



HAL
open science

5-benzylidenethiazolidine-2,4-diones derivatives: functionalization study and application to the synthesis of new antiproliferative compounds

Dorian Dupommier

► **To cite this version:**

Dorian Dupommier. 5-benzylidenethiazolidine-2,4-diones derivatives: functionalization study and application to the synthesis of new antiproliferative compounds. Organic chemistry. Université de Lorraine, 2020. English. NNT: 2020LORR0133 . tel-03117895

HAL Id: tel-03117895

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03117895>

Submitted on 23 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

École Doctorale C2MP
(Chimie – Matériaux – Mécanique – Physique)

THÈSE
présentée en vue de l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Mention : Chimie

Dorian DUPOMMIER

**Étude de la fonctionnalisation de 5-
benzylidèthiazolidine-2,4-diones et application à la
synthèse de nouveaux composés à visée anticancéreuse**

Soutenance publique le 17 novembre 2020 devant le jury suivant

<u>Rapporteurs</u> :	Mme Florence MONGIN Mme Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Professeur, Université de Rennes Professeur, Université de Caen Normandie
<u>Examineur</u> :	M. Nicolas MASURIER	Professeur, Université de Montpellier
Directeur :	M. Michel BOISBRUN	Maître de Conférences HDR, Université de Lorraine
Co-directrice :	Mme Corinne COMOY	Maître de Conférences HDR, Université de Lorraine

*« N'oublie jamais, celui qui croit
savoir n'apprend plus »*

- Pierre Bottero,
Le Pacte des Marchombres, tome 1 : Ellana

*Ce travail de thèse est dédié à
la mémoire de Scylla Paté.*

Remerciements

Ça y est. Les dernières pages de cette thèse, et par extension celles de huit ans d'études à Nancy se tournent. Pendant cette presque décennie, j'ai évolué entouré de beaucoup de personnes que je tiens à remercier ici.

Tout d'abord, je tiens à assurer ma profonde gratitude à tous les membres du jury pour avoir accepté de lire et juger mon travail. Je remercie les professeurs Florence Mongin et Anne-Sophie Voisin-Chiret d'être les rapporteurs de ce travail de thèse, mais également Nicolas Masurier d'avoir accepté de juger ce travail en tant qu'examineur.

Je remercie tout particulièrement Michel Boisbrun, pour m'avoir accepté en thèse, mais aussi pour m'avoir encouragé et conseillé au quotidien. Michel, tu m'as transmis ta rigueur et tes connaissances, surtout en chimie médicinale et pour certains aspects pratiques au labo, et j'espère les utiliser au mieux pour la suite !

J'adresse également un énorme remerciement à Corinne Comoy. Tu m'as poussé, et ça depuis un certain nombre d'années (2013, non ?) à donner le meilleur de moi-même, autant au niveau de la théorie qu'à celui de la pratique. J'ai énormément appris à tes côtés et si j'ai développé une passion pour ce que je fais, c'est en grande partie grâce à celle que tu m'as transmise en enseignant la chimie organique (et organométallique).

Michel, Corinne, vos qualités scientifiques, mais surtout humaines ont fait de ces années à vos côtés un plaisir quotidien, même lors des moments difficiles. J'ai également eu l'opportunité de découvrir les joies de l'enseignement en votre présence : merci de m'avoir permis cela.

Au laboratoire, j'ai été entouré de beaucoup de personnes, que je tiens également à remercier : Merci à Nadia Pellegrini-Moïse et Sandrine Lamandé-Langle pour votre bonne humeur quotidienne, tant pour vos moments causerie dans la journée, que pour les moments scientifiques sérieux, comme les réunions du mardi midi, ou vos conseils au niveau des manips. Merci aussi de m'avoir permis de participer à diverses initiatives de médiation scientifique à vos côtés, c'était toujours très instructif. Nadia, j'ai rarement vu quelqu'un expliquer le principe de la CCM avec autant d'entrain que toi !

Un grand merci aussi à Katalin Selmeczi, surtout pour toujours répondre à mes sollicitations de demande de créneaux RMN. Mais promis, si j'occupais le 400, c'était tant que je le pouvais, avec la plus grande parcimonie possible.

Je tiens également à exprimer mes remerciements à Sandrine Adach, pour sa gentillesse, tous ses bons conseils en termes de purification, de maintenance du matériel, mais également pour avoir effectué les (nombreuses) analyses élémentaires dont j'avais besoin. Un grand merci à Stéphane Parant pour tes conseils en spectroscopies et à François Dupire et Fabien Lachaud pour vos expertises en spectrométrie de masse et pour avoir réalisé les spectres des nombreux échantillons que je vous ai apportés.

Merci aussi à Florence Dumarçay, pour ta gentillesse au quotidien, mais aussi pour tes gentilles attentions liées aux petits services que j'ai pu te rendre (les chocolats étaient à chaque fois délicieux !).

J'aimerais exprimer ma gratitude envers Jean-Bernard Regnouf de Vains, pour tes anecdotes toutes plus étonnantes les unes que les autres, mais aussi pour tes conseils de paillasse : je me suis rendu compte qu'effectivement, l'acétonitrile m'a sauvé de quelques situations délicates !

Finalement, merci à tous ceux avec qui j'ai cohabité pendant ces 3 ans entre les murs du L2CM, sans qui la vie au laboratoire n'aurait pas été la même : Dominique, Laurent, Maxime, Rosella, et j'en oublie certainement. Vous côtoyer a été un plaisir !

J'adresse aussi un grand merci à Anne Sapin-Minet et Marianne Parent. Merci de m'avoir donné l'occasion d'enseigner à vos côtés, et de m'avoir fait confiance pour encadrer tous ces TP de galénique, discipline que j'ai découverte pour l'occasion, mais également pour m'avoir confié un CM. Cette expérience m'a beaucoup apporté, tant au niveau humain, qu'aux niveaux pédagogiques et scientifiques. Merci aussi pour votre gentillesse pendant tous ces moments.

J'ai également une pensée pour Sabine Mazerbourg, tu m'as donné les clés pour comprendre un peu la biologie, que je n'avais plus étudiée depuis la terminale. Claire, je te remercie également, car travailler avec toi a été un grand plaisir, et tes encouragements dans les moments difficiles m'ont été d'une grande aide.

De grands mercis aussi à Sébastien Leclerc et Sophie Poinsignon pour vos conseils, votre temps et votre expertise en RMN. Mes résultats ne seraient pas les mêmes sans vous.

Quand je pense aux domaines que j'ai étudiés pendant mon Master et que je regarde le projet de thèse sur lequel j'ai postulé, jamais je n'aurais imaginé que de la modélisation moléculaire serait aussi impliquée. C'est pourquoi j'exprime de vifs remerciements envers Gérald Monard, qui a pris le temps de me rafraîchir la mémoire sur l'utilisation de Gaussian, mais aussi de me proposer son expertise sur ce logiciel et dans ce domaine. Vos conseils m'ont été d'une grande aide.

J'aimerais maintenant passer à des remerciements plus personnels :

Tout d'abord, merci à mes parents, Alain et Cendrine, et à mes adelphe, Julia et Laurane. Votre soutien a toujours été sans faille et je vous remercie infiniment pour cela.

Célia, on s'est connus en licence, et depuis, même si nos routes se sont séparées géographiquement, on a continué à beaucoup partager et c'est toujours une joie de te revoir et de discuter comme si on ne s'était jamais quittés. Vivement qu'on puisse se regarder un Harry Potter en mangeant un bon gros burger comme on le faisait avant !

Flora, on s'est connus en Master, et depuis, on n'a passé que des bons moments : les études ont été de doux moments avec toi, et c'est toujours agréable de discuter d'orga ou de paillasse, mais aussi d'écumer les musées en ta compagnie (à quand la prochaine fois ?), et de se voir, à Nancy ou à Paris. Je te souhaite de trouver le poste de ton cœur, et je suis sûr que tu assureras où que tu sois !

Clémence, nous, on s'est rencontrés plus récemment, mais quelle rencontre ! Je n'oublierai jamais les bons moments qu'on a passés ensemble, les films regardés, les aprêms à causer de choses sérieuses ou pas, les triangles des Bermudes, qu'on refait quand tu veux d'ailleurs. Te rencontrer il y a deux ans m'a beaucoup apporté, et j'espère te côtoyer encore de nombreuses années.

Adèle, ta rencontre a également été une bouffée d'air frais pour moi : nos deux mondes qui se sont télescopés m'ont donné le goût du travail du verre, et j'aimerais bien m'y mettre de manière plus régulière un de ces 4 ! Je te souhaite aussi beaucoup de courage pour tout, la vie n'est pas facile tous les jours, mais j'espère qu'elle le sera plus pour toi d'ici peu !

Julen, je te remercie pour tous les bons moments que l'on a passés au labo. Même si OK, ta première impression de moi était que je semblais froid et trop sérieux, ça a bien évolué depuis ! Il y a eu tellement d'éclats de rire dans le labo. Parmi les moments les plus marquants, je pense que je peux citer sans aucun souci celui des « gafas con cinta » qui a été, je pense, un des moments les plus drôles de ma vie, même si les stagiaires nous regardaient médusés exploser de rire pendant de longues minutes. Je te souhaite de profiter de ta fin de thèse, et une réussite professionnelle au niveau de celle que tu mérites (donc beaucoup de réussite). Comme on dit par chez moi, « amigos como cerditos », non ?

Hiba, tu as évidemment aussi une place dans ces remerciements. Qui aurait cru lorsque l'on s'est rencontré que cela nous conduirait aussi loin ? Entre tes stages et ta thèse, je pense que tu fais autant partie des meubles du labo que moi ! C'est un plaisir de te côtoyer au quotidien, comme de se voir en dehors du labo pour discutaitler et boire un verre. En plus, on avait quand

même bien rigolé aux JCO, hein ? Mais une chose est sûre : les « manips au rota », et les pauses café avec toi, ce sont des choses qui me manqueront quand je partirai. Je te souhaite une très belle fin de thèse, aussi productive que le début, et de réussir à avoir des complexes dans ta « pyramide d'argon » !

Héloïse, je te souhaite que la thèse t'apporte autant que ce qu'elle m'a apporté. Tu verras, la recherche, c'est un monde génial ! Et je te souhaite aussi le meilleur.

J'aimerais aussi préciser que la pandémie qui nous affecte en ce moment n'a pas eu que des points négatifs : elle m'a permis d'être en confinement puis en colocation avec trois personnes extraordinaires, Caro, Sultan et Théo. Vous avez vu ce manuscrit se construire petit à petit depuis mars, et votre soutien indéfectible m'a été d'une grande aide. On a aussi partagé des moments très forts, surtout très bons, mais quelques très mauvais aussi, mais que l'on a affrontés ensemble. Au final, ces 6 mois de colocation avec vous ont été parmi les moments les plus forts de ma thèse, et se sont terminées par 2 semaines de vacances qui ont scellé notre amitié de manière certaine. D'ailleurs, promis, je vais essayer de m'améliorer au canoé pour pouvoir vous suivre. Même si, on le sait tous, le kayak, c'est vachement mieux. Je vous souhaite le meilleur. Tant que je parle de la « coloc' covid », si je peux l'appeler comme ça, j'aimerais aussi te remercier Charlotte. J'ai toujours apprécié tes visites à la maison, tes encouragements et tes rires, surtout devant Albus Abuse, même si « je n'ai jamais aimé le feu ».

J'aimerais remercier encore énormément de personnes, mais il paraît qu'il faut que je laisse de la place dans ce manuscrit pour la science... Donc même si je vous nomme ici, je vous suis aussi reconnaissant pour ce que vous m'avez apporté que les autres. Merci à vous, Océane, Quentin, Jim, Coline, Justin, Zac, Maxime, Camille, Mégane, Sylvie, Patrick, Daniel, Romain... Un grand merci à chaque personne du groupe « La nature de ta nature », qui a été, et est toujours d'une grande aide dans les moments douloureux que l'on a tous traversés ces derniers mois.

J'aimerais finir par te remercier toi, Scylla. Pour m'avoir permis de te connaître depuis 2019, mais aussi parce qu'une future doctorante pailletée qui bosserait sur les livres de ma jeunesse, c'est classe, quand même ! Toutes nos discussions, nos rires échangés et nos soirées partagées sont des souvenirs que je chérirai à jamais. J'aimerais aussi te remercier pour avoir réussi à fédérer toutes tes ami·e·s et ta famille ensemble. Tu étais extraordinairement bien entourée, et on l'est également toutes devenu. Mais, mon capitaine, tu as laissé un trou béant dans mon cœur, qui se reconstruit doucement, et comme je l'ai écrit plus haut, je te dédie cette thèse. À ta mémoire mon amie, tu ne seras pas oubliée.

Sommaire

Index des Figures.	17
Index des Schémas.	19
Index des Tableaux.....	21
Avant-propos	27
Chapitre 1 : La thiazolidinedione, une structure privilégiée en chimie médicinale.....	31
1. Les structures privilégiées, une approche pour la chimie médicinale.....	33
1.1. <i>La découverte de principes actifs à la fin du XX^e siècle.</i>	33
1.2. <i>L'approche des structures privilégiées « Privileged scaffold ».</i>	37
1.3. <i>Les limites de cette approche : le cas des PAINS.</i>	39
1.3.1 <i>Définition et étude des PAINS.</i>	39
1.3.2 <i>Discussion sur l'exclusion systématique des PAINS.</i>	41
1.3.3. <i>Les PAINS dans la matière noire chimique.</i>	44
2. La thiazolidinedione : une structure privilégiée.....	46
2.1. <i>Définition et synthèse.</i>	46
2.2. <i>La réactivité du noyau TZD.</i>	47
2.3. <i>Les activités anticancéreuses des dérivés de thiazolidine-2,4-diones.</i>	48
2.3.1. <i>Mise en contexte de l'utilisation clinique des glitazones.</i>	48
2.3.2. <i>Les glitazones comme traitements ou co-traitements anticancéreux.</i>	50
2.3.3. <i>Les dérivés de glitazone comme anticancéreux.</i>	52
2.3.4. <i>Autres dérivés de TZD à visée antiproliférative.</i>	56
3. Conclusion du chapitre.	70
Chapitre 2 : Fonctionnalisation vinylique de 5-benzylidènthiazolidine-2,4-diones.....	73
1. Objectifs, contexte et stratégie de cette étude.	75
1.1. <i>Objectifs et contexte.</i>	75
1.2. <i>Stratégies de fonctionnalisation envisagées.</i>	86
2. Fonctionnalisation de la BTZD non substituée 2.	88
2.1. <i>Stratégie A : activation et fonctionnalisation de la BTZD par couplage palladé.</i>	
88	
2.2. <i>Stratégie B : fonctionnalisation de la BTZD par couplage de Heck.</i>	91

2.2.1.	<i>L'atome de soufre de la TZD, un poison pour le catalyseur dans les réactions de Heck ?</i>	93
2.2.2.	<i>Le groupement NH de la TZD, un poison pour le catalyseur dans les réactions de Heck ?</i>	95
2.3.	<i>Stratégie C : fonctionnalisation en position 6 par addition de Michael.</i>	97
3.	Stratégie D : fonctionnalisation de BTZD à partir d'un composé 6-halogéné.	101
3.1.	<i>Rappel de la stratégie.</i>	101
3.2.	<i>Préparation du composé hydroxylé N-benzylé 6c.</i>	102
3.2.1.	<i>Formation de 6c par la stratégie de post-benzylation.</i>	102
3.2.2.	<i>Formation du précurseur d'activation 6c par la stratégie de pré-benzylation.</i>	110
3.3.	<i>Activation du précurseur hydroxylé 6c.</i>	111
3.4.	<i>Mise en œuvre de couplages Pd-catalysés sur le chloré 3b.</i>	118
3.4.1.	<i>Fonctionnalisation du chlorovinyle 3b par le couplage croisé de Suzuki.</i>	118
3.4.1.1.	<i>Optimisation de la réaction.</i>	118
3.4.1.2.	<i>Extension des conditions avec différents dérivés borés.</i>	122
3.4.2.	<i>Fonctionnalisation du chlorovinyle 3b par le couplage croisé de Stille.</i>	128
3.4.2.1.	<i>Optimisation de la réaction.</i>	128
3.4.2.2.	<i>Extension des conditions avec différents dérivés stannylés.</i>	131
3.4.3.	<i>Fonctionnalisation par attaque nucléophile sur la position 6 de 3b.</i>	135
4.	Stratégie E : fonctionnalisation de BTZD à partir d'un composé 6-formylé.	139
4.1.	<i>Rappel de la stratégie.</i>	139
4.2.	<i>Synthèse de l'aldéhyde 8.</i>	139
4.3.	<i>Fonctionnalisation de l'aldéhyde 8 par addition-1,2 d'organomagnésiens.</i>	140
4.4.	<i>Fonctionnalisation de l'aldéhyde 8 par la réaction de Wittig.</i>	142
5.	Conclusion du chapitre.	147

Chapitre 3 : Synthèse d'analogues énantiopurs et désoufrés d'AB 186 -Evaluation de leurs activités biologiques..... 151

1.	Contexte de cette étude.	153
2.	Synthèse et évaluation biologique des composés à visée anticancéreuse.	155
2.1.	<i>Synthèse du TSN et du A2-TSN.</i>	155
2.2.	<i>Synthèse des analogues désoufrés et énantiopurs de l'AB 186 - Vérification de leur configuration absolue.</i>	157
2.2.1.	<i>Synthèse des analogues désoufrés d'AB 186.</i>	157

2.2.2.	<i>Vérification de la configuration absolue du noyau chromane.</i>	170
2.3.	<i>Synthèse de glycoconjugués de 57.</i>	173
2.4.	<i>Vérification de la pénétrabilité de 79 dans les cellules cancéreuses.</i>	176
2.4.1.	<i>Fonctionnalisation de l'aromatique du BSu.</i>	176
2.4.2.	<i>Fonctionnalisation de l'azote du succinimide présente dans 76.</i>	179
2.5.	<i>Evaluation biologique de l'activité des dérivés désoufrés synthétisés.</i>	182
2.5.1.	<i>RSA de ces composés.</i>	182
2.5.2.	<i>Étude des modifications du cycle cellulaire induites par 57.</i>	186
2.5.3.	<i>Quelques résultats pour l'effet de 57 sur le métabolisme énergétique.</i>	190
3.	Le projet THIAZOCAN.	193
3.1.	<i>Synthèse des composés à visée biologique.</i>	193
3.2.	<i>Activités biologiques de ces composés.</i>	195
4.	Conclusion du chapitre.	196
Conclusion générale.		199
Chapitre 4 : Partie expérimentale.		203
1.1.	Révélation et purifications.	205
1.2.	Solvants et réactifs.	205
1.3.	Analyses.	206
1.4.	Procédure générale pour le calcul du rendement RMN d'un brut réactionnel : exemple de la molécule 3b.	207
1.4.1.	<i>Données nécessaires.</i>	207
1.4.2.	<i>Calcul du rendement RMN ¹H.</i>	208
1.5.	Procédures générales pour la vérification du <i>ee</i> du composé 56 et la préparation de la lipase supportée.	208
2.	Préparation et caractérisation des composés.	209
2.1.	Substrats et produits pour la fonctionnalisation vinylique de BTZD.	209
2.1.1.	<i>Précurseurs de fonctionnalisation par voie Pd-catalysée.</i>	209
2.1.2.	<i>Produits de fonctionnalisation par pallado-catalyse.</i>	223
2.1.3.	<i>Précurseur de fonctionnalisation par condensation / Réaction de Wittig.</i>	243
2.1.4.	<i>Produits de fonctionnalisation par condensation.</i>	247
2.1.5.	<i>Produits de fonctionnalisation par réaction de Wittig.</i>	250
2.2.	Préparation de molécules bioactives.	253
2.2.1.	<i>Analogues de la TGZ et la Δ²-TGZ.</i>	253

2.2.2.	<i>Bioisostères énantiopurs de l'AB 186.</i>	255
2.2.3.	<i>Dérivés pour la préparation de monocristaux.</i>	268
2.2.4.	<i>Tentatives de fonctionnalisation de la molécule bioactive par un fluorophore.</i>	273
2.2.5.	<i>Dérivés énantiopurs de l'AB 186.</i>	276
3.	<i>Attribution de la stéréochimie de la double liaison présente dans les BTZD.</i>	278
3.1.	Modélisation des spectres RMN : l'exemple de 3b.	278
3.2.	Détermination de la stéréochimie de 3b grâce à la régression linéaire.	280
3.3.	Détermination de la stéréochimie de 3b grâce aux quotients des différences théoriques et expérimentales.	280
	Bibliographie	285
	Annexes	313
	Données théoriques pour le composé 19 .	315
	Données théoriques pour le composé 22 . ^s	318
	Données théoriques pour le composé 24 . ^s	321
	Données théoriques pour le composé 25 . ^s	324
	Données théoriques pour le composé 26 . ^s	327
	Données théoriques pour le composé 27 . ^s	330
	Données théoriques pour le composé 28 . ^s	333
	Données théoriques pour le composé 30 . ^s	336
	Données théoriques pour le composé 35 . ^s	339
	Données théoriques pour le composé 36 . ^s	342
	Données théoriques pour le composé 37 . ^s	345
	Données théoriques pour le composé 38 . ^s	348
	Données théoriques pour le composé 46 . ^s	351
	Données théoriques pour le composé 47 . ^s	354
	Données théoriques pour le composé 48 . ^s	357
	Données théoriques pour le composé 49 .	360

Index des Figures.

Figure 1 : Illustration du principe du FBDD.	36
Figure 2 : Pharmacomodulation autour de l'Asperlicine I-1 (Evans).	38
Figure 3 : Simplification structurale par l'algorithme d'analyse de Bemis et Murko	39
Figure 4 : Les PAINS, des composés aux interactions non spécifiques.....	40
Figure 5 : Quelques activités artéfacts de composés PAINS.....	41
Figure 6 : Exemples de structures PAINS reconnues ou non reconnues par les filtres électroniques...	42
Figure 7 : PAINS les plus couramment présents parmi les principes actifs sur le marché (Siramshetty)	42
Figure 8 : Activité de différents composés présentant une structure PAINS (Jasial).....	43
Figure 9 : Exemples de structures issues de la DCM pour l'inhibition de la croissance fongique (Wassermann).....	45
Figure 10 : La TZD et quelques structures apparentées.	46
Figure 11 : Les différents sites réactifs de la TZD.	48
Figure 12 : Structure de quatre glitazones ayant connu des développements cliniques importants.	48
Figure 13 : Trois des dérivés étudiés par Yang <i>et al</i>	52
Figure 14 : Principaux métabolites toxiques du cycle chromane de la TGZ.....	53
Figure 15 : La TGZ, son analogue- $\Delta 2$ et l'AB 186, tête de série de notre équipe.	54
Figure 16 : La $\Delta 2$ -TGZ, et ses dérivés inversés décrits par Bordessa <i>et al</i>	55
Figure 17 : Les 6 molécules d'intérêt décrites par Meyer <i>et al</i> . en 2014	55
Figure 18 : Différents dérivés de TZD actifs en milieu galactose d'après Saralkar <i>et al</i>	57
Figure 19 : TZD conjuguées à des indoles ou isatines à visée anticancéreuse	58
Figure 20 : TZD fonctionnalisée par un motif β -carboline synthétisée par Tokala <i>et al.</i> ⁹⁴	59
Figure 21 : Structure de l'efatutazone.	60
Figure 22 : Molécules antiprolifératives à noyau TZD fonctionnalisées par un motif benzimidazole .	61
Figure 23 : Composés antiprolifératifs synthétisés par El-Kashef <i>et al</i>	62
Figure 24 : Têtes de séries pour l'inhibition de BAG3 décrite par Terracciano <i>et al</i>	62
Figure 25 : La tête de série oxadiazole présentée par Asati <i>et al</i>	62
Figure 26 : Trois inhibiteurs sélectifs de HDAC-8 (Tilekar et Upadhyay)	63
Figure 27 : BTZD inhibitrice de VEGFR-2 décrite par Mahdy <i>et al</i>	64
Figure 28 : BTZD inhibitrice d'ALDH1 décrite par Jiménez <i>et al</i>	65
Figure 29 : Composé possédant la cytotoxicité la plus importante décrit par Kolluri <i>et al</i>	65
Figure 30 : BTZD antiproliférative synthétisée par Singh <i>et al</i>	66
Figure 31 : Le BTZD inhibitrice de thymidate synthase décrit par Alzhrani <i>et al</i>	66
Figure 32 : Deux BTZD inhibitrices de la glutaminolyse décrits par Yeh <i>et al</i>	67
Figure 33 : BTZD inhibitrices de l'autotaxine décrit par Fisher et Hausmann	67
Figure 34 : Deux molécules à visée antiproliférative décrites par Kumar <i>et al</i>	68
Figure 35 : L'hybride TZD/terpénoïde antiprolifératif le plus actif synthétisé par Ke <i>et al</i>	68
Figure 36 : Molécule hybride entre le parthénolide et la TZD décrite par Qiu <i>et al</i>	69
Figure 37 : Inhibiteur de Bcl-xL préparé par Whiting <i>et al</i>	69
Figure 38 : La (Z)-5-benzylidènerhodanine, un analogue du BTZD.....	76
Figure 39 : Expériences RMN réalisées sur 15	94
Figure 40 : Mise en évidence de l'équilibre céto-énolique entre 6a et 6a' par RMN ¹ H.....	104
Figure 41 : Expériences RMN sur 6d	107
Figure 42 : Equilibre céto-énolique entre un hypothétique énol N-acétylé et son tautomère cétone. .	108

Figure 43 : Ligands et catalyseurs utilisés dans l'optimisation du couplage de Suzuki.....	121
Figure 44 : Structure optimisée, spectre RMN ¹ H de (Z)- 28 et déplacements chimiques théoriques des atomes d'hydrogène vinyliques 16 et 41 dans CDCl ₃	127
Figure 45 : Les deux ligands utilisés pour optimiser la réaction de Stille.....	129
Figure 46 : δ _{exp} du H26 de (2E,4Z)- 46 et comparaison avec la valeur théorique pour (2E,4Z)- 46 et (2E,4E)- 46	146
Figure 47 : Différences structurales entre la TGZ et notre tête de série actuelle (AB 186). ⁸³	153
Figure 48 : Le trosuccinimide (TSN), bioisostère désoufré de la TGZ.....	153
Figure 49 : Structures supposées des sous-produits de Friedel-Craft.....	160
Figure 50 : Expériences RMN réalisées sur 66	164
Figure 51 : L'effet de la résolution cinétique sur le spectre RMN ¹ H de 68	167
Figure 52 : Analyse par cytométrie en flux de cellules MDA-MB-231.....	187
Figure 53 : 57 induit l'apoptose des cellules MDA-MB-231.....	189
Figure 54 : La molécule 57 altère la respiration mitochondriale des cellules cancéreuses mammaires.....	191
Figure 55 : La molécule 57 augmente la consommation de glucose ainsi que la production de lactate des cellules cancéreuses mammaires.....	192
Figure 56 : Les 4 régressions linéaires de type δ _{th} = f(δ _{exp}) pour 3b	282

Index des Schémas.

Schéma 1 : Synthèse de l'hétérocycle TZD (extrait de Chadda et Silakari)	47
Schéma 2 : Rétrosynthèse convergente envisagée pour l'AB 186.	75
Schéma 3 : Réaction de Knoevenagel entre la TZD et un aldéhyde ou une cétone	77
Schéma 4 : Synthèse de TZD-isatines conjuguées à visée antiproliférative	78
Schéma 5 : Formation de BTZD substituées en position 6 décrits par Youssef.....	79
Schéma 6 : Synthèse et post-fonctionnalisation d'une BTZD substituée décrites par Zask <i>et al.</i>	80
Schéma 7 : Formation de BTZD présentant un motif 6-hydroxyle (Fujishita et Abe).....	80
Schéma 8 : Synthèse de BSu 6-fonctionnalisés décrits par Riemer <i>et al.</i>	81
Schéma 9 : Synthèse et post-fonctionnalisation de 6-bromo-BSu (Gu <i>et al.</i>).....	82
Schéma 10 : Formation et 6-substitution domino de BOZD décrite par Zhou <i>et al.</i>	83
Schéma 11 : Comparaison des produits de cyclisation par Cu(I) dans la formation de la BOZD II-16a	84
Schéma 12 : Adaptation des conditions de Zhou <i>et al.</i> pour la synthèse de BTZD	85
Schéma 13 : Stratégies pour l'obtention de BTZD 6-fonctionnalisées à partir de la TZD 1	86
Schéma 14 : Formation et protection de la BTZD 2a	88
Schéma 15 : Essais de bromation 2a et 2b	89
Schéma 16 : Couplage de Stille pour la fonctionnalisation du dibromé 10	90
Schéma 17 : Mécanisme général de la réaction de Heck	91
Schéma 18 : Synthèse puis tentative de fonctionnalisation de l'alcène 2c par couplage de Heck.	92
Schéma 19 : Formation du dérivé désoufré 15 à partir du maléimide commercial 13	93
Schéma 20 : Tentative de fonctionnalisation de l'analogue désoufré 15 par couplage de Heck.....	95
Schéma 21 : Formation du précurseur de couplage benzylé 2d	96
Schéma 22 : Couplage de Heck intramoléculaire décrit par Mizufune <i>et al.</i>	96
Schéma 23 : Formes mésomères de la base conjuguée de 2c	97
Schéma 24 : 6-Méthylation de la BTZD par addition de Michael sur 2d	98
Schéma 25 : Halogénéation/élimination du dérivé saturé 4 avec différentes bases	99
Schéma 26 : Obtention de 17 par une séquence de condensation de Knoevenagel suivie d'une benzylation.	100
Schéma 27 : La difficulté du contrôle de la régiosélectivité sur 6a montrée par ses formes mésomères.	101
Schéma 28 : Stratégies de pré- et post-benzylation pour la protection de la fonction NH présente dans 6a	102
Schéma 29 : Formation du dérivé hydroxylé 6a à partir de 1a	103
Schéma 30 : Mécanisme supposé pour l'obtention de 6a à partir de 1a	103
Schéma 31 : Tritylation de 3b et formation des deux isomères possibles 6d et 6d'	106
Schéma 32 : Benzylation du composé acétylé 6b	109
Schéma 33 : Formation du précurseur d'activation 6c à partir de la TZD 1a selon la stratégie de pré- benzylation.	110
Schéma 34 : Synthèse de 3b à partir de 6c en présence de POCl ₃	113
Schéma 35 : Mécanisme de la réaction de Suzuki entre R ₁ -X et R ₂ B(OR ₃) ₂	118
Schéma 36 : Post-fonctionnalisation de 19 par une réaction d'oléfination de Wittig.	122
Schéma 37 : Formation de l'ester de pinacolborane (<i>E</i>)- 29	125
Schéma 38 : Isomérisation du maléate de diméthyle en fumarate par un complexe de Pd (Canovese)	126
Schéma 39 : Mécanisme présumé de formation de (<i>Z</i>)- 28	126

Schéma 40 : Cycle catalytique de la réaction de Stille en présence de sel de cuivre (I)	129
Schéma 41 : Synthèse des différents tri- <i>n</i> -butylstannanes utilisés dans cette étude.....	133
Schéma 42 : Mécanisme proposé de formation de 2d et 20a à partir de 3b catalysée par le palladium.	137
Schéma 43 : Obtention de la BTZD formylée 8 à partir de la TZD 1a	140
Schéma 44 : Formation des alcools secondaires 39-40 à partir de 8 par condensation d'un organomagnésien.....	141
Schéma 45 : Synthèse des ylures de phosphonium 43-45	144
Schéma 46 : Synthèse du TSN décrite par Saha <i>et al.</i> Les étapes en rouges sont les plus limitantes .	155
Schéma 47 : Synthèse de l'aldéhyde III-8 décrite par notre équipe	156
Schéma 48 : Synthèse des composés cible dérivés du TSN 52-55	157
Schéma 49 : Rétrosynthèse pour la préparation de l'analogue désoufré de l'AB 186 à partir du phénol 55	158
Schéma 50 : Synthèse du noyau 6-déoxychromane à partir du trolox	158
Schéma 51 : Synthèse de la cétone aromatique 59 à partir du phénol 55	159
Schéma 52 : Synthèse du dimère soufré de l'anisole en présence de SOCl ₂ (Loth et Michaelis, 1894)	160
Schéma 53 : Mécanisme proposé de formation du dimère d'anisole à partir du chlorure de sulfinyle intermédiaire.....	161
Schéma 54 : Dégradation de traces de SOCl ₂ par l'acide formique.....	161
Schéma 55 : Séquence réactionnelle pour l'obtention de l'azoture 63 à partir de la cétone bromée 59	161
Schéma 56 : Séquence réactionnelle pour l'obtention du carbamate 56 à partir de l'azoture 63	162
Schéma 57 : Synthèse du bioisostère désoufré de l'AB 186 à partir de l'alcool 56	163
Schéma 58 : Les différences entre les substrats déracémisés par Hyatt et Couladouros avec notre alcool 56	165
Schéma 59 : Déracémisation de l'alcool 56	166
Schéma 60 : Séquence réactionnelle pour la vérification du <i>ee</i> après déprotection du Boc sur (<i>S</i>)- 56	168
Schéma 61 : Préparation du ferrocène <i>rac</i> - 70 et tentative de déprotection de l'amine primaire.	170
Schéma 62 : Synthèse de l'hydrazone protégée (<i>R</i>)- 71 et sa libération sous forme de chlorhydrate..	171
Schéma 63 : Synthèse du benzoate protégé (<i>R</i>)- 73 et sa libération sous forme de chlorhydrate (<i>R</i>)- 74	172
Schéma 64 : Synthèse de l'analogue azoture de 66 à partir de l'alcool 63	174
Schéma 65 : Synthèse de l'alcyne glycosylé utilisé dans la réaction de Click.	174
Schéma 66 : Mécanisme d'obtention de l'anomère β de 77 lors de sa propargylation.	175
Schéma 67 : Cycloaddition de Huisgen entre l'azoture 76 et l'alcyne 77	175
Schéma 68 : Rétrosynthèse envisagée pour l'obtention du précurseur fonctionnalisé de cycloaddition à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde.....	177
Schéma 69 : Synthèse du substrat bromé 80b de couplage croisé permettant l'introduction d'une chaîne aminée.	177
Schéma 70 : Rétrosynthèse de l'obtention de 81a par couplage Pd-catalysé à partir de la <i>N</i> -Boc-propargylamine.....	178
Schéma 71 : Tentative de couplage de Sonogashira entre le bromé 80b et la <i>N</i> -Boc propargylamine.	178
Schéma 72 : Tentative réaction de Suzuki entre le bromé 80b et le pinacolborane 29	179
Schéma 73 : Stratégie d'accès à l'azoture fonctionnalisé de 85	179
Schéma 74 : Les différentes voies d'accès au maléimide <i>N</i> -fonctionnalisé 86	180

Schéma 75 : Conditions mises en œuvre pour l'obtention de l'ylure de phosphonium 84 à partir de l'insaturé 86	181
Schéma 76 : Synthèse racémique de l'AB 186 à partir de l'aldéhyde 65	194

Index des Tableaux.

Tableau 1 : Comparaison des données de Lipinski <i>et al.</i> ¹ avec celles de Ghose <i>et al.</i>	34
Tableau 2 : Paramètres probables pour un composé "drug-like" contre ceux d'une impasse d'après Oprea.	34
Tableau 3 : Viabilité d'hépatocytes sains et de cellules cancéreuses après incubation avec les composés décrits par Meyer <i>et al.</i>	56
Tableau 4 : Valeurs des rapports entre 6a' et 6a en fonction de la constante diélectrique du solvant.	106
Tableau 5 : Conditions d'acétylation de 6a	108
Tableau 6 : Conditions d'activation de 6c par différentes méthodes.....	112
Tableau 7 : Comparaison entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux des isomères de 3b	115
Tableau 8 : Paramètres des régressions linéaires effectuées entre les spectres théoriques et expérimentaux.	116
Tableau 9 : Mise en évidence des tendances entre les différences de δ théoriques et expérimentaux.	117
Tableau 10 : Optimisation des conditions de couplage de Suzuki entre 3b et l'acide 4-formylboronique.	119
Tableau 11 : Extension des conditions de couplage de Suzuki optimisées.	124
Tableau 12 : Optimisation des conditions de couplage de Stille sur 3b	130
Tableau 13 : Extension des conditions de couplage de Stille optimisées à différents dérivés stannylés.	131
Tableau 14 : Conditions d'optimisation de l'addition d'éthanol sur 3b	135
Tableau 15 : Optimisation des conditions de réaction de Wittig sur 8 avec un ylure activé.....	143
Tableau 16 : Formation des produits de Wittig à partir de 9 et d'ylures désactivés.	145
Tableau 17 : Déplacements chimiques expérimentaux et théoriques de l'atome d'hydrogène vinylique de 46-49	146
Tableau 18 : <i>ee</i> et rendements obtenus pour les deux isomères de 56 en fonction du temps de réaction.	169
Tableau 19 : Activités antiprolifératives des dérivés de la TGZ sur différentes lignées de carcinomes mammaires.	183
Tableau 20 : Activités antiprolifératives de dérivés désoufrés de l'AB 186 sur différentes lignées de cellules.....	185
Tableau 21 : CI_{50} des isomères et du racémique d'AB 186 sur 10 lignées de cellules cancéreuses mammaires ainsi qu'une lignée de cellules épithéliales mammaires saines.	195
Tableau 22 : Déplacements chimiques théoriques pour les isomères de 3b et comparaison avec les déplacements expérimentaux.	279
Tableau 23 : Différences entre $\delta(E)_{th}-\delta(Z)_{th}$ et $\delta(majoritaire)_{exp}-\delta(minoritaire)_{exp}$ puis quotient de ces valeurs.	283

Abréviations.

¹⁸F-FDG : 2-Déoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose
2-DG : 2-DéoxyGlucose
ACN : Acétonitrile
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AIBN : Azoisobutyronitrile
ALH : Accepteur de Liaisons Hydrogènes
ANBIB : Acide 2-(*N*-Boc-indole)boronique
ATP : Adénosine Tri-Phosphate
ATRA : Acide tout-*trans*-rétinoïque
BdD : Base de Données
BHT : 2,6-Di-*tert*-butyl-4-méthylphénol
BnBr : Bromure de benzyle
Boc : *tert*-Butoxycarbonyle
Boc₂O : Dicarbonate de di-*tert*-butyle
BOZD : 5-Benzylidèneoxazolidine-2,4-dione
BSu : 5-Benzylidènepyrrolidine-2,4-dione
BTZD : 5-Benzylidènethiazolidine-2,4-dione
BzCl : Chlorure de benzoyle
CGZ : Ciglitazone
CI₅₀ : Concentration Inhibitrice médiane
CIC₅₀ : Concentration Inhibitrice de Croissance médiane
CIP : Cahn, Ingold, Prelog
CLogP : Coefficient de partage eau-*n*-octanol
CPG-MS : Chromatographie en Phase Gaz couplée à un Spectromètre de Masse
CSC : Cellules Souches Cancéreuses
d : Doublet
DBU : 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-5-ène
DCM : Dark Chemical Matter
dd : Doublet dédoublé
de : Excès diastéréoisomérique
DIPEA : *N,N*-Diisopropyléthylamine
DLH : Donneur de Liaisons Hydrogènes
DMAP : 4-Diméthylaminopyridine
DMF : *N,N*-Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DNP : 2,4-Dinitrophényle
DNPH : 2,4-Dinitrophénylhydrazine
DRX : Diffractométrie aux Rayons X
ee : Excès énantiomérique

éq. : Équivalent
ESM : Erreur Standard de la Moyenne
FBDD : Fragment-Based Drug Design
FcCOCl : Chlorure de ferrocénoyle
FDA : Food and Drug Administration
GIAO : Gauge-Independent Atomic Orbitals
HSAB : Hard/Soft Acids and Bases
HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation
IE : Impact Électronique
IFI : Index de Fréquence Inhibitrice
IP : Iodure de Propidium
LH : Liaison Hydrogène
LiHMDS : Hexaméthylidisylazanure de lithium
MM : Masse Moléculaire
MTBE : Méthyl *tert*-Butyl Éther
N.D. : Non déterminé
NA : Nombre d'Atomes
NaAsc : Ascorbate de sodium
nOe-diff : 1D nuclear Overhauser effect difference spectroscopy
OXPHOS : Phosphorylation oxydative
OZD : Oxazolidine-2,4-dione
PAINS : Pan-Assay INterference CompoundS
PCy₃ : Tricyclohexylphosphine
PGZ : Pioglitazone
PhNTf₂ : Bis(trifluorométhanesulfonyl)aniline
PIDA : (Diacétoxyiodo)benzène
PS : Phosphatidylsérine
Py : Pyridine
qd : Quadruplet dédoublé
RGB : Liaisons rigides
RGZ : Rosiglitazone
RM : Réfractivité Molaire
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RNG : Nombre de cycles
ROS : Espèces oxygénées réactives
RSA : Relations Structure-Activité
RTB : Liaisons pouvant pivoter
SE_{Ar} : Substitution Électrophile Aromatique
SMHR : Spectrométrie de Masse à Haute Résolution
SN_{Ar} : Substitution Nucléophile Aromatique
TBDMS : *tert*-Butyldiméthylsilyle
TBSCI : Chlorure de *tert*-Butyldiméthylsilyle
TEMPO : (2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf₂O : Anhydride trifluorométhanesulfonique

TFA : Acide TrifluoroAcétique
TGZ : Troglitazone
THF : Tétrahydrofurane
TMSN₃ : Azoture de triméthylsilyle
TrCl : Chlorure de Trityle
TZD : Thiazolidine-2,4-dione

Avant-propos

Dans un contexte d'augmentation croissante du besoin en nouveaux composés médicamenteux, la recherche de principes actifs innovants est un domaine en constante expansion. Souvent vue de l'extérieur comme le fait du seul chimiste, cette vision est en réalité biaisée. La découverte de composés pharmaceutiques innovants est un vaste sujet, qui réunit un non moins vaste consortium, provenant de multiples horizons de la science.

Le chimiste, notamment organicien, a un rôle très important dans cette assemblée, puisque son objectif est la synthèse des molécules à visée bioactive. Il n'en demeure cependant pas moins que son travail va de pair avec celui de biologistes, théoriciens, bio-informaticiens, pharmacologues, cristallographes, qui ont tous des rôles cruciaux dans ces projets. Les XX^e et XXI^e siècles ont d'ailleurs vu des révolutions s'amorcer dans ces différents domaines, qui se sont accompagnées d'une connaissance plus fine des mécanismes d'interaction médicament-cible biologique. Parmi ces révolutions scientifiques, la découverte de la structure hélicoïdale de l'ADN par Rosalind Franklin, James Watson et Francis Crick, grâce à la diffractométrie aux rayons X (DRX) a permis de formidables avancées. Watson et Crick recevront d'ailleurs un prix Nobel pour avoir participé à cette découverte. La fin du XX^e siècle a également vu la naissance et l'essor de l'informatique, qui permet entre autres de modéliser les interactions entre un ligand et une cible biologique. Ainsi, le chimiste organicien peut être guidé dans le choix de ses synthèses par des théoriciens, permettant dès lors de focaliser son attention sur certaines structures prometteuses.

C'est dans ce contexte général que s'inscrivent ces travaux de thèse de chimie organique, dont l'objectif est la synthèse de composés à visée thérapeutique, et plus particulièrement anticancéreuse. Ce manuscrit est séparé en trois chapitres distincts. Le premier est un état de l'art en deux parties présentant d'une part le « drug discovery » utilisant la méthode des « privileged scaffolds » ainsi que ses limitations, et d'autre part, une revue des travaux majeurs concernant les activités anticancéreuses de dérivés de thiazolidine-2,4-diones (TZD) décrits dans la littérature au cours de ces 4 dernières années. Le second traite, quant à lui, du développement de nouvelles voies d'accès à des benzyldènethiazolidine-2,4-diones fonctionnalisées de manière régiosélective sur la position vinylique. Enfin, le troisième chapitre

concerne la désulfuration et la déracémisation de molécules de la même famille, précédemment développées dans notre équipe. Les composés obtenus ont été testés pour leur activité antiproliférative sur des lignées de cellules cancéreuses mammaires et ont permis d'établir de nouvelles Relations Structure-Activité (RSA).

**Chapitre 1 : La
thiazolidinedione, une
structure privilégiée en
chimie médicinale**

1. Les structures privilégiées, une approche pour la chimie médicinale.

1.1. La découverte de principes actifs à la fin du XX^e siècle.

Le XX^e siècle a été l'époque de l'âge d'or pour la découverte de nouveaux ligands biologiques. En effet, l'émergence des nouvelles technologies, comme le « High Throughput Screening » (HTS), le « docking » ou la Diffractométrie aux Rayons X (DRX) a grandement simplifié et rationalisé le travail du chimiste de synthèse, lui permettant alors un gain d'efficacité considérable. Ces progrès ne sont cependant plus seulement l'œuvre de l'industrie pharmaceutique, mais également issus de la collaboration de nombreux acteurs : entreprises pharmaceutiques, laboratoires de recherche, en chimie, biologie et informatique, ou encore des entreprises de haute technologie.

Pour tous ces acteurs, la recherche de nouveaux ligands à visée biologique (aussi appelés « hits ») s'appuie sur des principes formulés aux XX^e et XXI^e siècles et sont basés sur une approche rationnelle de la découverte de principes actifs médicamenteux : C'est le « drug design ».

Parmi ces approches, Lipinski *et al.* ont proposé une « règle des 5 » qui permet de prédire l'aspect « drug like » de composés chimiques, en étudiant les paramètres régissant sa biodisponibilité orale. Formulée par ces derniers en 1997¹ et écrites à partir de l'analyse d'un panel de 2245 médicaments à administration orale, elle établit que les critères optimaux pour l'absorption d'un médicament sont :

- la présence d'un maximum de 5 atomes donneurs de liaisons hydrogène (DLH),
- la présence d'un maximum de 10 atomes accepteurs de liaisons hydrogène (ALH),
- une masse moléculaire (MM) inférieure à 500 (Da),
- un coefficient de partition eau-octanol (CLogP) inférieur à 5.

Cependant, des modifications de ces règles, comme celles proposées par Ghose *et al.* en 1999,² ont conduit à l'introduction de nouveaux critères comme la polarisabilité de la molécule ou encore le nombre d'atomes (NA) dans la structure. Selon ces auteurs, ce NA ne doit pas excéder 70, tout en restant supérieur à 20. Quant à la réfractivité molaire (RM), fonction de la polarisabilité moléculaire, sa valeur doit être comprise entre 40 et 130 Å² (Tableau 1). Ghose

et al. ont aussi raffiné les règles originellement proposées par Lipinski : d'après leur étude, le CLogP des composés intéressants n'est plus inférieur à 5, mais compris entre -0,4 et 5,6 et la masse moléculaire doit alors être inférieure à 480, mais supérieure à 160.

Tableau 1 : Comparaison des données de Lipinski *et al.*¹ avec celles de Ghose *et al.*²

	<i>Critères de Lipinski et al.</i>	<i>Critères de Ghose et al.</i>
MM ^a (Da)	< 500	160 < MM < 480
CLogP ^b	< 5	- 0,4 < CLogP < 5,6
DLH ^c	< 5	N.D. ^g
ALH ^d	<10	N.D. ^g
NA ^e	N.D. ^g	20 < NA < 70
RM ^f (Å ²)	N.D. ^g	40 < RM < 130

^a : MM = Masse Moléculaire, ^b : CLogP = Coefficient de partage eau-octanol calculé, ^c : DLH = Donneurs de liaisons hydrogène, ^d : ALH = Accepteurs de liaisons hydrogène, ^e : NA = Nombre d'atomes présents dans la molécule, ^f : RM = Réfractivité molaire, ^g : N.D. = Non déterminé.

En 2000, Oprea³ introduit de nouveaux critères d'après l'analyse de bases de données (BdD) plus conséquentes, incluant des composés à visée médicinale^a et des composés commerciaux^b. Les critères qui ont été sélectionnés pour cette étude sont le nombre de liaisons rigides (RGB) ou pouvant pivoter (RTB) ainsi que le nombre de cycles (RNG). L'application de ces paramètres a ainsi mis en évidence la différence de tendance parmi ces propriétés physicochimiques entre des composés de type « drug-like » et ceux étant probablement des impasses en termes de recherche pharmaceutique (Tableau 2).

Tableau 2 : Paramètres probables pour un composé "drug-like" contre ceux d'une impasse d'après Oprea.³

	<i>Drug-like</i>	<i>Impasse</i>
RGB ^a	≥ 18	≤ 17
RTB ^b	≥ 6	≤ 5
RNG ^c	≥ 3	≤ 2

^a : RGB = Nombre de liaisons rigides, ^b : RTB = Liaisons non-rigides et non-terminales, ^c : RNG = Nombre de cycles.

En 2005, une étude menée par Proudfoot⁴ a montré que parmi 1791 médicaments oraux commercialisés entre 1937 et 1997, une modification des tendances moyennes de leurs propriétés physicochimiques est observable. En particulier, une augmentation des MM

^a BdD MDDR: 82903 structures, FALERT: 16226 structures, CMC : 984 structures, PDR : 413 structures et NCE : 420 structures.

^b BdD ACD : 150310 structures

moyenne et médiane de ces composés a été remarquée. En effet, entre 1937 et 1951, seuls 7 principes actifs possédaient une $MM > 500$, tandis qu'ils étaient 32 entre 1983 et 1997. Sur la globalité des structures que Proudfoot a analysées, seule 0,6 % violait deux des 4 « règles des 5 » ($MM > 500$ et $DHL > 5$), tandis que Lipinski en reportait 4 %, parmi les 2245 composés qu'il avait étudiés.¹

Ainsi, cet ensemble de règles, bien que loin d'être exhaustif, est un outil particulièrement intéressant car ces critères sont facilement informatibles pour permettre le criblage de bases de données de composés.

Mais ces différentes approches sont-elles suffisantes pour trouver un candidat pour un développement clinique ? Non, car, Bohacek *et al.*⁵ ont calculé en 1996 que le nombre de structures chimiques comportant 30 atomes (hydrogène, carbone, azote, oxygène ou soufre) est de l'ordre de 10^{63} , soit supérieur au nombre d'atomes dans notre système solaire. De plus, parmi les 75000 composés répertoriés dans la chimiothèque nationale du CNRS,⁶ plus de 49000 présentent des propriétés de type « drug like ». Face à ces chiffres, il est alors clair qu'un travail de rationalisation de ces collections est nécessaire, afin d'identifier les molécules les plus prometteuses.

Plusieurs approches sont pour cela envisageables. L'une d'elles, appelée « Fragment-Based Drug Design » (FBDD) est basée sur des bibliothèques de fragments dont les structures remplissent des critères analogues à ceux des règles de Lipinski. Les fragments étant considérés comme des sous-unités d'une molécule, les règles ont été revues afin de s'adapter à des structures de tailles inférieures ($M < 300$ Da, $CLogP < 3$, $DLH < 3$), selon la formulation originale par Congreve *et al.*⁷ Cependant, dans ce cas comme dans celui de Lipinski, il existe des exceptions à cette généralité.⁸ L'objectif de cette technique est de modéliser l'interaction entre plusieurs fragments et une cible biologique (Figure 1). Les fragments interagissent plus ou moins faiblement avec la cible et se lient de manière non covalente avec les acides aminés du site actif. Seuls ceux qui ont une affinité optimale envers la cible sont retenus. Cependant, isolés, leur activité est très faible car ils ne présentent que peu d'interactions avec la cible. La création d'une molécule dans laquelle ces fragments sont liés de manière covalente, tout en respectant la géométrie de la conformation optimale, permet d'obtenir un complexe très stable entre la cible biologique et le ligand.

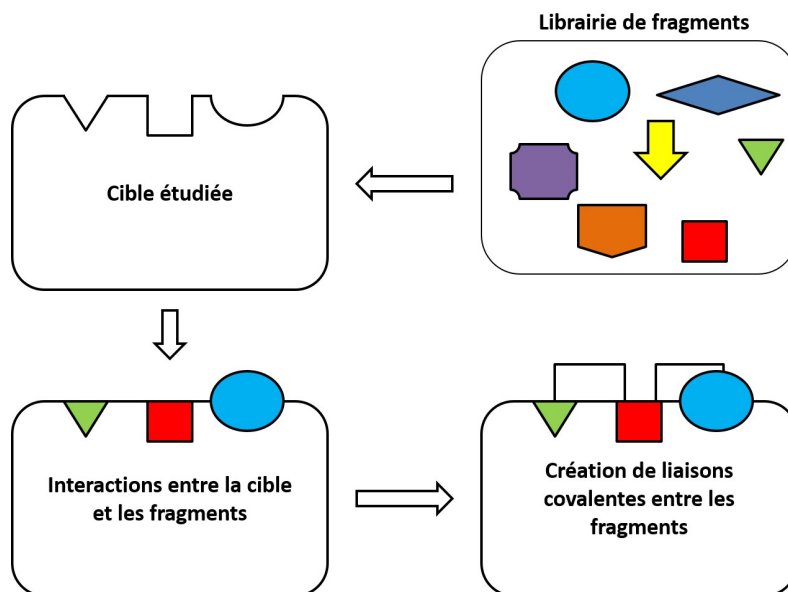


Figure 1 : Illustration du principe du FBDD.

Les facteurs permettant de choisir les bons fragments parmi une bibliothèque ont fait l'objet de réflexion de plusieurs équipes. Parmi elles, l'approche de Jencks⁹ a été de considérer que le gain d'enthalpie libre d'association à une protéine pour une molécule A-B par rapport à ses deux fragments A et B peut être formalisé de la façon suivante :

$$\Delta G_{A-B} = \Delta G_A^i + \Delta G_B^i + \Delta G^S$$

où ΔG_{A-B} représente l'enthalpie libre de la molécule AB, ΔG_A^i et ΔG_B^i les enthalpies libres des fragments A et B respectivement et ΔG^S , la contribution enthalpique de la création du lien entre A et B.

Hopkins *et al.*¹⁰ se sont concentrés sur l'ensemble [ligand + protéine] donnant le complexe et ont formulé le concept de « ligand efficiency », selon lequel l'efficacité d'un ligand peut être donnée par le ratio entre son enthalpie libre et le nombre d'atomes lourds qui le composent. D'après l'étude de Kuntz *et al.*¹¹ réalisée sur 150 complexes, la valeur d'enthalpie libre de formation du complexe admet un minimum de $-1,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{atome}^{-1}$, en-dessous duquel on ne retrouve que peu de complexes. Nous savons par ailleurs, que la biotine constitue le complexe naturel le plus stable avec l'avidine ($pK_s = 13,43$), on pourrait alors vraisemblablement penser que ce ligand est parmi les plus efficaces. Or, l'enthalpie libre atomique de formation de cette entité est en valeur absolue inférieure à $1,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{atome}^{-1}$, de l'ordre de $-1,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Ainsi, d'après l'analyse de Kuntz *et al.* les ligands les plus affins de cibles biologiques sont en fait tout simplement des ions métalliques. Ils émettent néanmoins une réserve sur le fait de trouver des ligands non plus très affins, mais trop : dans ce cas particulier, leur élimination *in vivo* peut être très longue, induisant des effets secondaires.

Bien que l'approche du FBDD soit intéressante, elle nécessite de travailler sur de larges bibliothèques de fragments, mais aussi d'avoir des informations sur les cibles biologiques, de pouvoir optimiser les interactions ligand-cible, etc. Tant de paramètres qui peuvent ne pas être faciles à mettre en place.

1.2. L'approche des structures privilégiées « *Privileged scaffold* ».

Une autre approche pour la découverte de nouveaux ligands est celle des structures privilégiées. Selon celle-ci, l'organisation des bibliothèques de composés au sein d'une collection de structures passe, cette fois-ci, par le regroupement de molécules pouvant être complexes mais présentant un même motif ou structure privilégiée. Celles-ci peuvent être actives sur de multiples cibles biologiques.

C'est Evans le premier à avoir proposé cette approche.^{12,13} Dans ses deux articles de 1986 et 1988, il développe la mise au point d'agonistes du récepteur pancréatique à CCK, à partir de modulations structurales de l'asperlicine, agoniste naturel de ce récepteur (**I-1**, Figure 2). Cette dernière présente cependant une médiocre concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) de liaison de 1,4 µM.¹² Pour mettre au point ces agonistes, Evans a tout d'abord remarqué que l'asperlicine comporte des sous-structures ressemblant à des composés simples et décrits. D'une part, l'hétérocycle azoté (en bleu sur la Figure 2) peut être assimilé au (*L*)-tryptophane et d'autre part, la benzodiazépine (en rouge sur la Figure 2) peut être assimilée au diazépam, une benzodiazépine agissant sur le système nerveux central. Grâce à la mise au point de relations structure-activité (RSA) à partir de ces observations, la synthèse d'un nouvel analogue possédant une activité largement augmentée a été rendue possible (**I-2**, Figure 2). On remarque que le motif benzodiazépine et le noyau dérivé de l'indole ont été conservés dans la structure de la tête de série, mais avec une structure simplifiée par rapport celle de l'asperlicine.

La bibliothèque de composés (130 structures) décrite dans l'article de 1988 d'Evans¹³ est un des premiers exemples de base de données de structures privilégiées, reposant sur le noyau benzodiazépine. Dans cette collection, un très grand nombre de pharmacomodulations a été évalué à partir de 4 grandes catégories de structures (Figure 2) : les 3-(acylamino)-benzodiazépines (**I-3**), les 3-[(2-indolylcarbonyl)amino]-benzodiazépines (**I-4**), les 3-(benzoylamino)benzodiazépines (**I-5**) et finalement les 3-aminobenzodiazépines (**I-6**). Cependant, malgré le nombre conséquent de dérivés synthétisés, le plus affiné au récepteur à

CCK s'est révélé être le composé **I-2** préparé par Evans *et al.* 2 ans auparavant, et qui possède une CI_{50} de liaison de 0,08 nM nettement inférieure à celle de l'asperlicine, soit une activité 17500 fois supérieure.

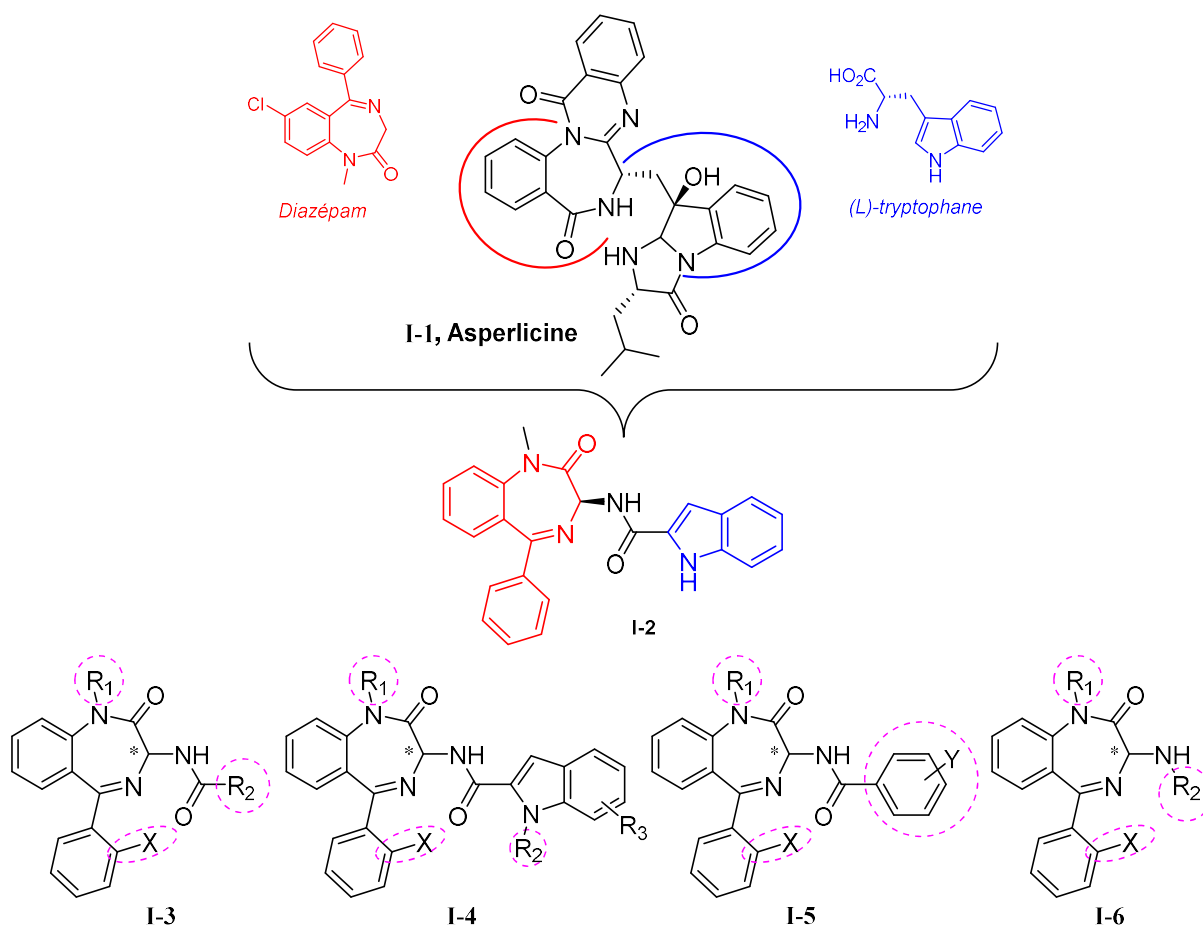


Figure 2 : Pharmacomodulation autour de l'Asperlicine **I-1** (Evans).^{12,13}

Par ailleurs, pour simplifier la détection de structures privilégiées, Bemis et Murko¹⁴ ont montré en 1996 qu'il suffit de 32 motifs pour recenser 50 % des molécules de la BdD CMC (5120 entrées après tri). Dans leur modélisation, ils ont fait abstraction de tous les hétéroatomes et de toutes les liaisons multiples afin d'obtenir les structures brutes des molécules, comme décrites sur la Figure 3. Ces 32 motifs peuvent alors être considérés comme des structures privilégiées. Nous remarquons que ces différentes structures présentent toutes au moins un motif cyclique, mettant l'emphase sur l'importance des cycles (hétéro)aromatiques ou saturés en chimie médicinale.

Une étude de Wang et Hou¹⁵ de 2010 a réactualisé ce fait. En se basant sur les différentes BbD,^c ils en sont aussi arrivés à la conclusion qu'un nombre limité de structures permet de décrire une majorité de composés issus de ces bases de données, et a donc des chances d'avoir une activité sur une gamme de cibles biologiques.

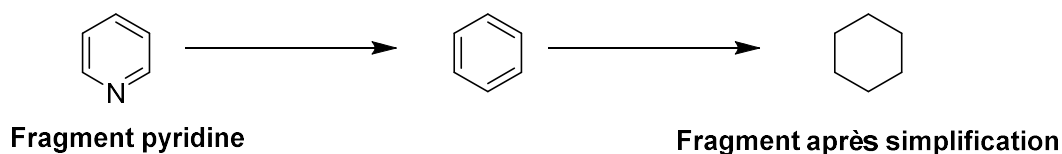


Figure 3 : Simplification structurale par l'algorithme d'analyse de Bemis et Murko.¹⁴

Cette idée semble à contre-courant de la pensée commune, selon laquelle un ligand doit avoir une unique cible biologique, mais n'est cependant pas antinomique à cette vision. En effet, bien que ces structures privilégiées puissent avoir des activités biologiques diverses, leurs modulations structurales permettent d'augmenter largement leur sélectivité vis-à-vis d'une cible donnée. Ces structures servent alors principalement à orienter le pharmacochimiste pour trouver un point de départ dans sa recherche. Un autre point positif est que grâce au nombre important de structures privilégiées identifiés,¹⁶⁻²³ il est plus facile de concevoir la préparation de nouveaux bioisostères dans le but de s'affranchir de la toxicité ou de la faible spécificité d'une structure-mère.

L'approche des structures privilégiées facilite donc la recherche de composés candidats pour un développement clinique, cependant, il faut rester vigilant. Certaines structures semblent répondre favorablement aux tests de criblage, mais il peut s'agir de faux positifs ou d'activités interférentielles : ces composés sont appelés Pan-Assay INterference CompoundS (PAINS).

1.3. Les limites de cette approche : le cas des PAINS.

1.3.1 Définition et étude des PAINS.

Les PAINS ont été définis par Baell²⁴ qui, dès 2010 a énoncé des éléments qui permettent de filtrer les structures problématiques. Ces dérivés sont trop fréquemment identifiés lors des campagnes de criblage en raison d'interactions faiblement spécifiques avec de

^c BbD ADDS et EDDS, composées respectivement de 1240 et 6932 molécules approuvées par la Food and Drug Administration (FDA).

multiples cibles (Figure 4). Tout d'abord, les PAINS peuvent être chimiquement réactifs. C'est le cas des hydroxyphénylhydrazones ou des aminométhylhydroxyquinoléines qui forment en milieu biologique des quinones méthides, entités fortement électrophiles et acceptrices de Michael, pouvant créer des liaisons covalentes avec une protéine, notamment avec les cystéines la composant.

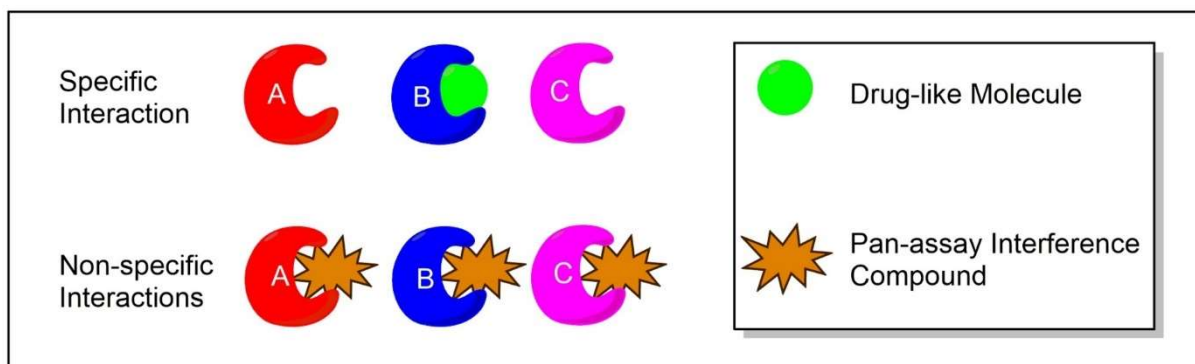


Figure 4 : Les PAINS, des composés aux interactions non spécifiques.²⁵

Une autre source importante d'artéfacts pendant le criblage est liée aux propriétés rédox ou chélatantes des composés, notamment thio-organiques car ils sont facilement oxydables et sont de bons complexants, surtout pour les métaux lourds.²⁶ Parmi les autres causes d'interférences, on peut citer la fluorescence ou le fait que les composés étudiés soient colorés, ce qui est dommageable dans le cas de l'étude de l'activité par spectroscopie.²⁷

Des faux positifs peuvent également être dus à la pureté des molécules criblées. Ainsi Baell reporte le cas d'une campagne de screening qui s'est finalement soldée par un échec de reproductibilité. Le composé incriminé montre effectivement une activité biologique, mais qui est certainement dûe à la présence de traces d'un de ses précurseurs, une imine, espèce encore une fois électrophile. Un autre exemple est le cas de l'acide trifluoroacétique (TFA), largement utilisé en synthèse organique. Il a été prouvé qu'à l'état de traces (environ 10 nM), il peut trifluoroacétyler la chaîne latérale d'une lysine, et ainsi conduire à une mort cellulaire après 24 h d'incubation.²⁴ Ainsi, l'efficacité mesurée d'un composé peut être uniquement due à l'impureté qui l'accompagne, même avec une concentration minimale.

Ces artéfacts de détection, ainsi que quelques autres sont décrits sur la Figure 5 ci-après.

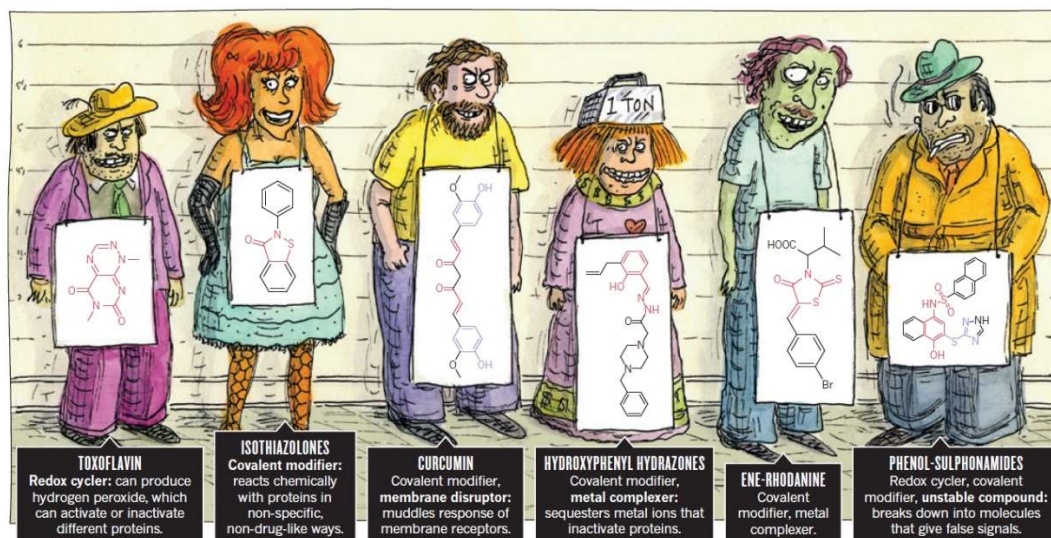


Figure 5 : Quelques activités artéfacts de composés PAINS. Illustration tirée de l'article de Baell de 2014.²⁶

1.3.2 Discussion sur l'exclusion systématique des PAINS.

La mise au point de filtres électroniques pour le criblage *in silico* des PAINS a été développée à partir de 2010.²⁸⁻³¹ Permettant l'exclusion systématique de ces structures problématiques, ils facilitent l'identification de structures prometteuses, en faisant fi de celles agissant comme des artéfacts. Cependant, dans la réalité, le problème est bien plus complexe. Selon les algorithmes créés pour filtrer ces composés, certaines structures très proches peuvent ou non être reconnues comme PAINS, du fait de leur (non-)incorporation dans les BdD originelles (I-7 et I-9, Figure 6).³² On peut ajouter à cette limitation que certaines molécules peuvent coexister sous forme de tautomères, qui ne sont pas forcément implémentés dans les algorithmes de filtrage. Elles ne sont alors pas reconnues comme composés nuisibles et sont donc source d'activités artéfacts, montrant que les algorithmes de filtrage développés ne sont pas infaillibles (Figure 6, I-8 et I-10).³³ Cependant, contrairement aux idées proposées par Baell^{24,28,32} les structures de type PAINS ne sont pas forcément vouées à être définitivement abandonnées du fait de leur non spécificité. En effet, bien que ces composés soient souvent source d'interférences lors des mesures d'activités biologiques, certains sont néanmoins présents dans une gamme de molécules mises sur le marché du médicament.³⁴

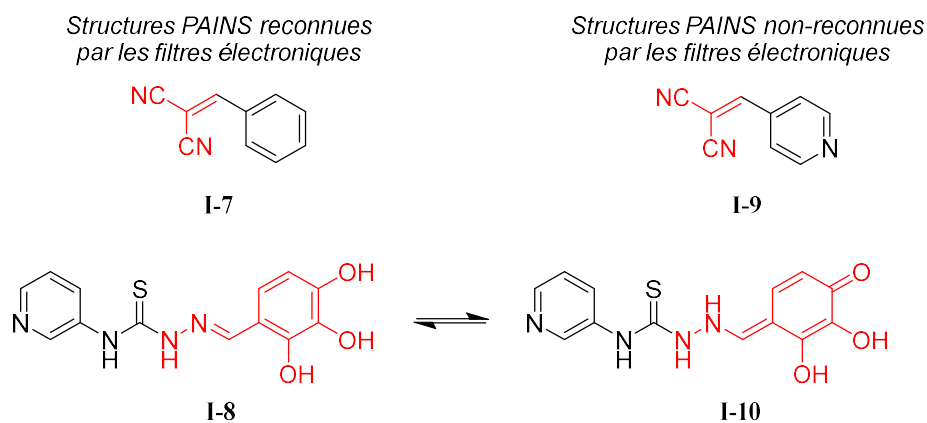


Figure 6 : Exemples de structures PAINS reconnues ou non reconnues par les filtres électroniques.³³

Siramshetty a identifié que parmi ces composés, les 5 noyaux PAINS les plus représentés (Figure 7) sont les phénothiazines (20,1 %), les catéchols (14,6 %), les quinones (9,7 %), mais aussi les dialkylanilines (6,9 %) et les 3-alkylindoles (6,9 %).³⁵

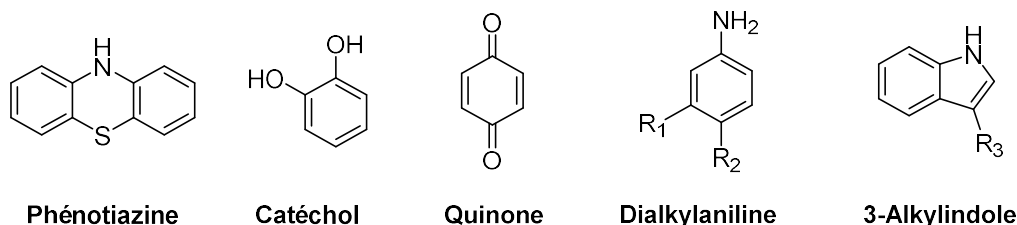


Figure 7 : PAINS les plus couramment présents parmi les principes actifs sur le marché (Siramshetty).³⁵

Les études de Jasial³⁶ et Capuzzi³⁷ ont mis en avant que parmi tous les PAINS issus de deux BdD liées au HTS, certains sont actifs sur un grand nombre de cibles, tandis que d'autres donnent seulement entre 1 et 5 hits sur plusieurs centaines tests réalisés. Il a aussi été remarqué que parmi les PAINS, certains présentent des activités artéfacts, tandis que d'autres sont réellement inactifs. Un exemple de ce phénomène est rapporté dans la Figure 8 avec les unités benzoquinone et catéchol. Le dérivé **I-11a** peut être considéré comme spécifique (actif sur 9/262 tests) tandis que **I-11b**, également porteur du motif benzoquinone est clairement non-spécifique (actif sur 170/262 tests). De la même façon, parmi les catéchols, la structure **I-12a** présente une activité nulle (0/369 tests), au contraire de son analogue apparenté **I-12b** qui a un taux de « hit » très élevé (135/592 tests). Ces différents effets montrent l'existence de ce que Jasial appelle un « contexte structural », c'est-à-dire que les activités artéfacts ne sont pas, dans ce cas, dues uniquement à la structure PAINS mais dépendent fortement de la substitution de ce motif.

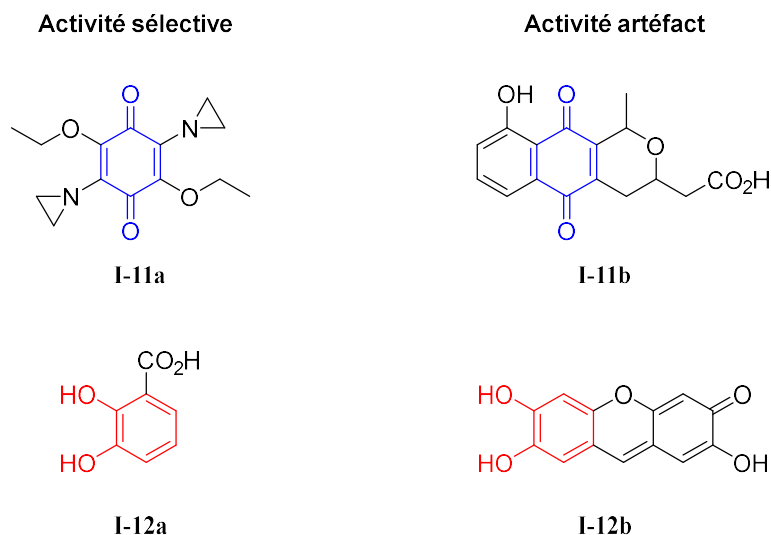


Figure 8 : Activité de différents composés présentant une structure PAINS (Jasial).³⁶

Cette analyse a été confirmée par Gilberg³⁸ qui a étudié la fréquence de « hit » des composés présents dans les BdD de PubMed, contenant plus de 327 000 composés évalués avec au moins 257 tests primaires. Il a alors mis en évidence que, bien que les PAINS soient majoritaires parmi les séries d'analogues (SA) présentant des fréquences de hit élevées (> 1 %) ou de modérées à élevées (> 0 %), certaines sous-structures de PAINS peuvent être extrêmement actives, comme totalement inactives. Il lui a, dès lors, été possible d'établir des RSA au sein d'une SA contenant une unique sous-structure PAINS. Sa méthode a d'ailleurs également été éprouvée en établissant des RSA dans une bibliothèque de structures composées de PAINS et de molécules « sûres ». La conclusion qu'il tire de cette étude est que bien que les PAINS soient des composés à éviter, il ne faut pas juste les ignorer mais les étudier dans le cadre d'un contexte structural.

L'utilisation des filtres mentionnés précédemment ne peut donc pas se faire systématiquement, mais de manière extrêmement rationnelle. Aldrich *et al.* proposent en effet que les journaux de l'*American Chemical Society* (ACS) filtrent les structures problématiques, qui peuvent néanmoins être publiées sous réserve d'obtenir la preuve d'activités qui ne soient pas des artéfacts.³⁹ En effet, comme nous l'avons évoqué, l'existence de différents types d'interférences liés aux PAINS (redox, photosensible, fluorescent, réactif...) ²⁶ ajoute une nuance supplémentaire relative au filtrage des structures sensibles. Suivant les conditions de criblage (type de détection, pH du milieu, etc.), l'activité d'un composé peut être jugée comme un artéfact ou non suivant le cas. La mesure de cette activité par des moyens orthogonaux est alors fortement recommandée afin d'éliminer les doutes.³⁹ Dans tous les cas, bien que l'utilisation de tels filtres permette un gain de temps et d'argent considérable, leur mise en place systématique

ne peut se faire sans un regard critique de l'opérateur qui le manipule, sous peine de passer à côté de molécules à visée pharmacologique très prometteuses. Le gain de temps que ces filtres permettent est essentiel pour l'industrie pharmaceutique, qui doit être en mesure de balayer de larges BdD très rapidement, tandis que les laboratoires universitaires peuvent, de mon point de vue, se permettre de travailler sur des structures plus risquées, tout en prenant les précautions nécessaires pour prouver que les activités qu'ils mesurent sur des structures sensibles ne sont pas des artéfacts.

1.3.3. Les PAINS dans la matière noire chimique.

Parmi les centaines de milliers de composés criblés lors des campagnes de HTS, certains ne possèdent aucune activité sur plus de 100 cibles variées. Afin d'économiser du temps et de l'argent, on peut alors proposer de développer des filtres pour exclure ces composés, appelés matière noire chimique (« Dark Chemical Matter », DCM) par Wassermann *et al.* en 2015.⁴⁰ En travaillant sur la BdD de Novartis (803 990 composés), ces auteurs ont ainsi mis en évidence que 14 % de ce total (112 872 molécules) rentrent dans la DCM. Néanmoins, les permutations des motifs réalisées dans ces structures ont étonnamment baissé le nombre de composés assimilables à la DCM à 37 449, soit le tiers du nombre initial de composés issus de cette catégorie. Wassermann *et al.* ont en outre décrit un exemple de leur utilisation comme « hits » pour l'inhibition de la croissance de champignons pathogènes, tout en étant inactifs sur au moins 100 cibles biologiques issues de mammifères. Les molécules qu'ils ont décrites peuvent de ce fait être considérées comme des traitements antifongiques efficaces avec peu d'effets secondaires. Les structures de ces composés **I-13a-d** sont développées dans la Figure 9.

Un autre point intéressant qui relie les composés présents dans la DCM, donc *a priori* inutiles, est qu'elle inclut de nombreuses structures PAINS mais aussi plus de 25 % des sous-structures privilégiées décrites par Bemis et Murcko.^{14,41} On peut alors imaginer que pour ces derniers, de petites modifications structurales pourraient amener à des molécules très actives et sélectives. Les PAINS sont *a priori* totalement opposés à cette définition de basse fréquence d'activité et haute sélectivité. Cependant, Capuzzi a démontré que parmi 3570 composés issus de la DCM, on retrouve 109 structures de type PAINS,³⁷ appuyant l'hypothèse de l'effet de contexte structural dans le cas des PAINS. D'après les calculs statistiques réalisés par Chakravorty,²⁹ certains PAINS peuvent être retirés des filtres systématiques pour ces structures, car leur index de fréquence inhibitrice (IFI) est sous le seuil qu'ils ont défini comme problématique. Plus de

25 sous-structures PAINS parmi les 82 étudiées sont en effet en dessous de 0,2 % d'IFI et ne sont alors pas considérées comme problématiques par Chakravorty.

