

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ À

L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN RESSOURCES RENOUVELABLES

PAR

PHILIPPE DUFOUR

Bachelier sciences (B.Sc.) chimie

CONTRIBUTION EN SYNTHÈSE TOTALE DE DIARYLHEPTANOÏDES LINÉAIRES

COMME AGENTS CYTOTOXIQUES.

SEPTEMBRE 2010

À moi-même qui a su persévérer dans les moments difficiles en chimie!

All substances are poisonous, there is none that is not a poison; the right dose differentiates a poison from a remedy. –Paracelsus (1538 AD)¹

Does this mean that we can produce any molecule *à la carte*? Apparently, this is the impression that others seem to have of us - (the proud people working in organic chemistry) - in the 21st century: namely that we are able to produce any molecule they require at anything. But, the happy truth is that no, a lot of thinking and man-hours are necessary to prepare even the simplest molecules.²

1. Chabner, B. A. Longo, D. L. **Cancer chemotherapy & biotherapy, principles and practice**, 4th Edn. Lippincott Williams & Wilkins, USA, Philadelphia, 2006, pp. 879.
2. Sierra, M. A.; de la Torre, M. C. **Dead end and detours: direct ways to successful total synthesis**. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim, 2004, pp. 226.

RÉSUMÉ

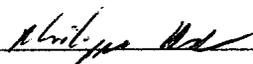
Les maladies et l'évolution du contexte environnemental auxquelles sont confrontées les sociétés actuelles ont fait naître un besoin sans cesse grandissant d'innover dans le domaine médical. Ainsi, la découverte d'agents bioactifs efficaces avec peu d'effets secondaires est devenue un objectif de plus en plus convoité. À ce titre, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés aux produits naturels bioactifs du règne végétal. D'ailleurs, certaines grandes familles de produits naturels sont réputées depuis fort longtemps pour avoir des activités biologiques des plus variées telles que les alcaloïdes, les stéroïdes, les terpènes et les composés phénoliques.

Des travaux sur l'écorce de bouleau blanc (*Betula papyrifera*), mené par le laboratoire LASEVE, ont permis d'isoler et d'identifier plusieurs diarylheptanoïdes linéaires. Parmi ceux-ci, quatre ont démontré une activité cytotoxique (IC_{50} entre 12 et 52 μM) sur deux lignées cellulaires cancéreuses humaines : l'adénocarcinome du poumon, A549 et l'adénocarcinome colorectal, DLD-1. Ces résultats prometteurs, nous ont amené à vouloir concevoir une stratégie de synthèse totale pour quelques diarylheptanoïdes simples et achiraux.

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, deux séries de synthons distincts ont été synthétisés en parallèle par chimie classique avec des rendements globaux (44 et 45 %), soit la série saturée et la série α,β -insaturée des fonctions carbonyles sur les chaînes latérales des synthons ayant une fonction hydroxyle aromatique substituée en *para*. Toutefois, aucun

couplage aldolique n'a permis de générer le diarylheptanoïde ciblé à partir des synthons obtenus, et ce, malgré plusieurs tentatives et alternatives envisagées.

Pour envisager une continuité à ce projet, il sera nécessaire de trouver une réaction aldol efficace sur les substrats employés, car la réaction aldolique est une approche synthétique qui présente un bon potentiel de publication.



Philippe Dufour, étudiant



André Pichette, directeur de recherche

AVANT-PROPOS

Le rêve de tout chercheur en chimie médicinale est de découvrir au cours de sa carrière au moins un nouveau médicament qui possède des propriétés pharmaceutiques accrues par rapport à leurs prédécesseurs, et ce, afin de soigner et voir même guérir dans certains cas, diverses maladies humaines. Durant ma carrière, j'espère avoir la chance de participer à l'élaboration d'un médicament innovateur qui va pouvoir aider les gens dans leur combat contre la maladie. C'est donc dans cette optique que j'ai entrepris mes études graduées en chimie médicinale. Lorsque j'ai décidé d'entreprendre cette maîtrise, c'est avec enthousiasme que je me suis lancé tête première dans ce projet de synthèse organique original et audacieux, l'un des tous premiers projets de synthèse totale du laboratoire LASEVE. Pour moi, c'était l'occasion rêvée de relever un défi personnel que je croyais réalisable et accessible. J'ai donc voulu me démarquer des autres membres du groupe en tentant de développer un nouveau champ d'expertise au laboratoire et, pour ce faire, j'ai alors commencé un nouveau projet de recherche en synthèse de produits naturels de type polyphénolique. Comme la structure moléculaire d'un diarylheptanoïde linéaire simple et achirale n'est pas très élaborée, il semblait *a priori* à ma portée d'en réaliser la synthèse totale. Toutefois, *a post priori*, les résultats obtenus furent très différents de ceux espérés initialement.

Dans ce mémoire, la recherche bibliographique et les idées personnelles mises de l'avant, mais qui restent à explorer, constituent le fer de lance de ce travail. Les références citées ont été mises à jour jusqu'au mois de mars 2009. Je tiens à souligner que ce projet ne reflète pas

l'ensemble du travail que j'ai réalisé au cours de mes études graduées à l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC). D'ailleurs, j'invite les lecteurs à consulter les articles scientifiques suivants auxquels j'ai collaboré :

1. Gauthier, C.; Legault, J.; Lebrun, M.; Dufour, P.; Pichette, A. **Glycosilation of lupane-type triterpenoids as potent in vitro cytotoxic agents**, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6713-6725.
2. Thibeault, D.; Gauthier, C.; Legault, J.; Bouchard, J.; Dufour, P.; Pichette, A. **Synthesis and structure-activity relationships study of cytotoxic germanicane- and lupane-type 3 β -O monodesmosidic saponins starting from betulin**, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6144-6157.
3. Thibeault, D.; Legault, J.; Bouchard, J.; Dufour, P.; Vanier, S.; Pichette, A. **Synthesis and cytotoxic evaluation of lupane and germanicane-type 3 β -O- β -D-maltosides and 3 β -O- β -D-lactosides**, manuscrit préliminaire (voir thèse de Dominic Thibeault, UQAC 2008).

REMERCIEMENTS

Premièrement, je remercie André Pichette mon directeur de maîtrise pour toutes ces années passées dans son groupe de recherche. Il m'a donné l'opportunité de montrer mon savoir-faire en synthèse organique et je lui en suis très reconnaissant. Je tiens à souligner sa patience et sa confiance dans les moments plus difficiles de ma maîtrise. Je le remercie également pour son support financier, sans quoi rien n'aurait été possible. Il m'a donné toute la latitude qu'un étudiant à besoin pour pouvoir innover. Il m'a fourni toutes les ressources humaines en son pouvoir pour que je réalise mon projet le plus rapidement possible. Merci de m'avoir fait découvrir la chimie des produits naturels!

Je remercie également Jean Legault, mon co-directeur. Un jour, au 6^e Forum Provincial Carrière en Chimie (FPCC), il m'a convaincu de rejoindre le groupe de recherche LASEVE et à relever de grands défis en chimie médicinale. C'est à partir de ce moment que ma carrière en synthèse organique de produits naturels bioactifs s'est amorcé. Le professeur Legault a été la bougie d'allumage de cette aventure. Il a également répondu à toutes mes interrogations en chimie médicinale.

Je tiens spécialement à remercier Serge Lavoie. Il est une personne ressource d'une grande utilité dans ce groupe de recherche et il se donne corps et âme à son travail. Il m'a donné de judicieux conseils en chimie durant mon passage au laboratoire LASEVE. C'est une personne généreuse qui donne sans compter. Il m'a même offert une chambre chez lui

afin que je termine mes études dans le calme et la tranquillité. Je lui en suis très reconnaissant.

Je tiens à remercier Charles Gauthier, un ancien étudiant au doctorat, avec qui j'ai eu le plaisir à travailler. J'ai eu l'opportunité d'être dans l'équipe qui a produit deux articles de qualité dans des revues de renommée internationale. Charles a contribué grandement à développer le projet des saponosides triterpéniques. Je le remercie pour m'avoir fait partager sa vision du projet de recherche. Sa passion insatiable pour la science est encore pour moi une grande source d'inspiration et un exemple à suivre.

Je tiens à souligner le temps de qualité que Jimmy Bouchard a investi en moi, son influence et sa contribution dans le lancement de ma carrière en synthèse organique notamment en début de maîtrise. Jimmy est une personne très dynamique et consciencieuse. Il m'a montré rapidement quelques astuces du métier et il m'a transmis certaines de ses qualités primordiales afin de pouvoir persévérer en synthèse organique. Je tiens également à dire que j'ai eu la chance de côtoyer une personne avec un impressionnant bagage en chimie organique. J'ai eu l'honneur de publier avec lui un article scientifique de calibre international et je lui en suis extrêmement redevable. Merci beaucoup Jimmy Boy!

Je remercie Dominic Thibeault avec qui j'ai pu publier un article. En outre, il m'a grandement aidé à me trouver deux stages pertinents et passionnants : le premier stage en chimie médicinale dans le groupe de recherche du professeur Donald Poirier au Centre de recherche du CHUL, et le second stage, en synthèse de nanomatériaux dans le groupe de

recherche du professeur Jean-François Morin au département de chimie à l'Université Laval. La patience de Dominic, ses commentaires et ses critiques constructives à l'égard de mon travail au laboratoire et dans la rédaction de mon mémoire ont été primordiaux dans mon cheminement en synthèse organique. Je te remercie du fond du cœur pour toute l'aide que tu m'as apportée pour m'aider à finir ma maîtrise.

Je remercie Louis Gagné, le quasi petit cousin, une personne très réservée et un pince sans rire hors du commun, d'avoir fourni un effort soutenu dans mon projet des diarylheptanoïdes pendant quelques semaines qui ont passé trop vite.

Je remercie Daniel Fortin pour m'avoir écouté et conseillé essentiellement par téléphone. Il a pris le temps de m'expliquer sa vision en synthèse organique. Il est dommage que je n'aie pas pu le côtoyer plus longtemps. Je regrette de n'avoir pu travailler avec lui au laboratoire.

Merci également aux autres collègues de travail, particulièrement Carole Grenon et Hélène Gagnon, que j'ai côtoyées durant ces années dans le groupe de recherche du laboratoire LASEVE. Je les remercie pour leurs généreux conseils en chimie analytique.

Finalement, j'éprouve une pensée particulière pour mes parents : Alain Dufour Laurent Moreau, Johanne Larouche et Carmen Pépin, qui m'ont soutenu dans cette démarche personnelle. Je vous remercie d'avoir été là dans les moments les plus heureux et les plus

difficiles de ce périple. Je vous remercie donc du fond du coeur! Vous avez ma plus profonde gratitude et reconnaissance.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	IV
AVANT-PROPOS.....	VI
REMERCIEMENTS	VIII
TABLE DES MATIÈRES.....	XII
Liste des tableaux.....	XIV
Liste des figures	XV
Liste des schémas	XVI
Liste des abréviations	XVII
PREMIER CHAPITRE : INTRODUCTION	1
1.1 HÉRITAGE PHARMACEUTIQUE DU PASSÉ (SAVOIR ANCESTRAUX).....	1
1.2 LA FORÊT BORÉALE COMME SOURCE DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS	3
1.3 LABORATOIRE LASEVE.....	4
1.4 ORIGINE DU PROJET DE RECHERCHE	5
1.4.1 Objectifs généraux du projet de recherche	6
1.4.2 Méthodologie envisagée dans le projet de synthèse	7
1.5 STRUCTURE DU MÉMOIRE ET SES CHAPITRES	9
DEUXIÈME CHAPITRE : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	10
2.1 INTRODUCTION	10
2.2 CLASSIFICATION DES DIARYLHEPTANOÏDES.....	10
2.2.1 Structure moléculaire de base des diarylheptanoïdes	14
2.3 BIOSYNTHÈSE	16
2.3.1 Diarylheptanoïdes linéaires	16
2.4 ACTIVITÉ BIOLOGIQUES DES DIARYLHEPTANOÏDES	20
2.4.1 Activités anticancéreuses.....	21
2.4.1.1 Activité cytotoxique de diarylheptanoïdes cycliques et complexes.....	22
2.4.1.2 Activité cytotoxique des diarylheptanoïdes linéaires.....	23
TROISIÈME CHAPITRE : SYNTHÈSE ORGANIQUE.....	29
3.1 REVUE DE LA LITTÉRATURE EN SYNTHÈSE TOTALE	29
3.1.1 Synthèse totale asymétrique de diarylheptanoïdes linéaires.....	30
3.1.2 Synthèse totale de diarylheptanoïdes linéaires racémiques	34
3.1.2.1 Réaction de grignard.....	34
3.1.2.2 Réaction de Wittig et de Wittig-Horner	36
3.1.2.3 Réaction aldol et condensation aldolique.....	36
3.1.2.4 Autres méthodes de couplage carbone-carbone.....	38
3.1.2.5 Synthèse totale des curcumanoïdes.....	41
3.2 RÉSULTATS ET DISCUSSION	42
3.2.1 Préparation des synthons saturés et insaturés	43
3.3 RÉACTION ALDOLIQUE (ASPECTS GÉNÉRAUX)	46
3.3.1.1 Réactions d'aldolisation croisées	48
3.3.1.2 Réactions d'aldolisation des cétones dissymétriques.....	48

3.3.2	Résultats expérimentaux pour les réactions aldoliques tentées	57
3.3.2.1	Synthèse du ligand de Denmark.....	59
3.4	ALTERNATIVES AU PROJET	60
3.4.1	Réaction aldolique directe (Jeong)	60
3.4.2	Réaction aldolique indirecte (Mukayaima et Denmark).....	61
3.4.3	Réaction aldolique énantiosélective directe (Shibasaki).....	62
QUATRIÈME CHAPITRE : PARTIE EXPÉRIMENTALE.....		63
4.1	RÉACTIFS COMMERCIAUX ET LES APPAREILS D'ANALYSE	63
4.2	PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES.....	64
4.2.1	4-(<i>p-t</i> -butyldimethylsilyloxyphenyl)-butan-2-one (84)	64
4.2.2	3-(<i>p-t</i> -butyldimethylsilyloxyphenyl)-propan-1-ol (92).....	65
4.2.3	3-(<i>p-t</i> -butyldimethylsilyloxyphenyl)-propanal (83).....	67
4.2.4	4-benzyloxybenzylideneacetone (87)	68
4.2.5	<i>E</i> -3-(4-hydroxy)cinnamate de méthyle (93)	69
4.2.6	<i>E</i> -3-(4-benzyloxy)cinnamate de méthyle (94).....	70
4.2.7	<i>E</i> -3-(4-benzyloxy)cinnam-1-ol (95)	71
4.2.8	<i>E</i> -3-(4-benzyloxy)cinnam-1-al (86).....	72
CINQUIÈME CHAPITRE : CONCLUSION ET PERSPECTIVES		74
RÉFÉRENCES.....		76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2-1 : Diarylheptanoïdes identifiés dans différentes plantes.	11
Tableau 3-1 : Synthons commerciaux et synthétiques employés durant le projet.	42
Tableau 3-2 : Résumé des différentes réactions aldoliques tentées durant ce projet.	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : Distribution des grandes forêts en Amérique du Nord. ¹⁵	3
Figure 1-2 : Diarylheptanoïdes linéaires isolés dans l'écorce interne de bouleau blanc (<i>Betula papyrifera</i>). ²²	5
Figure 2-1 : Numérotation des carbones d'un diarylheptanoïde linéaire.....	14
Figure 2-2 : Numérotation des carbones des quatre sous-catégories de diarylheptanoïdes cycliques.	15
Figure 2-3 : Biosynthèse du dicinnamoylméthane à partir de l'acide préphénique.....	17
Figure 3-1 : Diarylheptanoïde récemment isolé par le laboratoire LASEVE. ²²	42
Figure 3-2 : Mécanisme général de la réaction aldolique et de la condensation.	46
Figure 3-3 : Approches généralement utilisées pour la formation des énolates cinétiques impliqués dans la réaction aldolique. ²⁶¹	47
Figure 3-4 : Exemple de réactions aldoliques croisées simples.....	48
Figure 3-5 : Cétones dissymétriques énolisables communes.....	49
Figure 3-6 : Formation de l'énolate cinétique B et thermodynamique C.	49
Figure 3-7 : Stratégies proposées pour la synthèse du diarylheptanoïde 5.	50
Figure 3-8 : Deux autres approches alternatives proposées pour la synthèse totale de diarylheptanoïdes linéaires non-phénoliques.	50
Figure 3-9 : Mécanisme proposé de la formation d'un énolate de lithium en présence de la base LDA. ²⁶⁷	52
Figure 3-10 : Réaction aldolique de Brown avec son mécanisme réactionnel plausible. ²⁷¹ ...	53
Figure 3-11 : Réaction aldolique de Trost.	54
Figure 3-12 : Cycle catalytique proposé de la réaction aldolique asymétrique avec le ligand Trost. ²⁵³	55
Figure 3-14 : Réaction aldolique de Denmark.	55
Figure 3-14 : Cycle catalytique plausible à l'aide d'un ligand phosphoramide chiral comme base de Lewis. ²⁶⁰	56
Figure 3-16 : Structure du ligand: LnLi ₃ tris((<i>R</i>)-binaphthoxide) (<i>R</i>)-LLB. ²⁶⁹	62

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1-1 : Rétrosynthèse plausible du diarylheptanoïde ciblé 5.....	7
Schéma 2-1 : Biosynthèse des acides aminés aromatiques et les enzymes et cofacteurs connus pour chaque réaction : a) préphénate déshydrogénase, NAD ⁺ ; b) 4-hydroxyphénylpyruvate aminotransférase c) préphénate aminotransférase; d) arogénate déshydrogénase, NAD ⁺ ; e) arogénate déshydratase; f) préphénate-déshydratase; g) phénylpyruvate aminotransférase. ³⁰	18
Schéma 2-2 : Biosynthèse plausible des diarylheptanoïdes linéaires de type curcumanoïde ainsi que les enzymes et les cofacteurs impliqués dans leurs biotransformations. a) phényle-ammonia-lyase (PAL); b) activation Coenzyme A; c) malonyl-CoA, perte de CO ₂ ; d) élimination CoASH et CO ₂ ; e) curcuminoïde synthase; (CUS). ³¹	19
Schéma 3-1 : Synthèse du groupe de Yoshikoshi.....	31
Schéma 3-2 : Synthèse du groupe de Uesishi.....	32
Schéma 3-3 : Synthèse du groupe de Narasimhulu.....	33
Schéma 3-4 : Synthèse du groupe de Shioiri.....	34
Schéma 3-5 : Synthèse du groupe de Jung.....	35
Schéma 3-6 : Synthèse du groupe de Schneider.....	36
Schéma 3-7 : Synthèse du groupe de Sunnerheim.....	36
Schéma 3-8 : Synthèse du groupe de Ikuta.....	37
Schéma 3-9 : Synthèse du groupe de Li.....	38
Schéma 3-10 : Synthèse du groupe de Natarajan.....	39
Schéma 3-11 : Synthèse du groupe de Subbaraju.....	39
Schéma 3-12 : Synthèse du groupe de Seçen.....	40
Schéma 3-13 : Synthèse de Pabon.....	41
Schéma 3-14 : Réactifs et conditions réactionnelles: (a) TBSCl, imidazole, DMF, 4Å MS, t.a., 17 h, rdt: 81 %; (b) BnBr, K ₂ CO ₃ , acétone, t.a., 17 h, rdt: 80 %.....	44
Schéma 3-15 : Réactifs et conditions réactionnelles: (a) TBSCl, imidazole, DMF, 4Å MS, t.a., 17 h, (b) LiAlH ₄ , THF, 4Å MS, t.a., 2 h, rdt: 69 % après deux étapes réactionnelles; (c) PCC, AcONa, DCM, 4Å MS, t.a., 2 h, rdt: 64 %. Rendement global de 44 % pour trois étapes de synthèse.....	44
Schéma 3-16 : Réactifs et conditions réactionnelles: (a) Dowex 50WX8-200, MeOH, reflux, 48 h, rdt : 93 %; (b) BnBr, K ₂ CO ₃ , acétone, t.a., 12 h, rdt : 70 %; (c) DIBAL-H, DCM, 4Å MS, -78 à 0 °C, 3 h, rdt : 88 % (rendement corrigé); (d) MnO ₂ , DCM, t.a., 17 h, rdt : 78 %; Rendement global de 45 % pour quatre étapes de synthèse.....	45
Schéma 3-17 : Synthèse du ligand de Denmark ²⁶³ : Réactifs et conditions réactionnelles: (a) Méthylamine (40 % w/w), t.a., 17 h, rdt : 65 % ; (b) TMSCl, Zn, 1,2-dibromoéthane, ACN, NH ₄ OH/NH ₄ Cl (aq), reflux à 0 °C à t.a., 6 h; (c) Li, isoprène, THF, < 40°C à 0°C, 3 h, rdt : 21 % (pour deux étapes), (d) acide L-(+)-tartarique, éthanol, reflux à t.a., 17 h, pas de réaction.....	59
Schéma 3-18 : Méthode de Jeong.....	60
Schéma 3-19 : Méthode mixte de Mukayama et Denmark.....	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A549	Lignée cellulaire d'adénocarcinome du poumon humain
Ac	Acétate
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AcOEt	Acétate d'éthyle
Acetone- <i>d</i> 6	Acétone deutérée
ACN	Acétonitrile
AcOH	Acide acétique
Ag ₂ CO ₃	Carbonate d'argent
Br ₂	Brome diatomique
Br s	Broad singlet
C	Carbone
CaH ₂	Hydruure de calcium
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
COSY	COrrélation SpectroscopY
d	Doublet
dd	Doublet de doublet
de	Excès de diastéréoisomères
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	Dichlorométhane
DLD-1	Lignée cellulaire d'adénocarcinome du colon humain
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
ee	Excès énantiomériques
Et ₃ N	Triéthylamine
Eq ou éq	Équivalent

g	Gramme
H	Hydrogène
HBr	Acide bromhydrique
H ₂ O	Eau
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
HCl	Acide chlorhydrique
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectra
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
<i>i</i> -PrOH	Alcool isopropylique
IR	Infrarouge
IC ₅₀	Concentration inhibant 50% de la croissance cellulaire
K	Potassium
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
kg	Kilogramme
km	Kilomètre
KMnO ₄	Permanganate de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
Li	Lithium
LiAlH ₄	Hydruide de lithium et d'aluminium
m	Multiplet
M	Molaire (concentration molaire)
MeOH	Méthanol
MgSO ₄	Sulfate de magnésium
MHz	Mégahertz
mmol	Millimole
NaBH ₄	Borohydruide de sodium
NaCl	Chlorure de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium

NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Pd/C	Palladium sur charbon activé
Ph	Phényle
PPh ₃	Triphénylphosphine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
t. a.	Température ambiante
s	Singlet
SiO ₂	Dioxyde de silicium
<i>t</i> -BuOH	Alcool <i>tert</i> -butylique
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS ou TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDMSCl	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -BHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxyde
THF	Tétrahydrofuranne
TMSOTf	Trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle
WS1	Lignée cellulaire fibroblaste normale de peau humaine

Premier chapitre : Introduction

1.1 Héritage pharmaceutique du passé (savoir ancestraux)

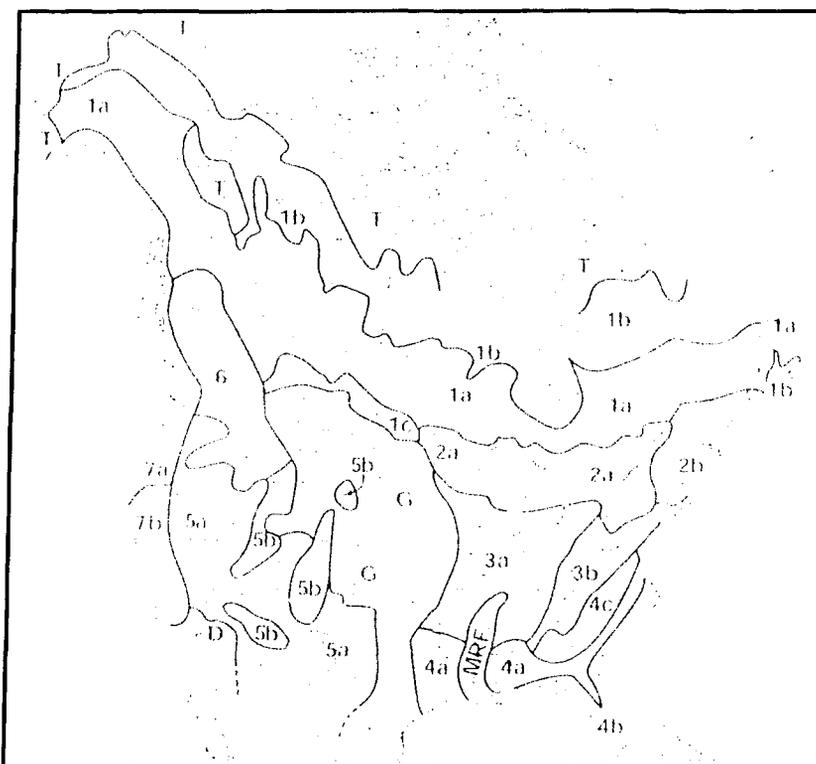
Depuis fort longtemps, la nature conçoit à travers les forêts, les déserts, les mers et les océans, une myriade de molécules organiques naturelles ayant des structures moléculaires complexes et diversifiées. Très tôt, dans l'histoire de l'humanité, l'être humain a su qu'il pouvait tirer avantage de la nature : d'une part pour se nourrir (la chasse, la pêche ainsi que la cueillette) et d'autre part, se soigner avec certains végétaux (sous forme d'infusions chaudes, de cataplasmes, d'huiles essentielles, etc.). Au fil du temps, l'être humain a affiné ses méthodes d'investigation pour découvrir toute une variété de plantes médicinales. Plus tard dans son évolution, plus précisément au XIX^e siècle,¹ l'être humain a été capable de maîtriser efficacement les premières techniques de séparation et de purification afin d'isoler les molécules actives des matrices végétales. Des exemples classiques sont, entre autres, des molécules médicinales très actives telles que la morphine, l'acide salicylique, la quinine, et bien d'autres. Ces premiers produits naturels isolés ont constitué les premiers outils thérapeutiques de la médecine contemporaine contre plusieurs maladies humaines. C'est à partir de ce moment qu'une nouvelle science est née, soit la chimie médicinale. Encore aujourd'hui, quoique moins souvent qu'autrefois, plusieurs nouveaux médicaments sur le marché proviennent directement de la nature. Fait à noter, la contribution la plus importante des produits naturels se situe au sein des agents anticancéreux, antibiotiques et anti-infectieux.²⁻⁶ Actuellement, environ 50 % de ces trois dernières classes de médicaments proviennent

directement d'une source naturelle telle que le règne végétal, animal et microbien.⁷⁻¹⁰ Par conséquent, la recherche de produits naturels bioactifs à partir de biomasses demeure encore un moyen pertinent et intéressant pour découvrir de nouveaux médicaments.

