzi, K.; Jannin, J.; Welburn, S. C.; Maudlin, I. *Adv. Parasit.* **2006**, *61*, 167-221.
10. Priotto, G.; Kasparian, S.; Mutombo, W.; Ngouama, D.; Ghorashian, S.; Arnold, U.; Ghabri, S.; Baudin, E.; Buard, V.; Kazadi-Kyanza, S.; Ilunga, M.; Mutangala, W.; Pohlig, G.; Schmid, C.; Karunakara, U.; Torreele, E.; Kande, V. *Lancet*, *374*, 56-64.
11. Bakunova, S. M.; Bakunov, S. A.; Patrick, D. A.; Kumar, E. V. K. S.; Ohemeng, K. A.; Bridges, A. S.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Kilgore Jones, S.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2016-2035.
12. Bakunova, S. M.; Bakunov, S. A.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4657-4667.
13. Dann, O.; Fernbach, R.; Pfeifer, W.; Demant, E.; Bergen, G.; Lang, S.; Lürding, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *760*, 37-87.
14. Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6927-6944.
15. Bakunova, S. M.; Bakunov, S. A.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Hall, J. E.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5807-5823.
16. Wenzler, T.; Boykin, D. W.; Ismail, M. A.; Hall, J. E.; Tidwell, R. R.; Brun, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 4185-4192.
17. Brun, R.; Don, R.; Jacobs, R. T.; Wang, M. Z.; Barrett, M. P. *Future Microbiol.* **2011**, *6*, 677-691.
18. Barrett, M. P.; Croft, S. L. *Brit. Med. Bull.* **2012**, *104*, 175-196.
19. Torreele, E.; Bourdin Trunz, B.; Tweats, D.; Kaiser, M.; Brun, R.; Mazué, G.; Bray, M. A.; Pécoul, B. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e923.
20. Rodgers, J.; Jones, A.; Gibaud, S.; Bradley, B.; McCabe, C.; Barrett, M. P.; Gettinby, G.; Kennedy, P. G. E. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1308.
21. Davis, M. E.; Brewster, M. E. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 1023-1035.
22. Baker, N.; Glover, L.; Munday, J. C.; Aguinaga Andrés, D.; Barrett, M. P.; de Koning, H. P.; Horn, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 10996-11001.
23. Schmidt, A.; Krauth-Siegel, R. L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 1239-1259.
24. Spinks, D.; Shanks, E. J.; Cleghorn, L. A. T.; McElroy, S.; Jones, D.; James, D.; Fairlamb, A. H.; Frearson, J. A.; Wyatt, P. G.; Gilbert, I. H. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 2060-2069.
25. Eastman, R. T.; Buckner, F. S.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 233-240.
26. Frearson, J. A.; Brand, S.; McElroy, S. P.; Cleghorn, L. A. T.; Smid, O.; Stojanovski, L.; Price, H. P.; Guthrie, M. L. S.; Torrie, L. S.; Robinson, D. A.; Hallyburton, I.; Mpamhanga, C. P.; Brannigan, J. A.; Wilkinson, A. J.; Hodgkinson, M.; Hui, R.; Qiu, W.; Raimi, O. G.; van Aalten, D. M. F.; Brenk, R.; Gilbert, I. H.; Read, K. D.; Fairlamb, A. H.; Ferguson, M. A. J.; Smith, D. F.; Wyatt, P. G. *Nature* **2010**, *464*, 728-732.
27. Sharlow, E. R.; Lyda, T. A.; Dodson, H. C.; Mustata, G.; Morris, M. T.; Leimgruber, S. S.; Lee, K.-H.; Kashiwada, Y.; Close, D.; Lazo, J. S.; Morris, J. C. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e659.
28. Lethu, S. b.; Ginisty, M.; Bosc, D.; Dubois, J. I. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6205-6208.
29. Bosc, D.; Lethu, S.; Mouray, E.; Grellier, P.; Dubois, J. *MedChemComm* **2012**, *3*, 1512-1517.
30. <http://www.who.int/gho/malaria/en/index.html>.
31. Gething, P.; Patil, A.; Smith, D.; Guerra, C.; Elyazar, I.; Johnston, G.; Tatem, A.; Hay, S. *Malaria J.* **2011**, *10*, 378.
32. <http://jlbbio.wordpress.com/>.
33. Biamonte, M. A.; Wanner, J.; Le Roch, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2829-2843.
34. Calderón, F.; Wilson, D. M.; Gamo, F.-J. *Prog. Med. Chem.* **2013**, *52*, 97-151.
35. Wells, T. *Malaria J.* **2011**, *10*, S3.
36. Krishna, S.; Uhlemann, A.-C.; Haynes, R. K. *Drug Resist. Updates* **2004**, *7*, 233-244.
37. Meunier, B.; Robert, A. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1444-1451.