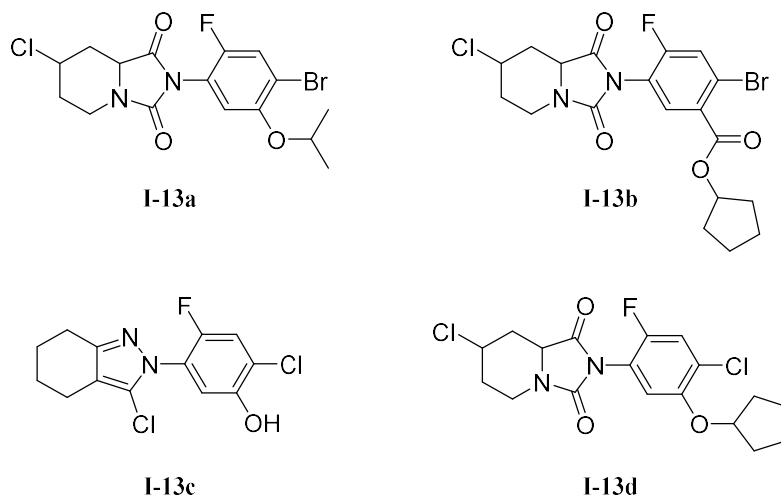


Figure 9 : Exemples de structures issues de la DCM pour l'inhibition de la croissance fongique (Wassermann).⁴⁰

Jasial, Gilberg *et al.*³⁰ ont, quant à eux, développé un logiciel de « machine learning » afin de prédire si un composé présentant une sous-structure PAINS est réellement créateur d'artéfacts lors des mesures d'activité, ou s'il fait partie de la DCM, et, de ce fait, est optimisable afin d'être développé par la suite comme une molécule d'intérêt biologique.

Pour conclure sur cette partie, nous avons vu que l'approche des structures privilégiées est intéressante pour la découverte de nouveaux principes actifs, mais qu'elle est limitée par des composés qui sont susceptibles d'interférer avec les tests biologiques, les PAINS. Ces deux catégories de composés, assez similaires, peuvent se retrouver dans la matière noire chimique, événement contre-intuitif du fait de la nature de ces structures. Cependant, cette matière noire chimique peut être vue comme une source de nouveaux composés très sélectifs, basés ou non sur des structures PAINS. Ces dernières structures, nocives pour la recherche de nouveaux principes actifs peuvent cependant être un point de départ vers de nouvelles molécules sélectives de certains récepteurs.

2. La thiazolidinedione : une structure privilégiée.

2.1. Définition et synthèse.

La thiazolidine-2,4-dione (TZD) est un hétérocycle polyhétéroatomique à 5 chaînons comme la rhodanine, la 4-thioxothiazolidine-2-one et l'hydantoïne (Figure 10).^d

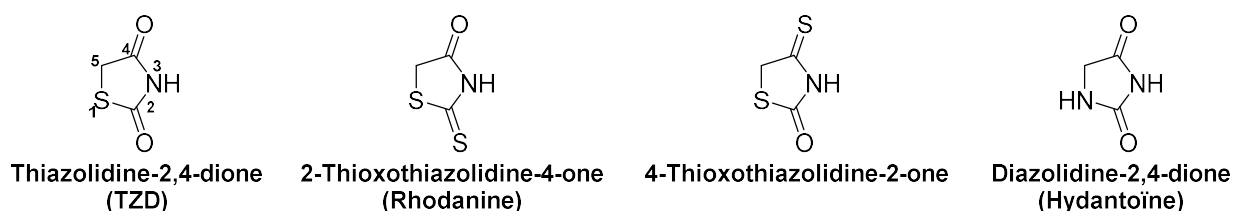


Figure 10 : La TZD et quelques structures apparentées.

Grâce à la présence de 4 hétéroatomes, la TZD est capable de former de nombreuses interactions non covalentes : DLH grâce à son atome d'azote, mais aussi ALH grâce aux deux atomes d'oxygène et à l'atome de soufre. Bien que les LH soient plus faibles avec ce dernier qu'avec l'oxygène, il a la possibilité d'en faire jusqu'à 4 en raison de sa taille et de sa géométrie. Ces différentes propriétés peuvent expliquer la large variété d'activités biologiques observées pour les dérivés de TZD.⁴² Dans le cas de la rhodanine, cependant, la présence de l'atome de soufre exocyclique lui donne la capacité de former un nombre de LH très important, ainsi que des propriétés chélatrices de métaux qui peuvent nuire à la reproductibilité des tests biologiques. Ainsi, cette structure est considérée comme un PAINS,²⁶ bien que cela soit sujet à discussion pour certains auteurs.⁴³ L'acidité du groupement NH de la TZD ($pK_a \approx 6,38$)⁴⁴ fait qu'à pH physiologique, cette fonction acide est en équilibre avec sa base conjuguée. Ainsi, elle peut interagir de manière non-covalente grâce à des liaisons électrostatiques. De plus, partiellement enrichis par mésomérie, ses deux groupements carbonyles voient alors leur électrophilie diminuée.

Les différentes synthèses du noyau TZD ont été compilées par Chadha et Silakari en 2018.⁴⁵ Elles ont été réalisées à partir de thiourée,⁴⁶ thiocyanate de potassium,⁴⁷ thiosemicarbazole⁴⁸ ou d'oxysulfure de carbone.⁴⁹ Bien que la TZD soit commerciale et assez bon marché,⁵⁰ sa synthèse à partir des dérivés cités précédemment permet l'introduction d'un cycle aromatique

^d La numérotation décrite sur la Figure 10 est celle attribuée selon les règles IUPAC.

directement sur l'azote de la TZD (Schéma 1). Ce type de composé semble effectivement difficilement préparé à partir du composé commercial présentant une fonction NH libre.

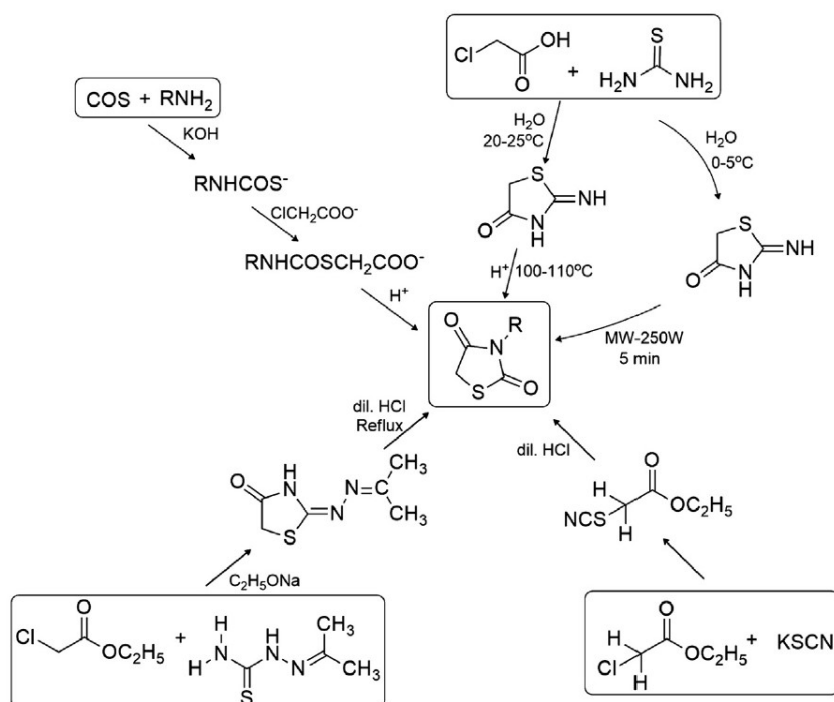


Schéma 1 : Synthèse de l'hétérocycle TZD (extrait de Chadda et Silakari).⁴⁵

2.2. La réactivité du noyau TZD.

Du fait de la présence de nombreux hétéroatomes, la TZD possède à la fois des centres nucléophiles et des centres électrophiles. La fonction imide présente deux unités carbonyles électrophiles, sensibles aux nucléophiles forts. De plus, la nucléophilie de l'azote de ce motif peut être activée en présence de base, conduisant à des réactions d'alkylation classiques pour ce type de fonction. Ces *N*-alkylations conduisent à l'introduction d'une large diversité de groupements alkyls en position 3 du cycle.

Enfin, la structure de la TZD présente un méthylène facilement énolisable, propice aux réactions de piégeage de l'intermédiaire ainsi généré par un électrophile (condensation de Knoevenagel,⁴³ *C*-alkylation,^{51,52} etc.). Ces différentes séquences mènent facilement à la préparation de nombreux dérivés de TZD 5-fonctionnalisés, parmi lesquels figurent les benzylidènthiazolidine-2,4-diones (BTZD). Ces insaturés sont donc très étudiés, comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre. La réactivité des différents motifs de ce noyau est résumée sur la Figure 11.

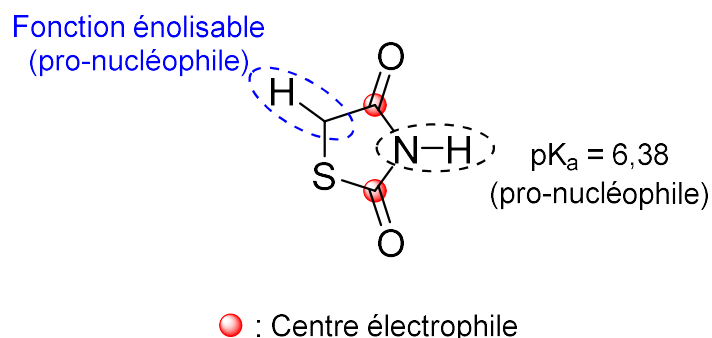


Figure 11 : Les différents sites réactifs de la TZD.

2.3. Les activités anticancéreuses des dérivés de thiazolidine-2,4-diones.

2.3.1. Mise en contexte de l'utilisation clinique des glitazones.

Comme toutes les structures privilégiées, les dérivés de TZD présentent de nombreuses activités biologiques,^{42,53,54} la plus connue restant son action sur le diabète. En effet, quatre composés à noyau TZD (**I-14**, troglitazone, TGZ, **I-15**, pioglitazone, PGZ, **I-16**, rosiglitazone, RGZ et **I-17**, ciglitazone, CGZ ; Figure 12) ont été développés comme antidiabétiques oraux, alors nommés glitazones. Les 3 premiers ont été mis sur le marché dans les années 1990 en tant qu'antidiabétiques. Leur activité est médiée par une augmentation de la sensibilité à l'insuline *via* une activation du récepteur nucléaire PPAR γ .

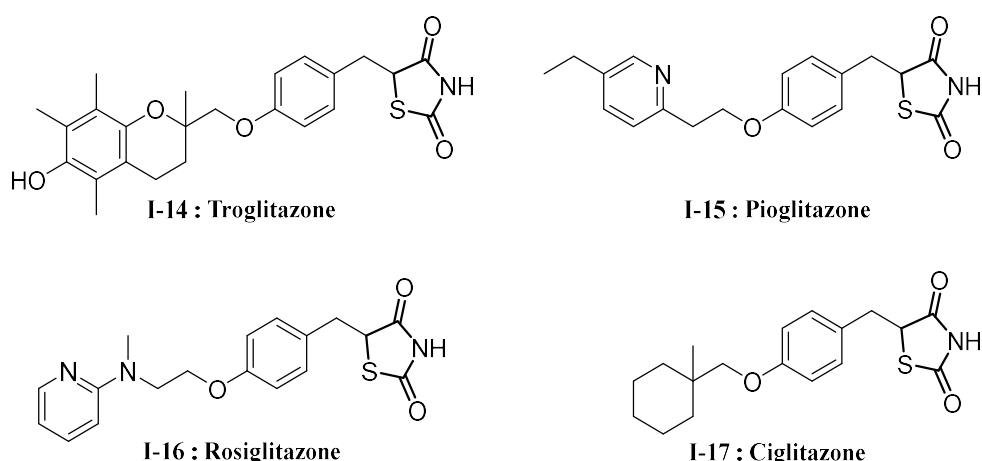


Figure 12 : Structure de quatre glitazones ayant connu des développements cliniques importants.

Elles ont été successivement retirées du marché dans les années qui ont suivi : la RGZ augmente le risque d'accidents cardiovasculaires, tandis que la TGZ peut mener à des cas de toxicité

hépatique grave. Seule la pioglitazone est toujours présente sur le marché américain, mais avec de sévères restrictions. Elle a été retirée du marché européen car elle induirait l'augmentation de la fréquence d'apparition de cancers de la vessie. Certaines de ces molécules font néanmoins toujours l'objet d'études en raison de leurs activités antivirales, anti-inflammatoires,⁵⁵ ou anticancéreuses, comme nous allons le voir dans la suite de ce chapitre.

Dans un contexte d'augmentation du nombre de cancers et de leur résistance vis-à-vis des traitements conventionnels, la recherche de composés innovants est cruciale. Le cancer est responsable d'après l'OMS d'environ 9,6 millions de décès sur l'année 2018, soit 15 % de l'ensemble des décès de cette année, toute causes confondues.⁵⁶ Du fait de la complexité de cette pathologie, de nombreuses approches peuvent être envisagées afin de détruire les cellules cancéreuses : la radiothérapie, la chirurgie, les thérapies ciblées mais aussi la chimiothérapie. Pour cette dernière, on peut citer parmi les mécanismes cellulaires ciblés, l'inhibition de la dépolymérisation des microtubules, empêchant dès lors la mitose, lorsque les taxanes sont utilisés, mais aussi l'altération de l'ADN, avec d'un côté les agents intercalants comme la doxorubicine et de l'autre, les agents alkylants comme les dérivés de platine, les moutardes à l'azote ou le busulfan. Cependant, de nombreux autres modes d'action sont possibles afin d'éliminer les cellules cancéreuses.^{57,58} Les TZD ont émergé dans ce contexte comme motif de choix pour la mise au point de nouveaux traitements. Les mécanismes impliqués dans l'action anticancéreuse des TZD sont nombreux. Jain *et al.* les ont listés en deux familles : les PPAR γ -dépendants, et les PPAR γ -indépendants qui sont elles-mêmes encore divisées en un grand nombre de sous-catégories.⁵³ Nous développerons dans la suite de ce chapitre les tenants et aboutissants de cette recherche en 3 parties. Tout d'abord, nous étudierons les effets anticancéreux des TZD développées initialement en tant qu'antidiabétiques, puis nous développerons l'impact des modifications structurales de ces mêmes composés sur leurs propriétés antiprolifératives, enfin nous présenterons les propriétés antiprolifératives de structures innovantes incluant un motif TZD issues de la littérature récente.

2.3.2. Les glitazones comme traitements ou co-traitements anticancéreux.

Bien que les glitazones aient d'abord été développées comme nouveaux composés antidiabétiques, leurs activités vis-à-vis des cellules cancéreuses ont également fait l'objet d'études.

Ce sont Elstner *et al.* qui, les premiers, ont établi dès 1998 que la TGZ (**I-14**, Figure 12) présente des propriétés antiprolifératives aussi bien *in vitro* que *in vivo*.⁵⁹ Ils ont mis en évidence que ce composé, agissant grâce à l'activation du récepteur nucléaire PPAR γ provoque l'apoptose des cellules MCF-7, et ce dès 10 μ M. Ils ont également étudié l'effet d'un co-traitement entre la TGZ et l'acide tout-*trans* rétinoïque (ATRA) sur l'apoptose, ainsi que sur l'expression de la protéine la pro-apoptotique bax et de la protéine anti-apoptotique Bcl-2.⁶⁰⁻⁶² Ils ont prouvé que, lorsque les cellules cancéreuses MCF-7 sont incubées en présence de TGZ, l'expression de Bcl-2 diminue de 44 % tandis que le niveau d'expression de bax reste constant. Le co-traitement TGZ-ATRA diminue quant à lui de manière spectaculaire l'expression de Bcl-2, de plus de 95 %, rendant la cellule plus sensible à l'apoptose. Concernant les données *in vivo* qu'ils ont pu obtenir, Elstner *et al.* ont montré que le co-traitement TGZ-ATRA empêche la croissance d'une tumeur MCF-7 induite chez une population de souris.

L'effet synergique de la TGZ avec un composé dérivé du glucose a également été observé par Yoon *et al.*⁶³ qui ont décrit que dans le cas de cellules cancéreuses du côlon (SW480), la combinaison d'une prise de TGZ (40 μ M) suivie d'une prise de 2-déoxyglucose (2-DG, 1 μ M), un inhibiteur de la glycolyse, permet de tuer 34,6 % des cellules cancéreuses. Comparé à cela, ils ont quantifié les effets du 2-DG et de la TGZ séparément. D'une part, le 2-DG seul ne diminue le nombre de cellules viables que de 5,8 % et d'autre part, la TGZ permet d'observer 16,7 % de mort cellulaire. Ces deux éléments mettent ainsi en avant le caractère synergique de ces deux composés. Une conclusion analogue a été tirée par Zhong *et al.*,⁶⁴ qui ont observé que la lovastatine, un hypolipidémiant augmente fortement l'effet antiprolifératif de la TGZ sur des cellules de cancer de la thyroïde anaplastique (cellules SW1736). Un mélange composé de lovastatine (2 μ M) et de TGZ (5 μ M) permet d'obtenir 60 % de mort cellulaire, tandis que ces composés utilisés seuls provoquent la mort de 60 % de ces cellules à respectivement 50 μ M et plus de 75 μ M. *In vivo*, l'effet synergique de ces deux composés est aussi visible. Effectivement, dans le cas de xénogreffes SW1736 sur des souris, l'injection de ces deux composés aux concentrations mentionnées précédemment permet de réduire la taille

des tumeurs tandis que lorsqu'ils sont testés seuls, ils empêchent seulement la croissance tumorale.

Cette action n'est cependant pas limitée aux cancers du côlon ou de la thyroïde : Fuji *et al.*⁶⁵ ont prouvé dès 2004 que la TGZ permet de réduire le nombre de cellules cancéreuses vivantes sur les différentes souches de cancers de l'œsophage. Ils ont en outre observé la surexpression de Bax et Bid, protéines pro-apoptotiques, qui va de pair avec une inhibition de Bcl-2, quant à elle anti-apoptotique, lorsque des cellules TE-13 (lignée de carcinome épidermal) sont incubées en présence de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ de TGZ. Motomura *et al.* ont observé en 2004 l'effet de la TGZ sur des cellules d'adénocarcinomes hépatiques : d'après eux, elle induirait la mort cellulaire, bien qu'à des concentrations élevées, mais aussi l'expression de p27^{Kip1}, inhibiteur enzymatique impliqué dans la progression du cycle cellulaire.⁶⁶

La pioglitazone (**I-15**, Figure 12) a également été étudiée par Prost *et al.* en 2015.⁶⁷ Ces auteurs ont montré qu'un co-traitement entre la PGZ et l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine-kinase, permet d'accroître le nombre de rémissions de leucémie myéloïde chronique (LMC) jusqu'à 57 % contre 27 % dans le groupe contrôle, parmi les 24 patients évaluable impliqués dans cette étude clinique. Le mécanisme cellulaire impliqué dans ce cas a été établi comme étant lié à l'inhibition de l'activation du récepteur membranaire STAT5, impliqué dans le maintien en vie des cellules souches cancéreuses (CSC), grâce à l'imatinib. De plus, la diminution de son expression, plus élevée dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines, se fait grâce à l'action de la pioglitazone *via* l'activation des récepteurs PPAR γ . Le même type d'effet synergique a été mesuré par Tsubaki *et al.*⁶⁸ qui ont prouvé que l'efficacité de l'oxaliplatine augmente en présence de PGZ.

L'effet de la PGZ sur la lignée de cellules cancéreuses MCF-7 (cancer du sein hormono-dépendant) et en particulier son effet sur la mitochondrie a également été étudiée par Saralkar *et al.*⁶⁹ Pour ce faire, ils ont remplacé le glucose du milieu de culture par du galactose. Le métabolisme énergétique des cellules n'est alors plus assuré par la glycolyse, qui est un processus cytoplasmique, mais par la phosphorylation oxydative (OXPHOS), qui est mitochondriale. Dans ces conditions, la PGZ montre une activité antiproliférative de 22 μM , tandis que la CI_{50} n'est pas atteinte pour le milieu glucosé, ce qui permet raisonnablement de penser que la pioglitazone a une influence sur la mitochondrie.

Dang *et al.* ont rapporté l'effet bénéfique de la RGZ (**I-16**, Figure 12) dans un co-traitement avec de l'oxaliplatine. En effet, la neurotoxicité de ce dernier est alors diminuée, tandis que son activité est maintenue sur une lignée de cellules cancéreuses du côlon (HT-29).⁷⁰ Ils ont également montré la diminution de la cardiotoxicité de la doxorubicine grâce au co-

traitement à la RGZ, qui permet en plus d'augmenter l'efficacité de cette anthracycline sur MCF-7.

Geldenhuis *et al.*⁷¹ ont également mis en évidence que la RGZ est très affine de mitoNEET, une métalloprotéine localisée dans la membrane mitochondriale externe et impliquée dans la croissance tumorale, ainsi que dans la respiration mitochondriale.⁷² Des effets synergiques supplémentaires de ces différents dérivés ont été compilés par Jain *et al.* en 2013.⁵³

2.3.3. Les dérivés de glitazone comme anticancéreux.

Parce que les glitazones présentent des propriétés anticancéreuses très intéressantes, certains de leurs dérivés ont aussi été très étudiés. Ainsi, la CGZ (**I-17**, Figure 13) est la première molécule à avoir été développée comme agoniste à PPAR γ . Elle n'a cependant jamais dépassé le stade expérimental et son développement comme antidiabétique a été abandonné. Yang *et al.* ont rapporté en 2008 une activité antiproliférative très intéressante pour son analogue insaturé, la Δ 2-ciglitazone (**I-18**) dans laquelle un motif BTZD est présent.⁷³

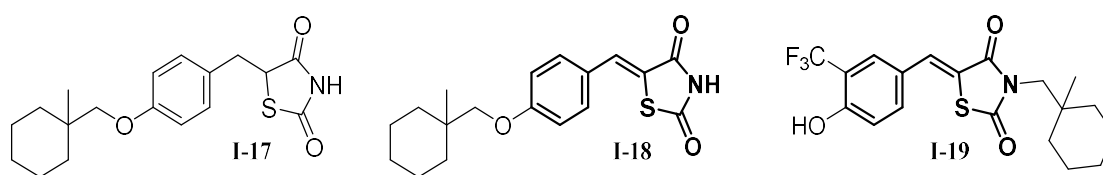


Figure 13 : Trois des dérivés étudiés par Yang *et al.*⁷³

En effet, cette molécule insaturée semble induire une suppression dose-dépendante des récepteurs des androgènes sur des lignées de cellules cancéreuses LNCaP (cancer de la prostate), supérieure à l'action de la ciglitazone sur ces mêmes cellules. Ces auteurs ont également évalué l'efficacité de l'inversion des motifs présents dans la Δ 2-ciglitazone. Le composé le plus actif obtenu est l'analogue dans lequel l'atome d'azote de la TZD est fonctionnalisé par un motif (1-méthylcyclohexyl)méthylényle. L'incorporation d'un groupement CF₃ en position *ortho*- de l'hydroxyle aromatique a conduit au dérivé le plus intéressant parmi ceux qu'ils ont synthétisés (**I-19**, Figure 13), avec une CI₅₀ sur la lignée LNCaP de l'ordre de 2 μ M (vs ~60 μ M et 35 μ M pour **I-17** et **I-18**, respectivement).

Notre équipe s'est également intéressé à l'activité antiproliférative des TZD, en particulier celle de la TGZ. Ce composé, d'abord utilisé en tant qu'antidiabétique à partir de 1997 a été retiré du marché en 2000 à cause d'une forte hépatotoxicité chez un nombre restreint

mais significatif de patients.⁷⁴⁻⁷⁶ En 2005, il a été révélé que le dérivé $\Delta 2$ -TGZ, qui par analogie avec la $\Delta 2$ -CGZ, possède une double liaison en position 5 de la TZD, est à la fois inactif sur le récepteur PPAR γ et légèrement plus actif que la TGZ sur l'inhibition de prolifération de différentes cellules cancéreuses *in vitro*.⁷⁷⁻⁷⁹ Par exemple la CI₅₀ sur la lignée MCF-7 (cancer du sein hormono-dépendant) est pour la TGZ de 35,4 \pm 1,3 tandis qu'elle est de 29,7 \pm 2,0 pour la $\Delta 2$ -TGZ. Il a aussi été montré dans notre équipe⁸⁰ que ce dérivé insaturé est légèrement moins toxique que la TGZ pour des hépatocytes humains non cancéreux en culture primaire : le pourcentage de cellules viables passe de 52 % à 63 % après incubation avec 100 μ M de TGZ ou de $\Delta 2$ -TGZ, respectivement. Des études supplémentaires ont mis en évidence le rôle de l'oxygène en position 6 du noyau chromane. *In vivo*, sous l'action des cytochromes hépatiques, il est métabolisé sous forme de quinone méthide, entité extrêmement électrophile et principale source de toxicité de ces composés (Figure 14).^{81,82}

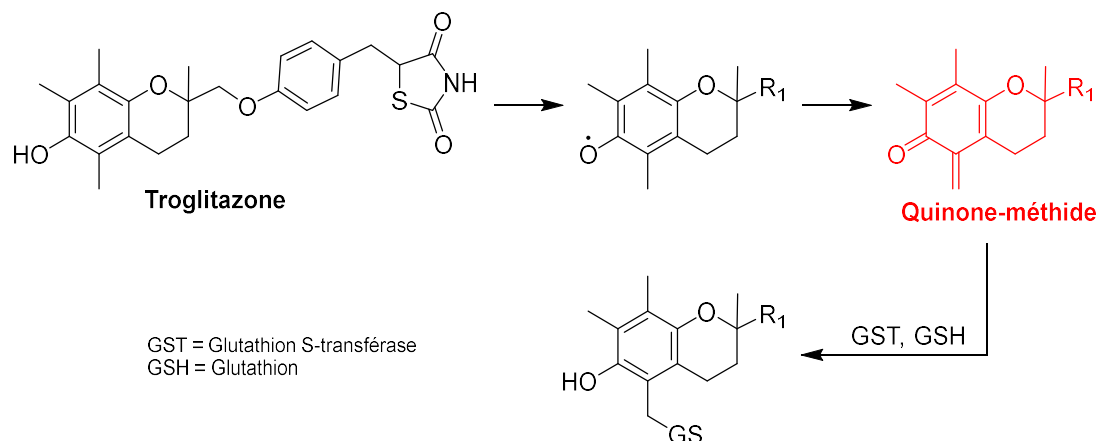


Figure 14 : Principaux métabolites toxiques du cycle chromane de la TGZ.

L'acylation de cet atome d'oxygène par une chaîne grasse a montré son efficacité, tant pour l'augmentation de l'activité antiproliférative de la molécule, que pour la diminution de son hépatocytotoxicité.⁸⁰ De plus, la simple suppression de cet atome d'oxygène (remplacé par un hydrogène) a nettement amélioré les choses sur ces deux mêmes aspects.⁸⁰ De manière très intéressante, le cumul des deux modifications a donné la molécule la plus active. Ainsi, le composé comportant une chaîne hexylamine (Figure 15) s'est montré le plus efficace.⁸³ Avec cette molécule, que nous avons nommée AB 186, nous avons observé à 10 μ M une mort de quasiment toutes les cellules cancéreuses, que ce soit pour une lignée triple négative du cancer du sein (MDA-MB-231) ou dans le cas d'une lignée hormono-dépendante (MCF-7). Les CI₅₀ mesurées sur ces deux lignées sont respectivement de 1,5 \pm 0,1 et 3,6 \pm 0,7 μ M. Nous avons aussi constaté que la viabilité des hépatocytes sains à 100 μ M et 200 μ M reste au-dessus de 80 %, ce qui laisse espérer peu de toxicité envers les cellules non cancéreuses. L'ensemble de ces

éléments a amené notre équipe à déposer un brevet sur cette famille de composés^{84,85} et à entamer un développement soutenu par la SATT Grand Est (récemment rebaptisée SAYENS).

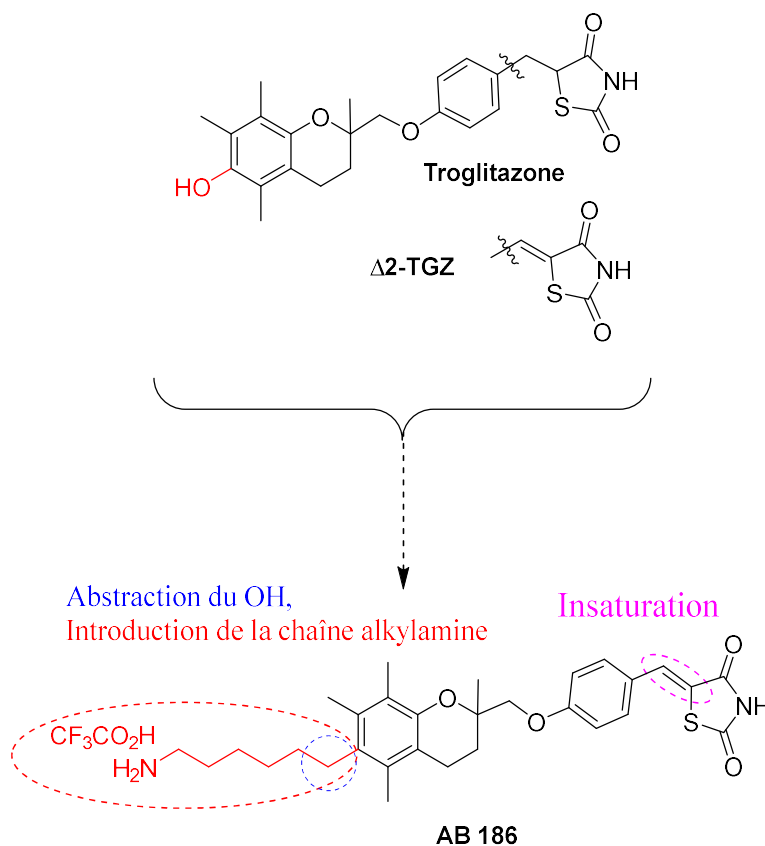


Figure 15 : La TGZ, son analogue- Δ^2 et l'AB 186, tête de série de notre équipe.

Après avoir synthétisé la tête de série actuelle de notre équipe pour le traitement du cancer du sein, Boisbrun et coll. ont également étudié l'effet des inversions des motifs présents dans la TGZ et la Δ^2 -TGZ (Figure 16)⁸³ par analogie avec les travaux réalisés sur la ciglitazone cités plus haut. Les résultats ont montré que la viabilité cellulaire de deux lignées de cellules cancéreuses du sein (MCF-7 et MDA-MB-231) n'est que peu affectée par les permutations de la Δ^2 -TGZ **I-20** vers le dérivé inversé **I-21**, qui exhibe une toxicité similaire sur les deux lignées, tandis que le composé **I-22** est encore moins efficace que la Δ^2 -TGZ. Cependant, la permutation de la Δ^2 -TGZ vers **I-23** a conduit à un composé dont l'activité est très importante, et ce, sur les deux lignées de cellules cancéreuses du sein. Par exemple, l'incubation de cellules de la lignée MDA-MB-231 avec 10 μM de Δ^2 -TGZ a induit une viabilité de $69,3 \pm 4,7 \%$, tandis que l'incubation des mêmes cellules avec la même concentration de la molécule **I-23** induit une viabilité de $4,8 \pm 0,2 \%$. Nous avons remarqué que cette molécule est très peu toxique vis-à-vis des hépatocytes sains, puisque leur viabilité n'est pas affectée lorsqu'ils sont incubés en présence de **I-23** et ce, avec des concentrations de 100 μM ou 200 μM . Nous pouvons ainsi

remarquer que les molécules les plus actives sont ici porteuses d'un motif BTZD (en gras sur la Figure 16).

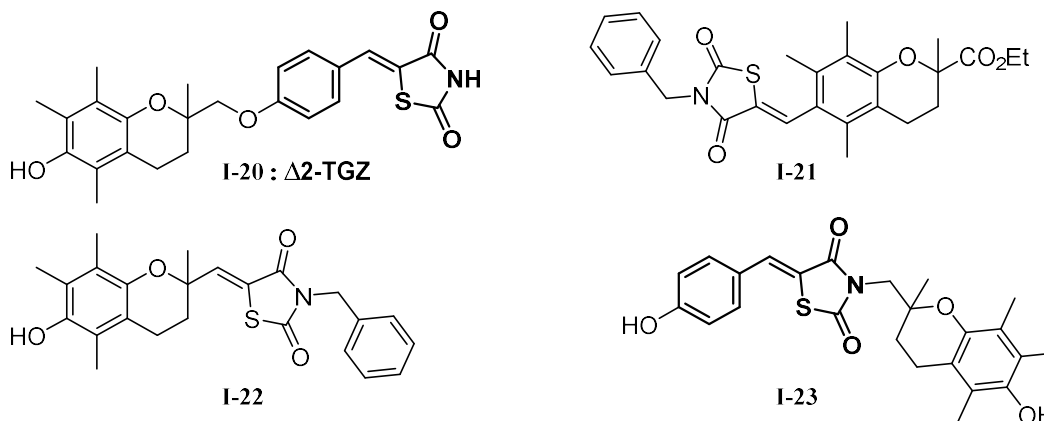


Figure 16 : La Δ^2 -TGZ, et ses dérivés inversés décrits par Bordessa *et al.*⁸³

Une étude complémentaire a été réalisée par notre équipe afin d'apprécier l'influence d'une fonctionnalisation du motif hydroxyle de la TGZ par un groupement biphenyle substitué. Ces travaux ont amené à préparer trois séries de molécules.⁸⁶ Une première famille est celle d'analogues *O*-alkylés de la Δ^2 -TGZ, tandis que dans la seconde, le noyau hétérocyclique chromane est remplacé par un motif imidazole. Enfin, une troisième famille, à motif triazole a également été synthétisée, cependant, les activités de ces composés étant faibles, nous avons choisi de ne pas les décrire ici. Les molécules les plus intéressantes de cette étude sont représentées dans la Figure 17.

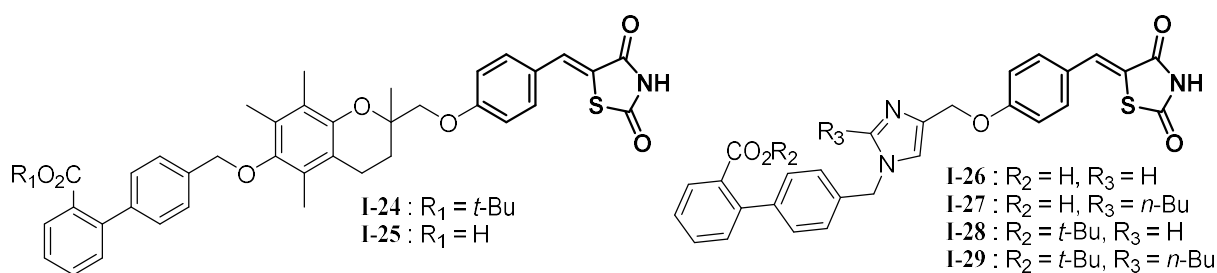


Figure 17 : Les 6 molécules d'intérêt décrites par Meyer *et al.* en 2014.⁸⁶

Comme décrit dans le Tableau 3, le composé de type chromane **I-24** induit une viabilité des hépatocytes sains légèrement supérieure à celle induite par la TGZ et par la Δ^2 -TGZ, tandis que son activité antiproliférative sur lignées MDA-MB-231 (cancer du sein non hormono-dépendant) et HCT 116 (cancer du côlon) est supérieure puisque la viabilité de ces cellules est plus faible. Le profil de son dérivé dépourvu d'ester *tert*-butylique **I-25** est plus contrasté : il induit plus de toxicité sur les cellules hépatiques saines et les cellules cancéreuses HCT 116, mais est moins actif sur MDA-MB-231. Parmi les dérivés de type imidazole, les composés **I-26** et **I-27** ont montré des viabilités très élevées sur cellules cancéreuses, ils n'ont ainsi pas été

testés sur cellules hépatiques. Les dérivés **I-28** et **I-29**, comportant un ester *tert*-butylique, se sont montrés les plus intéressants. En particulier, **I-29** cumule une bonne activité antiproliférative sur les lignées cancéreuses (viabilités de 46 ± 3 % et de 29 ± 1 % sur MDA-MB-231 et sur HCT 116, respectivement) et une faible toxicité sur les cellules hépatiques saines (viabilité de 71 ± 16 %).

Tableau 3 : Viabilité d'hépatocytes sains et de cellules cancéreuses après incubation avec les composés décrits par Meyer *et al.*⁸⁶

Molécule ^a	Viabilité des hépatocytes (%) ^b	Viabilité des cellules cancéreuses (%) ^c	
		MDA-MB-231 ^d	HCT116 ^e
TGZ	23 ± 5	88 ± 14	91 ± 11
Δ2-TGZ	43 ± 4	69 ± 5	88 ± 11
I-24	52 ± 18	45 ± 2	60 ± 1
I-25	35 ± 9	81 ± 5	38 ± 1
I-26	N.D. ^f	87 ± 3	97 ± 4
I-27	N.D. ^f	87 ± 4	97 ± 5
I-28	61 ± 5	69 ± 3	38 ± 3
I-29	71 ± 16	46 ± 3	29 ± 1

^a : Structures décrites dans la Figure 17, ^b : cellules saines en culture primaire (\pm ESM) incubées avec les composés à 200 μ M, ^c : cellules cancéreuses (\pm ESM) incubées avec les composés à 10 μ M, ^d : lignée de cellules de cancer du sein non-hormono-dépendant, ^e : lignée de cellules de cancer colorectal, ^f : non-déterminé.

2.3.4. Autres dérivés de TZD à visée antiproliférative.

Les glitazones et leurs analogues ne sont pas les seuls dérivés de TZD au centre d'études sur leurs activités antiprolifératives. L'efficacité de nouveaux composés a été évaluée sur différentes cibles biologiques. Nous avons déjà cité les travaux antérieurs de notre équipe, qui s'appuient sur des pharmacomodulations de la structure de la TGZ, ainsi que sur quelques nouveaux dérivés de TZD, mais les structures à visée anticancéreuse incorporant cet hétérocycle sont très diversifiées.

Ainsi, Saralkar *et al.*⁶⁹ ont étudié l'influence de différents dérivés de TZD sur la mitochondrie. Nous avons vu précédemment qu'ils avaient mis en évidence l'influence de la PGZ sur cette dernière, mais ils ont également prêté attention à beaucoup d'autres dérivés de TZD, notamment commerciaux. Ils ont montré que la CI_{50} de la molécule NL-1 (Figure 18),

PPAR γ -indépendante d'après Geldenhuys *et al.*^{71,87} est de 7,18 μM dans le galactose sur la lignée MCF-7, tandis qu'aucun effet antiprolifératif n'est observé lorsque le galactose est remplacé par le glucose dans le milieu de culture, d'où la conclusion d'une action mitochondriale.

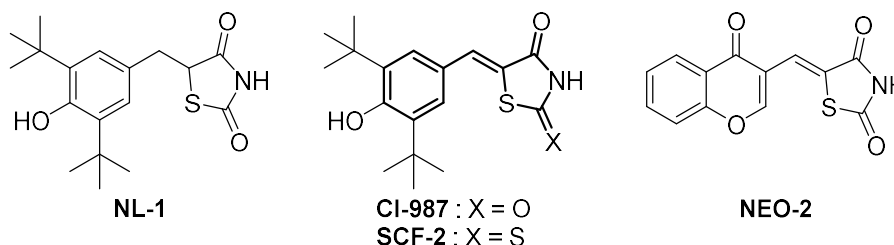


Figure 18 : Différents dérivés de TZD actifs en milieu galactose d'après Saralkar *et al.*⁶⁹

Parmi les molécules testées, la série $\Delta 2$ s'est montrée globalement plus active que les molécules de la série saturée. Par exemple la molécule CI-987, analogue insaturé de NL-1, a montré une CI_{50} dans le galactose de 3,68 μM , elle est donc près de deux fois plus active. Par ailleurs, la molécule SCF-2 qui ne diffère de CI-987 que par la fonction thiocarbonyle en position 2 du cycle azoté, présente une CI_{50} dans les mêmes conditions de 26,93 μM . Cela permet de mettre en exergue l'importance du motif TZD par rapport à son analogue soufré dans ce contexte. Le composé NEO-2, dans lequel la TZD est liée à un motif chromène-4-one, présente quant à lui la meilleure valeur de CI_{50} (1,13 μM) parmi les TZD testées.

À ce point, il nous paraît important de rappeler que la CI_{50} , dans le cadre de l'évaluation de la toxicité d'un composé, est la concentration pour laquelle la moitié des cellules étudiées meurt. Cette concentration peut être calculée à partir de dosages colorimétriques par rapport à un témoin négatif, grâce à des indicateurs qui permettent le dosage de différents éléments de la cellule : l'adénosine tri-phosphate (ATP), l'acide désoxyribonucléique (ADN), les protéines, etc. Cette valeur ne doit pas être confondue avec la concentration inhibitrice de croissance médiane (CIC_{50}), pour laquelle ces mêmes indicateurs peuvent être utilisés, mais qui va mesurer cette fois l'inhibition de croissance des cellules, toujours par rapport à un témoin négatif. La valeur des CIC_{50} mesurées est souvent inférieure à celle des CI_{50} correspondantes, mettant ainsi en avant qu'il est plus aisé d'inhiber la croissance de cellules que de les tuer.

Les TZD peuvent cependant être liées à d'autres structures que celles qui composent les glitazones décrites jusqu'à présent, ce qui permet d'obtenir une complémentarité entre ces deux motifs. Par exemple, Havrylyuk *et al.*⁸⁸ ont développé des TZD conjuguées à un motif de type indole ou isatine, parmi lesquelles la molécule **I-30** est la plus active sur des cellules de leucémie RPMI-8226, avec une CIC_{50} de 0,69 μM (Figure 19).

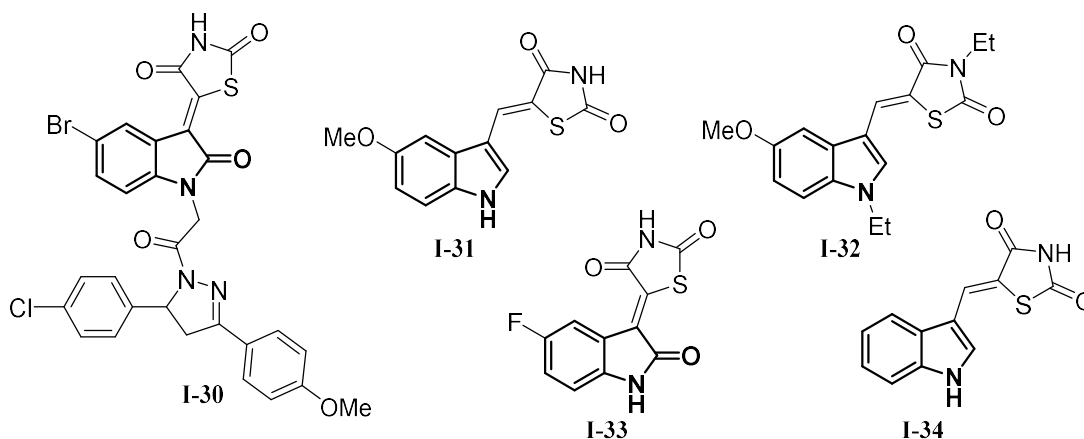


Figure 19 : TZD conjuguées à des indoles ou isatines à visée anticancéreuse.⁸⁸⁻⁹⁰

Concernant toujours les indoles et leurs dérivés, Corigliano *et al.* ont une fois encore exploité ces motifs,⁹⁰ afin de produire 3 molécules actives (**I-31-33**) sur la même lignée de cellules cancéreuses de la prostate, mais aussi sur MCF-7 (Figure 19). Ces 3 composés présentent tous des CI_{50} similaires, de l'ordre de 5 μ M, tandis que la molécule **I-34** n'avait d'activité sur aucune des deux lignées. Les auteurs ont en outre remarqué que ces dérivés inhibent l'expression de Bcl-xL, une protéine transmembranaire de la mitochondrie, appartenant à la famille de Bcl-2,⁶⁰⁻⁶² impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, et notamment dans la protection cellulaire vis-à-vis de l'apoptose. Elles sont en particulier importantes dans les leucémies et les cancers du sein, pour lequel Bcl-xL est surexprimée et beaucoup plus active que Bcl-2.^{91,92} L'effet de ces composés hybrides a aussi été investigué par Lafayette *et al.*⁸⁹ pour lesquels la TZD, la plus active qu'ils aient obtenue (**I-34**, Figure 19), possède une concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) de 1,93 μ M sur T47D, une autre lignée de cancer du sein, tout en étant inactive sur MCF-7, ainsi que sur K562 (cellules de leucémie myéloïde) mais possédant néanmoins une CI_{50} de l'ordre de 12 μ M sur HL60 (cellules de leucémie). On peut remarquer que les mauvais résultats obtenus sur MCF-7 sont cohérents avec ceux que Corigliano *et al.* décrivent avec ce même dérivé.⁹⁰

Le conjugué **I-34** a également été étudié par Evdokimov *et al.*⁹³ qui ont travaillé sur l'effet de ce type de molécule contre des cellules cancéreuses résistantes à l'apoptose. Le résultat qu'ils ont obtenu est que **I-34**, par rapport à son analogue rhodanine, présente des activités antiprolifératives faibles, largement supérieures à 35 μ M, sauf dans le cas des lignées B16F10 et LoVo, respectivement mélanome de souris et cancer du côlon, pour lesquelles la CI_{50} de ce composé diminue sous le seuil de 5 μ M. Aucune différence majeure n'est cependant observée entre les lignées cellulaires résistantes à l'apoptose et les autres lignées.

Parmi les dérivés d'indole, Tokala *et al.*⁹⁴ ont reporté la synthèse de TZD portant un motif β -carboline. Leur tête de série (Figure 20) a en particulier montré une efficacité considérable sur une gamme de cellules cancéreuses humaines (PC-3, mais aussi A549, MG-63, HCT-15, MDA-MB-231, A431, PANC-1 et L132, respectivement adénocarcinome pulmonaire, carcinome osseux, adénocarcinome du côlon, carcinome pancréatique, carcinome cervical), pour lesquelles la lignée MDA-MB-231 s'est révélée être la plus sensible, avec une CI_{50} inférieure à 1 μ M sur ces cellules. Ces auteurs ont mis en évidence que la mort cellulaire sur la lignée MDA-MB-231 est due à l'apoptose, mais ils ont aussi remarqué que le composé **I-35** permet l'induction d'une dépolarisation mitochondriale, ainsi que la formation d'espèces oxygénées réactives (ROS) et une intercalation entre les paires de base de l'ADN.

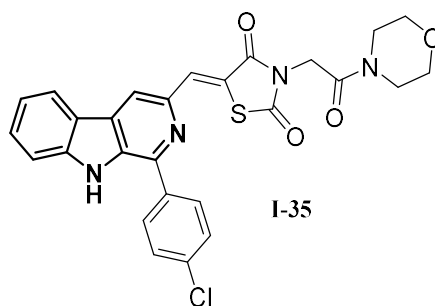


Figure 20 : TZD fonctionnalisée par un motif β -carboline synthétisée par Tokala *et al.*⁹⁴

Parmi les analogues d'indole, le benzimidazole est une structure privilégiée pour les chimistes médicaux.⁹⁵⁻⁹⁷ De ce fait, la recherche de structures combinant cet hétérocycle fusionné avec la TZD a conduit à l'émergence de structures prometteuses. Une molécule possédant un grand intérêt dans ce cadre est l'efatutazone (Figure 21) qui est, à notre connaissance, la seule en développement clinique de phase II.^{98,e} Étudiée dès 1999,⁹⁹ des résultats sur l'activité de cette molécule ont commencé à être disponibles à partir de 2006.¹⁰⁰ Son activité $PPAR\gamma$ -dépendante a été identifiée notamment sur des xénogreffes de cancers humains.¹⁰¹ De plus, Shimazaki *et al.*¹⁰¹ ont décrit, avant son développement clinique, que cette molécule agit de manière $PPAR\gamma$ -dépendante *in vitro* sur les lignées AsPC-1 (cancer du pancréas), ainsi que sur DRO (cancer de la thyroïde), avec des CI_{50} qui sont respectivement de 1 μ M et 0,1 μ M. Ils ont également évalué l'efficacité de cette molécule *in vivo* sur des xénogreffes HT-29 et DRO sur des souris et des rats, pour lesquelles une diminution de la taille de la tumeur est observée à chaque fois.

^e Développement clinique en tant que monothérapie pour le traitement des lipocarcinomes et du cancer de la thyroïde, après un succès en phase I.

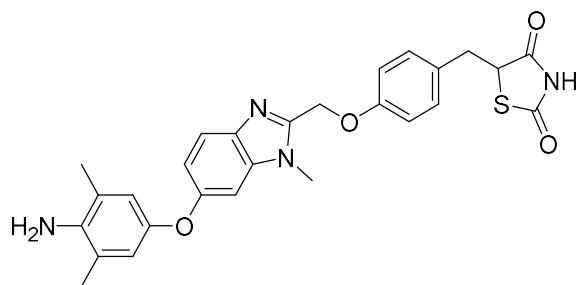


Figure 21 : Structure de l'efatutazone.

Sharma *et al.*¹⁰² ont eux aussi exploité la complémentarité entre la TZD et le motif benzimidazole pour mettre au point une série de composés qui ont été évalués en 2016 sur 4 lignées de cellules cancéreuses (PC-3, DU-145, MDA-MB-231 et A549), ainsi que sur une lignée non cancéreuse de cellules épithéliales humaines, MCF10A (Figure 22). Après avoir développé la synthèse de benzimidazoles fonctionnalisés en position 2 par un motif 5-méthinythiazolidinedione, ils ont obtenu une CI_{50} prometteuse de $11,46 \pm 1,46 \mu\text{M}$ avec le dérivé **I-37** sur la lignée A549 qui est la plus sensible (Figure 22). Les CI_{50} de ce composé sur les trois autres lignées testées sont nettement moins bonnes (entre $29 \mu\text{M}$ et $39 \mu\text{M}$). Ce composé ne présente cependant pas de toxicité mesurable vis-à-vis des cellules saines MCF10A, pour lesquelles la CI_{50} de **I-37** est supérieure à $100 \mu\text{M}$. Ces mêmes auteurs ont évalué l'année suivante l'efficacité de composés inversés.⁹⁷ Au lieu de présenter un motif 5-méthinythiazolidinedione en position-2 du benzimidazole, ils l'ont incorporé en position 5, tout en variant le type de fonctionnalisation en position 2 de cet hétérocycle. La toxicité de ces composés a été évaluée sur différentes lignées de cellules cancéreuses humaines (MDA-MB-231, PC-3, HeLa, A549, HT1080, ainsi que sur une lignée de cellules saines de rein humain, HeK-293T). En travaillant à la fois sur la fonctionnalisation de la position 2 du benzimidazole et de l'atome d'azote de la TZD, ils ont mis au point le dérivé **I-38** (Figure 22), qui présente

une activité antiproliférative remarquable sur MDA-MB-231 de 2,27 μM , avec une toxicité 60 fois inférieure sur la lignée de cellules rénales saines.

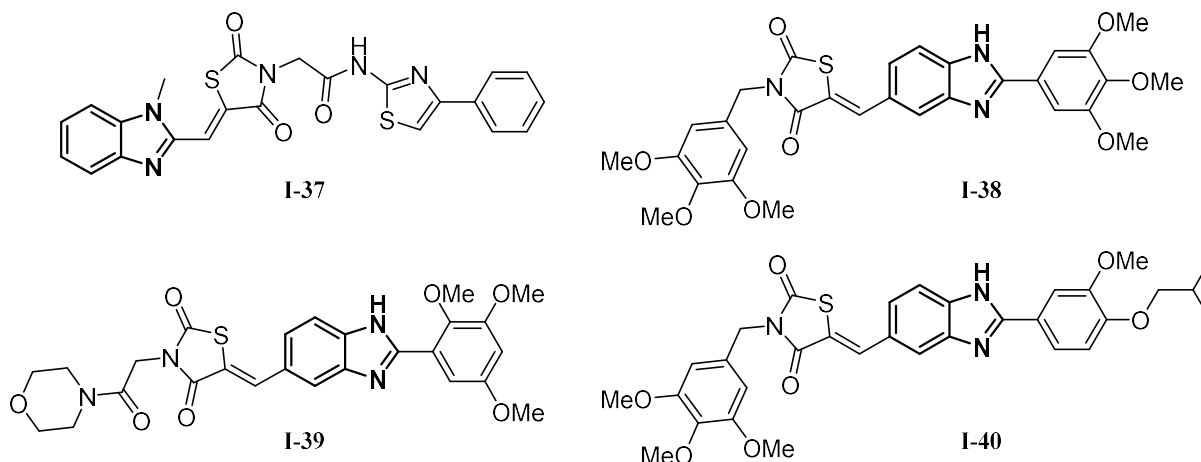


Figure 22 : Molécules antiprolifératives à noyau TZD fonctionnalisées par un motif benzimidazole.^{97,102}

Le dérivé **I-39** quant à lui possède la meilleure sélectivité entre cellules cancéreuses (HeLa) et saines, avec un facteur 80 entre ces deux activités. Finalement, le dérivé **I-40** est pourvu de l'activité la plus haute parmi cette série de composés, toutes lignées confondues, qui est de 0,096 μM sur A549, ainsi qu'une capacité à induire la formation de ROS et une dépoliarisation mitochondriale sur cette même lignée. Les activités obtenues pour les molécules **I-38** et **I-40** ne sont cependant pas inattendues. En effet, le motif 3,4,5-triméthoxyphényle se révèle à haut intérêt dans le traitement du cancer,^{103,104} notamment grâce à son activité d'inhibition de la polymérisation des microtubules. Parmi les molécules sur le marché ou en évaluation clinique avancée, la colchicine¹⁰⁵ et la combretastatine A-4¹⁰⁶ sont deux molécules qui intègrent ce motif et qui possèdent une forte activité antiproliférative.

El-Kashef *et al.* ont également exploité l'activité anticancéreuse des BTZD, combinée à celle du motif 3,4,5-triméthoxyphényle décrit précédemment avec une série d'analogues, dont ils ont évalué la cytotoxicité sur des cellules cancéreuses humaines.¹⁰⁷ De fortes activités antiprolifératives ont été mesurées pour leurs trois composés têtes de séries (Figure 23), qui possèdent tous des CI_{50} de l'ordre de 1 μM . Leurs investigations ont révélé que ces trois composés provoquent l'apoptose sur les cellules cancéreuses du sein, avec une fraction apoptotique qui va jusqu'à 77 % de la population totale. Une analyse plus fine de ces effets a souligné que ces composés inhibent en plus l'expression de VEGF, protéine impliquée dans l'angiogénèse. Cette inhibition va de pair avec celle de différents facteurs anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) mais aussi avec la surexpression de protéines pro-apoptotiques (Bak, Bax et Bim).

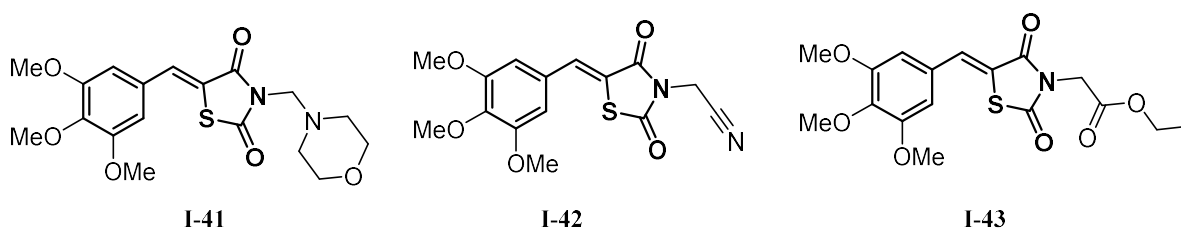


Figure 23 : Composés antiprolifératifs synthétisés par El-Kashef *et al.*¹⁰⁷

Comme évoqué précédemment, les protéines de la famille de Bcl-2 sont une cible thérapeutique de choix pour des traitements antiprolifératifs innovants. À l'issue d'une campagne de criblage, Terraciano *et al.*¹⁰⁸ ont mesuré l'efficacité du composé **I-44** (Figure 24) qui possède une excellente affinité pour BAG-3 (appartenant à la famille de Bcl-2), ainsi qu'une activité antiproliférative correcte sur une lignée de mélanome humain (A375), de $25,0 \pm 1,5 \mu\text{M}$. Ils ont ensuite synthétisé l'analogue **I-45**, qui présente une affinité avec BAG-3 du même ordre, ainsi qu'une activité antiproliférative augmentée sur cette même lignée de cellules cancéreuses ($16,0 \pm 1,5 \mu\text{M}$).

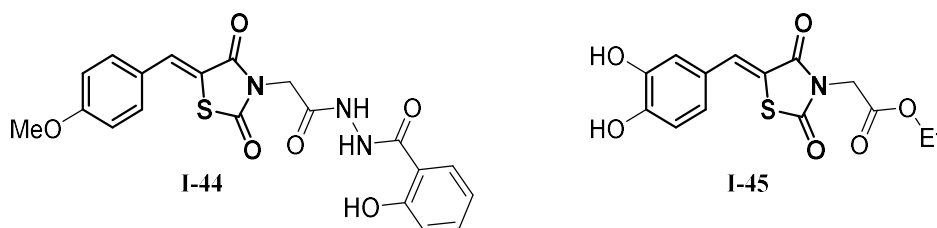


Figure 24 : Têtes de séries pour l'inhibition de BAG3 décrite par Terracciano *et al.*¹⁰⁸

Asati *et al.*¹⁰⁹ ont, pour leur part, travaillé sur des 5-benzylidènthiazolidinediones qui présentent la particularité d'être *para*-substituées par des oxadiazoles. Ce motif s'est avéré essentiel pour l'activité antiproliférative de leur série de dérivés sur une lignée de MCF-7. Leur tête de série (**I-46**, Figure 25) est caractérisée par une CIC_{50} de 4 nM, à comparer avec celle de la doxorubicine qui est de 0,18 nM.

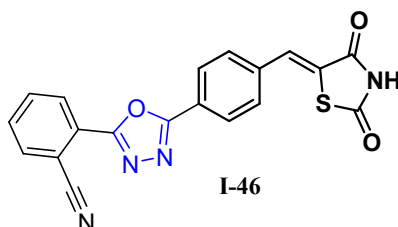


Figure 25 : La tête de série oxadiazole présentée par Asati *et al.*¹⁰⁹

Ces auteurs ont également « docké » ce composé sur le site actif de la kinase PIM-1 qui est impliquée dans certains mécanismes cellulaires, comme l'apoptose ou la continuité du cycle

cellulaire.¹¹⁰ D'après leur modèle, le complexe protéine-ligand est stabilisé grâce à des interactions électrostatiques avec la TZD, mais aussi par des interactions hydrophobes à la fois sur le benzylidène, l'oxadiazole et le phényle substitué.

L'inhibition de HDAC, une enzyme catalysant la désacétylation des lysines présentes dans les histones, des protéines du noyau cellulaire, a été l'objectif de Tilekar *et al.*¹¹¹ L'inhibition de cette enzyme est responsable de la diminution de la viabilité cellulaire, provoquant dès lors leur apoptose. En particulier, leur tête de série (**I-47**, Figure 26) s'est montrée assez affine et sélective de HDAC8 qui est notamment impliquée dans les neuroblastomes et les lymphomes des cellules T. La CI_{50} des composés **I-47** et **I-48** (Figure 26) a été évaluée sur des lignées de cellules leucémiques (CEM et K562), dans lesquelles HDAC est particulièrement active. Les activités mesurées pour **I-48** sont prometteuses, donnant des CI_{50} respectives pour ces deux lignées de 13,94 μM et 0,42 μM , malgré sa faible affinité pour HDAC8. Au contraire, le composé **I-47** montre des activités antiprolifératives plus modestes, respectivement de 15,71 μM et 2,05 μM , néanmoins couplées à une plus forte affinité pour HDAC8. De plus, la toxicité de ces composés vis-à-vis de leucocytes sains est significativement inférieure à celle mesurée sur les lignées de cellules cancéreuses. Finalement, comme attendu, il a été montré que ce composé induit l'apoptose des cellules CEM.

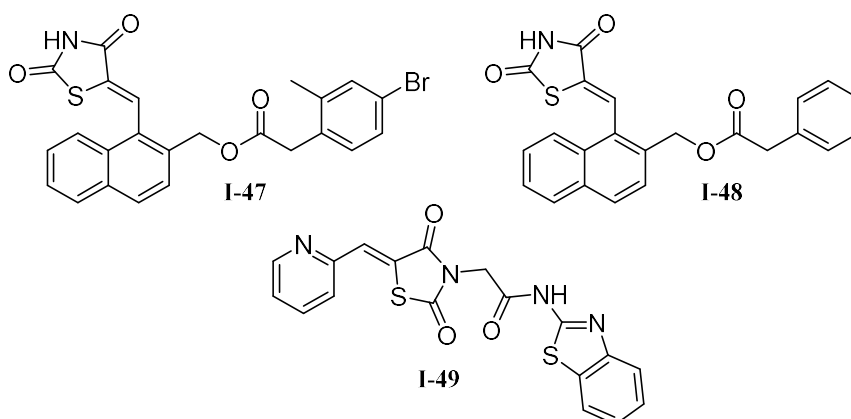
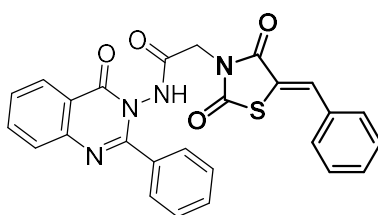


Figure 26 : Trois inhibiteurs sélectifs de HDAC-8 (Tilekar et Upadhyay).^{111,112}

La même équipe a également proposé d'autres inhibiteurs de HDAC8, incorporant une pyridine à la place du motif naphtalène, ainsi qu'un motif acétamide aromatique sur l'atome d'azote de la TZD.¹¹² L'inhibiteur le plus actif sur HDAC8 alors synthétisé (**I-49**, Figure 26) est cependant légèrement moins affin que **I-47**, et possède des CI_{50} plus hautes que les dérivés naphthaléniques **I-47** et **I-48**. Cependant, l'apoptose provoquée par le dérivé pyridinique **I-49** est plus importante que celle qui est mesurée pour **I-47** et **I-48**.

Le facteur VEGF est une autre cible particulièrement intéressante dans les traitements anticancéreux. En effet ce dernier induit la néo-vascularisation des tumeurs, indispensable à leur croissance. Son inhibition permet de stopper cette angiogenèse et donc d'arrêter l'accroissement des tumeurs cancéreuses.¹¹³ Dans ce contexte, Mahdy *et al.*¹¹⁴ ont travaillé sur un inhibiteur de VEGFR-2, qui permet l'action d'angiogenèse par dimérisation avec VEGF-A.¹¹³ Ils ont synthétisé la BTZD **I-50** (Figure 27), un inhibiteur sélectif de VEGFR-2 grâce à une étude stricte des pharmacophores présents sur des inhibiteurs connus de ce récepteur. En plus de son action sur VEGFR-2, ce dérivé présente une activité antiproliférative notable sur différentes lignées de cellules cancéreuses (HepG-2, HCT-116, MCF-7).



I-50

Figure 27 : BTZD inhibitrice de VEGFR-2 décrite par Mahdy *et al.*¹¹⁴

Une autre cible qui peut être exploitée pour l'obtention de nouvelles molécules anticancéreuses est l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) qui s'exprime particulièrement dans les cellules souches cancéreuses,¹¹⁵ responsables de rechutes et de la formation de cancers plus résistants et agressifs. Cette enzyme catalyse en fait l'oxydation des aldéhydes, permettant de protéger la cellule de ces molécules, souvent cytotoxiques. Une surexpression de cette protéine est observée parmi un bon nombre de lignées de cellules cancéreuses. L'étude de Jiménez *et al.*¹¹⁶ a porté sur l'inhibition de sous-classes d'ALDH dans différentes lignées cancéreuses : A549, HL-60, K-562 et A-431. Les deux molécules qu'ils ont évaluées, présentent un motif quinazoline et possèdent de bonnes CI₅₀ envers les trois sous-classes de ALDH testées, bien que largement moins bonnes à celles d'inhibiteurs commerciaux. Le composé **I-51** porteur d'un motif BTZD (**I-51**) permet en plus une bonne inhibition d'ALDH1A1, mais est très peu affiné d'ALDH1A2 et ALDH1A3. Ces résultats pourraient constituer une alternative pour le traitement du cancer du poumon, puisque ALDH1A1 est surexprimé notamment dans la lignée cancéreuse du poumon A549.

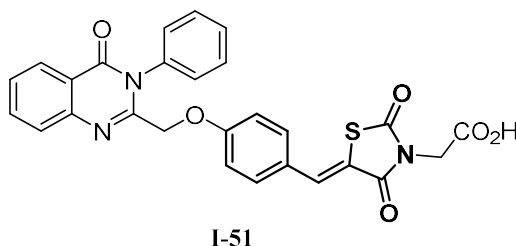


Figure 28 : BTZD inhibitrice d'ALDH1 décrite par Jiménez *et al.*¹¹⁶

Kolluri *et al.* ont choisi de travailler avec des motifs pyrazole en lieu et place du phényle présent dans le fragment BTZD, et d'évaluer la toxicité de leurs composés sur MCF-7.¹¹⁷ Leur composé le plus actif (**I-52**, Figure 29), présente une CI_{50} de 0,665 μ M. On peut en outre remarquer que l'incorporation d'un motif triméthoxyphényle dans la structure de cette molécule lui confère une activité antiproliférative intéressante.

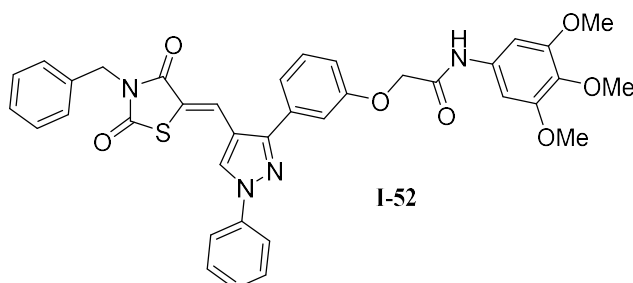


Figure 29 : Composé possédant la cytotoxicité la plus importante décrit par Kolluri *et al.*¹¹⁷

L'intercalation de l'ADN est un autre mécanisme qui peut être à la base de traitements anticancéreux. Cette activité a été démontrée par Singh *et al.*¹¹⁸ pour des phénantro[9,10-*b*]imidazoles substitués par différents motifs aryles, qui possèdent une activité antiproliférative. La présence d'un motif TZD (**I-53**, Figure 30) sur cette structure a contribué à diminuer considérablement la croissance des différentes lignées cancéreuses testées. Les lignées les plus sensibles étant A498 (cancer du rein) avec une inhibition de croissance supérieure à 90 % et la lignée leucémique SR pour laquelle l'inhibition a été observée à hauteur de 79 % pour une concentration de 10 μ M. Singh *et al.*¹¹⁸ ont également établi que leur composé **I-53** interagit avec l'ADN. Cette activité a été prouvée par spectroscopie UV-visible et par dichroïsme circulaire. Le « docking » de **I-53** dans l'ADN a attesté de la création de LH entre les acides nucléiques de l'ADN et la TZD.

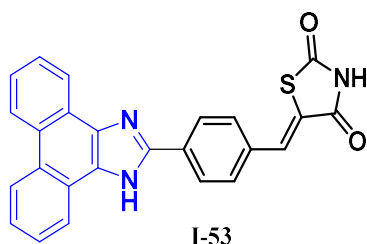


Figure 30 : BTZD antiproliférative synthétisée par Singh *et al.*¹¹⁸

L'inhibition de la biosynthèse de l'ADN plutôt que son intercalation peut également être une piste intéressante pour le traitement du cancer. Selon cette théorie, Alzhrani *et al.*¹¹⁹ ont travaillé sur l'inhibition de la thymidylate synthase, une enzyme impliquée dans la biotransformation de la déoxyuridine monophosphate en déoxythymidine monophosphate, précurseurs des triphosphates correspondants, tous deux mis en jeu dans la synthèse de l'ADN.¹²⁰ Leur inhibiteur le plus actif sur la thymidate synthase (1,67 μM , Figure 31) possède d'ailleurs également de bonnes activités antiprolifératives sur les lignées de cellules de cancer du sein HCT-116 et MCF-7, avec des CI_{50} respectives de 1,67 et 2,21 μM .

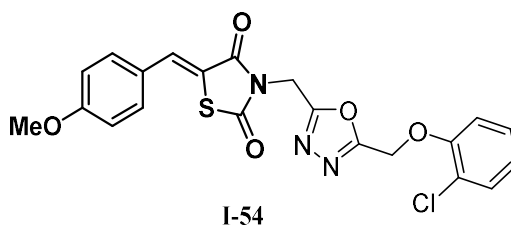


Figure 31 : Le BTZD inhibitrice de thymidate synthase décrit par Alzhrani *et al.*¹¹⁹

Par ailleurs, les glutaminases sont une autre cible de choix pour le traitement des cancers. Puisque ces derniers tirent majoritairement leur énergie de la glycolyse et la glutaminolyse,¹²¹ l'inhibition de l'une de ces deux voies énergétiques peut alors être utilisée comme un traitement efficace. En particulier, les glutaminases KGA,¹²² GAB et GAC qui sont surexprimées dans les cellules cancéreuses ont fait l'objet d'une étude de Yeh *et al.*¹²³ Leurs composés **I-55** et **I-56** (Figure 32) présentent pour le premier la meilleure sélectivité entre GAB et KGA, qui est de 74 et la meilleure CI_{50} de 35 ± 13 nM sur KGA et 53 ± 13 nM sur GAC pour le second. Les CI_{50} sur des lignées cancéreuses (AsPC-1 et MDA-MB-231) sont également prometteuses, pour **I-55** sur les deux lignées, avec une valeur d'environ 11 μM . Les niveaux de glutamate, produit de métabolisation de la glutamine ont aussi été évalués sur AsPC-1 et ont montré une diminution dose-dépendante du principe actif. Finalement, le traitement de souris xénotreffées avec une tumeur AsPC-1 par le composé **I-55** a mis en évidence la diminution de la taille de la tumeur par rapport au contrôle négatif dès le jour 45.

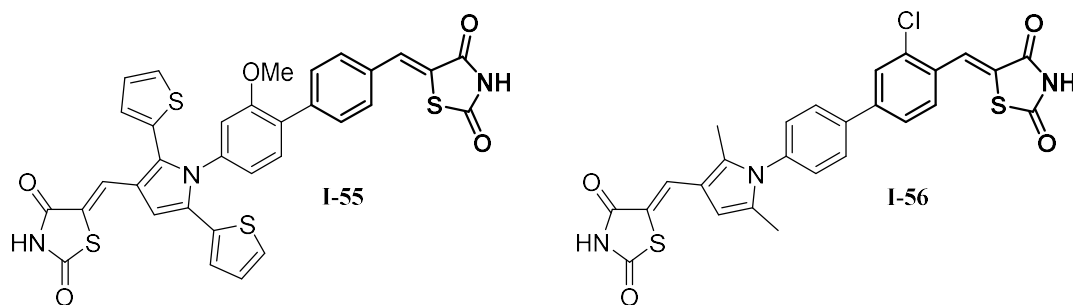


Figure 32 : Deux BTZD inhibitrices de la glutaminolyse décrits par Yeh *et al.*¹²³

L'inhibition de la libération de l'acide lysophosphatidique, impliqué dans la migration des cellules, leur prolifération ainsi que leur survie, peut également être une piste de traitement intéressante. En particulier, l'autotaxine qui est une phospholipidase catalysant l'hydrolyse des lysophosphatidylecholines permet cette libération. L'utilisation de deux phospholipides fluorescents différents a permis à Fisher *et al.* de mesurer la CI_{50} de la BTZD **I-57** qu'ils ont synthétisé et d'arriver à des activités de 290 et 620 nM pour l'inhibition de l'activité enzymatique de l'autotaxine.¹²⁴ Ce dérivé **I-57** est finalement assez proche de **I-58**, déjà rapporté par Haussmann,¹²⁵ sur lequel un acide boronique est incorporé (Figure 33). Le complexe de ce dernier avec l'autotaxine a été cristallisé et analysé par DRX. Cette analyse a montré que le cycle aromatique portant l'acide boronique est en dehors de la poche de reconnaissance de la molécule.¹²⁵ Ainsi, la modification de cette structure est *a priori* possible sans affecter son affinité pour le récepteur. C'est ainsi que Fisher *et al.* ont finalement remplacé cet acide boronique par un acide carboxylique, donnant une molécule très active.

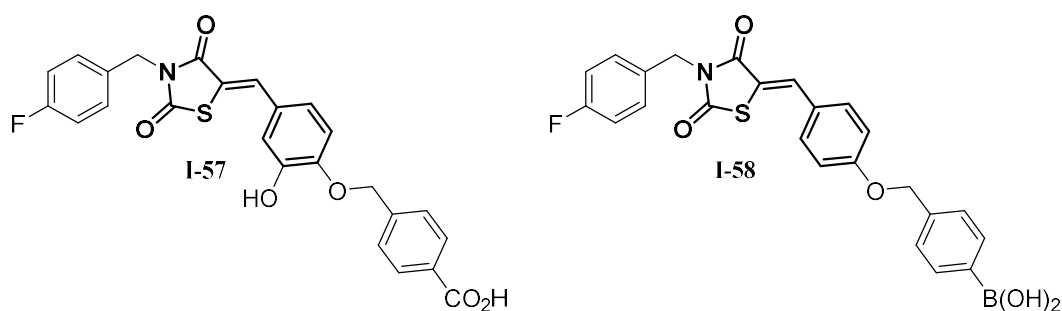


Figure 33 : BTZD inhibitrices de l'autotaxine décrit par Fisher et Hausmann.^{124,125}

Grâce au motif phénol libre, le dérivé **I-57** est également fonctionnalisé par une icodextrine, un polymère de glucoses reliés entre eux par des liaisons glycosidiques α -(1 \rightarrow 4) (90 %) et α -(1 \rightarrow 6) (10 %), qui est très utilisée notamment dans les dialyses péritonéales.¹²⁶ La conjugaison de **I-57** avec ce polysaccharide a permis de passer l'activité de cette molécule sous le seuil des 200 nM, et ce, pour les deux phospholipides fluorescents.

Kumar *et al.* ont mis au point des chromènes sur lesquels sont incorporé des motifs rhodanine ou TZD.¹²⁷ Globalement, les dérivés de rhodanine se sont montrés plus actifs que ceux de la TZD, et ce, sur les deux lignées évaluées, qui sont A549 et B-16 (cancer du poumon et mélanome, respectivement) : les premiers atteignent pour certaines une CI_{50} sub-micromolaire, tandis que l'activité des seconds atteint quelques μM . Ces dernières sont cependant loin d'être inintéressantes : la molécule **I-59** (Figure 34) est plus active sur A549 (3,8 μM), tandis que **I-50** est plus active sur B-16 (2,0 μM).

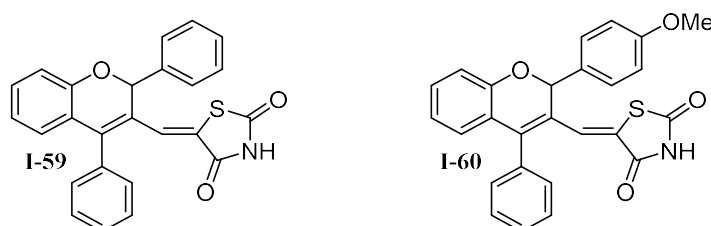


Figure 34 : Deux molécules à visée antiproliférative décrites par Kumar *et al.*¹²⁷

La conjugaison d'une TZD avec un terpenoïde ou un macrocycle naturel a également été étudiée. Ke *et al.* ont en effet synthétisé des TZD arborant un motif Jiyuan Oridonin, un sesquiterpène naturel.¹²⁸ Ils ont réalisé la liaison des deux motifs grâce à une réaction de « click chemistry », pour former un triazole. Un de leurs composés (**I-61**, Figure 35), en particulier, s'est montré très actif avec une CI_{50} de l'ordre de 2 μM sur les différentes lignées de cellules cancéreuses testées (Eca-109, MGC-803, PC-3 et MCF-7), la plus basse étant sur la lignée MGC-803 (0,6 μM). Cette molécule induit en outre de l'apoptose sur la lignée de cellules cancéreuses SMMC-7721.

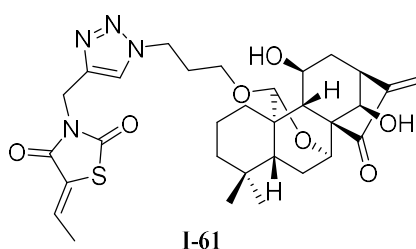


Figure 35 : L'hybride TZD/terpénoïde antiprolifératif le plus actif synthétisé par Ke *et al.*¹²⁸

Toujours concernant un macrocycle naturel, Qiu *et al.* ont élaboré la synthèse de dérivés de TZD présentant un motif parthénolide. Cette lactone semi-terpénique est connue pour son rôle dans divers mécanismes antiprolifératifs et ce, sur une large gamme de lignées de cellules cancéreuses.¹²⁹ Sa combinaison avec un motif TZD permet alors d'augmenter son efficacité antiproliférative. C'est dans ce contexte que la molécule la plus active que ces auteurs aient synthétisée (**I-62**, Figure 36) présente des activités prometteuses sur les lignées HEL, PC-3 et MDA-MB-231, pour lesquelles les cytotoxicités ont été évaluées respectivement à $2,99 \pm 0,22$

μM , $2,07 \pm 0,19 \mu\text{M}$ et $3,09 \pm 0,20 \mu\text{M}$, soit des activités 4 à 8 fois plus élevées que celle du parthénolide seul selon la lignée.

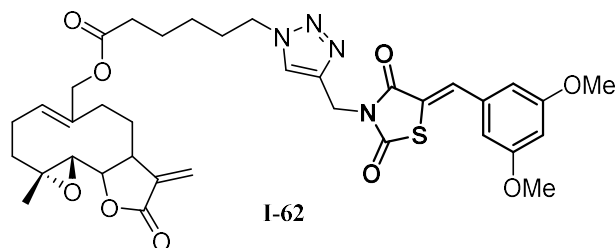


Figure 36 : Molécule hybride entre le parthénolide et la TZD décrite par Qiu *et al.*¹³⁰

Whiting *et al.* ont également étudié certains dérivés de TZD à visée anticancéreuse en 2018.¹³¹ L'originalité de leur travail est l'incorporation de motifs chiraux sur l'atome d'azote de la TZD. Ils ont mis en évidence l'importance de la stéréochimie du dérivé introduit. En effet dans tous les cas, l'énantiomère *S* possède une activité toujours plus élevée que sa contrepartie *R*. Leur tête de série pour l'inhibition de Bcl-xL (**I-63**, Figure 37) présente une concentration inhibitrice de cette protéine de 155 nM.

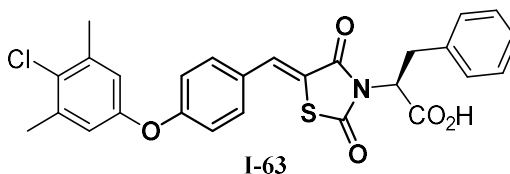


Figure 37 : Inhibiteur de Bcl-xL préparé par Whiting *et al.*¹³¹

3. Conclusion du chapitre.

Au cours de ce chapitre, nous avons passé en revue diverses activités biologiques des dérivés de TZD. Bien que cet hétérocycle soit étudié dans le cadre de la mise au point de traitements antidiabétiques, antibactériens, antiparasitiques ou encore antiinflammatoires, les traitements contre le cancer ne sont pas en reste, avec de nombreux travaux permettant de mieux comprendre les activités de ces composés sur cette maladie. En effet, l'influence de molécules portant ce motif a pu être étudiée sur plusieurs protéines impliquées dans la régulation des cellules cancéreuses. De manière plus spécifique, nous avons recensé que les BTZD sont très représentées parmi tous ces dérivés, mettant l'accent sur le rôle important de cette structure. Une famille de cibles cellulaires prometteuses semble être les protéines anti-apoptotiques de la membrane mitochondriale interne appartenant à la famille Bcl-2, sur lesquelles l'influence d'un nombre important de TZD a été étudiée,^{90,107,108,131} la métalloprotéine mitoNEET, impliquée dans la croissance tumorale ainsi que dans la respiration mitochondriale,^{71,72,87} mais d'autres cibles telles que VEGF, HDAC, les glutaminases, ALDH, etc. font aussi partie des alternatives pouvant être envisagées dans le traitement du cancer. En plus de ces cibles protéiques identifiées, les TZD ont une toxicité sur une large gamme de lignées de cellules cancéreuses, allant jusqu'à des activités sous le seuil de la concentration micromolaire, laissant envisager la mise au point de composés antiprolifératifs innovants à noyaux TZD ou BTZD.