Néanmoins, en s'aventurant dans la recherche de nouveaux médicaments à partir de la biomasse, il faut savoir d'emblée qu'il existe 10 à 100 millions d'organismes vivants sur Terre.¹¹ Seulement dans le règne végétal, on estime qu'il y a environ 250 000 espèces de plantes supérieures qui sont réparties en plus de 300 familles et elles sont par la suite subdivisées en plus de 10 500 genres.¹² Actuellement, 15 % de ces végétaux ont été évalués au niveau de leurs compositions chimiques tandis que seulement 6 % ont été étudiés pour leur(s) bioactivité(s).³ Jusqu'à maintenant, les chercheurs ont isolé et identifié 139 000 métabolites secondaires de la biomasse dont 30 000 dans la famille des terpènes et 17 000 dans la famille des alcaloïdes.¹¹ Ainsi, la nature s'avère une excellente source dans l'élaboration de nouveaux agents thérapeutiques.

1.2 La forêt boréale comme source de nouveaux médicaments

La forêt boréale est l'un des plus grands écosystèmes de la planète. Cette forêt représente un peu plus de 26 % de toutes les forêts mondiales.^{6,13,14} On y retrouve, au Canada, le cinquième de la forêt boréale mondiale.¹³ On peut d'ailleurs observer à la figure 1-1 la répartition de la forêt boréale canadienne, soit les zones 1a et 1b.



Forest regions of North America: (1a) Northern Conifer-Hardwood or Boreal (Spruce-Fir) Forest, closed; (1b) Northern Conifer-Hardwood Forest, open savanna and barrens; (1c) Northern Conifer-Hardwood Forest, Aspen Parkland; (2a) Northern Conifer-Hardwood Forest (Sugar Maple-Yellow Birch-Eastern Hemlock- White Pine Forest), Great Lakes section; (2b) Northern Conifer-Hardwood Forest, New England section; (3a) Central Hardwood Forest, (Oak-Hickory Beech-Maple, and Western Mesophytic), plateaus section; (3b) Central Hardwood Forest, Appalachian Mountain section; (4a) Southeastern Pine-Hardwood Forest, Upper Coastal Plain; (4b) Southeastern Pine-Hardwood Forest, Lower Coastal Plain; (4c) Southeastern Pine-Hardwood Forest, Piedmont Plateau; (5a) Central and Southern Rocky Mountain Mixed Conifer Forest; (5b) Southwestern Juniper-Pinyon Savanna; (6) Northern Rocky Mountain Conifer Forest; (7a) Northern Coastal Conifer Forest; (7b) Sierra Nevada/Southern Coastal Conifer Forest. Other zones include grassland (G), desert (D), and tundra (T), as well as the Mississippi River valley (MRV), which has largely been cleared for farming. Base map adapted from Little (1971).

Figure 1-1 : Distribution des grandes forêts en Amérique du Nord.¹⁵

Au Québec, la forêt boréale représente 75 % du couvert forestier.¹³ Ce dernier est réparti de la façon suivante: les conifères sont les plus abondants avec 75 % de tous les arbres pour 25 % de feuillus.¹⁶ La forêt boréale québécoise offre une diversité végétale intéressante, notamment au niveau des arbres et des plantes indigènes, des champignons, des lichens et des mousses. D'ailleurs, on estime que la forêt boréale québécoise possède plus de 2 800 espèces végétales.¹⁷ Il est donc fort probable que la forêt boréale présente un réel potentiel pour l'identification de nouveaux agents thérapeutiques. De plus, la forêt boréale est très peu sollicitée au niveau de la recherche biopharmaceutique.¹⁶

1.3 Le laboratoire LASEVE

Depuis plusieurs années, le laboratoire LASEVE a développé une expertise en pharmacognosie. Ce laboratoire se démarque par la qualité de son travail en phytochimie, notamment dans le domaine de l'isolation et en héli-synthèse de composés bioactifs. Ces travaux de recherche dans le secteur de la chimie des produits naturels et en chimie médicinale ont permis de publier plusieurs articles scientifiques de calibre international.¹⁸⁻²¹

1.4 L'origine du projet de recherche

Récemment, les chercheurs au laboratoire LASEVE, ont isolé dans l'écorce interne du bouleau blanc (*Betula papyrifera*) cinq composés issus d'une même famille de produits naturels, soit les diarylheptanoïdes linéaires dont quatre d'entre eux (1, 2, 4, 5, figure 1-2) qui ont démontré une activité anticancéreuse *in vitro* intéressante par rapport aux contrôles positifs, soit l'étoposide et le 5-fluorouracile (5-FU).²² En analysant les structures chimiques en lien avec l'activité anticancéreuse, il semble qu'il ne soit pas nécessaire d'avoir un diarylheptanoïde linéaire chirale pour observer une cytotoxicité *in vitro*. Ainsi, le composé 5 est une molécule intéressante, car sa structure moléculaire est dépourvue de chiralité. Il est à noter que la synthèse de molécules chirales à partir de produits commerciaux achiraux représente encore aujourd'hui un défi pour le chimiste organicien. La synthèse asymétrique nécessite des catalyseurs et des ligands commerciaux parfois onéreux. Dans certains cas, il est nécessaire de préparer soi-même les catalyseurs ou les ligands.

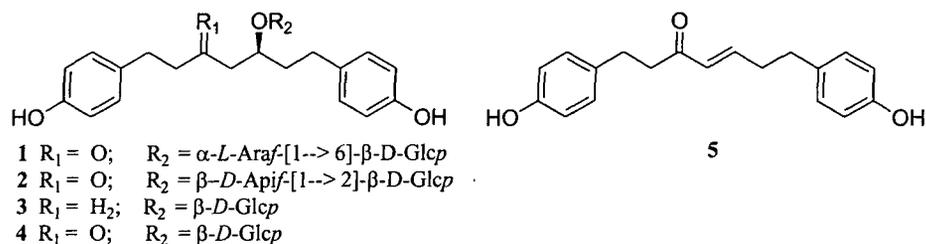


Figure 1-2: Diarylheptanoïdes linéaires isolés dans l'écorce interne de bouleau blanc (*Betula papyrifera*).²²

1.4.1 Objectifs généraux du projet de recherche

L'objectif de ce projet est de réaliser la synthèse totale d'un diarylheptanoïde linéaire simple pour ensuite concevoir une série d'analogues afin d'en évaluer leurs potentiels cytotoxiques sur quelques lignées cellulaires soit : A549, DLD-1 et WS1. Ces résultats permettront d'établir des relations entre la structure chimique de ces dérivés et leurs activités cytotoxiques. À partir de ces premiers résultats, le meilleur candidat retenu pourra ensuite être utilisé comme modèle afin d'en améliorer l'activité *in vitro* jusqu'à ce qu'elle soit suffisamment intéressante pour passer aux études *in vivo*.

Dans un premier temps, la synthèse totale du composé **5** sera tentée afin de trouver une première voie de synthèse permettant d'obtenir suffisamment de matériel pour en permettre la dérivatisation.

1.4.2 Méthodologie envisagée dans le projet de synthèse

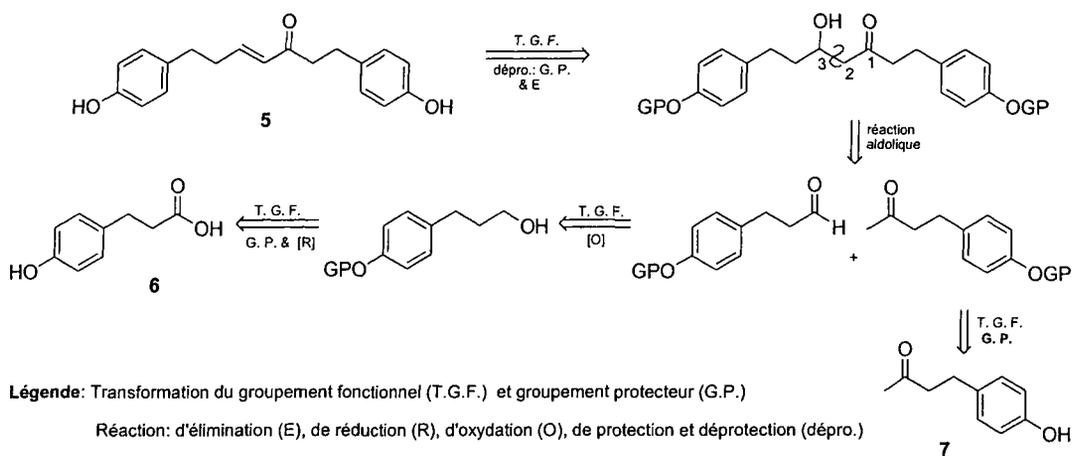


Schéma 1-1 : Rétrosynthèse plausible du diarylheptanoïde ciblé 5.

La synthèse du diarylheptanoïde bioactif **5** peut être envisagée selon plusieurs approches synthétiques. L'analyse rétrosynthétique de la molécule ciblée (schéma 1-1) permet d'envisager la réaction d'aldolisation comme étape clé. Cette dernière est bien connue dans la littérature et elle est réputée pour être fiable et reproductible. En fait, cette approche est très peu employée pour la préparation de ce type de composés, sa mise en œuvre devrait être rapide et elle offre la possibilité de faire varier la structure des sections aliphatique et aromatique. Tel qu'indiqué au schéma 1-1, le composé α,β -insaturé **5** peut être préparé à partir de l'intermédiaire β -hydrocarbonylé en effectuant une étape de déprotection et une déshydratation (élimination de type E1bc).²³ L'intermédiaire β -hydrocarbonylé peut être synthétisé en effectuant une réaction d'aldolisation entre un aldéhyde et une cétone. Cette réaction est l'étape clé de cette stratégie de synthèse. La cétone, qui agit comme nucléophile, doit néanmoins être préalablement protégée par un groupement protecteur. L'aldéhyde, qui agit comme électrophile dans cette réaction

d'aldolisation et qui présente une certaine instabilité, doit être préparé en trois étapes à partir de l'acide 3-(4-hydroxyphényl)propionique (6).

1.5 Structure du mémoire et ses chapitres

Ce mémoire de maîtrise est divisé en cinq chapitres. À la suite de cette introduction, le deuxième chapitre dressera d'une manière succincte une revue de la littérature scientifique récente et complète sur les diarylheptanoïdes. Plusieurs points seront abordés dans ce chapitre : leurs particularités structurales, la biosynthèse, leur isolation et leurs activités biologiques diverses. Le troisième chapitre débute par un résumé des stratégies de synthèse totale les plus importantes rapportées dernièrement dans la littérature scientifique. Cette partie contient également les résultats expérimentaux ainsi que la discussion et l'analyse des résultats concernant les travaux en synthèse organique que j'ai effectuée au laboratoire. De plus, quelques voies alternatives de synthèse sont suggérées comme suite logique à ce projet. Le quatrième chapitre traite de la partie expérimentale. Enfin, le cinquième chapitre reprend les faits marquants de ce mémoire.

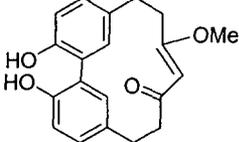
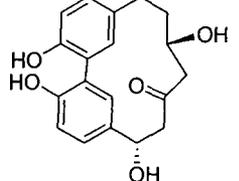
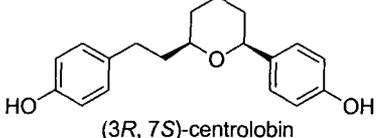
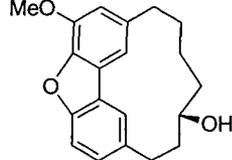
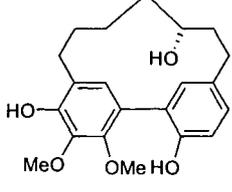
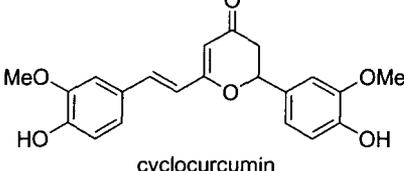
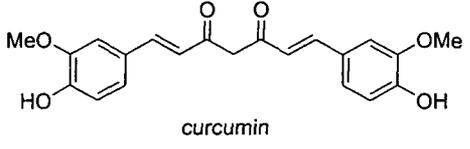
Deuxième chapitre : Revue de la littérature

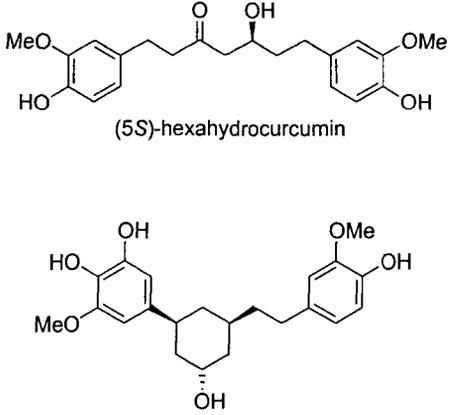
2.1 Introduction

Ce chapitre est divisé en trois sections distinctes. La première partie explique en détail la classification des diarylheptanoïdes. La seconde partie traite de la biosynthèse de cette famille de produits naturels. La dernière section est un résumé des activités biologiques *in vitro* et *in vivo* les plus marquantes pour cette famille de produits naturels. La revue de la littérature sur les diarylheptanoïdes est actualisée jusqu'au mois de mars 2009. Elle a été réalisée essentiellement avec les moteurs de recherche réputés suivants : Scifinder (chemical abstract), Scopus, Web of Science, American Chemical Society (ACS), ScienceDirect, Wiley Interscience et Royal Society of Chemistry.

2.2 Classification des diarylheptanoïdes

Les diarylheptanoïdes sont répartis en trois grandes catégories soit : les linéaires (plus de 70 membres), les cycliques (plus de 30 membres) et les complexes (plus de 15 membres).²⁴⁻²⁷ Actuellement, les diarylheptanoïdes se retrouvent seulement dans quelques familles de plantes bien définies comme par exemples: *Aceraceae*, *Betulaceae*, *Burseraceae*, *Casuarinaceae*, *Fabaceae*, *Juglandaceae*, *Moraceae*, *Myricaceae*, *Pinaceae*, *Rhoipteleaceae*, *Taccaceae*, *Viscaceae*, *Zingiberaceae*. Le tableau 2-1 donne la structure de quelques diarylheptanoïdes identifiés dans différentes plantes.

3	<i>Burseraceae</i>	Garuga	 <p>garuganin V</p>
4	<i>Casuarinaceae</i>	Casuarina	 <p>casuareinondiol</p>
5	<i>Leguminosae</i>	Centrolobium	 <p>(3R, 7S)-centrolobin</p>
6	<i>Juglandaceae</i>		 <p>juglanin B</p>
7	<i>Myricaceae</i>		 <p>(+)-S-myricanol</p>
8	<i>Zingiberaceae</i>	Alpinia Curcuma	 <p>cyclocurcumin</p>  <p>curcumin</p>

		Zingiber	 <p>The image displays two chemical structures. The top structure is (5S)-hexahydrocurcumin, a symmetrical molecule consisting of two 3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl groups connected to a central 2-hydroxy-1,5-hexanedione chain. The bottom structure is a related compound featuring a central cyclohexane ring with a hydroxyl group at the 1-position (dashed bond), a 3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl group at the 2-position (wedged bond), and a 3,4-dihydroxy-5-methoxyphenylpropyl group at the 4-position (wedged bond).</p>
--	--	----------	---

2.2.1 Structure moléculaire de base des diarylheptanoïdes

Tous les diarylheptanoïdes, sans exception, possèdent deux caractéristiques structurales fondamentales. D'une part, ils possèdent au moins 19 atomes de carbone. D'autre part, ils ont tous au moins deux cycles aromatiques reliés soit par une chaîne aliphatique acyclique de sept carbones, soit de façon cyclique. Quant à leurs variantes structurales, elles sont plutôt nombreuses. En fait, les fonctionnalités les plus fréquemment rencontrées sur cette structure de base se situent en position *mé*ta et *para* des noyaux aromatiques ainsi qu'en position C-3 et C-5 sur la chaîne aliphatique. Cette dernière peut également être saturée ou insaturée à divers endroits. La figure 2-1 montre la numérotation des carbones pour les diarylheptanoïdes linéaires.

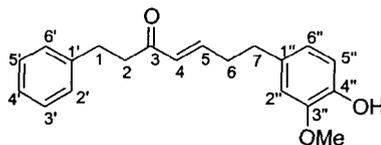


Figure 2-1 : Numérotation des carbones d'un diarylheptanoïdes linéaire.

Les diarylheptanoïdes se divisent en trois groupes, soit les linéaires, les cycliques et les complexes. Les diarylheptanoïdes linéaires sont des molécules acycliques qui incluent les curcumanoïdes (tableau 2-1). Au niveau de la catégorie cyclique, elle se redivise en quatre sous-catégories, soit les molécules ayant un cycle sur l'unité aliphatique tel que les types furaniques et pyranniques ainsi qu'un cycle reliant les deux unités aryles par un lien carbone-carbone ou par l'entremise d'un oxygène. Le premier macrocycle relié par les unités aryles consiste en un cycle à 13 membres liés en *mé*ta-*mé*ta des biphényles par un lien carbone-carbone alors que le deuxième type de

macrocycle relié par les deux unités aryles possède un cycle à 15 membres liés en *métabpara* du cyclophane par un lien carbone-oxygène.²⁶ La figure 2-2 montre la numérotation des carbones pour les quatre groupes de diarylheptanoïdes cycliques.

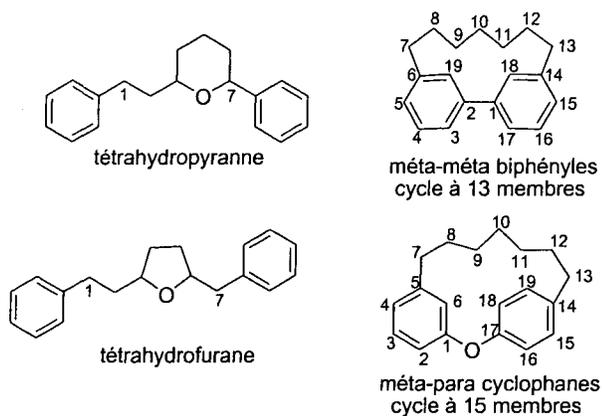


Figure 2-2 : Numérotation des carbones des quatre sous-catégories de diarylheptanoïdes cycliques.

La dernière catégorie, les diarylheptanoïdes dits complexes, est la plus diversifiée au niveau de la structure moléculaire. Dans la plus plupart des cas, il s'agit d'un hybride constitué d'une section diarylheptanoïde linéaire ou cyclique couplée avec une ou plusieurs unités de type chalcone, flavone, arylbutenyle, etc.²⁶ Finalement, une dernière généralité moléculaire importante à souligner est qu'une ou des unités saccharidiques peuvent être présentes dans les trois grandes classes de diarylheptanoïdes.

2.3 Biosynthèse

2.3.1 Diarylheptanoïdes linéaires

Dans le règne végétal, la voie qui mène à la biosynthèse des composés phénoliques a été relativement bien étudiée. Jusqu'à maintenant, plus de 8 000 composés phénoliques ont été répertoriés.^{28,29} Cette grande classe de produits naturels se divise en deux grands groupes soit les flavanoïdes et les non-flavanoïdes comprenant notamment : les diarylheptanoïdes, les chalcones, et bien d'autres.²⁹ De nombreuses recherches en biosynthèse ont permis de répertorier une panoplie d'enzymes responsables de la formation de ces produits naturels. Plusieurs familles de produits naturels possèdent comme similitude structurale l'unité phénylpropane. Cette unité structurale de base peut être simplifiée par l'abréviation suivante (C_6-C_3), car elle est constituée d'un noyau benzénique de six carbones et d'une chaîne aliphatique de trois carbones. Dans la nature, une unité phénylpropane très importante est l'acide préphénique (**8**). Cet intermédiaire naturel est essentiel pour élaborer chez le vivant une multitude de métabolites secondaires comme par exemple: les acides aminés aromatiques (la *L*-tyrosine (**9**) et la *L*-phénylalanine (**13**), les acides cinnamiques, les chalcones, les flavanoïdes, les diarylheptanoïdes, etc. La biosynthèse des intermédiaires clés notamment de l'acide préphénique et les acides aminés aromatiques sera présentée pour mieux comprendre l'origine des biomolécules nécessaires à l'élaboration des diarylheptanoïdes linéaires comme le montre brièvement la figure 2-3.

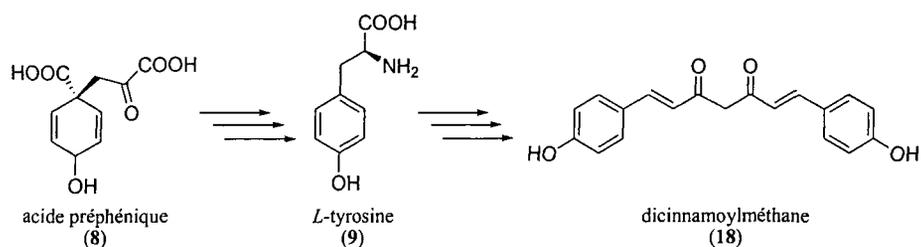


Figure 2-3 : Biosynthèse du dicinnamoylméthane à partir l'acide préphénique.

À partir de l'acide préphénique (8) et selon les enzymes en présence, trois voies biosynthétiques sont connues pour générer trois intermédiaires clés qui sont précurseurs à plusieurs de composés à base de phénylpropane, soit l'acide 4-hydroxyphénylpyruvique (10), l'acide *L*-arogénique (11) et l'acide phénylpyruvique (12) (schéma 2-1). Ces trois derniers précurseurs mènent à la formation de deux acides aminés aromatiques, soit la *L*-tyrosine (9) et la *L*-phénylalanine (13).