38. Fairhurst, R. M.; Nayyar, G. M. L.; Breman, J. G.; Hallett, R.; Vennerstrom, J. L.; Duong, S.; Ringwald, P.; Wellems, T. E.; Plowe, C. V.; Dondorp, A. M. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2012**, *87*, 231-241.
39. Sibley, C. H.; Hyde, J. E.; Sims, P. F. G.; Plowe, C. V.; Kublin, J. G.; Mberu, E. K.; Cowman, A. F.; Winstanley, P. A.; Watkins, W. M.; Nzila, A. M. *Trends Parasitol.* **2001**, *17*, 582-588.
40. <http://www.mmv.org/fr/recherche-developpement/portefeuille-science>.
41. Dong, Y.; Wittlin, S.; Sriraghavan, K.; Chollet, J.; Charman, S. A.; Charman, W. N.; Scheurer, C.; Urwyler, H.; Santo Tomas, J.; Snyder, C.; Creek, D. J.; Morizzi, J.; Koltun, M.; Matile, H.; Wang, X.; Padmanilayam, M.; Tang, Y.; Dorn, A.; Brun, R.; Vennerstrom, J. L. *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 481-491.
42. <http://www.rsc.org/chemistryworld/2012/05/ranbaxy-launches-new-anti-malarial-synriam>.
43. Pereira, M. R.; Henrich, P. P.; Sidhu, A. b. S.; Johnson, D.; Hardink, J.; Van Deusen, J.; Lin, J.; Gore, K.; O'Brien, C.; Wele, M.; Djimde, A.; Chandra, R.; Fidock, D. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3115-3124.
44. Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Páez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H.-P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science* **2010**, *329*, 1175-1180.
45. Bruneel, F. *Med. Maladies Infect.* **2011**, *41*, 675-676.
46. Birkett, A. J.; Moorthy, V. S.; Loucq, C.; Chitnis, C. E.; Kaslow, D. C. *Vaccine* **2013**, *31*, Supplement 2, B233-B243.
47. Schwartz, L.; Brown, G.; Genton, B.; Moorthy, V. *Malaria J.* **2012**, *11*, 11.
48. Heppner, D. G. *Travel Med. Infect. Dis.* **2013**, *11*, 2-7.
49. Crosnier, C.; Bustamante, L. Y.; Bartholdson, S. J.; Bei, A. K.; Theron, M.; Uchikawa, M.; Mboup, S.; Ndir, O.; Kwiatkowski, D. P.; Duraisingh, M. T.; Rayner, J. C.; Wright, G. J. *Nature* **2011**, *480*, 534-537.
50. Guiguemde, W. A.; Shelat, Anang A.; Garcia-Bustos, Jose F.; Diagana, T. T.; Gamo, F.-J.; Guy, R. K. *Chemistry & Biology* **2012**, *19*, 116-129.
51. Sridaran, S.; McClintock, S.; Syphard, L.; Herman, K.; Barnwell, J.; Udhayakumar, V. *Malaria J.* **2010**, *9*, 247.