Chapitre 2 :
Fonctionnalisation vinylique
de 5-benzylidène-thiazolidine-
2,4-diones

1. Objectifs, contexte et stratégie de cette étude.

1.1. Objectifs et contexte.

Nous avons montré dans le Chapitre 1 de ce manuscrit que le motif TZD est une structure privilégiée pour la mise au point de composés à visée anticancéreuse, avec une large gamme de cibles biologiques possibles. Notre objectif est ici d'obtenir des analogues de l'AB 186, notre tête de série actuelle,⁸³ en incorporant des modifications structurales, pour augmenter l'activité de ces molécules sur les cellules cancéreuses tout en diminuant leur toxicité sur les cellules saines. L'absence de données structurales concernant la cible biologique des composés de la famille d'AB 186 nous oblige à synthétiser un nombre important de structures, afin d'établir des RSA après évaluation de leur activité *in vitro*. Pour rationaliser notre travail de pharmacomodulation, il nous a semblé important d'envisager la synthèse de l'AB 186 non plus sous forme linéaire comme décrite jusqu'à présent, mais sous forme convergente (Schéma 2).

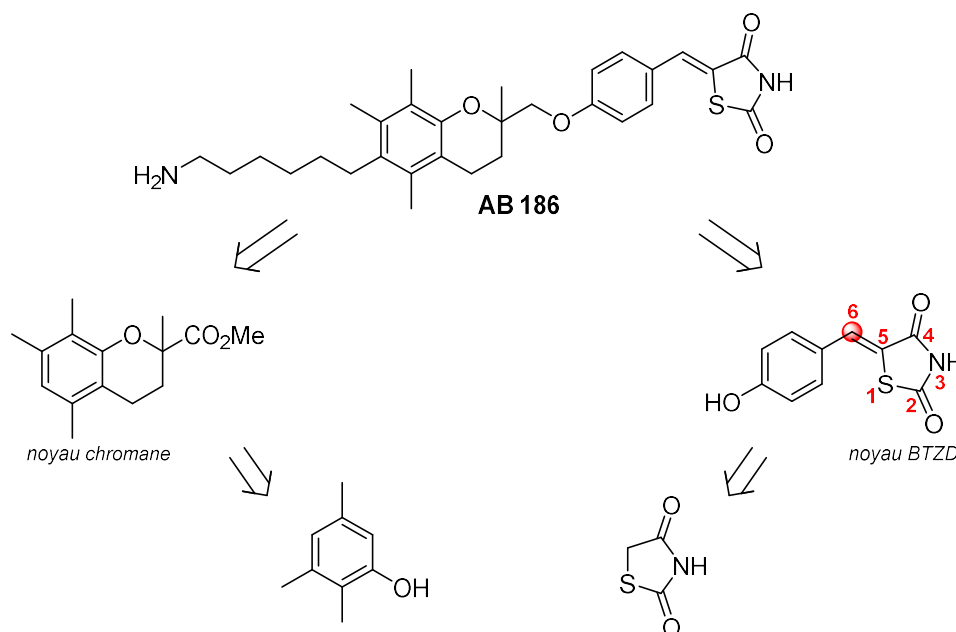


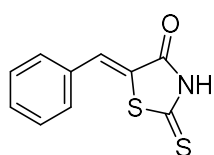
Schéma 2 : Rétrosynthèse convergente envisagée pour l'AB 186.^f

Dans cette rétro-synthèse convergente, nous pouvons intervenir à la fois sur la modulation du noyau chromane mais aussi sur celle du noyau (Z)-5-benzylidène-thiazolidine-

^f Attention, la numérotation ici proposée du noyau BTZD n'est pas conforme aux recommandations IUPAC, dans laquelle la position entre la TZD et le noyau aromatique n'est pas numérotée. Par convenance, nous appelons arbitrairement cette position « 6 ».

2,4-dione (BTZD). Ainsi, la diversité moléculaire pouvant être atteinte sur la base de l'AB 186 selon cette stratégie est beaucoup plus simple d'accès et plus importante que dans le cas d'une synthèse linéaire, qui reste pour le moment notre séquence de référence.

Parmi les variations de cette structure n'ayant pas encore été évaluées *in vitro*, la fonctionnalisation de la position 6 du motif BTZD nous est apparue très intéressante étant donné qu'elle est très peu décrite dans la littérature (Schéma 2). Par ailleurs, les BTZD étant des composés particulièrement étudiés pour leur large gamme d'activités biologiques,^{42,53,54} augmenter leur diversité moléculaire grâce à de nouvelles fonctionnalisations pourrait contribuer à la mise au point de « hits » innovants. Ainsi, notre objectif est ici double : nous voulons à la fois préparer des dérivés innovants de BTZD bioactives, mais également incorporer ces modifications dans la structure de l'AB 186 afin d'établir de nouvelles RSA. Il faut cependant distinguer les BTZD des (*Z*)-5-benzylidène-2-thioxothiazolidine-4-ones (benzylidène-rhodanines, Figure 38). En effet, ces dernières génèrent des activités artéfacts lors de leur évaluation biologique (composés PAINS),^{24,26,28,32} rendant leur développement par l'industrie pharmaceutique fortement compromis. Ce n'est pas le cas des TZD et de leurs dérivés, qui sont considérées comme étant des structures plus sûres.



Activités artéfacts :

- Complexant de métaux lourds
- Liaison non-spécifique aux protéines induite par la lumière

Figure 38 : La (*Z*)-5-benzylidènerhodanine, un analogue du BTZD.

Pour introduire une fonctionnalisation sur cette position, deux grandes stratégies peuvent être envisagées :

- travailler sur la modulation d'un noyau BTZD déjà construit,
- former le noyau BTZD en même temps que sa 6-fonctionnalisation, c'est-à-dire, dans ce cas, la séquence de Knoevenagel en présence d'une cétone comme co-réactif.

C'est cette dernière stratégie qui est la plus décrite dans la littérature, en raison de la haute réactivité de la TZD dans cette séquence. Il est à noter que l'utilisation d'aldéhydes comme co-substrat dans ces synthèses est beaucoup plus largement rapportée que celle de cétones (Schéma 3).

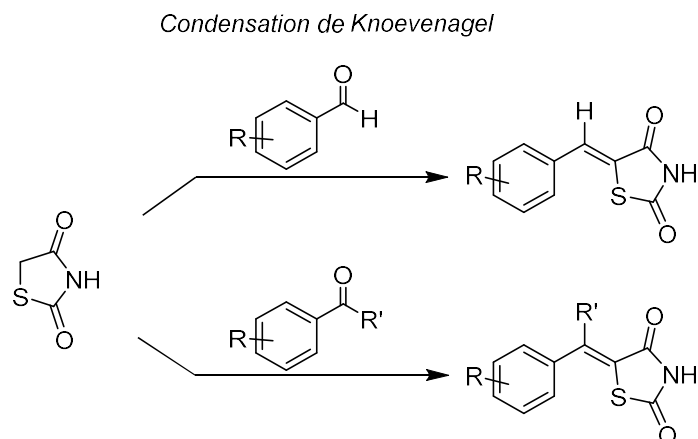


Schéma 3 : Réaction de Knoevenagel entre la TZD et un aldéhyde ou une cétone.

Chadha et Silakari ont compilé en 2018 les méthodes les plus courantes pour la synthèse du squelette BTZD grâce à une réaction de Knoevenagel à partir de la TZD.⁴⁵ Parmi elles, nous avons recensé qu'entre 2017 et 2020, une majorité de ces séquences est réalisée grâce à l'utilisation de pipéridine dans un alcool, l'éthanol (EtOH)¹³² ou le méthanol (MeOH)¹³³ comme solvants. Cette séquence est également très décrite lorsqu'elle est mise en place en présence d'acétate de sodium (AcONa) dans l'acide acétique (AcOH).¹³⁴ L'utilisation du couple AcOH/pipéridine¹³⁵ ou de l'acétate d'ammonium (AcONH₄)¹³⁶ dans le toluène, ont également été recensées. Toutes ces réactions sont menées à la température de reflux du solvant utilisé, facilitant l'élimination de H₂O à partir du produit d'aldolisation intermédiaire. L'utilisation d'aldéhydes aromatiques dans cette séquence conduit à l'obtention de BTZD dont la position 6 n'est pas substituée, avec un rendement médian de 66 % pour les 4 travaux cités. Le remplacement de l'aldéhyde par une alkylcétone permet quant à lui d'obtenir une BTZD 6-alkylée. Quelques exemples de cette dernière réaction sont décrits dans la littérature, notamment avec des méthylcétones aromatiques. La condensation de Knoevenagel réalisée à partir de cétones aromatiques diversement substituées, en présence de AcONH₄, comme catalyseur dans le toluène ou l'acide acétique, donne accès à des 6-alkyl-BTZD substituées sur le noyau aromatique (Schéma 2).^{43,137-139} Ces séquences sont néanmoins limitées par un rendement souvent plus bas que ceux observés pour les condensations impliquant des aldéhydes (rendement médian : 24 %). Cela est dû d'une part au caractère électrophile plus faible des cétones, comparé à celui des aldéhydes et, d'autre part, à la possibilité d'énolisation de ces méthylcétones en présence d'un excès de base diminuant fortement l'électrophilie de la cétone vis-à-vis du nucléophile TZD.

La condensation de Knoevenagel n'est cependant pas uniquement décrite avec des méthylcétones aromatiques. En effet, plusieurs références récentes développent la synthèse de TZD substituées par un motif isatine, un α -cétamide cyclique que nous avons déjà abordé dans

le Chapitre 1 de ce manuscrit. La description plus large de ces composés par rapport aux produits de condensation avec une méthylcétone est certainement liée à la reconnaissance de l'isatine comme structure privilégiée en chimie médicinale.¹⁴⁰⁻¹⁴⁵ Les rendements pour le produit de Knoevenagel entre la TZD et une isatine sont généralement plus élevés que ceux obtenus avec une méthylcétone, ce qui peut s'expliquer, d'une part, par le fait que la cétone réactive dans l'isatine est non énolisable, donc plus réactive vis-à-vis des nucléophiles, et d'autre part, par l'appauvrissement électronique de cette cétone par le carbonyle de la fonction amide adjacente.

Nous avons déjà évoqué dans le chapitre précédent l'utilisation de TZD fonctionnalisées par un motif isatine comme anticancéreux. Evdokimov *et al.*⁹³ ont décrit la synthèse de ces composés grâce à l'utilisation d'une quantité équimolaire de TZD et d'isatine substituée en présence du couple AcONa/AcOH, qui leur a permis d'obtenir le produit de condensation **II-1** avec un rendement correct, de 66 % (Schéma 4). Corigliano *et al.*⁹⁰ ont obtenu le même type de dérivés dans MeOH en présence d'une solution aqueuse de KOH pendant 30 minutes. Ces conditions leur permettent d'obtenir les insaturés **II-2a-f** avec d'excellents rendements (83 à 90 %).

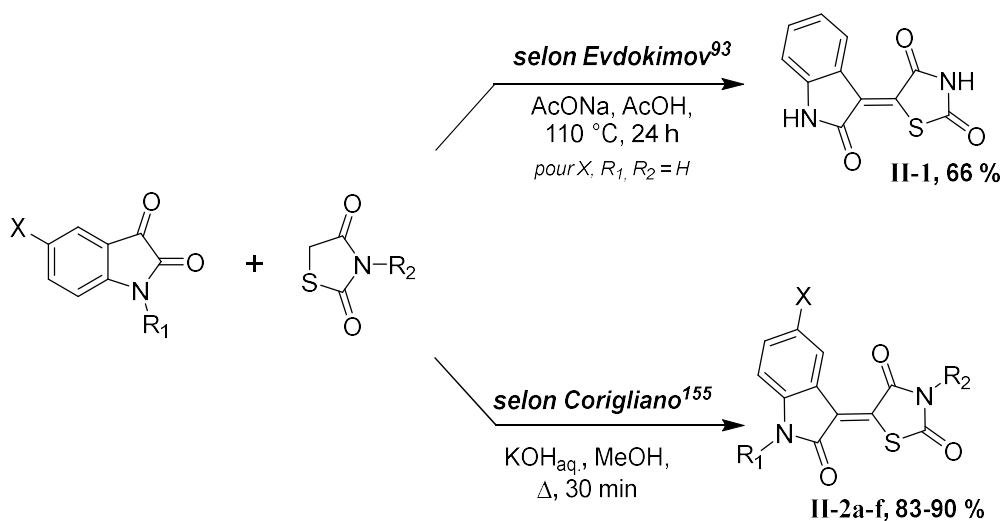
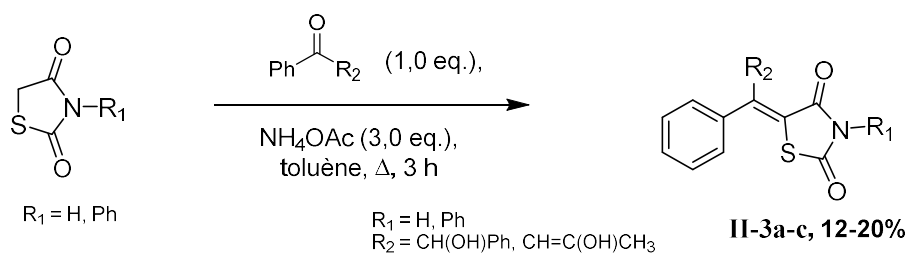


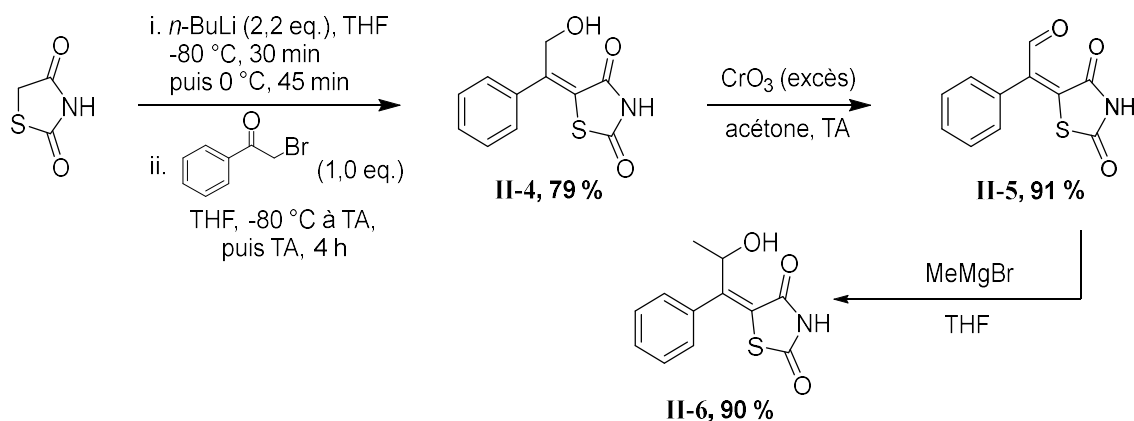
Schéma 4 : Synthèse de TZD-isatines conjuguées à visée antiproliférative.

La diversité des cétones utilisées dans les séquences de Knoevenagel est relativement faible. Un exemple innovant est celui proposé par Youssef en 2007.¹³⁹ Il rapporte en effet la formation de trois composés (**II-3a-c**) présentant une 6-fonctionnalisation originale, issus d'un couplage de Knoevenagel entre la TZD et une cétone aromatique (1,0 eq.) en présence de AcONH₄ en excès (3,0 eq.), dans le toluène à reflux pendant 15 h (Schéma 5).

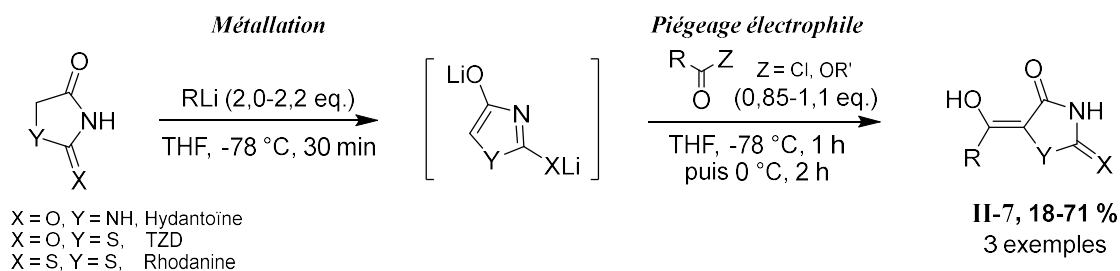
Schéma 5 : Formation de BTZD substituées en position 6 décrits par Youssef.¹³⁹

L'intérêt de cette séquence est l'introduction de chaînes latérales fonctionnalisées par des motifs hydroxyles qui permettent une modulation ultérieure. Cependant nous constatons dans ce cas, comme dans celui des méthylcétones décrit plus haut, que l'obtention des produits de condensation de Knoevenagel se fait avec de très faibles rendements (16-20 %).

La stratégie visant à l'introduction de fonctionnalisations sur un noyau BTZD déjà formé a également été décrite, bien que la littérature à ce sujet soit nettement moins abondante. Par exemple, Zask *et al.*⁵² ont reporté en 1993 l'obtention d'une 6-formyl-BTZD (**II-5**, Schéma 6) par une oxydation de Jones à partir de l'alcool allylique **II-4**, lui-même obtenu à l'issue d'une séquence de métallation (*n*-BuLi, 2,2 eq.) / piégeage électrophile (2-bromoacétophénone, 1,0 eq.) sur la TZD. Cette 6-formyl-BTZD a ensuite été mise en jeu dans une séquence d'addition nucléophile d'un composé organomagnésien sur l'aldéhyde, pour former l'alcool allylique secondaire **II-6**. Cette séquence conduit à la formation du composé portant le groupement aldéhyde avec un excellent rendement de 75 % en deux étapes à partir de la TZD. Le dérivé formylé obtenu est alors envisagé comme l'intermédiaire clé pour des fonctionnalisations ultérieures, ce qui nous apparaît beaucoup plus souple que la séquence de Knoevenagel dans laquelle la 6-substitution est apportée uniquement lors de la formation du noyau BTZD. Cette stratégie nous semble très intéressante pour être exploitée dans ces travaux de thèse, en raison de la large gamme de composés accessibles à partir d'une unique molécule arborant un motif aldéhyde.


 Schéma 6 : Synthèse et post-fonctionnalisation d'une BTZD substituée décrites par Zask *et al.*⁵²

Par ailleurs, Fujishita et Abe ont étudié la formation de composés présentant un motif hydroxyle en position 6 de la BTZD.¹⁴⁶ Dans leur brevet de 2002, ils réalisent cette fonctionnalisation en même temps que la construction de la BTZD. Ils procèdent pour cela en deux temps. Tout d'abord, ils forment une espèce nucléophile bi-anionique par action d'une base forte (alkyllithium ou amidure de lithium) sur un hétérocycle (hydantoïne, TZD ou rhodanine, Schéma 7). Dans un second temps, ce bis-anion intermédiaire est mis en jeu dans un piégeage électrophile en présence d'un ester ou d'un chlorure d'acyle, pour l'obtention d'une (hétéro)arylidène-thiazolidinedione 6-hydroxylée **II-7**. Le produit formé est un énol, dont la structure a attiré notre attention. En effet, sa réactivité vis-à-vis des électrophiles nous a semblé très intéressante à étudier.


 Schéma 7 : Formation de BTZD présentant un motif 6-hydroxyle (Fujishita et Abe).¹⁴⁶

Quelques références issues de la littérature très récente nous ont également fourni des pistes intéressantes pour l'obtention de BTZD 6-fonctionnalisées, bien que ces articles ne traitent pas de composés incorporant un motif TZD mais plutôt de certains de ses analogues tels que les succinimides, aussi appelés pyrrolidine-2,4-diones^{147,148} et les oxazolidine-2,4-diones (OZD).¹⁴⁹ Ainsi, par analogie avec les BTZD, ces composés sont appelés benzylidènesuccinimides (BSu) et benzylidèneoxazolidine-2,4-diones (BODZ). En 2019, Riemer *et al.*¹⁴⁷ ont mis au point la fonctionnalisation d'icotamides (**II-8**, Schéma 8) par un couplage de Heck. Une première itération de cette réaction, en présence d'un partenaire

diazonium et d'une quantité catalytique d'acétate de palladium (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 mol %) à 20 °C pendant 30 minutes leur a permis de former les BSu **II-9**, mono-substitués par un aromatique (22 exemples, 72-100 %). Lorsque le dérivé **II-9** est mis en jeu, dans les mêmes conditions pour un second couplage de Heck, les produits bi-substitués de la famille **II-10** ont été obtenus avec des rendements allant de moyen à excellent (10-96 %).

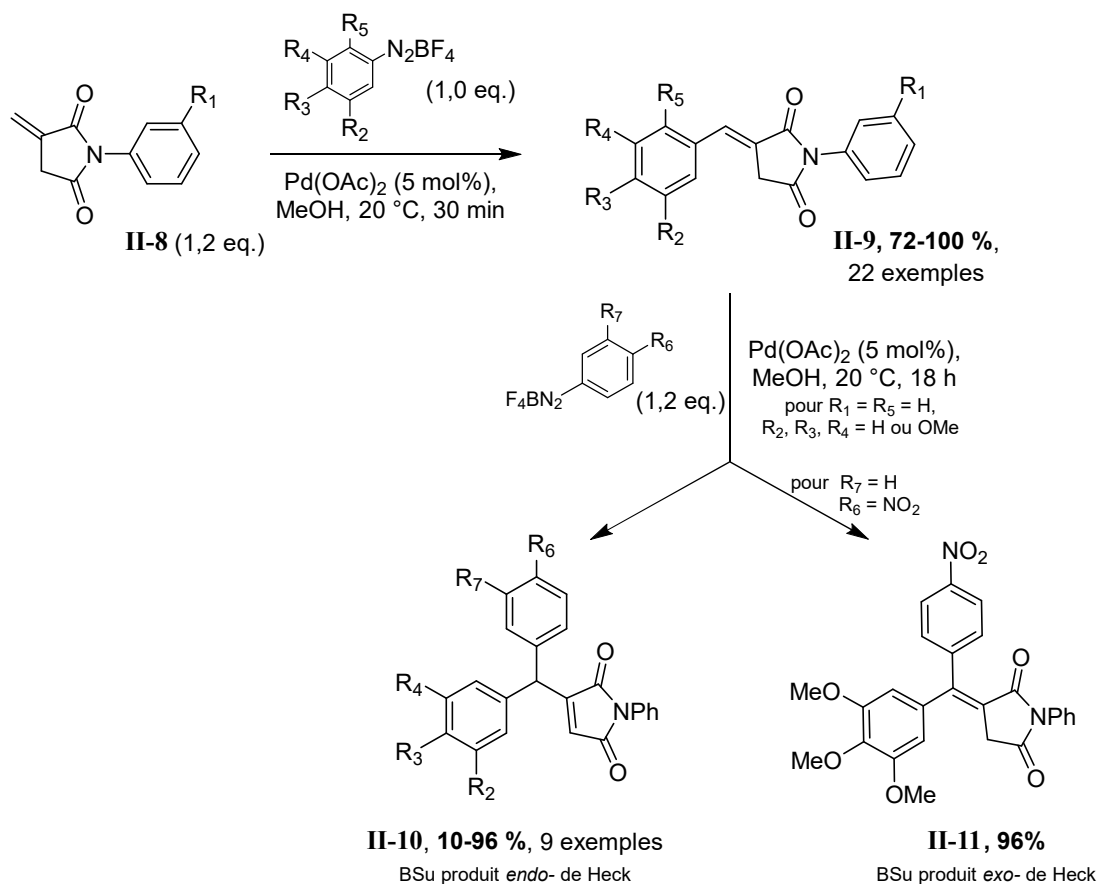


Schéma 8 : Synthèse de BSu 6-fonctionnalisés décrits par Riemer *et al.*¹⁴⁷

Nous remarquons que pour cette séquence, le temps de réaction a été allongé de 30 minutes à 18 h, caractérisant une réaction moins favorable que la première itération. Cela peut provenir de la disponibilité de la double liaison qui est impliquée dans un système délocalisé, mais aussi de son accessibilité moindre que dans le cas du composé **II-8**. Nous pouvons également constater que cette réaction a fourni le produit de couplage dénommé *endo*- par les auteurs (**II-10**, 9 exemples, 10-96 %) dans presque tous les cas, sauf pour le composé **II-11**, qui a été isolé avec un excellent rendement de 96 % sous forme du dérivé *exo*-. Ces résultats nous semblent d'autant plus intéressants pour accéder à des BTZD 6-fonctionnalisées, car dans le cas d'une TZD, seul le produit *exo*- peut être obtenu. Ceci nous permettrait en effet d'obtenir un composé fonctionnalisé directement à partir d'une BTZD portant un hydrogène en position 6, dont la préparation est très largement décrite dans la littérature, comme évoqué précédemment.

La formation de BSu 6-substitués n'est cependant pas toujours réalisée par catalyse au palladium. En effet, Gu *et al.*¹⁴⁸ ont décrit en 2020 la synthèse de ces composés à partir de 1,6-énynes diversement substitués (**II-12**, Schéma 9). La cyclisation de ces substrats est rendue possible en l'absence de métal de transition, grâce à l'action concertée de l'azoture de triméthylsilyle (TMSN₃, 1,2 eq.) et d'un *N*-halogénosuccinimide (1,2 eq.), et favorisée par l'ajout dans le milieu réactionnel de diacétoxyiodobenzène (PIDA, 1,2 eq.). Ces conditions ont conduit à 25 exemples de produits bromés ou chlorés, avec d'excellents rendements (**II-13**, 72-92 %).

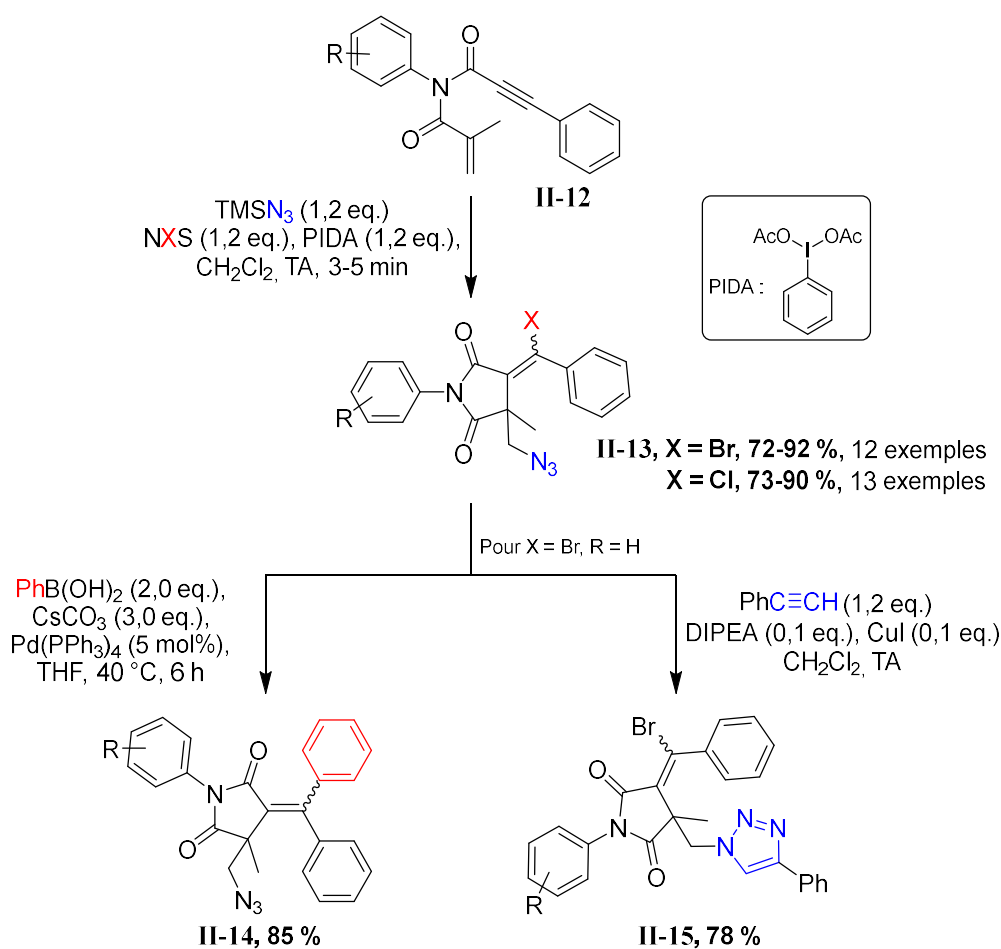


Schéma 9 : Synthèse et post-fonctionnalisation de 6-bromo-BSu (Gu *et al.*).¹⁴⁸

Les auteurs ont prouvé la nécessité du PIDA dans cette réaction par l'ajout d'un piège à radicaux comme le (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy (TEMPO) ou le 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol (BHT) dans le milieu réactionnel. Cette simple modification a induit une chute drastique du rendement initial de 88 % à moins de 5 %. L'hypothèse avancée ici est que l'iode hypervalent agit comme donneur de radicaux dans le mécanisme de réaction.

Deux exemples de post-fonctionnalisation ont révélé l'intérêt de cette synthèse, soit à partir de la fonction halogénée par un couplage de Suzuki (préparation de **II-14**), soit grâce au motif

azoture par une cycloaddition de Huisgen catalysée à Cu (I) (préparation de **II-15**). Ces deux modifications sont très attrayantes en termes de synthèse divergente de dérivés de BSu, car elles sont largement employées pour la synthèse de biomolécules, que ce soit dans la recherche académique ou dans l'industrie.¹⁵⁰⁻¹⁵²

Les OZD sont également des analogues structuraux des TZD, avec la présence d'un atome d'oxygène hétérocyclique à la place de l'atome de soufre. Zhou *et al.*¹⁴⁹ ont décrit la synthèse de BOZD fonctionnalisées en position 6 à partir de dérivés propargyliques. Leur approche se place dans un contexte de chimie renouvelable avec la valorisation du CO₂ qui est ici impliqué dans la formation de l'hétérocycle OZD (Schéma 10).

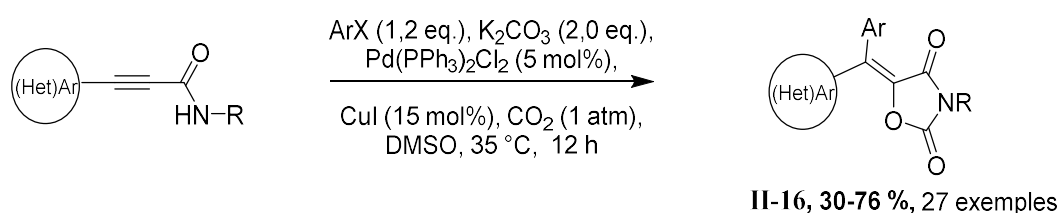


Schéma 10 : Formation et 6-substitution domino de BOZD décrite par Zhou *et al.*¹⁴⁹

Le protocole optimisé conduit aux BOZD grâce à des conditions proches d'un couplage de Heck. En effet, la préparation des composés cibles est réalisée en présence d'une quantité catalytique d'un complexe palladé, le bis-(triphénylphosphino)dichloropalladium (II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂, 5 mol %), dans un solvant très dissociant, le diméthylsulfoxyde (DMSO), en présence d'un halogénoaryle comme partenaire de couplage (1,2 eq.) ainsi que d'un excès de base (K₂CO₃, 2,0 eq.). Les deux seules différences avec les conditions du couplage de Heck « classiques » sont l'utilisation d'iodure de cuivre (I) comme co-catalyseur (15 mol %), ainsi que le déroulement de la réaction sous une atmosphère de CO₂. Selon ces conditions, 27 exemples de BOZD 6-substitués (**II-16**) ont été obtenus après un léger chauffage pendant 12 h, avec des rendements tout à fait satisfaisants (30-76 %). Selon ces auteurs, la présence du co-catalyseur au cuivre est indispensable puisque la BOZD substituée **II-16a** n'est isolée qu'à l'état de trace avec une formation majoritaire de **II-17** lorsque CuI n'est pas présent dans le milieu réactionnel, tandis que **II-16a** est isolé à 68 % en présence de ce co-réactif (Schéma 11). Ainsi CuI semble jouer le rôle d'agent chélatant du motif imide formé par l'addition nucléophile de l'atome d'azote de la fonction amide sur le CO₂. Cette chélation inhibe le caractère nucléophile du système CO₂⁻ présent dans **II-18**, qui ne peut alors pas réaliser une addition sur l'alcyne (rendu électrophile par l'assistance du palladium) menant à une cyclisation sous forme d'une BOZD non-6-fonctionnalisée après hydrolyse.

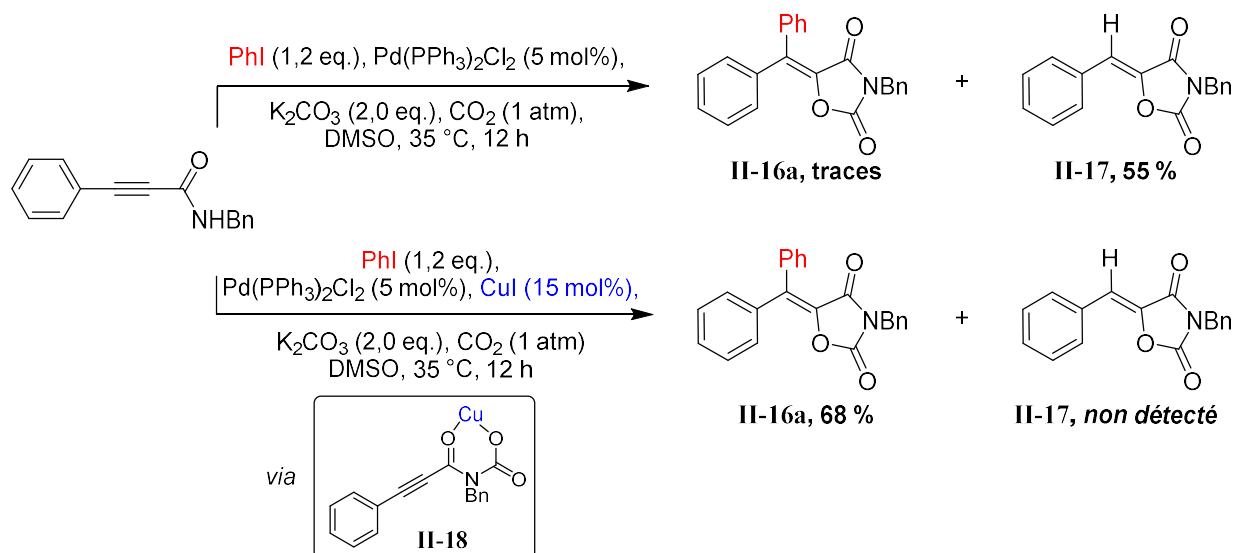


Schéma 11 : Comparaison des produits de cyclisation par Cu(I) dans la formation de la BOZD **II-16a**.¹⁴⁹

Cette séquence, très intéressante pour l'obtention de BOZD 6-fonctionnalisées peut difficilement être applicable pour la synthèse de BTZD. En effet, pour la préparation des dérivés, le CO_2 utilisé dans la séquence réactionnelle devrait être remplacé par de l'oxysulfure de carbone (COS), qui n'est pas disponible chez la majorité des fournisseurs de produits chimiques. Il serait alors nécessaire de le synthétiser et le purifier. De plus, la réaction de cyclisation en présence de COS pourrait passer par deux intermédiaires distincts (Schéma 12). Le premier, **II-19**, est un complexe de cuivre dans lequel l'atome métallique est coordonné par un ligand LX, formé d'un atome de soufre et d'un oxygène. Cet intermédiaire conduirait dans ces conditions réactionnelles à la TZD désirée **II-20**. La formation de l'intermédiaire **II-21**, dans lequel le cuivre est chélaté par deux atomes d'oxygène est également possible, et mènerait au sous-produit **II-22** de la famille des 2-thioxo-oxazolidine-4-ones. Ainsi, la chimiosélectivité de cette réaction en présence de COS pourrait être difficile à maîtriser. Les énergies de dissociation des liaisons Cu-S et Cu-O sont très proches (respectivement $274,5 \pm 14,6$ et $287,4 \pm 11,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),¹⁵³ laissant présager la formation d'un mélange de produits.

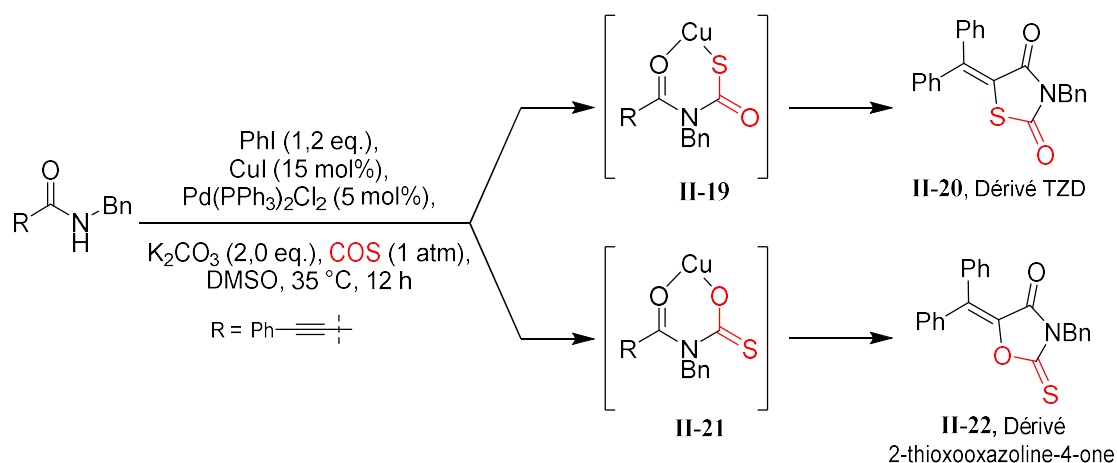


Schéma 12 : Adaptation des conditions de Zhou *et al.* pour la synthèse de BTZD.¹⁴⁹

À la vue de ces recherches préliminaires pour la fonctionnalisation de BTZD, nous avons élaboré cinq stratégies différentes, à partir de 3 intermédiaires clés distincts, pour l'introduction de différentes fonctionnalisations sur la position 6 d'un motif BTZD préalablement formé. Ces stratégies sont décrites ci-après.

1.2. Stratégies de fonctionnalisation envisagées.

Nous avons imaginé 5 voies d'accès à des BTZD fonctionnalisées, à partir d'un même substrat simple, la TZD **1** (Schéma 13).

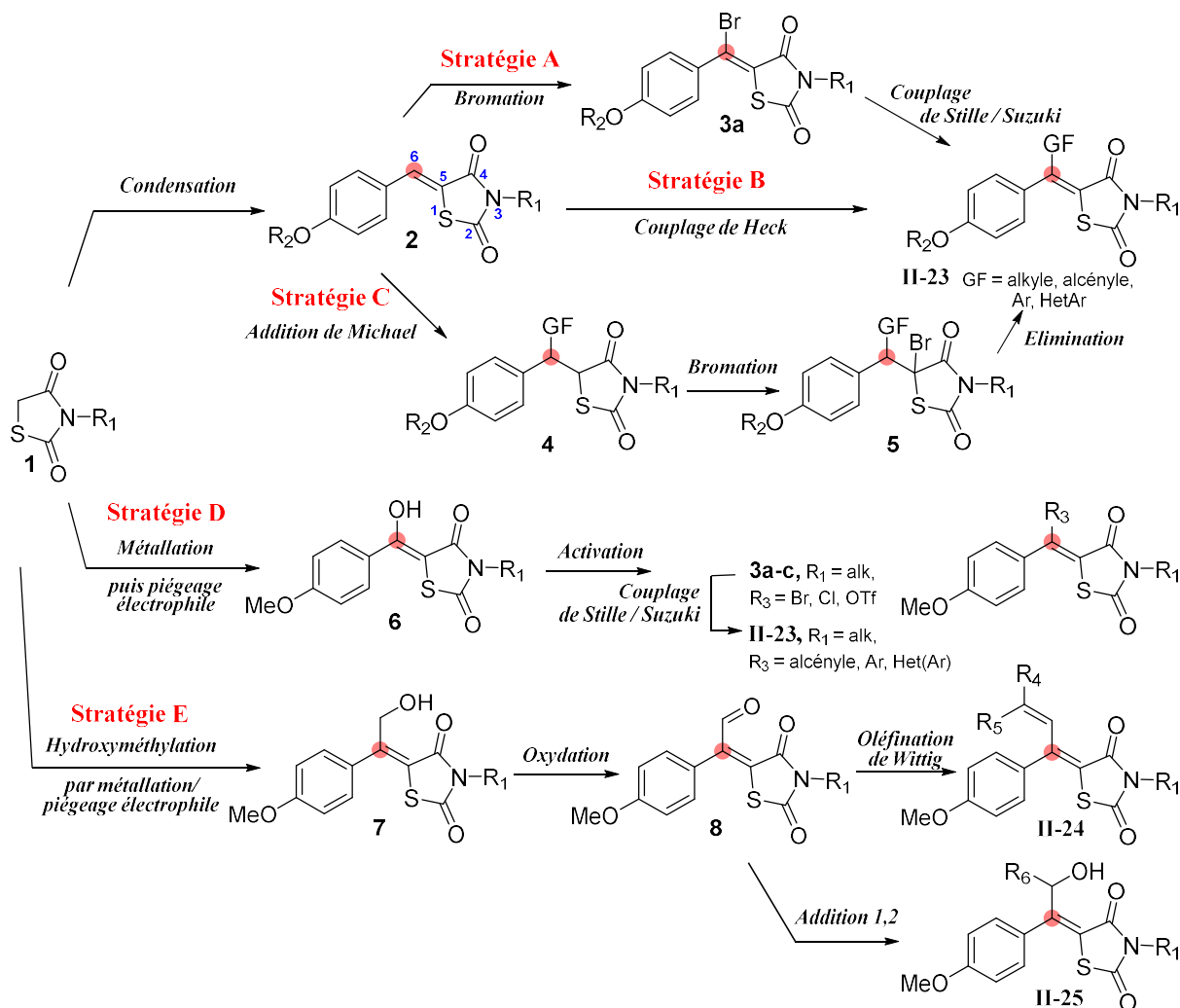


Schéma 13 : Stratégies pour l'obtention de BTZD 6-fonctionnalisées à partir de la TZD **1**.

Selon la première stratégie (A), la préparation du composé cible **II-23**,^g 6-fonctionnalisé par un motif aryle, hétéroaryle ou alcényle, est envisagée à l'issue d'un couplage pallado-catalysé de type Stille ou Suzuki à partir du dérivé bromé **3a**. Celui-ci peut lui-même être issu d'une séquence d'addition-élimination de dibrome sur l'alcène **2**. Ce dernier est accessible grâce à la mise en œuvre d'une condensation de Knoevenagel entre la TZD **1**, composé à

^g Pour laisser plus de latitude et de cohérence lors de la numérotation des différentes molécules issues de ce travail, nous utilisons la notation **II-23**, **II-24** et **II-25** pour les molécules cibles, qui auront par la suite des numéros définitifs.

méthylène activé, et un *para*-hydroxybenzaldéhyde *O*-protégé. La présence de cette *para-O*-fonctionnalisation est nécessaire pour donner accès après libération du motif phénol, à des analogues d'AB 186, présentant une 6-modulation de la BTZD. Par ailleurs, une protection de ce groupement hydroxyle est nécessaire car sa nucléophilie peut altérer la réactivité des complexes palladés utilisés pour l'étape de formation de **II-23** à partir de **3a**.

Avec la seconde stratégie (**B**) la préparation de **II-23** peut cette fois être réalisée directement à partir de l'alcène **2** grâce à un couplage pallado-catalysé de Heck. Ce choix de réaction devrait conduire à l'introduction de groupements alcényles, aryles ou hétéroaryles.

Selon la dernière stratégie (**C**) mettant en jeu la BTZD **2**, l'obtention de **II-23** peut être effectuée en deux étapes, impliquant une élimination de bromure d'hydrogène à partir du composé **5**, lui-même préparé par bromation de **4**. L'étape clé de cette stratégie est la formation préalable du dérivé **4** dont nous envisageons la préparation par addition-1,4 d'une espèce organométallique sur le motif carbonyle α,β -insaturé de **2**. Bien que cette dernière stratégie semble être plus complexe à mettre en œuvre que les deux précédentes, il nous semble important de vérifier sa faisabilité puisqu'elle permet l'introduction de motifs alkyle, moins facile à réaliser par les stratégies **A** et **B**.

Les deux dernières voies d'accès à des BTZD 6-fonctionnalisées que nous avons envisagées (**D** et **E**) l'ont été après une étude de la littérature. Nous avons dans un premier temps choisi un dérivé hydroxylé, de la même nature que ceux décrit par Fujishita et Abe¹⁴⁶ comme intermédiaire-clé pour la formation de BTZD 6-fonctionnalisées **II-23**. Selon cette voie de synthèse (**D**), la préparation des molécules cibles portant un groupement alcényle, aryle ou hétéroaryle peut être réalisée à partir d'halogénures ou pseudo-halogénures vinyliques **3a-c**, qui peuvent être un chlorure, bromure ou un triflate. L'obtention de ces composés **3a-c** peut cette fois être effectuée à l'issue de la réaction du dérivé hydroxylé **6** en présence d'un agent d'activation. Pour préparer le composé **6**, la TZD **1** peut être mise en jeu dans la séquence décrite par Fujishita et Abe¹⁴⁶ et adaptée en présence d'un chlorure de benzoyle *para*-substitué. Finalement, une *N*-fonctionnalisation de l'azote de cette TZD permettra de supprimer totalement sa nucléophilie, pouvant nuire à cette séquence réactionnelle.

Enfin, la dernière voie de synthèse que nous avons choisie (**E**) implique un intermédiaire-clé portant un motif formyle en position 6 de la BTZD comme ceux décrits par Zask *et al.*⁵² Cette séquence étant divergente, différents produits fonctionnalisés peuvent être obtenus. D'une part, les dérivés insaturés **II-24** peuvent être préparés, à partir de l'aldéhyde **8**, en le mettant en jeu dans une réaction de Wittig en présence d'un ylure de phosphonium. D'autre part, l'obtention d'alcools secondaires **II-25** peut être visée, toujours à partir de

l'aldéhyde **8**, grâce à une addition-1,2 d'une espèce organométallique sur le motif formyle de ce composé. La préparation de l'aldéhyde-clé **8** peut être envisagée à l'issue d'une oxydation de l'alcool correspondant **7**. Ce composé hydroxylé peut être formé *via* un piégeage électrophile du carbanion lithié de la TZD **1** par une bromoacétophénone substituée, comme décrit par Zask *et al.*⁵²

2. Fonctionnalisation de la BTZD non substituée **2**.

2.1. Stratégie A : activation et fonctionnalisation de la BTZD par couplage palladé.

Afin de mettre en place la première stratégie de synthèse (**A**, Schéma 13), la préparation de l'alcène **2** a d'abord dû être réalisée. Pour ce faire, la TZD **1a** a été condensée avec le *para*-hydroxybenzaldéhyde (1,0 eq.) selon une réaction de Knoevenagel en milieu acide, en présence de β -alanine (1,2 eq.) dans l'acide acétique, à 140 °C pendant 12 h. Le composé **2a** a alors été obtenu avec un excellent rendement isolé de 86 % (Schéma 14). Cet insaturé, présentant une fonction phénol a ensuite dû être protégé. Notre choix du groupement protecteur de la fonction phénol s'est tout naturellement porté sur un acétyle. En effet, ce dernier peut être facilement débloqué en milieu fortement basique (hydroxyde aqueux ou alcoolate) ou acide (transestérification ou hydrolyse), qui sont des conditions n'étant pas rencontrées au cours de la séquence réactionnelle que nous avons choisie. Ainsi, **2a** a été engagé dans une *O*-acétylation dans le dichlorométhane (CH_2Cl_2) en présence de pyridine (Py, 1,3 eq.) et d'anhydride acétique (Ac_2O , 1,3 eq.) à température ambiante (TA), afin de former l'ester **2b** avec un rendement isolé de 83 % (Schéma 14).

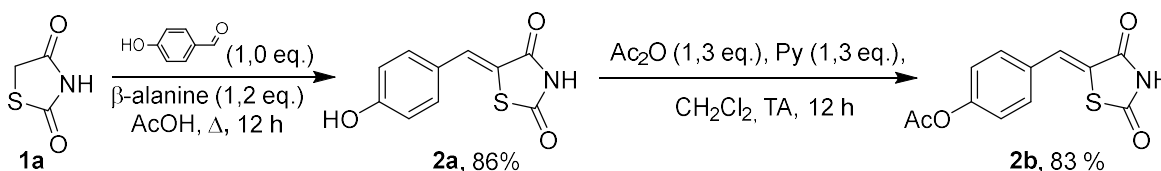


Schéma 14 : Formation et protection de la BTZD **2a**.

Une fois cette molécule *O*-protégée **2b** obtenue, nous l'avons engagée dans des réactions de bromation. Pour cela, différentes conditions ont été évaluées. La séquence usuelle (**voie (a)**, Schéma 15) employant le dibrome (Br_2 , 1,0 eq.) comme agent de bromation à partir de l'alcène **2a** dans CH_2Cl_2 à TA pendant 3 jours s'est traduite par un taux de conversion faible (10 %, taux

isolé après purification) pour laquelle nous avons principalement récupéré le substrat **2a** inchangé accompagné de divers produits de dégradation.

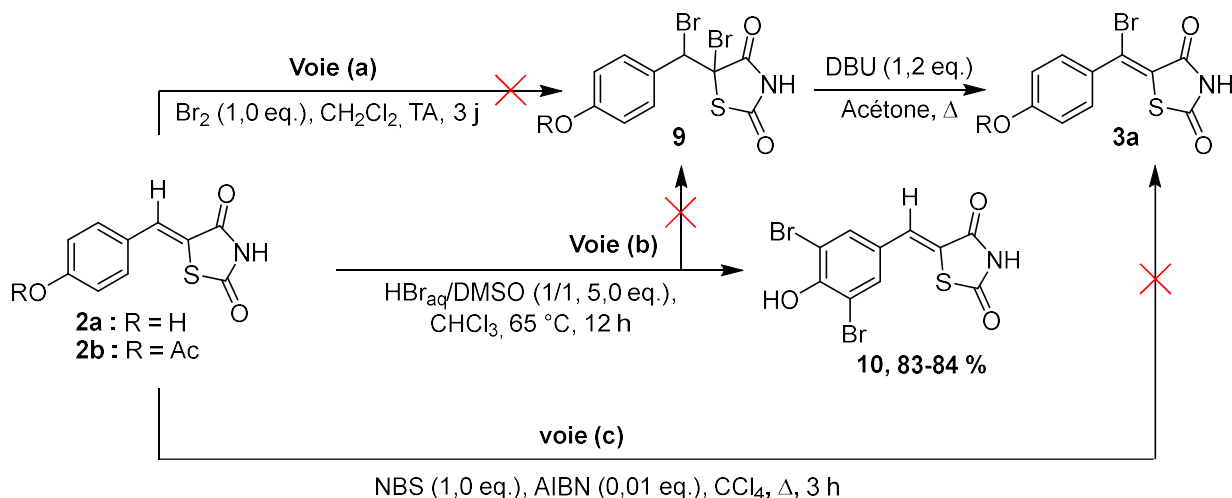


Schéma 15 : Essais de bromation **2a** et **2b**.

La seconde séquence de bromation (**voie (b)**) met en œuvre le bromure de bromodiméthylsulfonium (Me_2SBr_2), généré *in situ* grâce à un mélange d'acide bromhydrique aqueux à 57 % (HBr) et de diméthylsulfoxyde (DMSO, mélange HBr/DMSO 1:1 *v/v* ; 5,0 eq.), ajouté à une suspension de **2a-b**, dans le chloroforme (CHCl_3), puis porté à 65 °C pendant 12 h, d'après la procédure de Karki et Magolan.¹⁵⁴ L'analyse des produits formés par résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène, du carbone 13 (RMN- ^1H et ^{-13}C) et bidimensionnelle (2D) a conduit à l'identification d'un seul et unique composé **10**, résultant d'une double bromation. Cependant, celle-ci ne s'est pas produite sur le motif insaturé comme attendu mais sur le noyau aromatique, selon un processus de substitution électrophile aromatique (SE_{Ar}), conforme à la réactivité du cycle aromatique. Dans ces conditions d'halogénéation, une désacétylation totale de **2b** a eu lieu simultanément pour mener à **10**. Ces transformations ont été réalisées avec de très bons rendements isolés, respectivement, de 83 % et de 84 % à partir de **2a** et **2b**.

La dernière séquence d'halogénéation que nous avons tentée implique une séquence de bromation radicalaire de la position vinylique de **2a** (**voie (c)**) mettant en œuvre le *N*-bromosuccinimide (NBS, 1,0 eq.) dans le tétrachlorure de carbone (CCl_4) à reflux en présence de l'azoisobutyronitrile (AIBN, 1 mol %) comme initiateur de radicaux. Malgré les multiples essais réalisés, aucune conversion du substrat n'a été observée et ce, quelles que soient les conditions de réaction développées. Au regard de ces différents essais de bromation, la double liaison nous apparaît clairement comme étant trop peu réactive pour subir les additions

électrophiles envisagées. De plus, nous avons constaté qu'elle entre en compétition avec le cycle aromatique enrichi par la présence du groupement hydroxyle, qui, lui, réagit très rapidement sur les bromes électrophiles. Cette double liaison exocyclique à la TZD est engagée dans un système très délocalisé, ce qui tend vraisemblablement à atténuer son caractère nucléophile, limitant ainsi sa réactivité vis-à-vis des électrophiles.

Nous avons cependant voulu tirer profit de cette synthèse efficace du dibromé **10** en tant que précurseur de fonctionnalisations ultérieures, selon une séquence de couplage de Stille pour l'introduction de deux motifs thiophène-2-yls en positions 3 et 5 du noyau aromatique (Schéma 16).

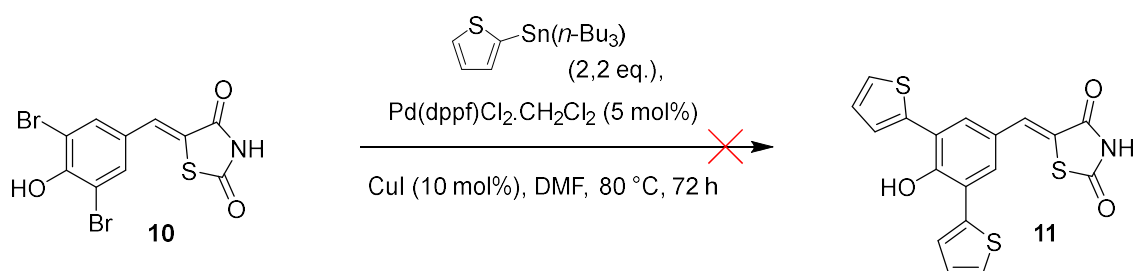


Schéma 16 : Couplage de Stille pour la fonctionnalisation du dibromé **10**.

Pour ce faire, le substrat **10** ainsi que le 2-tri-*n*-butylstannylthiophène (2,2 eq.) ont été mis en solution dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF), en présence d'une quantité catalytique de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium (II) (Pd(dppf)Cl₂) (5 mol %) et d'iodure de cuivre (I) (10 mol %) à 80 °C pendant 72 h. Le rôle de l'iodure de cuivre est de faciliter la transmétallation de l'organostannane en générant un organocuiivreux, plus réactif. Malgré tout le soin apporté à cette réaction, aucune trace du produit de couplage **11** n'a pu être détectée.

Les différents essais de bromation de **2** n'ont pas conduit aux résultats escomptés, ce qui ne nous a pas permis d'avancer davantage selon la stratégie **A** (Schéma 13). Nous nous sommes alors tournés vers d'autres moyens pour atteindre notre objectif de fonctionnalisation en position 6 de la BTZD. Cette fois, nous avons choisi le couplage de Heck comme séquence clé, puisqu'il ne nécessite pas d'avoir une position activée, contrairement aux couplages croisés classiques comme ceux de Stille ou Suzuki.

2.2. Stratégie B : fonctionnalisation de la BTZD par couplage de Heck.

Selon cette stratégie (B, Schéma 13), c'est par le couplage de Heck que la fonctionnalisation souhaitée est envisagée, cette séquence permettant de s'affranchir de la 6-activation préalable de **2**. Ce couplage qui a été très largement décrit dans la littérature est une réaction pallado-catalysée qui induit la fonctionnalisation des doubles liaisons en mettant en jeu un dérivé aromatique portant un nucléofuge tel qu'un halogène, un triflate ou une fonction diazonium, et un partenaire éthylénique. Il est admis que ce dernier ne doit pas avoir d'atome d'hydrogène β -éliminable à côté de la double liaison, sous peine d'avoir une isomérisation de cette dernière. Ainsi, le mécanisme de cette transformation se décompose en 7 réactions unitaires (Schéma 17).¹⁵⁵⁻¹⁶¹

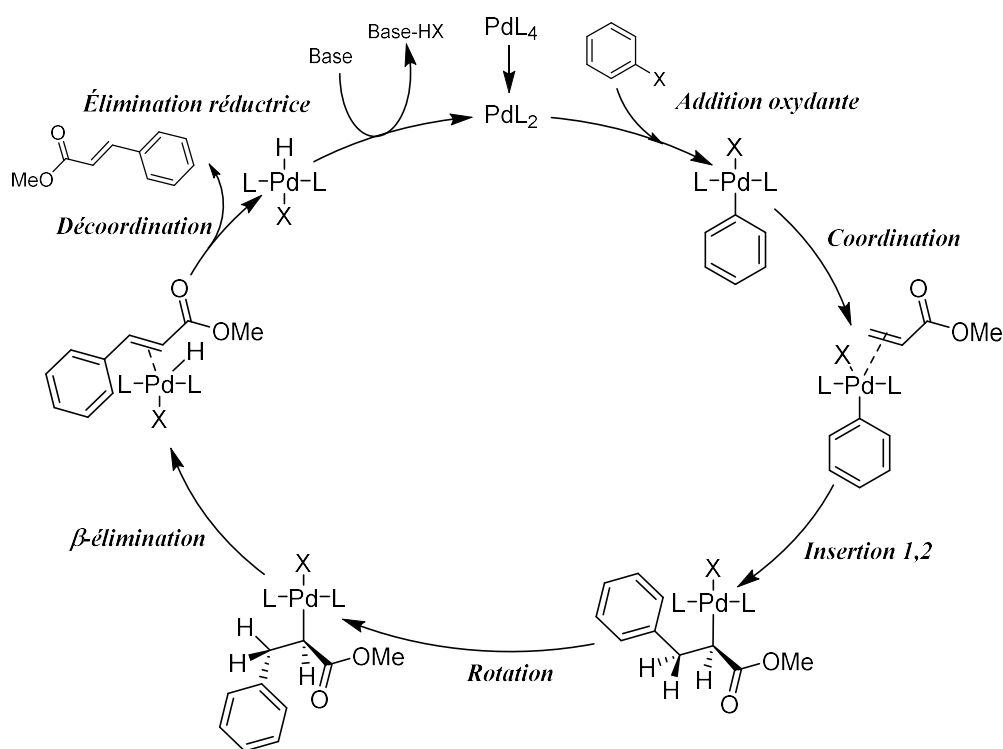


Schéma 17 : Mécanisme général de la réaction de Heck.¹⁵⁹

C'est une méthode très attractive en raison de la disponibilité commerciale de nombreux co-réactifs halogénés. Cette réaction est par ailleurs souvent stéréosélective, généralement très favorable à la formation de l'alcène de configuration *trans*. L'écocompatibilité de ce couplage est également son point fort : contrairement aux autres couplages croisés, comme ceux de Stille, Sonogashira ou Negishi, aucun métal toxique (respectivement l'étain, le cuivre et le zinc)¹⁶² n'est utilisé. Cependant, la séquence de Heck emploie des conditions généralement plus dures

que celles du couplage de Stille, notamment avec un chauffage important du milieu réactionnel et la nécessité d'un milieu basique. Ces conditions ne sont pas compatibles avec la présence sur le substrat d'un groupement *O*-acétyle, c'est pourquoi nous avons modifié la nature du groupement protecteur du phénol en éther de méthyle. Les méthyléthers d'aryles peuvent en effet être clivés par action d'un acide de Lewis (AlCl_3 ou BBr_3)^{163,164} mais aussi par une séquence impliquant un réactif silylé très électrophile, l'iodure de triméthylsilyle.¹⁶⁵ Ainsi, nous avons préparé le dérivé méthylé **2c** selon la même stratégie que précédemment (réaction de Knoevenagel) avec le 4-méthoxybenzaldéhyde comme partenaire carbonyle. La BTZD *O*-méthylée **2c** a alors été isolée avec un très bon rendement de 83 % (Schéma 18).

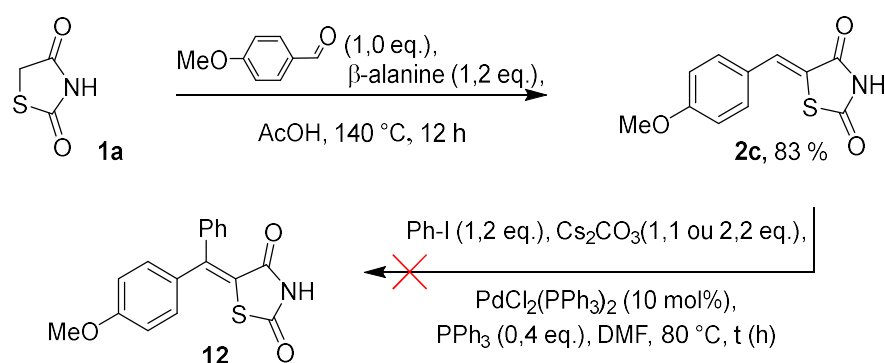


Schéma 18 : Synthèse puis tentative de fonctionnalisation de l'alcène **2c** par couplage de Heck.

L'insaturé **2c** a ensuite été engagé dans un couplage de Heck en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mol %) comme pré-catalyseur et de l'iodobenzène (1,2 eq.) comme co-réactif halogéné (Schéma 18). Le DMF, solvant dipolaire aprotique, a été choisi pour favoriser l'étape d'addition oxydante. Un excès de carbonate de césium (Cs_2CO_3 , 2,2 eq.), base nettement plus soluble que ses analogues potassés ou sodés, permet de déprotoner le NH de la TZD et de promouvoir l'élimination réductrice pour régénérer l'espèce catalytique au degré 0. Le suivi de la réaction réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM) a révélé une conversion très incomplète après 24 h à 80 °C. Nous avons donc choisi d'ajouter une quantité supplémentaire de catalyseur (+10 mol %) dans le milieu réactionnel afin de forcer la réaction. Malgré la charge en catalyseur très importante (20 mol %), nous n'avons observé aucune variation significative de la conversion après 24 h supplémentaires.^h Après traitement, nous avons récupéré principalement les substrats inchangés ainsi qu'un mélange complexe de produits dans lequel nous n'avons pas

^h Il est à noter que la mise au point de cette séquence réactionnelle s'est faite largement en amont de la publication de Riemer et al.¹⁴⁷ (Schéma 8). C'est pourquoi nos conditions expérimentales diffèrent fortement de celles décrites par ces derniers.

pu isoler de trace du dérivé attendu **12**, et ce, même après plusieurs séries de purification sur gel de silice.

Le couplage de Heck est une séquence réactionnelle extrêmement riche sur laquelle nous avons fondé beaucoup d'espoir pour l'obtention efficace de multiples BTZD 6-fonctionnalisées. Cependant, nous nous sommes heurtés à un manque inattendu de réactivité de notre substrat **2c**. Les hypothèses que nous avons formulées pour justifier cette absence de réactivité s'appuient sur l'empoisonnement du catalyseur par l'atome de soufre du noyau TZD ou sur l'inhibition de sa réactivité, suite à une coordination forte avec l'aza-anion également présent sur le motif TZD dans un milieu réactionnel basique.

2.2.1. L'atome de soufre de la TZD, un poison pour le catalyseur dans les réactions de Heck ?

Afin de vérifier l'implication de l'atome de soufre de la TZD dans le manque de réactivité de **2c** dans le couplage de Heck, nous avons décidé d'engager un analogue désoufré de **2c** dans les conditions de couplage décrites précédemment. Cet analogue **15** a été synthétisé en deux étapes à partir du maléimide commercial **13** (Schéma 19).¹⁶⁶ La première étape concerne la formation de l'ylure de phosphonium désactivé **14**, par réaction de PPh₃ (1,0 eq.) sur le maléimide **13** dans l'acétone à reflux pendant 2 h (rendement isolé de 94 %). Cet ylure a ensuite été directement mis en jeu dans une réaction de Wittig en présence d'une quantité équimolaire de 4-méthoxybenzaldéhyde dans le méthanol, à TA pendant 12 h. Le BSu **15** a été isolé avec un excellent rendement de 88 % (rendement global de 83 % pour deux étapes).

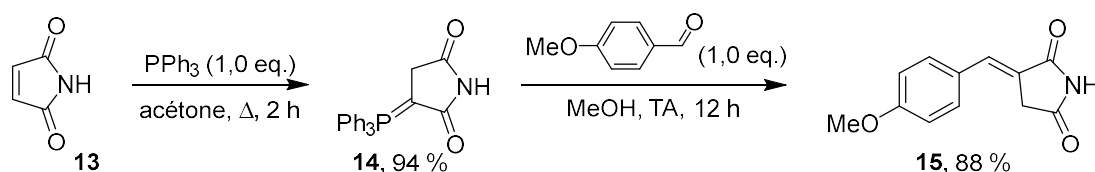


Schéma 19 : Formation du dérivé désoufré **15** à partir du maléimide commercial **13**.

Une preuve de la stéréochimie de la double liaison de **15** a été obtenue grâce à une expérience nOe-diff (1D nuclear Overhauser effect difference spectroscopy) à 400 MHz dans le DMSO-*d*₆ (Figure 39).

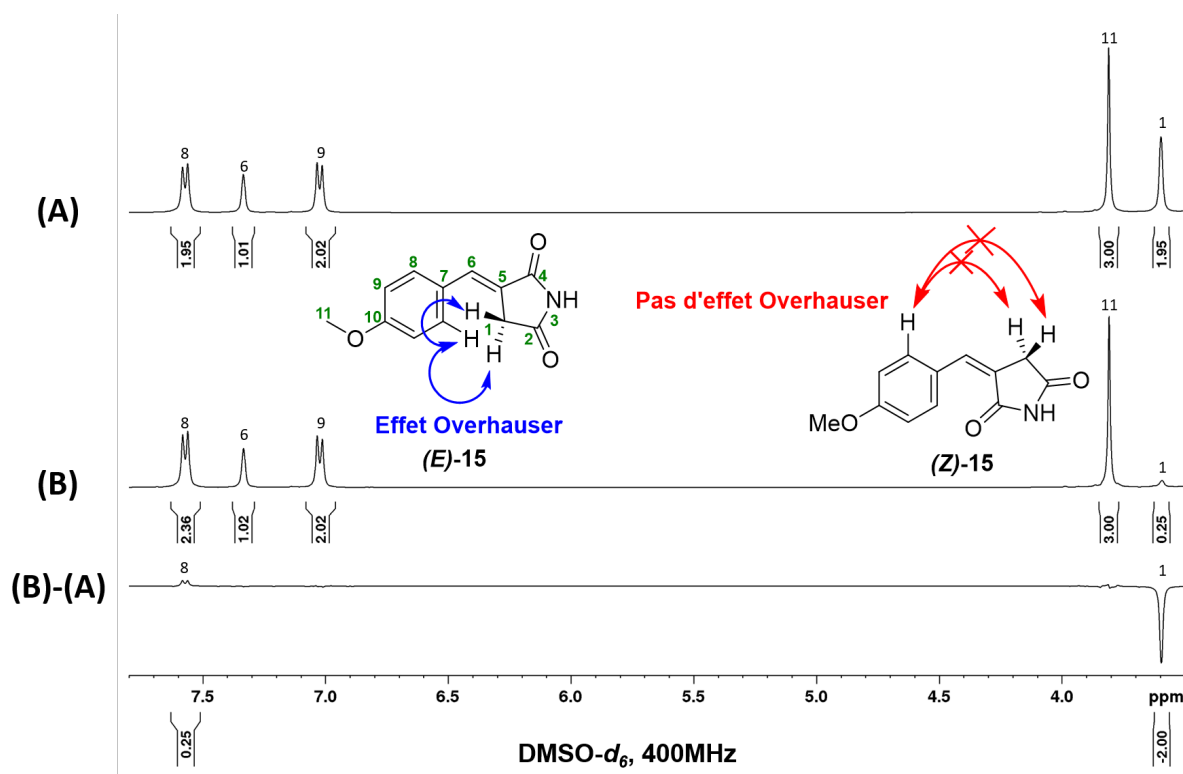


Figure 39 : Expériences RMN réalisées sur **15**. (A) : expérience ^1H classique, (B) : expérience ^1H avec irradiation du signal à 3,59 ppm, (B)-(A) : Différence entre les spectres B et A.

Pour ce faire, nous avons réalisé l'acquisition de deux spectres. Le premier est un spectre ^1H classique ((A), Figure 39), tandis que l'autre est un spectre dans lequel nous avons irradié sélectivement le signal à 3,59 ppm (spectre (B)), attribué au méthylène annoté 1. La différence des deux spectres (B)-(A) a permis de mettre en évidence une nette diminution du signal irradié, tandis que la valeur de l'intégrale 8 augmente légèrement.ⁱ Nous avons attribué ce signal à H8 en raison du fait qu'après analyse de bases de données et dans le cas d'anisoles *para*-substitués par un motif électroattracteur, ce doublet est le plus déblindé des deux signaux aromatiques. Le transfert d'aimantation entre les deux atomes d'hydrogène décrits est caractéristique d'un effet Overhauser nucléaire, mettant en évidence la proximité spatiale de ces deux groupes. Or, cette dernière n'est possible que lorsque la double liaison est de configuration *E*. Dans le cas contraire, les atomes d'hydrogène du cycle succinimide sont orientés à l'opposé du cycle aromatique adjacent, ne permettant alors pas l'observation d'un effet Overhauser nucléaire (Figure 39).

Nous avons pu quantifier cet effet Overhauser grâce à la formule ci-dessous :

ⁱ Bien qu'elle soit incorrecte d'après les recommandations IUPAC, nous avons conservé la numérotation introduite au début du chapitre pour le BTZD afin de décrire plus clairement le BSu **15**.

$$\text{Effet Overhauser Nucléaire} = \frac{|\text{Intégrale}(8, \text{irradiation}) - \text{Intégrale}(8)|}{|\text{Intégrale}(1, \text{irradiation}) - \text{Intégrale}(1)|}$$

où Intégrale(1) et Intégrale(8) représentent respectivement l'intégrale des hydrogènes numérotés 1 et 8 sur la Figure 39 lors de l'expérience RMN ^1H classique, tandis que Intégrale(1,irradiation) et Intégrale(8,irradiation) représentent chacune l'intégrale de ces mêmes atomes d'hydrogène après irradiation du pic à 3,59 ppm. Ce calcul est représenté graphiquement sous la forme du spectre **(B)-(A)**, obtenu par soustraction des spectres **(B)** et **(A)**. Ce résultat nous a alors conduits à l'identification de la configuration *E* de la double liaison de **15**, ainsi que la quantification de l'effet Overhauser nucléaire entre H1 et H8, égal à 12,5 %.

Ce produit **15** a ensuite été mis en jeu dans les conditions de couplage de Heck (Schéma 20). Là encore, après quelques essais, aucune trace du produit désiré **16** n'a pu être observée. Nous en avons donc conclu que l'atome de soufre de la TZD n'est vraisemblablement pas la cause de la mauvaise réactivité de la BTZD **2c**.

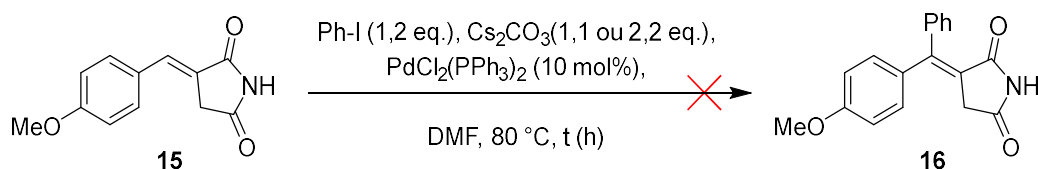


Schéma 20 : Tentative de fonctionnalisation de l'analogue désoufré **15** par couplage de Heck.

2.2.2. Le groupement NH de la TZD, un poison pour le catalyseur dans les réactions de Heck ?

Au regard de ces résultats et après une recherche bibliographique poussée, il s'est avéré que les succinimides ont été décrits comme capables de complexer le palladium, sous forme de ligands X voire LX, formant alors un complexe stable de palladium.^{167,168} Dans les conditions de couplage de Heck, le déplacement du ligand succinimide n'est vraisemblablement pas réalisé par l'oléfine qui ne peut donc pas se coordonner au centre Pd, bloquant de ce fait le cycle catalytique lors de la seconde étape (Schéma 17). Nous avons alors supposé qu'il en va de même pour les dérivés de TZD présentant un atome d'azote non protégé. Pour pallier ce problème, nous avons décidé de mener ce couplage à partir du substrat **2c** préalablement *N*-protégé. Pour cela, le groupement benzyle a été sélectionné comme groupe protecteur de cette fonction. Il a été facilement introduit par l'action du bromure de benzyle en excès (BnBr, 1,1 eq.) sur le dérivé **2c**, dans le DMF et en présence d'un excès de Cs₂CO₃ (1,1 eq.) à 80 °C pendant 5 h. Le composé benzylé désiré **2d** est alors isolé avec un excellent

rendement de 90 % (Schéma 21), puis mis en jeu dans des conditions identiques à celles décrites sur le Schéma 20. Cependant, là encore, aucune conversion de **2d** n'a pu être observée.

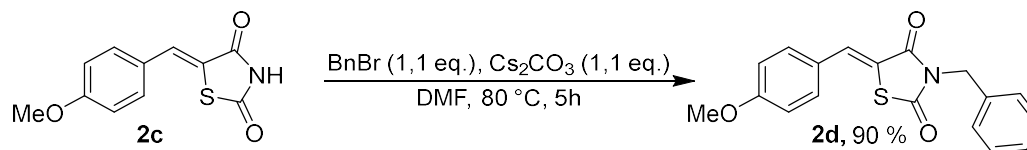


Schéma 21 : Formation du précurseur de couplage benzylé **2d**.

Nous pouvons conclure de ces essais que, bien que le NH présent sur le noyau TZD puisse coordonner l'atome de palladium comme décrit successivement par Fairlamb et Serrano,^{167,168} ce motif n'est pas le facteur limitant principal dans le cas de nos substrats. En effet, même protégé sous forme de benzyle, aucune trace du produit de couplage attendu n'a pu être observée. Il peut y avoir deux raisons à cela : soit le soufre empoisonne le catalyseur, et ce, en dépit de l'implication de ses doublets non-liants dans la mésomérie avec le motif CO adjacent, soit la forte délocalisation de la double liaison contribue à réduire considérablement sa réactivité. Malgré cela, nous avons trouvé dans la littérature des exemples de couplages de Heck réalisés sur des bis-Bsu non-protégés (Schéma 22).¹⁶⁹ La différence de réactivité de ce substrat avec le composé **15** est certainement due au fait que, dans cet article, un couplage de Heck intramoléculaire est réalisé. Ce couplage, amenant à la formation d'un cycle aromatique est certainement bien plus favorable d'un point de vue énergétique que celui que nous avons voulu mettre en œuvre, qui se fait de manière intermoléculaire et qui amène uniquement à la formation d'un motif aromatique conjugué au motif éthylénique.

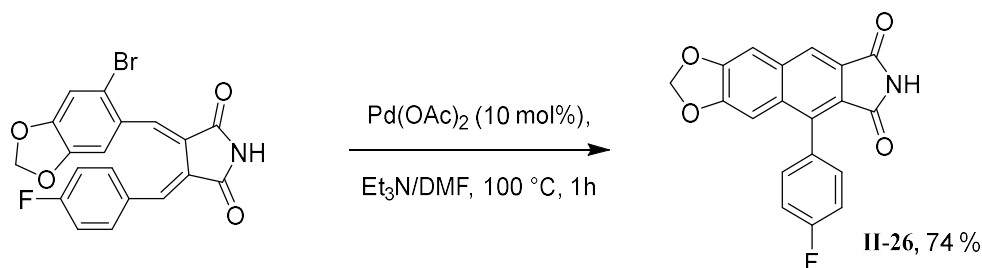


Schéma 22 : Couplage de Heck intramoléculaire décrit par Mizufune *et al.*¹⁶⁹

Constatant que la réactivité du système insaturé vis-à-vis d'espèces palladées est nulle, l'utilisation d'espèces organométalliques polaires, généralement plus réactives que leurs analogues de transition nous a alors paru être une alternative intéressante pour la 6-fonctionnalisation de BTZD.

2.3. Stratégie C : fonctionnalisation en position 6 par addition de Michael.

Le couplage de Heck s'étant révélé infructueux, nous avons alors envisagé une nouvelle méthode de fonctionnalisation de **2**. Pour ce faire, nous avons choisi d'exploiter la présence de la double liaison conjuguée à un groupement carbonyle du cycle TZD afin de réaliser une addition-1,4 d'un dérivé organométallique. Après cette première étape d'addition-1,4, nous avons imaginé la régénération de la double liaison exocyclique caractéristique du motif BTZD grâce une séquence de bromation en position alpha du C=O suivie d'une β -élimination (Stratégie C, Schéma 13).

Il est encore une fois nécessaire de protéger la TZD pour limiter toute réaction parasite avec la fonction NH en présence de réactifs basiques (ici les organométalliques). Sa déprotonation entraîne en effet une atténuation marquée du caractère accepteur de Michael de la double liaison exocyclique par délocalisation (Schéma 23).

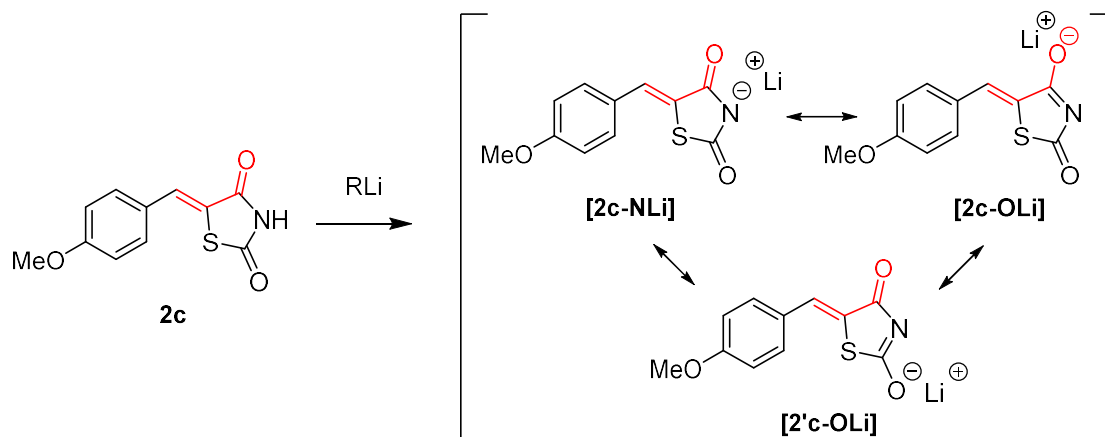
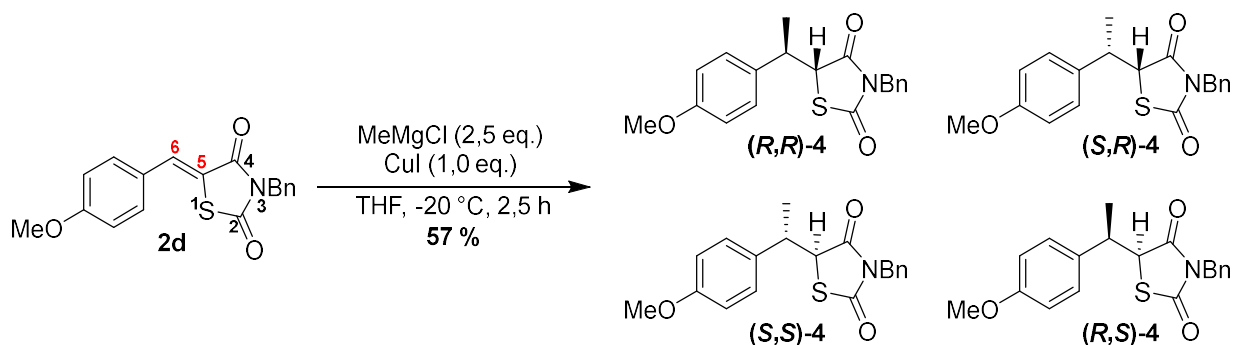


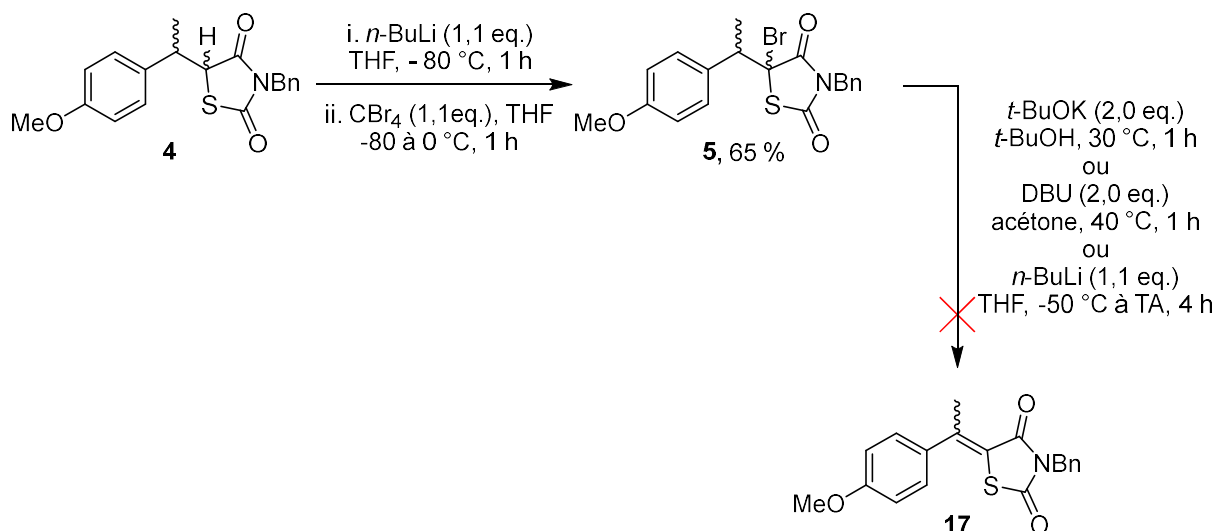
Schéma 23 : Formes mésomères de la base conjuguée de **2c**.