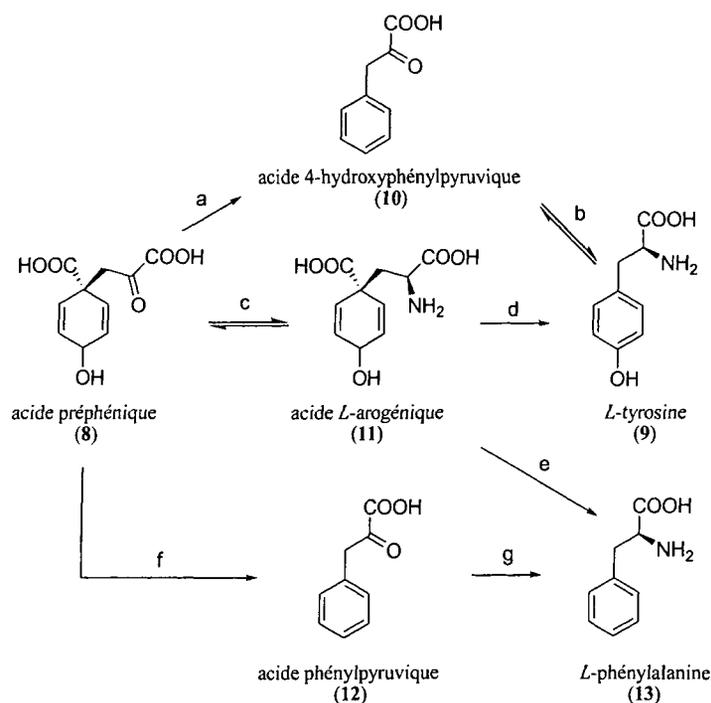


Schéma 2-1 : Biosynthèse des acides aminés aromatiques et les enzymes et cofacteurs connus pour chaque réaction : a) préphénate déshydrogénase, NAD⁺; b) 4-hydroxyphénylpyruvate aminotransférase c) préphénate aminotransférase; d) arogénate déshydrogénase, NAD⁺; e) arogénate déshydratase; f) préphénate-déshydratase; g) phénylpyruvate aminotransférase.³⁰

Les travaux antérieurs sur la biosynthèse des diarylheptanoïdes ont permis d'apprendre que les précurseurs immédiats de ces composés sont des dérivés de phénylpropanes comme les acides organiques : cinnamique, caféique, ferulique et autres.^{23,30,31} Quelques articles proposent diverses voies de biosynthèses plausibles des diarylheptanoïdes.³¹⁻³⁶ Le schéma 2-2 montre une voie biosynthétique plausible qui mène aux diarylheptanoïdes linéaires de type curcumanoïde. Brièvement, la *L*-tyrosine (9) subit une élimination, soit une perte d'une molécule d'ammoniac pour donner l'acide *p*-coumarique (14). Cette réaction biochimique est catalysée par l'enzyme phényle-ammonia-lyase (PAL). Ensuite, cet acide est estérifié en coumaroyl-CoA (15) en présence de la coenzyme A et de la 4-coumarate-CoA ligase (4CL). Fait à noter,

l'intermédiaire **15** intervient dans plusieurs biosynthèses de composés phénoliques tels que les diarylheptanoïdes, les flavanoïdes, les chalcones, etc. Une unité acétyl-CoA, provenant du malonyl-CoA, vient ensuite s'additionner au coumaroyl-CoA (**15**) pour produire le dicétyl-CoA (**16**). Ce dernier perd la section coenzyme A (CoASH) et subit une réaction de décarboxylation qui conduit au 4-hydroxybenzylacétone (**17**). Cet intermédiaire ainsi qu'une unité de coumaroyl-CoA (**15**) sont alors transformés par l'enzyme curcuminoïde synthase (CUS) pour former le dicinnamoylméthane (**18**).³¹

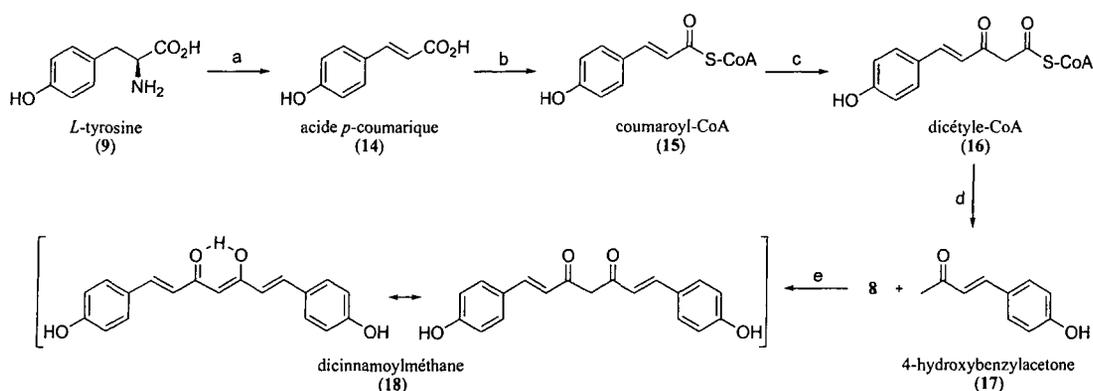


Schéma 2-2 : Biosynthèse plausible des diarylheptanoïdes linéaires de type curcumanoïde ainsi que les enzymes et les cofacteurs impliqués dans leurs biotransformations. a) phényle-ammonia-lyase (PAL); b) activation Coenzyme A; c) malonyl-CoA, perte de CO₂; d) élimination CoASH et CO₂; e) curcuminoïde synthase; (CUS).³¹

Certaines espèces de végétaux, possédant l'enzyme CUS, ont la capacité de créer plusieurs diarylheptanoïdes linéaires juste en fusionnant différents précurseurs aromatiques ayant un degré de substitution variable sur les noyaux benzéniques. Par conséquent, une diversité impressionnante de diarylheptanoïdes peut être préparée avec seulement quelques réactions biochimiques de base (méthylations, hydroxylations, estérifications, glycosidations et bien d'autres) sur les noyaux benzéniques et/ou sur la chaîne linéaire aliphatique.

2.4 Activité biologiques des diarylheptanoïdes

Les diarylheptanoïdes sont une famille de produits naturels qui possèdent de nombreuses activités biologiques intéressantes et diversifiées. Les activités biologiques suivantes ont été rapportées : agents anticancéreux,^{56,73-111} chimiopréventifs,^{71,112-126} anti-inflammatoires,^{97,122,123,127-161} antioxydants,^{71,85,113,127,162-174} antiémétiques,^{174,176-178} anti-allergiques,¹⁷⁹⁻¹⁸² anticoagulants,¹⁸³⁻¹⁸⁵ anti-hépatotoxiques,^{172,173,173,175,186} anti-leishmanioses,^{72,187-190} anti-bactériens,^{191,192} inhibiteurs enzymatiques¹⁹³⁻¹⁹⁵ et anti-parasitaires.¹⁹⁶

Cette partie de chapitre discute succinctement de l'activité anticancéreuse (2.4.1) des diarylheptanoïdes.

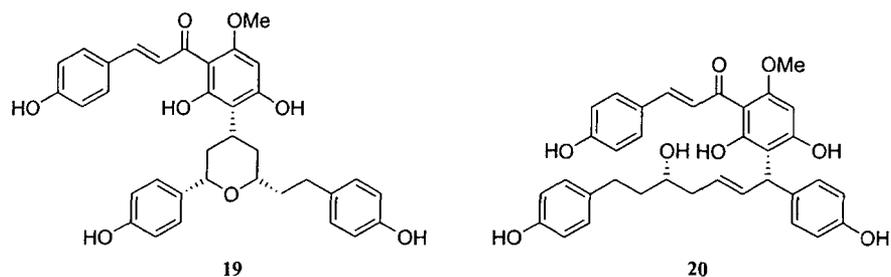
2.4.1 Activités anticancéreuses

Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde tout juste après les maladies cardiovasculaires.¹⁹⁷ Actuellement, il y a cinq grandes approches thérapeutiques qui sont utilisées pour le traitement du cancer soit : la chirurgie, la radiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie ainsi que la chimiothérapie. De nombreux besoins non-comblés existent en chimiothérapie bien que l'on dispose d'environ 175 agents anticancéreux utilisés présentement en clinique.¹⁹⁸ Les agents de chimiothérapie présentent plusieurs lacunes telles que leur efficacité limitée face à certains types de cancers et tumeurs récurrentes ainsi que leur manque de sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses.

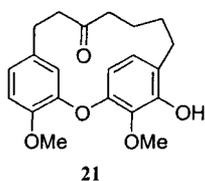
Plusieurs diarylheptanoïdes ont montré des activités anticancéreuses significatives. Généralement, l'activité cytotoxique de ces composés, exprimée en concentration inhibant 50 % de la croissance cellulaire, situent entre 10 et 50 μM . Néanmoins, quelques membres de cette famille de produits naturels possèdent une cytotoxicité marquée (autour de 1 μM). La présente section fait une revue de littérature de 41 articles relatifs à l'activité anticancéreuse des diarylheptanoïdes. De ce nombre, 26 articles traitent plus particulièrement des activités cytotoxique *in vitro* de certains types de cancers: de la bouche,⁹⁶ du cerveau,^{73,77,78,81,84,86} cou,⁷⁶ du colon,^{22,75-76,77,79,90,93,100,101,106,109,111} du système digestif,⁷⁵ de fibrosarcome,^{100,101,106,109} du foie,⁷⁵ de la leucémie,^{76,89,96,110} de la peau,^{75,85,88,97,99,102,105,110} du poumon,^{22,78,84,88,111} de la prostate,⁹¹ du sein^{74,77,78,84,87,90,93,102} et du rein.¹⁰² La section 2.4.1.1 et 2.4.1.2 présentent quelques des diarylheptanoïdes linéaires, cycliques et complexes qui sont cytotoxiques.

2.4.1.1 Activité cytotoxique de diarylheptanoïdes cycliques et complexes

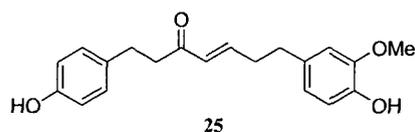
Récemment, deux diarylheptanoïdes complexes isolés de l'*Alpinia blepharocalyx* ont montré une très forte activité cytotoxique *in vitro* sur deux lignées cancéreuses, soit la lignée murine du colon 26-L5 et la lignée humaine du fibrosarcome HT-1080.^{101,109} Les valeurs de ED₅₀ pour les molécules **19** et **20** sont respectivement de 0,9 μM (26-L5) et de 0,7 μM (HT-1080).



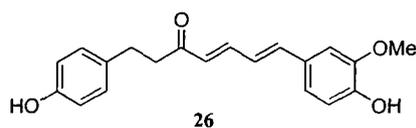
Alors que la 5-fluorouracile montre des valeurs de ED₅₀ de 0,5 et 8,0 μM sur ces deux lignées cellulaires cancéreuses.



Les travaux de Liu *et al.*⁷⁹ ont permis d'isoler un diarylheptanoïde cyclique **21** qui possède une très forte activité anticancéreuse *in vitro* sur une lignée cellulaire cancéreuse humaine du foie (HepG2) avec une valeur IC₅₀ de 20 nM. Cette molécule est 34 fois plus active que le contrôle positif qui est le cisplatine (IC₅₀ = 0,67 μM). Néanmoins, une variation importante de la cytotoxicité est rapportée par les auteurs, Li *et al.*⁷⁶ En effet,

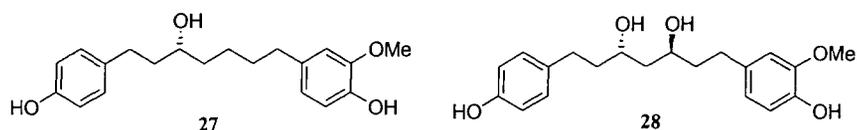


Le groupe de recherche de Son^{93,95} a évalué l'activité anticancéreuse *in vitro* du composé **25** sur trois lignées cancéreuses humaines du sein (MCF-7), du colon (HT-29) et du poumon (A549). Le composé **25** a montré une activité cytotoxique notable sur deux des trois lignées, soit 24 μM (HT-29) et 17 μM (A549). Par surcroît, le groupe de Wu⁷⁶ a évalué l'activité cytotoxique *in vitro* sur trois autres lignées cancéreuses humaines. Cependant, le composé **25** a montré une activité cytotoxique modérée (IC_{50} entre 39 et 49 μM) sur les trois lignées cancéreuses humaines de la leucémie (HL-60), du cerveau (HeLa) et d'un hépatocarcinoma (HepG2).

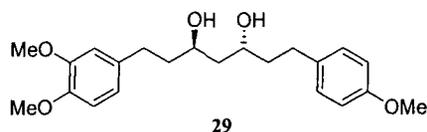


Moon *et al.*⁸⁸ a isolé le composé **26** de la plante *Amomum tsao-ko*. Cette molécule a une grande similitude structurale avec le composé **25**. La seule différence entre ces deux composés réside dans la présence d'une liaison double en position 6 de la chaîne aliphatique. Ce composé a montré une cytotoxicité modérée sur le cancer du poumon (A549) et du mélanome de la peau (SK-Mel-2) avec des valeurs d' IC_{50} de 15 et 35 μM respectivement. Lorsque l'on compare les résultats obtenus avec les composés **25** et **26**, la présence d'une liaison double sur la chaîne aliphatique du composé **26** ne semble pas augmenter l'activité cytotoxique sur les cellules A549.⁸⁸ D'autre part, la présence de la

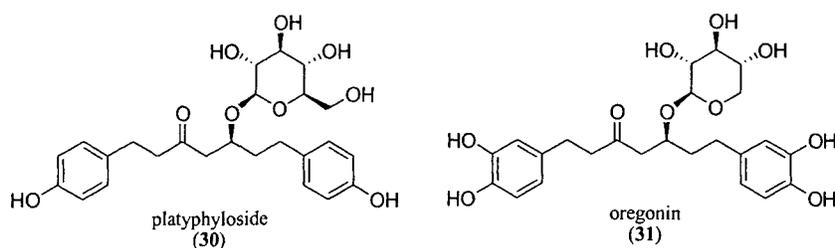
liaison double semble diminuer la cytotoxicité ($IC_{50} > 150 \mu M$) sur les lignées cellulaires cancéreuses MCF-7 et HT-29.⁹⁰



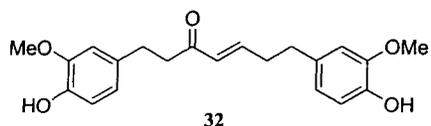
Le diarylheptanoïde **27**, fonctionnalisé avec un alcool en position 3 (au lieu d'une fonction cétone), et le composé **28**, porteur d'une fonction alcool supplémentaire, se sont avérés inactifs contre les lignées cancéreuses du colon (HT-29) et du sein (MCF-7).⁹⁰



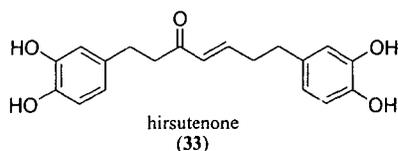
Le composé **29**, nouvellement isolé a été évalué par Sashida *et al.*⁹⁶ présente une structure similaire au composé **28**. Le composé **29** montre une forte cytotoxicité sur les cellules de leucémie (HL-60) avec un IC_{50} de $3,4 \mu M$ et une faible cytotoxicité sur les cellules de cancer de la bouche (HSC-2) avec un IC_{50} de $41 \mu M$. De plus, ce composé n'a pas démontré de cytotoxicité notable sur une lignée humaine saine des fibroblastes gingivaux (HGF).



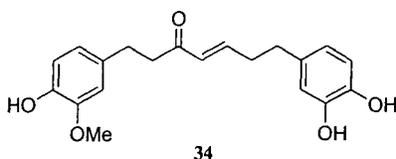
Seulement quelques *O*-glycoside de diarylheptanoïdes linéaires, notamment en position 5 de la chaîne latérale, sont rapportés pour leurs propriétés anticancéreuses comme l'oregonin (**31**) et le platyphylósíde (**30**). Ce dernier est modérément cytotoxique avec des IC_{50} entre 17 de 49 μM sur trois lignées cancéreuses humaines telles que le cancer de l'estomac (SNU-1), cancer hepatoma (SNU-354), le cancer du colon (SNU-C4) et une lignée cancéreuse de souris le mélanome de la peau (B16).⁷⁵ Un autre groupe a évalué ce même composé au niveau de l'activité cytotoxicités sur deux lignées cellulaires cancéreuses humaines, soit du poumon (A549) avec un IC_{50} de 14 μM et du colon (DLD-1) avec un IC_{50} de 13 μM .²² Quant à l'oregonin (**31**), il est moyennement actif (IC_{50} entre 36 et 76 μM) sur les cellules cancéreuses humaines de l'estomac (SNU-1) et sur les lignées cellulaires de mélanome de souris (B16).⁷⁵



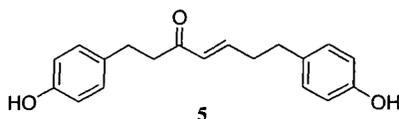
Le composé **32**, ayant les deux mêmes substituants aromatiques (*mé*ta-méthoxy et *para*-hydroxyle) sur chaque noyau, montre une faible cytotoxicité ($IC_{50} = 27 \mu M$) sur les cellules humaines de leucémie (HL-60).⁸⁹



L'hirsutenone (**33**) a démontré une cytotoxicité modérée ($IC_{50} \geq 27 \mu M$) sur les lignées cellulaires de mélanome de souris (B16) et des cellules humaines de l'estomac (SNU-1).⁷⁵ D'autres chercheurs ont également testé ce composé sur trois autres lignées cellulaires cancéreuses humaines, soit celles du rein (TK-10), du sein (MCF-7) et du mélanome de la peau (UACC-62).¹⁰² Le diarylheptanoïde **33** a montré une bonne cytotoxicité sur les cellules du cancer du sein ($IC_{50} = 6 \mu M$).



Le diarylheptanoïde **34** isolé de la plante *Alpinia officinarum* possède une activité cytotoxique sur trois lignées cellulaires humaines cancéreuses soit celle du foie (HepG2), du sein (MCF-7) et du glioblastome (SF-268) avec des valeurs IC_{50} respectives de 18, 20 et 29 μM .⁷⁷



Finalement, le composé **5**, structuralement très similaire au diarylheptanoïde **25**, a été récemment isolé par Mshvildadze *et al.*²² Ce composé a été testé sur des lignées cellulaires cancéreuses humaines du poumon (A549) et sur l'adénocarcinome du colon

(DLD-1), et les valeurs IC_{50} étaient de 22 et 21 μM respectivement. Le diarylheptanoïde **5** a montré une cytotoxicité similaire sur les fibroblastes normaux de la peau humaine (WS1) sur les deux lignées cancéreuses testées, suggérant ainsi aucune sélectivité d'action.

Troisième chapitre : synthèse organique

Ce chapitre sera divisé en trois parties distinctes. La première partie expose les différentes stratégies de synthèses totales énantiosélectives et non-énantiosélectives des diarylheptanoïdes linéaires cités par divers groupes de recherche. Par ailleurs, une attention particulière va être portée sur les réactions clés, c'est-à-dire les différentes méthodes synthétiques de couplage carbone-carbone utilisées pour synthétiser les diarylheptanoïdes linéaires.

Le deuxième segment discutera des résultats du présent projet. Cette section débutera par un bref rappel des notions de bases nécessaires pour comprendre les réactions aldols employées. De plus, la section résultats et discussion portera essentiellement sur l'analyse des différents résultats expérimentaux obtenus.

La troisième partie de cette section suggère quelques pistes de solutions afin d'orienter les travaux futurs.

3.1 Revue de la littérature en synthèse totale

L'argumentation de cette section portera exclusivement sur la synthèse de diarylheptanoïdes linéaires. Les articles les plus importants de la revue de la littérature scientifique seront succinctement discutés. Deux points vont être abordés au cours de cette

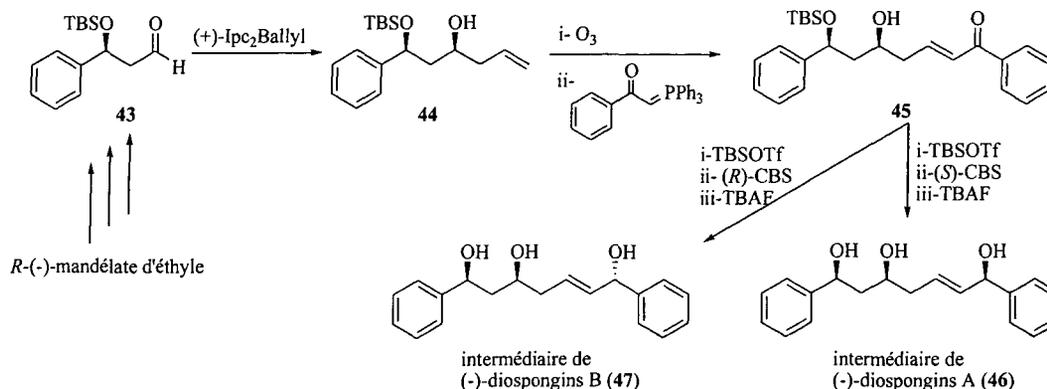


Schéma 3-2 : Synthèse du groupe de Uesishi.

Récemment, le groupe Japonais de Uesishi²⁰⁶ a élaboré une synthèse totale énantiosélective de diarylheptanoïdes cycliques **46** et **47**, lesquels ont été nommés (-)-diospongins A et B respectivement. Tel qu'indiqué au schéma 3-2, l'aldéhyde chiral protégé **43** est obtenu en deux étapes à partir du produit commercial (*R*)-(-)-mandélate d'éthyle. Par la suite, une réaction d'allylation énantiosélective est effectuée sur l'aldéhyde protégé **43** en présence du réactif de Brown, (+)-Ipc₂Ballyl, afin d'obtenir l'alcool 1,3-*syn* **44** avec un rendement de 62 %. Ensuite, un clivage oxydatif a lieu sur la liaison double avec l'ozone formant ainsi un aldéhyde qui est alors transformé en alcène **45** par la réaction de Wittig en présence d'un dérivé de phosphorane. Le rendement combiné pour ces deux étapes réactionnelles est de 80 %. Une protection est ensuite effectuée sur la fonction hydroxyle libre. Celle-ci est protégée à l'aide du réactif silylé TBSOTf produisant ainsi la cétone α,β -insaturée diprotégée. Cet intermédiaire va subir une réaction de réduction énantiosélective en présence des deux agents réducteurs chiraux (*R*) ou (*S*)-CBS pour former la fonction (*R*)-hydroxyle (Rdt : 92 %, *de* : 87 %) ou l'autre

épimère correspondant (Rdt : 98 %, *de* : 85 %). Finalement, la déprotection des deux groupements silylés est réalisée en présence de TBAF afin d'obtenir les deux diarylheptanoïdes linéaires chiraux **46** et **47**.

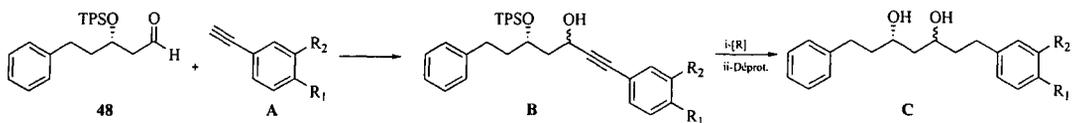


Schéma 3-3 : Synthèse du groupe de Narasimhulu.

Les travaux de Narasimhulu *et al.* rapportent une troisième synthèse totale prochirale en employant la réaction d'alcynylation pour réaliser le couplage carbone-carbone (schéma 3-3). Ce groupe de recherche a été capable de synthétiser six diarylheptanoïdes linéaires ayant une diversité fonctionnelle en R_1 et en R_2 . Par ailleurs, l'activité antiproliférative *in vitro* sur trois lignées cellulaires cancéreuses humaines, dont deux leucémiques (THP-1) et (U-937) et une du mélanome de la peau (A-375) a été évaluée sur les six composés. Les auteurs qualifient cependant les activités cytotoxiques de modérées.

D'abord l'aldéhyde chiral protégé **48** est préparé à partir du *D*-mannitol diacetonide, et ce, en sept étapes réactionnelles. La synthèse organique débute par la réaction d'addition entre l'aldéhyde chiral protégé **48** et les synthons phénylacétylènes substitués (A). Il est intéressant de mentionner que les diastéréoisomères obtenus sont séparés par une simple colonne chromatographique sur gel de silice. Deux réactions successives sont ensuite répétées en parallèle sur les six produits chiraux afin d'obtenir

section: 1) une discussion sur les trois articles répertoriés en synthèse totale asymétrique de diarylheptanoïdes linéaires et 2) une présentation des synthèses totales les plus marquantes de diarylheptanoïdes linéaires achirales, incluant la synthèse totale des curcumanoïdes.

L'analyse de la littérature scientifique récente sur la synthèse organique des diarylheptanoïdes démontre que depuis les cinq dernières années, un nombre plus marqué d'articles sont consacrés à la synthèse totale de diarylheptanoïdes racémiques. Dans cette recherche bibliographique, un total de 45 articles scientifiques traitent de la synthèse organique des diarylheptanoïdes.²⁰⁰⁻²⁴⁴ Fait étonnant, au cours des recherches bibliographiques, seulement trois synthèses totales asymétriques de diarylheptanoïdes linéaires ont été répertoriées,^{200,201,206} alors que 18 articles ont été consacrés à la synthèse totale racémique de diarylheptanoïdes linéaires.^{205,214,215,219,220,223,227-229,231,232,235-238,240,243,244} Comparativement aux membres linéaires, un total de 17 articles en synthèse totale achirale et asymétrique sont rapportés. Les diarylheptanoïdes ont été répartis en deux groupes : 1) les cycliques^{202,203,205,206,209,211,212,217,237,238,240,241} et 2) les complexes.^{207,208,210,215,216}

3.1.1 Synthèse totale asymétrique de diarylheptanoïdes linéaires

Yoshikoshi *et al.*¹⁹⁹ rapportent une des toutes premières synthèses totales énantiosélectives de trois diarylheptanoïdes linéaires chiraux : le yashabushiketol (**39**), le yashabushiketodiol A (**41**) et le yashabushiketodiol B (**42**) (schéma 3-1).

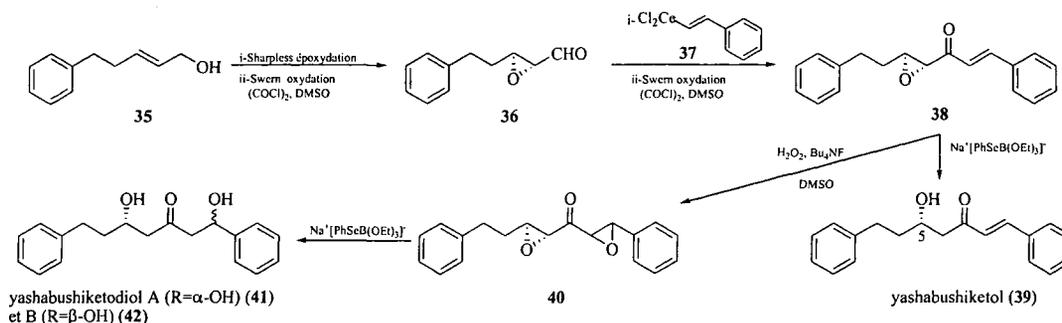


Schéma 3-1 : Synthèse du groupe de Yoshikoshi.