52. Sanchez, C. P.; Dave, A.; Stein, W. D.; Lanzer, M. *Int. J. Parasitol.* **2010**, *40*, 1109-1118.
53. Gardner, M. J.; Hall, N.; Fung, E.; White, O.; Berriman, M.; Hyman, R. W.; Carlton, J. M.; Pain, A.; Nelson, K. E.; Bowman, S.; Paulsen, I. T.; James, K.; Eisen, J. A.; Rutherford, K.; Salzberg, S. L.; Craig, A.; Kyes, S.; Chan, M.-S.; Nene, V.; Shallom, S. J.; Suh, B.; Peterson, J.; Angiuoli, S.; Perlea, M.; Allen, J.; Selengut, J.; Haft, D.; Mather, M. W.; Vaidya, A. B.; Martin, D. M. A.; Fairlamb, A. H.; Fraunholz, M. J.; Roos, D. S.; Ralph, S. A.; McFadden, G. I.; Cummings, L. M.; Subramanian, G. M.; Mungall, C.; Venter, J. C.; Carucci, D. J.; Hoffman, S. L.; Newbold, C.; Davis, R. W.; Fraser, C. M.; Barrell, B. *Nature* **2002**, *419*, 498-511.
54. Sharma, S.; Sharma, S. K.; Modak, R.; Karmodiya, K.; Surolia, N.; Surolia, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 2552-2558.
55. Kapoor, M.; Jamal Dar, M.; Surolia, A.; Surolia, N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *289*, 832-837.
56. Yu, M.; Kumar, T. R. S.; Nkrumah, L. J.; Coppi, A.; Retzlaff, S.; Li, C. D.; Kelly, B. J.; Moura, P. A.; Lakshmanan, V.; Freundlich, J. S.; Valderramos, J.-C.; Vilcheze, C.; Siedner, M.; Tsai, J. H. C.; Falkard, B.; Sidhu, A. b. S.; Purcell, L. A.; Gratraud, P.; Kremer, L.; Waters, A. P.; Schiehsler, G.; Jacobus, D. P.; Janse, C. J.; Ager, A.; Jacobs Jr, W. R.; Sacchettini, J. C.; Heussler, V.; Sinnis, P.; Fidock, D. A. *Cell Host Microbe* **2008**, *4*, 567-578.
57. Swinney, D. C.; Anthony, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 507-519.
58. Chong, C. R.; Chen, X.; Shi, L.; Liu, J. O.; Sullivan, D. J. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 415-416.
59. Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Bouck, D.; Duffy, S.; Crowther, G. J.; Davis, P. H.; Smithson, D. C.; Connelly, M.; Clark, J.; Zhu, F.; Jiménez-Díaz, M. B.; Martinez, M. S.; Wilson, E. B.; Tripathi, A. K.; Gut, J.; Sharlow, E. R.; Bathurst, I.; Mazouni, F. E.; Fowble, J. W.; Forquer, I.; McGinley, P. L.; Castro, S.; Angulo-Barturen, I.; Ferrer, S.; Rosenthal, P. J.; DeRisi, J. L.; Sullivan, D. J.; Lazo, J. S.; Roos, D. S.; Riscoe, M. K.; Phillips, M. A.; Rathod, P. K.; Van Voorhis, W. C.; Avery, V. M.; Guy, R. K. *Nature* **2010**, *465*, 311-315.

60. Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Vidal, J.; de Cozar, C.; Alvarez, E.; Lavandera, J.-L.; Vanderwall, D. E.; Green, D. V. S.; Kumar, V.; Hasan, S.; Brown, J. R.; Peishoff, C. E.; Cardon, L. R.; Garcia-Bustos, J. F. *Nature* **2010**, *465*, 305-310.
61. Plouffe, D.; Brinker, A.; McNamara, C.; Henson, K.; Kato, N.; Kuhen, K.; Nagle, A.; Adrián, F.; Matzen, J. T.; Anderson, P.; Nam, T.-g.; Gray, N. S.; Chatterjee, A.; Janes, J.; Yan, S. F.; Trager, R.; Caldwell, J. S.; Schultz, P. G.; Zhou, Y.; Winzeler, E. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 9059-9064.
62. <https://www.ebi.ac.uk/chemblntd/>.
63. Cameron, A.; Read, J.; Tranter, R.; Winter, V. J.; Sessions, R. B.; Brady, R. L.; Vivas, L.; Easton, A.; Kendrick, H.; Croft, S. L.; Barros, D.; Lavandera, J. L.; Martin, J. J.; Risco, F.; García-Ochoa, S.; Gamo, F. J.; Sanz, L.; Leon, L.; Ruiz, J. R.; Gabarró, R.; Mallo, A.; de las Heras, F. G. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 31429-31439.
64. Xu, M.; Andrews, K. T.; Birrell, G. W.; Tran, T. L.; Camp, D.; Davis, R. A.; Quinn, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 846-848.
65. Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514-5533.
66. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/fr/>.
67. Klein, N.; Hurwitz, I.; Durvasula, R. In *Dynamic Models of Infectious Diseases*, Rao, V. S. H., Durvasula, R., Eds.; Springer New York: 2013, p 139-167.
68. http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_chagas_2009.png.
69. <http://aapredbook.aappublications.org/>.
70. http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAmerican_il.htm.
71. Pinazo, M.-J.; Espinosa, G.; Gállego, M.; López-Chejade, P. L.; Urbina, J. A.; Gascón, J. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2010**, *82*, 583-587.
72. Buckner, F. S.; Urbina, J. A. *Int. J. Parasitol.: Drugs Drug Resist.* **2012**, *2*, 236-242.
73. <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>.
74. Monzote, L. *Open Antimicrob. Agents J.* **2009**, *1*, 9-19.
75. <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>.
76. <http://www.eidatlantique.eu/page.php?P=152>.
77. http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Leishmaniasis_il.htm.
78. Singh, N.; Kumar, M.; Singh, R. K. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2012**, *5*, 485-497. Kumazawa, T.; Minatogawa, T.; Matsuba, S.; Sato, S.; Onodera, J.-I. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 507-513.
79. Ramirez, I.; Carabot, A.; Meléndez, P.; Carmona, J.; Jimenez, M.; Patel, A. V.; Crabb, T. A.; Blunden, G.; Ramirez, I.; Carabot, A.; Meléndez, P.; Carmona, J.; Jimenez, M.; Patel, A. V.; Crabb, T. A.; Blunden, G.; Cary, P. D.; Croft, S. L.; Costa, M. *Phytochem.* **2003**, *64*, 645-647.
80. Ogungbe, I.; Setzer, W. *Molecules* **2009**, *14*, 1513-1536.
81. Ramirez, I.; Carabot, A.; Meléndez, P.; Carmona, J.; Jimenez, M.; Patel, A. V.; Crabb, T. A.; Blunden, G.; Cary, P. D.; Croft, S. L.; Costa, M. *Phytochem.* **2003**, *64*, 1421-1421.
82. Mayer, R. *Phytochem.* **2004**, *65*, 593-601.
83. Ndongo, J. T.; Shaaban, M.; Mbing, J. N.; Bikobo, D. N.; Atchadé, A. d. T.; Pegnyemb, D. E.; Laatsch, H. *Phytochem.* **2010**, *71*, 1872-1878.
84. Mbing, J. N.; Pegnyemb, D. E.; Tih, R. G.; Sondengam, B. L.; Blond, A.; Bodo, B. *Phytochem.* **2003**, *63*, 427-431.
85. Taniguchi, M.; Baba, K. *Phytochem.* **1996**, *42*, 1447-1453.
86. Pegnyemb, D. E.; Tih, R. G.; Sondengam, B. L.; Blond, A.; Bodo, B. *Phytochem.* **2001**, *57*, 579-582.
87. Carneiro, F. J. C.; Borallo, N.; Silva, D. H. S.; Lopes, L. M. X. *Phytochem.* **2000**, *55*, 823-832.
88. Machado, M. B.; Lopes, L. M. X. *Phytochem.* **2008**, *69*, 3095-3102.
89. Machado, M. B.; Lopes, L. M. X. *Phytochem.* **2005**, *66*, 669-674.
90. Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1870**, *23*, 368-371.
91. Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1871**, *24*, 37-55.
92. El-Diwani, H.; Nakkady, S.; El-Shabrawy, O.; Gohar, A. K.; Hishmat, O. *Arch. Pharm. Res.* **1988**, *11*, 41-44.
93. Ragab, F. A. E.-F.; Eid, N. M.; Hassan, G. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 110-120.
94. Masubuchi, M.; Ebiike, H.; Kawasaki, K.-i.; Sogabe, S.; Morikami, K.; Shiratori, Y.; Tsujii, S.; Fujii, T.; Sakata, K.; Hayase, M.; Shindoh, H.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4463-4478.