Pour la mise en place de cette réaction, c'est le substrat *N*-benzylé **2d** qui a été choisi et mis en jeu en présence d'un excès de chlorure de méthylmagnésium (MeMgCl , 2,5 eq) sélectionné comme nucléophile modèle, dans le THF comme solvant et en présence d'un équivalent d'iodure de cuivre (I). Ce dernier permet la transmétallation du magnésien pour former l'organocuprate Me_2CuMgCl , plus mou que son analogue alcalino-terreux selon la théorie Hard/Soft Acids and Bases (HSAB). Ce changement de réactivité permet alors une addition plus régiosélective sur le motif α,β -insaturé en position 6, centre carboné mou de la BTZD. Après 2,5 h d'agitation à une température maintenue à -20°C puis hydrolyse, le produit désiré **4** a été isolé avec un rendement de 57 % (Schéma 24).

Schéma 24 : 6-Méthylation de la BTZD par addition de Michael sur **2d**.

Afin d'augmenter le rendement de cette transformation, nous avons cette fois adapté le protocole décrit précédemment et augmenté la température à 0 °C, après la fin de l'addition du substrat **2d**, tout en utilisant un léger excès de MeMgCl (1,1 eq.). Ces changements nous ont permis d'isoler **4** avec une nette augmentation de rendement (68 vs 57 %). Alors que l'utilisation d'un excès de CuI (1,5 eq.) et de MeMgCl (1,5 eq.) s'est plutôt traduite par une légère diminution du rendement (53 %), nous avons remarqué que l'emploi d'un excès encore plus important de ces deux réactifs (2,0 eq.) toujours à 0 °C permet une hausse significative du rendement (99 % vs 57 %) pour le couple de diastéréoisomères de **4**.

Après ce travail d'optimisation, nous avons poursuivi la séquence réactionnelle avec la formation du dérivé bromé nécessaire dans la séquence ultérieure. Cette bromation a été réalisée par piégeage du carbanion lithié [**4-Li**], généré par action du *n*-butyllithium (*n*-BuLi solution à 1,6 M dans l'hexane, 1,1 eq.) dans le THF à -80 °C, par le tétrabromométhane (CBr₄, 1,1 eq.). Après remontée de la température de -80 à 0 °C, sous agitation pendant 1 h, le produit bromé **5** a été isolé avec un rendement satisfaisant de 65 % (Schéma 25).

Schéma 25 : Halogénéation/élimination du dérivé saturé **4** avec différentes bases

La dernière étape de cette séquence est la β -élimination de HBr sur le bromé **5**. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser 3 systèmes basiques différents : Le *tert*-butanolate de potassium (*t*-BuOK, 2,0 eq.), base forte et encombrée générée *in situ* par l'action du potassium métallique sur *t*-BuOH, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU, 2,0 eq.) et le *n*-BuLi (1,1 eq.), base très forte et très nucléophile. Les réactions en présence de ces bases ont été réalisées respectivement dans le *t*-BuOH, l'acétone et le THF. Malgré les conditions drastiquement différentes que nous avons employées, seule une dégradation totale du bromé **5** a été observée dans les 3 cas. Nous avons conclu de ces différents essais que ce substrat est trop sensible pour pouvoir être mis en jeu dans une réaction d'élimination.

Devant ces résultats décevants, nous avons voulu vérifier si le produit **17** peut être obtenu par réaction de Knoevenagel, malgré la faible réactivité des méthylcétone engagées dans ce type de réaction, et ce, afin de comparer l'intérêt des deux méthodes. Pour cela, la BTZD méthylée **18** a été synthétisée directement par une condensation de Knoevenagel, à partir de la 4-méthoxyacétophénone et d'un excès de TZD (2,0 eq.) en présence d'acétate d'ammonium (2,0 eq.) dans le toluène à 140 °C pendant 48 h. Cette condensation a conduit à l'obtention du produit méthylé **18** avec un rendement tout à fait honorable de 49 %, compte-tenu des difficultés de réaction des cétones aromatiques dans ce type de condition comme évoqué dans l'introduction de ce chapitre. Cette réaction a été suivie d'une benzoylation par BnBr (1,2 eq.) en présence de triéthylamine (Et₃N, 1,2 eq.), dans CH₂Cl₂ à TA. Après 24 h de réaction, nous avons isolé le produit benzylé **17** avec un rendement de 91 % (Schéma 26), soit un rendement global de 46 % pour deux étapes.

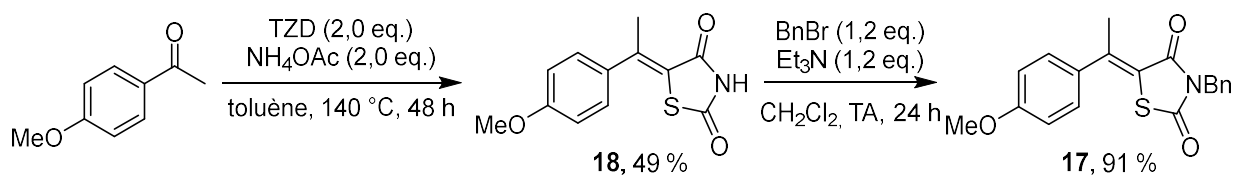


Schéma 26 : Obtention de **17** par une séquence de condensation de Knoevenagel suivie d'une benzylation.

Il semble ainsi que pour la synthèse de BTZD 6-fonctionnalisées, la séquence de Knoevenagel surpasse la méthode de 6-fonctionnalisation de la stratégie **C** (Schéma 13) sur laquelle nous avons fondé beaucoup d'espoirs. Cependant, cette méthode peut être réellement intéressante pour la synthèse de dérivés saturés de BTZD, au vu du rendement pour l'obtention du dérivé saturé **4**, qui est de 74 % pour 3 étapes à partir de la TZD. Cela peut ainsi ouvrir la voie vers de nouveaux composés saturés 6-fonctionnalisés.

Nous pouvons conclure des essais de fonctionnalisation de la BTZD **2** *via* les stratégies **A-C** que cet alcène est trop peu réactif pour être mis en jeu dans les séquences que nous avons développées. De plus, sa 6-activation permettant une fonctionnalisation ultérieure n'a pas pu être réalisée. Une solution pour pallier ce problème serait d'introduire cette activation sur un dérivé de **2**, possédant une fonction réactive sur sa position 6. Cette alternative est envisageable en considérant un composé 6-hydroxylé, qui sera, conformément à la stratégie **D** (Schéma 13) activé par la suite.

3. Stratégie D : fonctionnalisation de BTZD à partir d'un composé 6-halogéné.

3.1. Rappel de la stratégie.

Afin d'introduire une fonctionnalisation en position 6 du noyau BTZD, nous avons choisi le dérivé hydroxylé **6** (Schéma 13) comme une alternative au précurseur possédant un hydrogène vinylique **2**. De manière comparable aux stratégies précédentes, ce composé possède un groupement oxygéné en position *para* du cycle aromatique (ici un groupement méthoxy), qui, après déprotection, donnera accès à des analogues fonctionnalisés de AB 186. Cette nouvelle voie de synthèse s'appuie sur celle d'hétéroarylidènes décrite par Fujishita et Abe (Schéma 7),¹⁴⁶ avec en particulier la préparation d'analogues de BTZD hydroxylées en position 6 impliquant une séquence de métallation du substrat hétérocyclique choisi (TZD ou rhodanine) par l'action de *n*-BuLi ou d'hexaméthylidisilazane de lithium (LiHMDS), puis le piégeage du lithien formé par un dérivé d'acide.

Par ailleurs, un précurseur 6-hydroxylé portant une fonction NH libre sur le motif TZD ne peut pas être engagé dans les stratégies prévues (réaction d'activation, fonctionnalisation Pd-catalysée), ce motif pouvant interférer dans ces différentes étapes. En milieu basique, les formes mésomères de l'espèce générée montrent en effet la complexité du contrôle de la régiosélectivité (Schéma 27).

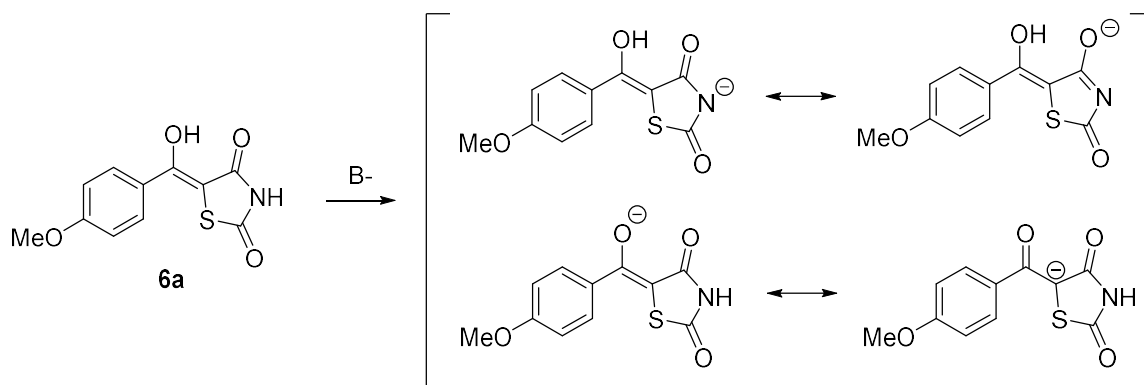


Schéma 27 : La difficulté du contrôle de la régiosélectivité sur **6a** montrée par ses formes mésomères.

Pour contourner ce problème, nous avons choisi de protéger la fonction NH en position 3 du noyau TZD par l'introduction d'un groupement benzyle. Ce groupement pourra alors être déprotégé sélectivement par une hydrogénolyse catalytique ou par une réduction de Birch. La question qui se pose alors est à quelle étape de la séquence installer le groupe protecteur : sur

la TZD avant la construction de l'unité benzylidène ou après la formation de cette double liaison (Schéma 28) ?

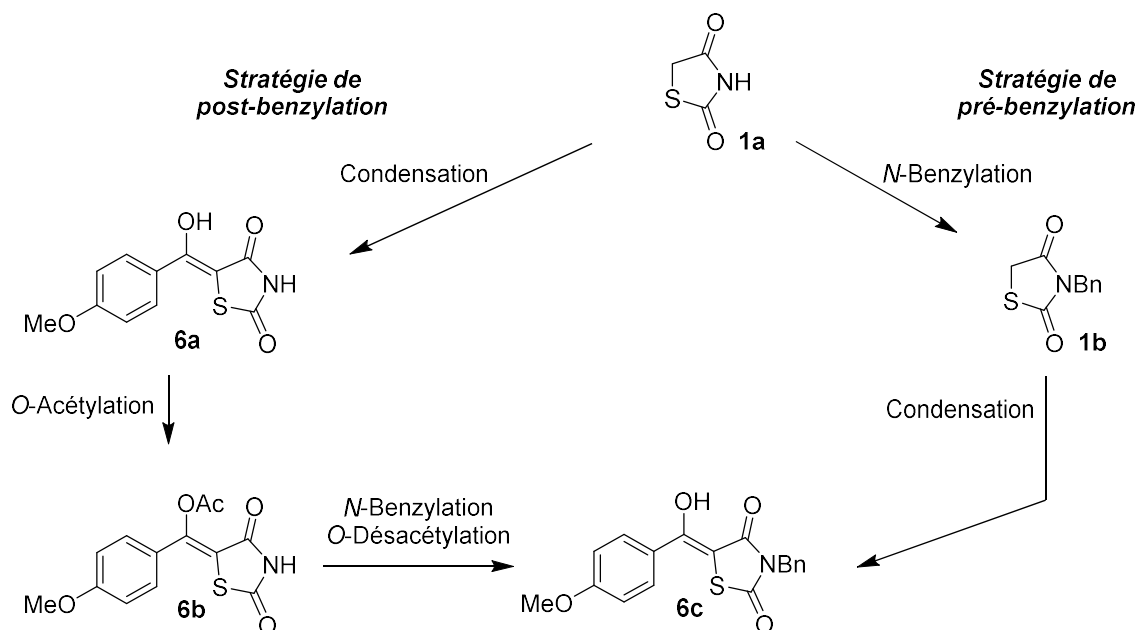
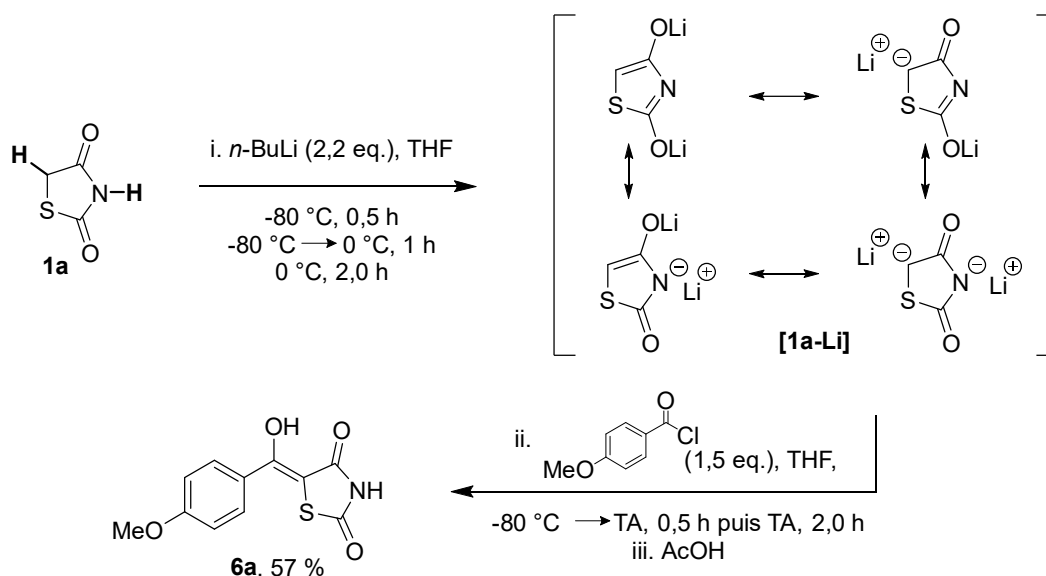


Schéma 28 : Stratégies de pré- et post-benzylation pour la protection de la fonction NH présente dans 6a.

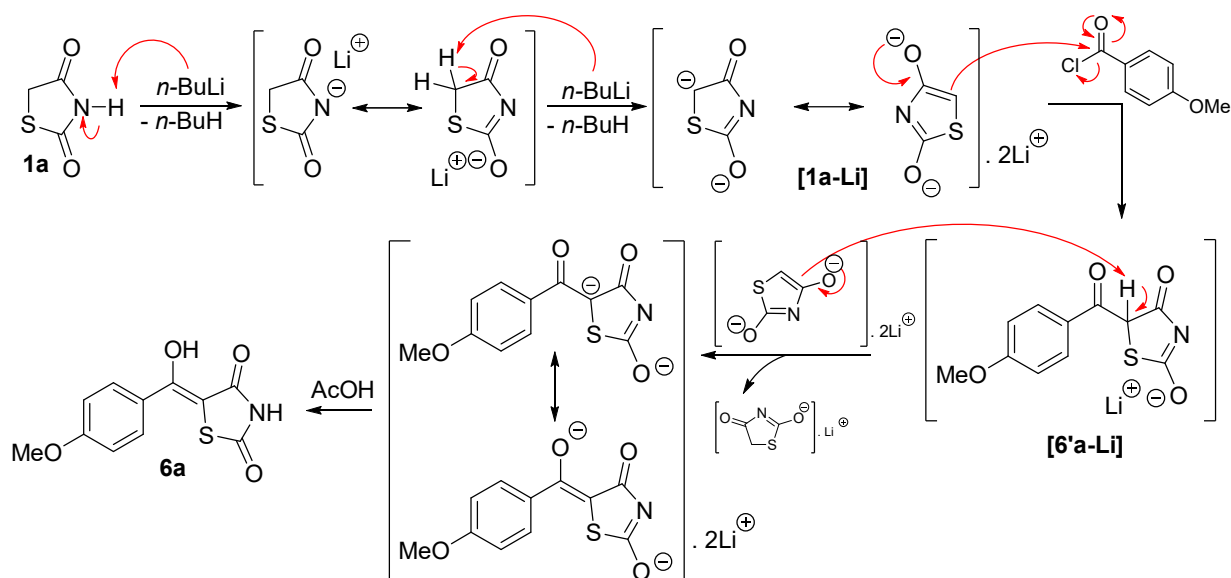
3.2. Préparation du composé hydroxylé N-benzylé 6c.

3.2.1. Formation de 6c par la stratégie de post-benzylation.

Selon la stratégie de post-fonctionnalisation décrite ci-dessus (Schéma 28), la première étape est la préparation du dérivé hydroxylé 6a. Pour cela, en accord avec le brevet de Fujishita et Abe,¹⁴⁶ nous avons engagé la TZD 1a (1,0 eq.) dans une réaction de métallation en présence d'un excès de *n*-BuLi (2,2 eq.) dans le THF à -80 °C pendant 30 minutes. Après différents essais, la formation du dianion souhaité a été optimale lors d'une remontée en température jusqu'à 0 °C en 1 h, puis le maintien de cette température pendant 2 h. Ici, le premier équivalent de base permet la déprotonation de la fonction azotée NH, tandis que le second déprotonne le carbone en position 5 de la TZD, formant ainsi l'espèce recherchée [1a-Li] (Schéma 29). L'espèce électrophile choisie ici est le chlorure de 4-méthoxybenzoyle, engagé en excès (1,5 eq.) pour piéger le carbanion [1a-Li] et a conduit, après solvolysse par l'acide acétique, à l'énol attendu 6a.


 Schéma 29 : Formation du dérivé hydroxylé **6a** à partir de **1a**.

Le point délicat de cette réaction reste la purification de **6a**. En effet, nous avons remarqué que celui-ci est instable et se dégrade lors de la purification par chromatographie sur gel de silice. Nous l'avons finalement isolé par précipitation, ce qui nous a permis de l'isoler avec un rendement de 57 % après lavages successifs avec CH_2Cl_2 puis MeOH afin d'éliminer les produits polaires résiduels. Ce rendement moyen s'explique par la présence d'un hydrogène très acide en position 5 de **[6'a-Li]** (Schéma 30) qui est alors arraché par l'intermédiaire **[1a-Li]** encore présent dans le milieu lors de l'addition du chlorure d'acide.


 Schéma 30 : Mécanisme supposé pour l'obtention de **6a** à partir de **1a**.

Pour remédier à ce problème, deux solutions peuvent être envisagées : d'une part, l'utilisation d'un excès de base pour reformer **[1a-Li]** à partir de son acide conjugué mono-lithié, et d'autre part, l'utilisation d'un excès de TZD pour obtenir une condensation plus efficace. Ces deux

solutions sont cependant loin d'être idéales : dans le premier cas, l'excès de *n*-BuLi, base forte mais également très nucléophile, introduit dans le milieu risque de s'additionner sur le chlorure d'acide, empêchant la formation de l'entité cible **6a**, tandis que l'utilisation d'un excès de TZD peut conduire à des produits de polyaddition de cet hétérocycle sur le chlorure d'acide.

Nous avons été surpris de constater la présence d'un second produit lors de l'analyse par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 de **6a**. En effet, ce résultat est en opposition avec le chromatogramme obtenu par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (CPG-MS) de ce composé qui montre la formation d'un unique produit, dont la fragmentation (en impact électronique) correspond à celle attendue pour **6a**. Nous avons alors attribué la présence de ces signaux supplémentaires en RMN ^1H à un équilibre céto-énolique entre la forme énol **6a** et sa forme cétone conjuguée, **6a'** (Figure 40).

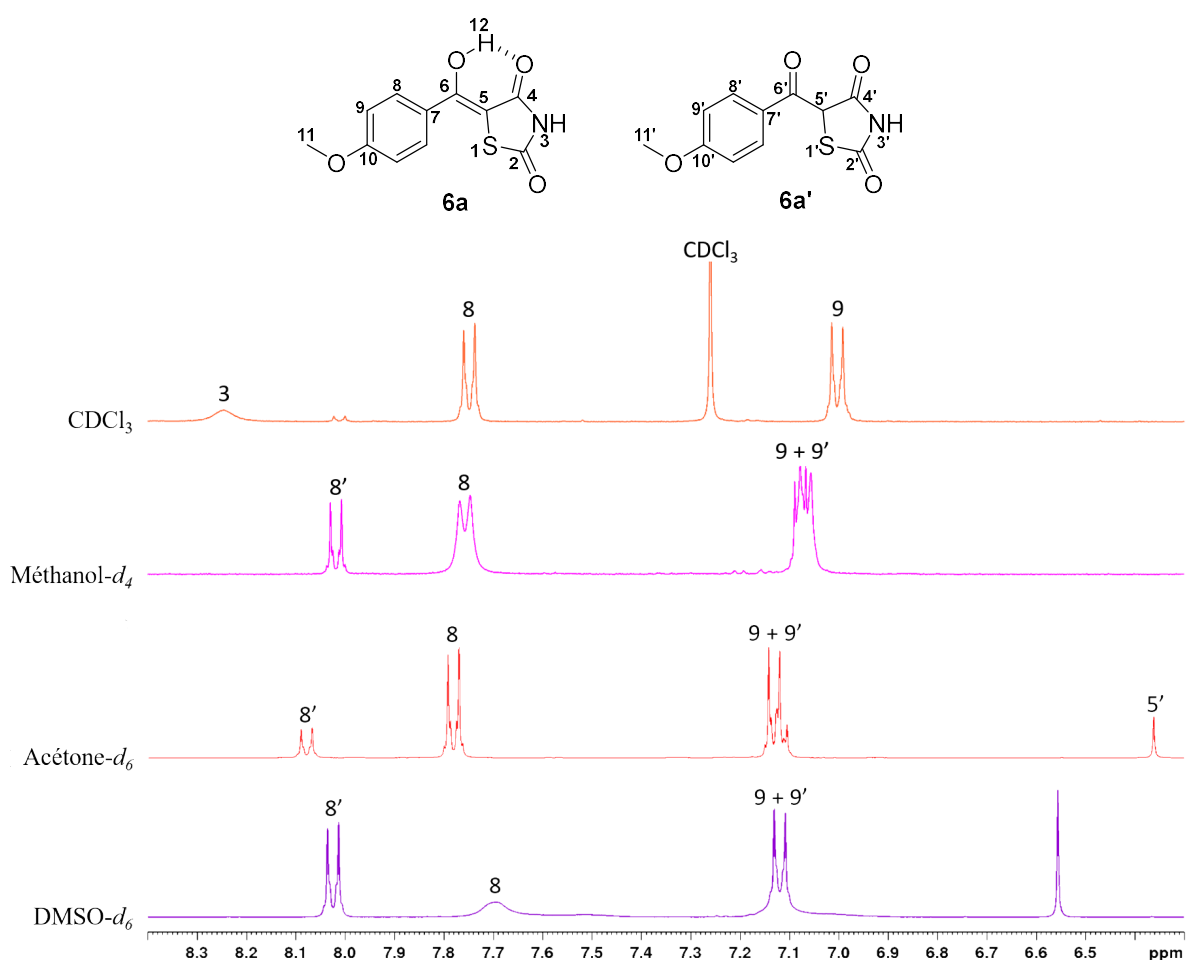


Figure 40 : Mise en évidence de l'équilibre céto-énolique entre **6a** et **6a'** par RMN ^1H à 400 MHz.

Cet équilibre est vraisemblablement dû au fait qu'une LH intramoléculaire fortement stabilisée est possible entre le groupe hydroxyle et le carbonyle adjacent de **6a**. Cette LH peut cependant être déstabilisée dans des milieux très polaires, comme dans le DMSO, menant partiellement à la forme cétone **6a'**. Grâce à une étude RMN ^1H , nous avons pu mettre en évidence l'équilibre

tautomère entre l'énol **6a** et sa forme cétone **6a'** en fonction de la nature du solvant utilisé. Pour ce faire, nous avons réalisé l'acquisition du spectre RMN ^1H de **6a** dans différents solvants deutérés protiques ou aprotiques (CDCl_3 , méthanol- d_4 , acétone- d_6 , DMSO- d_6 , 400 MHz). Les spectres obtenus sont rassemblés sur la Figure 40.

Nous remarquons la présence de deux espèces distinctes dans les spectres réalisés lorsque le DMSO- d_6 , le méthanol- d_4 ou l'acétone- d_6 sont utilisés comme solvant RMN. Dans le DMSO- d_6 , nous avons attribué comme Fujishita et Abe,¹⁴⁶ le singulet à 6,57 ppm à l'hydrogène 5', présent dans la forme cétone **6a'**. Le massif entre 7,0 et 7,2 ppm, quant à lui, a été identifié comme étant une superposition des signaux 9 et 9', respectivement issus des molécules **6a** et **6a'**. De plus, le signal large à 7,70 ppm a été assimilé à l'hydrogène en position 8 de **6a**. Nous pouvons expliquer la largeur de ce signal par le fait que dans le DMSO- d_6 , la relaxation du spin de H8 se fait plus lentement que l'acquisition d'un scan du spectre ^1H . Nous avons enfin attribué le doublet vers 8,0 ppm à l'hydrogène en position 8' de la cétone **6a'**, qui est cohérente en termes d'intégrale avec celle de 5' et avec le déplacement chimique observé pour ce même signal dans **15**. En effet, nous avons prouvé grâce à une nOe-diff que le doublet aromatique le plus déblindé dans cette structure correspondait aux hydrogènes du cycle les plus proches du motif succinimide.

Lorsque la même expérience est effectuée dans l'acétone- d_6 , nous pouvons remarquer que bien que certains signaux soient plus ou moins déblindés que ceux obtenus dans le DMSO- d_6 , leur ordre reste le même. L'acétone étant un solvant dipolaire comme le DMSO, elle peut stabiliser la forme cétone **6a'**. Cependant, le caractère dipolaire moindre d'une cétone par rapport à celui d'un sulfoxyde a tendance à moins déstabiliser la LH intramoléculaire de **6a**, déplaçant l'équilibre tautomérique entre **6a** et **6a'** vers la formation de l'énol. Nous observons ainsi que l'intégration des pics correspondant à la forme cétone est nettement moins importante que pour le spectre enregistré dans le DMSO- d_6 . L'acétone- d_6 semble en outre induire une relaxation plus rapide du spin de H8 que le DMSO- d_6 , conduisant à un doublet bien défini.

Le passage de l'acétone- d_6 au méthanol- d_4 a eu, quant à lui, un effet différent. En effet, le méthanol est un solvant polaire protique, et est donc capable de réaliser des échanges entre son hydrogène labile et ceux des composés qu'il solvate. Le solvant étant ici deutéré, nous pouvons observer la disparition du signal de l'hydrogène en position 5', vraisemblablement remplacé par un deutérium. Cependant, nous pouvons remarquer grâce aux autres signaux que les deux espèces **6a** et **6a'** cohabitent encore au sein de ce solvant. L'équilibre vers l'énol **6a** est d'ailleurs du même ordre de grandeur que lorsque l'acétone est utilisée comme solvant.

Finalement, CDCl_3 n'est pas capable de déstabiliser la LH intramolécule dans l'énol **6a**, du fait de sa faible polarité par rapport aux 3 autres solvants que nous avons évoqués. Ainsi, en solution dans CDCl_3 , seule l'espèce énolique **6a** est présente.

Nous avons également établi une corrélation entre la constante diélectrique du solvant utilisé et le rapport céto-énolique **6a'**/**6a** (Tableau 4). Nous remarquons ici que l'évolution globale du rapport entre **6a'** et **6a** est une augmentation qui va de pair avec l'accroissement de la constante diélectrique du solvant, ce qui est conforme au fait que plus un solvant est polaire, plus il stabilise des espèces dont la polarité est élevée et déstabilise la LH intramolécule stabilisante de **6a**, ce qui a pour effet de déplacer l'équilibre entre l'énol **6a** et la cétone **6a'** vers cette dernière. Le méthanol induit cependant une singularité dans la progression linéaire du rapport **6a'**/**6a** en fonction de la constante diélectrique. Nous pouvons supposer qu'elle est liée au fait que ce solvant est le seul qui soit protique, induisant d'autres types d'interactions avec **6a** et **6a'** comparé aux autres solvants.

Tableau 4 : Valeurs des rapports entre **6a'** et **6a** en fonction de la constante diélectrique du solvant.

Solvant deutéré	Constante diélectrique	Rapport 6a' / 6a
Chloroforme	4,81	0
Acétone	20,7	0,16
Méthanol	32,7	0,15
DMSO	46,7	1,06

Le composé **6a** ayant été préparé avec succès, nous avons ensuite voulu réaliser une *N*-protection. Le motif trityle (CPh_3) a été initialement choisi car il peut être facilement greffé, et apporte de la cristallinité au produit tritylé formé, permettant d'éviter une étape de chromatographie pour la purification de ce composé. Par ailleurs, son clivage en milieu acide est aisé. Nous avons donc réalisé une tritylation de **6a** en présence de Et_3N (1,0 eq.) et de chlorure de trityle (TrCl , 1,0 eq.) dans CH_2Cl_2 à température ambiante pendant 16 h, pour conduire à la formation d'un produit tritylé avec un rendement isolé moyen de 54 % (Schéma 31).

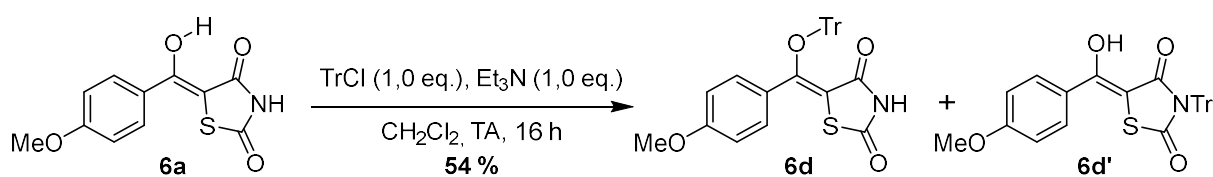


Schéma 31 : Tritylation de **3b** et formation des deux isomères possibles **6d** et **6d'**.

Lors de cette réaction, une compétition est possible entre la *O*-alkylation de l'énol et la *N*-alkylation du motif imide de **6a**. Ainsi, n'ayant obtenu qu'un seul produit à l'issue de la réaction (mis en évidence par RMN ^1H), nous avons voulu identifier le composé obtenu.

Aucune des expériences RMN classiques (RMN ^1H , ^{13}C , bidimensionnelles ^1H - ^{13}C) n'a permis de conclure quant à l'isomère formé, en raison de la trop grande similitude entre les deux composés **6d** et **6d'**. C'est pourquoi nous avons réalisé une expérience 1D RMN Heteronuclear Single Quantum Correlation (HSQC) entre l'hydrogène ^1H et l'azote ^{15}N , pour visualiser les corrélations entre ces deux noyaux à une distance de maximale de 1 liaison (Figure 41). Dans les deux spectres tronqués (6,00 à 12,00 ppm) présentés sur la Figure 41, et acquis dans le DMSO- d_6 à 400 MHz, on remarque 4 signaux de résonance des atomes d'hydrogène. Les trois premiers du spectre (A), qui correspondent à un simple spectre ^1H , sont deux doublets à 6,96 et 7,49 ppm ainsi qu'un multiplet entre 7,16 et 7,35 ppm et ont été attribués aux atomes d'hydrogène 9, 8 et à ceux du motif trityle, respectivement. Le dernier signal dans cette fenêtre, un singulet large résonant à 11,76 ppm montre un hydrogène labile, pouvant être lié à un atome d'azote ou d'oxygène. L'expérience RMN HSQC ^1H - ^{15}N réalisée montre que contrairement au cas de l'expérience ^1H , tous les signaux sont à somme nulle ((B), Figure 41), excepté celui qui résonne à 11,76 ppm.

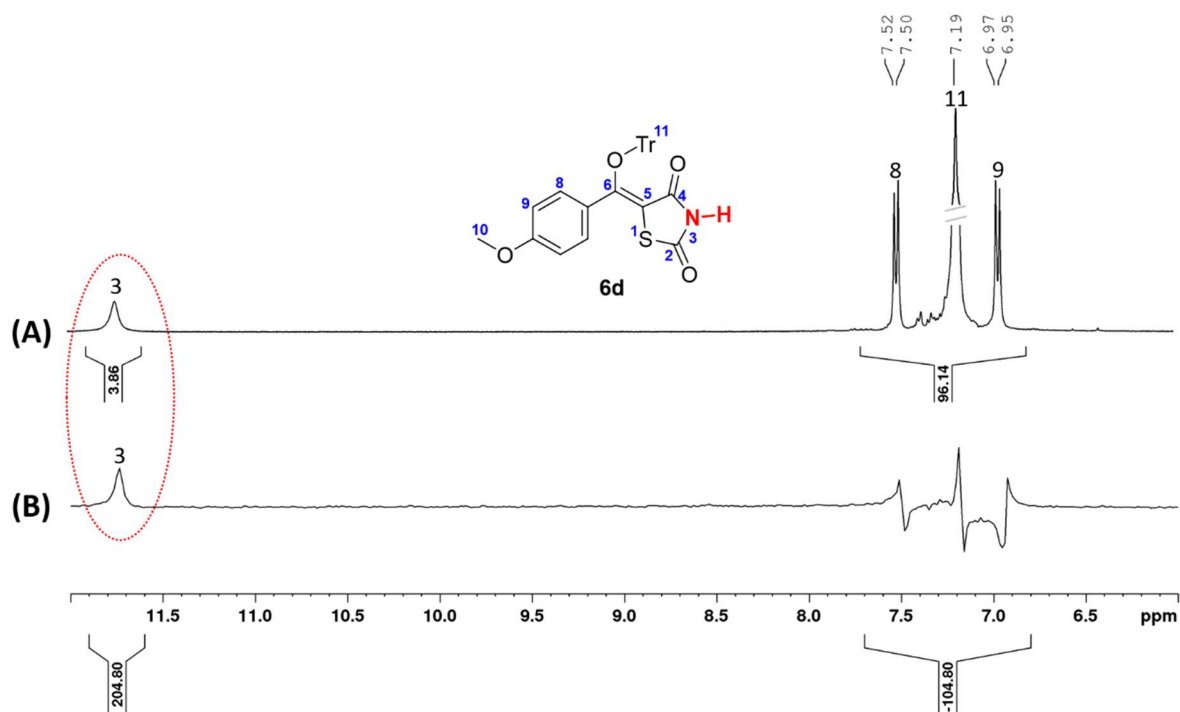
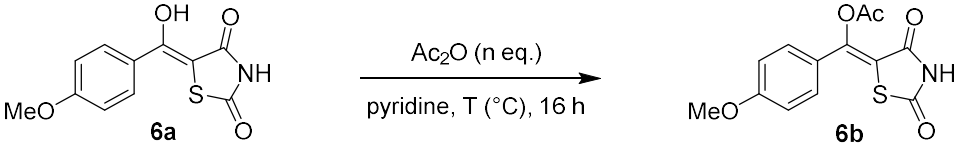


Figure 41 : Expériences RMN sur **6d** (DMSO- d_6 , 400 MHz). (A) : Expérience ^1H , (B) : expérience 1D ^1H - ^{15}N , signaux à sommes nulles excepté pour le signal à 11,75 ppm.

Cette corrélation, mise en évidence par la HSQC, montre de manière non ambiguë la présence d'une liaison N-H dans la molécule, qui est uniquement possible dans le cas du dérivé *O*-tritylé **7d'**. Compte tenu de ce résultat, il est donc nécessaire de réaliser une protection de la fonction oxygénée avant de faire réagir la fonction azotée.

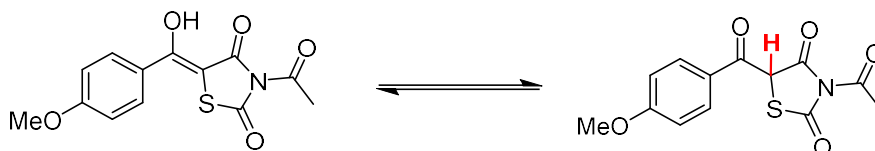
Une manière simple de protéger un dérivé hydroxylé est de l'acétyle, c'est ce que nous avons réalisé en mettant en œuvre Ac₂O comme agent acylant en présence de pyridine, pendant 16 h. Les différents essais d'optimisation sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Conditions d'acétylation de **6a**.


Entrée	Ac ₂ O (n eq.)	T (°C)	Rendement (6b) ^a
1	1,5 eq.	TA	50 % ^{b,c}
2	1,5 eq.	60	- ^{b,c}
3	10,0 eq.	TA	55 % ^c
4	10,0 eq.	TA	98 % ^d

^a : Rendement isolé, ^b : conversion incomplète en chromatographie sur couche mince (CCM), ^c : dégradation lors de la purification, ^d : Rendement obtenu sans purification.

Dans les premières conditions que nous avons utilisées (Ac₂O en léger excès, à température ambiante, entrée 1) une conversion incomplète du substrat **6a** a été observée. Ainsi, seuls 50 % du produit désiré **6b** ont pu être obtenus à l'issue de la purification par colonne de chromatographie sur silice. Un argument en faveur de la *O*-acétylation de **6a** plutôt que sa *N*-acétylation est que lors de l'analyse de **6b** en RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), nous n'observons pas l'hydrogène caractéristique de la cétone, tautomère d'un éventuel produit *N*-acétylé (en rouge, Figure 42). De plus, si **6b** est effectivement *O*-acétylé comme nous le pensons, une tautomérie est impossible puisque le groupement énol est bloqué sous forme d'ester.

Figure 42 : Equilibre céto-énolique entre un hypothétique énol *N*-acétylé et son tautomère cétone.

L'augmentation de la température jusqu'à 60 °C (Tableau 5, entrée 2) n'a pas eu l'effet escompté : une dégradation totale du substrat a été observée à l'issue de la purification, montrant qu'une partie importante du produit est déjà dégradée dans ces conditions, contrairement à celles de la première entrée. L'utilisation d'un très large excès d'agent acylant

(10,0 eq. entrée 3) a également été étudiée. Dans ce cas et contrairement à précédemment, la conversion après 16 h est totale, cependant, une dégradation partielle du produit a été observée au cours de la purification. L'évaluation du rendement directement après le traitement et sans purification a montré que **6b** est obtenu avec un excellent rendement de 98 % (entrée 4) dans ces conditions, avec une pureté permettant de l'utiliser directement dans la suite de la séquence réactionnelle, sans purification additionnelle. Ce sont donc ces conditions que nous avons utilisées pour la synthèse de **6b** sur des quantités à l'échelle du gramme.

Ce produit *O*-acétylé **6b** a ensuite été mis en jeu dans une réaction de *N*-benzylation en présence de BnBr (1,1 eq.) et de Cs₂CO₃ (1,3 eq.) dans le DMF à 50 °C pendant 4 h (Schéma 32). Cependant, le produit obtenu à l'issue de cette réaction n'est pas le di-protégé **6e** attendu, mais le composé hydroxylé *N*-benzylé **6c**, d'après l'analyse des spectres RMN ¹H, ¹³C et CPG-SM. Cela peut s'expliquer par le fait que comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, un motif acétate d'énol est très sensible aux conditions opératoires et peut spontanément se dégrader en énol en présence de traces d'eau, comme c'est le cas dans un solvant très hygroscopique comme le DMF. Ce composé a été isolé avec un rendement faible de 26 %, encore une fois sans purification par colonne de chromatographie, pendant laquelle il est instable, mais par précipitation dans le méthanol glacé. Ce faible rendement est notamment dû à la dégradation totale du substrat **6b** en **6a**, mais également à la dégradation de ce dernier dans ces conditions opératoires.

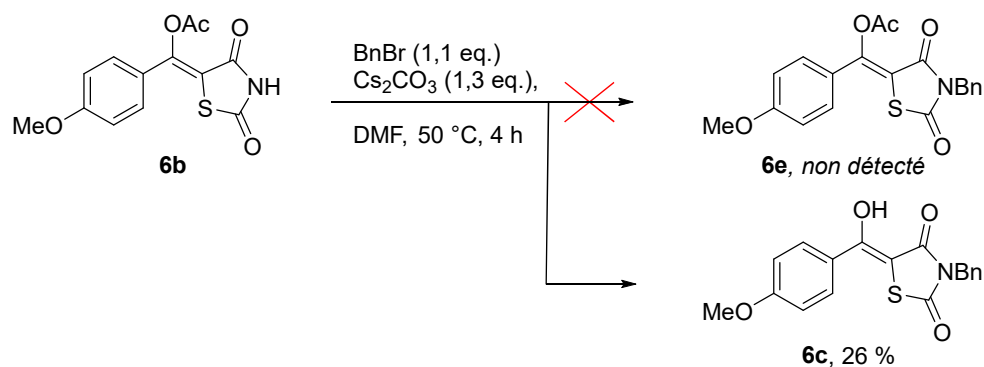


Schéma 32 : Benzyltion du composé acétylé **6b**.

Finalement, la première stratégie d'accès au composé **6c** a permis l'obtention de ce précurseur d'activation avec un rendement de 14 % en 3 étapes, nettement insuffisant pour synthétiser des quantités importantes de cette molécule. Un point intéressant de cette séquence reste néanmoins qu'elle permet de varier les *O*- et *N*- fonctionnalisations sur **6a**, et donc d'affiner par exemple le choix des groupements protecteurs choisis.

Nous avons toutefois considéré que la variation des *O*- et *N*- fonctionnalisations sur **6a** est moins valorisable que l'obtention de quantités importantes du composé **6c** dans le cadre de ce travail de thèse. C'est pourquoi nous avons mis en œuvre une seconde voie de synthèse de ce précurseur d'activation, dans laquelle la benzylation est réalisée en amont de la formation du noyau BTZD.

3.2.2. Formation du précurseur d'activation **6c** par la stratégie de pré-benzylation.

Rappelons tout d'abord que selon cette stratégie, le précurseur d'activation est cette fois préparé en seulement deux étapes, grâce à la formation directe du composé **6c** à partir de la TZD *N*-benzylée **1b** (Schéma 33), elle-même obtenue aisément par une *N*-alkylation de **1a**. Dans cette séquence (Schéma 33), la TZD benzylée **1b** a été préparée avec un bon rendement de 75 % par action de BnBr (1,1 eq.) sur la TZD en présence de K₂CO₃ (2,0 eq.) dans le DMF, à TA pendant 3 h. **1b** a ensuite été mis en jeu dans une réaction de métallation par le *n*-BuLi (1,1 eq.) dans le THF à -80 °C. Le maintien de cette température pendant 15 minutes puis la remontée jusque 0 °C en 1 h a permis de générer efficacement le carbanion lithié intermédiaire [**1b-Li**], qui est piégé à -80 °C par l'action du chlorure de 4-méthoxybenzoyle en excès (1,5 eq.). Afin de rendre ce piégeage plus efficace, il est suivi d'une remontée en température jusque TA en 30 minutes puis d'un maintien de la température à TA pendant 1 h. Le milieu est ensuite solvolysé à l'acide acétique. De manière analogue à **6a**, ce produit **6c** s'est révélé instable lors des purifications sur gel de silice, il a donc été isolé par précipitation en utilisant le méthyl *tert*-butyl éther (MTBE), comme solvant, refroidi préalablement à 0 °C (55 %).

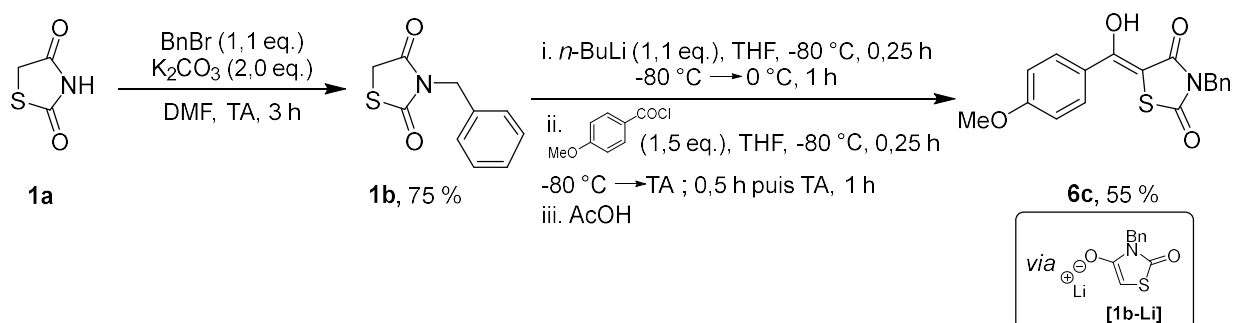


Schéma 33 : Formation du précurseur d'activation **6c** à partir de la TZD **1a** selon la stratégie de pré-benzylation.

Pour cette synthèse de **6c** en deux étapes, nous avons obtenu un rendement global de 41 %, nettement supérieur aux 14 % obtenus lors de la mise en œuvre de la stratégie de synthèse de

6c par post-benzylation. Nous pouvons alors conclure que cette stratégie est nettement plus intéressante pour la synthèse de **6c** à l'échelle du multigramme. Nous pouvons en plus valider le fait que le produit formé à l'issue de la séquence de post-benzylation est bien *N*-benzylé, puisque ses données spectrales sont identiques à celles de **6c** qui est obtenu à partir de la TZD benzylée **1b**.

3.3. Activation du précurseur hydroxylé **6c**.

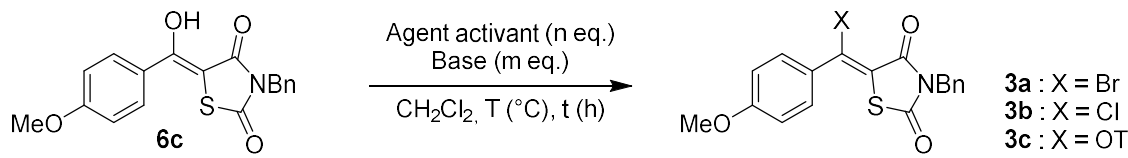
L'étape suivante pour la fonctionnalisation en position 6 de la BTZD **6c** a été son activation, qui peut être réalisée soit par l'action d'un agent halogénant (PCl_3 , PBr_3 , POCl_3 , etc.), soit par la formation d'un triflate, conduisant au substrat des couplages organométalliques envisagés.

Les différentes conditions d'activation mises en œuvre sont reportées dans le Tableau 6. Nous avons tout d'abord mis en jeu **6c** dans des conditions de chloration classiques, en présence de PCl_3 en excès (1,4 eq.) dans CH_2Cl_2 à TA pendant 16 h (Tableau 6, entrée 1). Aucune conversion n'a été observée, le substrat **6c** a été récupéré inchangé. Nous avons alors voulu comparer la réactivité de PCl_3 avec celle de son analogue bromé, que nous avons fait réagir dans les mêmes conditions (entrée 2). Une fois encore, aucune conversion n'a été observée, c'est pourquoi nous avons remplacé le PBr_3 par le couple $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ (entrée 3),¹⁷⁰ toujours dans CH_2Cl_2 comme solvant et à température ambiante. Malheureusement, aucune trace du produit **3a** n'a pu être identifiée dans ces conditions. Nous avons alors décidé de réaliser l'activation de **6c** sous forme de triflate, qui est également un groupement pouvant subir une addition oxydante du palladium, impliqué dans les séquences de fonctionnalisation de Stille et Suzuki, comme les composés chlorés et bromés. En présence d'un léger excès d'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf_2O , 1,4 eq., entrée 4) et d'un large excès de pyridine (6,0 eq.), nous n'avons malheureusement pas observé la moindre conversion du substrat hydroxylé **6c** après 1 h à 0 °C, c'est-à-dire dans les conditions habituellement utilisées pour former un triflate à partir d'un alcool.

Devant ces résultats décevants, nous avons remplacé la pyridine par une base plus forte, le *n*-BuLi (1,1 eq.) ($\text{pK}_a(\text{pyridinium}) = 5,25$ vs $\text{pK}_a(\textit{n}\text{-BuH}) = 50$, entrée 5), pour déprotoner complètement l'hydroxyle en position 6 et libérer ainsi l'oxyanion correspondant, plus réactif que son acide conjugué. Malgré la formation d'une espèce anionique, son piégeage par Tf_2O

(1,4 eq.) dans le THF n'a malheureusement pas été efficace et a conduit à une conversion nulle après hydrolyse du milieu réactionnel.

Tableau 6 : Conditions d'activation de **6c** par différentes méthodes.



Entrée	Agent activant (n eq.)	Base (m eq.)	X	T (°C)	T (h)	Rendement (produit)
1	PCl ₃ (1,4 eq.)	-	Cl	TA	16 h	0 % (3b) ^a
2	PBr ₃ (1,4 eq.)	-	Br	TA	16 h	0 % (3a) ^a
3	PPh ₃ , CBr ₄ (1,2 eq.)	-	Br	TA	16 h	0 % (3a) ^a
4	Tf ₂ O (1,4 eq.)	Pyridine (6,0 eq.)	OTf	0	1 h	0 % (3c) ^a
5 ^b	Tf ₂ O (1,4 eq.)	<i>n</i> -BuLi (1,1 eq.)	OTf	-80 °C	2 h	0 % (3c) ^a
6	PhNTf ₂ (1,4 eq.), DMAP (5 mol %)	Et ₃ N (1,4 eq.)	OTf	0 °C	1 h	0 % (3c) ^a
7	POBr ₃ (10,0 eq.)	DIPEA (1,7 eq.)	Br	TA	3 h	0 % (3a) ^c
8	POCl ₃ (10,0 eq.)	DIPEA (1,7 eq.)	Cl	TA	3 h	42 % (3b)
9 ^d	POCl ₃ (24,0 eq.)	DIPEA (1,7 eq.)	Cl	110 °C	6 h	71 % (3b)
10 ^d	POCl ₃ (38,0 eq.)	DIPEA (1,7 eq.)	Cl	110 °C	6 h	60 % (3b)
11 ^d	POCl ₃ (183,0 eq.)	DIPEA (1,7 eq.)	Cl	110 °C	18 h	63 % (3b)
12 ^{d,e}	POCl ₃ (24,0 eq.)	DIPEA (1,7 eq.)	Cl	110 °C	6 h	99 % (3b)

^a : Aucune conversion n'a été observée, ^b : Réalisé dans le THF comme solvant, ^c : Dégradation partielle et conversion incomplète du substrat, ^d : POCl₃ utilisé comme réactif et solvant, ^e : Sans purification par colonne de chromatographie.

Décidés à explorer toutes les pistes, nous avons ensuite essayé d'obtenir le triflate **3c** en remplaçant Tf₂O par la bis(trifluorométhanesulfonyl)aniline (PhNTf₂), réactif connu comme étant sélectif d'une *O*-triflation tandis que Tf₂O peut former un mélange de produits de *O*-triflation et *C*-triflation. Malheureusement, l'utilisation d'un excès de PhNTf₂ (1,4 eq.) en présence de Et₃N (1,4 eq.) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP, 5 mol %) à 0 °C pendant 1 h (entrée 6) n'a conduit à aucune amélioration dans cette séquence puisque aucune trace de produit attendu n'a été détectée.

Nous avons ensuite voulu comparer la réactivité de **6c** vis-à-vis de POBr₃ (entrée 7) et POCl₃ (entrée 8), tous deux en excès (10,0 eq.) dans CH₂Cl₂ à TA pendant 3 h. Cependant, notre

substrat s'est avéré particulièrement sensible dans des conditions acides, comme lors de leur simple mise en contact avec un gel de silice pour purification. C'est pourquoi nous avons choisi d'ajouter à ce milieu réactionnel la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, 1,7 eq.) comme base non nucléophile et ce, pour neutraliser l'acide libéré au cours de la réaction. Bien qu'une conversion incomplète ait été observée dans les deux cas par CCM, la purification par colonne de chromatographie flash du produit bromé a conduit à sa dégradation complète, tandis que 42 % du produit chloré purifiés ont pu être isolés. Ce chloré **3b** a été obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères (Schéma 34).

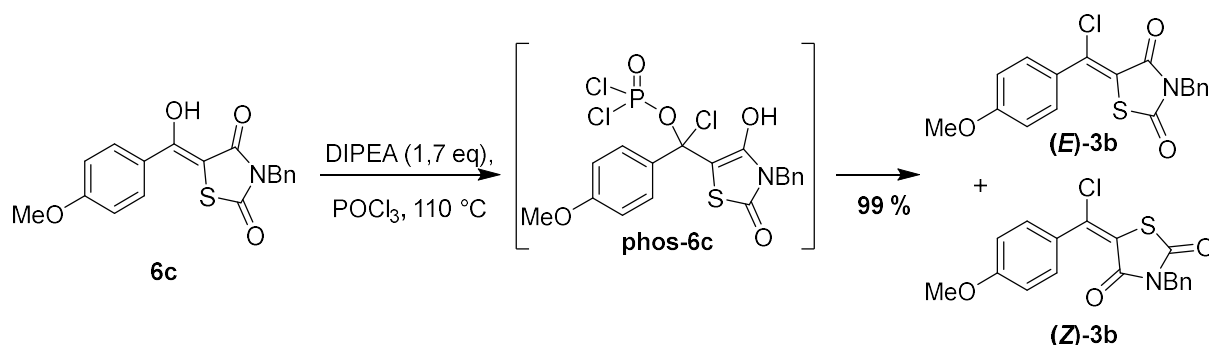


Schéma 34 : Synthèse de **3b** à partir de **6c** en présence de POCl_3 .

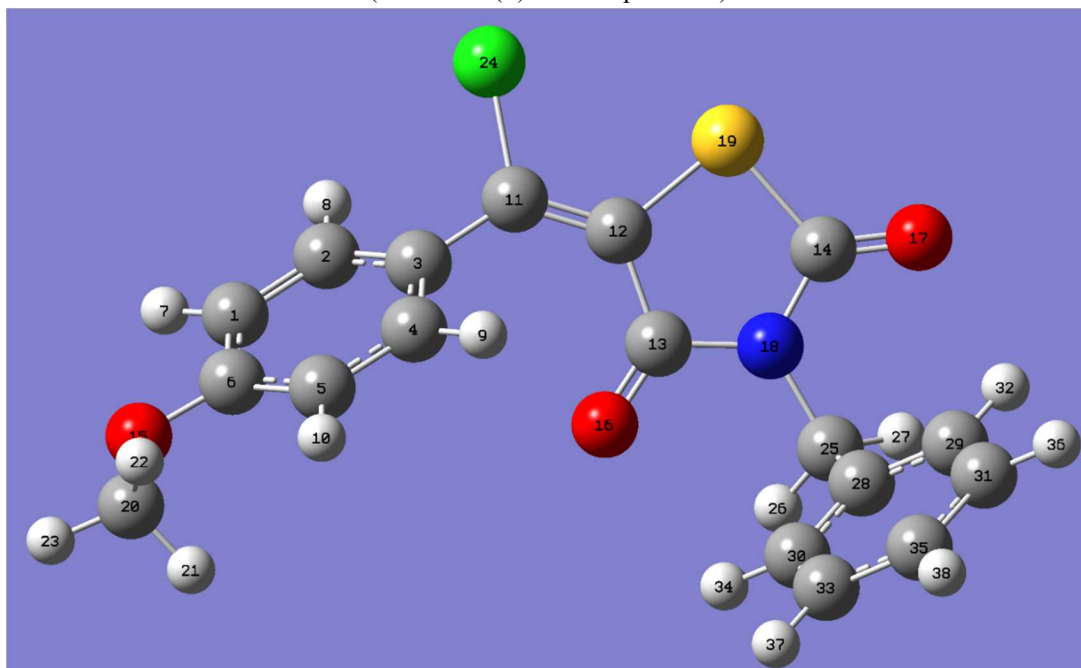
Nous pouvons poser l'hypothèse que contrairement à **6c**, dans lequel la présence d'une LH intramoléculaire entre le motif hydroxyle et le carbonyle en position 4 de la TZD stabilise la forme *E* de la molécule, son absence dans l'intermédiaire phosphorylé **phos-6c** permet la formation des deux isomères de la double liaison. Nous pouvons cependant constater dans **phos-6c** la présence d'un donneur de LH, sur l'hétérocycle TZD et d'un accepteur, sur la position 6 du noyau BTZD. Les doublets non liants de l'oxygène lié au phosphore étant délocalisés par mésomérie dans le motif dichlorophosphoryle, cette LH est nettement moins stabilisante que celle présente dans **6c**. Elle semble néanmoins induire la formation d'un produit majoritaire après élimination du dichlorophosphoryle présent sur **phos-6c**. Cependant, du fait de l'absence d'atomes d'hydrogène sur la double liaison, l'attribution des isomères *E* et *Z* pour **3b** n'a pas pu être effectuée par RMN ^1H .

Suite à ces résultats d'activation assez décevants, une recherche bibliographique nous a permis de mettre en évidence un processus d'activation par POCl_3 dans lequel ce dernier est utilisé comme solvant.¹⁷¹ Bien que les substrats décrits dans cette publication soient très éloignés des nôtres, nous avons toutefois voulu mettre en place ce mode opératoire. Dans le cas de l'entrée 9 (Tableau 6), l'utilisation de POCl_3 comme solvant, toujours en présence d'un excès de DIPEA à 110 °C pendant 6 h a permis l'obtention du chloré **3b** avec un très bon rendement de 71 % après purification par colonne de chromatographie flash. L'augmentation de la quantité de

POCl₃, (38,0 eq. contre 24,0 eq., entrée 10) a eu un effet négatif sur le rendement, qui diminué de plus de 10 points (60 % vs 71 %). Une augmentation supplémentaire de la quantité de POCl₃ (183,0 eq.) couplée à une augmentation du temps de réaction (18 h vs 6 h, entrée 11) n'a eu que très peu d'effet sur le rendement, qui est passé de 60 % à 63 %. Les conditions réactionnelles les plus favorables pour l'obtention de **3b** semblent ainsi être celles de l'entrée 9. Nous avons alors souhaité évaluer l'effet de la purification par chromatographie sur le rendement, en omettant cette étape (entrée 12). Ainsi, le chloré **3b** a cette fois été isolé à l'issue de simples lavages aqueux du mélange réactionnel, duquel la majorité du POCl₃ a été préalablement éliminée par distillation. Ces conditions ont permis d'obtenir **3b** avec un excellent rendement de 99 %, une excellente pureté calculée en RMN ¹H (> 98 %) et un ratio d'isomères égal à 63/37. Nous avons ensuite souhaité lever l'incertitude sur la stéréochimie des produits obtenus, en combinant des données RMN expérimentales (spectres ¹H et ¹³C mono- ou bidimensionnels) avec des calculs théoriques.

Pour cela, nous avons réalisé une modélisation des spectres RMN des deux isomères possibles en collaboration avec le professeur Gérald Monard de l'UMR 7019 LPCT de l'Université de Lorraine. Conformément aux procédures recommandées,¹⁷²⁻¹⁷⁵ le calcul a été effectué en deux temps à l'aide du logiciel Gaussian 09.¹⁷⁶ Un premier calcul permettant une optimisation de géométrie dans le vide a été réalisé par une méthode de la densité fonctionnelle (DFT) en utilisant une fonctionnelle B3LYP et une base 6-311G+(2d,p). Le calcul des constantes nucléaires isotropes a ensuite été réalisé par DFT avec une fonctionnelle mPW1PW91 en « *single point* », avec la même base, grâce à un modèle d'orbitales atomiques jauge-indépendantes (GIAO), ainsi qu'un modèle de solvant implicite SMD. Ce dernier vise à modéliser le chloroforme. Les constantes isotropes nucléaires obtenues ont ensuite été converties en déplacements chimiques (δ) par rapport au pic de chloroforme grâce aux données fournies par le site Cheshire,¹⁷⁷ compilant les travaux de Lodewyk.¹⁷⁵ Nous avons ainsi obtenu les déplacements chimiques théoriques des noyaux ¹H et ¹³C présents dans **3b**. Par la suite, les signaux expérimentaux ont été attribués à chaque position hydrogénée et carbonée présente dans **3b** lorsque cela a été possible. Le Tableau 7 illustre l'utilisation de ces données pour la détermination de la stéréochimie dans **3b**, avec uniquement l'utilisation des noyaux de carbone. L'intérêt d'utiliser le spectre RMN ¹³C plutôt que ¹H réside dans le fait que les déplacements chimiques dans ce dernier sont moins précis, en raison de la présence de massifs dans lesquels plusieurs noyaux sont mélangés, rendant son interprétation délicate. Au contraire, le spectre ¹³C est constitué dans l'extrême majorité des cas de simples signaux singulets très fins, rendant son interprétation bien plus aisée.

Tableau 7 : Comparaison entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux des isomères de **3b**.
(L'isomère (Z) est ici représenté.)



numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(E)-3b	(Z)-3b	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1,5	C	112,76	111,47	113,48	114,36
2,4	C	129,76	131,93	131,35	130,17
3	C	129,60	125,58	127,16	129,8
6	C	161,11	161,69	161,84	162,81
11	C	144,46	152,59	143,55	136,95
12	C	123,45	124,67	122,38	119,68
13	C	160,79	159,86	161,76	161,63
14	C	166,31	166,51	166,49	166,42
20	C	53,13	53,19	55,47	55,90
25	C	45,44	45,12	45,28	45,31
28	C	135,92	135,00	135,17	135,23
29,30	C	129,59	130,23	129,00	129,20
31,33	C	127,62	126,84	128,77	128,81
35	C	127,08	127,74	128,28	128,35

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

Pour ce jeu de données, 4 graphes obéissant à la formule suivante ont pu être obtenus (voir partie expérimentale) :

$$\text{déplacement chimique expérimental} = f(\text{déplacement chimique théorique})$$

Une régression linéaire a été effectuée pour chacune des représentations graphiques possibles. Les paramètres des droites de tendance (coefficient directeur, ordonnée à l'origine et coefficient de corrélation linéaire R^2) sont décrits dans le Tableau 8. Nous pouvons remarquer d'excellentes corrélations linéaires entre le spectre théorique (**E**)-**3b** et chacun des deux isomères observés expérimentalement, tandis que ceux mesurés avec (**Z**)-**3b** sont moindres. Afin de discriminer les différences de corrélations significatives des non-significatives, nous appliquons arbitrairement un seuil de 0,01 en deçà duquel les différences entre les R^2 sont jugées comme étant non-significatives.

Dans le cas des courbes tracées à partir du spectre théorique de (**Z**)-**3b**, la différence entre ces R^2 ($\Delta = 1,2 \cdot 10^{-2}$) nous permet de supposer que l'isomère majoritaire est de conformation (**Z**). Cependant, cette extrapolation n'est malheureusement pas possible avec les données obtenues à partir du spectre théorique de (**E**)-**3b** ($\Delta = 4,0 \cdot 10^{-3}$), pour lequel les deux coefficients sont non seulement semblables, mais également très bons. Ainsi, en raison du peu de différence statistique entre les régressions linéaires réalisées sur (**E**)-**3b**, ces données ne nous permettent pas de conclure quant à la stéréochimie des isomères majoritaire et minoritaire de **3b** obtenus à l'issue de l'étape de chloration.

Tableau 8 : Paramètres des régressions linéaires effectuées entre les spectres théoriques et expérimentaux.

$x \backslash y$	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(E)- 3b	$y = 0,9927x + 1,1199$ $R^2 = 0,9988$	$y = 0,9846x + 1,7469$ $R^2 = 0,9948$
(Z)- 3b	$y = 0,9774x + 2,6596$ $R^2 = 0,9939$	$y = 0,9654x + 3,7686$ $R^2 = 0,9819$

Nous pouvons néanmoins remarquer qu'une tendance se dégage des données présentées dans le Tableau 7 : pour un signal donné, la différence entre les déplacements chimiques théoriques du noyau présent dans les isomères **Z** et **E** semble être du même signe que celle entre les déplacements expérimentaux des isomères majoritaire et minoritaire. Le Tableau 9 regroupe ainsi ces différences, ainsi que le rapport de ces dernières. Nous avons appliqué pour cette méthode un seuil de tolérance de 0,10 ppm pour la différence entre les signaux, correspondant à la largeur maximale des signaux à leur base.

Selon cette méthode de détermination, l'isomère majoritaire semble être (**Z**)-**3b**, car le rapport entre $[\delta(\text{isomère } Z)_{\text{th}} - \delta(\text{isomère } E)_{\text{th}}]$ et $[\delta(\text{isomère } \textit{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{isomère } \textit{majoritaire})_{\text{exp}}]$ est globalement positif et montre donc que les tendances de différences de déplacement chimique entre les isomères théoriques sont identiques à celles observées expérimentalement. Ainsi, cette seconde méthode vient corroborer l'hypothèse selon laquelle (**Z**)-**3b** est le produit majoritaire de la chloration par POCl_3 .

Tableau 9 : Mise en évidence des tendances entre les différences de δ théoriques et expérimentaux.

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}$
		$\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}^b$	$\delta(\textit{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\textit{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1,5	C	-1,29	-0,88	0,68
2,4	C	2,175	1,18	0,54
3	C	-4,02	-2,64	0,66
6	C	0,58	-0,97	-1,67
11	C	8,13	6,60	0,81
12	C	1,22	2,70	2,21
13	C	-0,93	0,13	-0,14
14	C	0,20	0,00	0,00
20	C	0,00	-0,43	N.D. ^d
25	C	-0,32	0,00	0,00
28	C	-0,92	0,00	0,00
29,3	C	0,645	-0,20	-0,31
31,33	C	-0,78	0,00	0,00
35	C	0,66	0,00	0,00

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : N.D. = non-déterminé.

Pour conclure, malgré le manque de réactivité de **6c** vis-à-vis des électrophiles donneurs d'halogènes classiques, nous avons pu mettre en place un protocole permettant l'obtention efficace de **3b**, avec d'excellents rendements et puretés. La stéréochimie de ce composé a en outre été confirmée grâce à l'apport de la chimie théorique. Ce dérivé chloré a ensuite pu être

mis en jeu dans des réactions de couplage Pd-catalysés, comme les couplages de Suzuki et de Stille.

3.4. Mise en œuvre de couplages Pd-catalysés sur le chloré **3b**.

3.4.1. Fonctionnalisation du chlorovinyle **3b** par le couplage croisé de Suzuki.

3.4.1.1. Optimisation de la réaction.

La première réaction que nous avons mise en œuvre pour fonctionnaliser **3b** a été le couplage de Suzuki (Schéma 35). Ce couplage, initialement décrit par Suzuki et Miyaura en 1979 permet la création d'une liaison C-C à partir d'un composé hybridé sp^2 portant un nucléofuge (halogène ou triflate) et d'un partenaire boré (acide/ester boronique, trifluoroborate, boronates *N*-coordinés, etc.)¹⁷⁸ en présence d'une base et d'une quantité catalytique de palladium.^{179,180} L'intérêt de ce couplage est la douceur des conditions employées, sa haute tolérance fonctionnelle, la faible toxicité des dérivés de bore et la grande diversité de dérivés boroniques disponibles commercialement. Tous ces atouts en font un outil de synthèse très intéressant, notamment pour l'industrie pharmaceutique.¹⁵² Ce couplage nous a ainsi semblé être le moyen idéal pour étudier la fonctionnalisation de **3b**.

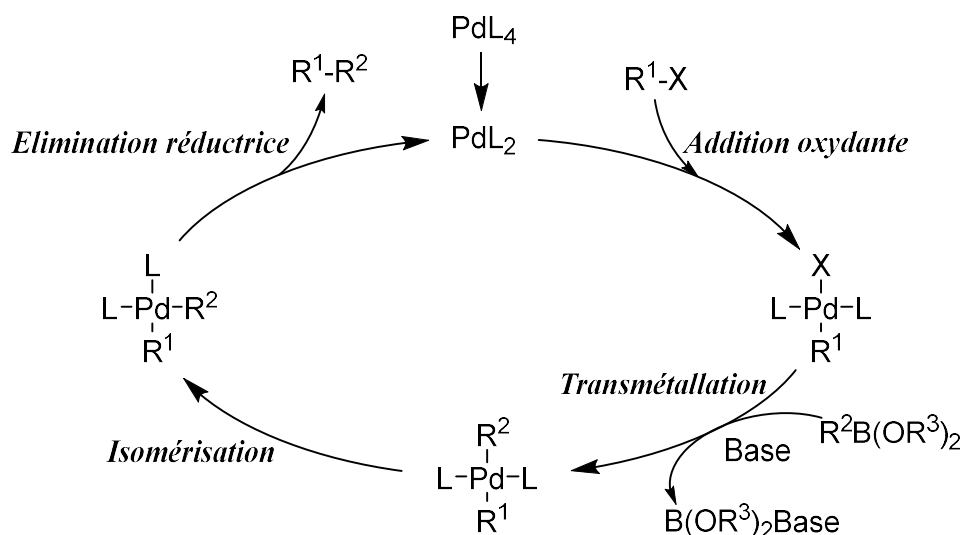
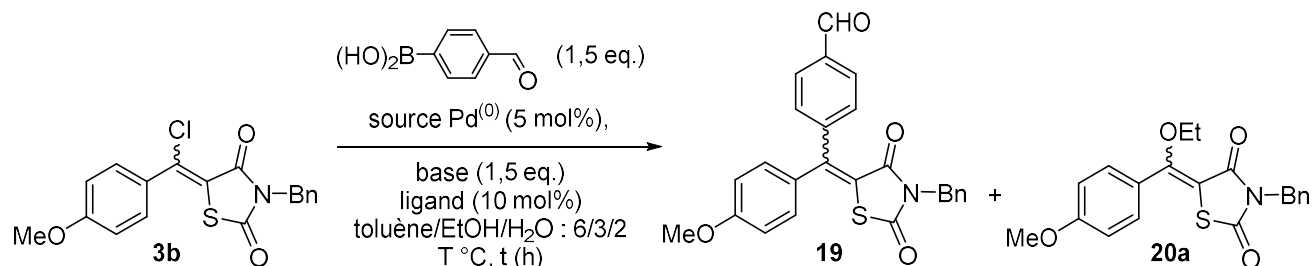


Schéma 35 : Mécanisme de la réaction de Suzuki entre R^1-X et $R^2B(OR^3)_2$.¹⁵⁹

Nous avons réalisé un travail important de mise au point des conditions du couplage visé à partir du dérivé vinyl chloré **3b** comme substrat (mélange de stéréoisomères) et de l'acide 4-formylbenzèneboronique comme modèle qui laisse envisager une fonctionnalisation

ultérieure. La réaction est menée dans un mélange ternaire toluène/éthanol/eau 6:3:2 (v/v). Ce mélange de solvants est assez courant dans les réactions de Suzuki, bien qu'il existe sous différentes compositions.¹⁸¹⁻¹⁸⁴ Celle que nous avons choisie permet la solubilisation totale des différents réactifs, en particulier du chloré **3b**, très peu soluble dans l'éthanol. La réaction a été menée en présence d'une source de Pd(0) comme catalyseur et d'une base. Les résultats les plus significatifs sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Optimisation des conditions de couplage de Suzuki entre **3b** et l'acide 4-formylboronique.

Entrée	Source Pd ⁽⁰⁾	Base (1,5 eq.)	Ligand	T (°C)	t (h)	Aires relatives (%, GC-IE) ^a	
						19	20a
1	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃ ^b	-	50	18	33	0
2	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃ ^{b,c}	-	50	18	39	0
3	Pd(PPh ₃) ₄	CsCO ₃ ^b	-	50	18	31	0
4	Pd(PPh ₃) ₄	KF ^b	-	50	18	30	0
5	PdXPhos G2	Na ₂ CO ₃ ^b	-	50	18	27	17
6	Pd(dppf)Cl ₂	Na ₂ CO ₃ ^b	-	50	18	92	5
7 ^d	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃ ^b	-	50	18	0	0
8	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃ ^b	PPh ₃	50	18	9	0
9	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃ ^b	XPhos	50	18	10	0
10	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃ ^b	-	110	18	67	33
11	Pd(dppf)Cl₂	Na ₂ CO ₃ ^b	-	110	3^e	96	0

^a : La valeur des aires relatives a été calculée en divisant la valeur de l'aire du pic d'intérêt par la somme des valeurs des aires de chaque pic correspondant à un BTZD, ^b : solution aqueuse à 1 M, ^c : 3,0 eq. de base utilisés, ^d : solvant de réaction : DMF/H₂O, ^e : temps après conversion complète de **3b**.

De façon expérimentale, la présence de nombreuses espèces dans le milieu réactionnel (catalyseur, ligand, substrats, produits, sous-produits) rend complexe un suivi de réaction par simple chromatographie sur couche mince ou par RMN ¹H. Ainsi pour mesurer l'évolution de la composition du mélange réactionnel de couplage et évaluer l'efficacité des différentes

conditions employées, nous avons choisi la CPG-SM. Cette méthode a l'avantage de séparer chaque produit volatil présent dans le mélange réactionnel et permet également une attribution plus aisée et non ambiguë de chaque pic du chromatogramme à une molécule, grâce à l'acquisition d'un spectre de masse réalisé par une ionisation par impact électronique (IE). Cependant, en raison de la différence du rendement d'ionisation des différents composés, nous avons dû utiliser les aires relatives de chaque espèce, au lieu des quantités de matière réelles, pouvant être calculées grâce à une courbe de calibration. Cette dernière n'est cependant pas réalisable car **3b** s'isomérisse spontanément lors de la CPG. Un autre point nous empêchant de réaliser une courbe de calibration est qu'il n'est pas acquis que les deux isomères de **3b** aient les mêmes cinétiques de réaction.

Pour le premier essai, c'est le tétrakis(triphénylphosphine)palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 5 mol %) qui a été choisi comme catalyseur et le carbonate de sodium Na_2CO_3 (1,5 eq.) comme base, dans un milieu réactionnel chauffé à 50 °C pendant 18 h. Dans ces conditions, le produit attendu **19** a été obtenu avec une aire relative en CPG-SM de 33 % (Tableau 10, entrée 1). Le doublement du nombre d'équivalents de base (entrée 2) n'a que très légèrement augmenté l'aire mesurée pour **19** (39 vs 33 %), tandis que la variation de la nature de la base (Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou KF) n'a eu que très peu d'impact sur l'aire relative de **19** (respectivement 33, 31 et 30 %) (entrées 1, 3 et 4). La variation de la nature du catalyseur a également été évaluée et a eu des effets plus marqués. L'utilisation du PdXPhos G2 (Figure 43) a très légèrement modifié l'aire relative de **19** par rapport aux expériences précédentes. De façon surprenante, l'aldéhyde **19** n'est pas le seul produit de réaction, mais est accompagné du composé **20a**, identifié comme le produit de l'addition de l'éthanol, co-solvant de réaction, sur la position 6 de la BTZD **3b** (entrée 5).

Le remplacement de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ par $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (Figure 43) s'est traduit par une très nette augmentation de la formation de **19** (Tableau 10, entrée 6), qui a atteint 92 % de l'aire totale pour les BTZD. Cela peut s'expliquer par la nature bidentate du ligand dppf (Figure 43) qui fixe la géométrie de l'angle P-Pd-P à 99,07° d'après Hayashi *et al.*,¹⁸⁵ contraignant fortement la géométrie autour du palladium. Cela entraîne alors une compression stérique, encombrant fortement le palladium, et favorise l'étape d'élimination réductrice, dernière réaction unitaire du mécanisme du couplage de Suzuki (Schéma 35).

L'effet d'un changement de solvant a également eu des répercussions sur la réaction. Le remplacement d'un mélange de solvants ternaire (toluène/EtOH/H₂O 6:3:2 v/v) par un mélange binaire DMF/H₂O (Tableau 10, entrée 7) n'a permis d'observer aucune conversion de **3b**, qui a été récupéré inchangé en fin de réaction.

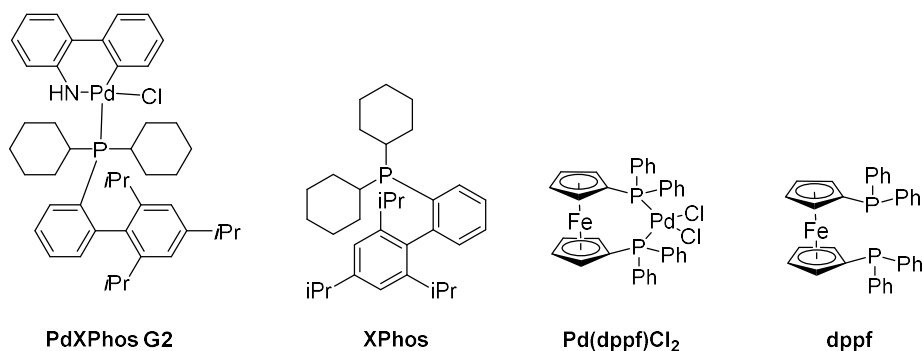
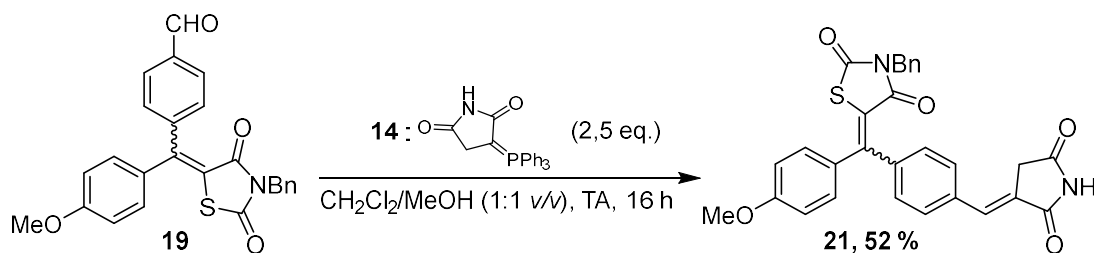


Figure 43 : Ligands et catalyseurs utilisés dans l'optimisation du couplage de Suzuki.

Pour compléter cette étude, 10 mol % de ligand ont été ajoutés au milieu décrit dans l'entrée 1. De façon inattendue, les aires GC-IE de **19** ont diminué de manière importante par rapport à ce qui a été observé dans les conditions décrites dans l'entrée 1, que ce soit par l'utilisation de triphénylphosphine (PPh₃, entrée 8) ou de XPhos (entrée 9). Ce dernier est un ligand très riche et encombré, ces propriétés favorisant à la fois les étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice.

L'influence de l'augmentation de la température de réaction sur la formation de **19** a également été évaluée. Si l'augmentation de la température à 110 °C (entrée 10) a conduit à une l'aire relative plus importante pour **19** (67 vs 33 % pour l'entrée 1), il faut cependant noter que celle-ci s'accompagne de la formation parasite du sous-produit **20a**, en quantité non négligeable (aire relative de 33 %). C'est en maintenant la température à 110 °C, mais en remplaçant le précatalyseur par Pd(dppf)Cl₂, que nous avons pu observer une conversion totale de **3b** après seulement 3 h de réaction, avec la formation exclusive de **19** (entrée 11). Selon ces conditions optimisées, le produit de couplage **19** a été isolé, après de simples traitements aqueux avec un excellent rendement de 96 % (entrée 11 du Tableau 10). Les spectres RMN ¹H, ¹³C et de masse à haute résolution ne présentant que de faibles impuretés résiduelles, nous avons considéré la pureté de ce produit suffisante. Pour montrer le potentiel en synthèse de **19**, nous avons décidé de le mettre en jeu dans une réaction d'oléfination en le faisant réagir avec l'ylure de triphénylphosphonium **14** (2,5 eq.) dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH 1/1 (v/v) à TA pendant 16 h. Le dérivé attendu polyfonctionnel **21** a alors été obtenu avec un rendement isolé par chromatographie tout à fait intéressant de 52 % (Schéma 36).

La suite de notre travail a consisté en une extension des conditions mises au point avec différents acides ou esters boroniques.

Schéma 36 : Post-fonctionnalisation de **19** par une réaction d'oléfination de Wittig.

3.4.1.2. Extension des conditions avec différents dérivés borés.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, afin d'évaluer l'efficacité des conditions optimisées, nous avons engagé **3b** en présence d'acides ou d'esters boroniques diversement substitués, en série aryle, hétéroaryle et vinylique. Les résultats les plus significatifs sont rassemblés dans le Tableau 11. Comme nous l'avons vu, la réaction de Suzuki peut donner lieu à la formation d'isomères *E* et *Z*. L'identification de chaque isomère a donc été réalisée grâce à l'approche duale expérimentale / théorique que nous avons présentée dans la partie 3.3. de ce chapitre pour le chloré **3b**.