Leur rendement global pour le yashabushiketol est de 30 % alors que pour les deux isomères yashabushiketodiol A et B il est de 12 %. Dans cette approche synthétique, une réaction d'époxydation énantiosélective ainsi qu'une réaction d'ouverture régiosélective de l'époxide constituent les réactions importantes de cette synthèse. Brièvement, cette séquence réactionnelle débute par la réaction d'époxydation de Sharpless sur l'alcool allylique **35**, suivi immédiatement d'une oxydation de Swern afin de former l'aldéhyde chiral **36**. Ce dernier est couplé avec le chlorure de β -styrylcerium(II) (**37**) afin d'obtenir un mélange racémique des diarylheptanoïdes. Ensuite, une oxydation de Swern génère le dérivé cétone α,β -insaturé **38**, éliminant ainsi le centre chiral en position 3 de la chaîne aliphatique. Le composé **38** subit une ouverture régiosélective de l'époxide en position 5 en présence d'un sel d'organosélénium encombré ($\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$) pour synthétiser le yashabushiketol (**39**). En parallèle, une réaction d'époxydation standard en présence du peroxyde d'hydrogène dans le DMSO est réalisée sur la cétone α,β -insaturée **38** formant ainsi un mélange racémique d'époxides (**40**). Finalement, la même ouverture régiosélective est appliquée sur le mélange racémique des époxides (**40**) générant ainsi le yashabushiketodiol A (**41**) et B (**42**).

les diarylheptanoïdes **C**. Une réduction de la liaison alcyne en présence d'hydrogène moléculaire et de Pd/C 10 % dans le méthanol est d'abord effectuée. Finalement, une déprotection du groupement protecteur *t*-butyldiphenylsilyl (TPS) en position 3 est ensuite réalisée à l'aide de l'acide *p*-toluènesulfonique (PTSA) dans le méthanol.

3.1.2 Synthèse totale de diarylheptanoïdes linéaires racémiques

Quatre réactions de couplage carbone-carbone sont fréquemment employées pour concevoir ces diarylheptanoïdes achiraux: les réactions de Grignard, de Wittig et de Wittig-Horner ainsi que la réaction aldolique. Cette dernière réaction sera commentée plus en détail puisqu'elle est en lien direct avec ce projet de maîtrise.

3.1.2.1 Réaction de grignard

Trois articles rapportent la synthèse totale achirale de quelques diarylheptanoïdes linéaires en utilisant la réaction de Grignard.

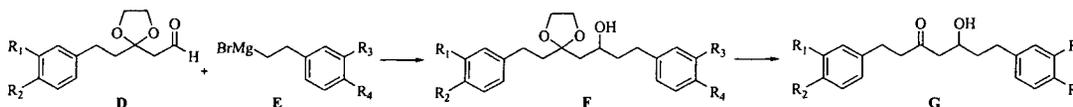


Schéma 3-4 : Synthèse du groupe de Shioiri.

Le groupe Japonais de Shioiri *et al.*¹⁹⁰ a synthétisé un total de 18 diarylheptanoïdes linéaires racémiques en prenant la réaction de Grignard comme

réaction clé. Leur approche synthétique rapportée au schéma 3-4 requiert de six à sept étapes réactionnelles selon les composés synthétisés.

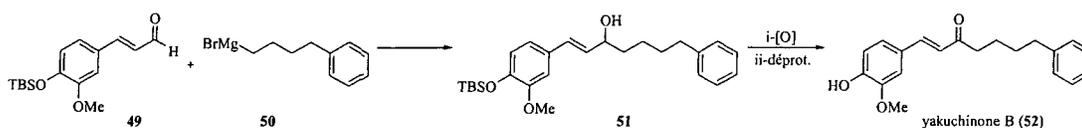


Schéma 3-5 : Synthèse du groupe de Jung.

Le groupe de recherche de Jung,¹⁶⁶ quant à lui, a élaboré une synthèse totale efficace d'un diarylheptanoïde linéaire en trois étapes à partir de l'aldéhyde protégé **49** (schéma 3-5). Brièvement, la fonction phénolique du substrat de départ, soit le 4-hydroxy-3-méthoxycinnamaldéhyde (**49**), est d'abord protégé avec un groupement protecteur silylé (TBS). Cet aldéhyde est ensuite couplé avec le bromure de 3-phénylbutylmagnésium **50** pour générer un mélange racémique **51** avec un rendement de 92 %. Une réaction d'oxydation allylique est alors effectuée en présence du MnO_2 . La dernière étape est une déprotection du groupement silylé avec le TBAF afin d'obtenir la yakuchinone B (**52**). Précisons que les travaux de synthèse totale de Lee¹⁶⁷ adoptent exactement la même stratégie de synthèse que le groupe de Jung. Cependant, le groupe de Lee a réalisé une réaction supplémentaire, la réduction de la liaison double à l'aide de l'hydrogène moléculaire et le palladium sur charbon activé (Pd/C), synthétisant ainsi la yakuchinone A (**61**) voir le schéma 3-8.

3.1.2.2 Réaction de Wittig et de Wittig-Horner

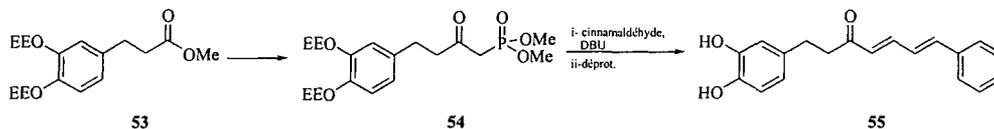


Schéma 3-6 : Synthèse du groupe de Schneider.

Les travaux de Baranovsky *et coll.*¹⁷⁶ présentent trois stratégies distinctes de synthèse totale afin d'obtenir un diarylheptanoïde achiral. Dans l'ordre, les trois réactions clés sont la réaction de Wittig, aldol et Wittig-Horner. C'est la réaction de Wittig-Horner illustré au schéma 3-6 qui est la plus efficace des trois approches avec un rendement global de 54 %, et ce, pour cinq étapes réactionnelles.

3.1.2.3 Réaction aldol et condensation aldolique

Quelques groupes de recherche ont synthétisé un bon nombre de diarylheptanoïdes linéaires racémiques en employant la réaction aldolique.

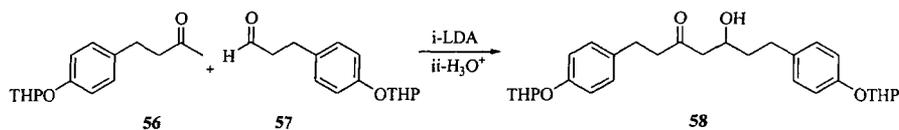


Schéma 3-7 : Synthèse du groupe de Sunnerheim.

Les travaux de Bratt et Sunnerheim¹⁸⁷ ont synthétisé quatre diarylheptanoïdes en employant la réaction aldol (schéma 3-7). D'abord, l'aldéhyde saturé **57** est préparé en quatre étapes à partir de l'acide 4-hydroxyphénylpropionique (**6**). La première étape est

l'estérification de la fonction acide. La seconde étape est la protection de la fonction phénolique avec le groupement protecteur THP. Quant à la troisième étape, il s'agit d'une réduction du méthylester à l'aide du LAH. Finalement, une oxydation de la fonction hydroxyle en présence du PCC est effectuée. Pour ce qui est du synthon **22**, une protection de la fonction phénol avec le groupement protecteur THP est nécessaire à partir du 4-(4'-hydroxyphényl)-2-butanone (**7**). Ensuite, l'énolate cinétique de la cétone **56** est produit avec LDA et cet énolate est mis en contact avec l'aldéhyde **57**. Cette réaction donne un mélange racémique de deux diarylheptanoïdes linéaires **58** avec un rendement de 71 %.

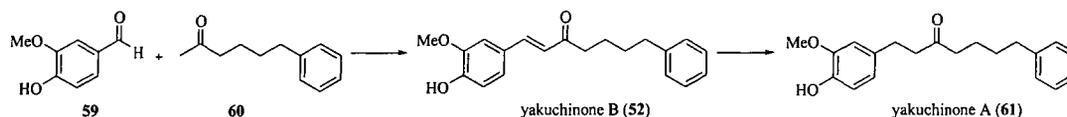


Schéma 3-8 : Synthèse du groupe de Ikuta.

La stratégie de synthèse décrite dans les travaux de Itokawa *et al.*¹⁹¹ a permis d'élaborer 14 diarylheptanoïdes linéaires achiraux grâce à la condensation aldolique de type Claisen-Schmidt, et ce, en seulement deux étapes (schéma 3-8). Plusieurs dérivés de yakuchinone B (**52**) ont été synthétisés, notamment en variant le degré de substitution soit (di et monosubstitué) tout en expérimentant les substituants sur l'un des noyaux benzéniques. Finalement, l'hydrogénation de l'alcène a été réalisée en présence de d'hydrogène moléculaire et de Pd/C pour constituer une série d'analogues saturés de type yakuchinone A (**61**).

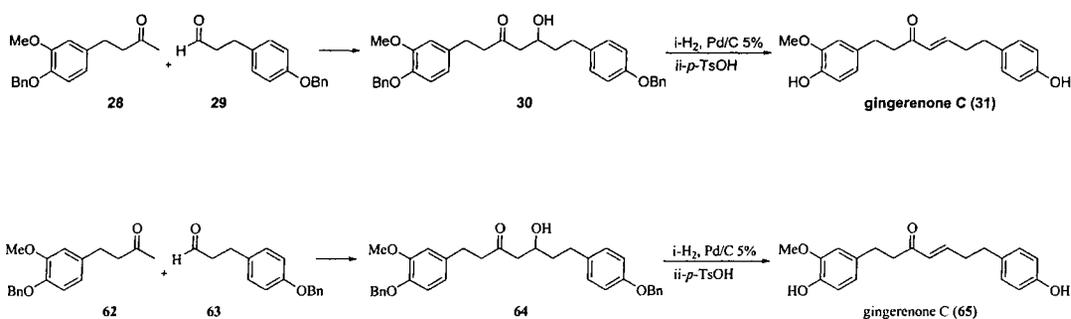


Schéma 3-9 : Synthèse du groupe de Li.

Li et Liu¹⁷⁹ rapportent la synthèse totale du gingerenone C (65) à partir de la cétone 62 et de l'aldéhyde 63 protégé par le groupement benzyle (Bn) (schéma 3-9). La réaction aldol se déroule en présence de LDA. Cette réaction clé donne un mélange racémique de deux diarylheptanoïdes 64 et le rendement de couplage est de 90 %. Les groupements protecteurs sont ensuite éliminés en présence de l'hydrogène moléculaire (H₂) et de palladium sur charbon activé (Pd/C). Cet intermédiaire racémique subit finalement une déshydratation régiosélective de l'alcool en position 5 de la chaîne aliphatique avec l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TsOH) afin d'obtenir le diarylheptanoïde 65.

3.1.2.4 Autres méthodes de couplage carbone-carbone

Kumar et Natarajan¹⁵⁰ rapportent une stratégie de synthèse totale originale qui fait intervenir la réaction d'oléfination par métathèse croisée (schéma 3-10).

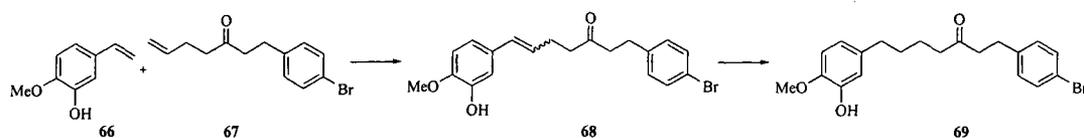


Schéma 3-10 : Synthèse du groupe de Natarajan.

Initialement, le dérivé de styrène **66** est préparé en trois étapes à partir de l'isovanilline alors que le second synthon, l'oléfine **67**, est produite en deux étapes réactionnelles à partir de l'acide 4-bromo-phénylpropanoïque. La réaction d'oléfination par métathèse croisée est réalisée entre les deux composés **66** et **67** en présence du catalyseur de Grubbs de 2^e génération dans le toluène à reflux. Le rendement isolé pour cette réaction est de 48 % avec un mélange d'isomères *cis* et *trans* des diarylheptanoïdes linéaires **68**. Finalement, le mélange d'isomères subit une réaction de réduction de la liaison double en présence d'hydrogène moléculaire et de Pd/C afin d'obtenir le diarylheptanoïde bromé **69**.

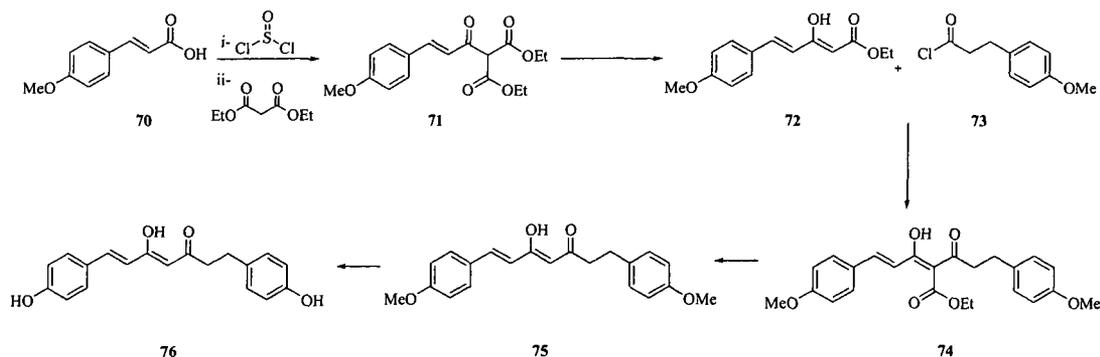


Schéma 3-11 : Synthèse du groupe de Subbaraju.

Venkateswarlu *et al.*¹⁸⁴ rapportent la synthèse totale du diarylheptanoïde linéaire achiral **76** en six étapes avec un rendement global de 19 % (schéma 3-11). Cette séquence synthétique débute par la conversion de l'acide 4-méthoxycinnamique (**70**) en

chlorure d'acyle correspondant avec le chlorure de thionyle. Ensuite, le chlorure d'acyle réagi avec le malonate de diéthyle en présence de magnésium métallique générant ainsi l'intermédiaire **71** avec un rendement de 76% pour les deux premières étapes. Subséquemment, le composé **71** est décarboxylé dans un mélange de DMSO, NaCl et H₂O chauffé à reflux pour en former le 5-(4-méthoxyphényl)-3-hydroxy-2,4-pentadienoate d'éthyle (**72**) avec un rendement de 77 %. Par la suite, une réaction de couplage carbone-carbone est effectuée entre le composé **72** et le chlorure d'acyle **73**, qui est préalablement préparé en deux étapes, afin de générer l'intermédiaire **74** avec un rendement de 60 %. Ce dernier subit une seconde fois la réaction de décarboxylation dans les mêmes conditions réactionnelles décrites précédemment avec un rendement de 79 % afin de générer l'intermédiaire **75**. Finalement, une réaction de déméthylation est effectuée en présence de BBr₃ pour obtenir le diarylheptanoïde **76**.

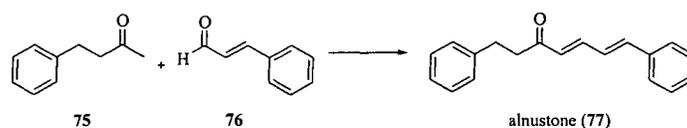


Schéma 3-12 : Synthèse du groupe de Seçen.

Le groupe de recherche de Seçen¹⁷⁸ utilise une approche impliquant la préparation d'un intermédiaire énamine pour synthétiser l'alnustone (**77**) (schéma 3-12). Cette synthèse totale est réalisée en une seule étape avec un rendement de 57 % bien qu'elle implique une séquence réactionnelle qui se déroule en deux temps : le couplage carbone-carbone et la déshydratation. La première étape est la formation d'une énamine sur la benzylacétone (**75**) en présence de pyrrolidine. Cet intermédiaire activé alkyle le

cinnamaldéhyde (**76**) et cette réaction évolue jusqu'à la déshydratation de la fonction hydroxyle en position 5, produisant ainsi le composé **77**.

3.1.2.5 Synthèse totale des curcumanoïdes

La synthèse totale du curcumin revient souvent dans la littérature scientifique et elle se doit d'être brièvement commentée. Cette synthèse totale est courte et performante. Elle est principalement employée pour élaborer une multitude d'analogues destinés à améliorer les vertus médicinales du curcumin (**81**).

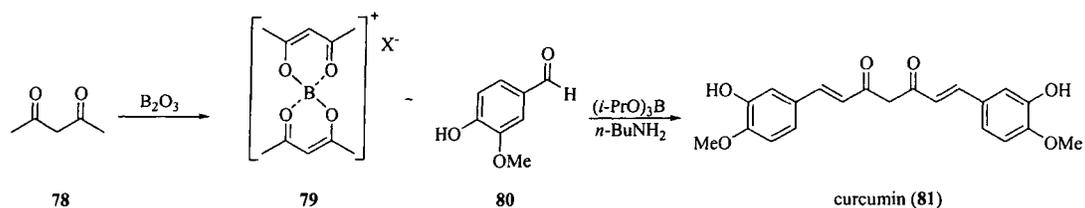


Schéma 3-13 : Synthèse de Pabon.

L'auteur Pabon¹⁹² a amélioré la synthèse totale du curcumin **81** élaboré initialement par Pavolini en 1937. Cette synthèse totale, présentée au schéma 3-13, permet d'obtenir le curcumin **49** en deux étapes avec un rendement global de 80 %. Cette stratégie de synthèse a été grandement employée pour synthétiser de nombreux dérivés de curcumanoïdes naturels et synthétiques.^{161,162,168,170,174,183,185} Brièvement, la synthèse débute par la complexation entre deux unités de 2,4-pentanedione (**78**) sur un atome de bore. Cette étape de complexation est primordiale, car elle évite la condensation aldol indésirable de type Knoevenagel en position C-3 sur l'unité 2,4-pentanedione. Sans cette

étape clé, le rendement chute radicalement. Finalement, une double condensation aldol se produit avec les carbones terminaux du complexe de bore **79** avec l'unité benzaldéhydes **80** en présence du triisopropylborate et de la *n*-butylamine.

3.2 Résultats et discussion

Deux arguments ont contribué à choisir le composé **5** comme première cible synthétique. Premièrement, cette molécule a montré une cytotoxicité intéressante sur deux lignées ($IC_{50} = 22$ et $21 \mu\text{M}$ respectivement sur A549 et DLD-1). Deuxièmement, au niveau structural, ce composé est exempt de centres chiraux facilitant ainsi sa conception. Par conséquent, le premier objectif du projet de recherche était d'élaborer une synthèse totale du diarylheptanoïde **5** illustré à la figure 3-1 en employant la réaction aldol.

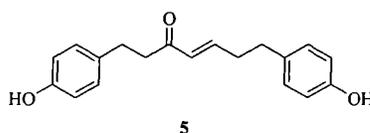
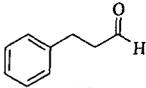
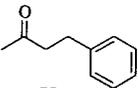
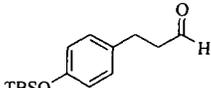
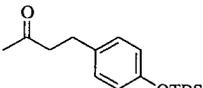
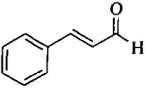
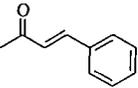
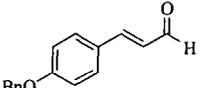
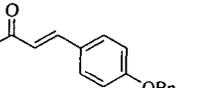


Figure 3-1 : Diarylheptanoïde récemment isolé par le laboratoire LASEVE.²²

Le second objectif est de mettre au point une réaction aldolique énantiosélective efficace pour synthétiser des analogues chiraux du composé **5**, en se rappelant qu'actuellement aucun groupe de recherche ne propose une stratégie de synthèse totale asymétrique de diarylheptanoïdes passant par la réaction aldolique énantiosélective. Cette stratégie de synthèse semble *a priori* prometteuse, car il existe plusieurs approches expérimentales versatiles dans la littérature pour effectuer une réaction aldolique énantiosélective.

Afin d'atteindre les objectifs fixés, il a été nécessaire de préparer quelques synthons avant d'entreprendre la synthèse de composé **5**. En fait, les deux dérivés propionaldéhydes **83** et **86** doivent être préparés alors que les deux cétones équivalentes **84** et **87** nécessitent seulement une protection du groupement phénol. Quant aux quatre synthons n'ayant pas de substituants sur le noyau benzénique (composés **75**, **76**, **82** et **85**) ils sont tous disponibles commercialement.

Tableau 3-1 : Synthons commerciaux et synthétiques employés pour la réaction aldolique

	produits commerciaux		produits synthétisés	
Série alcane	 82	 75	 83	 84
Série alcénique	 76	 85	 86	 87

3.2.1 Préparation des synthons saturés et insaturés

La conception des dérivés méthylcétones **84** et **87** (tableau 3-1) nécessite seulement une réaction de protection sur leur fonction phénolique respective afin d'empêcher toutes réactions secondaires. La fonction phénolique a été protégée avec le *t*-butyldiméthylsilyle (TBS) ou le benzyle (Bn) dans des conditions réactionnelles normales. Le rendement des composés **84** et **87** est respectivement de 81 et 80 % (schéma 3-14).

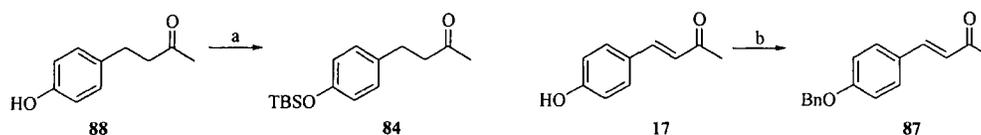


Schéma 3-14 : Réactifs et conditions réactionnelles: (a) TBSCl, imidazole, DMF, 4Å MS, t.a., 17 h, rdt: **81** %; (b) BnBr, K₂CO₃, acétone, t.a., 17 h, rdt: **80** %.

La préparation de l'aldéhyde protégé **83** est illustrée au schéma 3-15. Elle est inspirée des travaux publiés par le groupe de recherche de Poirier et *al.*¹⁹⁴ Brièvement, la préparation de l'aldéhyde protégé nécessite trois étapes réactionnelles. La première étape est la protection de la fonction phénolique du produit commercial **89** par le groupement protecteur TBS. Ainsi, le substrat de départ est protégé avec le groupement TBS. Par la suite, le composé est réduit avec l'hydruire d'aluminium de lithium (LAH) générant ainsi l'alcool **92**. Le rendement combiné pour ces deux étapes réactionnelles est de 69 %. La dernière réaction est une oxydation avec le *p*-chlorochromate de pyridinium (PCC) afin d'obtenir l'aldéhyde **83** avec un rendement de 64 %. Le rendement global de ce synthon est de 44 % et ce, en trois étapes réactionnelles. Il est important de préciser que l'aldéhyde **83** est instable, même avec un entreposage convenable. Ce composé doit donc être employé immédiatement après sa préparation.

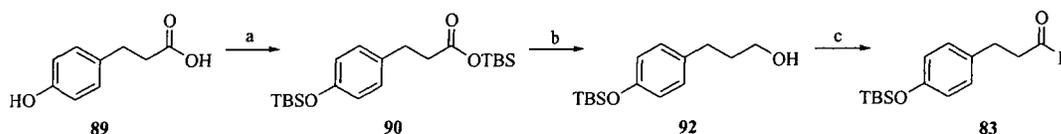


Schéma 3-15 : Réactifs et conditions réactionnelles: (a) TBSCl, imidazole, DMF, 4Å MS, t.a., 17 h, (b) LiAlH₄, THF, 4Å MS, t.a., 2 h, rdt: **69** % après deux étapes réactionnelles; (c) PCC, AcONa, DCM, 4Å MS, t.a., 2 h, rdt: **64** %. Rendement global de **44** % pour trois étapes de synthèse.

La préparation de l'aldéhyde α,β -insaturé **86** est présentée au schéma 3-16 et est inspirée d'une partie des travaux effectués dans la thèse de doctorat de Jaber.¹⁹⁵ La synthèse du synthon **86** s'effectue en quatre étapes réactionnelles. D'abord, la première étape est une réaction d'estérification en milieu acide du composé **17** en présence d'une résine échangeuse d'ion de type Dowex à reflux dans le méthanol pendant 48 heures produisant ainsi le composé **93** avec 93 % de rendement. Par la suite, la fonction phénolique est protégée avec le chlorure de benzyle en présence de K_2CO_3 et de KI pour former le composé **94** avec 70% de rendement. Ensuite, la réaction de réduction est réalisée en présence du réducteur DIBAL-H pour produire le composé **95**. Cette réaction n'est toutefois pas complète et le rendement obtenu est de 59 % alors que le rendement corrigé (avec récupération du produit de départ) est de 88 %. Finalement, la réaction d'oxydation allylique avec le MnO_2 permet d'obtenir l'aldéhyde α,β -insaturé **86** avec un rendement de 78 %. Le rendement global de cette séquence réactionnelle est de 45 %. Cet aldéhyde (tout comme le produit **83**) est également instable et doit être immédiatement employé ou bien entreposé sous argon au congélateur pour une très courte période de temps.

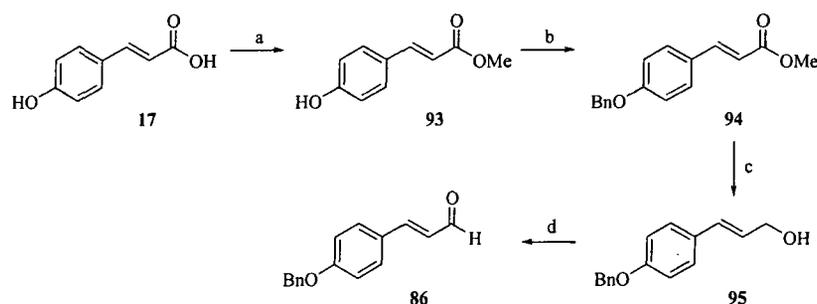


Schéma 3-16 : Réactifs et conditions réactionnelles: (a) Dowex 50WX8-200, MeOH, reflux, 48 h, rdt : 93 %; (b) BnBr, K_2CO_3 , acétone, t.a., 12 h, rdt : 70 %; (c) DIBAL-H, DCM, 4Å MS, -78 à 0 °C, 3 h, rdt : 88 % (rendement corrigé); (d) MnO_2 , DCM, t.a., 17 h, rdt : 78 %; Rendement global de 45 % pour quatre étapes de synthèse.