95. Ryu, C.-K.; Song, A. L.; Lee, J. Y.; Hong, J. A.; Yoon, J. H.; Kim, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6777-6780.
96. Abdel-Wahab, B. F.; Abdel-Aziz, H. A.; Ahmed, E. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2632-2635.
97. Kaltenbronn, J. S.; Quin Iii, J.; Reisdorph, B. R.; Klutckko, S.; Reynolds, E. E.; Welch, K. M.; Flynn, M. A.; Doherty, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 425-431.
98. Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.
99. Jacubert, M.; Hamze, A.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3588-3592.
100. Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5149-5152.
101. Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Marinelli, F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1857-1871.
102. Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5478-5481.
103. Wang, S.; Li, P.; Yu, L.; Wang, L. *Org. Lett.* **2011**.
- Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5149-5152.
104. Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633-639.
105. Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280-9288.
106. Hu, Y.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Fathi, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2365-2368.
107. Chaplin, J. H.; Flynn, B. L. *Chem. Commun.* **2001**, 1594-1595.
108. Cushnie, T. P. T.; Lamb, A. J. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2005**, *26*, 343-356.
109. Kim, H. P.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S. *J. Pharmacol. Sci.* **2004**, *96*, 229-245.
110. Peng, Z. F.; Strack, D.; Baumert, A.; Subramaniam, R.; Goh, N. K.; Chia, T. F.; Ngim Tan, S.; Chia, L. S. *Phytochem.* **2003**, *62*, 219-228.
111. Galeotti, F.; Barile, E.; Curir, P.; Dolci, M.; Lanzotti, V. *Phytochem. Lett.* **2008**, *1*, 44-48.
112. Kuntz, S.; Wenzel, U.; Daniel, H. *Eur. J. Nutr.* **1999**, *38*, 133-142.
113. Jiang, C.; Agarwal, R.; Lü, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *276*, 371-378.
114. Bent H, H. *Pharmacol. Therapeut.* **2002**, *96*, 67-202.
115. Richardson, P. M. *The flavonoids: Advances in research. Edited by J. B. Harborne and T. J. Mabry*; Springer-Verlag, 1984; Vol. 36.
116. Miyake, H.; Takizawa, E.; Sasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 835-836.
117. Zhao, L.-M.; Jin, H.-S.; Sun, L.-P.; Piao, H.-R.; Quan, Z.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5027-5029.
118. Mahal, H. S.; Rai, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1935**, *0*, 866-868.
119. Singh, O. V.; Kapoor, R. P. *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 1459-1462.
120. Takeno, N. F., T. ; Takeda, S. - I. and Kishimoto, K *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2.
121. Baker, W. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381-1389.
122. Mahal, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767-1769.
123. Allan, J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1924**, *125*, 2192-2195.
124. Göker, H.; Boykin, D. W.; Yıldız, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1707-1714.
125. Oshitari, T.; Okuyama, Y.; Miyata, Y.; Kosano, H.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7085-7092.
126. Zembower, D. E.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9300-9305.
127. Beutler, J. A.; Hamel, E.; Vlietinck, A. J.; Haemers, A.; Rajan, P.; Roitman, J. N.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2333-2338.
128. Daskiewicz, J.-B.; Depeint, F.; Viorner, L.; Bayet, C.; Comte-Sarrazin, G.; Comte, G.; Gee, J. M.; Johnson, I. T.; Ndjoko, K.; Hostettmann, K.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2790-2804.
129. Awuah, E.; Capretta, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3210-3213.
130. Maiti, G.; Karmakar, R.; Bhattacharya, R. N.; Kayal, U. *Tet. Lett.* **2011**, *52*, 5610-5612.
131. Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Carballido-Reboredo, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2855-2858.
132. Freiermuth, B.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2286-2289.
133. Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424.
134. Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137-171.
135. Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085.
136. Li, J. *Name Reactions*; 4th ed.; Springer Berlin Heidelberg, 2009.
137. Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713-718.
138. Kitamura, T.; Otsubo, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2978-2982.