L'entrée 1 du Tableau 11 rappelle les conditions optimisées, en présence de l'acide 4-formylbenzèneboronique et d'éthanol comme co-solvant, qui ont conduit au dérivé **19** avec un excellent rendement isolé de 96 % et un ratio d'isomères *Z/E* quasiment inchangé comparé à celui du substrat **3b**.^j Il faut néanmoins noter qu'entre **3b** et **19**, la priorité des substituants sur la position 6 est inversée d'après les règles CIP. En effet, concernant **3b**, l'atome de chlore porté par ce carbone est prioritaire par rapport au groupement 4-méthoxyphényle. Au contraire, lorsque cet halogène est remplacé par un groupement 4-formylphényle comme dans **19**, ce dernier devient moins prioritaire que le 4-méthoxyphényle. Ainsi, alors que dans (*Z*)-**3b**, un groupement C=O de la TZD est orienté vers le cycle 4-méthoxyphényle, dans (*Z*)-**19**, c'est l'atome de soufre de la TZD qui est orienté vers cet aromatique. Nous avons alors une inversion de géométrie autour de la double liaison entre (*Z*)-**32** et (*Z*)-**19**.

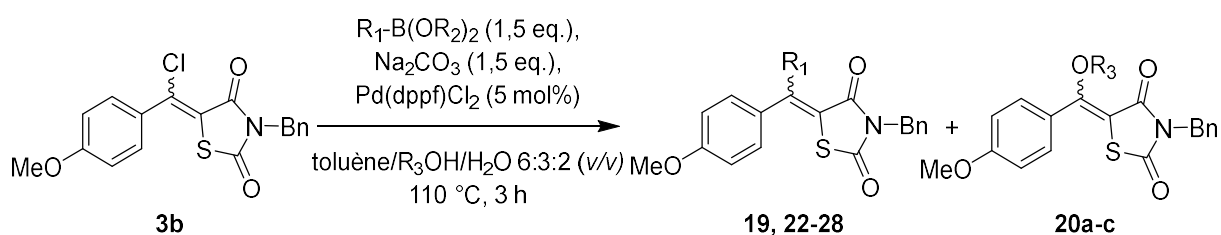
Le remplacement de l'acide 4-formylbenzèneboronique par l'acide benzèneboronique (entrée 2) a conduit à un rendement estimé en RMN ¹H pour **22** légèrement plus faible (90 % vs 96 %), avec un rapport *Z/E* légèrement plus favorable à l'isomère que nous avons identifié comme étant de configuration *Z*.^j Dans ces conditions, la formation de 10 % de produit d'addition **20a**

^j Les données concernant la stéréochimie de la double liaison sont toutes obtenues par la même méthode que pour **3b** et sont exposées dans les Annexes.

a été détectée par RMN ^1H . Nous nous référons ici aux rendements RMN, qui sont plus fidèles à la réalité que les rendements isolés, du fait d'une dégradation partielle du produit lorsqu'il est chromatographié. En effet, nous avons constaté qu'après purification par colonne de chromatographie sur silice, le rendement isolé est de 76 % pour **22**. L'utilisation d'un étalon interne comme la duroquinone est d'ailleurs une des méthodes recommandées par l'ACS pour la quantification d'impuretés dans un échantillon analytique.¹⁸⁶ Nous avons ainsi dérivé cette méthode pour évaluer les rendements par RMN directement à partir du brut réactionnel. La mise en jeu d'un acide boronique porteur d'un groupement aryle enrichi en électrons (entrée 3) s'est traduit par une nette diminution du rendement en produit de couplage (76 vs 96 %, entrée 3 vs 1), allant de concert avec la formation de 24 % du composé **20a**. Des résultats plus disparates ont été obtenus avec des acides boroniques hétérocycliques comme partenaires de couplage (entrées 4 à 10). En effet, il apparaît que dans le cas des motifs porteurs de noyaux π -enrichis, comme les thiophènes (entrées 4 et 5), les produits de coupage attendus **24-25** sont obtenus avec des rendements RMN moyens (38 et 42 % respectivement) c'est alors la réaction parasite de formation de **20a** qui est alors largement majoritaire (74 et 58 % respectivement). Nous avons en outre remarqué que suivant l'enrichissement électronique, une variation du ratio *E/Z* du produit obtenu est observée. En effet, pour l'utilisation de l'acide 2-(5-formylthiophenyl)boronique, (entrée 4), l'isomère (*E*)-**24** est nettement majoritaire, tandis que la réaction mettant en jeu l'acide thiophèn-3-ylboronique a montré une quasi égalité entre les abondances des deux isomères (entrée 5).[†] Le couplage réalisé en présence de ce dérivé boré a en effet mené à un mélange quasi-équimolaire des stéréoisomères (**24** : *E/Z* = 63/37 vs **25** : *E/Z* = 53/47). L'utilisation de l'acide 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)indole)boronique a été plus délicate (entrées 6-8). En présence d'éthanol comme co-solvant (entrée 6) aucune trace du produit désiré **26** n'a pu être observée, la conversion du substrat **3b** étant totale et a conduit exclusivement au produit parasite **20a**. Cela nous a laissé supposer que EtOH est beaucoup plus réactif que l'acide indolylboronique engagé dans ces conditions. Afin de limiter l'addition de l'alcool co-solvant de réaction sur le substrat vinylchloré **3b**, nous avons remis en jeu ce même acide boronique en remplaçant l'éthanol par l'*isopropanol* (*i*-PrOH), alcool secondaire moins nucléophile (entrée 7). Dans de telles conditions, nous avons réussi à détecter le produit de couplage attendu **26** mais avec un rendement estimé par RMN ^1H très faible de 10 %. Une fois encore, c'est le produit parasite **20b** qui a été formé de façon majoritaire (90 % estimé par RMN ^1H , entrée 7). Pour suivre notre hypothèse et diminuer encore la nucléophilie de l'alcool utilisé comme co-solvant, c'est ensuite par *t*-BuOH, alcool tertiaire encombré et peu nucléophile, que nous avons remplacé EtOH (entrée 8). Ce choix s'est avéré efficace puisque le produit de couplage **26** a pu

être obtenu de façon exclusive (aucune trace du produit d'addition **20c** de *t*-BuOH sur **3b** n'a été identifiée) avec un rendement estimé par ^1H RMN nettement augmenté de 61 % (rendement isolé de 54 %) et un rapport *E/Z* de 70/30.^j Le reste du substrat engagé dans cette réaction a mené à la formation de sous-produits que nous n'avons pas identifiés. Nous pouvons également noter que bien que les produits **20a-c** soient obtenus avec des ratios *E/Z* variables, nous avons uniquement étudié le rendement d'obtention du mélange de ces isomères.

Tableau 11 : Extension des conditions de couplage de Suzuki optimisées.



Entrée ^a	R ₁	R ₂	R ₃ OH	Rendement ^b (isolé) %		
				Produit	Rapport <i>E/Z</i>	20a-c
1		H	EtOH	19 , 96 (96)	37/63	0
2		H	EtOH	22 , 90 (76)	26/74	10 (20a)
3		H	EtOH	23 , 76 (49)	^c	24 (20a)
4		H	EtOH	24 , 38 (26)	63/37	62 (20a)
5		H	EtOH	25 , 42 (29)	53/47	58 (20a)
6		H	EtOH	26 , 0 (0)	^d	100 (20a)
7		H	<i>i</i> -PrOH	26 , 10 (0)	73/27	90 (20b)
8		H	<i>t</i> -BuOH	26 , 61 (54)	70/30	0 (20c)
9		H	EtOH	27 , 65 (61)	81/19	35 (20a)
10		H	<i>i</i> -PrOH	27 , 91 (85)	73/27	0 (20b)
11		Bpin ^e	EtOH	28 , 75 (66)	0/100	0 (20a)
12		Bpin ^e	<i>t</i> -BuOH	28 , 90 (71)	0/100	0 (20c)

^a: Ratio des stéréoisomères *E/Z* de **3b** : 37/63, ^b: rendement estimé par RMN ^1H en présence de duroquinone (étalon interne), ^c: pas de stéréochimie autour de la double liaison, ^d: pas de produit obtenu, ^e: BPIn = pinacolboronyl.

La suite de ce travail d'extension de ces conditions de couplage a été consacrée à la mise en jeu d'un acide boronique à noyau hétérocyclique π -appauvri, avec l'acide (2-fluoropyridin-3-yl)boronique comme modèle (entrées 9 et 10). Dans les conditions initiales (EtOH comme co-solvant), le produit de couplage désiré **27** a été obtenu avec un bon RMN de 65 % mais toujours en présence d'une part non négligeable de **20a** (35 % calculé par RMN ^1H , entrée 9). En revanche, en remplaçant l'éthanol par l'*isopropanol*, nous avons obtenu, comme unique produit de réaction, le composé **27** portant le motif 2-fluoropyridin-3-yle avec un excellent rendement estimé par RMN ^1H de 91 % (85 % isolé). Nous pouvons remarquer que, une fois encore, cette réaction s'est révélée (*E*)-sélective dans les deux cas (entrée 9 : *E/Z* = 81/19, entrée 10 : *E/Z* = 73/27).^j Enfin, dans un dernier exemple, nous avons mis en œuvre un ester boronique vinylique, **29**, qui a été synthétisé selon la séquence réactionnelle décrite par Lercher *et al.*¹⁸⁷ (Schéma 37), à partir de la *N*-Boc-propargylamine, d'un excès de pinacolborane (1,5 eq.) ainsi qu'une quantité catalytique de réactif de Schwartz (chlorohydrure de zircononocène, 10 mol %) et de Et_3N (10 mol %).¹⁸⁸ Après 18 h à 65 °C, l'ester boronique a été isolé avec un rendement moyen de 46 % sous forme du seul isomère (*E*)-**29**. La stéréochimie de la double liaison de (*E*)-**29** a été vérifiée simplement par l'acquisition d'un spectre RMN ^1H , pour lequel nous avons pu constater un couplage scalaire entre les hydrogènes vinyliques de 18,0 Hz, cohérent avec la nature *E* de l'insaturation.

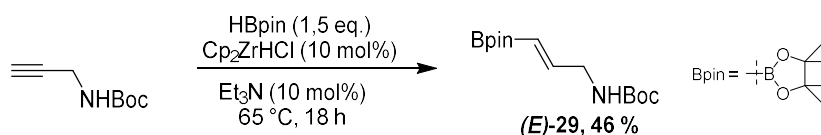


Schéma 37 : Formation de l'ester de pinacolborane (*E*)-**29**.

Cet ester boronique a ensuite été mis en jeu dans les conditions de couplage de Suzuki (entrées 11 et 12). Dans les deux cas, un très bon rendement de formation de (*Z*)-**28** a été obtenu,^j avec une fois encore une influence marquée de l'alcool utilisé comme co-solvant sur le rendement (75 et 90 % estimés par RMN ^1H , respectivement). Nous n'avons néanmoins pas constaté la formation de produit d'addition de l'alcool co-solvant de réaction, mais la formation d'un mélange de produits de dégradation. En outre, aucune isomérisation de la double liaison du motif allylamine n'a été observée à l'issue du couplage. Un autre point très intéressant est qu'un unique isomère a été formé à l'issue de la réaction, mettant en évidence une différence mécanistique pour la formation de l'oléfine (*Z*)-**28** par rapport aux (hétéro)aromatiques **19,22-27**. Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle cette différence de réactivité est uniquement liée à la nature du système insaturé exocyclique. En effet, Canovese *et al.* ont déjà décrit qu'en

présence de Pd⁰, le maléate de diméthyle est isomérisé en fumarate de diméthyle par l'action d'un complexe de Pd, *via* la formation d'un oxapalladocycle à 5 chaînons (Schéma 38).^{189,190}

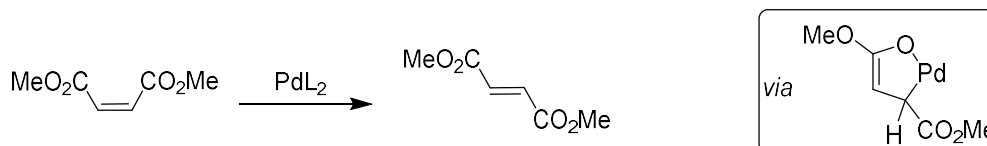


Schéma 38 : Isomérisation du maléate de diméthyle en fumarate par un complexe de Pd (Canovese).^{189,190}

Compte-tenu de ces résultats, nous avons proposé un mécanisme expliquant la formation exclusive de l'isomère **(Z)-28**. L'obtention de cet isomère est liée au fait que les doublets non-liants du carbonyle présent sur la TZD sont plus disponibles que ceux du soufre, qui sont engagés dans une mésomérie avec l'autre C=O adjacent. Ce mécanisme suggère une étape de coordination du palladium sur l'insaturation, générée au cours du couplage de Suzuki (Schéma 39) de l'espèce **28**, suivie d'une étape d'addition nucléophile oxydante pour conduire aux palladocycles à 6 ou 7 chaînons, à partir de **(E)-28** ou **(Z)-28**, respectivement. Ces derniers, en équilibre fortement déplacé vers l'oxapalladocycle subiraient une élimination du palladium, formant le produit **(Z)-28**.

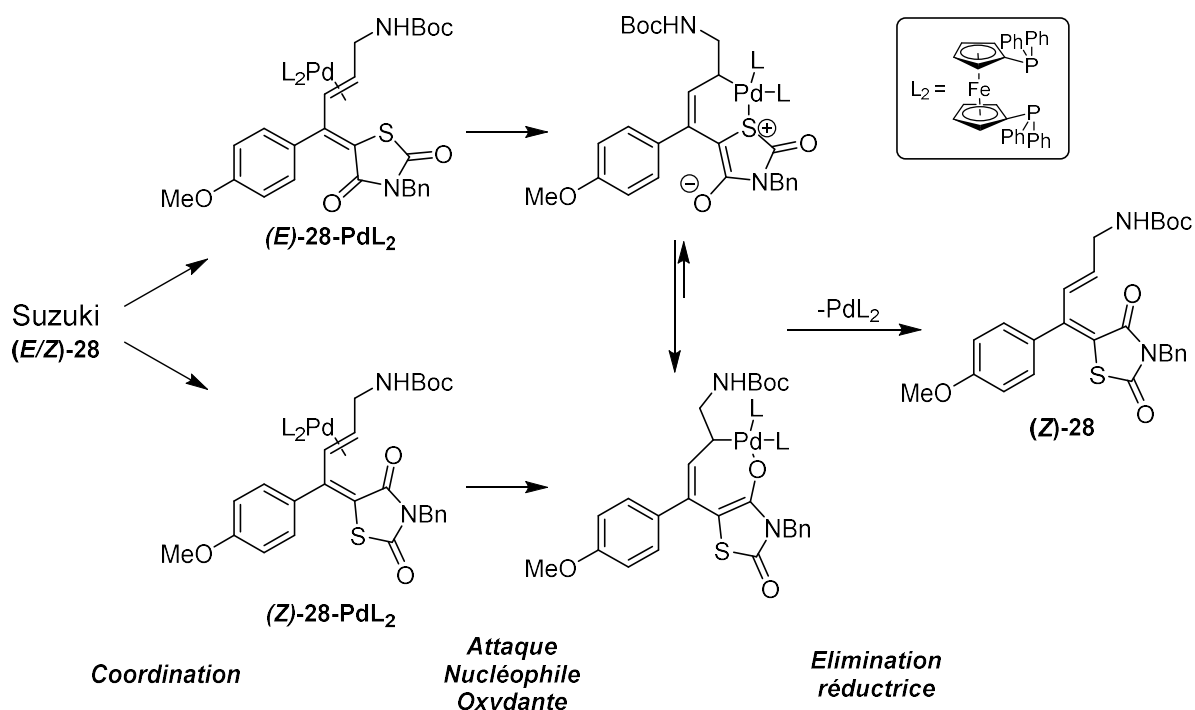


Schéma 39 : Mécanisme présumé de formation de **(Z)-28**.

Afin de conforter cette hypothèse, nous avons modélisé les déplacements chimiques de chaque hydrogène de **(Z)-28**, par la même méthode que celle exposée dans la partie 3.4. de ce manuscrit.^j Dans le cas précis de cet insaturé, le spectre RMN ¹H a eu une importance cruciale :

ces calculs ont permis de mettre en évidence un déblindage très important de 8,13 ppm pour l'hydrogène numéroté 16 par le logiciel Gaussview (Figure 44). En comparaison, l'atome d'hydrogène numéroté 41 (toujours par le logiciel Gaussview) montre un déplacement chimique plus classique pour un système vinylique, de 5,39 ppm. Ce constat théorique a été validé expérimentalement, puisque ces atomes d'hydrogène 16 et 41 résonnent respectivement à 8,09 et 5,68 ppm en RMN ^1H à 400 MHz dans CDCl_3 comme solvant. La fréquence de résonance de H16, bien supérieure à celle de H41, (Figure 44) peut être expliquée par le fait qu'il se trouve dans le cône d'anisotropie de l'un des deux carbonyles de la TZD, déblindant alors fortement ce signal.

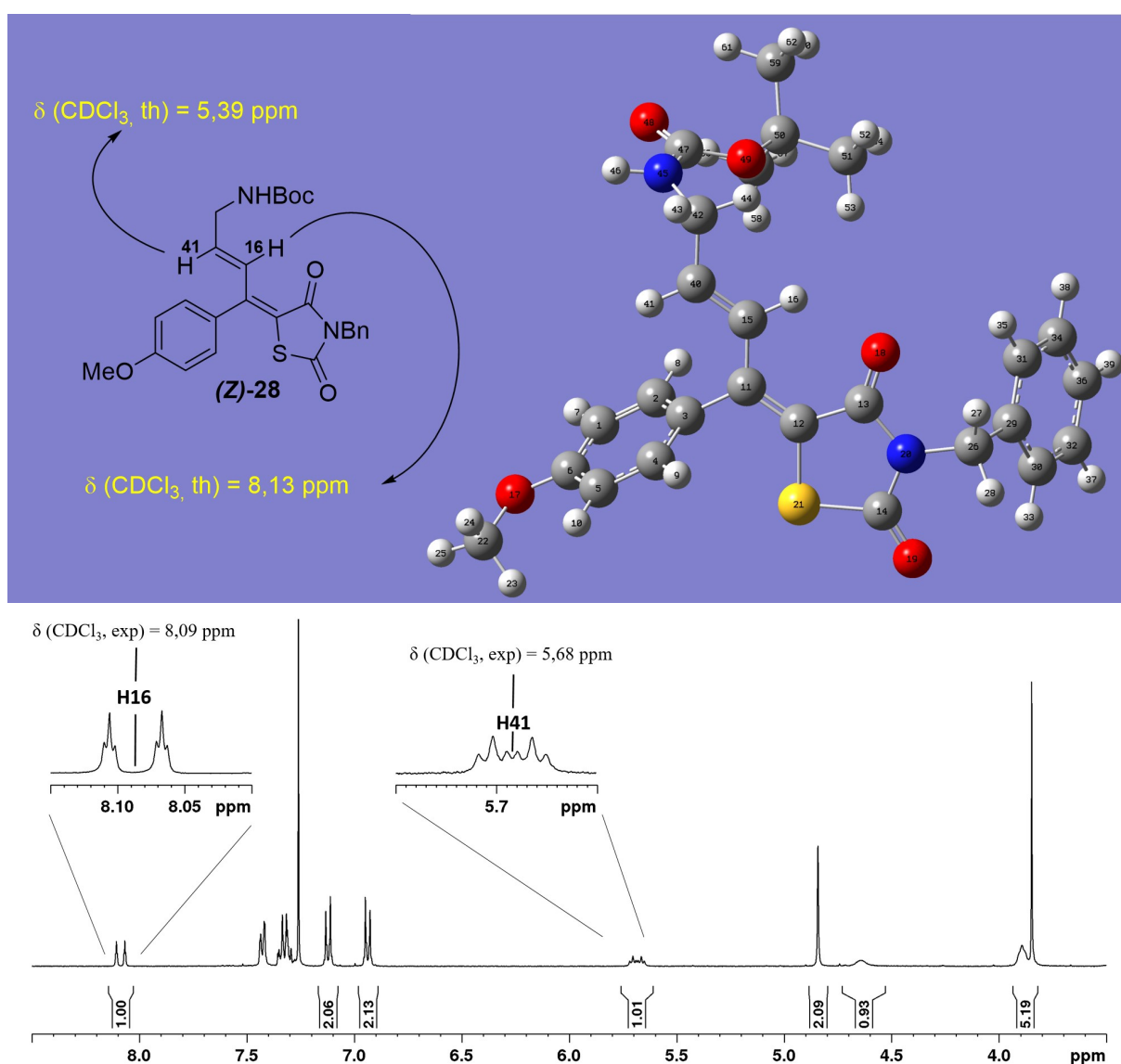


Figure 44 : Structure optimisée, spectre RMN ^1H de (Z)-28 et déplacements chimiques théoriques des atomes d'hydrogène vinyliques 16 et 41 dans CDCl_3 . Numérotation imposée par Gaussian.

En comparaison, lorsque le spectre ^1H de l'isomère *E* est modélisé, le déplacement chimique de H16 est beaucoup plus faible (6,15 ppm), ce qui est un déplacement chimique plus habituel

pour un atome d'hydrogène vinylique. Le spectre RMN expérimental nous permet également de confirmer qu'il n'y a pas eu d'isomérisation de la double liaison introduite par la réaction de couplage. En effet, les signaux des H16 et 41, résonnant respectivement à 8,09 et 5,68 ppm présentent une grande constante de couplage scalaire de 15,6 Hz ($J_{H16-H41}$) permettant de conclure quant à la nature *E* de la double liaison.

Concernant les rendements exposés dans cette étude d'extension du couplage de Suzuki, nous avons observé une forte variation entre les rendements estimés par ^1H RMN et ceux isolés (entrées 2, 4, 5, 7 et 12, Tableau 11), due à la sensibilité des produits formés lors des purifications sur gel de silice. En effet, nous observons jusqu'à 50 % de dégradation lorsque de la silice classique ou une alumine neutre est utilisée, c'est pourquoi nous avons finalement réalisé toutes nos purifications en phase inverse, avec une silice greffée avec des chaînes octadécyle et endcappée (C_{18}). Les rendements isolés sont alors les rendements obtenus par purification sur cette silice en phase inverse (Tableau 11).

Pour conclure sur ces réactions, nous avons optimisé le couplage croisé de Suzuki réalisé à partir du chlorovinyle **3b** et synthétisé une gamme variée de produits de couplage à noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques, π -déficitaires ou excédentaires, ainsi qu'un alcène fonctionnalisé. L'utilisation d'un chlorovinyle, habituellement peu réactif n'a ici pas posé de problème, puisque de très bons rendements RMN ^1H de couplage ont été obtenus (26-96 %, 8 exemples). La préparation du diène **28** en particulier, a mené contre toute attente à l'obtention d'un unique produit, de conformation *Z* sur la double liaison adjacente à la TZD. Cette *Z*-spécificité trahit peut-être un mécanisme de formation différent de celui des (hétéro)aryles. Ici encore, l'apport de la modélisation théorique des spectres RMN de nos différents composés a permis de confirmer la stéréochimie de la double liaison exocyclique à la TZD.

3.4.2. Fonctionnalisation du chlorovinyle **3b** par le couplage croisé de Stille.

3.4.2.1. Optimisation de la réaction.

De manière similaire au couplage de Suzuki, le couplage de Stille met en jeu un dérivé halogéné ou triflé hybridé sp^2 . L'ajout au milieu réactionnel d'un catalyseur palladé et d'un organostannane permet la formation d'une liaison carbone-carbone. Contrairement à la réaction de Suzuki, cette séquence de Stille ne nécessite pas l'ajout d'une base dans le milieu ce qui augmente considérablement sa tolérance fonctionnelle (Schéma 40). Un point négatif pour cette

dernière est néanmoins l'utilisation de dérivés stannylés de toxicité avérée et qui implique des purifications fastidieuses pour l'élimination de toute trace de ce métal.

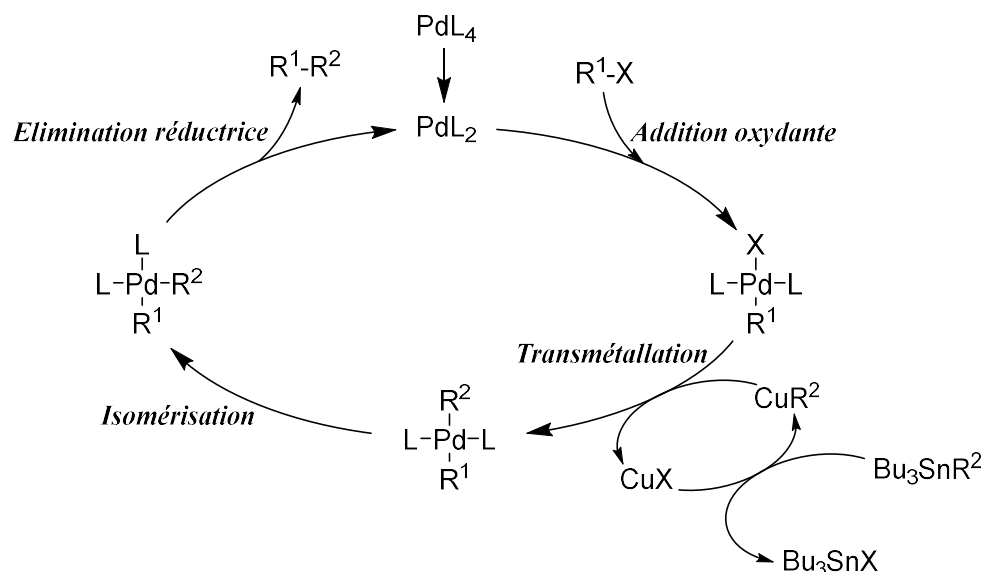


Schéma 40 : Cycle catalytique de la réaction de Stille en présence de sel de cuivre (I).¹⁹¹

Nous avons réalisé une optimisation des conditions du couplage de Stille avec le (tri-*n*-butyl)vinylstannane (1,1 eq.) comme substrat modèle, en présence de Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), de CuI catalytique (5 mol %) et d'une phosphine tertiaire (10 mol %), dans le DMF pendant 16 h. L'utilisation de CuI facilite l'étape de transmétallation en passant de l'organostannane vers l'organocuvrique correspondant (Schéma 40), plus réactif, tandis que les phosphines riches en électrons et encombrées telles que la tri(cyclohexyl)phosphine (PCy₃, Figure 45) ou la (2-biphényl)di-*tert*-butylphosphine (JohnPhos, Figure 45) favorisent l'étape d'élimination réductrice par décompression stérique autour du centre métallique.¹⁹²

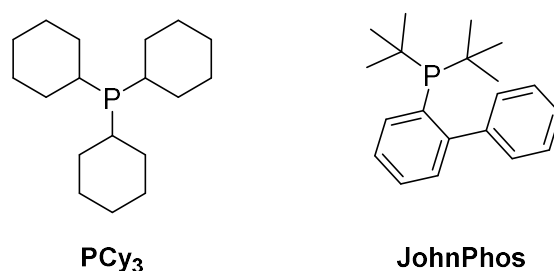


Figure 45 : Les deux ligands utilisés pour optimiser la réaction de Stille.

Ainsi, le travail d'optimisation a été réalisé à la fois sur le choix du ligand et sur la variation de la température. Les résultats les plus significatifs sont regroupés dans le Tableau 12.

Dans le premier essai, nous avons choisi PCy₃ (10 mol %) comme ligand et nous avons maintenu la température à l'ambiante. Nous avons alors observé la formation du produit vinylique attendu **30** avec un rendement relatif estimé par ¹H RMN très moyen de 32 %

(rendement isolé de 19 %, entrée 1). Comme dans le cas de la formation de **28**, un unique isomère a été obtenu, ce qui nous pousse à considérer que le mécanisme d'isomérisation des dérivés alcényles lors de ce couplage est similaire à celui mis en jeu dans la réaction de Suzuki. La conformation *Z* de la double liaison de **30** a été vérifiée grâce à la modélisation du spectre RMN ^1H comme nous l'avons décrit dans le cas de l'allylamine protégée **28**.^j Par ailleurs, l'augmentation de la température de réaction jusqu'à 80 °C a permis une hausse d'environ 10 % du rendement estimé par RMN ^1H (41 vs 32 %, entrée 2 vs 1).

Tableau 12 : Optimisation des conditions de couplage de Stille sur **3b**.

Entrée	Ligand	T (°C)	Rendements (isolé), ^a %
1	PCy ₃	20	32 (19)
2	PCy ₃	80	41 (25)
3	JohnPhos ^b	80	51 (28)
4	JohnPhos ^b	100	90 (59)

^a : rendement estimés par RMN, ^b : JohnPhos = (2-biphényl)di-*tert*-butylphosphine

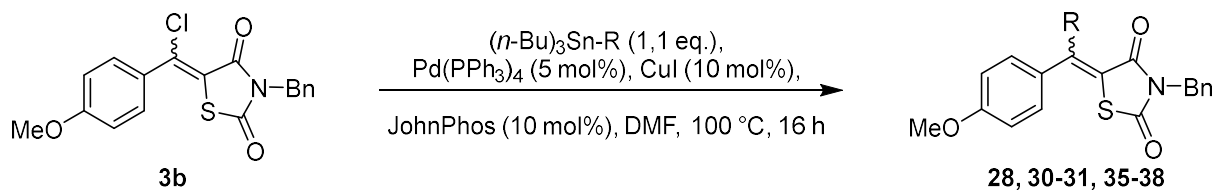
Le remplacement de PCy₃ par un ligand plus encombré comme le JohnPhos, à 80 °C, s'est également traduit par une augmentation du rendement estimé par RMN à 51 % lorsque la température du milieu est maintenue à 80°C et jusqu'à 90 % pour une température du milieu portée à 100 °C (entrées 3 et 4). Ainsi l'utilisation d'un ligand très enrichi en électrons et encombré et le chauffage du milieu à 100 °C nous ont permis de réussir cette séquence de couplage de Stille avec un rendement estimé par RMN tout à fait satisfaisant de 90 %. Les purifications ayant été réalisées par chromatographie flash sur silice en phase normale, nous avons observé que **30** est instable dans ces conditions, à l'instar des produits issus du couplage de Suzuki.

Cette optimisation de la réaction a ensuite été suivie de l'extension de ce couplage sur un panel de dérivés stannylés.

3.4.2.2. Extension des conditions avec différents dérivés stannylés.

Comme nous venons de l'évoquer, afin d'évaluer l'efficacité des conditions définies comme optimales, nous avons engagé **3b** en présence de différents dérivés stannylés (Tableau 13). Pour cela, nous avons choisi des stannylés aromatiques, hétéroaromatiques ou éthyléniques.

Tableau 13 : Extension des conditions de couplage de Stille optimisées à différents dérivés stannylés.



Entrée ^a	Produit	R	Rendement ^b (isolé), %	Rapport <i>E/Z</i>
1	30		90 (59)	0/100
2	31		2 (0) ^c	0/100 ^c
3	28		30 (21)	0/100
4	35		95 (60)	55/45
5	36		65 (65)	63/37
6	37		76 (50)	86/14
7	38		60 (59)	58/42

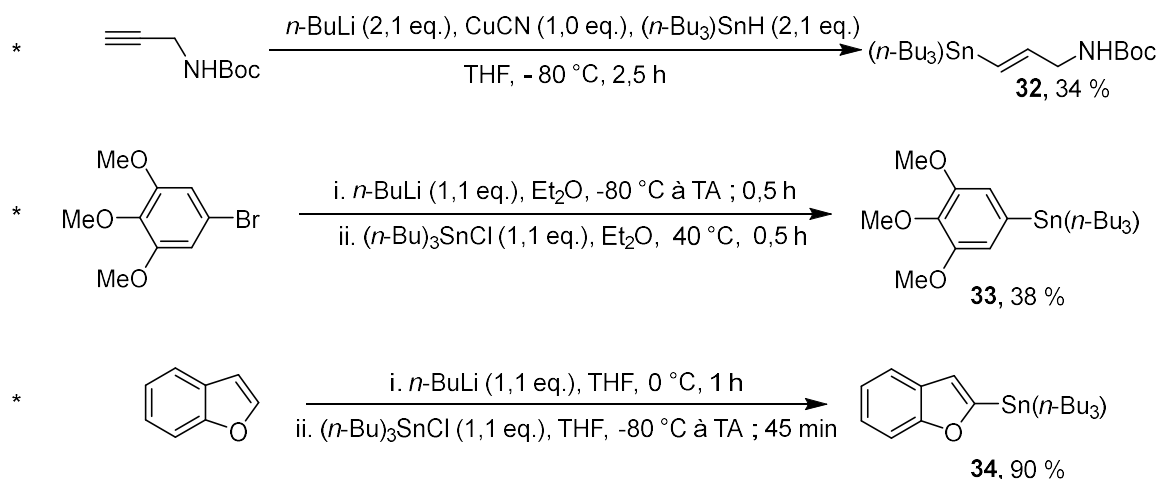
^a : Ratio des stéréoisomères *E/Z* de **3b** : 37/63, ^b : rendement estimé par RMN ¹H en présence de duroquinone (étalon interne), ^c : Isomérisation de la double liaison du motif allyle.

L'entrée 1 rappelle les rendements (estimé par ¹H RMN et isolé) pour l'utilisation du tri-*n*-butyl(vinyl)étain comme partenaire de couplage. La mise en jeu de l'allyl(tri-*n*-butyl)étain dans ces mêmes conditions n'a permis d'obtenir qu'une trace de produit de couplage **31**, dans lequel la double liaison s'est isomérisée afin d'être conjuguée au reste du système insaturé du produit **31**. Cette isomérisation a été visualisée en RMN ¹H, le spectre présentant un signal de CH₃ sous forme d'un doublet dédoublé (dd) à 1,88 ppm. Un couplage scalaire identique a été mesuré dans le quadruplet dédoublé (qd) à 5,77 ppm, qui correspond à un CH, ainsi que dans un second qd à 8,00 ppm. La forme de ces signaux est conforme avec la présence d'une chaîne CH₃-CH=CH- dans **31**, ce qui permet de conclure quant à l'isomérisation de la double liaison allylique. De plus, en considérant le fait que **31** peut à la fois être un diène et un diénophile selon son

isomérisation, une réaction de Diels-Alder parasite peut se produire, également facilitée par une température du milieu réactionnel élevée (100 °C). Cette cycloaddition de la molécule sur elle-même, résultant dans la formation d'un cyclohexène, est certainement suivie de l'élimination de deux atomes d'hydrogène sur le dimère, augmentant la conjugaison de la molécule. Effectivement, nous avons pu détecter par spectrométrie de masse à haute résolution (SMHR, $m/z = 751,1823 [2M-2H+Na]^+$) la formation d'adduits type Diels-Alder dans lesquels deux hydrogènes ont été éliminés. Devant le mélange complexe de produits obtenu à l'issue de la réaction, nous n'avons cependant pas été en mesure d'analyser la structure de ce produit de manière plus fine.

Pour mener à bien notre étude avec différents partenaires stannylés, nous avons entrepris de préparer les dérivés **32-34**. Pour cela, nous avons engagé la *N*-Boc propargylamine dans une réaction de stannylation selon la réaction décrite par Samb *et al.* et adaptée de la séquence de Lipshutz *et al.*^{193,194} (Schéma 41). La réaction est menée en présence de *n*-BuLi (2,1 eq.), de cyanure de cuivre (I) (CuCN, 1,0 eq.) et d'hydrure de tri-*n*-butylétain (*n*-Bu₃SnH, 2,1 eq.) dans le THF. Après 2,5 h à -80 °C, le dérivé stannylé **32** a été isolé avec un rendement modeste de 34 %. Une amélioration du rendement pourrait être réalisée en ajoutant un excès de *n*-BuLi au milieu réactionnel, ou en surveillant le dégagement de H₂, sous-produit de réaction. L'arylstannane **33** a été obtenu par une séquence d'échange halogène/métal réalisée par l'action du *n*-BuLi (1,1 eq.) dans le THF comme solvant, suivie du piégeage électrophile de l'espèce lithiée formée par le chlorure de tri-*n*-butylétain (*n*-Bu₃SnCl, 1,1 eq.). Le composé-cible **33** a alors été isolé avec un rendement moyen de 38 %. Ce rendement peut certainement être amélioré en augmentant la durée ou la température du piégeage électrophile. Enfin, la synthèse du dérivé **34** (Schéma 41) a été réalisée avec succès (90 % rendement isolé) selon une séquence comparable à celle décrite pour **33**, par métallation du benzofurane par action du *n*-BuLi (1,1 eq.) dans le THF, à 0°C puis le piégeage électrophile de l'hétéroaryllithium par *n*-Bu₃SnCl (1,1 eq) dans le THF.

Ces dérivés **32-34** ont ensuite été engagés dans les conditions du couplage de Stille. Ainsi, à partir du substrat **3b** et du partenaire stannylé **32** (entrée 3), le produit de couplage **28** a été formé avec un modeste rendement de 30 % (rendement estimé par RMN ¹H), nettement inférieur aux 90 % obtenus à l'issue du couplage de Suzuki. En revanche, un unique produit dont le spectre RMN ¹H correspond à (**Z**)-**28** a encore été obtenu à l'issue de cette réaction.

Schéma 41 : Synthèse des différents tri-*n*-butylstannanes utilisés dans cette étude.

À partir de **33** (entrée 4), le couplage de Stille a permis l'obtention du dérivé **35** fonctionnalisé par le motif 3,4,5-triméthoxyphényle avec un excellent rendement estimé par ^1H RMN de 95 %, mais qui a chuté à 60 % isolés après purification par colonne de chromatographie flash en phase inverse, pendant laquelle une grande partie de **35** a subi une dégradation. Pour cet exemple, nous avons constaté la formation des deux stéréoisomères de **35** avec un ratio proche de 1/1^j alors que pour le substrat **3b** le ratio entre les isomères *E* et *Z* est de 37/63. Les conditions de couplage ont donc induit une isomérisation d'environ 20 % lors de la formation de **35**. Nous avons ensuite fonctionnalisé le substrat **3b** par des hétérocycles π -enrichis. D'abord avec l'utilisation du 2-(tri-*n*-butylstannyl)thiophène comme partenaire de couplage, qui a conduit au produit **36** avec un bon rendement isolé de 65 %, égal au rendement RMN, ce qui indique l'absence de dégradation lors de sa purification par colonne de chromatographie flash en phase inverse (Tableau 7, entrée 5). Nous avons constaté ici que le rapport *E/Z* du produit formé était inversé par rapport à celui de **3b**.^j Par la suite, le motif benzofurane a été introduit en position 6 de la BTZD **3b** par mise en jeu du dérivé **34** dans les conditions choisies du couplage de Stille. Le composé **37** a alors été obtenu avec un très bon rendement estimé par ^1H RMN de 76 % (*E/Z* = 86/14) mais avec un rendement isolé moyen de 50 %, en raison d'une dégradation importante lors de sa purification par colonne de chromatographie flash en phase inverse (entrée 6). Pour en finir avec cette étude, c'est une méthoxypyridine, un azahétérocycle π -déficient, qui a été choisie pour fonctionnaliser le substrat **3b** (entrée 7), le produit de couplage **38** est alors obtenu avec un rendement RMN ^1H satisfaisant de 55 % et un rendement isolé (chromatographie flash en phase inverse) de 54 %. Comme précédemment, une isomérisation très importante a été observée, puisque l'isomère *E* est majoritaire, avec une prépondérance de 58 %.

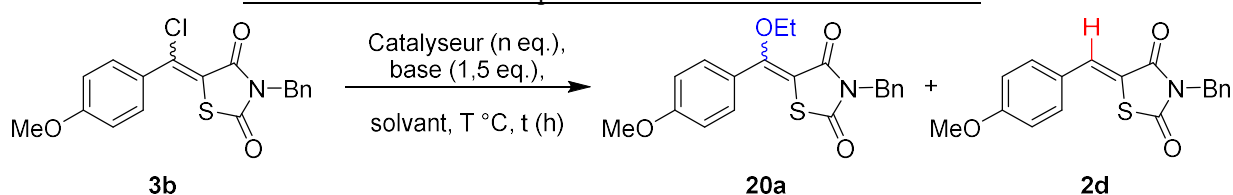
Les différents essais de fonctionnalisation de **3b** par couplage de Stille que nous avons menés ont mis en évidence plusieurs inconvénients de cette stratégie. Tout d'abord, nous constatons que les rendements de réaction sont globalement plus faibles que dans le cas des réactions de Suzuki. De plus, les traitements mis en place pour diminuer la quantité d'étain présente dans les produits sont assez lourds car ils nécessitent plusieurs étapes.^k La première est l'agitation du mélange réactionnel en présence d'une solution aqueuse de KF à 1M. Cette étape permet de transformer les tri-(*n*-butyl)stannanes en *n*-Bu₃SnF, entité polymérique qui précipite alors et est éliminée par filtration sur Célite®. La seconde est la partition du brut réactionnel obtenu après des lavages aqueux et évaporation de la phase organique entre l'acétonitrile (ACN) et le *n*-hexane. Ce mode opératoire induit la solubilisation sélective des dérivés stannylés dans la phase *n*-hexane, tandis que les autres produits organiques restent préférentiellement solubles dans la phase ACN. En comparaison, dans le cas de la réaction de Suzuki, de simples extractions permettent d'éliminer les dérivés de bore solubles dans l'eau. Les réactions de couplage de Stille possèdent cependant un avantage marqué par rapport à la réaction de Suzuki. Du fait de l'utilisation du DMF comme solvant de réaction, aucune formation d'adduit lié à l'addition nucléophile du solvant sur **3b** n'est observée.

La formation de ces adduits **20a-b** a été inattendue mais peut cependant être particulièrement intéressante, car elle permet l'introduction de motifs alcoxy variés sur la position 6 de la BTZD. Après le développement d'une séquence d'accès à ces éthers d'énol, le protocole pourrait être étendu à une gamme variée de nucléophiles de différentes natures (*C*-, *N*-, *O*-, *S*- nucléophiles par exemple).

^k cf Partie Expérimentale.

3.4.3. Fonctionnalisation par attaque nucléophile sur la position 6 de **3b**.

Comme évoqué ci-dessus, l'introduction de nucléophiles de différentes natures peut être particulièrement intéressante pour la synthèse de nouveaux analogues BTZD comme ligands à activité biologique potentielle. Pour atteindre cet objectif, nous avons choisi d'optimiser la synthèse de l'éther d'énol éthylé **20a**, identifié comme sous-produit du couplage de Suzuki sur **3b**. Nous avons alors mis en jeu le substrat chloré **3b** dans différentes conditions (Tableau 14).

Tableau 14 : Conditions d'optimisation de l'addition d'éthanol sur **3b**.

Entrée ^a	Catalyseur (n eq.)	Base (1,5 eq.)	Solvant	T (°C)	t (h)	Rendement (%) ^b
						20a (2d)
1	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %) ANBIB ^c (1,5 eq.)	Na ₂ CO ₃ ^d	Toluène/EtOH/H ₂ O ^e	110	3	100 (0)
2	-	Na ₂ CO ₃ ^d	Toluène/EtOH/H ₂ O ^e	110	3	14 (0)
3	-	Et ₃ N	Toluène/EtOH ^f	110	18	0 (0)
4	-	EtONa ^g	Toluène/EtOH ^f	110	3	0 (0) ^h
5	-	EtONa ^g	Toluène/EtOH ^f	TA	18	0 (0) ^h
6	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %)	-	Toluène/EtOH/H ₂ O ^e	110	3	0 (0)
7	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %)	Na ₂ CO ₃ ^d	Toluène/EtOH/H ₂ O ^e	110	3	26 (52)
8	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %)	Na ₂ CO ₃ ^d	Toluène/EtOH ^f	110	3	37 (60)
9	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %)	Et ₃ N	Toluène/EtOH ^f	110	18	11 (39)
10	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %) ANBIB (10 mol %)	Na ₂ CO ₃ ^d	Toluène/EtOH/H ₂ O ^e	110	3	61 (0)

^a : Ratio des stéréoisomères *E/Z* de **3b** : 37/63, ^b : rendement calculé par RMN ¹H en présence de duroquinone (étalon interne), ^c : ANBIB = acide 2-(*N*-Boc-indole)boronique, ^d : solution aqueuse à 1M, ^e : mélange de solvants 6/3/2 (v/v), ^f : mélange binaire de solvants 6/3 (v/v), ^g : généré *in situ* par action de Na⁰ sur EtOH, ^h : dégradation totale.

L'entrée 1 rappelle les conditions de couplage de Suzuki mises en œuvre pour la synthèse de **26** et sous lesquelles nous n'avons obtenu que du produit d'addition de l'éthanol sur **3b**. Nous avons dans un premier temps voulu effectuer la réaction en l'absence de palladium et d'acide 2-(*N*-Boc-indole)boronique (ANBIB, entrée 2). Le rendement de cette réaction, menée à 110 °C pendant 3 h est très décevant, puisque de seulement 14 %. La variation de la nature de la base n'a pas permis d'améliorer l'obtention de **20a**. En effet, en remplaçant Na₂CO₃ par Et₃N (entrée 3), aucune trace de conversion n'a pu être observée, même après 18 h de réaction. Ces résultats médiocres peuvent être expliqués par le fait que ces espèces ne sont pas suffisamment basiques pour générer l'oxyanion de l'éthanol, nucléophile beaucoup plus fort que son alcool conjugué. Cet anion est généré de manière beaucoup plus aisée en présence de palladium, qui peut être coordonné par une molécule d'éthanol, augmentant de fait l'acidité de l'hydrogène labile de cet alcool. La base semblant être un élément essentiel de cette stratégie, nous avons décidé de générer *in situ* l'éthanolate de sodium, fortement nucléophile, grâce à la réaction entre l'éthanol et le sodium métallique (1,5 eq.). La mise en jeu d'un alcoolate présente l'avantage de nous affranchir de l'ajout d'une autre base dans le milieu et devrait conduire à **20a** plus rapidement et efficacement compte tenu des propriétés nucléophiles exacerbées de EtONa par rapport à EtOH. Les résultats de ces essais (entrées 4 et 5) ont été décevants puisque, à 110 °C, nous n'avons observé que la dégradation totale du substrat. Celle-ci a aussi été observée à température ambiante, mais après 18 h d'agitation.

Au regard de ces résultats, il nous a semblé que le palladium joue un rôle primordial dans cette transformation. C'est pourquoi nous avons voulu vérifier s'il permet, seul, dans le mélange toluène/EtOH/H₂O la conversion du chloré **3b** en l'éther d'énol **20a** (entrée 6). L'absence du produit désiré **20a** que nous avons observée après 3 h de réaction à 110 °C nous a conduits à imaginer que la présence dans le milieu réactionnel du palladium et de la base était essentielle pour la conversion de **3b**. Nous avons alors mis en jeu **3b** en présence de Pd(dppf)Cl₂ (5 mol %) et de Na₂CO₃ (1,5 eq.) à 110 °C pendant 3 h (entrée 7). Ces conditions nous ont effectivement permis d'obtenir **20a**, mais avec un faible rendement de 26 %. Nous avons également constaté la formation du sous-produit de réduction **2d**, avec un rendement très élevé de 52 %.

L'influence du solvant a aussi été étudiée avec le remplacement du mélange ternaire de solvants toluène/éthanol/eau (6:3:2 v/v) par un mélange binaire toluène/éthanol (6:3 v/v) qui a permis d'augmenter légèrement le rendement en **20a** tout en augmentant également l'obtention de **2d** (entrée 8).

Nous avons tenté de rationaliser l'impact du catalyseur sur cette séquence par le mécanisme proposé sur le Schéma 42. Selon ce mécanisme, le palladium réalise une addition oxydante sur la liaison C-Cl de **3b**, puis coordine une molécule d'éthanol. L'hydrogène labile de l'éthanol est ensuite capté par la base, le faisant passer d'un ligand L à un ligand X. Ce complexe de palladium subit alors une élimination réductrice, régénérant l'espèce catalytique et libérant le produit de couplage **20a** dans le milieu. La formation du composé réduit **2d** peut également être expliquée, grâce à un mécanisme différent. Dans ce cas, le complexe palladé dans lequel l'éthanolate est un ligand X du centre Pd subit une β -élimination, générant de l'acétaldéhyde ainsi qu'un hydrure coordiné au Pd. Le complexe formé subit alors une élimination réductrice, formant la BTZD réduite **2d** et régénérant le palladium au degré 0. Un mécanisme similaire a d'ailleurs été proposé par Torraca *et al.* en 2001 pour le couplage entre un halogénoaryle et un alcool aliphatique.¹⁹⁵

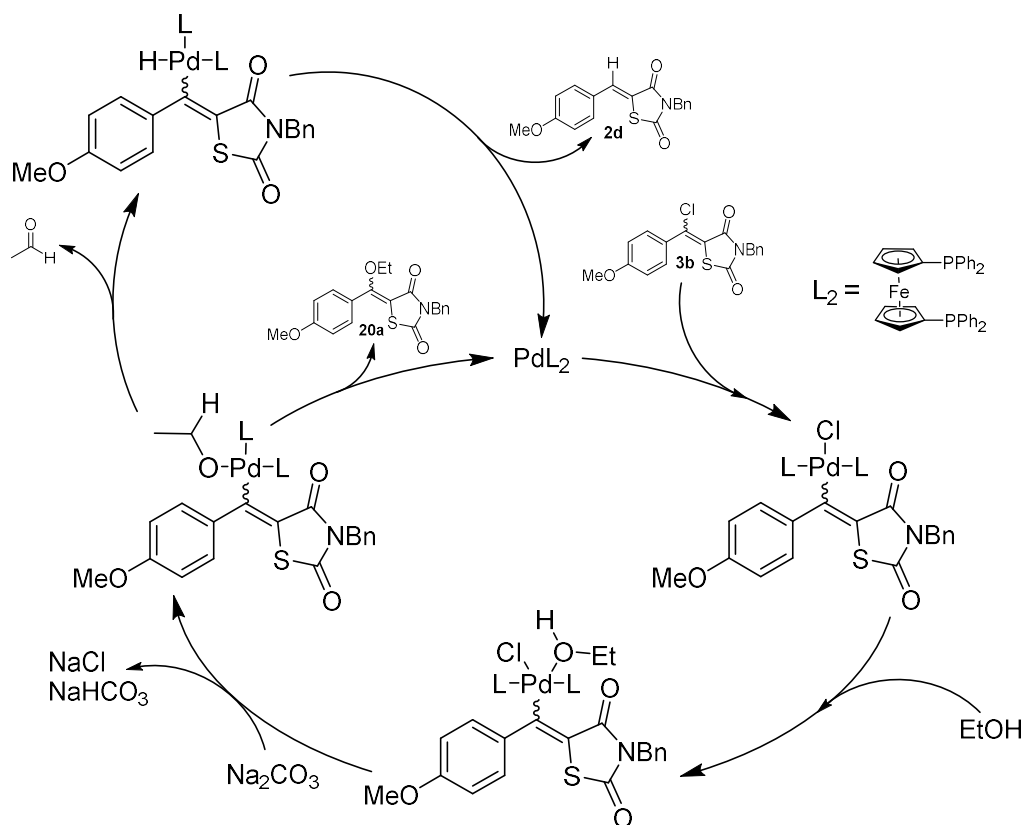


Schéma 42 : Mécanisme proposé de formation de **2d** et **20a** à partir de **3b** catalysée par le palladium.

La variation de la nature de la base dans ces conditions a également été étudiée. Le remplacement de Na_2CO_3 par Et_3N comme base s'est traduit par une diminution significative du rendement en **20a** (11 % vs 37 %, entrées 9 vs 8) et en **2d** (39 % vs 60 %, entrées 9 vs 8). Cependant, il n'est pas ici question de différence de basicité car celle de Et_3N est quasi-équivalente à celle de Na_2CO_3 ($\text{pK}_b(\text{Et}_3\text{N})^{\text{eau}} = 3,25$; $\text{pK}_b(\text{Na}_2\text{CO}_3)^{\text{eau}} = 3,68$). Nous pouvons

alors supposer que Et_3N interagit avec le complexe palladé catalytique. En effet, les amines tertiaires sont connues comme étant de bons réducteurs du palladium (II) vers le palladium 0, grâce à la formation intermédiaire d'hydrures de palladium.^{196,197} Le mécanisme de réduction de **3b** présenté sur le Schéma 42 permet alors d'expliquer la différence de réactivité entre les deux bases dans ces conditions. La nucléophilie importante de Et_3N permet de favoriser sa coordination au palladium et sa β -élimination. Ce faisant, la base nécessaire dans le cycle catalytique se trouve en net défaut et ne permet la formation que de faibles quantités de **2d** et **20a**. Au contraire, les carbonates sont des bases non-nucléophiles et ne peuvent pas subir de β -élimination. Ils vont alors uniquement servir à générer l'éthanolate de palladium, qui pourra soit être impliqué dans la formation de **2d** *via* la génération d'un hydrure de Pd par β -élimination suivie d'une élimination réductrice, soit dans la formation de **20a** directement *via* une élimination réductrice.

Finalement, nous avons voulu revenir au plus proche des conditions décrites dans l'entrée 1, en ajoutant cette fois non plus un excès d'ANBIB, mais une quantité catalytique. La réaction, menée à 110 °C pendant 3 h en présence d'un excès de Na_2CO_3 (1,5 eq, entrée 10) a permis d'obtenir l'éther d'énol **20a** avec un bon rendement de 61 %, et ce, sans avoir observé la formation du produit de réduction **2d**.

Ces différents essais effectués montrent l'importance de plusieurs paramètres pour la synthèse de **20a**. Tout d'abord, comme pressenti, le catalyseur au palladium (ici, le $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) joue un rôle important en activant le centre électrophile en position 6 de la BTZD après l'étape d'addition oxydante sur **3b** ce qui doit faciliter l'attaque de l'éthanol ou sa base conjuguée, elle aussi coordonnée au palladium. La base quant à elle a également une influence notable sur le rendement, notamment en présence de catalyseur : l'utilisation de Et_3N implique une réactivité très en faveur de la réduction de la liaison C-Cl tandis que les carbonates permettent de diminuer la part de cette réaction. Nous avons également mis en évidence le rôle de l'acide boronique. En effet, étant dans ces conditions un mauvais co-réactif pour le couplage de Suzuki, on peut supposer qu'il agit alors uniquement par activation électrophile du carbonyle en position 4 de la TZD de **3b**, exacerbant dès lors sa réactivité vis-à-vis des nucléophiles.

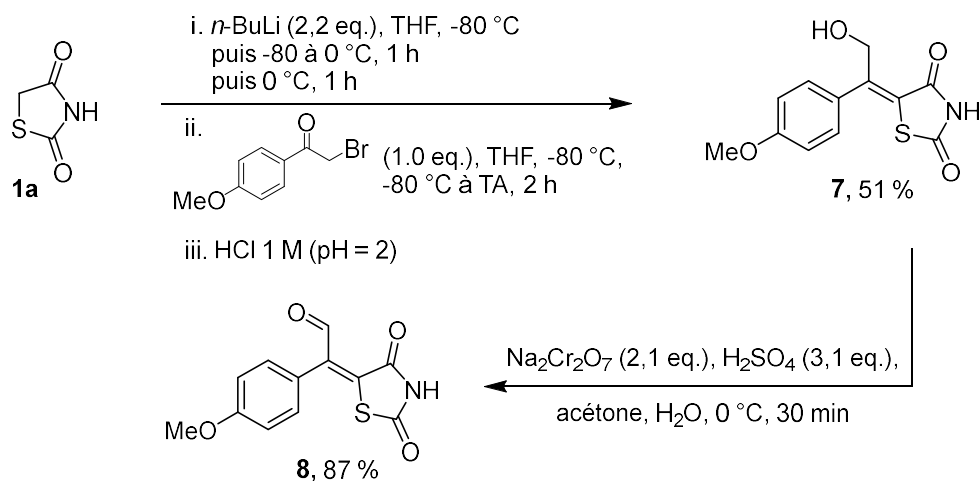
4. Stratégie E : fonctionnalisation de BTZD à partir d'un composé 6-formylé.

4.1. Rappel de la stratégie.

Selon la dernière stratégie que nous avons choisie pour fonctionnaliser la position 6 d'un noyau BTZD (E, Schéma 13), l'intermédiaire permettant d'introduire diverses fonctionnalisations sur cette position 6 est l'aldéhyde **8**. La synthèse de ce substrat s'appuie sur les travaux réalisés par Zask *et al.*⁵² qui ont décrit la formation d'une BTZD 6-formylée. Nous avons décidé d'adapter ces travaux, en synthétisant par la même méthode une série d'alcools secondaires à noyaux BTZD puis d'exploiter l'aldéhyde dans une séquence de fonctionnalisation pour l'obtention de composés diéniques.

4.2. Synthèse de l'aldéhyde **8**.

Comme nous l'avons précisé dans la partie 4.1., **8** est obtenu en 2 étapes à partir de la TZD. La première étape, (Schéma 43), consiste en une métallation de la TZD par l'action de *n*-BuLi en excès (2,2 eq.), à -80 °C pendant 1 h à -80 °C, suivi d'une remontée jusqu'à 0 °C en 1 h et du maintien de cette température pendant 1 h supplémentaire, conduisant à l'intermédiaire [**1a-Li**] (Schéma 43). Cette espèce [**1a-Li**] a ensuite été piégée à -80 °C par l'ajout de 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone (1,0 eq.). La température a ensuite été augmentée de -80 °C à TA pendant 2 h. Le milieu a finalement été hydrolysé par HCl 1M jusque pH = 2, permettant d'obtenir le composé hydroxyméthylé **7**, isolé après précipitation avec un rendement de 51 %, le reste étant un mélange complexe de produits de dégradation. Le précurseur de fonctionnalisation **8** choisi pour cette stratégie est ensuite synthétisé par une oxydation de Jones à partir de **7** (Schéma 43). Le choix de cette oxydation, qui conduit habituellement aux acides carboxyliques semble être peu adaptée dans le cas de l'obtention de l'aldéhyde **8**. De plus, le chrome (VI) étant un oxydant très puissant, on peut penser que ce milieu réactionnel n'est pas compatible avec un substrat soufré comme **7**. Cependant, il est reconnu que la réaction de Jones s'arrête à la formation de l'aldéhyde dans le cas des systèmes allyliques,¹⁹⁸ du fait du déplacement très faible de l'équilibre entre l'aldéhyde formé et son hydrate.

Schéma 43 : Obtention de la BTZD formylée **8** à partir de la TZD **1a**.

Cette dernière espèce étant nécessaire pour poursuivre l'oxydation jusqu'au stade de l'acide carboxylique, il est alors possible de contrôler l'oxydation d'un substrat allylique dans ces conditions. Concernant la réactivité de l'atome de soufre, nous avons montré dans ce chapitre qu'il n'était que très peu réactif, notamment vis-à-vis du palladium. On peut imaginer que cela est dû à la délocalisation de ses doublets non liants dans une mésomérie avec le CO adjacent. Ses doublets étant peu disponibles, l'atome de soufre est alors peu réactif, notamment vis-à-vis des oxydants.

Considérant ces hypothèses, nous avons alors engagé l'alcool **7** dans une oxydation de Jones par action de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (2,1 eq.), dans un mélange acétone-eau (Schéma 43). Le maintien de la température à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes puis la réduction des sels de chrome résiduels par l'ajout de *i*PrOH a permis d'isoler l'aldéhyde **8** avec un excellent rendement de 87 % après de simples lavages aqueux.

La suite de nos travaux a concerné l'utilisation de l'aldéhyde **8** dans différentes réactions de fonctionnalisation.

4.3. Fonctionnalisation de l'aldéhyde **8** par addition-1,2 d'organomagnésiens.

Par analogie avec les additions d'organomagnésiens décrites par Zask *et al.*⁵² nous avons engagé l'aldéhyde **8** dans une réaction d'addition-1,2 en présence de différents réactifs de Grignard : le bromure de 4-chlorophénylmagnésium et le chlorure de *n*-butylmagnésium (Schéma 44).

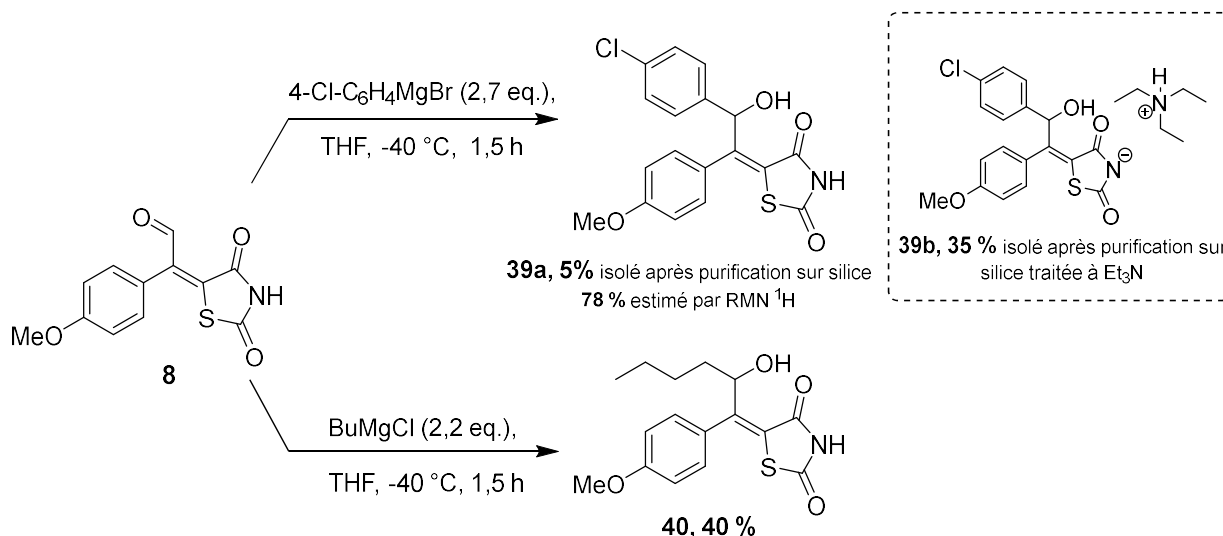


Schéma 44 : Formation des alcools secondaires **39-40** à partir de **8** par condensation d'un organomagnésien.

Dans le premier cas, le composé **8** a été mis en contact à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1,5 h avec un excès de $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ (2,7 eq.). Cet excès est nécessaire en raison de la présence de la fonction NH sur le noyau TZD. Ces conditions ont conduit à l'obtention du composé **39a** avec un très bon rendement de 78 % calculé par RMN ^1H en présence de duroquinone comme étalon interne. La purification de ce composé s'est cependant révélée assez complexe. En effet à l'issue d'une chromatographie sur silice, une part très importante du composé **39a** a subi une réaction de rétrocondensation, certainement due à l'acidité de la silice, ce qui a réduit le rendement isolé pour ce composé **39a** à seulement 5 %. Afin de diminuer l'occurrence de cette réaction parasite, nous avons décidé de traiter la silice en la neutralisant par l'éluion d'une solution à 1 % de Et_3N dans le chloroforme suivie d'un rinçage par l'éluant de purification (chloroforme). Bien qu'ayant atténué le phénomène de rétrocondensation, nous avons en fait récupéré le dérivé recherché sous forme d'un sel de triéthylammonium de **39b** (35 % isolé, Schéma 44). Malgré différentes autres tentatives pour purifier ce produit, notamment par chromatographie sur phase inverse, la méthode utilisant Et_3N s'est avérée être la plus efficace pour l'obtention de l'alcool benzylique **39**.

Dans le cas de l'utilisation du chlorure de *n*-butylmagnésium (*n*-BuMgCl), un excès de ce réactif (2,2 eq.) a également dû être mis en œuvre. Nous avons travaillé de manière similaire à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et maintenu cette température pendant 1,5 h, ce qui a conduit à la préparation de **40** avec un rendement isolé moyen de 40 % (Schéma 44). Nous n'avons cependant pas observé de rétrocondensation lors de la purification, nous indiquant que c'est la réaction de formation de **40** qui est limitant dans cette séquence, et que, contrairement à son analogue benzylique **39a**, il ne subit pas de dégradation lors de la purification.

Après avoir obtenu ces deux alcools **39-40**, nous avons alors poursuivi l'étude de la réactivité de **8** en l'impliquant dans une réaction de Wittig.

4.4. *Fonctionnalisation de l'aldéhyde 8 par la réaction de Wittig.*

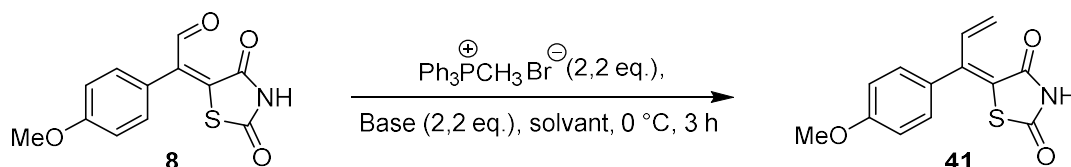
Parmi les voies de fonctionnalisation des aldéhydes par des chaînes alkyle ou alcényle, la réaction de Wittig s'est imposée comme une séquence de choix. La simplicité de formation des ylures de phosphonium ainsi que la stéréosélectivité de cette réaction sont des atouts majeurs pour sa mise en place. C'est pour cela que nous avons choisi cette réaction pour clore les essais de fonctionnalisation de BTZD. Pour ce faire, nous avons travaillé avec des ylures de phosphonium activés et désactivés, les résultats obtenus sont détaillés dans la suite de ce paragraphe.

L'utilisation d'ylures de phosphonium activés est particulièrement intéressante car elle permet la formation très sélective d'une double liaison de géométrie *Z*.¹⁹⁹ Nous avons alors décidé d'optimiser la réaction entre **8** et le bromure de triphényl(méthyl)phosphonium, substrat modèle pour cette réaction. En effet, ayant choisi la RMN comme moyen de quantification du rendement de ces réactions, l'utilisation d'un substrat simple est très avantageuse pour limiter la superposition des signaux des différents produits. Dans ce cas, nous nous référons cependant uniquement aux rendements relatifs de réaction, par intégration des différents signaux. Concernant la superposition de signaux, les réactions de Wittig sont connues pour pouvoir former des stéréoisomères *Z* et *E* suivant les conditions opératoires dans lesquelles elles sont réalisées. Le phosphorane résultant de la déprotonation du triphényl(méthyl)phosphonium permet, quant à lui, de réaliser une réaction de Wittig sur un aldéhyde dans laquelle la double liaison formée est monosubstituée et ne présente donc pas de stéréoisomérisation.

Nous avons tout d'abord voulu vérifier si **8** est stable dans un milieu basique nécessaire à la réaction de Wittig en présence de cet ylure. Pour cela, nous avons réalisé une réaction témoin dans laquelle nous n'avons pas introduit l'ylure de phosphonium. L'aldéhyde **8** a donc été mis en contact avec 2,2 équivalents de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) dans le THF à 0 °C pendant 3 h (Tableau 15, entrée 1). Contre toute attente, nous avons observé une dégradation totale de **8** dans ces conditions de réaction, après seulement 15 minutes de réaction. Néanmoins, considérant l'hypothèse selon laquelle le rapport basicité/nucléophilie des

ylures de phosphonium peut être favorable à la nucléophilie de ces espèces, nous avons choisi de poursuivre cette étude en investiguant l'effet de la base et du solvant sur la formation de **41**.

Tableau 15 : Optimisation des conditions de réaction de Wittig sur **8** avec un ylure activé.



Entrée	Base	Ph ₃ PCH ₃ Br (n eq.)	Solvant	Rendement 41 (%) ^a
1	KHMDS	0	THF	- ^{b,c}
2	KHMDS	2,2	THF	- ^c
3	LiHMDS	2,2	THF	- ^c
4	NaHMDS	2,2	THF	- ^c
5	KHMDS	2,2	Et ₂ O	- ^c
6	KHMDS	2,2	1,4-Dioxanne	- ^c
7	<i>t</i> -BuOK	2,2	THF	0
8	NaH	2,2	THF	20
9	<i>n</i> -BuLi	2,2	THF	0

^a : Rendement relatif évalué par RMN ¹H, ^b : expérience réalisée sans ajout de sel de phosphonium, ^c : dégradation totale du substrat.

Jouant un rôle essentiel dans la stéréosélectivité des oléfinations de Wittig, la nature des contre-ions a fait l'objet d'une analyse. En effet, les cations montrant un caractère acide de Lewis marqué (Li⁺) augmentent la stéréosélectivité de la réaction vers la formation de l'isomère *E*.²⁰⁰ Les cations Na⁺ et K⁺ exercent quant à eux un effet beaucoup plus faible sur la stéréosélectivité, du fait de leur caractère acide de Lewis moins marqué. Dans ce contexte, nous avons choisi de mettre en œuvre les bis(triméthylsilyl)amidures de potassium, sodium et lithium. Cependant, l'utilisation de l'amidure KHMDS ou de ses variantes lithiée ou sodée n'a pas impliqué de changement sur l'obtention de **41** (entrées 2, 3 et 4) dans notre cas : pour ces 3 entrées, seule une dégradation totale du substrat a été observée.

L'influence du solvant n'a pas eu plus de succès pour l'obtention de **41**. Le changement du THF pour le diéthyléther (Et₂O) ou le 1,4-dioxanne, en présence de KHMDS comme base servant à former l'ylure de phosphonium n'a permis d'observer qu'une dégradation totale du substrat (respectivement entrées 5 et 6). Par la suite, la variation de la nature du système basique utilisé a également été envisagée. L'utilisation de *t*-BuOK (2,2 eq., entrée 7), alcoolate très peu nucléophile et moins basique que le KHMDS (*t*-BuOH : pK_a = 17, HMDS : pK_a = 26) n'a pas permis la conversion de **8**, la base étant certainement trop faible pour générer le phosphorane.

L'hydrure de sodium (NaH, entrée 8), base beaucoup plus forte que les précédentes ($pK_a = 35$) a permis, dans ces conditions, d'obtenir une légère conversion de l'aldéhyde **8**, avec la formation de 20 % de l'insaturé désiré **41**, calculée par RMN ^1H . Le produit n'a néanmoins pas pu être isolé, à l'issue de purifications par colonne de chromatographie flash, et ce dans différentes conditions. Finalement, c'est avec une base très forte comme le *n*-BuLi (Bu-H : $pK_a = 50$, entrée 9) que nous avons conclu cette étude sur l'effet de base. Cet alkylolithien n'a malheureusement pas permis d'obtenir l'insaturé **41**. Le rôle de la base joue donc un rôle décisif dans cette réaction. Ces conditions doivent cependant être optimisées. Pour ce faire, l'ajout d'un excès de base par rapport au sel de phosphonium ou l'augmentation de la température pourrait favoriser la formation de l'ylure et donc de l'insaturé **41**.

Parallèlement à ce travail, nous nous sommes également intéressés à la réaction de Wittig de **8** en présence d'un ylure désactivé. En effet, ces ylures qui sont faiblement basiques en raison de l'effet mésomère attracteur de leur substituant en β , restent néanmoins très nucléophiles. De plus, ces réactifs favorisent largement la formation du stéréoisomère *E*, facile à identifier en RMN ^1H avec des constantes de couplage entre les deux atomes d'hydrogènes de part et d'autre de la double liaison de l'ordre de 16 Hz. Nous avons alors mis en jeu l'aldéhyde **8** dans la réaction de Wittig en présence de différents triphénylphosphoranes (Tableau 16). Parmi ceux-ci, le 2-(triphénylphosphanylidène)acétate de méthyle **42** est commercial mais la synthèse des ylures **43** et **44** a dû être réalisée en deux étapes (Schéma 45). Ils ont été obtenus par substitution nucléophile du dérivé halogéné approprié en présence d'un léger excès de PPh_3 (1,1 eq.) dans AcOEt à reflux pendant 3 à 64 h, suivie de lavages avec une solution aqueuse de soude. Les ylures **43** et **44** sont alors obtenus avec d'excellents rendements de 82 et 92 % respectivement. L'ylure **45** est, quant à lui, issu du simple traitement du chlorure de (cyanométhyl)phosphonium par la soude et obtenu avec un rendement de 91 % (Schéma 45).

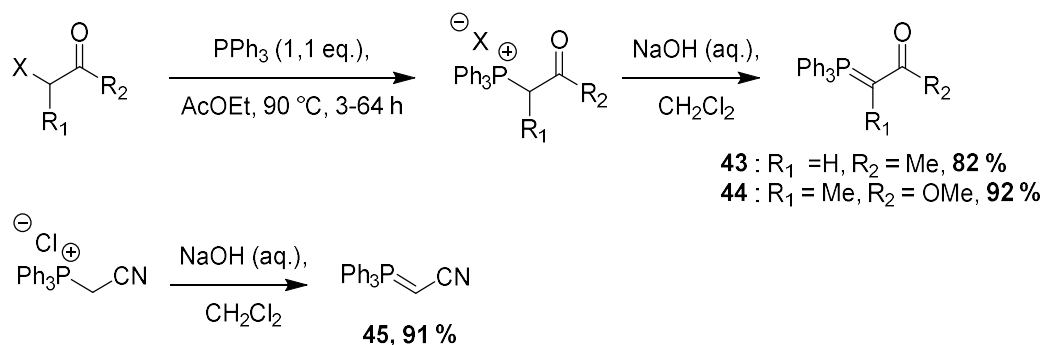


Schéma 45 : Synthèse des ylures de phosphonium **43-45**.

Nous avons commencé par mettre en jeu **8** en présence d'un excès de l'ylure **42** (2,2 eq.), dans le THF, à TA pendant 15 h (Tableau 16, entrée 1). Nous avons choisi d'utiliser un tel

excès de ylure car, de la même manière que les ylures activés, leurs analogues désactivés sont également basiques : un équivalent de cet ylure est consommé par la déprotonation de la TZD. Avec l'ylure **42**, nous avons obtenu un rendement quasi quantitatif pour la formation de **46** dans ces conditions, et avons constaté la stabilité de ce dernier lors de la purification par colonne de chromatographie en phase normale. Le rendement ainsi que la conversion sont moindres lorsque la fonction ester méthylique présente sur **42** est remplacée par une méthylcétone sur **43** (entrée 2) : en effet, les rendements en RMN ^1H et isolés pour **47** ont diminué respectivement jusque 67 % et 56 %. L'utilisation de l'ylure **44**, présentant un groupement méthyle supplémentaire en α du phosphore ainsi qu'une fonction ester en β de ce même atome a permis d'isoler le produit de couplage attendu (**48**) avec un très bon rendement de 76 %. Finalement, l'utilisation d'un groupement nitrile comme groupement électroattracteur a impliqué une diminution significative du rendement. En effet, la réaction de **8** en présence du phosphorane **45** a mené à la formation de 62 % du nitrile α,β -insaturé **49**, tandis que dans les mêmes conditions, l'ester α,β -insaturé avait été obtenu avec un rendement de 99 %.

Tableau 16 : Formation des produits de Wittig à partir de **9** et d'ylures désactivés.

Entrée	Ylure mis en jeu	Rendement ^a (isolé), %
1	42 , R ₁ = H, R ₂ = CO ₂ Me	46 , 99 (99)
2	43 , R ₁ = H, R ₂ = COMe	47 , 67 (56)
3	44 , R ₁ = Me, R ₂ = CO ₂ Me	48 , 76 (76)
4	45 , R ₁ = H, R ₂ = CN	49 , 62 (61)

^a : Rendement calculé par RMN ^1H en présence de duroquinone (étalon interne).

Comme attendu, une analyse de ces produits d'oléfination par RMN ^1H a montré que la double liaison formée était exclusivement de configuration *E*. De plus, de manière similaire aux synthèses de **28** et **30** décrites dans les parties 3.4.1.2. et 3.4.2.2. de ce chapitre, un atome d'hydrogène vinylique fortement déblindé, au-delà de 8 ppm est présent sur le spectre RMN ^1H . La modélisation des spectres RMN ^1H et ^{13}C des deux isomères¹⁷²⁻¹⁷⁷ pour ces composés ((*2E,4Z*) et (*2E,4E*)) par la même méthode que celle décrite précédemment a confirmé la structure de ces composés.^j

Nous pouvons voir sur la Figure 46 que la différence d'environnement chimique entre l'isomère **(2E,4Z)-46** et **(2E,4E)-46** induit une nette différence de déplacement chimique de H16/26 (numérotation par le logiciel GaussView), qui passe de 7,20 ppm pour l'isomère **(2E,4E)-46** à 8,85 ppm pour l'isomère **(2E,4Z)-46**,¹ confirmant la stéréochimie *Z* de la double liaison adjacente à la TZD.

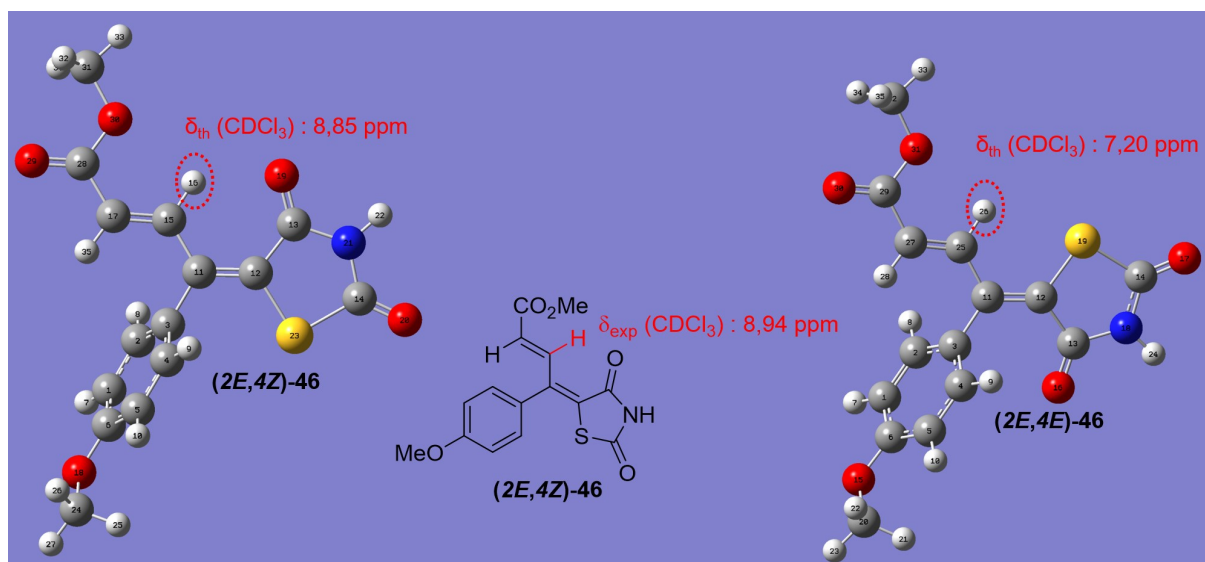


Figure 46 : δ_{exp} du H26 de **(2E,4Z)-46** et comparaison avec la valeur théorique pour **(2E,4Z)-46** et **(2E,4E)-46**.

Tableau 17 : Déplacements chimiques expérimentaux et théoriques de l'atome d'hydrogène vinylique de **46-49**.

Entrée	Molécule	Déplacement expérimental (ppm) ^a	Déplacement théorique (ppm)		Erreur relative Isomère 4Z, %
			Isomère 4Z ^b	Isomère 4E ^b	
1	46	8,94	8,85	7,37	-1,00
2	47	8,87	8,85	7,20	0,75
3	48	8,16	8,10	7,44	0,10
4	49	8,83	8,82	7,14	0,27

^a : Spectre ¹H acquis dans CDCl₃ à 400 MHz, ^b : spectre simulé en deux temps par une optimisation de géométrie suivie d'une modélisation du spectre RMN ¹H en *single point*.

¹ Par commodité, nous utilisons ici la numérotation IUPAC, qui permet de résumer plus simplement l'information stéréochimique pour ces molécules que la numérotation que nous avons adoptée au début de ce chapitre.

Nous remarquons une excellente corrélation entre le modèle théorique et l'expérience dans tous les cas (Tableau 17). En particulier, le niveau de calcul utilisé permet une modélisation très fine des composés **46** à **49**, pour lesquels les différences entre les valeurs théorique et expérimentale sont entre 0,02 et 0,09 ppm, avec des erreurs relatives toujours inférieures à 1 % en valeur absolue. De plus, le traitement par la méthode de la régression linéaire des données issues des modélisations de spectre RMN ^1H de ces composés vient également confirmer cette hypothèse.^j

5. Conclusion du chapitre.

Nous avons vu au travers de ce chapitre, le développement de méthodes de fonctionnalisation de la position 6 d'un noyau BTZD. Ce type de fonctionnalisation, très peu décrit dans la littérature, a été un réel défi, du fait de la réactivité très particulière de ce système. Parmi les séquences de modulations mises en place, les plus prometteuses semblent être les couplages organométalliques, en particulier de Suzuki, qui permet l'introduction d'une large gamme de composés hybridés sp^2 , avec peu de limitations sur la substitution des groupements introduits sur la BTZD. Les réactions de Wittig sur un substrat fonctionnalisé sous forme de 6-formyle sont aussi très intéressantes, car elles donnent accès à des alcènes substitués, sans l'aide de métal de transition, qui peuvent poser des problèmes de toxicité dans les applications biologiques.