3.3 Réaction aldolique (aspects généraux)

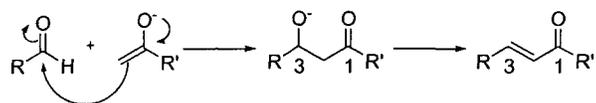


Figure 3-2 : Mécanisme général de la réaction aldolique et de la condensation.

La réaction aldol est une méthode de synthèse extrêmement utile en chimie organique. Le nom trivial aldol provient du produit de transformation de la fonction aldéhyde (ald) en fonction hydroxyle (ol). Cette réaction permet de créer une nouvelle liaison carbone-carbone constituée de deux fonctions oxygénées soit une section β -hydroxycétone. La réaction aldolique se produit lorsque l'énolate formé (espèce nucléophile) réagit avec l'aldéhyde (espèce électrophile). Par ailleurs, la condensation aldol qui est un cas particulier de la réaction aldolique est un processus qui se déroule en deux étapes distinctes à l'intérieur de la même réaction. La figure 3-2 expose le mécanisme général de ces deux réactions.

La figure 3-3 illustre les trois grandes méthodes de formation d'un énolate soit l'utilisation d'un éther d'énol silylé (Mukaiyama), d'un acide de Lewis ainsi que d'une énamine.

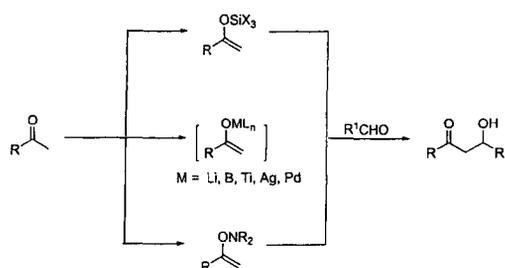


Figure 3-3 : Approches généralement utilisées pour la formation des énolates cinétiques impliqués dans la réaction aldolique.²⁰⁸

Le contrôle stéréochimique des dérivés méthylcétones est généralement plus difficile que celui des analogues éthylcétones.²⁰⁶ L'absence de substituants sur l'énolate permet la formation de plusieurs états de transition qui compromettent la sélectivité de la réaction. De nombreuses stratégies ont été développées pour exercer un contrôle stéréochimique tel que l'emploi : 1) d'un acide de Lewis chiral, 2) d'un intermédiaire d'énolate métallique, 3) d'une addition aldolique directe et 4) d'une base de Lewis chirale.²⁰⁸

La réaction aldol possède de nombreux avantages notamment au niveau de l'économie d'atome. Cependant, cette réaction peut produire une multitude de réactions indésirables telles que l'homocouplage, la condensation aldol, la réaction de Tischenko et parfois même causer de la polymérisation,²⁰⁴ sans compter des problèmes inhérents de stéréosélectivités.

Les réactions d'aldolisation croisées

Les réactions d'aldolisation croisées fonctionnent généralement bien lorsque deux conditions fondamentales sont respectées : d'une part, il faut une molécule énoisable à un seul endroit et d'autre part, le partenaire réactionnel doit être plus électrophile que le partenaire énoisable.²³ Les composés **96** et **97** présentés à la figure 3-4 respectent ces deux règles.

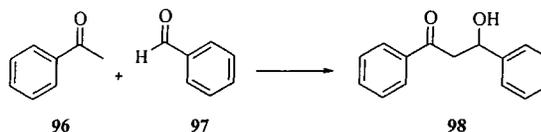


Figure 3-4 : Exemple de réactions aldoliques croisées simples.

3.3.1.1 Réactions d'aldolisation des cétones dissymétriques

Les cas de réactions aldoliques les plus simples font intervenir des dérivés de cétones dissymétriques qui ont seulement un site énoisable. La figure 3-5 illustre quelques exemples de cétones dissymétriques **96**, **99** et **100** fréquemment rencontrés dans la littérature scientifique.

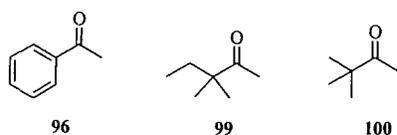


Figure 3-5 : Cétones dissymétriques énolesables communes.

Par contre, lorsqu'il y a des protons de part et d'autre du carbonyle, il faut prendre des précautions particulières pour générer le bon énolate soit l'énolate cinétique ou l'énolate thermodynamique (voir figure 3-6). Dans le cadre du projet actuel, la cétone saturée **A** est asymétrique et elle possède deux sites énolesables. L'énolate cinétique **B** est dans notre cas le nucléophile ciblé. Le contrôle des conditions expérimentales propices à la formation de l'énolate cinétique doit être absolument respecté. La base employée doit être encombrée, la réaction doit se dérouler à basse température et sur un court laps de temps. Il est important de réduire la présence de l'énolate thermodynamique **C** dans le milieu réactionnel afin d'éviter la formation de produits secondaires indésirables.

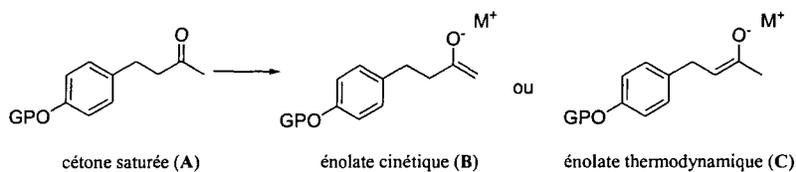


Figure 3-6 : Formation de l'énolate cinétique **B** et thermodynamique **C**.

La première voie de synthèse explorée dans ce projet comporte un nombre minimal d'étapes de synthèse. Toutefois, cette approche est plus risquée, car les deux synthons soit l'aldéhyde **83** et la cétone **84** sont énolesables aux deux endroits.

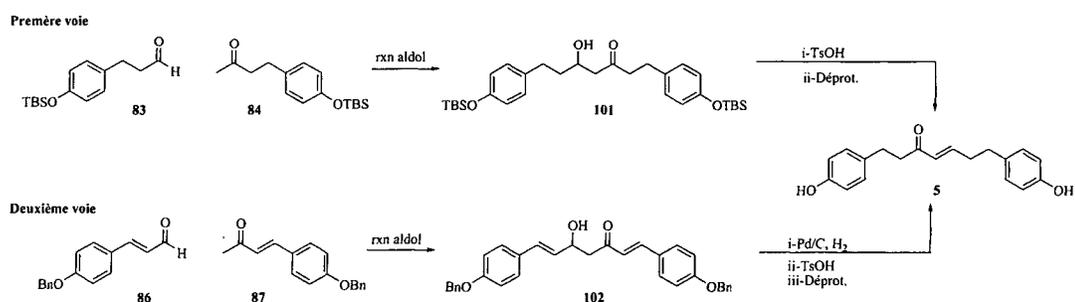


Figure 3-7 : Stratégies proposées pour la synthèse du diarylheptanoïde 5.

Pour pallier aux problèmes des synthons énoles à plusieurs endroits, une alternative a été prévue. La préparation des synthons aldéhyde **86** et cétone **87** α,β -insaturée a été envisagée, car ces synthons sont énoles à un seul endroit (deuxième voie de la figure 3-7). La présence de la liaison double permet ainsi de moduler l'énolesation à l'endroit voulu. La réaction aldol devrait fonctionner plus aisément avec ce type de synthons. Néanmoins, cette stratégie alternative est plus longue, car elle peut nécessiter jusqu'à deux étapes supplémentaires.

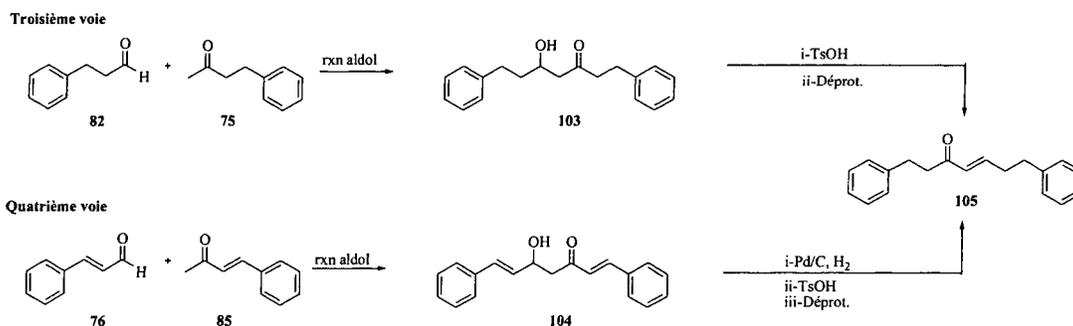


Figure 3-8 : Deux autres approches alternatives proposées pour la synthèse totale de diarylheptanoïdes linéaires non-phénoliques.

De plus, deux autres voies complémentaires (figure 3-8) ont été prévues en utilisant cette fois-ci des synthons non substitués sur le noyau aromatique. Cette approche offre trois avantages : 1) l'aldolisation peut être effectuée à partir de synthons commerciaux, 2) il est possible de voir l'impact des substituants phénoliques en position *para* du noyau aromatique par rapport au noyau benzénique, notamment sur le rendement de la réaction et 3) il va être possible d'évaluer l'influence de la présence ou de l'absence de substituants sur l'activité biologique.

Trois approches directes ont été retenues pour effectuer la réaction aldol soit celle des organolithiens (LDA et LiHMDS), organoborane (DIP-ChlorideTM) et organozincique (ligand Trost). De plus, une approche indirecte (phosphoramidate) a été considérée. De ces quatre stratégies, la méthode avec les organolithiens ne procure aucun contrôle de chiralité comparativement aux trois autres méthodes.

3.3.1.1.1 Organolithien

Lorsque l'on veut préparer un énolate de lithium de façon régiosélective à partir d'une cétone asymétrique, le choix du réactif et des conditions expérimentales est très important. La base encombrée va majoritairement déprotoner le proton cinétique en position α du carbonyle de manière régiospécifiques. Deux facteurs importants gouvernent la formation de l'énolate soit la nature stérique et électronique de la base.¹⁹⁶ Les énolates de lithium sont généralement préparés à basse température (-78 °C) dans le THF anhydre en présence d'un amidure de lithium encombré tel que le diisopropylamine de lithium (LDA), l'hexaméthylsilane de lithium (LHMDS) et le tétraméthylpipéridide

de lithium (LTMP). Ces trois réactifs sont disponibles commercialement, ou ils peuvent être générés *in situ* avec du *n*-BuLi ou du *t*-BuLi afin de préparer l'amidure de lithium correspondant.

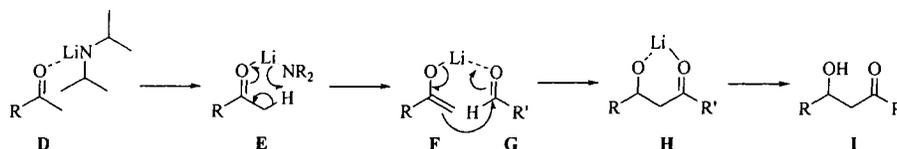


Figure 3-9 : Mécanisme proposé de la formation d'un énolate de lithium en présence de la base LDA.²¹⁴

Le mécanisme réactionnel plausible est exposé à la figure 3-9. Brièvement, la formation de l'énolate **F** débute par la formation de la liaison Li-O avant que le proton en α du carbonyle soit arraché par l'amidure. Lors de l'ajout de l'aldéhyde **G**, ce dernier se complexifie avec l'atome de lithium ce qui permet à la réaction d'aldolisation de se produire grâce à un mécanisme intermoléculaire concerté. Cet état de transition cyclique à six membres génère un alcoolate de lithium comme intermédiaire et l'étape finale consiste à effectuer un traitement aqueux afin de produire le composé aldol correspondant **I**.

3.3.1.1.2 Organoborane

Le groupe de Brown¹⁹⁹ a rapporté une réaction aldolique énantiosélective avec le réactif diisopinocampheylchloroborane (DIP-ChlorideTM).

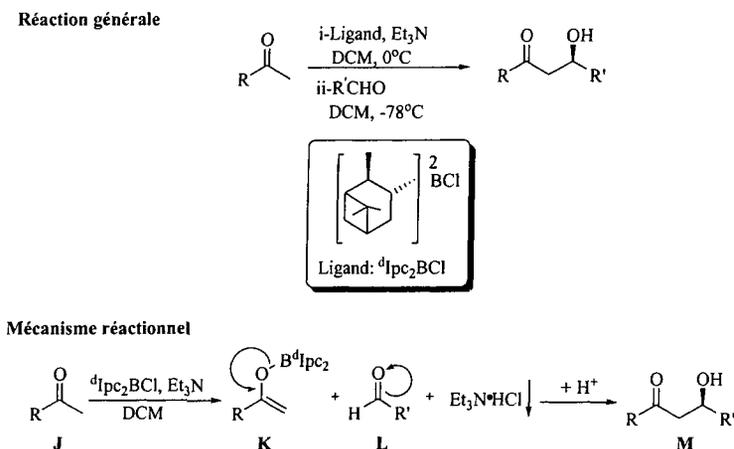


Figure 3-10 : Réaction aldolique de Brown avec son mécanisme réactionnel plausible.²¹⁸

La figure 3-10 montre la réaction générale ainsi que le mécanisme réactionnel plausible. La réaction débute par la formation de l'intermédiaire **K**. Cet intermédiaire se couple ensuite avec l'aldéhyde afin de former le produit aldolique escomptée **M**. Le groupe de Brown indique que l'énantiosélectivité de cette approche peut être causée par l'environnement stérique de la cétone et de l'aldéhyde.

3.3.1.1.3 Organozincique

Les réactions aldoliques asymétriques par voie directe ont besoin de catalyseur chiraux. Ceux-ci sont ajoutés aux réactions pour pallier aux problèmes de chimiosélectivité et régiosélectivité. Le groupe de recherche de Trost²⁰⁰ propose une nouvelle réaction aldolique asymétrique directe qui fait intervenir un nouveau ligand catalytique qui est disponible commercialement (figure 3-11), mais qui peut également être synthétisé en quatre étapes à partir du *p*-cresol.²⁰¹

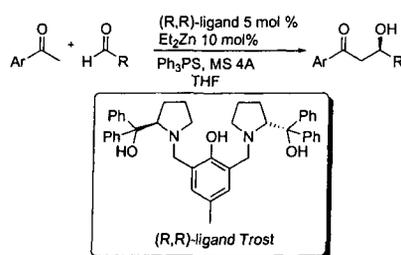


Figure 3-11 : Réaction aldolique de Trost.

La figure 3-12 montre le cycle catalytique plausible de la réaction aldol avec le ligand Trost. Le positionnement des fonctions alcools sur le dessus du ligand est important, car cette forme de couronne d'alcools sert à complexer correctement les deux atomes de zinc au ligand. Ensuite, le dérivé cétonique se lie à un atome de zinc puis l'aldéhyde se greffe au deuxième atome de zinc. Conséquemment, il se forme un produit chiral lors de la réaction aldol.

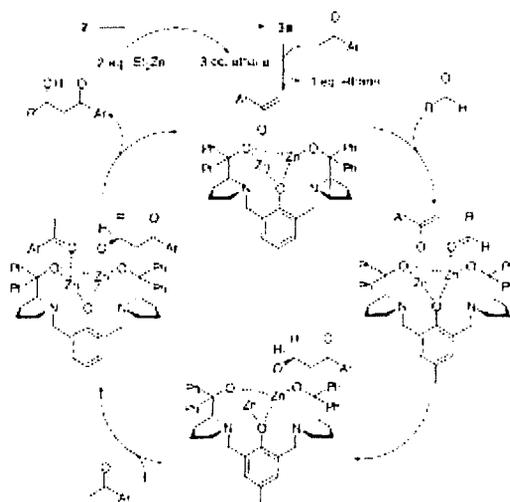


Figure 3-12 : Cycle catalytique proposé de la réaction aldolique asymétrique avec le ligand Trost.²⁰⁰

3.3.1.1.4 Phosphoramidate

Le groupe de recherche de Denmark²⁰⁵ a développé une réaction aldolique par voie indirecte telle que représentée à la figure 3-13.

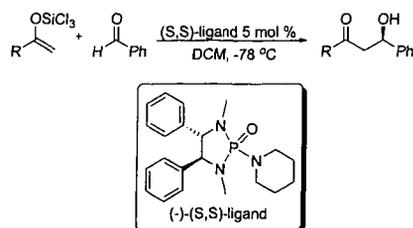


Figure 3-13 : Réaction aldolique de Denmark.

Cette approche permet de coupler stéréosélectivement de nombreux dérivés trichlorosilylés d'énolate de méthyle avec plusieurs dérivés d'aldéhydes en présence en quantité catalytique d'une base de Lewis de type phosphoramidate chirale. Cette méthode est très versatile, car elle permet de coupler différents types d'aldéhydes comme les aromatiques, les oléfiniques et les aliphatiques. Cette réaction s'effectue habituellement

de très bons rendements et avec de bons excès énantiomériques (*ee*). Un fait important à mentionner est que selon les études de Hammett, la nature électronique des synthons module le phénomène d'énantiosélectivité.²⁰³ L'inconvénient majeur de cette approche est que le ligand n'est pas disponible commercialement et qu'il doit être synthétisé. La figure 3-14 montre le cycle catalytique simplifié de cette réaction aldolique.

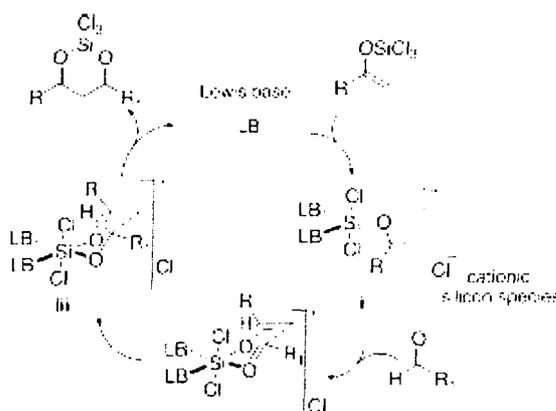
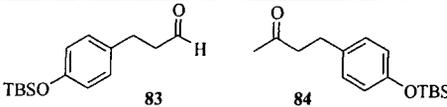
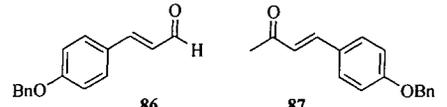
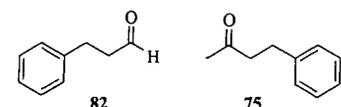
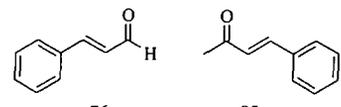


Figure 3-14 : Cycle catalytique plausible à l'aide d'un ligand phosphoramidate chiral comme base de Lewis.²⁰⁷

Cette procédure doit passer par un énolate de méthyle trichlorosilylé et les travaux de Denmark²⁰² décrivent deux méthodes pour générer l'énolate trichlorosilylé. Cet intermédiaire est beaucoup plus réactif que les éthers d'énol silylés de la réaction de Mukayama conventionnelle.²⁰²

3.3.2 Résultats expérimentaux pour les réactions aldoliques tentées

Tableau 3-2 : Rendements observés dans différentes conditions.

#	Synthons	Résultats des méthodes aldoliques tentées			
		LDA	LHMDS	DIP-chloride TM	Ligand Trost
1	 83 84	non	non	non	non
2	 86 87	non	NT	non	non
3	 82 75	non	non	non	non
4	 76 85	non	NT	non	non

Légende: Non : la réaction n'a pas fonctionné ; NT : la réaction n'a pas été tentée dans ces conditions.

Le tableau 3-2 résume tous les essais tentés sur les synthons ciblés dans ce projet. Plusieurs réactions d'aldolisation ont été tentées, mais aucune d'entre-elles n'a fonctionné. Les RMN-¹H de chaque mélange réactionnel ont été effectués avant de conclure que la réaction n'a pas fonctionné. Dans quelques cas, une analyse plus fine par RMN-¹H a été entreprise sur les nouveaux composés formés au cours d'une réaction.

Plusieurs modifications effectuées aux procédures expérimentales ont été inspirées des recommandations provenant de deux livres: «Purification of laboratory

chemicals»¹⁹⁷ et «Advanced practical organic chemistry»¹⁹⁸. Des précautions supplémentaires ont été apportées aux procédures originales afin de trouver des conditions réactionnelles plus optimales. Toutes les réactions ont été réalisées sous des conditions anhydres et inertes les plus rigoureuses possibles. Un point important à souligner, les procédures publiées n'ont pas été validées dans ce travail. Ceci aurait permis de savoir d'emblée si la procédure décrite fonctionne bien et pouvait être reproduite par un autre expérimentateur.

Lorsque les bases LDA et LiHMDS ont été générées *in situ* en présence du *n*-BuLi, ce dernier a été préalablement dosé. Par la suite, le LDA et le LiHMDS ont été achetés et les réactions aldoliques ont été tentées une seconde fois. Tous les synthons et les ligands commerciaux ont été repurifiés par chromatographie sur gel de silice et tous les solvants réactionnels ont été distillés.

La pureté de tous les substrats de départ a été soigneusement vérifiée préalablement par les techniques suivantes : CCM, RMN, GC-MS et HPLC-MS. Les deux aldéhydes commerciaux ont été fraîchement distillés ou purifiés par chromatographie la journée auparavant et ils ont tous été entreposés sous argon. Pour éliminer les erreurs d'expérimentations, toutes les réactions ont été refaites au moins trois fois. Un changement d'expérimentateur a même été fait pour valider ces résultats.

3.3.2.1 Synthèse du ligand de Denmark

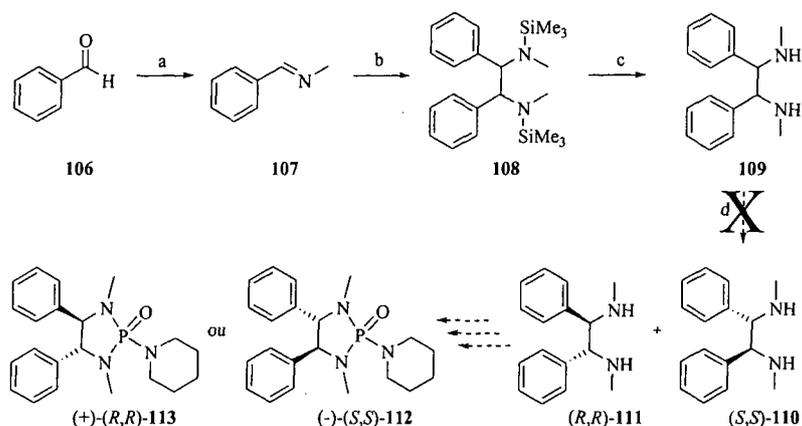


Schéma 3-17 : Synthèse du ligand de Denmark²¹⁰ : Réactifs et conditions réactionnelles: (a) Méthylamine (40 % w/w), t.a., 17 h, rdt : 65 % ; (b) TMSCl, Zn, 1,2-dibromoéthane, ACN, NH₄OH/NH₄Cl (aq), reflux à 0 °C à t.a., 6 h; (c) Li, isoprène, THF, < 40°C à 0°C, 3 h, rdt : 21 % (pour deux étapes), (d) acide L-(+)-tartarique, éthanol, reflux à t.a., 17 h, **pas de réaction**.

À la fin de ce projet, la méthode de Denmark a été considérée et explorée partiellement (schéma 3-17). La difficulté majeure de cette approche réside dans la préparation de ces deux ligands chiraux et ce, en six étapes réactionnelles.²¹⁰ Deux essais ont été effectués pour préparer ces deux ligands. Malheureusement, elles ont été infructueuses.

3.4 Alternatives au projet

La revue de la littérature réalisée en chimie de synthèse ouvre la porte à plusieurs pistes de solutions envisageables afin de résoudre les problèmes rencontrés durant ce projet de recherche. Trois réactions alternatives sont proposées afin de concevoir un premier diarylheptanoïde linéaire : 1) une réaction aldolique achirales directe, 2) une réaction aldolique chirale, et 3) une réaction aldolique directe énantiosélective.

3.4.1 Réaction aldolique directe (Jeong)

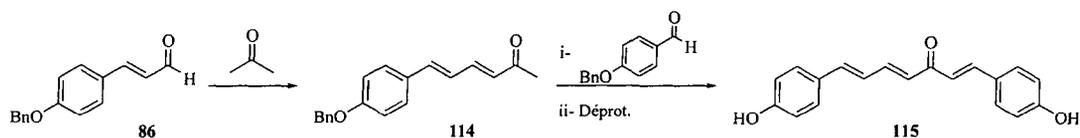


Schéma 3-18 : Méthode de Jeong.

La première alternative est tirée des travaux de Jeong¹⁵⁷ et pourrait s'avérer une approche intéressante en synthèse de diarylheptanoïdes linéaires achiraux (schéma 3-18). Ces auteurs emploient une approche de synthèse simple et efficace pour générer le diarylheptanoïde linéaire **115** en deux étapes réactionnelles à partir d'un synthon préparé au cours de ce projet de recherche, soit l'aldéhyde α,β -insaturé **86**. Ces étapes sont des condensations aldoliques successives simples faisant intervenir comme synthons commerciaux, l'acétone et un dérivé benzaldéhyde monosubstitué.