139. Schweizer, S.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1150-1158.
140. Schmidt, B.; Ehlert, D. K.; Braun, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1751-1753.
141. Le Bras, G.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5497-5501.
142. Anuradha, V.; Srinivas, P. V.; Ranga Rao, R.; Manjulatha, K.; Purohit, M. G.; Madhusudana Rao, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6820-6826.
143. Goel, A.; Dixit, M. *Synlett* **2004**, *2004*, 1990,1994.
144. Tsai, S.-C.; Klinman, J. P. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 172-190.
145. Tsukayama, M. L., H.; Nishiuchi, M.; Takahashi, M. and Kawamura, Y. *J. Chem. Res.* **1998**, *5*.
146. Haszeldine, R. N.; Sharpe, A. G. *J. Chem. Soc.* **1952**, *0*, 993-1001.
147. Cianci, J.; Baell, J. B.; Flynn, B. L.; W, G. R.; Mould, J. A.; Paul, D.; Harvey, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2055-2061.
148. Baell, J. B.; Gable, R. W.; Harvey, A. J.; Toovey, N.; Herzog, T.; Hänsel, W.; Wulff, H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2326-2336.
149. Patonay, T.; Molnar, D.; Muranyi, Z. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *32*, 233-242.
150. Minassi, A.; Giana, A.; Ech-Chahad, A.; Appendino, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2267-2270.
151. Pavanaram, S.; Ramachandra, R. *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 132-136.
152. Keith, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2739-2742.
153. Cruickshank, F. R.; Benson, S. W. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 733-737.
154. Lipshutz, B. H.; Keith, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2495-2498.
155. Kumar, H. M. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, E. J.; Yadav, J. S. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 857-858.
156. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley & Sons: New York, NY, 1999.
157. Lokhande, P. D.; Sakate, S. S.; Taksande, K. N.; Navghare, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1573-1574.
158. Ronald, R. C.; Winkle, M. R. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031-2042.
159. Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 539-545.
160. Wang, L.; Li, P. *Syn. Comm.* **2003**, *33*, 3679-3685.
161. Bakherad, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 12-140.
162. Yuan, Y.; Zhu, H.; Zhao, D.; Zhang, L. *Synthesis* **2011**, *2011*, 1792-1798.
163. Wu, M.; Mao, J.; Guo, J.; Ji, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4050-4054.
164. <http://www.sigmaaldrich.com>.
165. Haraldsson, G. G.; Baldwin, J. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 215-224.
166. Teshima, T.; Matsumoto, T.; Wakamiya, T.; Shiba, T.; Aramaki, Y.; Nakajima, T.; Kawai, N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3305-3312.
167. Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis* **1985**, *1985*, 76-77.
168. Paryzek, Z.; Koenig, H.; Tabaczka, B. *Synthesis* **2003**, *2003*, 2023-2026.
169. Wrobel, J.; Sredy, J.; Moxham, C.; Dietrich, A.; Li, Z.; Sawicki, D. R.; Seestaller, L.; Wu, L.; Katz, A.; Sullivan, D.; Tio, C.; Zhang, Z.-Y. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3199-3202.
170. Miyake, H.; Takizawa, E.; Sasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 835-836.
171. Kagawa, H.; Shigematsu, A.; Ohta, S.; Harigaya, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 547-554.
172. Narasimhulu, M.; Srikanth Reddy, T.; Chinni Mahesh, K.; Sai Krishna, A.; Venkateswara Rao, J.; Venkateswarlu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3125-3127.
173. Zhao, M.; Kuang, C.; Yang, Q.; Cheng, X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 992-994.
174. Söderberg, B. C. G.; Gorugantula, S. P.; Howerton, C. R.; Petersen, J. L.; Dantale, S. W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7357-7363.
175. Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195-199.
176. Kishimoto, T.; Uraki, Y.; Ubukata, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2982-2987.
177. Roitman, J. N.; Wong, R. Y.; Wollenweber, E. *Phytochem.* **1993**, *34*, 297-301.
178. Iinuma, M.; Tanaka, T.; Suzuki, K.; Lang, F. A. *Phytochem.* **1994**, *35*, 1043-1047.
179. Nakashima, K.-i.; Abe, N.; Kamiya, F.; Ito, T.; Oyama, M.; Iinuma, M. *Helvetica Chim. Acta* **2009**, *92*, 1999-2008.
180. Muhammad, A.; Anis, I.; Ali, Z.; Awadelkarim, S.; Khan, A.; Khalid, A.; Shah, M. R.; Galal, M.;
181. Grover, S. K.; Jain, A. C.; Seshadri, T. R. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 555-564.
182. Berthet, F. "Nouvelles approches synthétiques en série flavonique. Préparation d'homobisflavones et de flavones aminoalkylées," Université Paris-Sud XI, 1996, Gif-sur-Yvette.
183. Nakai, M.; Fukui, Y.; Asami, S.; Brevet japonais: WO 2005/116005, 2005.
184. Nagaraj, A.; Reddy, C. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1181-1185.