Nous avons également montré que la stéréochimie de la double liaison exocyclique de la TZD peut être réellement sensible aux conditions opératoires. En effet, dans les couplages croisés, une grande variabilité sur l'isomérisation de cette insaturation a pu être observée. Cela peut néanmoins être un avantage en termes de diversité moléculaire. En effet, à notre connaissance, peu de BTZD de configuration *E* le long de cette double liaison sont décrites dans la littérature. Ces composés peuvent alors se révéler à haute valeur ajoutée pour des applications biologiques, en comparaison avec leur isomère *Z*.

Finalement, l'apport de la modélisation moléculaire de nos composés a également été décisif. En effet, à défaut d'avoir réussi à cristalliser ou séparer de manière efficace chacun de nos composés afin d'obtenir des clichés de DRX, le calcul théorique de leurs spectres RMN a été très utile. Cette méthode nous a effectivement permis de lever l'incertitude concernant la

stéréochimie de certains de nos dérivés, notamment pour l'introduction de dérivés insaturés en position vinylique.

A terme, l'objectif est d'intégrer ces modifications dans la structure de l'AB 186, afin de pouvoir effectuer de nouvelles RSA sur la substitution vinylique de ce composé. Nous allons d'ailleurs aborder dans le chapitre suivant l'effet de différentes autres modifications de l'AB 186 sur ses activités biologiques.

**Chapitre 3 : Synthèse
d'analogues énantiopurs et
désoufrés d'AB 186 -
Evaluation de leurs activités
biologiques**

1. Contexte de cette étude.

Dans le chapitre précédent, nous avons entrepris un travail pour la fonctionnalisation de la position vinylique d'un motif BTZD. Ce choix se justifie pour deux raisons. D'une part, de nombreuses structures bioactives décrites dans la littérature intègrent ce noyau,^{42,53,54} d'autre part, il est également présent au sein de la structure de la molécule AB 186, développée par notre équipe à partir de l'établissement de RSA sur la TGZ (Figure 47).^{80,83}

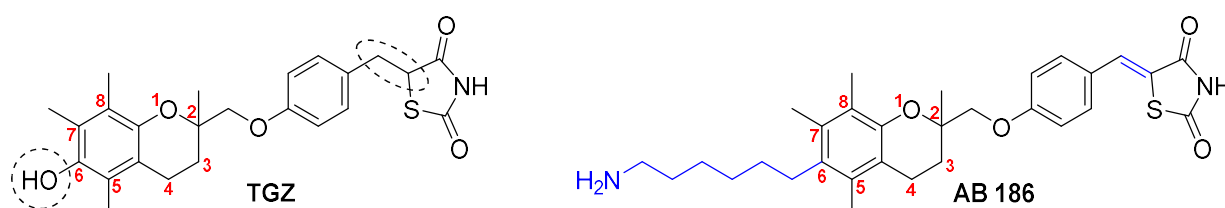


Figure 47 : Différences structurales entre la TGZ et notre tête de série actuelle (AB 186).⁸³

Parmi les modifications structurales envisageables sur l'AB 186, le remplacement de l'atome de soufre dans le noyau TZD nous a paru particulièrement intéressant. En effet, Saha *et al.*^{166,201} ont mis en évidence que cet atome, présent dans la structure de la TGZ, la PGZ et la RGZ, est responsable de la formation de métabolites réactifs. Ces derniers, fortement électrophiles, ont été observés grâce à leur piégeage *in situ* par le glutathion, entité très nucléophile. Cette équipe a ainsi synthétisé le trosuccinimide (TSN, Figure 48) dans lequel l'atome de soufre a été remplacé par une unité méthylène, aboutissant ainsi à une pyrrolidine-2,4-dione, aussi appelée succinimide.

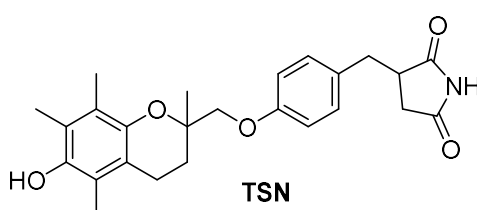


Figure 48 : Le trosuccinimide (TSN), bioisostère désoufré de la TGZ.

Lorsque des hépatocytes humains sont incubés en présence de TGZ, Saha *et al.* ont mis en évidence la formation d'adduits TZD-glutathion, trahissant la formation de métabolites réactifs.¹⁶⁶ Au contraire, une suppression de ces adduits a été observée lorsque ces hépatocytes sont exposés au TSN. Ils ont ainsi montré la toxicité hépatique diminuée de ce composé en comparaison à son bioisostère soufré. Grâce à une mesure d'activité caspase 3, ils ont également prouvé que le TSN a un effet pro-apoptotique sur les cellules Huh-7 (lignée d'hépatocarcinome

humain), nettement supérieur à celui des glitazones (RGZ et PGZ) et de leurs analogues désoufrés.

Dans ce contexte, notre équipe s'est récemment intéressée à la synthèse de bioisostères de l'AB 186, dans lequel l'atome de soufre est remplacé par un méthylène, de manière similaire aux molécules décrites par Saha *et al.*^{166,201} Nous avons alors choisi de mettre au point la synthèse de plusieurs séries de molécules. Parmi les composés désoufrés, outre le TSN lui-même qui sert de référence, nous avons choisi de synthétiser un analogue insaturé du TSN (Δ 2-TSN) ainsi que des analogues désoufrés de l'AB 186 pour lesquels, rappelons-le, la fonction oxygénée en position 6 du noyau chromane de la Δ 2-TGZ est remplacée par un motif alkyl fonctionnalisé.

Pour cette partie de notre projet, nous avons aussi souhaité étudier l'effet du centre chiral en position 2 du noyau chromane, en évaluant l'activité de chacun des deux énantiomères par rapport à celle du racémique. Il est en effet connu que des énantiomères peuvent avoir des activités biologiques accrues par rapport à leur mélange racémique.²⁰²

Finalement, nous avons cherché à vérifier s'il est possible de vectoriser nos molécules vers les cellules tumorales *via* l'incorporation d'un motif glucose, afin d'augmenter encore leur activité.

La focale de cette étude a été portée sur l'activité anticancéreuse de nos composés sur des lignées de cellules cancéreuses du sein. Ce choix n'est pas anodin : en effet, le cancer du sein était en 2018 la première cause de mortalité par cancer chez la femme et représentait quasiment 12 % de l'incidence totale des cancers sur la population mondiale, soit presque autant que le cancer du poumon.²⁰³ Cependant, ce type de cancer peut, comme les autres, développer des résistances aux thérapies utilisées (chimiothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée).²⁰⁴ En particulier, le cancer du sein triple négatif (TNBC), dont les caractéristiques sont une absence de l'expression du récepteur à l'œstrogène, à la progestérone mais aussi du facteur de croissance épidermique HER2 n'est pas affecté par les thérapies ciblées et présente un plus grand risque de récurrence lorsqu'il est traité par une chimiothérapie classique. De plus, ce type de cancer, qui compte pour environ 15 % des cas de cancer du sein au niveau mondial, présente un des pires pronostics, comparé aux autres sous-types de cancer du sein.²⁰⁵ Cela nous a naturellement conduits à centrer notre étude sur une lignée de cellules cancéreuses mammaires en particulier, afin de comparer les effets biologiques de nos composés sur cette lignée avec ceux obtenus sur une lignée de cellules cancéreuses mammaires hormono-dépendantes.

En février 2020, nos travaux concernant la synthèse de ces dérivés désoufrés, ainsi que l'évaluation de leurs activités biologiques ont fait l'objet d'une publication.²⁰⁶

2. Synthèse et évaluation biologique des composés à visée anticancéreuse.

2.1. Synthèse du TSN et du Δ 2-TSN.

Nous nous sommes d'abord intéressés à la synthèse du TSN. Pour atteindre cet objectif, nous n'avons toutefois pas repris la procédure décrite par Saha *et al.*¹⁶⁶ qui est limitée par deux étapes à très faibles rendements (Schéma 46). En effet, comme décrit sur ce schéma, la substitution nucléophile aromatique (S_NAr) sur le 4-fluorobenzaldéhyde d'une part et l'étape de déprotection/saturation monotope (« one pot ») du motif allyle d'autre part ont toutes deux été réalisées avec de faibles rendements, respectivement de 16 % et 10 %.

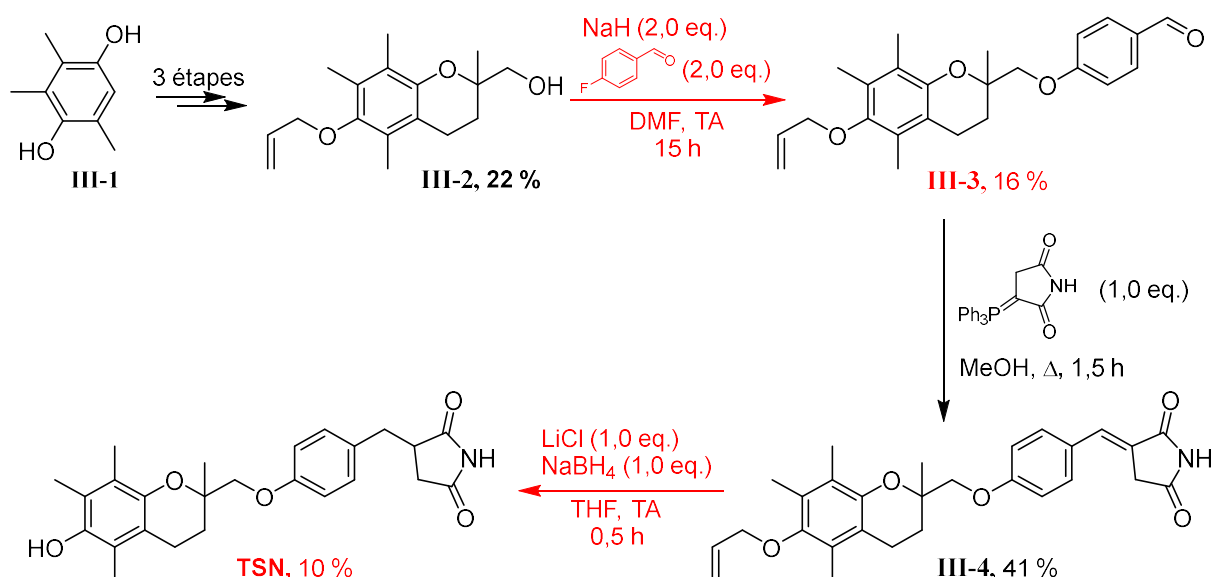


Schéma 46 : Synthèse du TSN décrite par Saha *et al.* Les étapes en rouges sont les plus limitantes.¹⁶⁶

Pour palier ce problème, nous avons décidé d'exploiter la séquence réactionnelle décrite par notre équipe en 2012⁸⁰ pour synthétiser l'aldéhyde intermédiaire de synthèse. Selon cette méthode, la fonction phénol en position 6 du noyau chromane n'est pas protégée sous forme

d'éther d'allyle, mais sous forme d'un carbonate de *tert*-butyle (Boc), plus labile en milieu acide.⁸⁰ De plus, tout comme dans les travaux précédents de l'équipe, la substitution nucléophile aromatique présentant un rendement insuffisant a été avantageusement remplacée par la substitution d'un triflate de chromanol par l'hydroxybenzaldéhyde en milieu basique (Schéma 47).

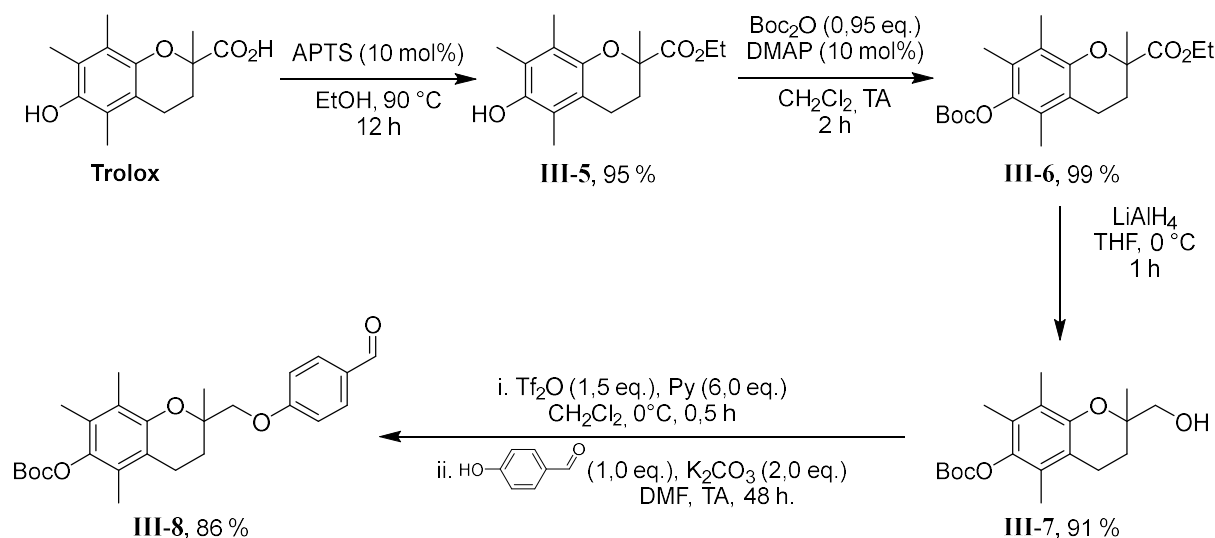


Schéma 47 : Synthèse de l'aldéhyde **III-8** décrite par notre équipe.⁸⁰

Par ailleurs, selon un travail réalisé en collaboration avec P. Ohlmann (plateforme SYNBIION, UMR L2CM), le motif succinimide présent dans le TSN a été introduit par une réaction de Wittig.¹⁶⁶ Cette séquence a mis en jeu l'aldéhyde **50** et l'ylure de phosphonium **14^m** (1.0 eq.) dans MeOH pendant 24 h. Ce mode opératoire a conduit à la formation de l'insaturé **51** avec un très bon rendement de 74% (Schéma 48).

La déprotection du groupement Boc de cette molécule a ensuite été réalisée par l'action d'un large excès d'acide trifluoroacétique (TFA, 57.0 eq.) dans CH₂Cl₂ pour obtenir **52** (Δ 2-TSN), la seconde molécule cible, avec un rendement de 70 % (Schéma 48). Les analogues saturés de ces molécules ont ensuite été préparés par hydrogénation catalytique, en présence de palladium sur charbon (10 % *m/m*) dans l'acétate d'éthyle (AcOEt) pendant 18 h sous une atmosphère d'hydrogène. Par cette méthode, la molécule **53** a été obtenue avec un rendement de 47 % tandis que son analogue déprotégé **54** (TSN) l'a été avec un bien meilleur rendement de 89 % (Schéma 48). Ainsi, l'obtention du TSN a été réalisée avec un rendement global tout à fait honorable de 34 % en 7 étapes, bien supérieur aux 0,1 % revendiqués par Saha *et al.*¹⁶⁶

^m Nous rappelons que la synthèse de cet ylure de phosphonium a été développée dans la partie 2.2.1. du chapitre 2 de ce manuscrit.

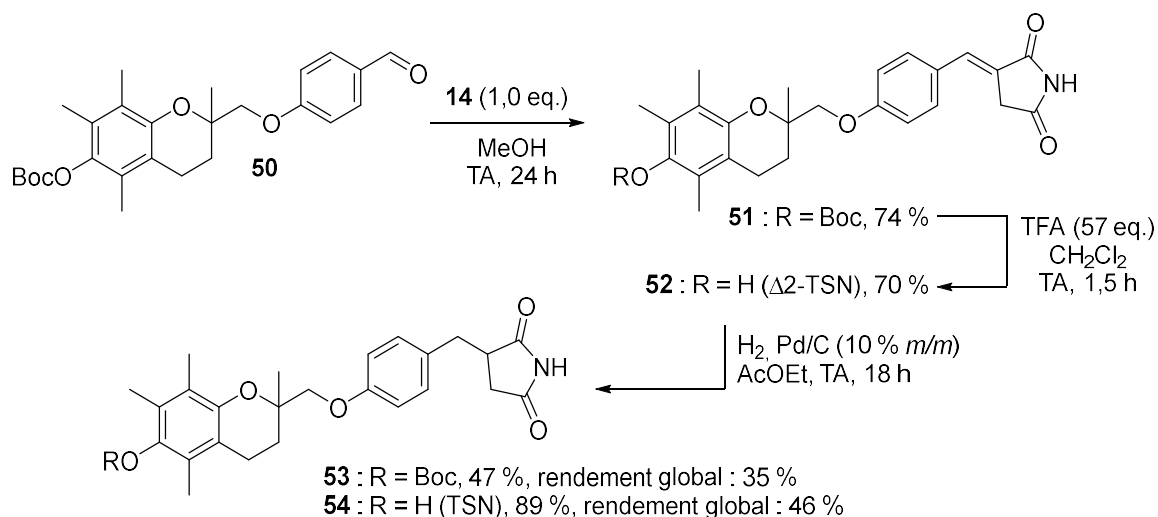
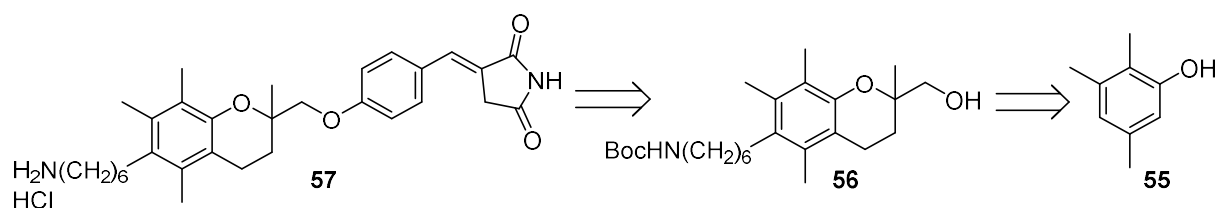


Schéma 48 : Synthèse des composés cible dérivés du TSN 52-55.

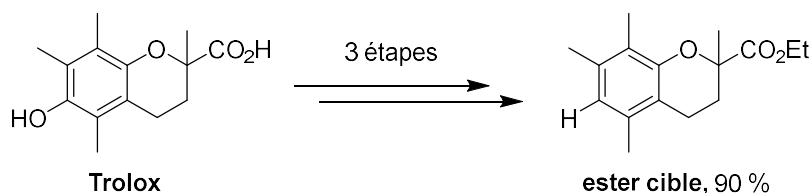
2.2. Synthèse des analogues désoufrés et énantiopurs de l'AB 186 - Vérification de leur configuration absolue.

2.2.1. Synthèse des analogues désoufrés d'AB 186.

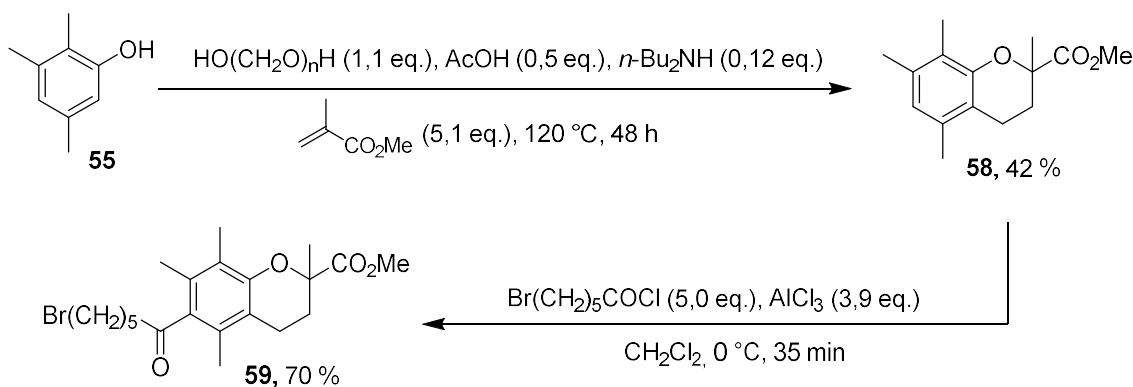
Le travail qui a suivi la synthèse des dérivés de TSN a concerné la préparation de l'analogue désoufré de notre tête de série actuelle, l'AB 186 (Figure 47). L'obtention de ce composé s'appuie sur la synthèse de l'AB 186 développée dans notre équipe,⁸³ mais dans laquelle la réaction de Knoevenagel permettant l'introduction du cycle TZD, est remplacée par une réaction de Wittig pour l'introduction du motif pyrrolidinedione (aussi appelé succinimide). Nous avons également profité de ce projet pour optimiser chacune des étapes qui le composent. En effet, lorsque nous voulions préparer ces produits à plus grande échelle, les résultats étaient souvent décevants en raison d'un manque de reproductibilité et d'une basse pureté des produits obtenus. Ainsi, la voie de préparation de l'analogue désoufré de l'AB 186 (**57**) est décrite dans le Schéma 49, avec l'hydroxyméthylchromane **56** comme précurseur, lui-même accessible à partir du 2,3,5-triméthylphénol commercial **55**.

Schéma 49 : Rétrosynthèse pour la préparation de l'analogue désoufré de l'AB 186 à partir du phénol **55**.

Pour la mise en place de cette séquence réactionnelle, nous avons modifié la voie d'accès au chromanol **56** dont une préparation a décrite en 2014 par notre équipe.⁸³ En premier lieu, le chromane ester **58** n'est plus synthétisé en trois étapes à partir du trolox commercial (Schéma 50) mais en une seule étape selon une procédure totalement différente, adaptée des travaux de Couladouros *et al.*²⁰⁷

Schéma 50 : Synthèse du noyau 6-déoxychromane à partir du trolox.⁸⁰

La réaction que nous avons choisie (Schéma 51) a mis en jeu le 2,3,5-triméthylphénol **55**, en présence de paraformaldéhyde (1,1 eq.), de AcOH (0,5 eq.) et de di-*n*-butylamine (*n*-Bu₂NH, 0,12 eq.), dans le méthacrylate de méthyle, jouant ici à la fois le rôle de solvant et celui de co-réactif. Le chromane ester **58** a alors été isolé avec un rendement de 42 % après 48 h à 120 °C. Notons que, bien que la méthode de synthèse à partir du trolox commercial conduise à un rendement global plus élevé (90 % en trois étapes contre 42 % ici), la séquence totalement différente présentée ici a deux avantages : le prix des réactifs mis en jeu est très bas (Trolox : 6,74 €·mmol⁻¹, 2,3,5-triméthylphénol : 0,10 €·mmol⁻¹) et le produit **58** est isolé pur après une simple filtration à l'issue d'une seule étape de synthèse, ce qui le rend accessible plus rapidement et plus facilement tout en permettant de le préparer à plus grande échelle (jusque 20 g).

Schéma 51 : Synthèse de la cétone aromatique **59** à partir du phénol **55**.

Une fois ce chromane **58** préparé, il a été mis en jeu dans une réaction d'acylation de Friedel-Crafts. Lorsque cette réaction est réalisée sur une plus grande quantité de substrat que ce qui avait déjà été décrit, des résultats peu reproductibles ont été observés. Ainsi, nous avons adapté la séquence et **58** a été mis en contact avec du chlorure de 6-bromohexanoyl (5,0 eq.) et AlCl_3 (3,9 eq.) dans CH_2Cl_2 à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 35 minutes. Ces conditions réactionnelles ont permis d'isoler la cétone aromatique **59** avec un très bon rendement de 70 %. Dans cette réaction, plusieurs éléments ont été modifiés. Tout d'abord, le temps de réaction a été largement diminué, de 16 h à 35 minutes, sans que le rendement ne soit altéré. Nous avons également apporté un soin particulier à la destruction des traces de SOCl_2 , résidus de la préparation *in situ* du chlorure de 6-bromohexanoyl, qui persistent malgré son évaporation sous vide poussé. En effet, nous avons, dans un premier temps, observé la présence de sous-produits dimériques **60** et **61** dont la formation a été attribuée à des réactions parasites entre ces traces de SOCl_2 résiduel et le chromane **58** (Figure 49). La présence de ces composés **60** et **61** a nécessité des purifications par colonne de chromatographie très complexes, en raison de leurs rapports frontaux très proches de celui du composé désiré, ce qui a contribué à la difficulté de cette synthèse.

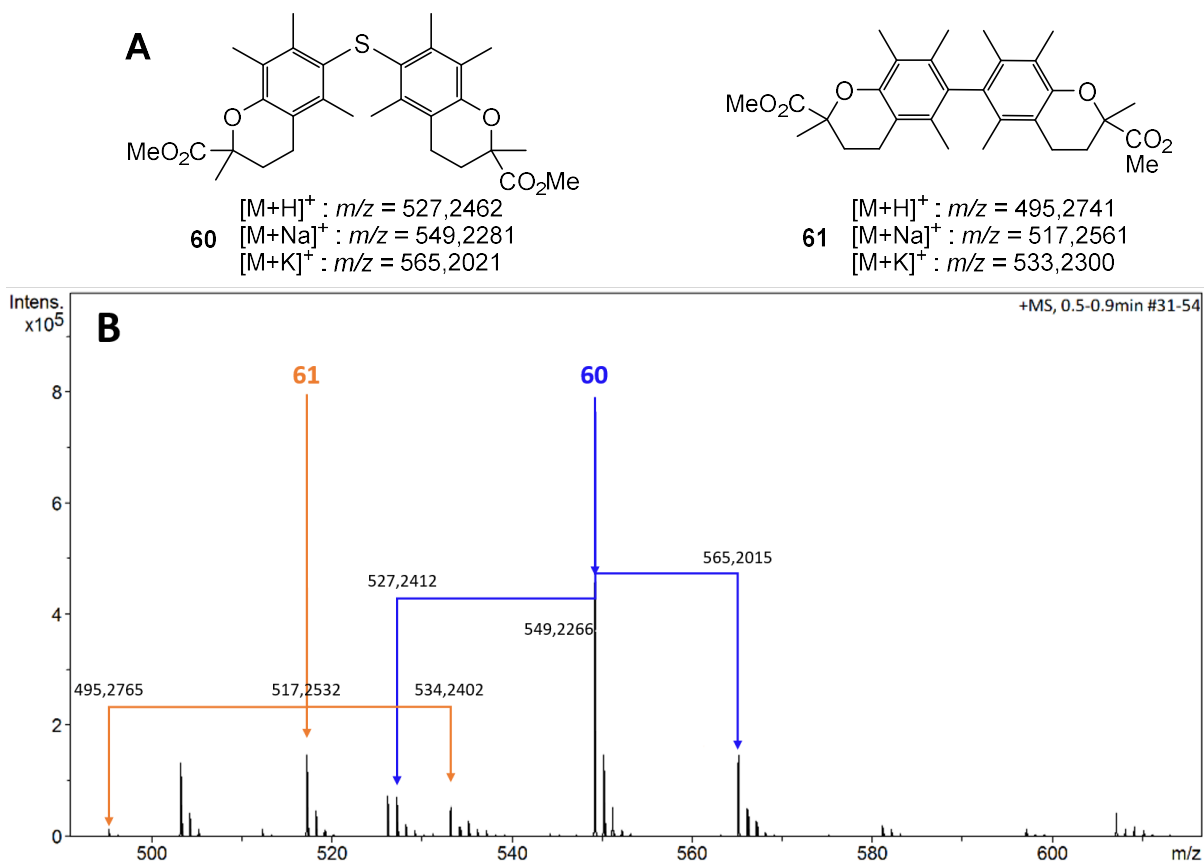


Figure 49 : Structures supposées des sous-produits de Friedel-Craft. **A** : Structure des sous-produits de la réaction de Friedel-Craft sur **58**, **B** : spectre de masse haute résolution (couplage CCM) du mélange de nouveaux produits formés.

Malgré une étude approfondie de la littérature, nous n'avons cependant trouvé que très peu de références traitant de la formation de tels sous-produits d'addition.²⁰⁸⁻²¹⁰ Parmi celles-ci, l'article de Loth et Michaelis²⁰⁸ fait état de la formation de dimères sulfurés similaires à **60**, dans des conditions similaires aux nôtres, en présence de l'anisole, aromatique enrichi, avec un ajout de SOCl_2 (0,72 eq.) et d' AlCl_3 (0,32 eq., Schéma 52).

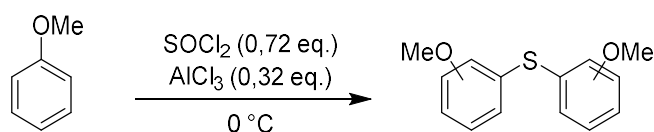


Schéma 52 : Synthèse du dimère sulfuré de l'anisole en présence de SOCl_2 (Loth et Michaelis, 1894).²⁰⁸

A l'issue de cette recherche bibliographique, nous n'avons toutefois trouvé aucune mention de la formation d'un dimère carboné similaire à **61** dans ces conditions. Nous supposons néanmoins qu'il est formé suite à une réaction de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de l'anisole sur le chlorure de méthoxybenzènesulfinyle, accompagnée d'un dégagement de monoxyde de soufre et de chlorure d'hydrogène (Schéma 53).

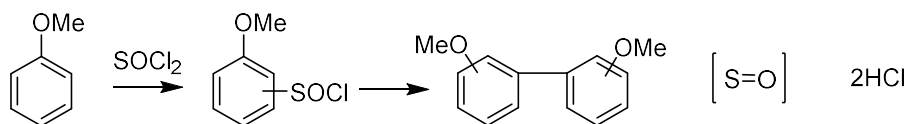


Schéma 53 : Mécanisme proposé de formation du dimère d'anisole à partir du chlorure de sulfinyle intermédiaire.

SOCl₂ semble jouer un rôle crucial pour la formation de ces dimères. Ainsi, la destruction totale de toutes traces de ce composé a été obtenue après l'addition d'acide formique sur la solution polluée de chlorure de 6-bromohexanoyle dans CH₂Cl₂, ce qui a permis d'éliminer ce SOCl₂ résiduel sous forme de composés gazeux de dégradation (SO₂, CO et HCl, Schéma 54). La réaction qui est aisément suivie en fonction du dégagement gazeux, a nécessité 2 h d'agitation à température ambiante.

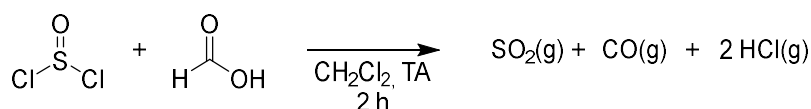


Schéma 54 : Dégradation de traces de SOCl₂ par l'acide formique.

L'arylcétone **59** ayant été synthétisée avec succès, nous avons poursuivi la séquence réactionnelle par une réduction sur ce dérivé. Ainsi, par l'action de LiAlH₄ (3,0 eq.) en présence de AlCl₃ (3,0 eq.) dans Et₂O à TA pendant 2 h, l'alcool **62** a été isolé avec un très bon rendement de 72 %. Enfin, une substitution nucléophile de l'azoture de sodium (NaN₃, 2,0 eq.) sur **62** dans le DMF à 80 °C pendant 3 h, a conduit à l'azoture **63** avec un excellent rendement isolé de 87 % (Schéma 55). Ces deux étapes ont été réalisées de manière identique à la synthèse originale de l'AB 186.⁸³

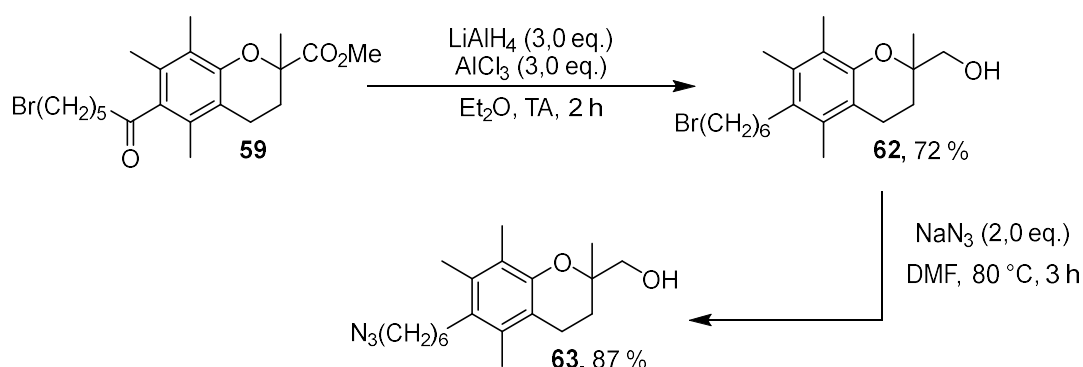


Schéma 55 : Séquence réactionnelle pour l'obtention de l'azoture **63** à partir de la cétone bromée **59**.

Cet azoture **63** a ensuite été converti en amine par réaction en présence de Pd/C à 10 % *m/m* dans AcOEt pendant 18 h à TA, pour donner l'amine **64** avec un excellent rendement isolé de 80 %. La dernière étape pour la préparation de **56** à partir de **64** a été de protéger la fonction amine réactive sous forme de carbamate par action du dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O, 1,0

eq.) dans CH_2Cl_2 en 45 minutes (Schéma 56). Initialement, l'équipe de Boisbrun a décrit la synthèse de ce carbamate **56** à partir de l'azoture **63** sans isoler l'amine intermédiaire.⁸³ Selon ce protocole et certainement en raison de la pureté variable du substrat, la formation de sous-produits, en mélange avec le carbamate **56** et difficilement séparables, a été observée. La purification systématique de **64** par colonne de chromatographie a permis d'éliminer ces impuretés formées au cours de la réduction de **63**, ce qui nous a permis d'obtenir, à l'étape suivante, le carbamate **56** avec un rendement quantitatif et sans trace de sous-produits, et ce, à l'échelle du multigramme.

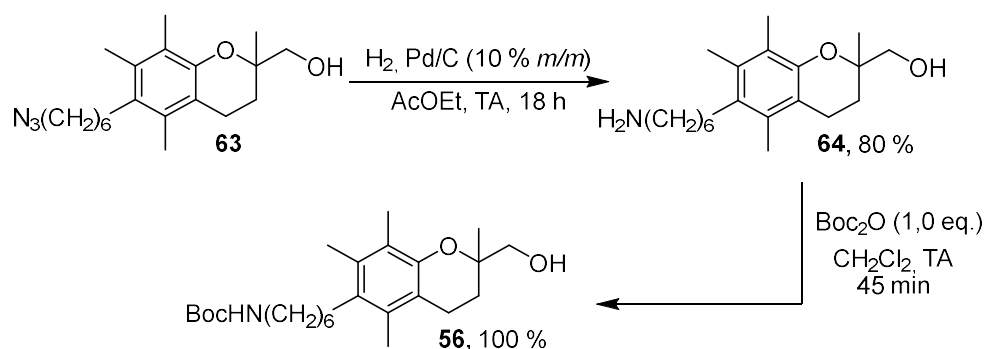


Schéma 56 : Séquence réactionnelle pour l'obtention du carbamate **56** à partir de l'azoture **63**.

Pour préparer les analogues désoufrés d'AB 186, l'alcool **56** a ensuite été activé sous forme de triflate (Schéma 57) par l'action de Tf_2O (1,4 eq.) dans CH_2Cl_2 à 0°C pendant 20 minutes et en présence d'un large excès de pyridine (6,1 eq.). L'ester de sulfonyle formé est ensuite directement mis en jeu dans une substitution nucléophile, en utilisant Cs_2CO_3 (1,5 eq.) comme base et le 4-hydroxybenzaldéhyde (1,0 eq.) comme nucléophile, dans le DMF à TA pendant 24 h. L'aldéhyde **65** est alors isolé avec un très bon rendement de 68 %. Le remplacement de K_2CO_3 , qui était utilisé dans la synthèse précédemment décrite,⁸³ par Cs_2CO_3 a permis non seulement de diminuer le temps de réaction, de 48 h à 24 h, mais également de limiter de façon significative la formation de produits de dégradations initialement observés avec K_2CO_3 .

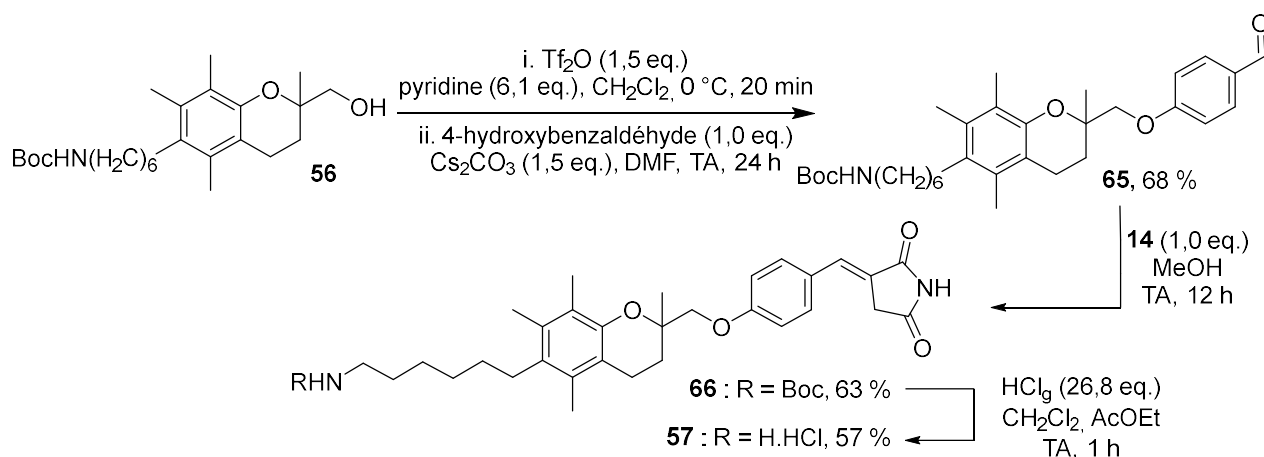


Schéma 57 : Synthèse du bioisostère désoufré de l'AB 186 à partir de l'alcool 56.

L'aldéhyde formé a ensuite été mis en contact avec une quantité stœchiométrique de l'ylure de phosphonium **14** (1,0 eq.) dans MeOH à TA pendant 12 h, pour conduire à l'insaturé **66** avec un bon rendement de 63 %. Ce dernier a finalement été mis en jeu dans une déprotection du carbamate de *tert*-butyle en présence d'une solution d'HCl gazeux (26,8 eq.), dans un mélange AcOEt CH_2Cl_2 , le chlorhydrate attendu **57** étant obtenu avec un bon rendement de 57 %.

Une preuve de la stéréochimie de la double-liaison dans **66** a été apportée grâce à une expérience nOe-diff, semblable à celle décrite dans la partie 2.2.1. du second chapitre de ce manuscrit. Nous avons alors réalisé l'acquisition de deux spectres : le premier est un spectre ^1H classique (**A**, Figure 50), tandis que le second est un spectre dans lequel nous avons irradié sélectivement le signal à 3,59 ppm (**B**, Figure 50), correspondant au méthylène annoté 1 dans la figure 4. Comme dans l'expérience réalisée au chapitre précédent, nous avons constaté que la nette diminution du signal irradié est corrélée à une légère augmentation de l'intégrale 7 dans (**B**)-(A), de l'ordre de 7 % (Figure 50).ⁿ Ainsi, la stéréochimie de la double liaison peut être définie de manière non ambiguë comme étant *E*.

ⁿ Par commodité, la numérotation adoptée est identique à celle des composés du chapitre précédent.

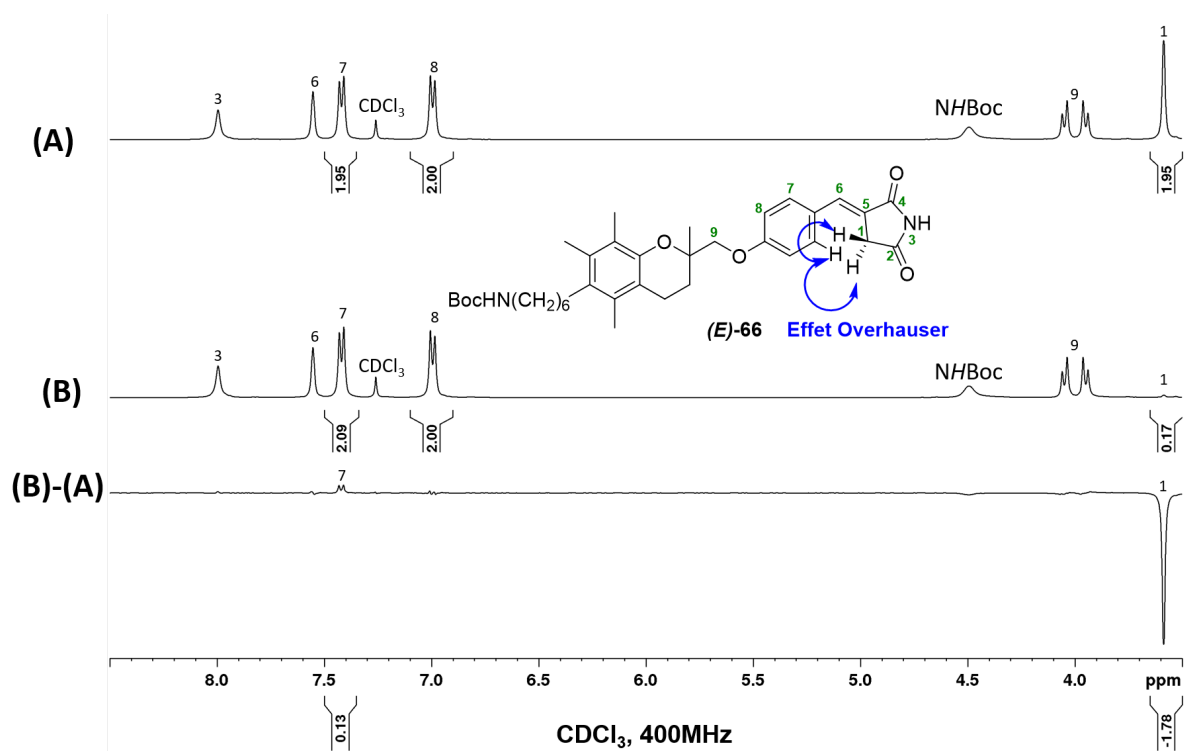


Figure 50 : Expériences RMN réalisées sur **66**. (A) : Expérience ^1H , (B) : expérience avec irradiation du signal à 3,59 ppm, (B)-(A) : différence entre les spectres B et A.

Nous avons ainsi eu la preuve que la réaction de Wittig amène à la formation de **(E)-66**, ce qui est cohérent avec la stéréosélectivité attendue lorsque ce type de réaction est mené entre un aldéhyde et un ylure désactivé.

Par ailleurs, en raison des activités biologiques prometteuses des composés **66** et **57** que nous détaillerons par la suite, nous avons décidé d'étudier en profondeur leurs énantiomères, et ce, afin de mettre en évidence les activités de ces composés.

Parce qu'aucune séparation n'a pu être observée par HPLC chirale, nous avons décidé de réaliser une résolution cinétique de l'alcool **56**. En particulier, une estérification énantiosélective catalysée par une lipase *amano* a été sélectionnée. En effet, ce type de procédure a déjà été décrit dans la littérature successivement par Hyatt *et al.*²¹¹ puis Couladouros *et al.*²⁰⁷ sur des structures très proches de celles de l'alcool **56** (Schéma 58). La seule différence entre notre substrat et ceux décrits par Hyatt et Couladouros se situant au niveau de la 6-fonctionnalisation du noyau chromane, nous avons supposé que cela n'affecterait pas la stéréosélectivité de cette estérification énantiosélective.

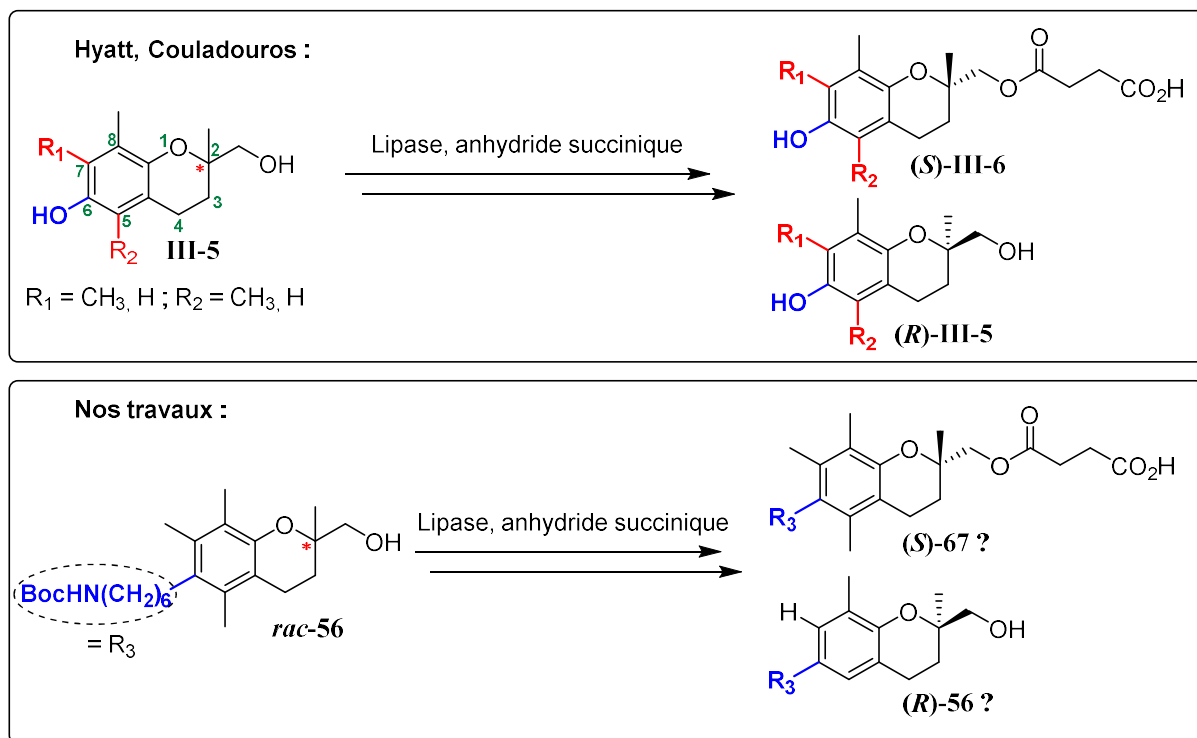


Schéma 58 : Les différences entre les substrats déracémisés par Hyatt et Couladouros avec notre alcool **56**.^{207,211}

Cette réaction a mis en jeu l'alcool racémique **56** en présence de lipase *amano* supportée (72 % *m/m*) comme catalyseur énantiosélectif, et d'anhydride succinique (1,45 eq.) dans le MTBE pendant 18 h. A l'issue de cette séquence, nous avons obtenu d'une part l'alcool (*R*)-enrichi **56** et d'autre part, l'ester (*S*)-enrichi **67** (Schéma 59). Cependant, contrairement aux travaux de Hyatt,²¹¹ l'ester acide formé est trop lipophile pour pouvoir être récupéré dans une phase aqueuse basique lors du traitement de la réaction. Il a néanmoins été isolé à l'issue une simple chromatographie sur colonne. Cet ester a ensuite été saponifié par l'action d'un excès de LiOH (3,0 eq.) dans un mélange MeOH/THF 1/1, pour conduire à l'alcool (*S*)-enrichi **56**. Cette procédure a été réitérée deux fois supplémentaires pour obtenir les deux alcools énantiopurs (*R*)-**56** et (*S*)-**56**, avec des rendements globaux de déracémisation de 23 % et 22 % respectivement, tout en considérant que le rendement maximum pour l'obtention de chacun de ces composés est de 50 %. De plus, les excès énantiomériques (*ee*) calculés de ces énantiomères sont tous deux de 98 % après 3 cycles de résolution cinétique. Ces *ee* ont été calculés en RMN ¹H grâce à la dérivation de la fonction alcool en ester, par l'utilisation du chlorure de (*R*)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétyle (chlorure d'acide de (*R*)-Mosher), dans un mélange de CDCl₃, C₆D₆ et C₅D₅N à TA pendant 3 h.²¹² Nous avons alors formé des esters

diastéréoisomères, possédant des signaux distincts en RMN, contrairement aux alcools énantiomères (*R*)-**56** et (*S*)-**56**.

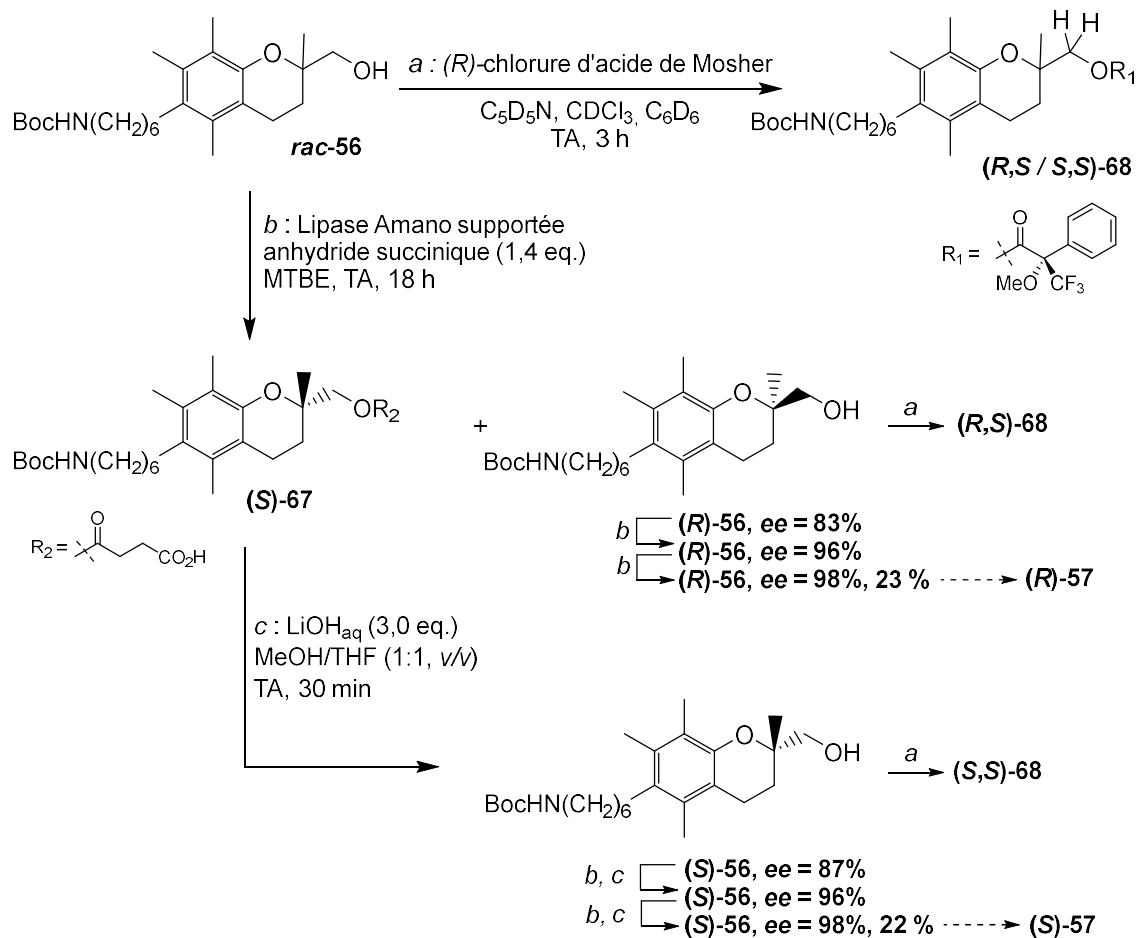


Schéma 59 : Déracémisation de l'alcool **56**.

Dans le cas de l'ester **68**, le signal de l'oxométhylène en position 2 du noyau chromane est un système AB, dont le déplacement caractéristique est compris entre 4,00 et 4,35 ppm et qui ne recouvre aucun signal. Nous pouvons constater sur la Figure 51 que les signaux correspondant aux 2 isomères sont totalement distincts, formant deux systèmes AB inclus l'un dans l'autre. Nous avons également confirmation que, conformément à nos attentes, l'excès diastéréoisomérique (*de*) de **56** s'accroît à chaque résolution cinétique, tandis qu'il est nul pour l'alcool racémique. Cette grandeur nous permet *a posteriori* d'en déduire le *ee*, car l'absence de toute trace de l'alcool **56** dans l'échantillon analytique lors de l'analyse par RMN ^1H est constatée. Dans ce cas précis, nous avons donc une égalité numérique entre le *ee* et le *de*.

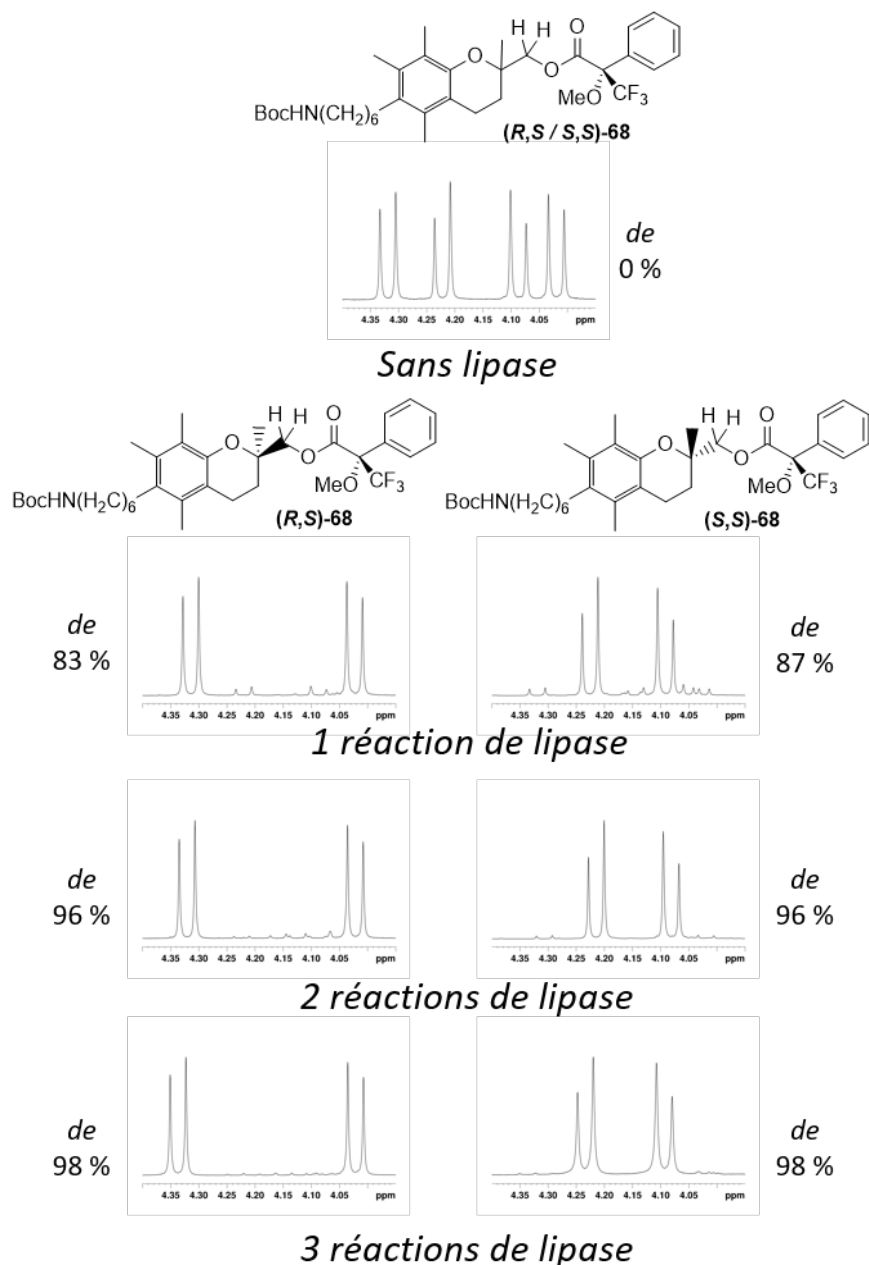


Figure 51 : L'effet de la résolution cinétique sur le spectre RMN ^1H de **68**. Extrait de spectre RMN ^1H (400 MHz, 4,00 - 4,35 ppm) montrant le système AB du groupement oxométhylène de l'ester **68**, obtenu à partir de l'alcool **56** en tant que racémique, ainsi qu'après 1, 2 ou 3 résolutions cinétiques.

Nous avons par la suite cherché à savoir si les conditions de formation de (S) -**57** et (R) -**57** peuvent induire une racémisation du carbone asymétrique, qui anéantirait l'ensemble de ce travail. À nos yeux, les conditions qui semblent les plus propices à la perte de l'information chirale sont celles de la dernière étape, qui est une déprotection du motif Boc en milieu acide. Afin de vérifier si une telle réaction peut être mise en œuvre sans affecter la stéréochimie du substrat, nous avons étudié le comportement de l'alcool **56** en milieu acide. Il est apparu que cette molécule se décompose partiellement lors d'une exposition au TFA. C'est pourquoi nous l'avons acétylé en présence d'un léger excès d' Ac_2O (1,1 eq.) et de pyridine (1,1 eq.), avec une

quantité catalytique de DMAP (10 mol%) dans CH₂Cl₂ à TA pendant 16 h (Schéma 60). L'ester formé n'a cependant pas été isolé et a directement été mis en jeu dans une déprotection du carbamate de *t*-butyle en présence d'un large excès d'une solution de HCl (12,5 eq.) dans un mélange AcOEt/CH₂Cl₂ à TA pendant 3 h. Le chlorhydrate (**S**)-**69** a alors été obtenu avec un excellent rendement de 92 % en 2 étapes. Nous avons ainsi simulé l'étape de déprotection finale pour la préparation de **57**. Afin de régénérer l'alcool **56** pour mesurer son *ee*, nous avons d'abord reprotégé l'amine libre de (**S**)-**69** sous forme de carbamate *N*-Boc, par l'action de Boc₂O (2,0 eq.) avec l'ajout d'un excès de Et₃N (10,0 eq.) au milieu réactionnel. La conversion est totale après 2 h à TA, menant à la formation d'un ester protégé sous forme de carbamate intermédiaire qui n'a pas été isolé. Il a ensuite été directement mis en jeu dans une saponification par LiOH (5,0 eq.) dans un mélange de THF et de MeOH, pendant 1 h à TA (Schéma 60). À l'issue de cette réaction, nous avons isolé l'alcool (**S**)-**56** avec, encore une fois, un excellent rendement de 93 %, et surtout un *ee* de 96 %. L'imprécision sur l'*ee* est certainement due au fait que quelques impuretés pouvaient se trouver dans la zone de mesure du *dr* lors du couplage avec la copule de Mosher. Nous avons ainsi eu une preuve de l'absence de racémisation lors de la déprotection acide du motif Boc.

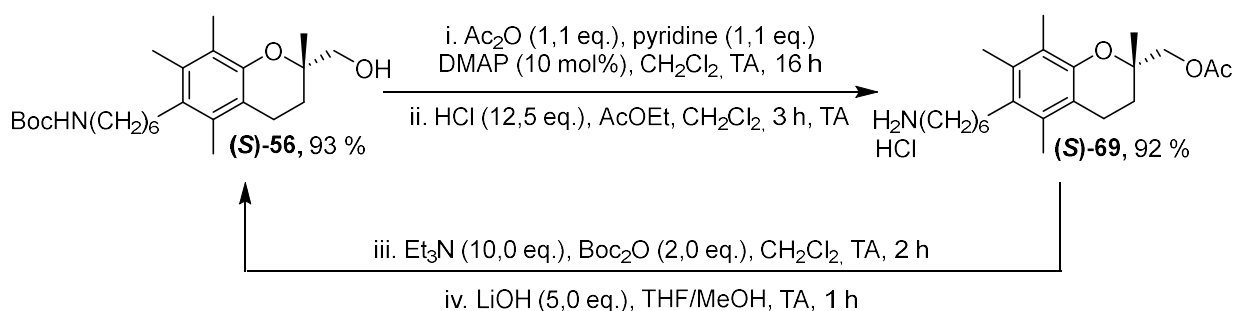


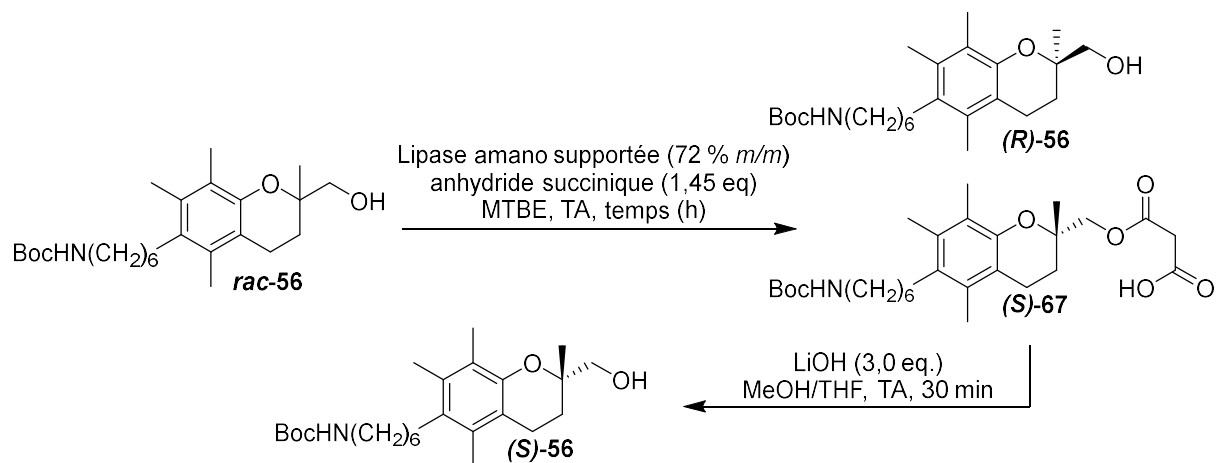
Schéma 60 : Séquence réactionnelle pour la vérification du *ee* après déprotection du Boc sur (**S**)-**56**.

Ces résultats venant confirmer le fait qu'un milieu acide ne mène pas à une perte de l'information stéréochimique de nos composés, nous avons alors pu mettre en jeu (**S**)-**56** et (**R**)-**56** dans la suite de la séquence réactionnelle, aboutissant à la formation respective des composés cibles (**S**)-**57** et (**R**)-**57**, qui ont été obtenus dans les mêmes conditions que celles que nous avons décrites dans le Schéma 57. Un autre élément confortant cette absence de racémisation est que l'isomère (**S**)-**57** obtenu après cette séquence réactionnelle a un pouvoir rotatoire opposé à celui de (**R**)-**57**.^k

Un autre point que nous avons étudié est l'optimisation de la résolution cinétique de **56**, en cherchant à réduire les durées de réaction pour former les composés énantiopurs (**S**)-**56** et

(R)-56. Nous avons alors engagé *rac*-**56** dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'étape (b) du Schéma 59, mais en faisant varier le temps de réaction. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 18. Nous avons constaté que, lorsque le temps de réaction est de 18 h (entrée 1), les rendements en **(R)-56** et **(S)-67** sont plutôt bons, mais que les *ee* sont relativement faibles, de l'ordre de 85 %, obligeant dès lors à mettre en place plusieurs fois cette réaction afin d'atteindre un *ee* correct.

Tableau 18 : *ee* et rendements obtenus pour les deux isomères de **56** en fonction du temps de réaction.



Entrée	Temps (h)	<i>ee</i> (%) ^a		Rendement (%) ^{b,c}	
		(S)-56	(R)-56	(S)-67	(R)-56
1	18	87	83	52	44
2	14	98	N.D.	34	46
3	20	N.D.	96	64	30

^a : *ee* calculé par la technique de Mosher, décrite précédemment, ^b : rendements isolés, ^c : les rendements totaux ne sont pas égaux à 100 %, dû à une fraction de mélange entre **67** et **56**.

Lorsque l'on diminue ce temps de 18 h à 14 h (entrée 2), la lipase catalyse toujours de manière préférentielle la transformation de **(S)-56**. Tant que ce dernier est présent dans le milieu, son énantiomère **(R)-56** n'est que très peu converti. Ainsi, une diminution du temps de réaction permet en théorie d'augmenter le *ee* de **(S)-67** formé au cours de cette séquence. Ce constat est confirmé expérimentalement, puisqu'après 14 h, le *ee* de **(S)-56** obtenu après saponification de **(S)-67** a atteint 98 %. Au contraire, lorsque le temps de réaction est augmenté à 20 h (entrée 3), la lipase peut convertir l'extrême majorité de **(S)-56** présent dans le mélange réactionnel. Ainsi le *ee* de **(R)-56**, isomère inchangé dans ces conditions, est augmenté et ne contient donc plus que des traces de son isomère *S*. Ce temps de réaction permet d'atteindre un très bon *ee* de 96

%. Nous avons ainsi la preuve que cette réaction est adaptable en fonction de nos besoins en l'un ou l'autre des isomères.

2.2.2. Vérification de la configuration absolue du noyau chromane.

Nous avons précédemment posé l'hypothèse qu'à l'issue des résolutions cinétiques de **rac-56** en présence de lipase, l'isomère non transformé est de configuration absolue (*R*), tandis que celui qui est estérifié est de configuration absolue (*S*). Cette hypothèse est basée sur une analogie avec des travaux précédemment rapportés.^{207,211,212} Pour vérifier cela, nous avons décidé de synthétiser des dérivés énantiopurs qui seraient facilement cristallisables, afin de réaliser une analyse par diffractométrie aux rayons X (DRX) sur monocristal, confirmant ou infirmant ainsi notre hypothèse de travail.

Dans un premier temps, considérant que les esters ou amides de ferrocénoyle sont connus pour apporter de la cristallinité,²¹³ nous avons choisi de réaliser une réaction modèle et de préparer l'ester **rac-70** à partir de **rac-56**. Pour ce faire, nous avons mis en jeu l'alcool **rac-56** en présence d'un excès de chlorure de ferrocénoyle (1,3 eq.) et de DMAP (2,7 eq.), dans CH₂Cl₂ à TA pendant 2 h (Schéma 61).

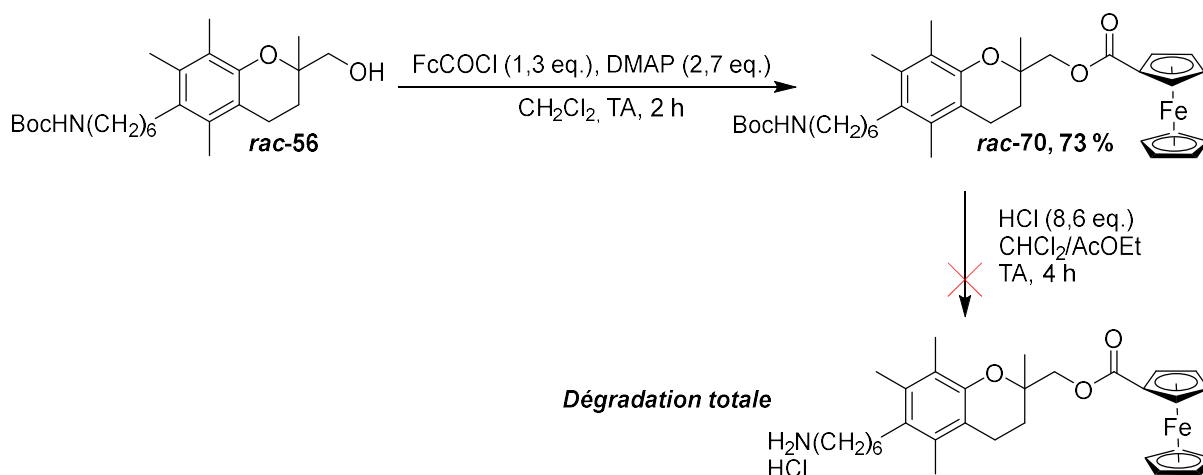


Schéma 61 : Préparation du ferrocène **rac-70** et tentative de déprotection de l'amine primaire.

Nous avons alors obtenu l'ester **rac-70** avec un très bon rendement de 73 %. Alors que la formation de cristaux n'a pas été observée pour ce composé, nous avons choisi de libérer l'amine, masquée jusqu'ici sous forme de carbamate. Cependant, en présence d'un excès d'HCl

(8,7 eq.) dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ pendant 4 h à TA, nous n'avons observé qu'une dégradation totale du substrat (Schéma 61).

Devant ces résultats, nous avons envisagé la dérivation de **56** par une autre copule cristalline. Nous avons alors choisi d'introduire un motif 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) sur notre composé. En effet, cette méthode a montré de bons résultats dans une étude antérieure de notre équipe, et a permis de déterminer la configuration absolue d'un dérivé d'idose.²¹⁴ Cependant, nous avons choisi de ne pas introduire de motif hydrazone directement sur le chromane en l'oxydant, pour ne pas risquer de racémiser le carbone asymétrique présent sur la molécule lors de l'oxydation de cette dernière en aldéhyde. Nous avons alors tiré profit de la formation de **(R)-65**, intermédiaire de synthèse pour l'obtention des composés **66** et **57**, afin d'introduire le motif DNPH.

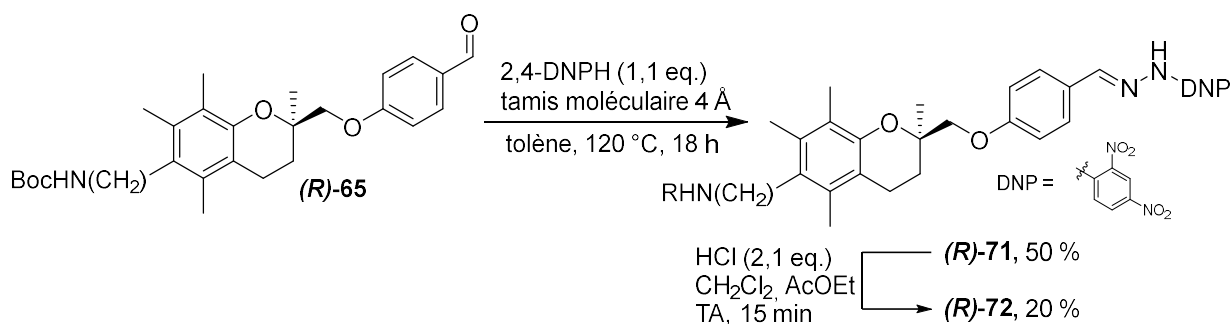


Schéma 62 : Synthèse de l'hydrazone protégée **(R)-71** et sa libération sous forme de chlorhydrate.

Ainsi, l'hydrazone **(R)-71** a été obtenue à l'issue de la condensation de la DNPH (1,1 eq.) sur l'aldéhyde énantiopur **(R)-65**, en présence de tamis moléculaire 4 Å. Ce dernier a pour but de piéger l'eau formée lors de la condensation de l'hydrazine sur l'aldéhyde, déplaçant de ce fait l'équilibre dans le sens de la formation de l'hydrazone. La réaction a été menée dans le toluène à reflux pendant 18 h et a résulté en la formation de l'hydrazone **(R)-71**, avec un rendement correct de 50 %. La libération de l'amine primaire sous forme de chlorhydrate a, quant à elle, été problématique. De manière similaire à ce que nous avons décrit pour l'ester de ferrocényle **(R)-69**, la libération de l'amine primaire, initialement sous forme de *N*-Boc doit permettre d'augmenter la cristallinité du produit formé. Cependant, en milieu acide, les hydrazones sont instables, libérant d'un côté l'aldéhyde et de l'autre, l'hydrazine qui la composent. Ainsi, lorsque l'hydrazone **(R)-71** a été exposée à un excès d'une solution de HCl (2,1 eq.) dans un mélange de CH_2Cl_2 et d'AcOEt, nous avons obtenu après 15 minutes à TA une conversion totale. L'acquisition du spectre RMN du brut réactionnel nous a montré qu'une majorité du produit s'est dégradé pour donner un mélange complexe de produits. Nous avons néanmoins réussi à isoler le chlorhydrate **(R)-72**, avec un rendement plutôt bas de 20 %. Malheureusement,

ce dernier ne nous a pas donné pas de cristal exploitable pour une DRX, tandis que son analogue protégé (**R**)-**71** cristallisait convenablement, mais diffractait à trop basse résolution pour nous permettre de résoudre sa structure.

Nous avons alors synthétisé un dernier dérivé dans l'objectif d'obtenir un cliché DRX d'une de nos molécules énantiopures. Nous avons pour cela choisi un ester de benzoyle. En effet, en augmentant le nombre de cycles aromatiques sur notre molécule, nous augmentons de fait les possibilités de π -stacking intermoléculaire entre les aromatiques, pré-arrangeant dès lors la structure tridimensionnelle de l'ensemble en solution. Pour synthétiser ce composé, nous avons mis en contact l'alcool (**R**)-**56** en présence de chlorure de benzoyle (BzCl, 3,0 eq.) dans un mélange équimoléculaire de CH₂Cl₂ et de Py. La réaction, menée à TA pendant 20 h, nous a permis d'obtenir l'ester de benzoyle (**R**)-**73** de manière quantitative (Schéma 63). Cependant, malgré nos diverses tentatives, nous n'avons pas réussi à le solidifier.

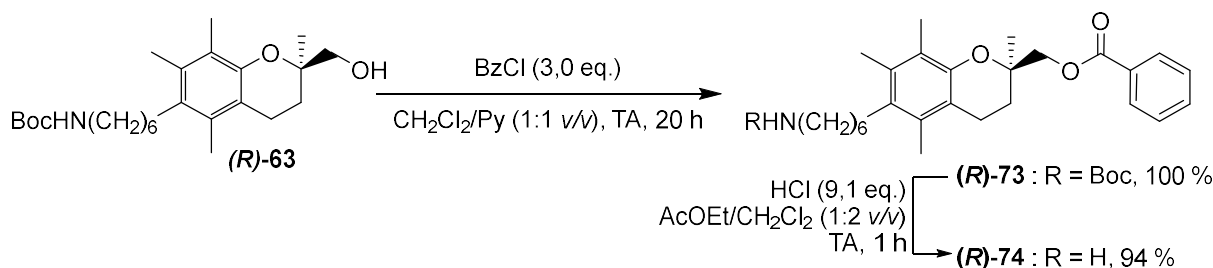


Schéma 63 : Synthèse du benzoate protégé (**R**)-**73** et sa libération sous forme de chlorhydrate (**R**)-**74**.

La seconde étape a été sa déprotection par un excès de solution de HCl (9,1 eq.) dans un mélange de CH₂Cl₂ et d'AcOEt (2:1 v/v) à TA pendant 20 h. Ces conditions opératoires nous ont permis d'obtenir un excellent rendement pour le chlorhydrate (**R**)-**74**, de 94 %. L'obtention d'un tel chlorhydrate peut être doublement intéressante : non seulement, un chlorhydrate d'amine primaire apporte plus de cristallinité que son dérivé protégé sous forme de *N*-Boc, mais en plus, la formation d'un cation azoté permet des interactions π -cation intermoléculaires, favorisant dès lors une organisation du milieu, et donc une cristallisation du composé. Nous avons effectivement obtenu un dérivé solide et cristallin, cependant ce dernier ne diffracte lors de l'expérience de DRX qu'à basse résolution, ne permettant pas, encore une fois, de déterminer sa configuration absolue.

Ainsi, nos différents essais de cristallisation de dérivés énantiopurs se sont révélés infructueux. Nous avons donc dû conserver l'hypothèse que nous avons formulée plus tôt, selon laquelle la présence d'une chaîne grasse en position 6 du cycle chromane n'impacte pas la stéréosélectivité de cette réaction, telle que décrite par Hyatt et Couladouros.^{207,211}

2.3. Synthèse de glycoconjugués de **57**.

Il est reconnu depuis les années 1930 que les cellules cancéreuses ont une consommation exacerbée de glucose et que leur métabolisme énergétique est donc majoritairement dû à la glycolyse : c'est l'effet Warburg.^{215,216} L'exploitation de cet effet a connu un fort attrait pendant ces dernières années. Par exemple, l'utilisation du 2-déoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG) en tant qu'agent d'imagerie pour la Tomographie par Emission de Positrons (TEP) est devenue extrêmement répandue. Ce dernier, étant assimilé par les cellules cancéreuses de la même manière que le D-glucose, permet de visualiser et localiser les tumeurs ainsi que les métastases, en raison de leur consommation de glucose nettement supérieure à celle des cellules saines. De plus, de nombreux exemples de glycoconjuguations ont montré des activités anticancéreuses prometteuses, et ce, vis-à-vis de différents types de cancer.²¹⁷

C'est dans ce cadre que nous avons choisi de réaliser un glycoconjugué de notre dérivé le plus prometteur, le composé **57**, afin de pouvoir évaluer l'effet biologique de l'incorporation du motif glucose. Pour ce faire, nous avons choisi d'introduire ce sucre par une réaction de Click, en particulier une cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, qui est mise en œuvre grâce à la réaction entre un azoture, dipolaire, et un alcyne dipolarophile et qui conduit à la formation d'un 1,2,3-triazole disubstitué. Nous avons choisi ce type de couplage car il est régiosélectif, généralement à haut rendement et ne forme pas de sous-produit, tout en étant un moyen de couplage très doux, pouvant être employé pour la conjugaison de molécules sensibles, comme des peptides ou des molécules à activité biologique en général.²¹⁸⁻²²² Les travaux que nous présentons ci-après ont été réalisés par Manon Pawlak, lors de son Stage d'Initiation à la Recherche (Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine) au sein de notre équipe. Ainsi, pour synthétiser le précurseur de cycloaddition souhaité, Manon a exploité la formation de l'azoture **63**, utilisé dans la séquence d'obtention du composé **57** (Schéma 56, Schéma 57). Le composé **63** a ainsi été activé sous forme de triflate (Schéma 64), par l'action de Tf₂O (1,4 eq.) en présence d'un excès de pyridine (6,0 eq.) dans CH₂Cl₂ à 0 °C pendant 30 minutes. Le triflate formé a directement été mis en jeu dans une réaction de S_N2 du phénolate du 4-hydroxybenzaldéhyde, généré par la déprotonation de son acide conjugué, en quantité stœchiométrique par K₂CO₃ (2,0 eq.). L'éther aromatique **75** a alors été isolé après 5 j de

réaction dans le DMF à TA, avec un bon rendement de 58 %. Dans un second temps, l'aldéhyde **75** a été mis en jeu dans une réaction de Wittig en présence de l'ylure désactivé **14**, dans MeOH à TA pendant 12 h, ce qui a conduit au BSu **76** avec un très bon rendement de 69 %.

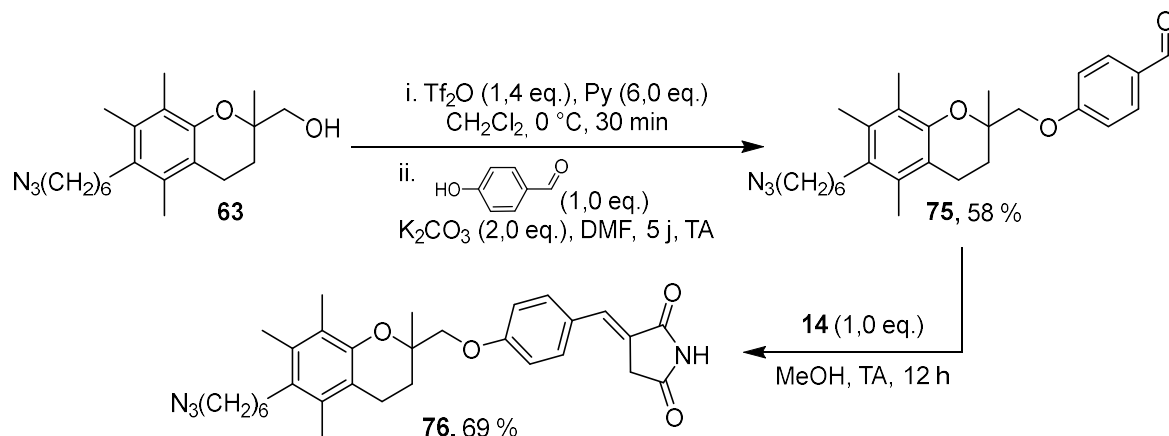


Schéma 64 : Synthèse de l'analogue azoture de **66** à partir de l'alcool **63**.

Le partenaire azoture pour la synthèse d'un glycoconjugué ayant été synthétisé avec succès, il a ensuite été nécessaire de réaliser la synthèse du glucose, fonctionnalisé par un motif alcyne. Pour ce faire, et au regard de la littérature déjà existante sur le sujet, Manon Pawlak a mis en jeu le D-glucose dans une réaction de peracétylation en présence d'AcONa (1,1 eq.) dans Ac₂O (13,0 eq.) à 150 °C pendant 2 h, ce qui nous a permis d'obtenir uniquement l'anomère β du D-glucose-pentaacétate après une simple filtration (Schéma 65).²²³ Ce dernier a ensuite été étherifié en position anomérique par l'alcool propargylique en excès (2,0 eq.) grâce à l'assistance électrophile de l'acide de Lewis fort BF₃.Et₂O, en large excès (8,0 eq.), dans CH₂Cl₂, à 40 °C. Après 16 h de réaction, l'éther propargylique **77** a été isolé avec un rendement global passable depuis le D-glucose de 34 %.