3.4.2 Réaction aldolique indirecte (Mukaiyama et Denmark)

La seconde solution provient de groupe de Denmark, ce groupe de recherche a synthétisé des molécules quasi-similaires à celles de ce projet de recherche.^{204,205} Cette méthode qui utilise le trichlorure d'énol silylé (**117**) devrait être tentée préférentiellement, car cette méthode pourrait potentiellement générer les premiers diarylheptanoïdes linéaires achiraux (schéma 3-19).

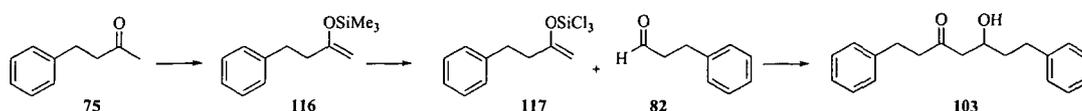


Schéma 3-19 : Méthode mixte de Mukayama et Denmark.

D'abord, le composé d'énol silylé **116** doit être préparé généralement à l'aide du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) en présence de LDA à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{196,206,211} Par la suite, ce dernier réagit avec le tétrachlorure de silicium (SiCl_4) et l'acétate de mercure ($\text{Hg}(\text{AcO})_2$) ou l'acétate de palladium ($\text{Pd}(\text{AcO})_2$) dans le DCM pour former le trichlorure d'énol silylé **117**.²⁰⁹ Celui-ci est finalement mis en présence de l'aldéhyde **82** afin de produire le mélange racémique de diarylheptanoïdes **103**.

3.4.3 Réaction aldolique énantiosélective directe (Shibasaki)

Le groupe de recherche de Shibasaki²¹⁷ a développé récemment un catalyseur chiral multifonctionnel nommé (*R*) ou (*S*)-LLB afin de promouvoir la réaction aldolique asymétrique par voie directe (figure 3-15).

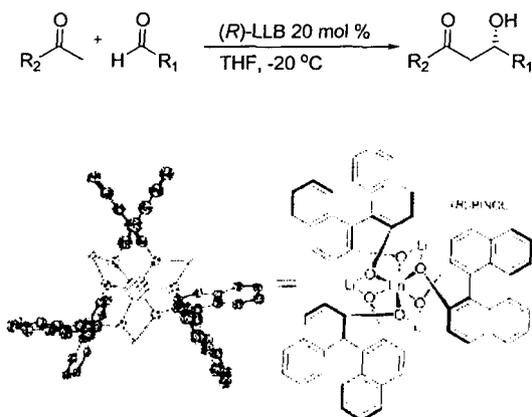


Figure 3-15 : Structure du ligand: LnLi₃tris((*R*)-binaphthoxide) (*R*)-LLB.²¹⁶

Ce ligand est un complexe hétérobimétallique de lithium et de lanthane. La synthèse de ce ligand se réalise en deux étapes à partir de trois réactifs commerciaux: le (*R*) ou (*S*)-BINOL, le La(*O-i-Pr*)₃ et le *n*-BuLi.²¹⁶

Quatrième chapitre : Partie expérimentale

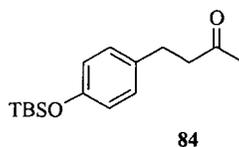
4.1 Réactifs commerciaux et les appareils d'analyse

Les produits chimiques, achetés chez Sigma-Aldrich Co. ou Alfa Aesar Co., ont été utilisés tels que reçus. Les solvants usuels ont été obtenus par la compagnie VWR International Co. et ils ont été utilisés tels que reçus. Toutefois, quelques solvants ont été soumis à des agents séchants et purifiés par distillation simple en atmosphère inerte d'argon afin qu'ils soient anhydres. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) a été distillé en présence d'hydruure de calcium (CaH_2) sous atmosphère d'argon, le tétrahydrofuranne (THF) a été distillé avec du sodium métallique et de la benzophénone sous atmosphère d'argon, le méthanol (MeOH) a été distillé sur CaH_2 sous atmosphère d'argon, l'acétone a été distillé sur du tamis moléculaire 4Å sous atmosphère d'argon. La résine échangeuse de protons DOWEX 50WX8-200 a préalablement été mise sous vide pendant 48 heures, suivie d'un chauffage à l'étuve pendant deux heures additionnelles à 110 °C. La celite 521AW a été préalablement nettoyée au MeOH et DCM avant son usage. Toutes les réactions anhydres et sensibles à l'air ont été faites dans un montage chauffé à la flamme et gardé sous pression positive d'argon. Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été faites avec des plaques enduites de gel de silice 60 F254, 0,25 mm (Silicycle, Québec, Canada). Les composés ont été révélés en utilisant une solution d'acide sulfurique avec de l'heptamolybdate d'ammonium tétrahydrate (10 g/100 mL de H_2SO_4 + 900 mL de H_2O) ou avec une lumière UV à une longueur d'onde de 254 nm et/ou 365 nm. Les colonnes pour la chromatographie ont été réalisées avec du gel de

silice 230-400 mesh R12030B (Silicycle, Québec, Canada). Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été obtenus avec un spectromètre Bruker Avance à 400 MHz (^1H) et 100 MHz (^{13}C), équipé d'une sonde QNP 5 mm. L'élucidation des structures chimiques est basée sur les expériences RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HSQC et DEPT-135. Les signaux sont rapportés sous la forme de m (multiplet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), br s (broad singlet) et les constantes de couplage (J) sont rapportées en hertz (Hz). Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm (δ) en référence au pic de solvant résiduel. Les signaux RMN des fonctions OH labiles n'ont pas été listés. Les masses moléculaires des composés synthétisés n'ont pas été mesurées à haute résolution et donc, ne sont pas rapportées ici.

4.2 Procédures expérimentales

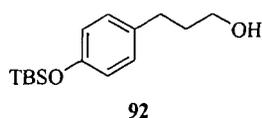
4.2.1 4-(*p*-*t*-butyldimethylsilyloxyphenyl)-butan-2-one (84)



Dans un ballon de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argon, on ajoute le tamis moléculaire (4Å) ainsi que l'agitateur magnétique. Par la suite, on ajoute successivement les réactifs suivants en une portion : le 4-(4-hydroxyphenyl)butan-2-one (2,00 g, 12,42 mmol), l'imidazole (5,13 g, 74,57 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (4,83 g, 31,07 mmol). On ajoute alors le DMF anhydre (50 mL), on refait une purge vide/argon (3 fois) et on laisse la réaction à température ambiante

pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est dilué dans une ampoule à extraction en ajoutant 60 mL d'acétate d'éthyle (AcOEt) et 100 mL d'eau déminéralisée. On extrait deux fois la phase aqueuse avec l'AcOEt (2 X 60 mL), on réunit les phases organiques et on lave avec de l'eau déminéralisée (6 X 100 mL). La phase organique est séchée avec du Na₂SO₄, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice dans l'hexanes/AcOEt (9:1) comme éluant. La masse obtenue après purification est de 1,34 g, soit 81 % de rendement, sous forme d'un solide blanc. RMN ¹H (CDCl₃ + TMS 0,03 % (v/v)) : 7,02 (d, 2H *J* = 8,5 Hz), 6,74 (d, 2H *J* = 8,5 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,71 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,12 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,18 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃ + TMS 0,03 % (v/v)) : 208,2, 153,9, 133,6, 129,1, 120,0, 45,4, 30,1, 29,0, 25,7, 18,2, -4,4.

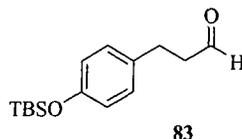
4.2.2 3-(*p*-*t*-butyldimethylsilyloxyphenyl)-propan-1-ol (92)



Partie A : Dans un ballon de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argon, on ajoute le tamis moléculaire (4Å) ainsi que l'agitateur magnétique. Par la suite, on ajoute les réactifs suivants en une portion : l'acide 4-(4-hydroxyphenyl)propanoïque (2,00 g, 12,6 mmol), l'imidazole, (8,67 g, 126 mmol) et le TBDMSCl (9,98 g, 63,1 mmol). On ajoute alors le DMF anhydre (50 mL), on refait une purge vide/argon (3 fois) et on laisse la réaction à température ambiante pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est dilué dans une ampoule à extraction en ajoutant 60 mL d'acétate d'éthyle (AcOEt) et 100

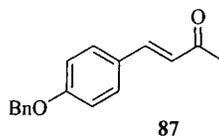
mL d'eau déminéralisée. On extrait deux fois la phase aqueuse avec l'AcOEt (2 X 60 mL), on réunit les phases organiques et on lave avec de l'eau déminéralisée (6 X 100 mL). La phase organique résultante est séchée avec du Na₂SO₄ anhydre, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. **Partie B** : Dans un ballon de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argon, on ajoute le tamis moléculaire (4Å) ainsi que l'agitateur magnétique et le solide brut contenant majoritairement le 3-(4-t-butyltrimethylsilyloxyphenyl)-1-propanoxy-*t*-butyltrimethylsilyl ether (**62**) (1,73 g, 4,38 mmol). Ensuite, on refait une purge vide/argon (3 fois) et on ajoute le THF anhydre (100 mL). Le ballon réactionnel est alors mis dans un bain d'eau et de glace. Par la suite, le LiAlH₄ (0,35 g, 8,77 mmol) est ajouté doucement par petites portions. On laisse le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante durant 3 heures et la solution est ensuite neutralisée en ajoutant tranquillement de l'eau déminéralisée (~ 1 mL), suivi d'une solution de NaOH 10% (~ 1 mL). Un précipité blanc se forme alors et le solide est filtré une première fois sous pression réduite. Le filtrat est séché avec le MgSO₄ anhydre, puis le sel inorganique solide est filtré une seconde fois. Finalement, les phases organiques sont combinées et évaporées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice dans l'hexanes/AcOEt (85:15) comme éluant pour donner 0,80 g du composé **63** (69 % de rendement) sous forme d'une huile incolore. RMN ¹H (CDCl₃ + TMS 0,03 % (v/v)) : 7,09 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,80 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 3,69 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,68 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 1,90 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃ + TMS 0,03 % (v/v)) : 153,6, 134,4, 129,1, 119,8, 62,1, 34,4, 31,1, 28,9, 25,6, 18,1, -4,9.

4.2.3 3-(*p*-*t*-butyldimethylsilyloxyphenyl)-propanal (**83**)



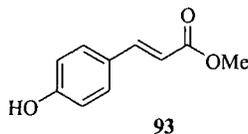
Dans un ballon de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argon, on ajoute le tamis moléculaire (4Å), l'agitateur magnétique et le composé **63** (0,875 g, 3,28 mmol). Ensuite, on refait une purge vide/argon (3 fois) et le DCM anhydre (30 mL) est ajouté. Les autres réactifs sont ajoutés successivement, soit l'acétate de sodium (0,082 g, 0,985 mmol) et le pyridinium chlorochromate (PCC) (1,08 g, 4,93 mmol) par petites portions. On refait alors une purge vide/argon (3 fois). On laisse évoluer la réaction sous agitation constante à température ambiante pendant 3 heures. Lorsque la réaction est complète, une filtration sur gel de silice est effectuée avec l'hexanes/AcOEt (7:3) comme l'éluant. Après évaporation des solvants organiques, le composé **64** (0,56 g) est obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 64 %. Cet aldéhyde doit être entreposé sous argon et conservé dans un dessiccateur à -20 °C. Malgré ces précautions, ce produit se dégrade rapidement au fil du temps. RMN ¹H (CDCl₃ + TMS 0,03 % (v/v)) : 9,81 (t, 1H, *J* = 1,6 Hz), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,79 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,93 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃ + TMS 0,03 % (v/v)) : 201,8, 153,9, 132,8, 129,1, 120,0, 45,4, 27,3, 25,6, 18,1, -4,5.

4.2.4 4-benzyloxybenzylideneacetone (87)



Dans un ballon de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argo, muni d'un agitateur magnétique et équipé d'un condensateur, on ajoute le 4-hydroxybenzylideneacetone (**59**) (2,00 g, 12,71 mmol) puis, l'acétonitrile (24 mL). Une fois le solide dissout, les autres réactifs inorganiques sont additionnés soit le K_2CO_3 , (3,55 g, 25,43 mmol), le KI (0,11 g, 0,64 mmol) ainsi que du tamis moléculaire (MS 4Å, 4 g). Finalement, le chlorure de benzyle (2,22 mL, 19,07 mmol) est ajouté tranquillement. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures. Lorsque la réaction est complète, les solides sont rincés et filtrés sur la celite 521AW avec du DCM. Les solvants organiques sont évaporés sous pression réduite et le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice dans le DCM comme éluant. La masse du *E*-(4-benzyloxy)-but-3-en-2-one (**60**) obtenue est de 2,57 g pour un rendement 80% sous la forme d'un solide blanc. RMN 1H ($CDCl_3$ + TMS 0,03 % (v/v)) : 7,49-7,35 (m, 8H), 6,99 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 5,11 (s, 2H), 2,37 (s, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$ + TMS 0,03 % (v/v)) : 196,6, 160,9, 143,3, 136,5, 130,1, 128,8, 128,3, 127,6, 127,4, 125,3, 115,5, 70,2, 27,6.

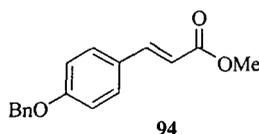
4.2.5 *E*-3-(4-hydroxy)cinnamate de méthyle (93)



Dans un ballon réactionnel de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argon, muni d'un agitateur et équipé d'un condensateur sont ajoutés l'acide *E*-3-(4-hydroxy)cinnamique (**63**) (2,00 g 11,9 mmol) ainsi que la résine acide DOWEX 50WX8-200 (0,50 g), et ce, en une portion. Ensuite, on refait une purge vide/argon (3 fois), le méthanol anhydre (20 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est porté à reflux. Le mélange réactionnel adopte une coloration brune-orange et la réaction est chauffée à reflux pendant 48 heures. Lorsque la réaction est terminée, la température du milieu réactionnel est refroidie à la température ambiante et le mélange réactionnel est filtré sur la celite 521AW et rincé au MeOH. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit brut est séché sous vide. Une fois l'échantillon exempt de méthanol, le solide est dissout dans 100 mL d'acétate d'éthyle et une extraction liquide-liquide est effectuée avec une solution saturée en NaHCO₃ (3 X 20 mL). La phase organique est lavée une autre fois avec 20 mL d'une solution saturée en NaCl et la phase organique est séchée au MgSO₄ anhydre, puis filtrée et évaporée sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclairée sur gel de silice utilisant un mélange DCM/MeOH (96:4) comme éluant. La masse récoltée du *E*-3-(4-hydroxy)cinnamate de méthyle (**66**) est de 2,02 g avec un rendement de 93 %. L'apparence du composé isolé est un solide blanc. RMN ¹H (CDCl₃ + TMS 0,03 % (v/v)) : 7,64 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 7,45-7,43 (m,

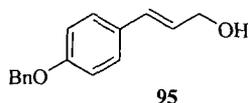
2H), 6,96-6,94 (m, 2H), 6,31 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 5,10 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ 0,03 % (v/v)) : 168,1, 157,5, 144,4, 129,9, 126,9, 115,7, 115,2, 51,6.

4.2.6 *E*-3-(4-benzyloxy)cinnamate de méthyle (**94**)



Dans un ballon de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argon, muni d'un agitateur et équipé d'un condensateur est ajouté le *E*-3-(4-hydroxy)cinnamate de méthyle (**64**) (1,56 g, 8,7 mmol) suivi de l'acétone anhydre (40 mL). Après dissolution du solide, on ajoute en une portion le K_2CO_3 (2,42 g, 17,3 mmol) et le BnCl (1,50 mL, 9,5 mmol) au mélange réactionnel. La réaction est chauffée à reflux pendant 18 heures. Lorsque la réaction est complète par CCM, on additionne 50 mL d'acétone au mélange réactionnel, on filtre sur la celite 521AW et on rince à l'acétone. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange DCM/MeOH (96:4) comme éluant. La masse récoltée du *E*-3-(4-benzyloxy)cinnamate de méthyle (**65**) est de 1,62 avec un rendement de 70 %. L'apparence du composé isolé est un solide blanc. RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ 0,03 % (v/v)) : 7,65 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,45-7,27 (m, 7H), 6,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,31 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 5,10 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ 0,03 % (v/v)) : 167,7, 160,4, 144,4, 136,4, 129,6, 128,6, 128,1, 127,2 (2x), 115,3, 115,1, 70,0, 51,5.

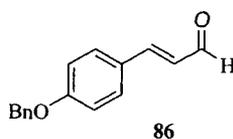
4.2.7 *E*-3-(4-benzyloxy)cinnam-1-ol (**95**)



Dans un ballon de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argon, muni d'un agitateur magnétique, on ajoute le *E*-3-(4-benzyloxy)cinnamate de méthyle (**67**) (1,50 g, 5,31 mmol) ainsi que 2 g de tamis moléculaire (4Å). Ensuite, on refait une purge vide/argon (3 fois) et le DCM anhydre (70 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Après la dissolution du produit, le milieu réactionnel est refroidi dans un bain d'acétone et de glace carbonique à -78 °C. Après 15 minutes, on ajoute sur 5 minutes le DIBAL-H (11.68 mL, 11.68 mmol). Après 2 heures, le bain à -78 °C est remplacé par un bain d'eau et de glace. La température du mélange réactionnel est maintenue à 0 °C pendant 3 heures supplémentaires. Lors de la première heure à cette température, la coloration du mélange réactionnel devient jaune-vert. Lorsque la réaction est complète, le mélange réactionnel est neutralisé à 0 °C en injectant tranquillement d'une solution saturée de sodium tartrate dihydrate (10 mL). Il se forme alors une sorte de gel difficile à agiter. Par la suite, le mélange réactionnel est transféré dans une ampoule à extraction et 75 mL de DCM sont ajoutés au mélange ainsi que de l'eau déminéralisée (125 mL). La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 X 50 mL) et les phases organiques sont combinées. La phase organique résultante est lavée avec une solution saturée en NaCl (2 x 50 mL). La phase organique est séchée au MgSO₄ anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange DCM/MeOH (995:5) comme éluant. La masse obtenue du produit *E*-3-(4-

benzyloxy)cinnamyl-ol (**68**) est de 0,75 g. Le rendement de la réaction est de 56 %, cependant le produit de départ n'a pas complètement réagi. Ce dernier étant récupéré le rendement corrigé est de 88 %. L'apparence du composé isolé est un solide blanc. RMN ^1H (CDCl_3 + TMS 0,03 % (v/v)) : 7,43-7,32 (m, 7H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 6,24 (dt, 1H, $J = 16,0, 3,0$ Hz), 5,07 (s, 2H); 4,30 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3 + TMS 0,03 % (v/v)) : 155,5, 136,9, 130,9, 129,6, 128,6, 128,0, 127,7, 127,5, 126,4, 114,9, 70,0, 63,9.

4.2.8 *E*-3-(4-benzyloxy)cinnam-1-al (**86**)



Dans un ballon de 100 mL est séché et gardé sous atmosphère d'argon, muni d'un agitateur est ajouté le *E*-3-(4-benzyloxy)cinnamalcool (**68**) (0,45 g, 1,8 mmol) et le DCM anhydre (20 mL). Une fois le solide solubilisé, le MnO_2 (1,82 g, 17,8 mmol) est ajouté en une portion dans le mélange réactionnel qui devient totalement noir lors de l'ajout de l'oxydant. La réaction est agitée pendant 18 heures sous un jet d'argon constant. Le solide noir est alors filtré sur la celite 521AW et rincé au DCM. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice dans l'hexanes/AcOEt (4:1) comme éluant. La masse récoltée du 4-benzyloxy-cinnamaldehyde (**56**) est de 0,330 g avec un rendement de 78 %. L'apparence du produit ciblé est un solide blanc-jaune. Remarques: le produit doit être immédiatement purifié après filtration, car il se dégrade rapidement. Il doit être entreposé sous atmosphère d'argon, recouvert de paraffine et enveloppé dans un papier d'aluminium dans un dessiccateur à -20 °C. Malgré ces précautions, le produit est

presque totalement dégradé au bout d'un mois. RMN ^1H (CDCl_3 + TMS 0,03 % (v/v)) : 9,65 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,53 (d, 2H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,02 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H, $J = 15,8, 7,8$ Hz), 5,12 (s, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 + TMS 0,03 % (v/v)) : 193,7, 161,2, 152,6, 136,1, 130,3, 128,6, 128,2, 127,4, 126,9, 126,5, 115,3, 70,1.

Cinquième chapitre : Conclusion et perspectives

Les diarylheptanoïdes sont une famille de produits naturels qui possèdent plusieurs activités biologiques intéressantes, notamment cytotoxique et anti-inflammatoire. Dans des travaux précédents, les chercheurs du Laboratoire LASEVE ont isolé et identifié plusieurs diarylheptanoïdes à partir de l'écorce interne du bouleau blanc. Parmi ceux-ci, quatre ont montré une activité cytotoxique sur deux lignées cellulaires cancéreuses. L'objectif de ce projet de maîtrise consistait à développer une méthode pour synthétiser un diarylheptanoïde linéaire ayant des propriétés cytotoxiques. La synthèse totale achirale et chirale de plusieurs diarylheptanoïdes a été réalisée par plusieurs groupes de recherches. L'une des approches les plus employées pour la synthèse de cette famille de produits naturels est la réaction d'aldolisation. La préparation de plusieurs synthons aldéhydes et cétones ont été réalisés avec succès. Malheureusement, le couplage des réactifs par la réaction d'aldolisation n'a pas permis d'obtenir les composés attendus

Dans ces travaux de maîtrise, la stratégie de synthèse totale convergente initialement proposée n'a pas permis de concevoir un diarylheptanoïde linéaire. Le problème majeur est lié à la réaction aldolique qui n'a pas fonctionné, et ce, malgré diverses approches et conditions réactionnelles. Par conséquent, les deux principaux objectifs fixés dans ce mémoire n'ont pas été atteints : soit d'élaborer une première synthèse totale du diarylheptanoïde ciblé avec les méthodes synthétiques standards telles que la réaction aldol et de développer une méthode aldolique énantiosélective efficace pour débiter la synthèse d'analogues chiraux.

Pour pallier aux problèmes de synthèse rencontrés dans ce projet, plusieurs pistes de solutions peuvent être envisagées comme par exemple explorer les trois réactions aldoliques précédemment exposées à la fin du chapitre 3.

En conclusion, l'auteur croit que ce projet possède encore un bon potentiel et qu'il mériterait d'être poursuivi afin d'établir si les diarylheptanoïdes pourront un jour être de nouveaux agents thérapeutiques.

Références

1. Patrick, G. L. **Chimie pharmaceutique**, Traduction 2^e édition anglaise par Paul Depovere, De Boeck Université, Bruxelles, Paris, **2003**, 629 pages.
2. Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. **Natural products in drug discovery and development**, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60.
3. Cragg, G. M.; Newman, D. J. **Antineoplastic agents from natural sources: achievement and future directions**, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2000**, *9*, 2783-2797.
4. Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. **Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002**, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.
5. Cragg, G. M.; Newman, D. J., p.129-168 dans: Zhang, L.; Demain, A. L. **Natural products: Drug discovery and therapeutic medicine**, Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2005, 400 pages.
6. Newman, D. J.; Cragg, G. M. **Natural products as sources of new drugs over the last 25 years**, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
7. Harvey, A. L. **Natural products in drug discovery**, *Drug Discov. Today*, **2008**, *13*, 894-901.
8. Newman, D. J. **Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery?** *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589-2599.
9. Butler, M. S. **Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials**, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475-516.

10. Butler, M. S.; Newman, D. J. **Mother Nature's gifts to diseases of man: the impact of natural products on anti-infective, anticholesteremics and anticancer drug discovery**, *Prog. Drug Res.* **2008**, *65*, 2-44.
11. Heinrich, M.; Barnes, J.; Gibbons, S.; Willison, E. M. **Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy**, Churchill Livingstone, **2004**, 309 pages.
12. Evans, W. C. **Trease and Evans' pharmacognosy**, 15th Edn, A Bailliere Tindall Title, **2002**, 600 pages.
13. Consortium de recherche sur la forêt boréale commerciale, **Au royaume de la forêt boréale**, Le groupe MADI, **2000**, 64 pages.
14. Lynch, W.; Lang A. **The great northern kingdom: life in the boreal forest**, Fitzhenry & Whiteside, Markham, Ontario, **2001**, 160 pages.
15. Fralish, J. S.; Franklin, S. B. **Taxonomy and ecology of woody plants in North American forests**, John Wiley & Sons, Inc., **2002**, New York, 612 pages.
16. Thibeault, D. **Évaluation de l'impact de modifications chimiques sur le potentiel anticancéreux de produits naturels de la forêt boréale québécoise**, Thèse de Doctorat, Département des Sciences Fondamentales, Université du Québec à Chicoutimi, ville de Saguenay, arrondissement Chicoutimi, **2008**, 252 pages.
17. Marie-Victorin, **Flore laurentienne**, Les Presses de l'Université de Montréal, **1995**, 3^e édition, 1083 pages.
18. Gauthier, C. ; Legault, J. ; Lavoie, S. ; Rondeau, S. ; Tremblay, S. ; Pichette A. **Synthesis of two natural betulinic acid saponins containing α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranose and their analogues**, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7386–7399.