185. Berliner, M.; Belecki, K. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 102-110.
186. Casiraghi, G.; Casnati, G.; Cornia, M.; Sartori, G.; Bigi, F. *Die Makromolekulare Chemie* **1981**, *182*, 2973-2979.
187. Wedekind, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 1383-1386. Wenzler, T.; Boykin, D. W.; Ismail, 188. Quindon, Y.; Morton, H. E.; Yoakim, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3969-3972.
189. Quintin, J.; Lewin, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3635-3638.
190. Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Yamasaki, H.; Fujisaki, S.; Kondo, M.; Okamoto, T. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2109-2112.
191. Nicolet, B. H.; Sampey, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 1796-1801.
192. Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M.-H.; Thayumanavan, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 1146-1149.
193. Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 113-117.
194. Horie, T.; Kourai, H.; Fujita, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3773-3780.
195. O'Brien, J.; Wilson, I.; Orton, T.; Pognan, F. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5421-5426.
196. Bastos, I. M. D.; Motta, F. N.; Charneau, S.; Santana, J. M.; Dubost, L.; Augustyns, K.; Grellier, P. *Microbes Infect.* **2010**, *12*, 457-466.
197. Chen, W.; Li, P.; Miao, T.; Meng, L.-G.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 420-424.
198. Magnus, P.; Freund, W. A.; Moorhead, E. J.; Rainey, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6140-6142.
199. Merkul, E.; Urselmann, D.; Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 238-242.
200. Liu, J.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4742-4745.
201. Liu, Y.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 720-723.
202. Fischer, J.; Savage, G. P.; Coster, M. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3376-3379.
203. Chouhan, M.; Sharma, R.; Nair, V. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5672-5675.
204. Ranga Rao, R.; Tiwari, A.; Prabhakar Reddy, P.; Suresh Babu, K.; Suresh, G.; Ali, A. Z.; Madhusudana, K.; Agawane, S.; Badrinarayan, P.; Narahari Sastry, G.; Madhusudana Rao, J. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 760-774.
205. Vražič, D.; Jereb, M.; Laali, K.; Stavber, S. *Molecules* **2012**, *18*, 74-96.
206. Boonsri, S.; Gunawan, C.; Krenske, E. H.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6010-6021.
207. Simon, O.; Reux, B.; La Clair, J. J.; Lear, M. J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 342-351.
208. Sugamoto, K.; Matsusita, Y.-i.; Matsui, K.; Kurogi, C.; Matsui, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5346-5359.
209. Kumazawa, T.; Minatogawa, T.; Matsuba, S.; Sato, S.; Onodera, J.-I. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 507-513.
210. Lee, Y. S.; Kim, H. Y.; Kim, Y.; Seo, J. H.; Roh, E. J.; Han, H.; Shin, K. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4921-4935.
211. Liu, G.-B.; Xu, J.-L.; Geng, M.; Xu, R.; Hui, R.-R.; Zhao, J.-W.; Xu, Q.; Xu, H.-X.; Li, J.-X. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2864-2871.
212. Jain, A. C.; Sharma, B. N. *Phytochem.* **1973**, *12*, 1455-1458.
213. Yang, Z.; Liu, H. B.; Lee, C. M.; Chang, H. M.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7248-7257.
214. Huang, G.-J.; Bhaskar Reddy, M. V.; Kuo, P.-C.; Huang, C.-H.; Shih, H.-C.; Lee, E. J.; Yang, M.-L.; Leu, Y.-L.; Wu, T.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 371-378.
215. Pelter, A.; Ward, R. S.; Watson, D. J.; Jack, I. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, *0*, 183-190.
216. Jun, N.; Hong, G.; Jun, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2396-2402.
217. Jin, Y. L.; Kim, S.; Kim, Y. S.; Kim, S.-A.; Kim, H. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6835-6837.
218. Aponte, J. C.; Castillo, D.; Estevez, Y.; Gonzalez, G.; Arevalo, J.; Hammond, G. B.; Sauvain, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 100-103.
219. Mondal, M.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2068-2076.
220. Yang, X.; Zhu, L.; Zhou, Y.; Li, Z.; Zhai, H. *Synthesis* **2008**, *2008*, 1729-1732.
- M. A.; Hall, J. E.; Tidwell, R. R.; Brun, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 4185-4192.