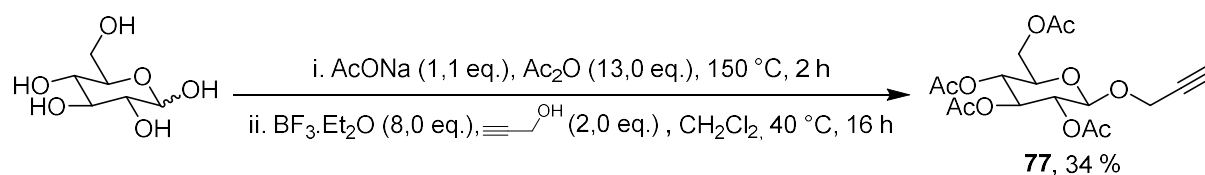


Schéma 65 : Synthèse de l'alcyne glycosylé utilisé dans la réaction de Click.

La formation de l'anomère β seul est lié à la présence du groupement 2-acétate, qui, lors de la formation du carbocation (Ac)₄-D-glucose⁺ (Schéma 66), encombre la position anomérique α, rendant l'attaque de l'alcool propargylique uniquement réalisable pour former l'anomère β du produit attendu.

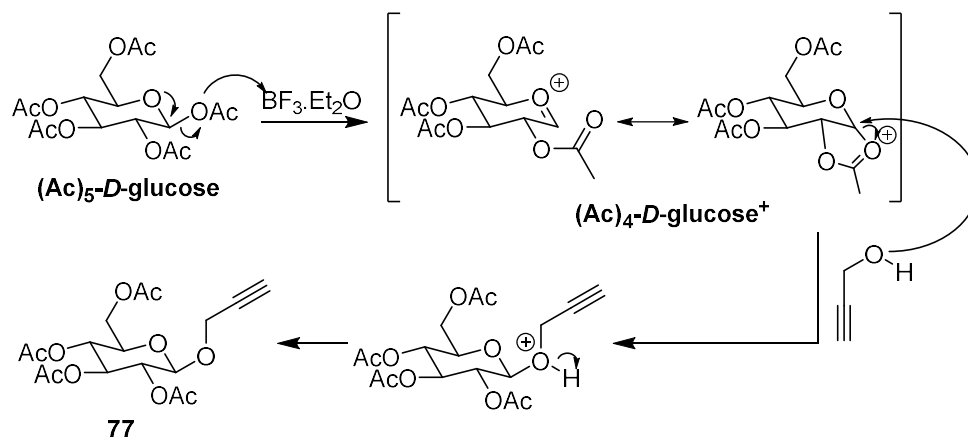


Schéma 66 : Mécanisme d'obtention de l'anomère β de **77** lors de sa propargylation.

Le partenaire azoture ainsi que le partenaire alcyne de la réaction de Click ont été tous deux synthétisés. L'étape suivante de ces travaux a donc été naturellement la cycloaddition entre ces deux composés. Pour ce faire, **76** et **77** en quantités équimolaires ont été mis en jeu en présence d'un excès de sulfate de cuivre (II) et d'ascorbate de sodium (NaAsc, 1,4 eq. pour chacun) dans un mélange de *t*-BuOH/MeOH (10:1 v/v) à TA pendant 12 h (Schéma 67). La réaction étant catalysée par le cuivre au degré d'oxydation (I), la présence de NaAsc, réducteur doux, permet de réduire le sulfate de cuivre, initialement au degré (II) vers son degré (I), permettant ainsi son action catalytique.

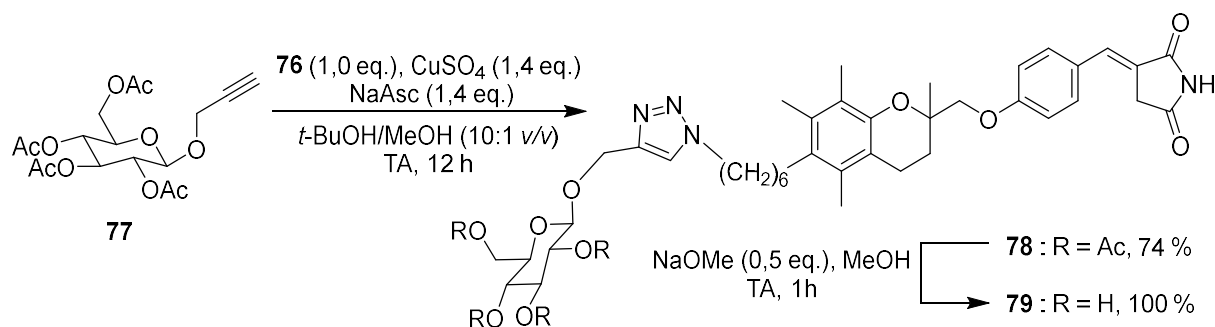


Schéma 67 : Cycloaddition de Huisgen entre l'azoture **76** et l'alcyne **77**.

Le glycoconjugué **78** a été isolé à l'issue de cette séquence avec un excellent rendement de 74 %. La dernière étape de cette synthèse a été la libération des fonctions alcool du glucose peracétylé. Pour cela, une transestérification de Zemplén a été employée sur **78**, grâce à l'ajout d'un demi-équivalent de méthanolate de sodium (MeONa) dans MeOH à TA pendant 1 h, résultant dans la formation quantitative du tétraol **79**.

Devant l'activité biologique décevante de ce composé, que nous détaillerons dans la suite de ce chapitre, nous avons décidé de vérifier s'il pénètre bien dans les cellules cancéreuses.

2.4. Vérification de la pénétrabilité de **79** dans les cellules cancéreuses.

2.4.1. Fonctionnalisation de l'aromatique du BSu.

Afin de vérifier si le glucose présent sur **79** lui permet de diffuser à l'intérieur de la cellule cancéreuse, nous avons décidé de synthétiser un analogue de ce composé présentant un fluorophore, afin de rendre visible la distribution cellulaire de ce composé par microscopie confocale. L'introduction de ce fluorophore sur la structure de notre composé azoturé, précurseur de cycloaddition nécessite l'ajout d'un bras fonctionnel sur notre molécule. Nous avons alors choisi d'utiliser un bras aminé, permettant de former des liaisons résistantes à la lyse en milieu biologique, comme des amides, des carbamates ou des urées.

La position de ce groupement aminé a aussi été étudiée. Ce doit être une position facilement fonctionnalisable, avec une introduction de ce groupement si possible pendant les dernières étapes de la synthèse de notre précurseur de cycloaddition. Nous avons alors choisi de fonctionnaliser le noyau aromatique jouxtant le succinimide.

La préparation de l'azoture fonctionnalisé **83**, dans lequel le bras installé sur le cycle aromatique permettra l'introduction d'un fluorophore choisi (Schéma 68) a alors été envisagée. Ainsi, selon cette rétrosynthèse, l'obtention de ce composé peut être réalisée à l'issue d'une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **82**. Ce dernier peut lui-même être préparé par une réaction de S_N2 en présence du phénol polysubstitué **81**, dont on envisage la synthèse par une séquence de couplage pallado-catalysé puis *O*-déprotection de **80**. Finalement, ce composé peut résulter d'une séquence de bromation puis *O*-protection à partir du 4-hydroxybenzaléhyde commercial.

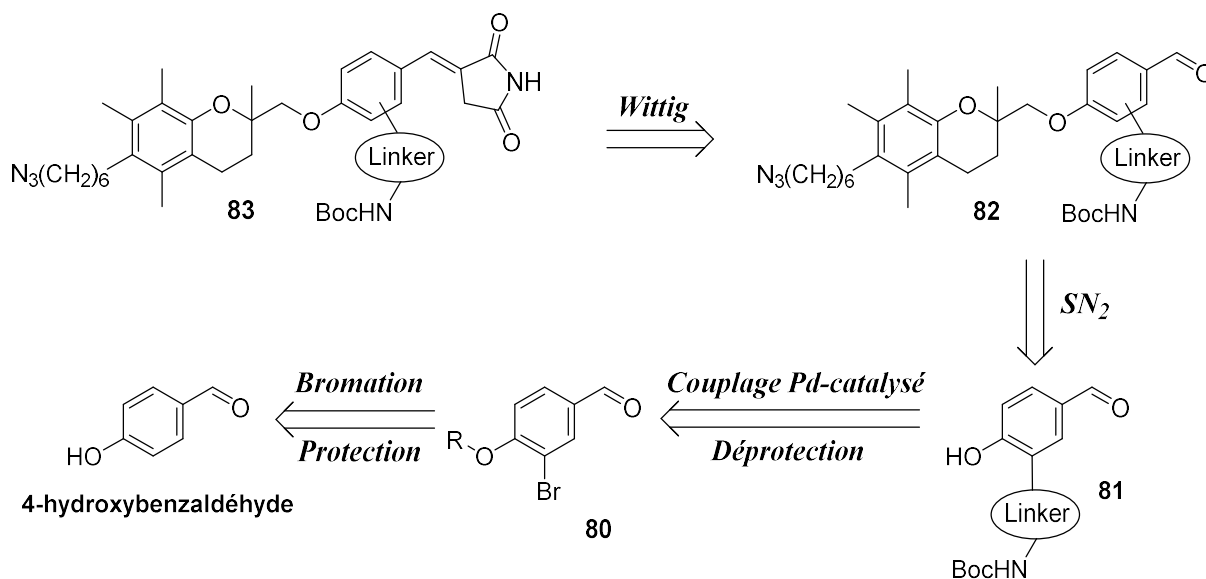


Schéma 68 : Rétrosynthèse envisagée pour l'obtention du précurseur fonctionnalisé de cycloaddition à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde.

Ainsi, le 4-hydroxybenzaldéhyde a été halogéné par l'action du dibrome (1,0 eq.) dans un mélange de MeOH et CHCl₃ à TA pendant 3 h. A l'issue de cette réaction, le bromé **80a** a été obtenu, avec un rendement très moyen de 25 %. Ce composé **80a** a ensuite été mis en jeu dans une réaction de *O*-protection pour former un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS). Pour ce faire, le phénol **80a** a été placé en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl, 1,1 eq.) et d'imidazole (1,1 eq.) dans CH₂Cl₂ à TA pendant 3 h. L'éther silylé **80b** est alors isolé avec un rendement correct de 45 % (Schéma 69).

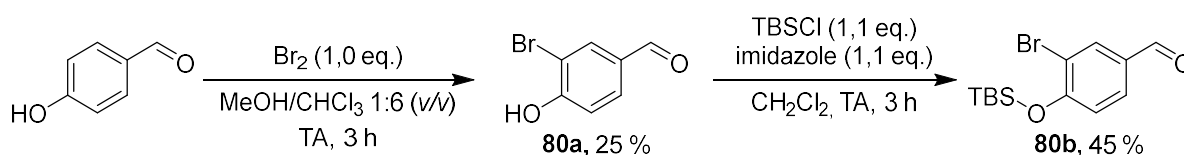


Schéma 69 : Synthèse du substrat bromé **80b** de couplage croisé permettant l'introduction d'une chaîne aminée.

L'éther silylé bromé **80b** ayant été synthétisé avec succès, nous avons par la suite dû choisir la manière de le fonctionnaliser par un bras aminé. Nous avons pour cela sélectionné deux séquences pallado-catalysées (Schéma 70). Selon la première voie de synthèse envisagée, la Boc-alkylamine **81a** peut être obtenue à l'issue d'une hydrogénation de l'alcyne substitué **81b**. La préparation de ce composé peut cette fois être réalisée directement à partir de la *N*-Boc-propargylamine, grâce à une séquence de Sonogahira.

Selon la seconde séquence envisagée, la Boc-alkylamine **81a** est toujours issue d'une hydrogénation, mais cette fois de l'insaturé **81c**. Ce dernier peut être préparé par un couplage de Suzuki entre le partenaire bromé **80b** et le pinacolborane vinylique **29**.^o

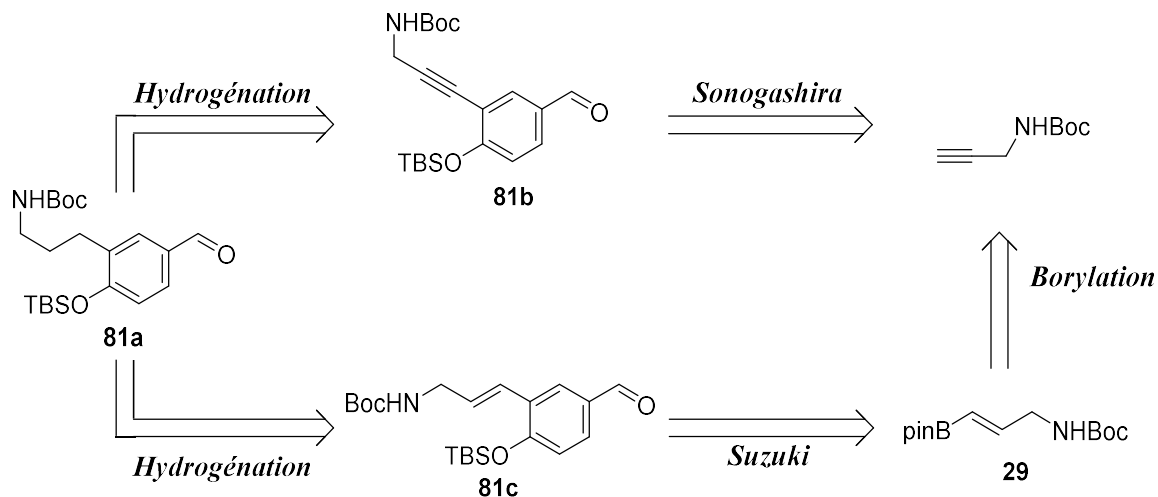


Schéma 70 : Rétrosynthèse de l'obtention de **81a** par couplage Pd-catalysé à partir de la *N*-Boc-propargylamine.

Pour synthétiser **81a**, nous avons commencé par réaliser un couplage de Sonogashira (Schéma 71). Ainsi, ce couplage a été mis en place en présence d'un léger excès de *N*-Boc-propargylamine (1,2 eq.) ainsi que d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) et de CuI (10 mol%). Ce dernier permet ici de générer un organocuvreux intermédiaire, impliqué dans l'étape de transmétallation du cycle catalytique.²²⁴ La réaction, réalisée dans Et₃N à 80 °C pendant 3 h n'a cependant pas permis d'isoler **81b**, mais une dégradation totale du substrat bromé de la réaction.

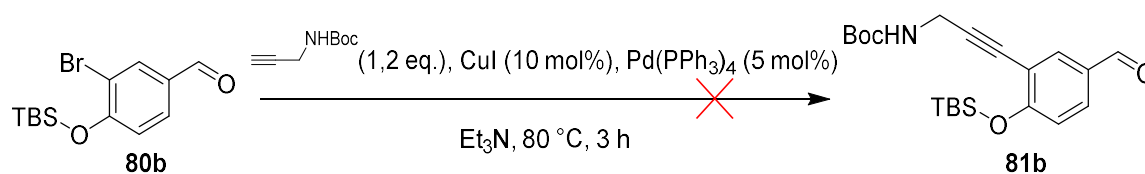


Schéma 71 : Tentative de couplage de Sonogashira entre le bromé **80b** et la *N*-Boc propargylamine.

C'est pourquoi, dans le temps imparti que nous avons pour réaliser ce composé, nous avons décidé de réaliser une tentative de couplage de Suzuki sur **80b** (Schéma 72). Pour cette réaction, le bromé **80b** a été mis en jeu en présence du pinacolborane **29** en quantité stœchiométrique, en présence de Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) et de Na₂CO₃ (1,5 eq.) dans un mélange ternaire

^o La synthèse de ce composé à partir de la *N*-Boc-propargylamine, est décrite dans la partie 3.4.1.2. du second chapitre de ce manuscrit.

toluène/EtOH/H₂O (5:3:2 v/v). Cependant, ces conditions ne nous ont pas permis d'obtenir le produit de couplage **81c**, ni même une conversion notable.

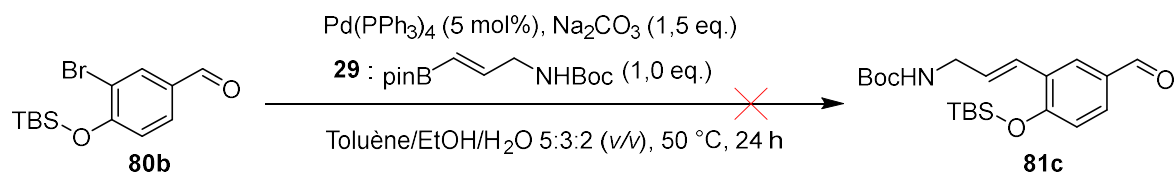


Schéma 72 : Tentative réaction de Suzuki entre le bromé **80b** et le pinacolborane **29**.

Compte-tenu de ces résultats, nous avons dû revoir totalement notre stratégie de synthèse du composé aminé.

2.4.2. Fonctionnalisation de l'azote du succinimide présente dans **76**.

Nous avons alors envisagé une voie d'accès totalement différente, dans laquelle le bras aminé n'est plus introduit sur le cycle aromatique, mais sur l'azote de l'hétérocycle succinimide. En effet, ce dernier est facilement accessible car rendu nucléophile lorsqu'il est déprotoné, permettant une fonctionnalisation par l'ajout d'un halogénoalcane dans le milieu. Ainsi, selon cette nouvelle stratégie de greffage d'une chaîne alkylamine (Schéma 73), la préparation du composé cible **85** est envisagée à partir de l'aldéhyde **75** et de l'ylure **84**, obtenu en deux temps grâce à une *N*-fonctionnalisation du maléimide **13**, suivie de la formation de l'ylure de phosphonium correspondant.

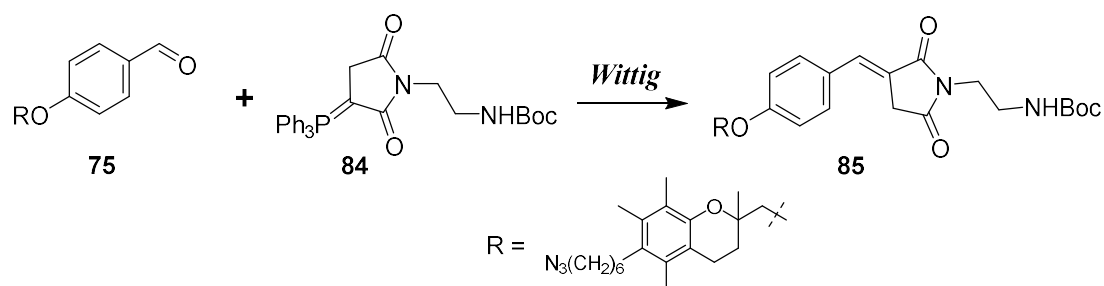


Schéma 73 : Stratégie d'accès à l'azoture fonctionnalisé de **85**.

Différentes voies d'accès au maléimide *N*-fonctionnalisé **86**, précurseur insaturé du phosphonium **84** ont alors été imaginées. Dans la première stratégie que nous avons choisie, le (2-bromoéthyl)carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq.) a été mis en jeu en présence du maléimide

commercial **13** (1,0 eq.) et de de Cs₂CO₃ (1,1 eq.), dans une réaction de S_N2 (Schéma 74) dans le DMF à TA. Cependant, même après 20 h de réaction, aucune conversion n'a été observée.

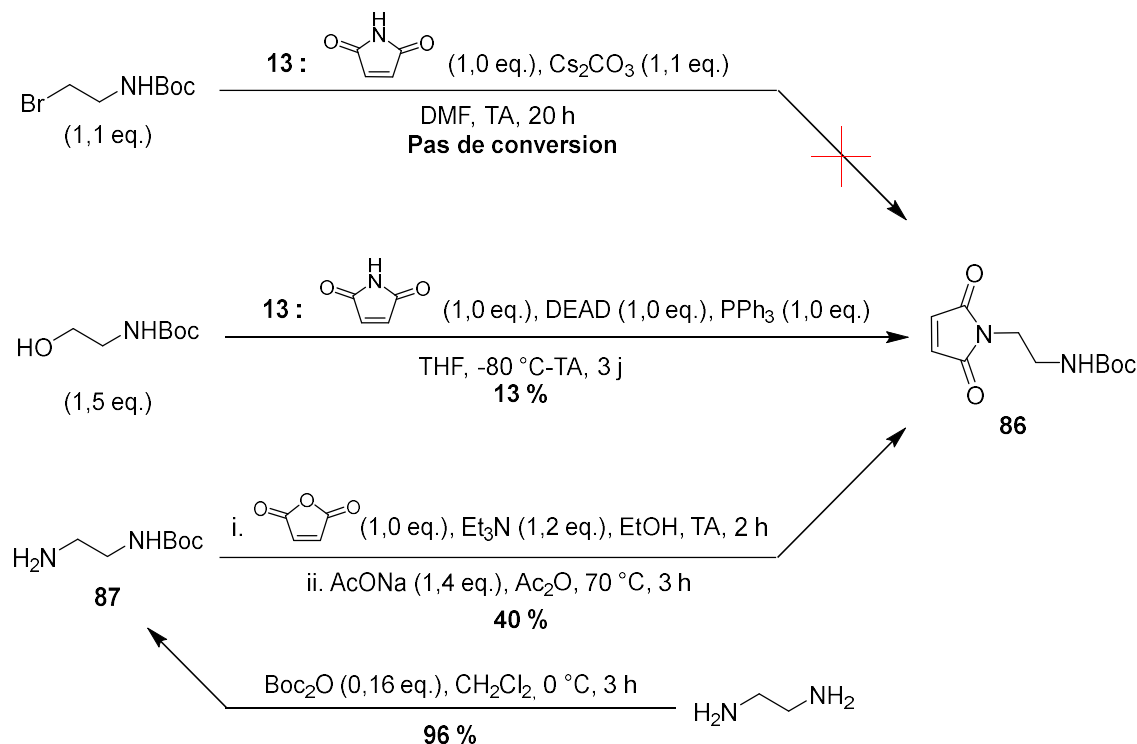


Schéma 74 : Les différentes voies d'accès au maléimide *N*-fonctionnalisé **86**.

Ce résultat nous a poussés à revoir la synthèse de **86**. Nous avons alors imaginé sa synthèse par une réaction de Mitsunobu, selon la méthode décrite par Delor *et al.*²²⁵ dans laquelle le maléimide *N*-fonctionnalisé **86** est obtenu à partir de **13** (1,0 eq.) et du (2-hydroxyéthyl)carbamate de *tert*-butyle (1,5 eq.). Cependant, bien qu'ayant respecté scrupuleusement le mode opératoire que ces auteurs ont décrit, avec l'utilisation de diéthylazodicarboxylate (DEAD, 1,0 eq.) et de PPh₃ (1,0 eq.) dans le THF à -80 °C puis à TA pendant 3 j, nous avons obtenu une conversion médiocre, ainsi qu'un rendement faible de 13 %. Ce dernier, bien inférieur à celui revendiqué par ces auteurs, nous a poussés à utiliser une dernière voie d'accès à **86**, dans laquelle la *N*-fonctionnalisation de **13** est réalisée en même temps que la formation de l'hétérocycle succinimide. Pour mener à bien cette stratégie, nous avons besoin du composé **87**, qui a été obtenu sans difficulté (Schéma 74) par une mono-*N*-protection de l'éthylènediamine grâce à Boc₂O en large défaut (0,16 eq.) dans CH₂Cl₂ à 0 °C. La diamine monoprotégée **87** a été obtenue dans ces conditions avec un excellent rendement de 96 %. Par la suite, la formation du maléimide *N*-fonctionnalisé **86** a été réalisée selon le protocole de Wessig *et al.*²²⁶ que nous avons adapté. Pour ce faire, la diamine monoprotégée **87** (1,2 eq.) a été mise en contact avec l'anhydride maléique (1,0 eq.) et Et₃N (1,4 eq.) dans EtOH

absolu à TA. Après 2 h et une conversion totale du produit, l'éthanol servant de solvant a été éliminé du milieu réactionnel par distillation sous pression réduite, puis remplacé par Ac₂O. Un ajout de AcONa (1,4 eq.) au milieu réactionnel, puis le chauffage de ce mélange à 70 °C a enfin permis d'obtenir après 3 h de réaction le maléimide désiré **86**, avec un rendement correct de 40 %.

L'objectif suivant a été la formation de l'ylure **84** (Schéma 75), substrat impliqué dans la réaction de Wittig que nous avons envisagée. Pour le former, nous avons repris le mode opératoire décrit pour la formation de l'ylure de maléimide non-fonctionnalisé **15**, en mettant en jeu notre composé **86** en présence d'un équivalent de PPh₃ dans l'acétone à reflux pendant 3 h. Cependant, dans ces conditions, seule une dégradation du substrat a été observée.

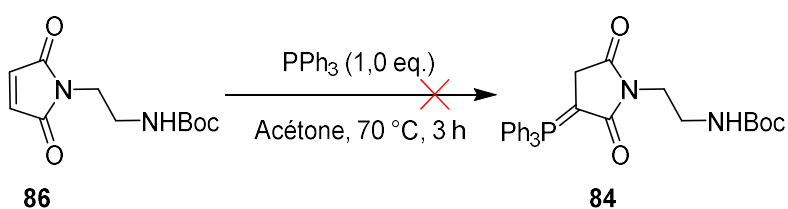


Schéma 75 : Conditions mises en œuvre pour l'obtention de l'ylure de phosphonium **84** à partir de l'insaturé **86**.

Ainsi, n'ayant pas pu obtenir le composé fonctionnalisé par un bras aminé soit sur l'aromatique, ou sur l'azote du noyau succinimide, la synthèse d'un conjugué fluorescent de **79** pour visualiser son entrée dans les cellules cancéreuses a été compromise. Nous avons alors considéré que l'activité des molécules glycosylées pouvait être due à deux hypothèses que nous expliquerons par la suite.

Nous détaillerons maintenant les activités biologiques obtenues pour tous les dérivés à visée biologique que nous avons synthétisés.

2.5. Evaluation biologique de l'activité des dérivés désoufrés synthétisés.

2.5.1. RSA de ces composés.

Avant d'étudier les Relations Structure-Activité (RSA) des composés que nous avons préparés, rappelons celles qui ont été établies précédemment, dans le premier chapitre de ce manuscrit (Figure 15). Trois éléments structuraux ont montré qu'ils induisent à la fois une augmentation de l'activité anti-proliférative sur des cellules cancéreuses (en particulier des lignées issues de cancers du sein) et une baisse de la toxicité sur des cellules hépatiques saines en culture primaire. Ces éléments sont : la présence d'une double liaison adjacente au cycle TZD, l'introduction d'un groupement hydrophobe en position 6 du chromane (comme la chaîne alkylamine dans la molécule AB 186) et enfin l'abstraction de l'atome d'oxygène à cette même position. Par ailleurs, Saha *et al.* ont montré l'intérêt sur ces mêmes critères de l'abstraction de l'atome de soufre dans l'hétérocycle TZD, donnant ainsi une pyrrolidinedione. La question qui se pose est donc de savoir si cette modification structurale est synergique avec celles observées au laboratoire ?

Ainsi, l'évaluation de l'activité antiproliférative de ces composés a été réalisée sur 4 lignées de cellules cancéreuses mammaires humaines. L'une d'entre elles (MCF-7) est hormonodépendante, tandis que les 3 autres (MDA-MB-231, MDA-MB-453 et Hs178T) sont triple-négatives, c'est-à-dire qu'elles n'expriment ni les récepteurs à l'œstrogène, ni à la progestérone, ni le récepteur HER2. Chacun de ces tests biologiques a été réalisé par Claire Muller, doctorante de l'UMR CRAN (UMR 7039), dont la thèse a été co-dirigée par Stéphane Flament et Sabine Mazerbourg.²²⁷ Il est à noter que la TGZ et son dérivé insaturé la Δ 2-TGZ, ont été précédemment synthétisés par Jessica Camera, d'après la procédure décrite par Salamone *et al.* en 2012.⁸⁰ La mesure des activités antiprolifératives a, ici, été réalisée par la méthode du cristal violet. Cette technique permet de quantifier la mort cellulaire par la mesure du contenu en ADN d'un milieu biologique. En effet, ce colorant est un agent intercalant de l'ADN et sa concentration dans un milieu donné (reliée au contenu en ADN) peut être calculée grâce à une mesure d'absorption de ce milieu en spectroscopie UV-visible par rapport à une courbe de calibration. Les résultats de ces essais sont réunis dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Activités antiprolifératives des dérivés de la TGZ sur différentes lignées de carcinomes mammaires.

Composé	CI ₅₀ ^a			
	MCF-7 ^b	MDA-MB-231 ^c	MDA-MB-453 ^c	Hs178T ^c
TGZ	74,3 ± 3,9	45,5 ± 3,7	67,1 ± 6,1	>100
54 (TSN)	35,9 ± 3,1	61,2 ± 2,9	35,8 ± 4,1	72,6 ± 6,8
53 (Boc-TSN)	15,8 ± 3,9	28,0 ± 2,0	13,6 ± 2,0	38,2 ± 3,4
Δ2-TGZ	57,0 ± 4,4	56,5 ± 3,3	58,3 ± 4,1	>100
52 (Δ2-TSN)	13,2 ± 1,3	32,4 ± 3,3	13,2 ± 1,0	38,9 ± 2,2
51 (BocΔ2-TSN)	6,7 ± 0,6	20,6 ± 1,0	3,9 ± 0,4	30,8 ± 1,3
66	4,0 ± 0,2	5,4 ± 0,7	1,04 ± 0,2	6,4 ± 0,8
57	5,8 ± 0,4	5,9 ± 0,1	3,5 ± 0,1	8,8 ± 0,6

^a : Concentration (μM) requise pour diminuer le nombre de cellules cancéreuses de 50 % ± ESM, ^b : lignée de cellules cancéreuses mammaires hormono-dépendantes, ^c : Lignée de cellules cancéreuses mammaires hormono-indépendantes.

Nous pouvons remarquer dans un premier temps que parmi les 4 lignées utilisées, MDA-MB-453 est la plus sensible aux composés testés, à l'exception de la TGZ. À l'inverse, les cellules Hs178T sont globalement moins sensibles à nos composés. Cette lignée est d'ailleurs totalement insensible à la TGZ et la Δ2-TGZ. On peut également constater qu'à l'exception de ces 2 dérivés sur Hs178T, tous les autres ont une activité mesurable dans la gamme de concentrations utilisée, et ce, quelle que soit la lignée étudiée. Le remplacement de l'atome de soufre dans la TGZ par son bioisostère méthylène a donné **54** (appelée TSN par Saha *et al.*^{166,201}) qui comme attendu s'est montré plus actif que la TGZ sur chaque lignée, à l'exception de MDA-MB-231. La présence dans la molécule **53** d'un groupement Boc sur le chromane a augmenté les activités antiprolifératives par un facteur 2 sur chaque lignée cellulaire, de manière identique à ce qui a été vu en série soufrée.⁸⁰ Comme attendu, la Δ2-TGZ est légèrement plus active que la TGZ, confirmant l'effet bénéfique de l'insaturation exocyclique à la TZD. La molécule **52** est l'équivalent désoufré de la Δ2-TGZ que l'on peut appeler par analogie Δ2-TSN. Celle-ci montre une activité bien supérieure à la fois au TSN et à la Δ2-TGZ, permettant de conclure quant à un effet synergique entre le retrait de l'atome de soufre et l'insaturation de la liaison exocyclique de la TZD sur la toxicité vis-à-vis des cellules cancéreuses. Un point remarquable est que, d'après les données présentées dans le Tableau 19, l'ajout d'un groupement Boc sur le TSN (molécule **53**) a eu le même effet bénéfique sur l'activité antiproliférative que le passage du TSN à l'insaturé **52** (Δ2-TSN). En effet, leurs activités antiprolifératives sont quasiment identiques, et ce, pour chaque lignée de cellules cancéreuses. De plus, l'ajout du groupement

lipophile Boc sur ce dernier composé, donnant **51**, a permis d'augmenter encore les activités, qui sont descendues sous le seuil des 10 μM sur MCF-7 et MDA-MB-453.

Finalement, le remplacement du substituant oxygéné en position 6 du noyau chromane de **51** par une chaîne hexylamine protégée, donnant **66**, a permis d'augmenter drastiquement son activité vis-à-vis de chacune des lignées de cellules cancéreuses. Elle a atteint quelques micromolaires et même le seuil de 1 μM sur la lignée MDA-MB-453. La libération de l'amine primaire sous forme de chlorhydrate d'ammonium a permis d'obtenir le dérivé **57**, lui aussi très actif sur chacune des lignées, mais légèrement moins que son analogue *N*-Boc. À la vue de ces différentes RSA, il est donc clair que le remplacement de l'atome de soufre par son bioisostère carboné a eu un effet synergique avec les autres modifications déjà réalisées, qui sont l'insaturation exocyclique de la TZD et l'introduction d'une chaîne hexylamine à la place de l'oxygène en position 6 du noyau chromane.

Nous avons par la suite étudié de manière plus détaillée le composé **57**, qui, bien qu'il soit légèrement moins actif que son analogue *N*-protégé, est également moins lipophile (CLogP = 6,25 pour **57** et CLogP = 7,99 pour **66**). Ceci est plus favorable pour d'éventuelles futures études *in vivo*, bien que l'on soit éloigné des critères de Lipinski, qui formalisent, rappelons-le, l'aspect « drug-like » d'un composé en vue de son absorption par voie orale. Ainsi, l'efficacité antiproliférative de **57** a été évaluée sur 2 lignées de cellules cancéreuses supplémentaires, HCT116 (cancer du côlon) et U87 (glioblastome). Les CI_{50} mesurées pour ces deux lignées, respectivement de $6,4 \pm 0,4 \mu\text{M}$ et $8,7 \pm 1,1 \mu\text{M}$ sont de l'ordre de grandeur de celles mesurées pour les lignées de cancers mammaires. C'est extrêmement intéressant, considérant le fait que le glioblastome est une tumeur très agressive et très difficile à traiter.²²⁸ La sélectivité du composé **57** entre les cellules saines et cancéreuses a également été étudiée, en mesurant sa toxicité vis-à-vis de cultures primaires d'hépatocytes sains. L'activité mesurée, de 42,1 μM , atteste de la présence d'une sélectivité de ce composé entre les cellules saines et les cellules cancéreuses en faveur de ces dernières. Notons que ce test de toxicité sur cellules hépatiques en culture primaire a été réalisé par Hélène Martin, Maître de Conférences au laboratoire PEPITE EA 4267, à l'Université de Bourgogne Franche-Comté.

Nous avons vu que le composé **57** était très actif, et ce, sur une gamme de lignées de cellules cancéreuses mammaires, mais aussi contre des cellules du cancer du côlon et de glioblastome. Nous avons également constaté qu'il est sélectif des cellules cancéreuses vis-à-vis d'hépatocytes sains. Puisque l'hétérocycle chromane comporte un centre asymétrique, nous avons envisagé une éventuelle différence d'activité antiproliférative entre les deux

énantiomères. C'est ainsi qu'a été développée la méthode de déracémisation par résolution cinétique explicitée plus haut. Nous avons aussi considéré l'intérêt d'une vectorisation de la molécule **57** par une unité glucose. Ces différentes molécules (ainsi que les intermédiaires de synthèse) ont ainsi été testées pour leur activité antiproliférative, en se focalisant cette fois sur deux lignées de cellules du cancer du sein : une hormono-dépendante (MCF-7) et une lignée triple-négative (MDA-MB-231). Les résultats obtenus pour les différents composés évalués sont reportés dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Activités antiprolifératives de dérivés désoufrés de l'AB 186 sur différentes lignées de cellules.

Composé	CI ₅₀ ^a	
	MCF-7 ^b	MDA-MB-231 ^c
<i>rac-57</i>	5,8 ± 0,4	5,9 ± 0,1
<i>(R)-57</i>	10,9 ± 1,7	4,3 ± 0,3
<i>(S)-57</i>	9,9 ± 0,9	2,7 ± 0,4
76	18,1 ± 1,7	21,7 ± 3,4
78	33,4 ± 7,9	>100
79	>100	>100

^a : Concentration (µM) requise pour diminuer le nombre de cellules cancéreuses de 50 % ± ESM, ^b : lignée de cellules cancéreuses mammaires hormono-dépendantes, ^c : lignée de cellules cancéreuses mammaires triple-négatives.

Dans un premier temps, concernant la lignée MCF-7, nous pouvons constater que, si le composé *rac-57* a une activité de 5,8 ± 0,4 µM, ses analogues énantiopurs, *(R)-57* et *(S)-57* ont étonnamment, tous les deux, des CI₅₀ supérieures, de l'ordre de 10 µM. Cependant, il en va autrement vis-à-vis de la lignée MDA-MB-231. Ainsi, les deux composés énantiopurs ont tous deux montré une meilleure activité que leur analogue racémique, le dérivé *(S)* étant le plus actif avec une très bonne CI₅₀ de 2,7 ± 0,4 µM. Ce résultat est assez inattendu, puisque nous imaginions que l'activité du composé racémique serait du même ordre de grandeur que la moyenne des activités de *(R)-57* et *(S)-57*. Cependant, sans connaître la cible biologique de nos molécules, nous pouvons simplement estimer que ces énantiomères ont des effets synergiques ou antisnergiques, respectivement sur les lignées MCF-7 et MDA-MB-231.

La vectorisation de notre composé **57** par une unité glucose n'a pas non plus eu les effets escomptés sur la prolifération des lignées de cellules cancéreuses. En premier lieu, le précurseur de glycosylation **76** a montré une activité antiproliférative plus faible que son analogue chlorhydrate **57**, mais à un niveau correct d'environ 20 µM sur les deux lignées. Par ailleurs,

les deux molécules glycosylées sont toutes deux inactives sur la lignée MDA-MB-231. Leurs activités sur MCF-7 sont également étonnantes, considérant le fait que seule la molécule peracétylée est active sur cette lignée, avec une valeur d'activité proche de celle du TSN à $33,4 \pm 7,9 \mu\text{M}$. Finalement, **79** qui est la molécule cible envisagée n'a montré aucune activité antiproliférative sur chacune lignée cellulaire testée. Ainsi, la fonctionnalisation de la chaîne hexylamine semble également jouer sur l'activité des composés testés. En effet, la plus faible activité de l'azoture par rapport à l'amine primaire semble attester qu'un donneur de liaison H est nécessaire au bout de cette chaîne carbonée, tandis que sa liaison avec une unité glucose a un effet délétère sur l'activité. Ce dernier résultat est décevant dans la mesure où, justement, l'idée est de favoriser l'activité de la molécule résultante par son affinité pour les récepteurs au glucose, particulièrement abondants à la surface des cellules cancéreuses. Nous pouvons émettre deux hypothèses. Premièrement, on peut considérer que la molécule résultante est trop polaire pour pouvoir diffuser de manière passive à l'intérieur des cellules cancéreuses, contrairement aux molécules les plus actives. Ensuite, on peut considérer que l'unité glucose présente sur la structure de **79** induise effectivement une forte liaison aux récepteurs au glucose. Mais d'une part, cette interaction empêche toute pénétration cellulaire par diffusion passive et d'autre part, pour une raison qui reste à déterminer, la molécule échoue à pénétrer dans les cellules à travers le récepteur. La synthèse d'un analogue fluorescent de **79** aurait dû contribuer à comprendre ces phénomènes mais sa synthèse a malheureusement échoué.

2.5.2. Étude des modifications du cycle cellulaire induites par **57**.

Cette étude a été réalisée sur la lignée de cellules cancéreuses mammaires triple-négatives MDA-MB-231, toujours par Claire Muller dans le cadre de sa thèse,²²⁷ grâce à la technique de cytométrie en flux. L'analyse de ces cellules incubées avec $6 \mu\text{M}$ de **57**, donc à sa CI_{50} (**A**, Figure 52) a montré que $23,4 \pm 5,8 \%$ (après 48 h d'incubation) et $43,9 \pm 7 \%$ (après 72 h) des cellules se situent dans le compartiment sub-G1, indiquant qu'elles sont en apoptose. À titre de comparaison, la TGZ à sa CI_{50} ($45 \mu\text{M}$) n'a pas induit d'augmentation significative de la fraction apoptotique de ces mêmes cellules comparé à celles traitées avec du DMSO (**B**, Figure 52). Cependant, la TGZ a induit après 48 h une nette augmentation de la population cellulaire dans le compartiment G_0/G_1 par rapport au contrôle ($85,5 \pm 0,3 \%$ vs $62,6 \pm 0,5 \%$), ainsi qu'une diminution de celle dans les compartiments S et G2/M (respectivement $2,3 \pm 0,2$

% vs $15,7 \pm 0,4$ % et $10,4 \pm 0,6$ % vs $20,5 \pm 0,6$ %), permettant de conclure à un arrêt du cycle cellulaire induit par ce composé. Après 72 h, ces valeurs ont très peu évolué. Le composé **57** a eu un effet totalement différent sur le cycle cellulaire : nous avons vu que la population de cellules apoptotiques est importante, comparée au contrôle, mais nous avons également constaté une diminution corrélée du nombre de cellules dans les 3 phases du cycle cellulaire. Ce composé apparaît alors comme un puissant agent apoptotique, là où la TGZ apparaît comme ayant un effet uniquement cytostatique.

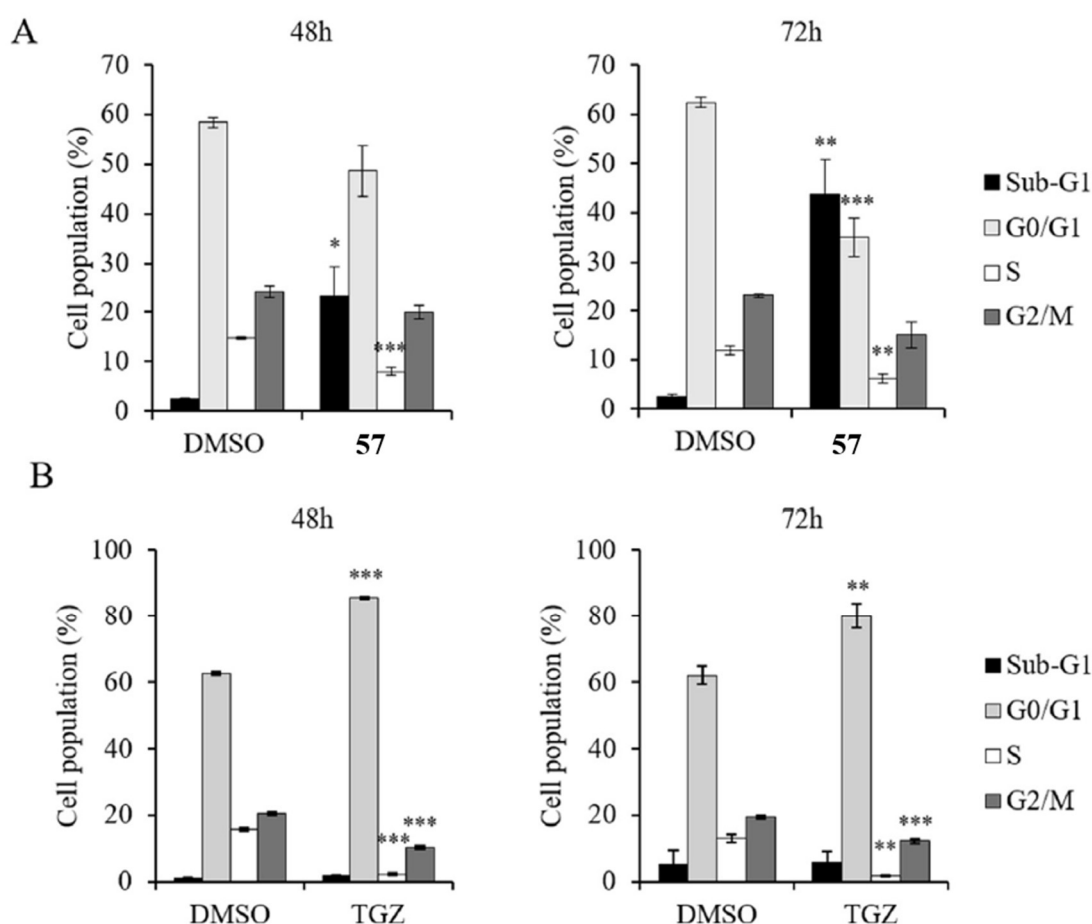


Figure 52 : Analyse par cytométrie en flux de cellules MDA-MB-231 incubées avec **57** (6 μ M, **A**) ou avec **TGZ** (45 μ M, **B**), par rapport aux cellules contrôle (DMSO). Statistiques : *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$, ***, $p < 0,00$.

L'effet apoptotique de notre tête de série **57** a été confirmé par une mesure de l'activité de la caspase 3/7. Ce test est basé sur le fait que lors de l'apoptose, une protéase appelée caspase est libérée. Son rôle est de cliver les liaisons peptidiques, en particulier celles impliquant un aspartate *O*-terminal. Son activité peut être mesurée lors de l'utilisation d'une aminoluciférine modifiée par une séquence peptidique Z-Asp-Glu-Val-Asp. Cette dernière va être clivée par la caspase pour former de l'aminoluciférine libre, qui est oxydée par la luciférase afin de générer de la luminescence. Cette luminescence est alors proportionnelle au nombre de cellules

apoptotiques, par rapport à un contrôle négatif. Cette expérience a permis de visualiser une luminescence plus importante lorsque les cellules MDA-MB-231 sont incubées en présence de **57** à 6 μM (Figure 53, **A**). Après 48 h, la luminescence a été multipliée par 2,7, tandis qu'elle était multipliée par 1,4 après 72 h. Ainsi, une activité caspase importante est mesurée dans les deux cas, permettant de conclure quant à l'induction d'apoptose par notre composé **57**.

La deuxième expérience menée afin de confirmer l'induction de l'apoptose par **57** a consisté à utiliser le double marquage iodure de propidium / Annexine V FITC (isothiocyanate de fluorescéine, Figure 53, **B** et **C**). Ce test est basé sur le fait que la membrane des cellules apoptotiques voit les molécules de phosphatidylsérine (PS) subir une translocation de la face intracellulaire vers la face extracellulaire. L'annexine V, qui est fortement affine pour cette dernière, va se lier à elle par l'intermédiaire de liaisons non-covalentes. Cette protéine étant fonctionnalisée par un fluorophore, il est alors possible de quantifier l'apoptose par spectroscopie UV-visible. Cependant, la présence de cette PS peut également être liée au fait que lorsque la cellule se nécrose, les PS intracellulaires se retrouvent aussi en milieu extracellulaire. Ainsi, afin de différencier ces deux mécanismes de mort cellulaire, l'ajout d'un composé intercalant, l'iodure de propidium (IP), permet de visualiser uniquement la population de cellules nécrotiques. Le test bi-dimensionnel Annexine V / IP permet donc de visualiser 4 types de populations cellulaires, suivant le résultat de chacun des deux tests :

- La population de cellules saines, pour laquelle les tests Annexine V / IP sont tous deux négatifs.
- La population nécrotique, pour laquelle les tests Annexine V / IP sont respectivement négatif et positif.
- La population apoptotique, pour laquelle les tests Annexine V / IP sont respectivement positif et négatif.
- La population de cellules mortes, pour laquelle les tests Annexine V / IP sont tous deux positifs.

Les résultats ont montré que la proportion des cellules marquées par l'Annexine V sont multipliées par 2,3 et 3,7 après respectivement 48 h et 72 h (**B**, Figure 53). Sur le graphique représentant le double marquage (**C**, Figure 53), nous observons nettement une population cellulaire marquée à l'Annexine V, mais non marquée par l'IP. Ceci permet de conclure quant à l'effet apoptotique important de **57** par rapport à l'effet cytostatique de la TGZ, et ce, sur la lignée de cellules cancéreuses mammaires triple négative MDA-MB-231.

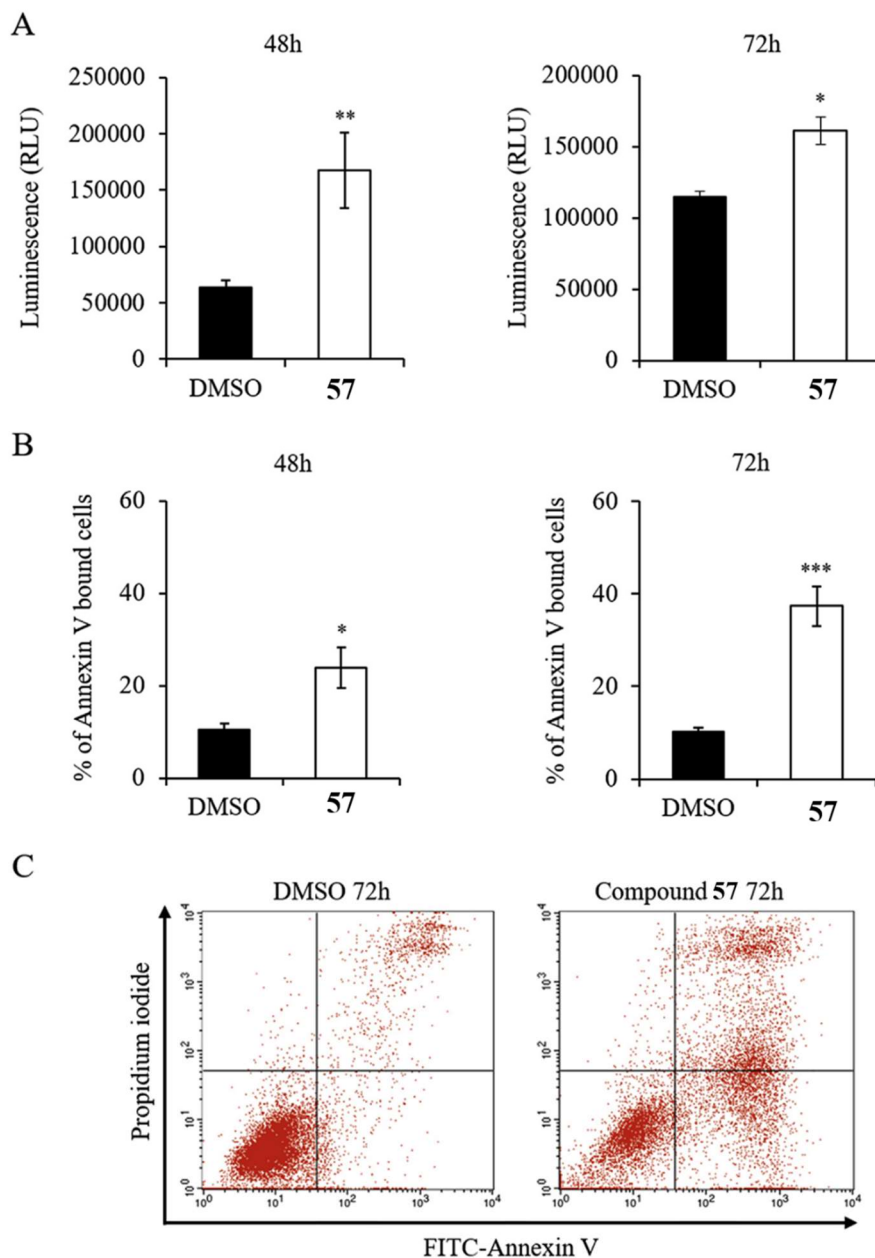


Figure 53 : **57** induit l'apoptose des cellules MDA-MB-231. Les cellules ont été incubées avec 6 μ M de **57** pendant 48 et 72 h. **A** : Activité caspase 3/7, **B** : marquage à l'annexine V, **C** : Double marquage pour la cytométrie en flux. Significations statistiques : *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$, ***, $p < 0,001$.

2.5.3. Quelques résultats pour l'effet de **57** sur le métabolisme énergétique.

Un autre aspect important de notre composé **57** est l'impact qu'il aurait sur le métabolisme énergétique des cellules cancéreuses. Le travail exposé ci-après a été lui aussi réalisé dans le cadre de la thèse de Claire Muller²²⁷ et ces résultats font l'objet d'une publication qui est en cours de rédaction.

Nous avons vu dans le premier chapitre de ce manuscrit que certains dérivés de TZD décrits récemment par de nombreux auteurs^{69,71,90,94,102} ont des effets sur la mitochondrie. De plus, Geldenhuys *et al.*⁸⁷ ont mis en avant l'impact de NL-1, un dérivé simple de TZD, sur la respiration mitochondriale, notamment *via* les complexes II, III et IV de la chaîne respiratoire. Claire Muller a étudié l'effet du composé **57** sur la respiration mitochondriale des cellules MDA-MB-231 et MCF-7 et a donc mis en évidence que dans les cellules MDA-MB-231 (**A** et **B**, Figure 54) et MCF-7 (**C** et **D**, Figure 54), **57** altère le fonctionnement mitochondrial de façon précoce dès 4 heures de traitement, avec une baisse des respirations mitochondriales basale et maximale. Il a également été constaté que les cellules MCF-7 sont plus sensibles aux effets de **57** que MDA-MB-231. Par ailleurs, la même technique appliquée sur des mitochondries de foie de souris isolées suggère que **57** bloque le complexe I de la chaîne respiratoire.

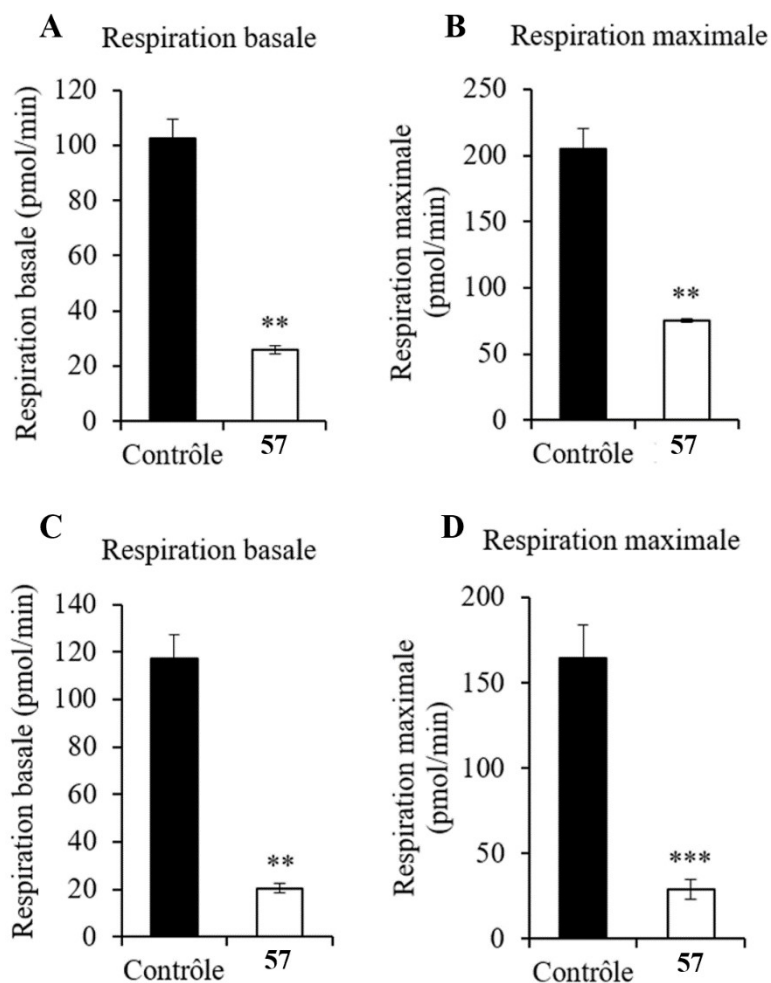


Figure 54 : La molécule **57** altère la respiration mitochondriale des cellules cancéreuses mammaires MDA-MB-231 (**A** et **B**) et MCF-7 (**C** et **D**). Signification statistique : *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Parallèlement à l'étude de la phosphorylation oxydative, l'effet de **57** sur la glycolyse dans les cellules cancéreuses a également été étudié. En effet, il a été remarqué qu'après seulement 4 h d'incubation des deux lignées en présence de 6 μM de **57**, la consommation de glucose augmente légèrement (Figure 55). Cette augmentation est fortement accentuée après 24 h pour les deux lignées.

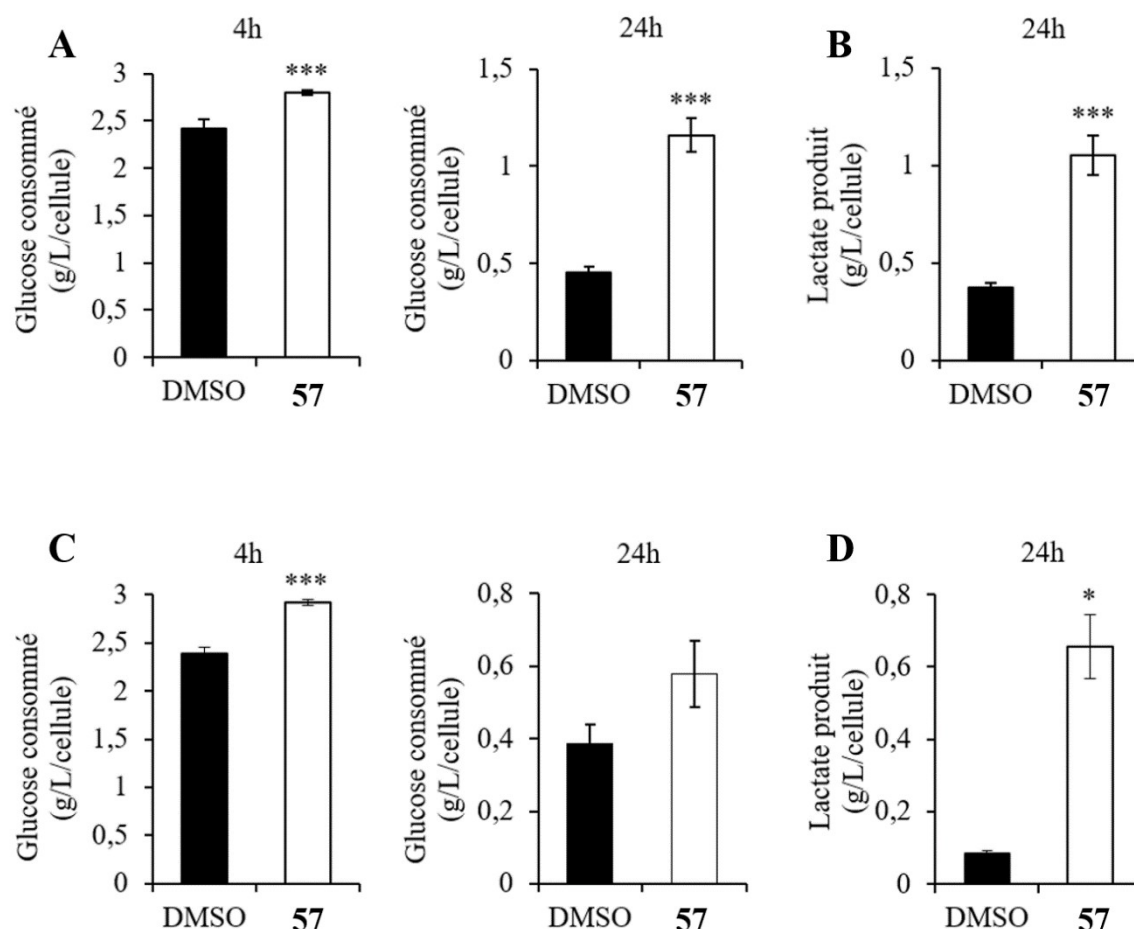


Figure 55 : La molécule **57** augmente la consommation de glucose ainsi que la production de lactate des cellules cancéreuses mammaires MDA-MB-231 (A et B) et MCF-7 (C et D). Statistiques : *, $p < 0,5$; *** ; $p < 0,001$.

La consommation de lactate, quant à elle, augmente aussi fortement après 24 h d'incubation des deux lignées de cellules cancéreuses en présence de 6 μM de **57**. En effet, après 24 h d'incubation, elle est multipliée par 2,4 et 2,7, respectivement pour les lignées MDA-MB-231 et MCF-7. Nous pouvons expliquer ces résultats par le fait que le métabolisme énergétique lié à la phosphorylation oxydative étant diminué par l'action de **57**, la cellule cherche à le compenser en augmentant la glycolyse, afin de maintenir un niveau d'énergie suffisant dans la cellule.

Ainsi, la molécule **57**, analogue désoufré de l'AB 186, modifie le métabolisme énergétique des cellules cancéreuses. De plus, son activité antiproliférative avec des CI_{50} inférieures à 10 μM sur 4 lignées de cellules cancéreuses mammaires ainsi qu'une lignée de cellules cancéreuses du côlon et une lignée de glioblastome, en font un candidat de choix pour des développements ultérieurs.

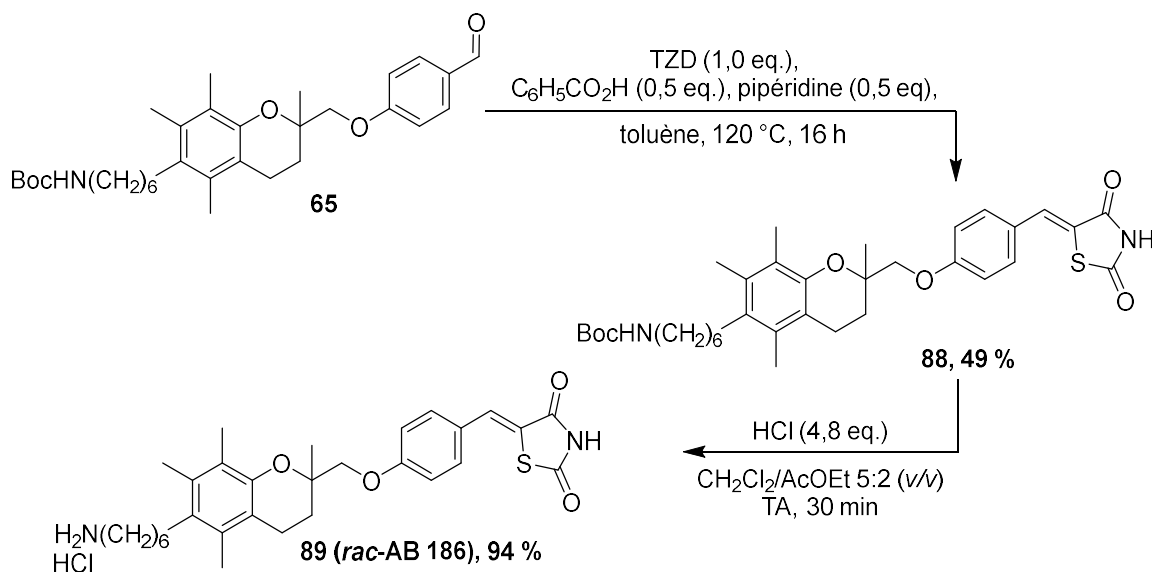
Nous avons intentionnellement choisi de ne pas évoquer les activités biologiques de l'AB 186 dans ce sous-chapitre. En effet, cette molécule ayant fait l'objet d'un projet de développement par SAYENS (projet THIAZOCAN), les études biologiques réalisées sur ce composé sont d'une nature totalement différente et indépendante de celles réalisées sur **57**, c'est pourquoi nous détaillerons ces différents points dans un dernier sous-chapitre.

3. Le projet THIAZOCAN.

Rappelons que la molécule AB 186 a été synthétisée pour la première fois par Andrea Bordessa⁸³ et a fait l'objet d'un dépôt de brevet²²⁹ puis d'un développement soutenu initialement par le service de valorisation de l'Université de Lorraine. Lors de la création des SATT, le dossier a été transmis à la SATT Grand Est, devenue ensuite SAYENS. L'objectif de ce projet, réunissant notre laboratoire, mais aussi le CRAN (UMR 7039, Université de Lorraine), SAYENS et l'entreprise prestataire C.RIS *Pharma*, était l'évaluation de la cytotoxicité du racémique ainsi que des énantiomères de AB 186, sur 10 lignées de cellules cancéreuses mammaires ainsi que sur des cellules épithéliales mammaires saines. Il fallait notamment observer s'il existait une sélectivité de ces composés vis-à-vis des cellules cancéreuses. Pour cela, les énantiomères d'AB 186 ainsi que la molécule racémique ont dû être préparés.

3.1. Synthèse des composés à visée biologique.

Nous avons développé dans la partie 2.2.1. de ce chapitre la synthèse optimisée des analogues désoufrés et énantiopurs de l'AB 186. L'introduction de l'hétérocycle succinimide étant l'avant-dernière étape de la synthèse de ces composés, nous avons pu tirer profit de la formation de l'aldéhyde **65** afin de préparer en quantité suffisante à la fois l'AB 186 (Schéma 76) et ses analogues énantiopurs.

Schéma 76 : Synthèse racémique de l'AB 186 à partir de l'aldéhyde **65**.

Cette synthèse s'est faite en deux étapes. La première est une condensation de Knoevenagel sur **65**, en présence de TZD (1,0 eq.) comme partenaire nucléophile, ainsi que d'une quantité sub-stœchiométrique d'acide benzoïque et de pipéridine (0,5 eq. pour chacun). Le chauffage à 120 °C du milieu réactionnel, en solution dans le toluène, a permis d'isoler après 16 h, l'insaturé **88** avec un rendement assez bas de 49 %. Ce rendement peut s'expliquer par le fait que la purification par colonne de chromatographie flash a donné le produit pur, ainsi qu'une masse importante de ce produit en mélange complexe avec d'autres composés. La deuxième étape quant à elle, est la déprotection du carbamate de *t*-butyle par HCl. Cette réaction a été menée avec un excès de ce dernier (4,8 eq.) dans un mélange composé de CH_2Cl_2 et d'AcOEt (5:2 v/v). Dans ces conditions, après seulement 30 minutes, le chlorhydrate **89** a été obtenu avec un excellent rendement de 94 %.

De manière analogue, les énantiomères (*R*)-**89** et (*S*)-**89** ont été synthétisés respectivement à partir des aldéhydes énantiopurs (*R*)-**65** et (*S*)-**65**, qui ont été préparés à partir de l'alcool racémique *rac*-**56** (Schéma 57, Schéma 59 Schéma 76). 325 mg de (*R*)-**89** et 105 mg de (*S*)-**89** ont été obtenus, permettant de mener à bien les tests.

3.2. Activités biologiques de ces composés.

Les activités biologiques de ces composés ont été évaluées par l'entreprise prestataire C.RIS pharma. Les activités antiprolifératives des 3 composés (*R*)-89 et (*S*)-89 et *rac*-89 ont été mesurées sur 10 lignées de cellules cancéreuses mammaires, parmi lesquelles on retrouve 5 lignées hormono-dépendantes (ZR-75-1, MCF-7, AU565, BT-483 et SK-BR-3) et 5 lignées triple-négatives (MDA-MB-231, Hs-578T, HCC70, BT-20, HCC1806). Une lignée de cellules épithéliales mammaires (HMEC) a également été utilisée afin de mesurer la toxicité des 3 composés sur des cellules saines. Les toxicités ont été mesurées après 72 h d'incubation des cellules en présence du composé testé. On peut remarquer dans un premier temps que, selon les données présentées dans le Tableau 21, les composés sont globalement plus actifs sur les lignées triple-négatives que sur les lignées hormono-dépendantes.

Tableau 21 : CI_{50} des isomères et du racémique d'AB 186 sur 10 lignées de cellules cancéreuses mammaires ainsi qu'une lignée de cellules épithéliales mammaires saines.

Lignée cellulaire	CI_{50} (μM) ^a		
	(<i>S</i>)-89	(<i>R</i>)-89	<i>rac</i> -89
MDA-MB-231 ^b	9,84 ± 5,25	6,58 ± 1,45	7,09 ± 1,58
Hs-578T ^b	12,12 ± 1,00	8,81 ± 0,12	9,16 ± 0,35
HCC70 ^b	7,46 ± 1,83	5,83 ± 1,72	6,47 ± 1,51
BT-20 ^b	7,75 ± 4,23	7,34 ± 1,87	6,44 ± 2,11
HCC1806 ^b	8,32 ± 1,59	7,93 ± 0,61	7,88 ± 1,15
ZR-75-1 ^c	11,17 ± 2,56	7,68 ± 1,24	8,39 ± 0,25
MCF-7 ^c	11,72 ± 5,04	7,53 ± 1,24	7,29 ± 1,45
AU565 ^c	11,65 ± 2,30	6,37 ± 2,49	8,64 ± 1,01
BT-483 ^c	21,21 ± 0,69	11,66 ± 2,39	13,71 ± 0,60
SK-BR-3 ^c	15,13 ± 3,32	9,56 ± 2,24	10,38 ± 0,80
HMEC ^d	2,75 ± 0,45	3,34 ± 0,31	2,97 ± 1,31

^a : Concentration (μM) requise pour diminuer le nombre de cellules cancéreuses de 50 % ± ESM, ^b : lignée de cellules cancéreuses mammaires triple-négatives, ^c : lignée de cellules cancéreuses mammaires hormono-dépendante, ^d : lignée de cellules épithéliales mammaires saines.

La lignée de cellules la plus résistante au traitement avec nos composés semble être BT-483, une lignée hormono-dépendante, tandis que la plus sensible semble à nos molécules est HCC70,

une lignée triple-négative. Nous remarquons également que toutes les lignées de cellules cancéreuses semblent être davantage sensibles à (*R*)-**89** qu'à sa contrepartie (*S*). Finalement, l'effet du composé racémique par rapport aux molécules énantiopures n'est pas toujours du même ordre. Il est parfois plus actif que ses contreparties, sur les lignées BT-20, HCC1806 et MCF-7, mais globalement moins actif qu'un des deux énantiomères sur les autres lignées de cellules cancéreuses.

Malheureusement, nous avons constaté que chacun des composés est particulièrement toxique pour la lignée de cellules épithéliales mammaires saines HMEC, qui montre les CI_{50} les plus basses parmi les 11 lignées testées. Ceci va à l'encontre des tests initiaux réalisés sur hépatocytes sains en culture primaire.⁸³ Ainsi, bien que ces 3 composés soufrés aient des activités antiprolifératives sous le seuil des 10 μ M contre de nombreuses lignées de cellules cancéreuses mammaires, elles demeurent davantage toxiques sur des cellules épithéliales mammaires saines, compromettant donc leur développement comme agents thérapeutiques.

4. Conclusion du chapitre.

Nous avons abordé au cours de ce chapitre la synthèse de dérivés de TGZ désoufrés à visée antiproliférative. Parmi les composés testés, nous avons remarqué que dans la globalité, le remplacement de l'atome de soufre des dérivés de la TGZ par un méthylène, présent dans les dérivés de TSN, a un effet bénéfique sur l'activité antiproliférative des composés testés. Cette modification s'est même avérée synergique avec les modulations structurales antérieures. Le chlorhydrate **57** a été quant à lui le plus étudié, en raison de son activité antiproliférative prometteuse sur 4 lignées de cellules cancéreuses mammaires, ainsi que sa sélectivité vis-à-vis de cellules hépatocytaires saines. Une étude poussée des mécanismes biologiques que cette molécule induit a montré qu'elle agit comme un puissant agent apoptotique, contrairement à certains composés de la même famille, comme la TGZ qui est uniquement cytostatique. Le composé **57** induit en outre des modifications dans le métabolisme énergétique de la cellule, qui se traduisent par une diminution importante de la respiration mitochondriale, ainsi que par une augmentation de la glycolyse, permettant à la cellule de maintenir un niveau énergétique suffisant. Ces modifications du métabolisme énergétique ont été observées dans une lignée de

cellules cancéreuses mammaires triple-négatives (MDA-MB-231), ainsi que dans une lignée de cellules cancéreuses mammaires hormono-dépendantes (MCF-7). Nous avons par ailleurs évoqué les règles de Lipinski, qui gèrent l'aspect « drug-like » de composés administrés par voie orale, dans le Chapitre 1 de ce manuscrit. Parmi les autres composés testés, il est à noter qu'une glycoconjugaison du composé **57** amène à des activités quasiment nulles, mettant en doute la pénétration de ce composé à travers la membrane cellulaire. Des essais ont été réalisés afin de démontrer cette absence de pénétration du composé, mais ont dû être stoppés en raison du manque de résultats obtenus lors de la synthèse des molécules impliquées dans cette vérification.

Enfin, une étude indépendante à celle qui concerne ces composés désoufrés, a été menée par une entreprise tierce afin d'évaluer si les analogues soufrés et énantiopurs de **57** sont des candidats prometteurs pour un développement poussé. Il s'est malheureusement avéré que si ces composés montrent des activités antiprolifératives prometteuses sur une large gamme de lignées de cellules cancéreuses mammaires, ils montrent également une toxicité vis-à-vis de cellules épithéliales mammaires saines supérieures, empêchant dès lors leur développement dans des phases de recherche ultérieures.

Conclusion générale.

Les travaux de thèse que nous avons décrits dans ce manuscrit avaient pour objectif global la réalisation de pharmacomodulations innovantes sur la tête de série antiproliférative issue de notre équipe, l'AB 186. Pour cela, notre projet s'est articulé autour de deux axes :

- La mise au point de méthodologies de fonctionnalisation de la position vinylique présente dans l'unité 5-benzylidèthiazolidine-2,4-dione, qui est présente dans la structure de l'AB 186, ancienne tête de série de notre équipe. (Chapitre 2)
- La synthèse de dérivés de l'AB 186 énantio-purs et désoufrés afin de proposer des Relations Structure-Activité à partir des données biologiques obtenues. (Chapitre 3)

Dans le premier chapitre des travaux réalisés au cours de cette thèse, l'objectif a été de moduler la fonctionnalisation de la position vinylique d'un motif 5-benzylidèthiazolidine-2,4-dione. Pour ce faire, 5 stratégies de fonctionnalisation ont été mises au point. Ces dernières ont nécessité la synthèse de précurseurs diversement fonctionnalisés, dont l'obtention a également été étudiée. Nous avons commencé par la mise au point de couplages croisés pallado-catalysés, de Suzuki et de Stille sur un dérivé chloré, lui-même préparé sous forme de deux isomères *Z* et *E*. Bien que ce type de composé halogéné soit connu comme étant peu réactif par rapport à ses analogues bromés ou iodés, nous avons réussi à optimiser le rendement de ces couplages. Nous avons ainsi appliqué ces conditions opératoires pour la formation de dérivés (hétéro)aromatiques ou d'insaturés en présence de stannanes ou d'acides boroniques diversement substitués. La mise en œuvre de ces réactions a permis la préparation d'une bibliothèque de composés présentant des structures innovantes. Dans la plupart des cas, un mélange d'isomères a été obtenu, et les techniques de caractérisations classiques (RMN mono- et bidimensionnelles) n'ont pas permis de déterminer la configuration de la double liaison présente dans le produit. Nous avons donc utilisé une approche duale expérience et théorie, en vue de comparer les spectres RMN expérimentaux des mélanges d'isomères avec les spectres théoriques de chacun des isomères. Cette étude a permis de mettre en avant le caractère globalement *E*-sélectif de ces transformations pour la fonctionnalisation par des hétérocycles, et *Z*-sélectif pour les alcènes et les aromatiques.

L'utilisation d'un aldéhyde comme précurseur de fonctionnalisation a également été étudiée, et a montré d'excellents résultats. D'une part, la condensation d'un organomagnésien sur ce système électrophile a été réalisée et a mené à deux alcools secondaires, fonctionnalisés par un motif alkyle ou un noyau aromatique. D'autre part, des réactions de Wittig avec des ylures de

phosphonium désactivés ont été mises en œuvre et ont mené à 4 alcènes 6-fonctionnalisés par des groupements électroattracteurs avec d'excellents rendements. Là encore, la chimie théorique a été un apport essentiel à ces travaux, puisqu'elle a permis de confirmer de manière non-ambiguë la stéréochimie de la double liaison en position 5 de la TZD.

Dans le second chapitre de ces travaux, l'objectif a été la synthèse de molécules antiprolifératives, actives en particulier sur des lignées de cellules cancéreuses mammaires. La structure de ces composés se base sur celle de la TGZ, anciennement utilisée comme antidiabétique, mais également sur la tête de série de notre équipe, l'AB 186, qui est elle-même issu de RSA à partir de la TGZ. Nous avons ainsi préparé les bioisostères désoufrés de ces composés, qui présentaient des activités antiprolifératives accrues. La vectorisation de l'analogue désoufré de l'AB 186 par un motif glucose a également été réalisée mais a montré une activité décevante. Nous nous sommes par la suite intéressés à la déracémisation du carbone quaternaire du noyau chromane, qui a été réalisée par une résolution cinétique enzymatique. Cette méthode a permis la séparation des deux énantiomères avec d'excellents *ee* et des rendements corrects. Chacun des isomères a alors été mis en jeu pour préparer les énantiomères de l'AB 186 et de son bioisostère désoufré. L'isomère *S* de ce dernier a montré la meilleure toxicité sur des lignées de carcinomes mammaires triple-négatifs, tandis que l'isomère (*R*) de l'AB 186 a montré la meilleure toxicité sur une variété de lignées de carcinomes mammaires, cependant couplée à une forte toxicité sur des cellules saines.

Finalement, des études concernant l'effet de l'analogue racémique et désoufré de l'AB 186 sur le cycle cellulaire de carcinomes mammaires ont été mises en place et ont prouvé son activité apoptotique importante. Cette activité a d'ailleurs été corrélée avec une modification du métabolisme énergétique de ces cellules, pour lesquelles la respiration mitochondriale diminue drastiquement tandis que leur consommation de glucose augmente de manière importante.

Pour finir, il sera intéressant de pouvoir intégrer les modifications du motif BTZD que nous avons mises en œuvre dans le Chapitre 2 pour la synthèse d'analogues nouvellement fonctionnalisés d'AB 186, afin de réaliser de nouvelles RSA sur ces molécules.

Chapitre 4 : Partie expérimentale

Informations générales.

1.1. Révélations et purifications.

L'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince avec un gel de silice 60 F₂₅₄ ou 60-RP-18 F₂₅₄S (Merck) pour la phase inverse. La révélation des chromatographies sur couche mince (CCM) a été réalisée grâce à la lumière UV (254 nm), avec une solution d'acide phosphomolybdique et de sulfate de cérium tétrahydrate dans H₂SO₄ 10 %, une solution éthanolique de ninhydrine à 1 % ou une solution de permanganate de potassium aqueux selon les cas.

Les purifications par colonnes de chromatographie flash ont été réalisées sur un Reveleris® Grâce à l'aide de cartouches de silice de 40 µm ou des cartouches de silice phase inverse greffées avec des chaînes C₁₈.

1.2. Solvants et réactifs.

Le toluène, le tétrahydrofurane (THF), le diéthyléther (Et₂O) et le méthanol (MeOH) anhydres ont été collectés en sortie d'un système de purification de solvants MBRAUN MB-SPS-800. Le 1,4-dioxane a été distillé sur sodium/benzophénone et stocké sur fil de sodium à l'abri de la lumière. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂) a été distillé sur hydrure de calcium (CaH₂), puis stocké sur tamis moléculaire 4 Å. Le *N,N*-diméthylformamide (DMF) a été stocké sur tamis moléculaire 4 Å.

Le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) est dosé systématiquement avant chaque utilisation par la méthode de l'acide diphenylacétique. Les autres réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification.

1.3. Analyses.

Les spectres RMN ont été enregistrés à 303 K sur un appareil Bruker advance III 200, DPX250 ou Bruker DRX400 à 200, 250 ou 400 MHz respectivement pour le ^1H et à 50.3, 62.9 ou 100.6 MHz pour le ^{13}C . Les déplacements chimiques ont été reportés en ppm (δ) en prenant comme référence les pics résiduels de solvants pour le ^1H et ^{13}C ,²³⁰ et par rapport à CFCl_3 pour les spectres ^{19}F .²³¹ Les quantifications RMN ont été réalisées grâce à la présence d'un étalon interne (duroquinone TraceCERT[®] pour les spectres enregistrés dans CDCl_3 , diméthylsulfone TraceCERT[®] pour les spectres enregistrés dans le $\text{DMSO}-d_6$, tous deux en provenance de Merck).

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été enregistrés sur un appareil Bruker MicroTOFq ESI/QqTOF et les spectres de basse résolution en impact électronique sur un Shimadzu QP2010 couplé à une chromatographie en phase gazeuse équipée d'une colonne DB5-MS UI (longueur : 30 m, diamètre : 0,25 mm, épaisseur du film : 0,25 μm).

Les spectres infrarouge (IR) ont été réalisés sur un appareil Shimadzu IRAffinity-1 équipé d'un ATR PIKE Technologies model gladiAT.

Les rotations spécifiques ont été mesurées sur un polarimètre Anton-Paar MCP 300 (raie D du sodium : 589 nm), utilisant une cellule de 10 cm à 20 °C dans le chloroforme ou dans un mélange chloroforme/MeOH 9:1 (v/v).

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc de Kofler et sont ne sont pas corrigés.

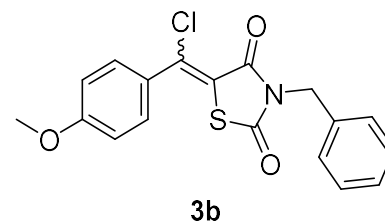
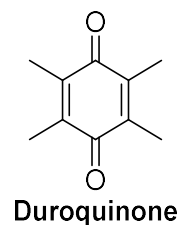
Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un Thermofinnigan Flash EA 1112.