19. Thibeault, D.; Gauthier, C.; Legault, J.; Bouchard, J.; Dufour, P.; Pichette, A. **Synthesis and structure–activity relationship study of cytotoxic germanicane- and lupane-type 3 β -O-monodesmosidic saponins starting from betulin**, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6144–6157.
20. Thibeault, D.; Legault, J.; Bouchard, J.; Pichette, A. **Useful approach to access germanicanes from betulin**, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8416–8419.
21. Gauthier, C.; Legault, J.; Lebrun, M.; Dufour, P.; Pichette, A. **Glycosidation of lupane-type triterpenoids as potent *in vitro* cytotoxic agents**, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6713–6725.
22. Mshvildadze, V.; Legault, J.; Lavoie, S.; Gauthier, C.; Pichette, A. **Anticancer diarylheptanoid glycosides from the inner bark of *Betula papyrifera***, *Phytochem.* **2007**, *68*(20), 2531-2536.
23. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. **Chimie organique**, traduit de l'anglais par André Pousse, De Boeck, Paris, **2003**, 1530 pages.
24. Zhu, J.; Islas-Gonzalez, G.; Bois-Choussy, M. **Recent progress in isolation, bioactivity evaluation and total synthesis of diarylheptanoids**, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*(6), 505-546.
25. Claeson, P.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. **Naturally occurring 1,7-diarylheptanoids**, *J. Indian Chem. Soc.* **1994**, *71*, 509-521.
26. Rüedi, P.; Juch, M. **Chemistry and biological activities of long-chain alkyloxy-catechols of the [n]-gingerol-type**, *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 623-646.

27. Atta-ur-Rahman (Ed.) **Studies in naturel products chemistry**, Elsevier Science B.V. **1995**, *17*, Keserü, G. M.; Nogradi, M. **The chemistry of natural diarylheptanoids**, 357-394.
28. Bruneton, J. **Pharmacognosie phytochimie, plantes médicinales**, 3^e édition, Lavoisier, TEC & DOC, Paris, France, **1999**, 1120 pages.
29. Crozier, A.; Jaganath, I. B.; Clifford, M. N. **Phenols, polyphenols and tannins: an overview**, 1-24. Edited by Crozier, A.; Clifford, M. N.; Ashiara, H. **Plant secondary metabolites occurrence, structure and role in the human diet**, Blackwell Publishing, Iowa, USA, **2006**, 384 pages.
30. Torssell, K. B. G. **Natural product chemistry a mechanistic, biosynthetic and ecological approach**, 2nd Edn, Apotekarsocieteten and Taylor & Francis, Stockholm, Sweden, **1997**, 480 pages.
31. Katsuyama, Y.; Matsuzawa, M.; Funa, N.; Horinouchi, S. **In vitro synthesis of curcuminoids by type III polyketide synthase from *Oryza sativa***, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*(52), 37702-37709.
32. Kawai, S.; Nakata, K.; Ohashi, M.; Nishida, T. **Myricanol and myricanone biosynthesis in *Myrica rubra*: incorporation of two molecules of 4-coumaric acid**, *J. Wood Sci.* **2008**, *54*, 256-260.
33. Ramirez-Ahumada, M. d. C. ; Timmermann, B. N. ; Gang, D. R. **Biosynthesis of curcuminoids and gingerols in turmeric (*Curcuma longa*) and ginger (*Zingiber officinale*): identification of curcuminoid synthase and hydroxycinnamoyl-CoA thioesterases**, *Phytochem.* **2006**, *67*, 2017-2029.

34. Brand, S.; Holscher, S.; Schierhorn, A.; Svatos, A.; Schroder, J.; Schneider, B. **A type III polyketide synthase from *Wachendorfia thyrsiflora* and its role in diarylheptanoid and phenylphenalenone biosynthesis**, *Planta*, **2006**, *224*, 413-428.
35. Schmitt, B.; Holscher, D.; Schneider, B. **Variability of phenylpropanoid precursors in the biosynthesis of phenylphenalenones in *Anigozanthos preissii***, *Phytochem.* **2000**, *53*, 331-337.
36. Schmitt, B.; Schneider, B. **Dihydrocinnamic acids are involved in the biosynthesis of phenylphenalenones in *Anigozanthos preissii***, *Phytochem.* **1999**, *52*, 45-53.
37. Kontiza, I.; Vagias, C.; Jakupovic, J.; Moreau, D.; Roussakis, C.; Roussis, V. **Cymodienol and cymodiene: new cytotoxic diarylheptanoids from the sea grass *Cymodocea nodosa***, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*(16), 2845-2847.
38. Li, G.; Seo, C.-S.; Lee, S.-H.; Jahng, Y.; Chang, H.-W.; Lee, C.-S.; Woo, M.-H.; Son, J.-K. **Diarylheptanoids from the roots of *Juglans mandshurica***, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*(3), 397-399.
39. Ohtsu, H.; Itokawa, H.; Xiao, Z.; Su, C.-Y.; Shih, C. C.-Y.; Chiang, T.; Chang, E.; Lee, Y.; Chiu, S.-Y.; Chang, C.; Lee, K.-H. **Antitumor agents 222. synthesis and anti-androgen activity of new diarylheptanoids**, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*(23), 5083-5090.
40. Krishnankutty, K.; John, V. D. **Synthesis, characterization, and antitumour studies of metal chelates of some synthetic curcuminoids**, *Syn. React. Inorg. M.* **2003**, *33*(2), 343-358.

41. Li, G.; Lee, S.-Y.; Lee, K.-S.; Lee, S.-W.; Kim, S.-H.; Lee, S.-H.; Lee, C.-S.; Woo, M.-H.; Son, J.-K. **DNA topoisomerases I and II inhibitory activity of constituents isolated from *Juglans mandshurica***, *Arch. Pharm. Res.* **2003**, *26*(6), 466-470.
42. Kadota, S.; Tezuka, Y.; Prasain, J. K.; Ali, M. S.; Banskota, A. H. **Novel diarylheptanoids of *Alpinia blepharocalyx***, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*(2), 203-225.
43. Lee, K.-S.; Li, G.; Kim, S. H.; Lee, C.-S.; Woo, M.-H.; Lee, S.-H. Jhang, Y.-D.; Son, J.-K. **Cytotoxic diarylheptanoids from the roots of *Juglans mandshurica***, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*(11), 1707-1708.
44. Yokosuka, A.; Mimaki, Y.; Sakagami, H.; Sashida, Y. **New diarylheptanoids and diarylheptanoid glucosides from the rhizomes of *Tacca chantrieri* and their cytotoxic activity**, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*(11), 283-289.
45. Soo, M. C.; Young, M. K.; Jae, H. L.; Kyu, H. Y.; Min, W. L. **Melanogenesis inhibitory activities of diarylheptanoids from *Alnus hirsuta* Turcz in B16 mouse melanoma cell**, *Arch. Pharm. Res.* **2002**, *25*(6), 885-888.
46. Joo, S.-S.; Kim, H.-J.; Kwon, H.-S.; Lee, D.-I. **Augmentation of macrophage antitumor activities and nitric oxide production by oregonin**, *Arch. Pharm. Res.* **2002**, *25*(4), 457-462.
47. Joo, S.-S.; Kim, M.-S.; Oh, W.-S.; Lee, D.-I. **Enhancement of NK cytotoxicity, antimetastasis and elongation effect of survival time in B16-F10 melanoma cells by oregonin**, *Arch. Pharm. Res.* **2002**, *25*(4), 493-499.

48. Tezuka, Y.; Gewali, M. B.; Ali, M. S.; Banskota, A. H.; Kadota, S. **Eleven novel diarylheptanoids and two unusual diarylheptanoid derivatives from the seeds of *Alpinia blepharocalyx***, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*(2), 208-213.
49. Ali, M. S.; Banskota, A. H.; Tezuka, Y.; Saiki, I.; Kadota, S. **Antiproliferative activity of diarylheptanoids from the seeds of *Alpinia blepharocalyx***, *Bio. Pharm. Bull.* **2001**, *24*(5), 525-528.
50. Martin-Cordero, C.; Lopez-Lazaro, M.; Agudo, M. A.; Navarro, E.; Trujillo, J.; Ayuso, M. J. **A cytotoxic diarylheptanoid from *Viscum cruciatum***, *Phytochem.* **2001**, *58*, 567-569.
51. Ali, M. S.; Tezuka, Y.; Banskota, A. H.; Kadota, S. **Blepharocalyxins C-E, three new dimeric diarylheptanoids, and related compounds from the seeds of *Alpinia blepharocalyx***, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 491-496.
52. Ali, M. S.; Tezuka, Y.; Awale, S.; Banskota, A. H.; Kadota, S. **Six new diarylheptanoids from the seeds of *Alpinia blepharocalyx***, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 289-293.
53. Ishida, J.; Kozuka, M.; Wang, H.-K.; Konoshima, T.; Tokuda, H.; Okuda, M.; Mou, X. Y.; Nishino, H.; Sakurai, N.; Lee, K.-H.; Nagai, M. **Antitumor-promoting effects of cyclic diarylheptanoids on Epstein-Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis**, *Cancer Lett.* **2000**, *159*(2), 135-140.
54. Tezuka, Y.; Ali, M. S.; Banskota, A. H.; Kadota, S. **Blepharocalyxins C-E: three novel antiproliferative diarylheptanoids from the seeds of *Alpinia blepharocalyx***, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*(31), 5903-5907.

55. Chun, K.-S.; Sohn, Y.; Kim, H.-S.; Kim, O.-H.; Park, K.-K.; Lee, J.-M.; Lee, J.; Lee J.-Y.; Moon, A.; Lee, S. S.; Surh, Y.-J. **Anti-tumor promoting potential of naturally occurring diarylheptanoids structurally related to curcumin**, *Mutat. Res.* **1999**, *428*, 49-57.
56. Surh, Y.-J. **Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances**, *Mutat. Res.* **1999**, *428*, 305-327.
57. Gewali, M. B.; Tezuka, Y.; Banskota, A. H.; Ali, M. S.; Saiki, I.; Dong, H.; Kadota, S. **Epicalyxin F and calyxin I: two novel antiproliferative diarylheptanoids from the seeds of *Alpinia blepharocalyx***, *Org. Lett.* **1999**, *1*(11), 1733-1736.
58. Lee, E.; Park, K.-K.; Lee, J.-M.; Chun, K.-S.; Kang, J.-Y.; Lee, S.-S.; Surh, Y.-J. **Suppression of mouse skin tumor promotion and induction of apoptosis in HL-60 cells by *Alpinia oxyphylla* Miquel**, *Carcinogene.* **1998**, *19*(8), 1377-1381.
59. Kim, S.-H.; Lee, K.-S.; Son, J.-K.; Je, G.-H.; Lee, J.-S.; Lee, C.-H.; Cheong, C.-J. **Cytotoxic compounds from the roots of *Juglans mandshurica***, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 643-645.
60. Surh, Y.-J.; Lee, E.; Lee, J. M. **Chemoprotective properties of some pungent ingredients present in red pepper and ginger**, *Mutat. Res.* **1998**, *402*, 259-267.
61. Tao, Q. F.; Xu, Y.; Lam, R. Y. Y.; Schneider, B.; Dou, H.; Leung, P. S.; Shi, S. Y.; Zhou, C. X.; Yang, L. X.; Zhang, R. P.; Xiao, Y. C.; Wu, X.; Stöckigt, J.; Zeng, S.; Cheng, C. H. K.; Zhao, Y. **Diarylheptanoids and a monoterpenoid from the rhizomes of *Zingiber officinale*: antioxidant and cytoprotective properties**, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 12-17.

62. Hail Jr. N.; Cortes, M.; Drake, E. N.; Spallholz, J. E. **Cancer chemoprevention: a radical perspective**, *Free Radical Bio. Med.* **2008**, *45*, 97-110.
63. Johnson, J. J.; Mukhtar, H. **Curcumin for chemoprevention of colon cancer**, *Cancer Lett.* **2007**, *255*, 170-181.
64. Cuendet, M.; Oteham, C. P.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. **Quinone reductase induction as a biomarker for cancer chemoprevention**, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 460-463.
65. Marx, J. **Cancer research: inflammation and cancer: the link grows stronger**, *Sci.* **2004**, *306*, 966-968.
66. Surh, Y.-J. **Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals**, *Nat. Rev. Cancer*, **2003**, *3*, 768-780.
67. Ishida, J.; Kozuka, M.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Nagumo, S.; Lee, K.-H.; Nagaia, M. **Chemopreventive potential of cyclic diarylheptanoids**, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3361-3365.
68. Jang, D. S.; Park, E. J.; Hawthorne, M. E.; Vigo, J. S.; Graham, J. G.; Cabieses, F.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Fong, H. H. S.; Mehta, R. G.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. **Constituents of *Musa x paradisiaca* cultivar with the potential to induce the phase II enzyme, quinone reductase**, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*(22), 6330-6334.
69. Surh, Y.-J.; Lee, E.; Lee, J. M. **Chemoprotective properties of some pungent ingredients present in red pepper and ginger**, *Mutat. Res.* **1998**, *402*, 259-267.
70. Sethi, G.; Sung, B.; Aggarwal, B. B. **TNF: A master switch for inflammation to cancer**, *Front. Biosci.* **2008**, 5094-5107.

71. Joyde, K. K.; Surh, Y.-J. **Inflammation: gearing the journey to cancer**, *Mutat. Res.* **2008**, *659*, 15-30.
72. Surh, Y.-J. **Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances**, *Mutat. Res.* **1999**, *428*, 305-327.
73. Miller, J. R.; Hocking, A. M.; Brown, J. D.; Moon, R. T. **Mechanism and function of signal transduction by the Wnt/b-catenin and Wnt/Ca²⁺ pathways**, *Oncog.* **1999**, *18*, 7860 -7872.
74. Kelloff, G. J.; Lippman, S. M.; Dannenberg, A. J.; Sigman, C. C.; Pearce, H. L.; Reid, B. J.; Szabo, E.; Jordan, V. C.; Spitz, M. R.; Mills, G. B.; Papadimitrakopoulou, V. A.; Lotan, R.; Aggarwal, B. B.; Bresalier, R. S.; Kim, J.; Arun, B.; Lu, K. H.; Thomas, M. E.; Rhodes, H. E.; Brewer, M. A.; Follen, M.; Shin, D. M.; Parnes, H. L.; Siegfried, J. M.; Evans, A. A.; Blot, W. J.; Chow, W.-H.; Blount, P. L.; Maley, C. C.; Wang, K. K.; Lam, S.; Lee, J. J.; Dubinett, S. M.; Engstrom, P. F.; Meyskens, Jr. F. L.; O'Shaughnessy, J.; Hawk, E. T.; Levin, B.; Nelson, W. G.; Hong, W. K. **Progress in chemoprevention drug development: the promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer - a plan to move forward**, *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*(12), 3661-3697.
75. Han, J. M.; Lee, W. S.; Kim, J.-R.; Son, J.; Kwon, O.-H.; Lee, H.-J.; Lee, J. J.; Jeong, T.-S. **Effect of 5-O-methylhirsutanonol on nuclear factor- κ B-dependent production of NO and expression of iNOS in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 cells**, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 92-98.

76. Lee, K. Y.; Kim, S. H.; Sung, S. H.; Kim Y. C. **Inhibitory constituents of lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglia isolated from *Amomum tsao-ko***, *Plant. Med.* **2008**, *74*, 867–869.
77. Wang, J.; Dong, S.; Wanga, Y.; Lu, Q.; Zhong, H.; Duc, G.; Zhang, L.; Cheng, Y. **Cyclic diarylheptanoids from *Myrica nana* inhibiting nitric oxide release**, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8510-8515.
78. Yasukawa, K.; Sun, Y.; Kitanaka, S.; Tomizawa, N.; Miura, M.; Motohashi, S. **Inhibitory effect of the rhizomes of *Alpinia officinarum* on TPA-induced inflammation and tumor promotion in two-stage carcinogenesis in mouse skin**, *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 374-378.
79. Choi, E. J.; Ko, H. H.; Lee, M. W.; Bang, H.; Lee, C. S. **Inhibition of activated responses in dendritic cells exposed to lipopolysaccharide and lipoteichoic acid by diarylheptanoid oregonin**, *Int. Immunopharmac.* **2008**, *8*, 748-755.
80. Han, J. M.; Lee, W. S.; Kim, J.-R.; Son, J.; Nam, K.-H.; Choi, S.-C.; Lim, J.-S.; Jeong, T.-S. **Effects of diarylheptanoids on the tumor necrosis factor- α -induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells**, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 9457-9464.
81. Jin, W. Y.; Cai, X. F.; Na, M.; Lee, J. J.; Bae, K. **Diarylheptanoids from *Alnus hirsuta* inhibit the NF- κ B activation and NO and TNF- α production**, *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*(4) 810-813.
82. Sodsai, A.; Piyachaturawat, P.; Sophasan, S.; Suksamrarn, A.; Vongsakul, M. **Suppression by *Curcuma comosa* Roxb. of pro-inflammatory cytokine secretion**

- in phorbol-12-myristate-13-acetate stimulated human mononuclear cells, *Int. Immunopharmac.* **2007**, *7*, 524-531.
83. Lee, H. J.; Kim, J. S.; Ryu, J.-H. **Suppression of inducible nitric oxide synthase expression by diarylheptanoids from *Alpinia officinarum***, *Plant. Med.* **2006**, *72*, 68-71.
84. Kim, J.-H.; Lee, K. W.; Lee, M.-W.; Lee, H. J.; Kim, S.-H.; Surh, Y.-J. **Hirsutenone inhibits phorbol ester-induced upregulation of COX-2 and MMP-9 in cultured human mammary epithelial cells: NF- κ B as a potential molecular target**, *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 385-392.
85. Lee, H. J.; Kim, J. S.; Yoon, J. W.; Kim, H.-D.; Ryu, J.-H. **Suppression of inducible nitric oxide synthase expression by yakuchinones and their analogues**, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*(3), 377-379.
86. Matsuda, H.; Ando, S.; Kato, T.; Morikawa, T.; Yoshikawa, M. **Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity**, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 138-142.
87. Kim, H.-J.; Yeom, S.-H.; Kim, M.-K.; Shim, J.-G.; Paek, I.-N.; Lee, M.-W. **Nitric oxide and prostaglandin E2 synthesis inhibitory activities of diarylheptanoids from the barks of *Alnus japonica* Steudel**, *Arch. Pharm. Res.* **2005**, *28*(2), 177-179.
88. Kundu, J. K.; Surh, Y.-J. **Breaking the relay in deregulated cellular signal transduction as a rationale for chemoprevention with anti-inflammatory phytochemicals**, *Mutat. Res.* **2005**, *591*, 123-146.

89. Lee, C.-J.; Lee, S.-S.; Chen, S.-C.; Ho, F.-M.; Lin, W.-W. **Oregonin inhibits lipopolysaccharide-induced iNOS gene transcription and upregulates HO-1 expression in macrophages and microglia**, *Br. J. Pharm.* **2005**, *146*, 378-388.
90. Jolad, S. D.; Lantz, R. C.; Solyom, A. M.; Chen, G. J.; Bates, R. B.; Timmermann, B. N. **Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production**, *Phytochem.* **2004**, *65*, 1937-1954.
91. Calixto, J. B.; Otuki, M. F.; Santos, A. R. S. **Anti-inflammatory compounds of plant origin. part I. action on arachidonic acid pathway, nitric oxide and nuclear factor κ B (NF- κ B)**, *Plant. Med.* **2003**, *69*, 973-983.
92. Morikawa, T.; Tao, J.; Toguchida, I.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. **Structures of new cyclic diarylheptanoids and inhibitors of nitric oxide production from Japanese folk medicine *Acer nikoense***, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 86-91.
93. Yadav, P. N.; Liu, Z.; Rafi, M. M. **A diarylheptanoid from lesser galangal (*Alpinia officinarum*) inhibits proinflammatory mediators via inhibition of mitogen-activated protein kinase, p44/42, and transcription factor nuclear factor- κ B**, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *305*(3), 925-931.
94. Kadota, S.; Tezuka, Y.; Prasain, J. K.; Ali, M. S.; Banskota, A. H. **Novel diarylheptanoids of *Alpinia blepharocalyx***, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3* (2), 203-225.
95. Tao, J.; Morikawa, T.; Toguchida, I.; Ando, S. Matsuda, H.; Yoshikawa, M. **Inhibitors of nitric oxide production from the bark of *Myrica rubra*: structures of new biphenyl type diarylheptanoid glycosides and taraxerane type triterpene**, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 4005-4012.

96. Chun, K.-S.; Kang, J.-Y.; Kim, O. H.; Kang, H.; Surh, Y.-J. **Effects of yakuchinone A and yakuchinone B on the phorbol ester-induced expression of COX-2 and iNOS and activation of NF- κ B in mouse skin**, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* **2002**, *21*(2), 131-139.
97. Matsuda, H.; Morikawa, T.; Toguchida, I.; Ninomiya, K.; Yoshikawa, M. Medicinal foodstuffs. XXVIII. **Inhibitors of nitric oxide production and new sesquiterpenes, zedoarofuran, 4-epicurcumenol, neocurcumenol, gajutsulactones A and B, and zedoarolides A and B, from zedoariae rhizome**, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*(12), 1558-1566.
98. Lee, M.-W.; Kim, N.-Y.; Park, M.-S.; Ahn, K.-H.; Toh, S.-H.; Hahn, D.-R.; Kim, Y.-C. Chung, H.-T. **Diarylheptanoids with *in vitro* inducible nitric oxide synthesis inhibitory activity from *Alnus hirsute***, *Plant. Med.* **2000**, *66*, 551-553.
99. Yamazaki, R.; Hatano, H.; Aiyama, R.; Matsuzaki, T.; Hashimoto, S.; Yokokura, T. **Diarylheptanoids suppress expression of leukocyte adhesion molecules on human vascular endothelial cells**, *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *404*, 375-385.
100. Yamazaki, R.; Aiyama, R.; Matsuzaki, T.; Hashimoto, S.; Yokokura, T. **Anti-inflammatory effect of YPE-01, a novel diarylheptanoid derivative, on dermal inflammation in mice**, *Inflamm. Res.* **1998**, *47*, 182-186.
101. Prasain, J. K.; Tezuka, Y.; Hase, K.; Basnet, P.; Dong, H.; Namba, T.; Kadota, S. **Inhibitory effect of diarylheptanoids on nitric oxide production in activated murine macrophages**, *Bio. Pharma. Bull.* **1998**, *21*(4), 371-374.

102. Prasain, J. K.; Tezuka, Y.; Li, J. X.; Tanaka, K.; Basnet, P.; Dong, H.; Namba, T.; Kadota, S. **Six novel diarylheptanoids bearing chalcone or flavanone moiety from the seeds of *Alpinia blepharocalyx***, *Tetrahedron*, **1997**, *53*(23), 7833-7842.
103. Kadota, S.; Prasain, J. K.; Li, J. X.; Basnet, P.; Dong, H.; Tani, T.; Namba, T. **Blepharocalyxins A and B, novel diarylheptanoids from *Alpinia blepharocalyx*, and their inhibitory effect on NO formation in murine macrophages**, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (40), 7283-7286.
104. Claeson, P.; Pongprayoon, U.; Sematong, T.; Tuchinda, P.; Reutrakull, V.; Soontomsaratune, P.; Taylor, W. C. **Non-phenolic linear diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*: a novel type of anti-inflammatory agents: structure-activity relationship**, *Plant. Med.* **1996**, *62*, 236-240.
105. Knowles, R. G.; Moncada, S. **Nitric oxide synthases in mammals**, *Biochem. J.* **1994**, *298*(2), 249-258.
106. Kiuchi, F.; Iwakami, S.; Shibuya, M.; Hanaoka, F.; Sankawa, U. **Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerol and diarylheptanoids**, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*(2), 387-391.
107. Moncada, S.; Palmer, R. M. J.; Higgs, E. A. **Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology**, *Pharmacol. Rev.* **1991**, *43*(2), 109-142.
108. Flynn, D. L.; Rafferty, M. F.; Boctor, A. M. **Inhibition of human neutrophil 5-lipoxygenase activity by gingerdione, shogaol, capsaicin and related pungent compounds**, *Prostag. Leukotr. Ess.* **1986**, *24*(2-3), 195-198.
109. Flynn, D. L., Rafferty, M. F., Boctor, A. M. **Inhibition of 5-hydroxy-eicosatetraenoic acid (5-HETE) formation in intact human neutrophils by**

- naturally-occurring diarylheptanoids: Inhibitory activities of curcuminoids and yakuchinones, *Prostag. Leukotr. Ess.* 1986, 22(3), 357-360.**
110. Ngoc, T. M.; Hung, T. M.; Thuong, P. T.; Kim, J.-C.; Choi, J. S.; Bae, K.; Hattori, M.; Choi, C.-S.; Lee, J. S.; Min, B.-S. **Antioxidative activities of galloyl glucopyranosides from the stem-bark of *Juglans mandshurica*, *Biosci. Biothchnol. Biochem.* 2008, 72(8) 2158-2163.**
111. Han, J.-T.; Lee, S.-Y.; Lee, Y.-H.; Baek, N.-I. **Antioxidative diarylheptanoids from the fruits of *Alpinia oxyphylla*, *Food Sci. Biotechnol.* 2007, 16(6), 1060-1063.**
112. Portes, E.; Gardrat, C.; Castellan, A. **A comparative study on the antioxidant properties of tetrahydrocurcuminoids and curcuminoids, *Tetrahedron*, 2007, 63, 9092-9099.**
113. Zhou, C. X.; Zhang, X. Y.; Dong, X. W.; Tao, Q. F.; Dou, H.; Zhang, R. P.; Huang, K. H.; Li, X. K.; Chen, C. X.; Zeng, S.; Zhao, Y. **Three new diarylheptanoids and their antioxidant property, *Chin. Chem. Lett.* 2007, 18, 1243-1246.**
114. Akiyama, K.; Kikuzaki, H.; Aoki, T.; Okuda, A.; Lajis, N. H.; Nakatani, N. **Terpenoids and a diarylheptanoid from *Zingiber ottensii*, *J. Nat. Prod.* 2006, 69, 1637-1640.**
115. Valko, M.; Rhodes, C. J.; Moncola, J.; Izakovic, M.; Mazura, M. **Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Chemico-Biol. Interactions*, 2006, 160, 1-40.**
116. Khan S. M; Khanam, S.; Deepak, M.; Shivananda, B. G. **Antioxidant activity of a new diarylheptanoid from *Zingiber officinale*, *Phcog. Mag.* 2006, 2(8), 254-257.**

117. Mohamad, H.; Lajis, N. H.; Abas, F.; Ali, A. M.; Sukari, M. A.; Kikuzaki, H.; Nakatani, N. **Antioxidative constituents of *Etlingera elatior***, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 285-288.
118. Kuroyannagi, M.; Shimomae, M.; Nagashima, Y.; Muto, N.; Okuda, T.; Kawahara, N.; Nakane, T.; Sano, T. **New diarylheptanoids from *Alnus japonica* and their antioxidative activity**, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*(12), 1519-1523.
119. Lee, J. S.; Kim, H. J.; Park, H.; Lee, Y. S. **New diarylheptanoids from the stems of *Carpinus cordata***, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1367-1370.
120. Song, E.-K.; Cho, H.; Kim, J.-S.; Kim, N.-Y.; An, N.-H.; Kim, J.-A.; Lee, S.-H.; Kim, Y.-C. **Diarylheptanoids with free radical scavenging and hepatoprotective activity *in vitro* from *Curcuma longa***, *Plant. Med.* **2001**, *67*, 876-877.
121. Matsuda, H.; Ishikado, A.; Nishida, N.; Ninomiya, K.; Fujiwara, H.; Kobayashi, Y.; Yoshikawa, M. **Hepatoprotective, superoxide scavenging, and antioxidative activities of aromatic constituents from the bark of *Betula platyphylla* var. *japonica***, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2939-2944.
122. Masuda, T.; Matsumura, H.; Oyama, Y.; Takeda, Y.; Jitoe, A.; Kida, A.; Hidaka, K. **Synthesis of (±)-cassumunins A and B, new curcuminoid antioxidants having protective activity of the living cell against oxidative damage**, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 609-613.
123. Yang, Y.; Kinoshita, K.; Koyama, K.; Takahashi, K.; Kondo, S.; Watanabe, K. **Structure-antiemetic-activity of some diarylheptanoids and their analogues**, *Phytomed.* **2002**, *9*, 146-152.