Développement de nouveaux agents antiparasitaires : vers la synthèse totale de la cissampeloflavone et de dérivés

Les maladies tropicales provoquées par des parasites protozoaires tels que *Trypanosoma brucei*, *Plasmodium falciparum* et *Leishmania donovani*, infectent des milliards d'individus dans le monde et en tuent des millions chaque année. Actuellement, les phénomènes de résistance face aux thérapies actuelles utilisées pour traiter ces maladies dites " négligées " deviennent inquiétants et problématiques. Par conséquent, la découverte de nouvelles classes de molécules bioactives antiparasitaires est primordiale.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse. La cissampeloflavone est un dimère chalcone-flavone isolé en 2003 d'une plante vénézuélienne, *Cissampelos pareira*. Cette molécule a démontré une bonne activité contre *T. brucei* ($CI_{50} = 1 \mu M$). Par ailleurs, des études de modélisation moléculaire ont prédit que son dérivé 4-désoxycissampeloflavone posséderait une bonne affinité pour une enzyme essentielle à la survie du parasite. Pour ces raisons, nous avons entrepris la synthèse totale de ces deux molécules originales jamais réalisée à ce jour.

Des analogues simplifiés ont d'abord été synthétisés afin de mettre au point le schéma réactionnel pour former la cissampeloflavone et la 4-désoxycissampeloflavone. Ces composés ont pour base commune le noyau benzofurane qui porte soit la " partie chalcone " soit la " partie flavone " de ces dimères. Les deux synthèses totales ont ensuite été entreprises.

Ce travail de thèse a notamment permis la création d'une librairie d'analogues benzofuranes polysubstitués, la découverte d'une réaction de méthylation originale et la formation de nouveaux dérivés furanoflavones. La plupart ont été évalués sur *T. brucei*, *P. falciparum* et *L. donovani*. Plusieurs d'entre eux ont présenté une activité trypanocide intéressante et prometteuse.

Mots clés : cissampeloflavone, benzofurane, flavone, chalcone, antiparasitaire, méthylène bis, synthèse totale.

Development of novel antiparasitic agents: towards the total synthesis of cissampeloflavone and derivatives

Tropical diseases caused by protozoan parasites such as *Trypanosoma brucei*, *Plasmodium falciparum* and *Leishmania donovani*, infect billions of people worldwide and kill millions of them every year. Nowadays, resistance phenomena against actual therapies used to treat these " neglected " diseases are becoming worrying and problematic. Therefore, discovery of new classes of antiparasitic bioactive molecules is primordial.

This is the aim of this PhD work. Cissampeloflavone is a chalcone-flavone dimer isolated in 2003 from a Venezuelan plant, *Cissampelos pareira*. This molecule has showed a good activity against *Trypanosoma brucei* ($IC_{50} = 1 \mu M$). Besides, molecular docking studies have predicted that its derivative 4-desoxycissampeloflavone would possess a good affinity for an essential enzyme for parasite survival. For these reasons, we undertook the total synthesis of these two original molecules never carried out to date.

Simplified analogues have been prepared in order to elaborate a synthetic pathway to form cissampeloflavone and 4-desoxycissampeloflavone. These compounds possess the benzofuran ring as common core which bears either the "chalcone part" or the "flavone part" of these dimers. The total syntheses were then undertaken.

This PhD work has particularly enabled the creation of a polysubstituted benzofuran library, the discovery of an original methylenation reaction and the formation of new furanoflavone derivatives. Most of them were evaluated on *T. brucei*, *P. falciparum* and *L. donovani*. Several compounds have showed an interesting and promising trypanocidal activity.

Keywords: cissampeloflavone, benzofuran, flavone, chalcone, antiparasitic, methylene bis, total synthesis.