124. Shin, D.; Kinoshita, K.; Koyama, K.; Takahashi, K. **Antiemetic principles of *Alpinia officinarum***, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1315-1318.
125. Yang, Y.; Kinoshita, K.; Koyama, K.; Takahashi, K.; Tai, T.; Nunoura, Y.; Watanabe, K. **Two novel anti-emetic principles of *Alpinia katsumadai***, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1672-1674.
126. Matsuda, H.; Tewtrakul, S.; Morikawa, T.; Nakamura, A.; Yoshikawa, M. **Anti-allergic principles from Thai zedoary: structural requirements of curcuminoids for inhibition of degranulation and effect on the release of TNF- α and IL-4 in RBL-2H3 cells**, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5891-5898.
127. Matsuda, H.; Morikawa, T.; Managi, H.; Yoshikawa, M. **Antiallergic principles from *Alpinia galanga*: structural requirements of phenylpropanoids for inhibition of degranulation and release of TNF- α and IL-4 in RBL-2H3 cells**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3197-3202.
128. Morikawa, T.; Tao, J.; Ueda, K.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. **Medicinal foodstuffs. XXXI. 1) Structures of new aromatic constituents and inhibitors of degranulation in RBL-2H3 cells from a Japanese folk medicine, the stem bark of *Acer nikoense***, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*(1), 62-67.
129. Matsuda, H.; Morikawa, T.; Tao, J.; Ueda, K.; Yoshikawa, M. **Bioactive constituents of Chinese natural medicines. VII. 1) inhibitors of degranulation in RBL-2H3 cells and absolute stereostructures of three new diarylheptanoid glycosides from the bark of *Myrica rubra***, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*(2), 208-215.

130. Fan, G.-j.; Kang, Y.-H.; Han, Y. N.; Han, H. B. **Platelet-activating factor (PAF) receptor binding antagonists from *Alpinia officinarum***, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6720-6722.
131. Venkateswarlu, S., Ramachandra, M. S., Rambabu, M., Subbaraju, G. V. **Synthesis of 1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,3-heptadiene-5-one, an antiplatelet diarylheptanoid from *Alpinia blepharocalyx* K. Schum**, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2000**, *2*(2), 111-120.
132. Dong, H., Chen, S.-X., Xu, H.-X., Kadota, S., Namba, T. **A new antiplatelet diarylheptanoid from *Alpinia blepharocalyx***, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*(1), 142-144.
133. Hiking Hiroshia, Kiso Yoshinobua, Kato Nobuharub, Hamada Yasumasab, Shioiri Takayukib, Aiyama Ritsuoc, Itokawa Hidejic, Kiuchi Fumiyukid and Sankawa Ushiod **Antihepatotoxic actions of gingerols and diarylheptanoids**, *J. Ethnopharmacol.* **1985**, *14*(1), 31-39.
134. Alves, L. V.; Cysne-Finkelstein, L.; Temporal, R. M.; Genestra, M. S.; Leon, L. L. **An effective diaryl derivative against *Leishmania amazonensis* and its influence on the parasite X macrophage interaction**, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2004**, *19*(5), 437-439.
135. Takahashi, M.; Fuchino, H.; Sekita, S.; Satake, M. ***In vitro* leishmanicidal activity of some scarce natural products**, *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 573-578.
136. Araujo, C. A. C.; Alegrio, L. V.; Gomes, D. C. F.; Lima, M. E. F.; Gomes-Cardoso, L.; Leon, L. L. **Studies on the effectiveness of diarylheptanoids derivatives against *leishmania amazonensis***, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **1999**, *94*(6), 791-794.

137. Araujo, C. A. C.; Alegrio, L. V.; Leon, L. L. **Antileishmanial activity of compounds extracted and characterized from *centrolobium sclerophyllum*, *Phytochem.* 1998, 49(3), 751-754.**
138. Kontiza, I.; Stavri, M.; Zloh, M.; Vagias, C.; Gibbons, S.; Roussis, V. **New metabolites with antibacterial activity from the marine angiosperm *Cymodocea nodosa*, *Tetrahedr.* 2008, 64, 1696-1702.**
139. Subramaniana, K.; Selvakkumara, C.; Vinaykumara, K. S.; Goswamia, N.; Meenakshisundarama, S.; Balakrishnanb, A.; Lakshmia, B. S. **Tackling multiple antibiotic resistance in enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) clinical isolates: a diarylheptanoid from *Alpinia officinarum* shows promising antibacterial and immunomodulatory activity against EPEC and its lipopolysaccharide-induced inflammation, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2009, 33, 244-250.**
140. Lee, K. K.; Bahler, B. D.; Hofmann, G. A.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Kingston, D. G. I. **Isolation and structure elucidation of new PKC α inhibitors from *Pinus flexilis*, *J. Nat. Prod.* 1998, 61(11), 1407-1409.**
141. Kang, H.-M.; Son, K.-H.; Yang, D. C.; Han, D.-C.; Kim, J. H.; Baek, N.-I.; Kwon, B.-M. **Inhibitory activity of diarylheptanoids on farnesyl protein transferase, *Nat. Prod. Res.* 2004, 18(4), 295-299.**
142. Suksamrarn, A.; Eiamong, S.; Piyachaturawat, P.; Byrne, L. T. **A phloracetophenone glucoside with choloretic activity from *Curcuma comosa*, *Phytochem.* 1997, 45(1), 103-105.**

143. Kamnaing, P.; Tsopmo, A.; Tanifum, E. A.; Tchuendem, M. H. K.; Tane, P.; Ayafor, J. F.; Sterner, O.; Rattendi, D.; Iwu, M. M.; Schuster, B.; Bacchi, C. **Trypanocidal diarylheptanoids from *Aframomum letestuiianum***, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 364-367.
144. Jamel, A.; Siegel, R.; Ward, E.; Murray, T.; Xu, J.; Thun, M. J. **Cancer statistics, 2007**. *CA, Can. J. Clin.* **2007**, *57*, 43-66.
145. Butler, M. S.; Newman, D. J. **Mother Nature's gifts to diseases of man: the impact of natural products on anti-infective, anticholestemics and anticancer drug discovery**, *Prog. Drug Res.* **2008**, *65*, 2-44.
146. Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. **An expedient synthesis of natural diarylheptanoids using the organoselenium-mediated reduction of epoxy ketone**, *Chem. Lett.* **1990**, *19*(5), 791-794.
147. Narasimhulu, M.; Srikanth Reddy, T.; Chinni Mahesh, K.; Sai Krishna, A.; Venkateswara Rao, J.; Venkateswarlu, Y. **Synthesis of yashabushidiol and its analogues and their cytotoxic activity against cancer cell lines**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3125-3127.
148. Suksamrarn, A.; Ponglikitmongkol, M.; Wongkrajang, K.; Chindaduang, A.; Kittidanairak, S.; Jankam, A.; Yingyongnarongkul, B.-e.; Kittipanumat, N.; Chokchaisiri, R.; Khetkam, P.; Piyachaturawat, P. **Diarylheptanoids, new phytoestrogens from the rhizomes of *Curcuma comosa*: isolation, chemical modification and estrogenic activity evaluation**, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6891-6902.

149. Anand, P.; Thomas, S. G.; Kunnumakkara, A. B.; Sundaram, C.; Harikumar, K. B.; Sung, B.; Tharakan, S. T.; Misra, K.; Priyadarsini, I. K.; Rajasekharan, K. N.; Aggarwal, B. B. **Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature**, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1590-1611.
150. Kumar, G. D. K.; Natarajan, A. **Total synthesis of ovalifoliolatin B, acerogenins A and C**, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2103-2105.
151. Washio, T.; Yamaguchi, R.; Abe, T.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. **Asymmetric syntheses of diarylheptanoid natural products (–)-centrolobine and (–)-de-O-methylcentrolobine via hetero-Diels–Alder reaction catalyzed by dirhodium(II) tetrakis[(R)-3-(benzene-fused-phthalimido)-2-piperidinonate]**, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12037-12046.
152. Portes, E.; Gardrat, C.; Castellan, A. **A comparative study on the antioxidant properties of tetrahydrocurcuminoids and curcuminoids**, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9092-9099.
153. Kawai, N.; Hande, S. M.; Uenishi, J. **Stereoselective synthesis of (–)-diospongins A and B and their stereoisomers at C-5**, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9049-9056.
154. Hiebel, M.-A.; Pelotier, B.; Piva, O. **Total synthesis of (+/-)-diospongins a via Prins reaction**, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7874-7878.
155. Ko, H. M.; Lee, D. G.; Kim, M. A.; Kim, H. J.; Park, J.; Lah, M. S.; Lee, E. **Stereoselective synthesis of (–)-blepharocalyxin D**, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5797-5805.

156. Washio, T.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. **Catalytic asymmetric hetero-Diels–Alder route to a key intermediate for the synthesis of calyxin L**, *Tetrahedron, A.* **2007**, *18*, 2606-2612.
157. Jeong, B.-S.; Wang, Q.; Son, J.-K.; Jahng, Y. **A versatile synthesis of cyclic diphenyl ether-type diarylheptanoids: acerogenins, (±)-galeon, and (±)-pterocarine**, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1338-1344.
158. Tian, X.; Rychnovsky, S. D. **Synthesis and structural reassignment of (+)-epicalyxin F**, *Org. Lett.* **2007**, *9*(24), 4955-4958.
159. Wang, Q.; Son, J.-K.; Jahng, Y. **First total synthesis of cytotoxic diarylheptanoids, galeon, and pterocarine**, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 675-681.
160. Sabitha, G.; Yadagiri, K.; Yadav, J. S. **A short and efficient synthesis of renealtins A and B**, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8065-8068.
161. Lin, L.; Shi, Q.; Nyarko, A. K.; Bastow, K. F.; Wu, C.-C.; Su, C.-Y.; Shih, C. C.-Y.; Lee, K.-H. **Antitumor agents. 250. Design and synthesis of new curcumin analogues as potential anti-prostate cancer agents**, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3963-3972.
162. Lin, L.; Shi, Q.; Su, C.-Y.; Shih, C. C.-Y.; Lee, K.-H. **Antitumor agents 247. New 4-ethoxycarbonylethyl curcumin analogs as potential antiandrogenic agents**, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2527-2534.
163. Tian, X.; Jaber, J. J.; Rychnovsky, S. D. **Synthesis and structure revision of calyxin natural products**, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3176-3183.

164. Cakir, S. P.; Mead, K. T. **Suzuki coupling reactions of 2,4,6-trialkoxyphenylboronic acids with enol triflates: asymmetric synthesis of a lactone template for calyxin assemblage**, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2451-2454.
165. Katoh, T.; Matsuura, D.; Mase, N.; Takabe, K.; Yoda, H. **First asymmetric synthesis of new diarylheptanoids, renealtin A and B, with a tetrahydrofuran ring**, *Synlett*, 2006, 13, 2031-2034.
166. Oh, S.; Jang, S.; Kim, D.; Han, I.-O.; Jung, J.-C. **Synthesis and evaluation of biological properties of benzylideneacetophenone derivatives**, *Arch. Pharm. Res.* 2006, 29(6), 469-475.
167. Lee, H.-J.; Kim, J. S.; Yoon, J. W.; Kim, H.-D.; Ryu, J.-H. **Suppression of inducible nitric oxide synthase expression by yakuchinones and their analogues**, *Chem. Pharm. Bull.* 2006, 54(3), 377-379.
168. Nichols, C. E.; Youssef, D.; Harris, R. G.; Jha, A. **Microwave-assisted synthesis of curcumin analogs**, *Arkivoc*, 2006, xiii, 64-72.
169. Frlan, R.; Kikelj, D. **Recent progress in diaryl ether synthesis**, *Synthesis*, 2006, 14, 2271-2285.
170. Venkateswarlu, S.; Ramachandra, M. S.; Subbaraju, G. V. **Synthesis and biological evaluation of polyhydroxycurcuminoids**, *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 6374-6380.
171. Lee, S.-L.; Huang, W.-J.; Lin, W. W.; Shoen-Sheng Lee, S.-S.; Chen, C.-H. **Preparation and anti-inflammatory activities of diarylheptanoid and diarylheptylamine analogs**, *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 6175-6181.

172. Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. **Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793-1797.
173. Hori, Y.; Miura, T.; Hirai, Y.; Fukumura, M.; Nemoto, Y.; Toriizuka, K.; Ida, Y. **Pharmacognostic studies on ginger and related drugs—part 1: five sulfonated compounds from *Zingiberis* rhizome (Shokyo)**, *Phytochem.* **2003**, *62*, 613-617.
174. Mohri, K.; Watanabe, Y.; Yoshida, Y.; Satoh, M.; Kimiaki, I.; Sugimoto, N.; Tsuda, Y. **Synthesis of glycosylcurcuminoids**, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*(11), 1268-1272.
175. Ohtsu, H.; Itokawa, H.; Xiao, Z.; Su, C.-Y.; Shih, C. C.-Y.; Chiang, T.; Chang, E.; Lee, Y.; Chiu, S.-Y.; Chang, C.; Lee, K.-H. **Antitumor agents 222. Synthesis and anti-androgen activity of new diarylheptanoids**, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5083-5090.
176. Baranovsky, A.; Schmitt, B.; Fowler, D. J.; Schneider, B. **Synthesis of new biosynthetically important diarylheptanoids and their oxa- and fluoro-analogues by three different strategies**, *Synth. Commun.* **2003**, *33*(6), 1019-1045.
177. Krishnankutty, K.; John, V. D. **Synthesis, characterization, and antitumour studies of metal chelates of some synthetic curcuminoids**, *Syn. React. Inorg. Met.* **2003**, *33*(2), 343-358.
178. Göksu, S.; Çelik, H.; Seçen, H. **An efficient synthesis of alnustone, a naturally occurring compound**, *Truk. J. Chem.* **2003**, *27*, 31-34.

179. Li, S. B.; Liu, Y. G. **Synthesis of gingerenone C and 5-hydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-7-(4''-hydroxyphenyl)-3-heptanone**, *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*(3), 251-254.
180. Ohtsu, H.; Xiao, Z.; Ishida, J.; Nagai, M.; Wang, H.-K.; Itokawa, H.; Su, C.-Y.; Shih, C.; Chiang, T.; Chang, E.; Lee, Y.; Tsai, M.-Y.; Chang, C.; Lee, K.-H. **Antitumor agents. 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents**, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5037-5042.
181. Ishida, J.; Ohtsu, H.; Tachibana, Y.; Nakanishi, Y.; Bastow, K. F.; Nagai, M.; Wang, H.-K.; Itokawa, H.; Lee, K.-H. **Antitumor agents. Part 214: Synthesis and evaluation of curcumin analogues as cytotoxic agents**, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3481-3487.
182. Liu, Y. G.; Li, S. B. **Synthesis of 1-(3',4'-dihydroxyphenyl)-7-(4''-hydroxyphenyl)-4-heptan-3-one**, *Chin. Chem. Lett.* **2001**, *12*(12), 1069-1070.
183. Venkateswarlu, S.; Ramachandra, M. S.; Rambabu, M.; Subbaraju, G. V. **Synthesis of gingerenone-A and hirsutenone**, *Indian J. Chem., Sect B*, **2001**, *40*(B), 495-497.
184. Venkateswarlu, S.; Ramachandra, M. S.; Rambabu, M.; Subbaraju, G. V. **Synthesis of 1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,3-heptadiene-5-one, an antiplatelet diarylheptanoid from *Alpinia blepharocalyx* K. Schum**, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2000**, *2*(2), 111-120.

185. Zhu, J.; Islas-Gonzalez, G.; Bois-Choussy, M. **Recent progress in isolation, bioactivity evaluation and total synthesis of diarylheptanoids**, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*(6), 505-546.
186. Gonzalez, G. I.; Zhu, J. **A unified strategy toward the synthesis of acerogenin-type macrocycles: Total syntheses of acerogenins A, B, C, and L and aceroside IV**, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 914-924.
187. Bratt, K.; Sunnerheim, K. **Synthesis and digestibility inhibition of diarylheptanoids structure-activity relationship**, *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*(12), 2703-2713.
188. Gonzalez, G. I.; Zhu, J. **First total synthesis of acerogenin C and aceroside IV**, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7544-7545.
189. Keserü, G. M. Dienes, Z.; Nógrádi, M. **Synthesis and revised structure of garuganin III**, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6725-6728.
190. Kato, N.; Hamada, Y.; Shioiri, T. **New methods and reagents in organic synthesis. 47. A general, efficient, and convenient synthesis of diarylheptanoids**, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*(8) 3323-3326.
191. Itokawa, H.; Aiyama, R.; Ikuta, A. **Synthesis of diarylheptanoids and assessment of their pungency**, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*(4) 2491-2496.
192. Pabon, H. J. J. **Synthesis of curcumin and related compounds**, *Rec. Trav. Chim.* **1964**, *83*, 379-386.
193. Tao, Q. F.; Xu, Y.; Lam, R. Y. Y.; Schneider, B.; Dou, H.; Leung, P. S.; Shi, S. Y.; Zhou, C. X.; Yang, L. X.; Zhang, R. P.; Xiao, Y. C.; Wu, X.; Stöckigt, J.; Zeng, S.; Cheng, C. H. K.; Zhao, Y. **Diarylheptanoids and a monoterpenoid from the**

rhizomes of *Zingiber officinale*: antioxidant and cytoprotective properties, *J. Nat. Prod.* 2008, 71, 12-17.

194. Ciobanu, L. C.; Luu-The, V.; Poirier, D. **Nonsteroidal compounds designed to mimic potent steroid sulfatase inhibitors, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002, 80, 339-353.**
195. Jaber, J. J. **Method development of the segment-coupling Prins cyclization and mechanistic investigation of Prins cyclizations and applying the segment-coupling Prins cyclization towards natural product synthesis: total synthesis of calyxin F, thèse de doctorat, Université de la California, Irvine, CA, USA, 2002, 254 pages.**
196. Xie, L.; Isenberger, K. M.; Held, G.; Dahl, L. M. **Highly stereoselective kinetic enolate formation: steric vs electronic effects, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7516-7519.**
197. Perrin, D. D.; Chai, C.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. **Purification of laboratory chemicals, 5th Revised edition, Butterworth-Heinemann Ltd; 2003, 608 pages.**
198. Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. **Advanced practical organic chemistry, 2nd edn, Nelson & Thornes Ltd, 2001, Cheltenham, U.K., 298 pages.**
199. Ramachandran, P. V.; Xu, W.-c.; Brown, H. C. **Contrasting steric effects of the ketones and aldehydes in the reactions of the diisopinocampheyl enolborinates of methyl ketones with aldehydes, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37(28) 4911-4914.**
200. Trost, B. M.; Ito, H. **A direct catalytic enantioselective aldol reaction via a novel catalyst design, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12003-12004.**

201. Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. **Effect of ligand structure on the zinc-catalyzed Henry reaction. Asymmetric syntheses of (-)-denopamine and (-)-arbutamine**, *Org. Lett.* **2002**, *4*(16), 2621-2623.
202. Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Su, X.; Wong, K.-T.; Nishigaichi, Y. **Asymmetric catalysis with chiral Lewis bases**, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*(8), 1469-1476.
203. Denmark, S. E.; Bui, T. **Chiral phosphoramidate-catalyzed, enantioselective, directed cross-aldol reactions of aldehydes**, *PNAS*, **2004**, *101*(15), 5439-5444.
204. Denmark, S. E.; Fujimori, S. **Diastereoselective aldol addition reactions of a chiral methyl ketone trichlorosilyl enolate under Lewis base catalysis**, *Synlett*, **2001**, *SI*, 1024-1029.
205. Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Su, X.; Wong, K.-T.; Nishigaichi, Y. **Asymmetric catalysis with chiral Lewis bases**, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*(8) 1469-1476.
206. Denmark, S. E.; Fujimori, S. **The effects of a remote stereogenic center in the Lewis base catalyzed aldol additions of chiral trichlorosilyl enolates**, *Org. Lett.* **2002**, *4*(20), 3477-3480.
207. Denmark, S. E.; Bui, T. **Mechanistic insights into the chiral phosphoramidate-catalyzed, enantioselective crossed-aldol reactions of aldehydes**, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10393-10399.
208. Denmark, S. E.; Heemstra, Jr. J. R. **Lewis base activation of Lewis acids. Catalytic enantioselective addition of silyl enol ethers of achiral methyl ketones to aldehydes**, *Org. Lett.* **2003**, *5*(13), 2303-2306.

209. Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Winter, S. B. D.; Wong, K.-T.; Barsanti, P. A. **Preparation of chlorosilyl enolates**, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*(25), 9517-9523.
210. Alexakis, A.; Aujard, I.; Kanger, T.; Mangeney, P. **(R,R)- and (S,S)-N,N'-dimethyl-1,2-diphenylethylene-1,2-diamine**, *Org. Synth.* **2004**, *76*(10), 312-319.
211. Bockman, T. M.; Shukla, D.; Kochi, J. K. **Photoinduced electron transfer from enol silyl ethers to quinone. Part 1. Pronounced effects of solvent polarity and added salt on the formation of α -enones**, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* **1996**, *8*, 1623-1632.
212. Daubresse, N., Francesch, C., Mhamdi, F., Rolando, C. **A mild synthesis of coumaryl, coniferyl, sinapyl aldehydes and alcohols**, *Synthesis*, **1994**, *4*, 369-371.
213. Petersen, L.; Jørgensen, P. T.; Nielsen, C.; Hansen, T. H.; Nielsen, J.; Pedersen, E. **B. Synthesis and evaluation of double-prodrugs against HIV. Conjugation of D4T with 6-benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (MKC-442, Emivirine)-type reverse transcriptase inhibitors via the SATE prodrug approach**, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*(4), 1211-1220.
214. Brückner, R. **Mécanismes réactionnels en chimie organique : méthodes synthétiques, stéréochimie et réactions modernes**, DeBoeck Université, **1999**, 614 pages.
215. Rosowsky, A.; Mota, C. E.; Wright, J. E.; Freisheim, J. H.; Heusner, J. J.; McCormack, J. J.; Queener, S. F. **2,4-diaminothieno[2,3-*d*]pyrimidine analogues of trimetrexate and piritrexim as potential inhibitors of pneumocystis carinii and *Toxoplasma gondii* dihydrofolate reductase**, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3103-3112.

216. Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. **Direct catalytic asymmetric aldol reaction**, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168-4178.
217. Shibasaki M., Matsunaga S., Kumagai N. **Direct catalytic asymmetric aldol reaction using chiral metal complexes**, 197-228 pages. **Modern aldol reactions**, Vol. : 2, Mahrwald, R. (ed.) Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 699 pages.
218. Ganesan, K.; Brown, H. C. **Enolboration. 5. An examination of the effects of amine, solvent, and other reaction parameters on the stereoselective enolboration of ketones with various Ch_x^2BX reagents. An optimized procedure to achieve the stereoselective synthesis of E enol borinates from representative ketones using $\text{Ch}_x^2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$** , *J. Org. Chem.* **1993**, *58*(25), 7162-7169.