1.4. Procédure générale pour le calcul du rendement RMN d'un brut réactionnel : exemple de la molécule 3b.

1.4.1. Données nécessaires.

Étalon interne			Brut réactionnel						Spectre ^1H	
$N_{\text{étalon}} (\text{H}_{\text{eq}})^{a,b}$	$M_{\text{étalon}} (\text{g}\cdot\text{mol}^{-1})$	$m_{\text{étalon}} (\text{mg})$	$N_{\text{produit}}^{b,c}$	$m_{\text{brut}} (\text{mg})$	$m_{\text{échantillon}} (\text{mg})$	$N_{\text{substrat}}^{a,d}$	$M_{\text{substrat}} (\text{g}\cdot\text{mol}^{-1})$	$m_{\text{substrat}} (\text{mg})$	$I_{\text{étalon}}^e$	I_{produit}^e
12	164,20	1,14	2	2480	12,61	2	341,38	2190	1	0,7767

^a: étalon = duroquinone, ^b: N = nombre de protons équivalents du groupe observé, ^c: produit = **3b**, ^d: substrat = **6c**, ^e: I = intégrale mesurée (RMN ^1H , CDCl_3 , 400 MHz).



1.4.2. Calcul du rendement RMN ^1H .

Mode opératoire pour le calcul du rendement RMN ^1H pour la synthèse de **3b** : 12,61 mg des 2480 mg de l'huile brune obtenue après évaporation du POCl_3 (voir plus loin) sont dissous dans 0,6 mL de CDCl_3 , auxquels sont ajoutés 1,14 mg de duroquinone. La solution obtenue est transférée dans un tube RMN et analysée par RMN ^1H . Les 12 atomes d'hydrogène équivalents de la duroquinone résonnent à 2,00 ppm tandis que les deux atomes d'hydrogène du CH_2 benzylique de **3b** résonnent à 4,77 et 4,88 ppm pour les isomères *Z* et *E* respectivement.

Calcul du rendement RMN ^1H pour la synthèse de **3b** : Ce calcul est initialement utilisé pour déterminer la pureté des composés comme recommandé par l'ACS, mais nous l'avons dérivé afin de pouvoir en déduire le rendement.¹⁸⁶

$$\text{Rendement} = \frac{m_{\text{étalon}}}{M_{\text{étalon}}} \times \frac{M_{\text{substrat}}}{m_{\text{substrat}}} \times \frac{I_{\text{produit}}}{N_{\text{produit}}} \times \frac{N_{\text{étalon}}}{I_{\text{étalon}}} \times \frac{m_{\text{brut}}}{m_{\text{échantillo}}}$$

ce qui donne, après application numérique,

$$\text{Rendement} = \frac{1,14}{164,20} \times \frac{341,38}{2190} \times \frac{0,7767}{2} \times \frac{12}{1} \times \frac{2480}{12,61} = 99 \%$$

1.5. Procédures générales pour la vérification du *ee* du composé **56** et la préparation de la lipase supportée.

Procédure pour le calcul de l'*ee* de l'alcool **56** : le *ee* a été mesuré d'après une procédure décrite par Shafikov *et al.*²¹² et adaptée : à une solution de l'alcool **56** (3-7 mg, 7.15 μmol - 16.68 μmol) dans $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ (0.1 mL) et CDCl_3 (0.1 mL) est ajouté le (*R*)-chlorure d'acide de Mosher (5 μL , 26.72 μmol). Après 3 h de réaction à température ambiante et sans agitation, C_6D_6 (0.5 mL) et CDCl_3 (0.1 mL) sont ajoutés. Le signal RMN d'intérêt est observé dans la zone 4.00-4.35 sous forme d'un système AB pour chacun des diastéréoisomères.

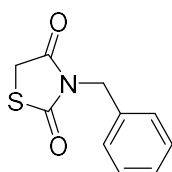
Préparation de la lipase amano supportée: 3.00 g de lipase PS-30 et 10.00 d'Hyflo Supercel[®] sont ajoutés à une solution tampon (10 mL) de Na_2HPO_4 (0.117 g) et KH_2PO_4 (0.083 g) dans l'eau distillée (30 mL, pH 7). La solution est agitée vigoureusement pendant 3 h puis séchée sous vide pendant 24 h.

2. Préparation et caractérisation des composés.

2.1. Substrats et produits pour la fonctionnalisation vinylique de BTZD.

2.1.1. Précurseurs de fonctionnalisation par voie Pd-catalysée.

3-Benzylthiazolidine-2,4-dione (**1b**)



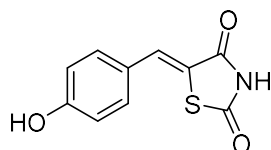
$C_{10}H_9NO_2S$

$M = 207,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement isolé : 75 %

À une solution de thiazolidine-2,4-dione **1a** (TZD, 5.00 g, 42.69 mmol, 1.0 eq.) dans le DMF (150 mL) sont ajoutés le carbonate de potassium (K_2CO_3 , 11.80 g, 85.38 mmol, 2.0 eq.) puis le bromure de benzyle (BnBr, 5.60 mL, 46.96 mmol, 1,1 eq.). Le mélange est agité 3 h à TA, puis le solide en suspension est filtré sous vide. Le filtrat est dilué dans AcOEt (360 mL), lavé à l'eau ($3 \times 300 \text{ mL}$) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (300 mL). La phase aqueuse est saturée en NaCl puis la phase organique ainsi relarguée est réunie avec la précédente. Ces phases organiques réunies sont séchées ($MgSO_4$), filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 20/80 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes) pour isoler 6.64 g du produit benzylé **1b** sous forme de poudre blanche (32.0 mmol, 75%).

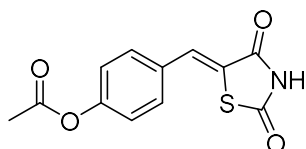
$^1H \text{ NMR}$ ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 3.93 (s, 2H, TZD 5- CH_2), 4.76 (s, 2H, CH_2 -Ph), 7.27-7.45 (m, 5H, CH_{Ar}). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²³²

(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (2a)C₁₀H₇NO₃SM = 221,01 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 86 %

À une suspension de la TZD **1a** (1.92 g, 16.39 mmol, 1.0 eq.) dans l'acide acétique (AcOH, 48 mL) sont ajoutés la β-alanine (1.75 g, 19.67 mmol, 1.2 eq.) puis le 4-hydroxybenzaldéhyde (2.00 g, 16.39 mmol, 1.0 eq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 140 °C pendant 3 h, puis le mélange est refroidi avant d'être laissé au congélateur pendant une nuit. Le précipité formé est filtré puis lavé 3 fois avec un mélange H₂O/AcOH 1/1 (96 mL) pour donner 3.12 g du produit de condensation **2a** sous forme de poudre jaune (14.12 mmol, 86 %).

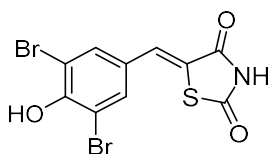
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz): δ 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.69 (s, 1H, C=CH), 10.28 (br s, 1H, OH), 12.43 (br s, 1H, NH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²³³

Acétate de (Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidène)méthyl)phényle (2b)C₁₂H₉NO₄SM = 263,03 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 83 %

À une suspension de **2a** (0.250 g, 1.131 mmol, 1.0 eq.) dans le toluène (5 mL) sont ajoutés l'anhydride acétique (139 μL, 1.470 mmol, 1.3 eq.) et la pyridine (119 μL, 1.47 mmol, 1.3 eq.). Le mélange est agité 1 h à TA, puis à 50 °C pendant 1 h. Après 3 h supplémentaires, le précipité est filtré et rincé au toluène pour récupérer 0.247 g de l'acétate **2b** sous forme de poudre blanche (0.939 mmol, 83%).

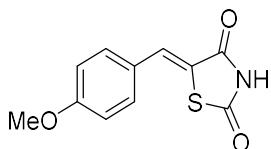
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz): δ 2.29 (s, 3H, CH₃), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.80 (s, 1H, C=CH).

(Z)-5-(3,5-Dibromo-4-hydroxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (10)C₁₀H₅Br₂NO₃SM = 379,02 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 83 %

À une suspension de **2a** (1.10 g, 4.99 mmol, 1.0 eq.) dans CHCl₃ (10 mL) est ajoutée une solution de HBr (2.80 mL, solution aqueuse à 48%) dans le diméthylsulfoxyde (DMSO, 10 mL) préparée au préalable. Le mélange est chauffé à 65 °C pendant 64 h, puis CHCl₃ est évaporé et la suspension formée est plongée dans 50 mL d'eau puis filtrée. Le solide isolé est séché sous vide en présence d'un agent desséchant (P₂O₅) pour récupérer 1.57 g du produit dibromé **10** sous forme de poudre jaune pâle (4.14 mmol, 83 %).

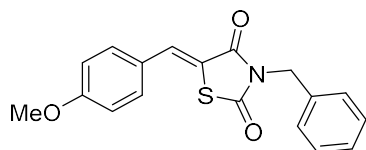
F: > 260 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3418, 2968, 1732, 1674. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.69 (s, 1H, CH=C), 7.71 (s, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ 112.3 (C_{quat}), 122.9 (C_{quat}), 127.5 (C_{quat}), 129.2 (CH), 133.7 (CH_{Ar}), 152.6 (C_{quat}), 167.0 (C_{quat}), 167.3 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (neg. mode.): calculated m/z = 375.8284 [M-H, 2 × ⁷⁹Br]⁻, measured m/z = 375.8224.

(Z)-5-(4-Méthoxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (2c)C₁₁H₉NO₃SM = 235,27 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 83 %

À une suspension de la TZD **1a** (2.00 g, 17.09 mmol, 1.0 eq.) dans AcOH (40 mL) sont ajoutés la β -alanine (1.82 g, 20.51 mmol, 1.2 eq.) puis le 4-méthoxybenzaldéhyde (2.33 g, 17.09 mmol, 1.0 eq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 140 °C pendant 12 h puis refroidi jusque TA et enfin filtré. Le précipité formé est lavé avec un mélange H₂O/AcOH 1/1 (3 × 48 mL) puis séché sous vide, pour finalement obtenir 3.33 g du produit de condensation **2c** sous forme de poudre jaune (14.18 mmol, 83 %).

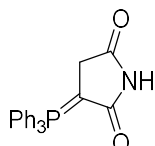
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 3.81 (s, 3H, CH₃), 7.06 (d, 2H, J = 8.7 Hz, CH_{Ar}), 7.51 (d, 2H, J = 8.7 Hz, CH_{Ar}), 7.70 (s, 1H, C=CH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²³⁴

(Z)-3-Benzyl-5-(4-méthoxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (2d)C₁₈H₁₅NO₃SM = 325,38 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 90 %

À une solution de **2d** (5.00 g, 21.52 mmol, 1.0 eq.) dans le DMF (50 mL) sont ajoutés Cs₂CO₃ (7.69 g, 23.60 mmol, 1.1 eq.) puis BnBr (2.80 mL, 23.65 mmol, 1.1 eq.). Le mélange est porté à 80 °C sous argon pendant 5 h et est ensuite dilué dans AcOEt (75 mL). Le précipité formé est filtré, le filtrat est lavé à l'eau (3 × 50 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le solide jaune ainsi obtenu est placé en suspension dans un minimum de AcOEt et filtré pour donner 6.29 g du produit benzylé **2d** sous forme de poudre jaune (19.35 mmol, 90 %).

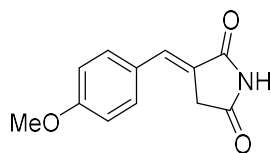
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 3.86 (s, 3H, CH₃), 4.90 (s, 2H, CH₂), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.52 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.86 (s, 1H, C=CH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²³⁵

3-(Triphénylphosphanylidène)pyrrolidine-2,5-dione (14)C₂₂H₁₈NO₂PM = 359,11 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 94 %

À une solution de PPh₃ (10,49 g, 40.00 mmol, 1.0 eq.) dans l'acétone (60 mL) est ajouté le maléimide (3,83 g, 39.45 mmol, 1.0 eq.). La solution est portée à 70 °C sous agitation pendant 2 h. Le solide formé est filtré sous vide et rincé 3 fois à l'acétone, puis séché pour donner 13.50 g de l'ylure de phosphonium désiré **14** sous forme de poudre blanche (37.59 mmol, 94 %).

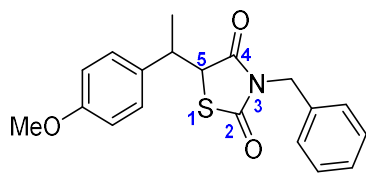
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz): δ 2.89 (s, 2H, CH₂), 7.57-7.69 (m, 15H, CH_{Ar}), 9.73 (br s, 1H, NH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²³⁶

(E)-3-(4-Méthoxybenzylidène)pyrrolidine-2,5-dione (15)C₁₂H₁₁NO₃M = 217,07 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 88 %

A une suspension de l'ylure **14** (10.00 g, 27.85 mmol, 1.0 eq.) dans MeOH (100 mL) est ajouté le 4-méthoxybenzaldéhyde (3.79 g, 27.85 mmol, 1.0 eq.). Le mélange est maintenu à température ambiante pendant 12 h, puis chauffé à 60 °C pour permettre la dissolution des traces résiduelles de **14**. Le mélange réactionnel est ensuite filtré et le précipité obtenu est rincé à MeOH puis séché, permettant l'obtention de 5.31 g de l'insaturé **15** sous forme de poudre blanche (24.46 mmol, 88 %).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 3.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, CH₂), 3.09 (s, 3H, CH₃), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 11.33 (br s, 1H, NH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²³⁷

3-Benzyl-5-(1-(4-méthoxyphényl)éthyl)thiazolidine-2,4-dione (4)C₁₉H₁₉NO₃SM = 341.42 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 99 %

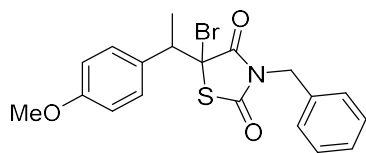
À une suspension d'iodure de cuivre (I) (CuI, 1.17 g, 6.14 mmol, 2.0 eq.) dans le THF (30 mL) sous argon à -20 °C est ajoutée une solution de chlorure de méthylmagnésium (solution à 3.0 M dans Et₂O, 2.66 mL, 6.14 mmol, 2.0 eq.). Après 5 minutes, une solution de **2d** (1.00 g, 3.07 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (20 mL) est ajoutée goutte à goutte, puis la température est remontée jusque 0 °C. Après 5 h, la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, diluée dans AcOEt (90 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3 × 80 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie flash (cyclohexane/AcOEt 100/0 à 80/20 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 20 minutes) pour conduire à 1.04 g du produit d'addition **4** sous forme d'huile jaune (3.05 mmol, 99 %, ratio des diastéréoisomères = 65/35).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2932, 1747, 1674, 1248. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 364.0978 [M+Na]⁺, measured m/z = 364.1023.^P

Major diastereoisomer : **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.43 (d, J = 7.2 Hz, CH₃-CH), 3.72-3.79 (m, 1H, CH₃-CH), 3.76 (s, 3H, CH₃-O), 4.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H, TZD 5-CH), 4.53 (q, J = 14.3 Hz, 2H, CH₂), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.94-7.00 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.14-7.24 (m, 3H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 20.2 (CH₃-CH), 40.5 (CH₃-CH), 45.0 (CH₂), 55.2 (CH₃-O), 57.4 (CH_{TZD}), 113.7 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{quat}), 129.7 (CH_{Ar}), 130.5 (C_{quat}), 134.9 (C_{quat}), 159.1 (C_{quat}), 171.1 (C_{quat}), 173.5 (C_{quat}).

Minor diastereoisomer: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃-CH), 3.77-3.80 (m, 1H, CH₃-CH), 3.79 (s, 3H, CH₃-O), 4.48 (d, J = 3.5 Hz, TZD 5-CH), 4.73, 4.76 (AB system, J = 14.3 Hz, CH₂), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, CH_{Ar}), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, CH_{Ar}), 7.27-7.38 (m, 5H, CH_{Ar}).

^P Afin de rendre la lecture de ces données plus aisées dans le cas d'un mélange d'isomères, nous avons séparé le point de fusion, le spectre infrarouge et le spectre de masse des spectres RMN, dans lesquels les isomères se distinguent aisément. De plus, nous avons pris le parti de décrire séparément chacun des isomères même s'ils ont été obtenus en mélange.

3-Benzyl-5-bromo-5-(1-(4-méthoxyphényl)éthyl)thiazolidine-2,4-dione (5)C₁₉H₁₈BrNO₃SM = 420.32 g.mol⁻¹

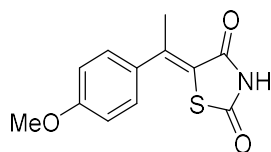
Rendement isolé : 65 %

À une solution de **4** (0.300 g, 0.88 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (6 mL) à -80 °C sous argon est ajoutée la solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 0.75 mL, 0.97 mmol, 1.1 eq.). Après 1 h, une solution de CBr₄ dans le THF (2 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est hydrolysé à NH₄Cl_{sat} après 1 h supplémentaire. Le mélange réactionnel est dilué dans AcOEt (20 mL), lavé à l'eau (2 × 20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par colonne de chromatographie flash (cyclohexane/AcOEt 100/0 à 80/20 en 20 minutes) pour donner 0.240 g du bromé **5** sous forme d'huile brune (0.57 mmol, 65 %, couple de diastéréoisomères, 67/33).

HR-ESI-MS (pos. mode): calculated $m/z = 442.0083$ [M+Na]⁺, measured $m/z = 442.0028$.^P

Major diastereoisomer : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.75 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₃-CH), 3.75 (s, 3H, CH₃-O), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH₃-CH), 4.54, 4.60 (AB system, $J = 14.6$ Hz, CH₂-Ph), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{PMB}), 6.81-6.85 (m, 2H, CH_{Ar,Ph}), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, CH_{PMB}), 7.11-7.23 (m, 3H, CH_{Ar,Ph}). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 21.2 (CH₃-CH), 45.7 (CH₂), 50.2 (CH), 55.2 (CH₃-O), 113.8 (CH_{Ar}), 127.4 (C_{quat}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 134.2 (C_{quat}), 159.3 (C_{quat}), 167.9 (C_{quat}), 173.1 (C_{quat}).

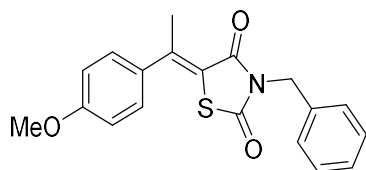
Minor diastereoisomer : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-CH), 3.82 (s, 3H, CH₃-O), 3.91 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₃-CH), 4.84, 4.90 (AB system, $J = 14.2$ Hz, 2H, CH₂-Ph), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, CH_{Ar}), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, CH_{Ar}), 7.29-7.46 (m, 5H, CH_{Ar}). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 16.1 (CH₃-CH), 46.1 (CH₂), 49.9 (CH), 55.4 (CH₃-O), 113.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 132.8 (C_{quat}), 134.6 (C_{quat}), 159.6 (C_{quat}), 168.2 (C_{quat}), 173.9 (C_{quat}).

(Z)-5-(1-(4-Méthoxyphényl)éthylidène)thiazolidine-2,4-dione (18)C₁₂H₁₁NO₃SM = 249.28 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 43 %

À une suspension de TZD (0.500 g, 4.269 mmol, 1.0 eq.) dans le toluène (5 mL) sont ajoutés la 4-méthoxyacétophénone (1.280 g, 8.537 mmol, 2.0 eq.) puis l'acétate d'ammonium (0.658 g, 8.537 mmol, 2.0 eq.). Le mélange est porté à reflux sous argon pendant 48 h. Les solvants sont alors évaporés sous pression réduite puis le résidu est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 50/50 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes) pour isoler 0.46 g du produit de condensation **18** sous forme de poudre jaune pâle (1.836 mmol, 43 %).

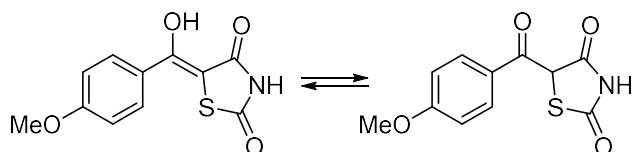
F: 155-157 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3028, 1668, 1251. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 250.0532 [M+H]⁺, measured m/z = 250.0545. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.72 (s, 3H, CH₃-C), 3.85 (s, 3H, CH₃-O), 6.95 (d, J = 6.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.63 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 22.4 (CH₃-C), 55.5 (CH₃-O), 114.4 (CH_{Ar}), 120.6 (C_{quat}), 128.6 (CH_{Ar}), 134.2 (C_{quat}), 152.3 (C_{quat}), 160.7 (C_{quat}), 165.8 (C_{quat}), 167.7 (C_{quat}).

(Z)-3-Benzyl-5-(1-(4-méthoxyphényl)éthylidène)thiazolidine-2,4-dione (17)C₁₉H₁₇NO₃SM = 339.41 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 91 %

À une solution de **18** (0.200 g, 0.802 mmol, 1.0 eq.) dans CH₂Cl₂ (4 mL) sont ajoutés le BnBr (0.165 g, 0.963 mmol, 1.2 eq.) puis Et₃N (0.097 g, 0.963 mmol, 1.2 eq.). Le milieu est agité à TA pendant 24 h, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu organique ainsi obtenu est purifié par colonne de chromatographie flash (cyclohexane/AcOEt 100/0 à 85/15 en 20 minutes) pour permettre d'isoler 0.247 g de **17** sous forme d'huile jaune clair (0.730 mmol, 91 %).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2837, 1724, 1665, 1248. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.73 (s, 3H, CH₃-C), 3.84 (s, 3H, CH₃-O), 4.85 (s, 2H, CH₂), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, CH_{Ar}), 7.26-7.50 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ 22.6 (CH₃-C), 44.8 (CH₂), 55.5 (CH₃-O), 114.3 (CH_{Ar}), 119.8 (C_{quat}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{quat}), 135.7 (C_{quat}), 151.4 (C_{quat}), 160.5 (C_{quat}), 165.2 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode.): calculated m/z = 362.0821 [M+Na]⁺, measured m/z = 362.0845.

(E)-5-(Hydroxy(4-méthoxyphényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (6a)C₁₁H₉NO₄SM = 251,26 g.mol⁻¹

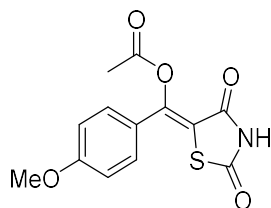
Rendement isolé : 57 %

À une solution de la TZD **1a** (3.00 g, 25.61 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (90 mL) est ajoutée goutte à goutte à -80 °C sous argon la solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 32.0 mL, 51.22 mmol, 2.0 eq.). Après 30 minutes, la température est remontée à 0 °C sur 1 h, puis est maintenue pendant 1 h supplémentaire. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à -80 °C et le chlorure de 4-méthoxybenzoyle (5.20 mL, 38.41 mmol, 1.5 eq.) est ajouté goutte à goutte en solution dans le THF (26 mL). La température est maintenue pendant 15 minutes, puis laissée remonter jusque TA sur 30 minutes, et maintenue pendant 2 h. La réaction est ensuite stoppée en ajoutant AcOH au mélange réactionnel jusqu'à totale disparition du précipité, les solvants sont alors évaporés puis le résidu est dilué dans CH₂Cl₂ (60 mL). Le précipité est filtré, rincé avec CH₂Cl₂ puis MeOH et séché. Le filtrat est ensuite évaporé à sec, dilué dans AcOEt (100 mL), lavé à l'eau (3 × 100 mL), puis la phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est mis en suspension dans CH₂Cl₂ froid, filtré et lavé à MeOH froid pour donner après combinaison des deux précipités obtenus, 3.67 g de l'énol **6a** sous forme de poudre jaune (14.61 mmol, 57 %).

F: 193-195 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3120, 2980, 1697, 1269. **HR-ESI-MS** (neg. mode): calculated $m/z = 250.0153$ [M-H]⁻, measured $m/z = 250.0180$. **GC-MS (EI):** 251 (36), 180 (100), 165 (20), 135 (94), 92 (31), 77 (53), 43 (64).

Ketone tautomer 6a': **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 3.88 (s, 3H, CH₃), 6.56 (s, 1H, CH_{cétone}), 7.12 (d, $J = 9.0$ Hz, CH_{Ar}), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ 54.7 (CH), 55.8 (CH₃), 114.4 (CH_{Ar}), 127.5 (C_{quat}), 132.0 (CH_{Ar}), 164.3 (C_{quat}), 171.4 (C_{quat}), 171.6 (C_{quat}), 189.1 (C_{quat}).

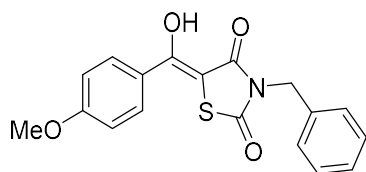
Enol tautomer 6a': **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 3.84 (s, 3H, CH_{3,énol}), 6.85-7.20 (m, 2H, CH_{Ar,énol}), 7.40-7.80 (m, 2H, CH_{Ar}), 11.54 (br s, 1H, OH), 12.65 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ 55.5 (CH₃), 94.4 (C_{quat}), 114.6 (CH_{Ar}), 124.4 (C_{quat}), 129.5 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{quat}), 163.4 (C_{quat}), 167.8 (C_{quat}), 172.3 (C_{quat}).

Acétate de (*E*)-(2,4-dioxthiazolidin-5-ylidène)(4-méthoxyphényl)méthyle (**6b**)C₁₃H₁₁NO₅SM = 293.29 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 98 %

À une solution de l'énol **6a** (0.200 g, 0.796 mmol, 1.0 eq.) dans la pyridine (5 mL) est ajouté Ac₂O (749 µL, 7.923 mmol, 10.0 eq.). Le mélange est agité 15 h sous argon à TA, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est alors dilué dans AcOEt (30 mL), lavé avec une solution de HCl à 1 M (10 mL), à l'eau (2 × 20 mL) puis avec solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite pour conduire à 0.230 g de l'ester d'énol **6b** sous forme de poudre marron (0.784 mmol, 98 %).

F: 190-192 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3107, 2791, 1774, 1738, 1682, 1263. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 316.0250 [M+Na]⁺, measured m/z = 316.0233. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 2.32 (s, 3H, CH₃-CO), 3.84 (s, 3H, CH₃-O), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ 20.7 (CH₃-CO), 55.6 (CH₃-O), 112.4 (C_{quat}), 114.7 (CH_{Ar}), 125.0 (C_{quat}), 129.7 (CH_{Ar}), 147.9 (C_{quat}), 161.6 (C_{quat}), 164.7 (C_{quat}), 166.7 (C_{quat}), 168.2 (C_{quat}).

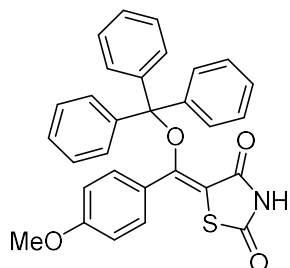
(E)-3-Benzyl-5-(hydroxy(4-méthoxyphényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (6c)C₁₈H₁₅NO₄SM = 341,38 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 55 %

Procédure A : À une solution de la TZD **1b** (6.00 g, 28.95 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (60 mL) est ajoutée goutte à goutte, à -80 °C et sous argon, la solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 19.9 mL, 31.8 mmol, 1.1 eq.). Après 15 minutes, la température est remontée à 0 °C sur 1 h, puis redescendue à -80 °C et le chlorure de 4-méthoxybenzoyle (5.87 mL, 43.3 mmol, 1.5 eq.) est ajouté goutte à goutte. La température est maintenue à -80 °C pendant 15 minutes, puis élevée jusque TA sur 30 minutes, et maintenue constante pendant 1 h. La réaction est stoppée par ajout de AcOH (3 mL) et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est alors dilué dans le méthanol pour obtenir un précipité qui est filtré et rincé 2 fois au MTBE froid, donnant après séchage 2.70 g de l'énol **6c** sous forme de poudre jaune clair (7.909 mmol, 55 %).

Procédure B : À une solution de **6b** (3.60 g, 12.27 mmol, 1.0 eq.) dans le DMF (40 mL) sont ajoutés le BnBr (1.61 mL, 13.55 mmol, 1.1 eq.) puis le Cs₂CO₃ (5.20 g, 15.96 mmol, 1.3 eq.). Après 4 h à 50 °C, le mélange est dilué dans AcOEt (200 mL), lavé à l'eau (3 × 100 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est dissous dans MeOH, maintenu au congélateur pendant une nuit puis filtré pour permettre l'obtention de 1.10 g de l'énol **6c** sous forme de poudre jaune clair (3.222 mmol, 26 %).

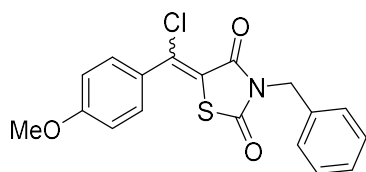
F: 134-136 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3011, 1732, 1668, 1256. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 364.0614$ [M+Na]⁺, measured $m/z = 364,0644$. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.87 (s, 3H, CH₃-O), 4.90 (s, 2H, CH₂), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, CH_{Ar}), 7.28-7.47 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 44.9 (CH₂), 55.6 (CH₃), 93.0, 114.5 (CH_{Ar}), 125.0 (C_{quat}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{quat}), 162.7 (C_{quat}), 165.6 (C_{quat}), 168.1 (C_{quat}), 170.6 (C_{quat}). **GC-MS (EI):** 341 (31), 180 (48), 135 (100), 91 (72). **Anal. Calcd for C₁₂H₁₁NO₄S** (460.06): C, 63.33; H, 4.43; N, 4.10. Found: C, 63.10; H, 4.49; N, 4.10.

(E)-5-((4-Méthoxyphényl)(trityloxy)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (6d)C₃₀H₂₃NO₄SM = 493,13 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 54 %

À une suspension de **6a** (0.300 g, 1.194 mmol) dans CH₂Cl₂ (15 mL) est ajoutée Et₃N (167 µL, 1.198 mmol, 1.0 eq.) puis le chlorure de trityle (0.333 g, 1.194 mmol, 1.0 eq.). Le mélange réactionnel est agité 12 h sous argon à TA. Après dilution dans AcOEt (40 mL), la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 × 50 mL), séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est soniqué dans Et₂O puis filtré. Le solide obtenu est lavé à Et₂O puis séché, pour donner 0.318 g de l'éther d'énol **6d** sous forme de poudre blanche (0.645 mmol, 54 %).

F: 224-226 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3154, 2862, 1786, 1682, 1263. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 3.83 (s, 3H, CH₃-O), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.16-7.35 (m, 15H, CH_{Ar}); 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 11.76 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ 55.5 (CH₃), 72.9 (C_{quat}), 106.9 (C_{quat}), 113.2 (CH_{Ar}), 122.6 (C_{quat}), 126.7 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 143.6 (C_{quat}), 146.6 (C_{quat}), 161.7 (C_{quat}), 161.7 (C_{quat}), 169.1 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode.) calculated *m/z* = 516.1240 [M+H]⁺, measured *m/z* = 516.1226.

(Z/E)-3-Benzyl-5-(chloro(4-méthoxyphényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (3b)C₁₈H₁₄ClNO₃SM = 359.82 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 99 %

À une solution de l'énol **6a** (2.19 g, 6.41 mmol, 1.0 eq.) dans POCl₃ (14.70 mL) est ajoutée la DIPEA (1.90 mL, 10.91 mmol, 1.7 eq.). Le mélange est chauffé à 110 °C pendant 6 h, puis le POCl₃ est distillé sous pression réduite à 110 °C. Le résidu ainsi obtenu est dilué dans AcOEt (150 mL), lavé à l'eau (3 × 100 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner 2.28 g du produit chloré **3b** sous forme d'huile brune (6.35 mmol, 99 %, ratio *E/Z* = 37/63).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2837, 1736, 1676, 1256. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 382.0275 [M+Na]⁺, measured m/z = 382.0290.^P

Major isomer (Z)-3b: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.86 (s, 3H, CH₃-O), 4.77 (s, 2H, CH₂), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, CH_{Ar}), 7.27-7.40 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.3 (CH₂), 55.5 (CH₃), 113.5 (CH_{Ar}), 122.4 (C_{quat}), 127.2 (C_{quat}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{quat}), 143.6 (C_{quat}), 161.7 (C_{quat}), 161.9 (C_{quat}), 166.5 (C_{quat}).

Minor isomer (E)-3b: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.86 (s, 3H, CH₃-O), 4.88 (s, 2H, CH₂), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, CH_{Ar}), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.3 (CH₂), 55.6 (CH₃), 114.4 (CH_{Ar}), 127.2 (C_{quat}), 128.4 (CH_{Ar,Bn}), 128.8 (CH_{Ar,Bn}), 129.2 (CH_{Ar,Bn}), 129.9 (C_{quat}), 130.2 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{quat}), 137.1 (C_{quat}), 161.8 (C_{quat}), 162.9 (C_{quat}), 166.5 (C_{quat}).

GC-MS (EI): 359 (34), 198 (100), 163 (30), 91 (73).

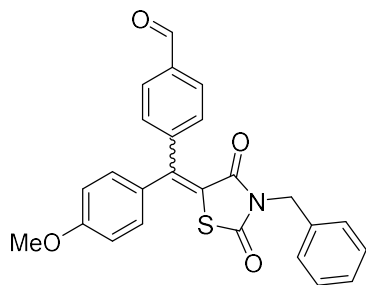
2.1.2. *Produits de fonctionnalisation par pallado-catalyse.***Procédure générale des couplages de Suzuki :**

Au Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.023 g, 0.028 mmol, 5 mol%) est ajouté **3b** (0.200 g, 0.555 mmol, 1.0 eq.) en solution dans le toluène (4 mL). Ce mélange est placé sous argon, dilué avec un mélange entre le toluène et l'alcool approprié (EtOH, *i*PrOH, *t*BuOH) 3/2 (v/v, 5 mL), puis le dérivé boronique approprié est ajouté (0.832 mmol, 1.5 eq.). Le mélange est agité 1 minute puis H₂O (2 mL) ainsi qu'une solution aqueuse de Na₂CO₃ 1 M (832 µL, 0.832 mmol, 1.5 eq.) sont ajoutés. Le mélange est agité 3 h sous argon à 110 °C. Il est ensuite refroidi puis dilué dans AcOEt (30 mL). La phase organique est lavée à l'eau (3 × 20 mL), avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL) puis séchée (MgSO₄), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

Procédure générale des couplages de Stille :

À un mélange de Pd(PPh₃)₄ (0.032 g, 0.028 mmol, 5 mol%) et de CuI (0.010 g, 0.056 mmol, 10 mol%) sont ajoutés une solution de **3b** (0.200 g, 0.555 mmol, 1.0 eq.) dans le DMF (2 mL) puis le JohnPhos (0.016 g, 0.056 mmol, 10 mol%). Le tri-*n*-butylstannane approprié (0.610 mmol, 1.1 eq.) dans le DMF (2 mL) est ajouté puis le mélange réactionnel est placé sous argon à 110 °C pendant 16 h. Le mélange réactionnel est alors dilué dans AcOEt (25 mL) puis une solution aqueuse de KF 1 M (20 mL) est ajoutée. Le mélange biphasique est agité vigoureusement pendant 5 minutes, filtré sur Celite[®], puis la phase organique est lavée à l'eau (3 × 25 mL) et enfin avec une solution aqueuse saturée de NaCl (25 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu formé est dilué dans l'acétonitrile (ACN, 20 mL), lavé au *n*-hexane (2 × 20 mL), ACN est ensuite évaporé.

**(Z/E)-4-((3-Benzyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidène)(4-méthoxyphényl)méthyl)
benzaldéhyde (19)**

C₂₅H₁₉NO₄SM = 429.49 g.mol⁻¹

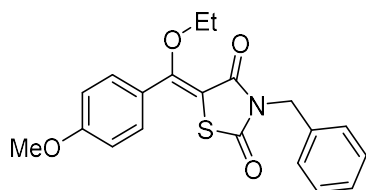
Rendement isolé : 96 %

Le produit **19** a été préparé selon la procédure générale de Suzuki, à partir de l'acide 4-formylbenzèneboronique commercial et de l'éthanol comme solvant de réaction. 0.228 g de l'aldéhyde **19** est isolé sans purification supplémentaire sous forme d'huile jaune (0.533 mmol, 96 %, ratio *E/Z* = 37/63).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2931, 1732, 1672, 1250. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 452.0927 [M+Na]⁺, measured m/z = 452.0906. **GC-MS (EI)**: 429 (36), 268 (10), 152 (9), 91 (26).^P

Major isomer (Z)-19: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.83 (s, 3H, CH₃-O), 4.78 (s, 2H, CH₂), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.48 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 10.05 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.0 (CH₂), 55.5 (CH₃), 114.4 (CH_{Ar}), 121.2 (C_{quat}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 132.1 (C_{quat}), 135.4 (C_{quat}), 136.3 (C_{quat}), 145.8 (C_{quat}), 149.4 (C_{quat}), 161.2 (C_{quat}), 164.0 (C_{quat}), 167.9 (C_{quat}), 191.8 (CHO).

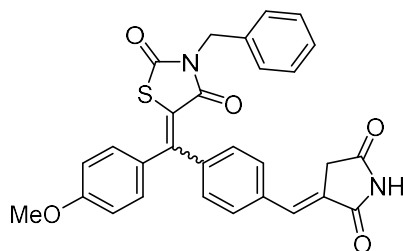
Minor isomer (E)-19: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.84 (s, 3H, CH₃-O), 4.83 (s, 2H, CH₂), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.48 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 10.04 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): 45.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 113.7 (CH_{Ar}), 121.2 (C_{quat}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 135.4 (C_{quat}), 136.9 (C_{quat}), 147.2 (C_{quat}), 150.2 (C_{quat}), 160.9 (C_{quat}), 163.7 (C_{quat}), 167.4 (C_{quat}), 191.4 (CHO).

(E)-3-Benzyl-5-(éthoxy(4-méthoxyphényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (20a) $C_{20}H_{19}NO_4S$ $M = 369.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune obtenue systématiquement à l'issue des couplages de Suzuki dans l'éthanol, et ce, dans des rendements isolés variables (10-100 %).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) 2976, 1722, 1666, 1248. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 392.0927$ $[M+Na]^+$, measured $m/z = 392.0929$. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 3.85 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 3.86 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.74 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.37 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 100.6 MHz): 15.4 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 44.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 55.4 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 66.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 104.3 (C_{quat}), 114.1 (CH_{Ar}), 122.6 (C_{quat}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 136.0 (C_{quat}), 161.6 (C_{quat}), 162.9 (C_{quat}), 164.1 (C_{quat}), 168.5 (C_{quat}).

(Z/E)-3-Benzyl-5-((4-((E)-(2,5-dioxopyrrolidin-3-ylidène)méthyl)phényl)(4-méthoxyphényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (21)



$C_{29}H_{22}N_2O_5S$

$M = 510.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

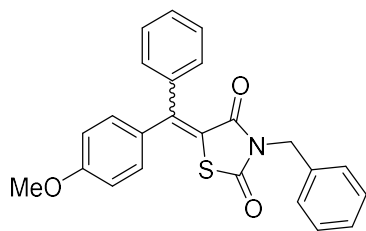
Rendement isolé : 52 %

À une solution de **19** (0.093 g, 0.252 mmol, 1.0 eq.) dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 10 mL) est ajouté l'ylure **14** (0.230 g, 0.642 mmol, 2.5 eq.). Le mélange est placé à TA sous argon pendant 24 h. Le précipité est ensuite filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Il est ensuite dilué dans AcOEt (5 mL) et ZnCl₂ (0.300 g, 2.20 mmol, 8.7 eq.) est ajouté afin de précipiter l'oxyde de triphénylphosphine résiduel.²³⁸ Le mélange est agité à TA pendant 2 h puis filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite puis purifié sur colonne (cyclohexane/AcOEt 70/30 isocratique) pour mener à 0.067 g de l'insaturé **21** attendu sous forme de poudre jaune vif (0.131 mmol, 52 %, ratio *E/Z* : 35/65).

F: 121-123 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3217, 2926, 1767, 1715, 1668, 1248. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 533.1142$ [M+Na]⁺, measured $m/z : 533.1098$.^P

Major isomer (Z)-21: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, succinimide 4-CH₂), 3.84 (s, 2H, CH₃-O), 4.80 (s, 2H, CH₂), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, CH_{Ar}), 7.28-7.44 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, CH_{Ar}), 7.62 (t, $J = 2.3$ Hz, CH), 8.47 (br s, 1H, succinimide 1-NH). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 35.3 (succinimide 4-CH₂), 45.0 (CH₂-Ph), 55.6 (CH₃), 114.4 (CH_{Ar}), 121.0 (C_{quat}), 124.9 (C_{quat}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 132.6 (C_{quat}), 134.4 (C_{quat}), 134.6 (CH), 135.4 (C_{quat}), 141.6 (C_{quat}), 150.0 (C_{quat}), 161.2 (C_{quat}), 164.1 (C_{quat}), 168.0 (C_{quat}), 170.8 (C_{quat}), 173.8 (C_{quat}).

Minor isomer (E)-21: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, succinimide 4-CH₂), 3.85 (s, 2H, OCH₃), 4.83 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, CH_{Ar}), 7.27-7.44 (m, 7H, CH_{Ar}, CH_{Ar},Bn), 7.50 (app d, $J = 8.2$ Hz, CH_{Ar}), 7.59 (t, $J = 2.4$ Hz, CH), 8.48 (br s, 1H, succinimide 1-NH). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 35.2 (succinimide 4-CH₂), 45.1 (CH₂-Ph), 55.4 (CH₃), 113.7 (CH_{Ar}), 121.3 (C_{quat}), 125.8 (C_{quat}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 132.6 (C_{quat}), 133.9 (CH), 135.2 (C_{quat}), 135.5 (C_{quat}), 143.2 (C_{quat}), 150.5 (C_{quat}), 160.9 (C_{quat}), 163.8 (C_{quat}), 167.6 (C_{quat}), 170.6 (C_{quat}), 173.6 (C_{quat}).

(Z/E)-3-Benzyl-5-((4-méthoxyphényl)(phényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (22)C₂₄H₁₉NO₄SM = 401.48 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 76 %

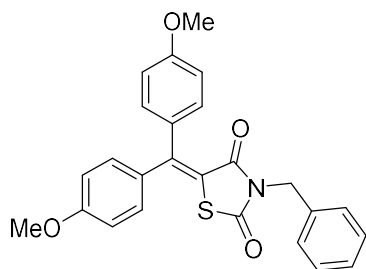
Les stéréoisomères de **22** ont été préparés selon la procédure générale du couplage de Suzuki, à partir de l'acide benzèneboronique commercial et de l'éthanol comme solvant de réaction (ratio *E/Z* du mélange réactionnel : 26/74). Après purification par colonne de chromatographie flash en phase inverse (H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 10 minutes), 0.169 g de **22** ont été obtenus sous forme d'huile jaune, (0.421 mmol, 76 % ratio *E/Z* : 26/74).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3055, 1730, 1670, 1248. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 402.1158 [M+H]⁺, measured m/z = 402.1145.^P

Major isomer (Z)-22: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.83 (s, 3H, CH₃), 4.79 (s, 2H, CH₂), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.15-7.46 (m, 10H, CH_{Ar}). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 44.9 (CH₂), 55.5 (CH₃), 114.2 (CH_{Ar}), 119.9 (C_{quat}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 133.3 (C_{quat}), 135.7 (C_{quat}), 139.5 (C_{quat}), 151.8 (C_{quat}), 161.0 (C_{quat}), 164.0 (C_{quat}), 168.3 (C_{quat}).

Minor isomer (E)-22: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.84 (s, 3H, CH₃), 4.82 (s, 2H, CH₂), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.21-7.44 (m, 10H, CH_{Ar}). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.0 (CH₂), 55.4 (CH₃), 113.5 (CH_{Ar}), 120.5 (C_{quat}), 128.2 (2 × CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 131.0 (C_{quat}), 131.7 (CH_{Ar}), 135.7 (C_{quat}), 141.6 (C_{quat}), 152.2 (C_{quat}), 160.7 (C_{quat}), 164.0 (C_{quat}), 168.2 (C_{quat}).^q

^q Pour l'isomère minoritaire, certains C quaternaires ne sont pas visibles en RMN ¹³C. Les autres analyses sont néanmoins conformes pour la structure du produit attendu.

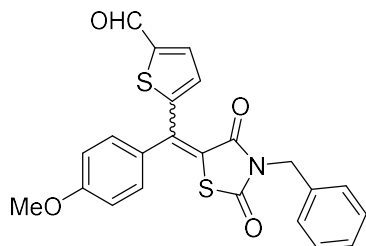
3-Benzyl-5-(bis(4-méthoxyphényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (23)C₂₅H₂₁NO₄SM = 431.51 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 49 %

Le composé **23** a été préparé selon la procédure générale du couplage de Suzuki à partir de l'acide (4-méthoxybenzène)boronique commercial et de l'éthanol comme solvant de réaction. Il a été obtenu à l'issue d'une colonne de chromatographie flash (cyclohexane/AcOEt 100/0 à 80/20 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 10 minutes) puis sur colonne de chromatographie flash en phase inverse (H₂O/MeOH 5/5 à 1/9 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 10 minutes) sous forme de 0.109 g de solide jaune (0.253 mmol, 49 %).

F: 83-85 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 1728, 1668, 1248. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 454.1083 [M+Na]⁺, measured m/z = 454.1131. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, CH₃), 4.81 (s, 2H, CH₂), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 4H, CH_{Ar}), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.48 (m, 5H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 44.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 55.5 (CH₃), 113.5 (CH_{Ar}), 114.1 (CH_{Ar}), 118.9, 128.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 133.8, 135.8, 152.2, 160.7, 161.0, 164.2, 168.5.

(Z/E)-5-((3-Benzyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidène)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophène-2-carbaldéhyde (24)



$C_{23}H_{17}NO_4S_2$

$M = 435.51 \text{ g.mol}^{-1}$

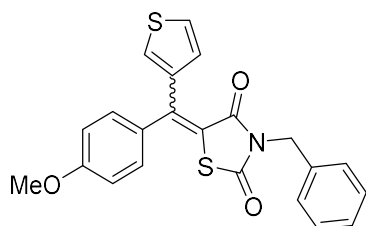
Rendement isolé : 26 %

Le produit **24** a été préparé selon la procédure générale du couplage de Suzuki, à partir de l'acide (5-formylthiophène-2-yl)boronique commercial et de l'éthanol comme solvant de réaction. La purification du mélange réactionnel (ratio *E/Z* : 63/37) a été réalisée par colonne de chromatographie flash en phase inverse (éluant : H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 10 minutes), donnant 0.063 g du produit désiré **24** en tant qu'huile jaune (0.144 mmol, 26 %, ratio *E/Z* : 40/60).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2978, 1719, 1665, 1248. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 436.0672$ [M+H]⁺, measured $m/z = 436.0790$.^P

Major isomer (E)-24: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.86 (s, 3H, CH₃), 4.85 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26-7.46 (m, 5H, CH_{Ar,Bn}), 7.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), 7.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), 9.91 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.2 (CH₂), 55.8 (CH₃), 114.6 (CH_{Ar}), 124.2 (C_{quat}), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 132.6 (CH_{thiophene}), 132.7 (C_{quat}), 135.2 (CH_{thiophene}), 135.3 (C_{quat}), 141.5 (C_{quat}), 145.7 (C_{quat}), 149.3 (C_{quat}), 161.2 (C_{quat}), 163.6 (C_{quat}), 167.2 (C_{quat}), 183.2 (CHO).

Minor isomer (Z)-24: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.87 (s, 3H, CH₃), 4.79 (s, 2H, CH₂), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), 7.26-7.46 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), 9.91 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.3 (CH₂), 55.4 (CH₃), 114.1 (CH_{Ar}), 121.4 (C_{quat}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.4 (C_{quat}), 130.7 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{thiophene}), 135.3 (C_{quat}), 135.5 (CH_{thiophene}), 141.9 (C_{quat}), 146.6 (C_{quat}), 152.6 (C_{quat}), 160.7 (C_{quat}), 163.8 (C_{quat}), 166.6 (C_{quat}), 182.9 (CHO).

(Z/E)-3-Benzyl-5-((4-méthoxyphényl)(thiophèn-3-yl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione**(25)**C₂₂H₁₇NO₃S₂M = 407.50 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 29 %

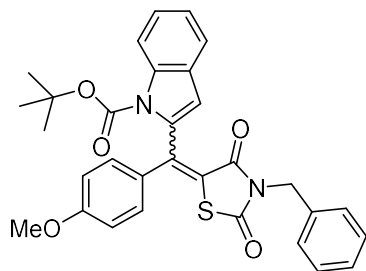
Le composé **25** a été préparé selon la procédure générale du couplage de Suzuki, à partir de l'acide (thiophèn-3-yl)boronique commercial et de l'éthanol comme solvant de réaction. Le résidu organique obtenu à la fin de la procédure ci-dessus (ratio *E/Z* : 51/49) a été purifié sur silice neutralisée (*neutralisation de la silice* : élution de 200 mL de cyclohexane + 1 % Et₃N, rincé avec 200 mL d'un mélange cyclohexane/AcOEt 8/2, *éluant de purification* : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 93/7 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 20 minutes). Le thiophène substitué **25** est obtenu sous forme de 0.065 g solide jaune (0.159 mmol, 29 %, ratio *E/Z* : 40/60).

F: 69-71 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2833, 1726, 1668, 1246. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 425.0988$ [M+NH₄]⁺, measured $m/z = 425.0968$.^P

Major isomer (E)-25: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.84 (s, 3H, CH₃), 4.84 (s, 2H, CH₂), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.13 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, CH_{thiophene}), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.25-7.46 (m, 7H, 5 × CH_{Ar} + 2 × CH_{thiophene}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 44.9 (CH₂), 55.5 (CH₃), 114.2 (CH_{Ar}), 120.1 (C_{quat}), 124.5 (CH_{thiophene}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}, CH_{thiophene}), 129.7 (CH_{thiophene}), 131.0 (CH_{Ar}), 133.7 (C_{quat}), 135.7 (C_{quat}), 139.2 (C_{quat}), 145.9 (C_{quat}), 160.9 (C_{quat}), 163.9 (C_{quat}), 168.2 (C_{quat}).

Minor isomer (Z)-25: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.85 (s, 3H, CH₃), 4.81 (s, 2H, CH₂), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.03 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26-7.47 (m, 7H, 5 × CH_{Ar} + 2 × CH_{thiophene}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.5 (CH₂), 55.4 (CH₃), 113.6 (CH_{Ar}), 118.9 (C_{quat}), 126.4 (CH_{thiophene}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{thiophene}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{thiophene}), 131.2 (CH_{Ar}), 131.3 (C_{quat}), 135.7 (C_{quat}), 142.3 (C_{quat}), 146.0 (C_{quat}), 160.5 (C_{quat}), 164.2 (C_{quat}), 168.0 (C_{quat}).

(*Z/E*)-*tert*-Butyl carboxylate de 1-(2-((3-benzyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidène)(4-méthoxyphényl)méthyl)-1*H*-indole) (26)



$C_{31}H_{28}N_2O_5S$

$M = 540.63 \text{ g.mol}^{-1}$

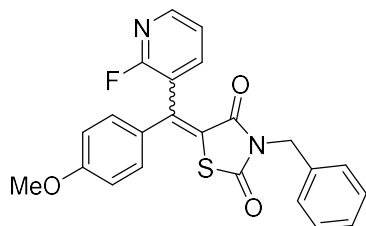
Rendement isolé : 54 %

Le produit **26** a été préparé selon la procédure générale du couplage de Suzuki, à partir de l'acide (*N*-Boc-indol-2-yl)boronique commercial et du *tert*-butanol comme solvant de réaction et à l'échelle de 0.300 g de **3b**. La purification du mélange réactionnel (ratio *E/Z* : 70/30) a été réalisée par colonne de chromatographie flash en phase inverse (éluant : H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes) permettant l'obtention de 0.242 g de **26** sous forme de solide jaune (0.448 mmol, 54 %, ratio *E/Z* : 70/30).

F: 89-91 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2970, 1732, 1678, 1254. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 541.1792$ [M+H]⁺, measured $m/z = 541.1831$.^P

Major isomer (E)-26: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (s, 9H, *t*-Bu), 3.82 (s, 3H, CH₃-O), 4.78 (m, 2H, CH₂), 6.49 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, CH_{indole}), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26-7.44 (m, 7H, 5 × CH_{Ar} + 2 × CH_{indole}), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.50-7.55 (m, 1H, CH_{indole}), 8.14-8.19 (m, 1H, CH_{indole}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 28.0 (CH_{3,t-Bu}), 44.9 (CH₂), 55.4 (CH₃-O), 83.8 (C_{quat}), 111.2 (CH_{indole}), 114.0 (CH_{Ar}), 115.7 (CH_{indole}), 120.8 (C_{quat}), 121.1 (CH_{indole}), 123.0 (CH_{indole}), 125.1 (CH_{indole}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{quat}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 131.2 (C_{quat}), 135.4 (C_{quat}), 136.0 (C_{quat}), 138.1 (C_{quat}), 141.5 (C_{quat}), 149.4 (C_{quat}), 160.9 (C_{quat}), 163.8 (C_{quat}), 168.0 (C_{quat}).

Minor isomer (Z)-26: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.39 (s, 9H, *t*-Bu), 3.81 (s, 3H, CH₃-O), 4.84 (s, 2H, CH₂), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.84 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H, CH_{indole}), 7.20-7.45 (m, 9H, 7 × CH_{Ar} + 2 × CH_{indole}), 7.57-7.61 (m, 1H, CH_{indole}), 7.97-8.02 (m, 1H, CH_{indole}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 27.8 (CH_{3,t-Bu}), 44.9 (CH₂), 55.3 (CH₃-O), 84.8 (C_{quat}), 112.9 (CH_{Ar}), 113.9 (CH_{indole}), 115.2 (CH_{indole}), 121.7 (CH_{indole}), 123.4 (CH_{indole}), 126.0 (CH_{indole}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{quat}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{quat}), 129.1 (CH_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 135.6 (C_{quat}), 137.1 (C_{quat}), 138.1 (C_{quat}), 144.3 (C_{quat}), 148.9 (C_{quat}), 161.0 (C_{quat}), 163.6 (C_{quat}), 167.8 (C_{quat}).

(Z/E)-3-Benzyl-5-((2-fluoropyridin-3-yl)(4-méthoxyphényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (27)C₂₃H₁₇FN₂O₃SM = 420.46 g.mol⁻¹

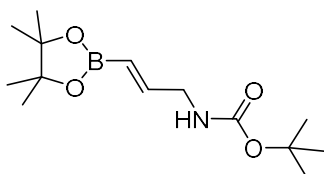
Rendement isolé : 85 %

Le produit **27** a été préparé selon la procédure générale du couplage de Suzuki, à partir de l'acide (2-fluoropyridin-3-yl)boronique commercial et de l'*isopropanol* comme solvant de réaction. Le mélange réactionnel (ratio *E/Z* : 73/27) est purifié par colonne de chromatographie flash en phase inverse (éluant : H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 10 minutes) pour donner la fluoropyridine **27** sous forme de 0.198 g de solide jaune (0.472 mmol, 85 %, ratio *E/Z* : 73/27).

F: 150-152 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3057, 1736, 1674, 1252. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 421.1017$ [M+H]⁺, measured $m/z = 421.1000$.^P

Major isomer (E)-27: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.84 (s, 3H, CH₃), 4.80 (s, 2H, CH₂), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.23 (ddd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1H, CH_{pyridine}), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, CH_{Ar}), 7.26-7.43 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.52 (ddd, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1H, CH_{pyridine}), 8.24-8.28 (m, 1H, CH_{pyridine}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.1 (CH₂), 55.6 (CH₃), 114.6 (CH_{Ar}), 121.4 (d, $J = 4.2$ Hz, CH_{pyridine}), 122.4 (C_{quat}), 123.0 (d, $J = 50.8$ Hz), 128.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.3 (C_{quat}), 135.3 (C_{quat}), 140.9 (d, $J = 4.5$ Hz, C_{quat}), 141.4 (d, $J = 3.6$ Hz, CH_{pyridine}), 147.9 (d, $J = 14.8$ Hz, CH_{pyridine}), 160.2 (d, $J = 239.2$ Hz, C_{quat}), 161.2 (C_{quat}), 164.0 (C_{quat}), 167.7 (C_{quat}). **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 376.4 MHz): δ -62.63.

Minor isomer (Z)-27: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.83 (s, 3H, CH₃), 4.82 (s, 2H, CH₂), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.23 (ddd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, $J_3 = 1.7$ Hz, 1H, CH_{pyridine}), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, CH_{Ar}), 7.26-7.43 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.70 (ddd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 2.0$ Hz, 1H, CH_{pyridine}), 8.28-8.31 (m, 1H, CH_{pyridine}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.3 (CH₂), 55.4 (CH₃), 113.7 (CH_{Ar}), 121.8 (d, $J = 4.6$ Hz, CH_{pyridine}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 141.2 (d, $J = 3.5$ Hz, CH_{pyridine}), 149.3 (d, $J = 14.6$ Hz, CH_{pyridine}).^Q **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 376.4 MHz): δ -66.05.

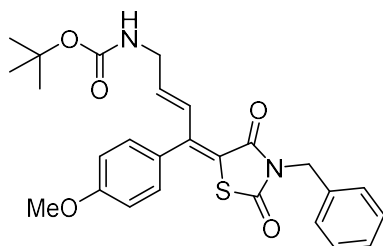
(E)-(3-(4,4,5,5-Tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)carbamate de *tert*-butyle (29)C₁₄H₂₆BNO₄M = 283.17 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 31 %

Le mélange réactionnel constitué de réactif de Schwartz (chlorohydrure de zirconocène, 0.165 g, 0.64 mmol, 10 mol%), de prop-2-yn-1-ylcarbamate de *tert*-butyle (1.000 g, 4.50 mmol, 1.0 eq.), de pinacolborane (1.40 mL, 9.66 mmol, 1.0 eq.) et de triéthylamine (0.10 mL, 0.64 mmol, 10 mol%) est porté à 65 °C sous argon pendant 18 h. Il est ensuite dilué dans AcOEt (25 mL) et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 5 % (2 × 20 mL), avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), séchée (MgSO₄) puis filtrée. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 90/10 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 20 minutes) pour isoler 0.835 g du pinacolborane **29** sous forme de solide incolore (2.95 mmol, 46 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 12H, (C(CH₃)₂)₂), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu), 3.84 (m, 2H, CH₂), 4.62 (br s, 1H, NH), 5.57 (td, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H, CH-B), 6.58 (td, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 4.6 Hz, 1H, CH-CH₂). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²³⁹

((2*E*,4*Z*)-4-(3-Benzyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidène)-4-(4-méthoxyphényl)but-2-èn-1-yl)carbamate de *tert*-butyle (28)



$C_{26}H_{28}N_2O_5S$

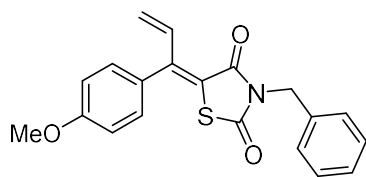
$M = 480.58 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement isolé : 71 %

Le produit **28** a été préparé selon la procédure générale du couplage de Suzuki, à partir du pinacolborane **29**, dans *t*-BuOH comme solvant de réaction. Il a été isolé après colonne de chromatographie flash en phase inverse (éluant : H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 10 minutes) sous forme de 0.189 g de solide jaune (0.394 mmol, 71 %).

Alternativement, l'insaturé **28** été préparé selon la procédure générale du couplage de Stille, à partir du tri-*n*-butylstannane **32** (voir plus loin). Le résidu obtenu après évaporation des solvants a été purifié par colonne de chromatographie flash en phase inverse (éluant : H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes) pour mener à l'obtention de 0.056 g de solide jaune (0.116 mmol, 21 %).

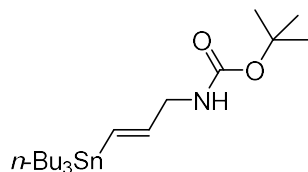
F: 83-85 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3348, 2972, 1722, 1668, 1248. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 503.1611$, measured $m/z = 503.1666$. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.44 (s, 9H, *t*-Bu), 3.84 (s, 3H, CH₃-O), 3.89 (m, 2H, CH₂-NH), 4.66 (br s, 1H, NH), 4.84 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.68 (td, $J_1 = 15.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.7 \text{ Hz}$, CH=CH-CH₂), 6.94 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}), 7.12 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}), 7.26-7.46 (m, 5H, CH_{Ar}), 8.09 (td, $J_1 = 15.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, CH=CH-CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 28.5 (CH₃,*t*-Bu), 42.6 (CH₂-NH), 44.8 (CH₂-Ph), 55.5 (CH₃-O), 79.9 (C_{quat}), 114.4 (CH_{Ar}), 121.7 (C_{quat}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.7 (CH=CH-CH₂), 128.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.0 (C_{quat}), 130.1 (CH_{Ar}), 135.6 (C_{quat}), 140.3 (CH=CH-CH₂), 149.0 (C_{quat}), 155.7 (C_{quat}), 160.4 (C_{quat}), 164.5 (C_{quat}), 167.9 (C_{quat}).

(Z)-3-Benzyl-5-(1-(4-méthoxyphényl)allylidène)thiazolidine-2,4-dione (30)C₂₀H₁₇NO₃SM = 351.42 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 59 %

Le composé est obtenu à l'issue de la procédure générale du couplage de Stille, à partir du tri-*n*-butyl(vinyl)stannane commercial. Le résidu obtenu après évaporation est purifié par colonne de chromatographie flash sur alumine (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 95/5 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 10 minutes) pour donner 0.115 g du produit de couplage **30** sous forme d'huile jaune (0.327 mmol, 59 %).

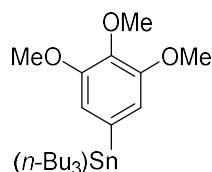
IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2926, 1732, 1668, 1246. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 374.0821 [M+Na]⁺, measured m/z = 374.0827. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.85 (s, 3H, O-CH₃), 4.85 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.21 (dd, J_1 = 17.2 Hz; J_2 = 1.4 Hz, 1H, CH=CH_{cis}H_{trans}), 5.60 (dd, J_1 = 10.6 Hz, J_2 = 1.4 Hz, CH=CH_{cis}H_{trans}), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.47 (m, 5H, CH_{Ar,Bn}), 8.24 (dd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 10.6 Hz, CH=CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 44.8 (CH₂-Ph), 55.4 (CH₃), 114.3 (CH_{Ar}), 122.4 (C_{quat}), 126.3 (CH₂=CH), 128.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.6 (C_{quat}), 130.2 (CH_{Ar}), 134.3 (CH₂=CH), 135.6 (C_{quat}), 149.7 (C_{quat}), 160.4 (C_{quat}), 164.5 (C_{quat}), 167.9 (C_{quat}).

(E)-(3-(Tri-*n*-butylstannyl)allyl)carbamate de *tert*-butyle (32)C₂₀H₄₁NO₂SnM = 446.23 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 34 %

À une suspension de cyanure de cuivre (I) (CuCN, 0.58 g, 6.44 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (20 mL) est ajoutée la solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 8.5 mL, 13.59 mmol, 2.1 eq.) à -80 °C sous argon. Le mélange est agité 10 minutes à cette température puis l'hydrure de tri-*n*-butylétain (*n*-Bu₃SnH, 3.66 mL, 13.59 mmol, 2.1 eq.) est ajouté goutte à goutte à -80 °C. Après 15 minutes supplémentaires, une solution de *N*-Boc-propargylamine dans le THF (3 mL, 1.00 g, 6.44 mmol, 1.0 eq.) est ajoutée doucement au milieu réactionnel. La température est maintenue 2 h puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution tamponnée de NH₄OH/NH₄Cl (20 mL). Le milieu réactionnel est dilué dans AcOEt (50 mL), lavé à l'eau (3 × 30 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite, donnant un liquide jaune. Ce dernier est purifié par colonne flash de chromatographie (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 pendant 20 minutes puis gradient jusque 95/5 en 20 minutes) pour donner 0.975 g du stannylé vinylique **32** sous forme d'huile incolore (2.18 mmol, 34 %).

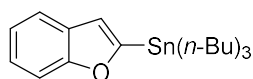
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.85-0.91 (m, 15H, Sn-CH₂), 1.30 (hex, *J* = 7.0 Hz, CH₂-CH₃), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44-1.52 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₃), 3.78 (br s, 2H, CH₂-NH), 4.59 (br s, 1H, NH), 5.95 (td, *J*₁ = 19.0 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 1H, CH₂-CH=CH), 6.09 (td, *J*₁ = 19.0 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 1H, CH=CH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴⁰

Tri-*n*-butyl(3,4,5-triméthoxyphényl)stannane (33)C₂₁H₃₈O₃SnM = 457.24 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 38 %

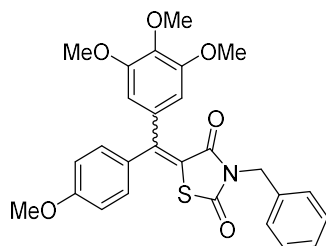
À une solution de 5-bromo-1,2,3-triméthoxybenzène (2.00 g, 8.09 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (20 mL) est ajoutée à -80 °C sous argon la solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 5.6 mL, 8.90 mmol, 1.1 eq.). Après 30 minutes, la température est remontée jusque TA puis le chlorure de tri-*n*-butylétain (Bu₃SnCl, 2.4 mL, 8.90 mL, 1.1 eq.) est ajouté. Le mélange est porté à reflux pendant 30 minutes, puis le milieu réactionnel est hydrolysé, dilué dans AcOEt (30 mL), lavé à HCl 1M puis à l'eau jusque pH 4. La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est purifiée par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 90/10 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes), menant à 1.40 g du dérivé stannylé **33** sous forme d'huile incolore (3.07 mmol, 38 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, CH₃), 0.98-1.12 (m, 6H, CH₂), 1.27-1.41 (m, 6H, CH₂), 1.51-1.60 (m, 6H, CH₂), 3.85 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 6H, CH₃), 6.64 (s, 2H, CH_{Ar}). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴¹

2-Tri-*n*-butylstannylbenzo[*b*]furane (34)C₂₀H₃₂OSnM = 407.18 g.mol⁻¹

À une solution de benzo[*b*]furane (1.00 g, 8.46 mmol, 1.0 eq) dans le THF (25 mL) est ajoutée à 0 °C sous argon la solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 5.8 mL, 9.31 mmol, 1.1 eq.). Après 1 h, la température est abaissée jusque -80 °C puis Bu₃SnCl (2.5 mL, 9.2 mmol, 1.1 eq.) est ajouté. Après 30 minutes supplémentaires, le milieu réactionnel est hydrolysé, dilué dans AcOEt (50 mL) et lavé à l'eau (3 × 30 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est purifiée par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0) donnant 3.11 g du stannylé **34** sous forme d'huile incolore (90 %, 7.64 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, CH₃), 1.12-1.22 (m, 6H, CH₂), 1.29-1.44 (m, 6H, CH₂), 1.53-1.68 (6, 6H, CH₂), 6.91 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, CH_{furane}), 7.14-7.26 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.47-7.59 (m, 2H, CH_{Ar}). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴²

(Z/E)-3-Benzyl-5-((4-méthoxyphényl)(3,4,5-triméthoxyphényl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (35)C₂₇H₂₅NO₆SM = 491.56 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 60 %

Le composé est obtenu à l'issue de la procédure générale du couplage de Stille, à partir du tri-*n*-butyl(3,4,5-triméthoxyphényl)stannane **33**. Le mélange des deux stéréoisomères est obtenu par colonne de chromatographie flash en phase inverse (éluant : H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes). Par cette méthode est obtenu 0.165 g d'huile jaune (0.337 mmol, 60 % ratio *E/Z* = 55/45) sont obtenus. Une purification supplémentaire a permis d'isoler un échantillon analytique de chaque isomère. Ratio *E/Z* de la fraction analytique *E* : 78/22. La fraction analytique enrichie en isomère *Z* s'isomérisé cependant rapidement dans le solvant RMN et conduit à la formation de l'isomère *E*.

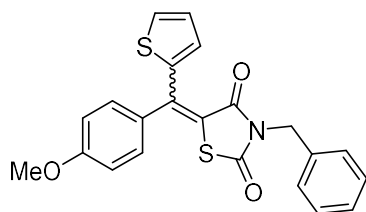
IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2930, 1728, 1676, 1236. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 492.1475 [M+H]⁺, measured m/z = 492.1464.

Major isomer (E)-35: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.77 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.85 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, CH₃), 4.82 (s, 2H, CH₂), 6.47 (s, 2H, CH_{Ar}), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.45 (m, 5H, CH_{Ar,Bn}). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 44.9 (CH₂), 55.5 (CH₃), 56.3 (CH₃), 61.1 (CH₃), 107.5 (CH_{Ar}), 114.2 (CH_{Ar}), 119.5 (C_{quat}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 131.3 (C_{quat}), 133.0 (C_{quat}), 134.4 (C_{quat}), 135.8 (C_{quat}), 139.1 (C_{quat}), 151.8 (C_{quat}), 152.9 (C_{quat}), 161.1 (C_{quat}), 164.0 (C_{quat}), 168.4 (C_{quat}).[†]

Minor isomer (Z)-35: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.74 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.84 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, CH₃), 4.81 (s, 2H, CH₂), 6.39 (s, 2H, CH_{Ar}), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.45 (m, 5H, CH_{Ar,Bn}). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 44.9 (CH₂), 55.4 (CH₃), 56.4 (CH₃), 56.5 (CH₃), 107.1 (CH_{Ar}), 113.5 (CH_{Ar}), 122.4 (C_{quat}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 130.7 (C_{quat}), 135.7 (C_{quat}), 136.7 (C_{quat}), 152.2 (C_{quat}), 153.3 (C_{quat}), 160.8 (C_{quat}).^{9,†}

[†] Un sous-produit non caractérisé était particulièrement visible en RMN ¹³C.

(Z/E)-3-Benzyl-5-((4-méthoxyphényl)(thiophèn-2-yl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (36)



$C_{22}H_{17}NO_3S_2$

$M = 407.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement isolé : 65 %

Le composé est obtenu à l'issue de la procédure générale du couplage de Stille, à partir du 2-tri-*n*-butylstannylthiophène commercial. Lorsque le brut réactionnel (ratio *E/Z* = 63/37) a été dissous dans ACN au cours du traitement de la réaction de Stille (voir procédure générale), le précipité formé a été filtré. De cette manière, 0.085 g du dérivé (**Z**)-**36** attendu a été isolé sous forme de poudre jaune (0.208 mmol, 36 %, ratio *E/Z* : 7/93). La purification du brut réactionnel est réalisée par colonne de chromatographie flash en phase inverse (H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minute) pour donner 0.065 g de solide jaune (0.159 mmol, 29 %, ratio *E/Z* = 63/37).

HR-ESI-MS (pos. mode): calculated $m/z = 430.0542$ [M+Na]⁺, measured $m/z = 430.0579$.

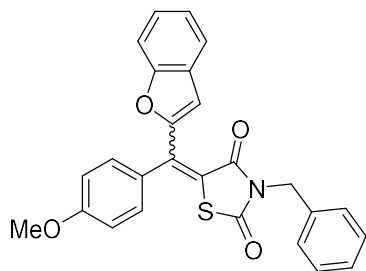
Major isomer (E)-36: F: 99 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2928, 1722, 1688, 1248.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.86 (s, 3H, CH₃), 4.87 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.05 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26-7.47 (m, 6H, CH_{Ar}, CH_{thiophene}), 7.51 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.0 (CH₃), 55.5 (CH₂), 114.3 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{thiophene}), 128.2 (CH_{thiophene}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{thiophene}), 134.1 (C_{quat}), 135.7 (C_{quat}), 140.5 (C_{quat}), 143.6 (C_{quat}), 160.8 (C_{quat}), 163.7 (C_{quat}), 164.8 (C_{quat}), 167.8 (C_{quat}).⁹

Minor isomer (Z)-36: F: 93 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2947, 1734, 1674, 1244.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.87 (s, 3H, CH₃), 4.78 (s, 2H, CH₂), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.10 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), 7.17 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, CH_{thiophene}), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.21-7.40 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.57 (dd, $J_1 = 5.0$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, CH_{thiophene}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 113.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{thiophene}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{quat}), 131.6 (CH_{thiophene}), 132.9 (CH_{thiophene}), 135.6 (C_{quat}), 143.5 (C_{quat}), 143.6 (C_{quat}), 160.4 (C_{quat}), 164.2 (C_{quat}), 167.7 (C_{quat}).

(*E/Z*)-5-(Benzo[*b*]furan-2-yl(4-méthoxyphényl)méthylène)-3-benzylthiazolidine-2,4-dione (37)



$C_{26}H_{19}NO_4S$

$M = 441.50 \text{ g.mol}^{-1}$

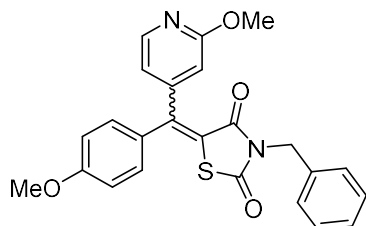
Rendement isolé : 50 %

Le composé est obtenu à l'issue de la procédure générale du couplage de Stille, à partir du 2-tri-*n*-butylstannylnbenzo[*b*]furane **34**. Le produit (*E*)-**37** est isolé par précipitation dans ACN au cours de la solubilisation du brut réactionnel lors des traitements. Par cette méthode, 0.023 g de cette molécule ont été isolés sous forme de poudre jaune (59 μmol , 11 %, rapport *E/Z* : 95/5). Le mélange entre les deux isomères a également isolé, par colonne de chromatographie flash en phase inverse (éluant : $H_2O/MeOH$ 50/50 à 10/90 en 20 minutes) sous forme de 0.123 g de solide jaune (277 μmol , 39 %, ratio *E/Z* = 39/61). Une isomérisation du produit a été détectée lors de sa purification.

F: 152 °C. **IR** (ATR): ν (cm^{-1}) 3030, 1724, 1668, 1242. **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 464.0927 [M+Na]^+$, measured $m/z = 464.1011$.

Major isomer (E)-37: **1H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.89 (s, 3H, CH_3), 4.79 (s, 2H, CH_2), 6.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, benzofurane 3-CH), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26-7.43 (m, 7H, $5 \times CH_{Ar} + 2 \times CH_{\text{benzofurane}}$), 7.49-4.53 (m, 1H, $CH_{\text{benzofurane}}$), 7.56-7.60 (m, 2H, $CH_{\text{benzofurane}}$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100.6 MHz): 44.8 (CH_2), 55.4 (CH_3), 111.9 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 114.0 (CH_{Ar}), 115.6 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 118.8 (C_{quat}), 122.3 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 124.0 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 127.3 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 127.9 (C_{quat}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 135.6 (C_{quat}), 136.7 (C_{quat}), 155.0 (C_{quat}), 156.2 (C_{quat}), 160.2 (C_{quat}), 164.5 (C_{quat}), 169.1 (C_{quat}).

Minor isomer (Z)-37: **F**: 124 °C. **1H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.87 (s, 3H, CH_3), 4.89 (s, 2H, CH_2), 6.57 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, benzofurane 3-CH), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.21-7.49 (m, 9H, $5 \times CH_{Ar} + 4 \times CH_{\text{benzofurane}}$), 7.60-7.64 (m, 1H, $CH_{\text{benzofurane}}$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 45.1 (CH_2), 55.6 (CH_3), 111.2 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 112.9 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 114.4 (CH_{Ar}), 122.1 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 123.4 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 126.4 ($CH_{\text{benzofurane}}$), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{quat}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.9 (C_{quat}), 131.1 (CH_{Ar}), 135.6 (C_{quat}), 138.3 (C_{quat}), 152.0 (C_{quat}), 155.3 (C_{quat}), 161.1 (C_{quat}), 163.2 (C_{quat}), 167.7 (C_{quat}).^q

(Z/E)-3-Benzyl-5-((4-méthoxyphényl)(2-méthoxypyridin-4-yl)méthylène)thiazolidine-2,4-dione (38)C₂₄H₂₀N₂O₄SM = 432.49 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 59 %

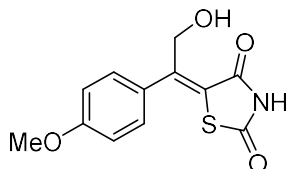
Le composé est obtenu à l'issue de la procédure générale du couplage de Stille, à partir de la 2-méthoxy-4-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine commerciale. Les deux stéréoisomères (*E*)-**38** et (*Z*)-**38** sont isolés à l'issue d'une purification du brut réactionnel (ratio *E/Z* = 58/42) par colonne de chromatographie flash en phase inverse (H₂O/MeOH 50/50 à 10/90 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 10 minutes) sous forme de 0.072 g d'huile jaune (0.166 mmol, 30 %, ratio *E/Z* = 93/7) pour (*E*)-**38** et 0.070 g d'huile j'aune (0.161 mmol, 29 %, ratio *E/Z* = 7/93) pour (*Z*)-**38**.

HR-ESI-MS (pos. mode): calculated $m/z = 433.1217$ [M+H]⁺, measured $m/z = 433.1254$.

Major isomer (E)-38: IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2947, 1736, 1681, 1259. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 3H, CH₃), 4.78 (s, 2H, CH₂), 6.58 (br s, 1H, CH_{pyridine}), 6.72 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH_{pyridine}), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26-7.43 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 8.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH_{pyridine}). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.2 (CH₂), 54.0 (CH₃), 55.4 (CH₃), 110.0 (CH_{pyridine}), 114.5 (CH_{Ar}), 117.1 (CH_{pyridine}), 121.4 (C_{quat}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.4 (C_{quat}), 135.4 (C_{quat}), 146.7 (CH_{pyridine}), 147.5 (C_{quat}), 150.6 (C_{quat}), 161.2 (C_{quat}), 163.8 (C_{quat}), 164.3 (C_{quat}), 167.8 (C_{quat}).

Minor isomer (Z)-38: IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2947, 1738, 1678, 1252. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, CH₃), 4.81 (s, 2H, CH₂), 6.63 (br s, 1H, CH_{pyridine}), 6.73 (dd, $J_1 = 5.3$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H, CH_{pyridine}), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27-7.44 (m, 5H, 5 × CH_{Ar}), 8.20 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH_{pyridine}). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 45.2 (CH₂), 54.0 (CH₃), 55.4 (CH₃), 111.9 (CH_{pyridine}), 113.7 (CH_{Ar}), 116.3 (CH_{pyridine}), 122.1 (C_{quat}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.5 (C_{quat}), 131.5 (CH_{Ar}), 135.4 (C_{quat}), 147.8 (CH_{pyridine}), 148.6 (C_{quat}), 151.7 (C_{quat}), 160.9 (C_{quat}), 163.7 (C_{quat}), 164.7 (C_{quat}), 167.3 (C_{quat}).

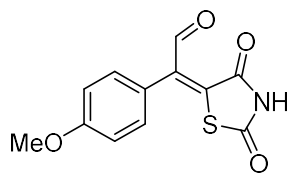
2.1.3. Précurseur de fonctionnalisation par condensation / Réaction de Wittig.

(E)-5-(2-Hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthylidène)thiazolidine-2,4-dione (7)C₁₂H₁₁NO₄SM = 265.28 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 51 %

À une solution de TZD **1a** (10.00 g, 85.4 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (450 mL) est ajouté goutte à goutte à -80 °C sous argon la solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 121 mL, 187.9 mmol, 2.2 eq.). La température est remontée jusque 0 °C en plaçant le réacteur dans un bain de glace puis maintenue à cette température pendant 1 h. Elle est ensuite refroidie à -80 °C afin d'ajouter au mélange réactionnel une solution de 2-bromo-1-(4-méthoxyphényl)éthan-1-one (19.6 g, 85.4 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (25 mL). Après avoir laissé la température du milieu réactionnel remonter pendant 2 h jusque TA, ce dernier est acidifié à HCl 1 M jusque pH 2 et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut réactionnel est alors dilué dans AcOEt (400 mL), lavé à l'eau (3 × 250 mL) puis avec solution aqueuse saturée de NaCl (250 mL). La phase organique est ensuite séchée (MgSO₄), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est mis en suspension dans CH₂Cl₂, placé au congélateur pendant une nuit puis filtré pour donner 11.4 g de l'alcool allylique **7** sous forme de poudre blanche (43.2 mmol, 51 %).

F: 170-172 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3364, 2959, 1732, 1682, 1250. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 3.80 (s, 3H, CH₃), 4.92-5.02 (m, 1H, OH), 4.92 (s, 2H, CH₂), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 12.31 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ 51.2 (CH₂), 53.4 (CH₃), 109.9 (CH_{Ar}), 118.5 (C_{quat}), 125.3 (CH_{Ar}), 127.2 (C_{quat}), 149.1 (C_{quat}), 155.7 (C_{quat}), 162.1 (C_{quat}), 163.8 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (neg. mode.): calculated *m/z* = 264.0336 [M-H]⁻, measured *m/z* = 264.0347. **Anal. Calcd for C₁₂H₁₁NO₄S** (460.06): C, 54.33; H, 4.18; N, 5.28. Found: C, 54.25; H, 3.88; N, 5.23.

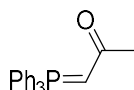
(E)-2-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidène)-2-(4-méthoxyphényl)acétaldéhyde (8)C₁₂H₉NO₄SM = 263.27 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 87 %

Préparation du réactif de Jones : Une solution d'acide sulfurique (4.2 M, 15 mL) est ajoutée doucement à 0 °C sur 6.52 g de bichromate de sodium dihydrate (21.9 mmol). Le réactif de Jones ainsi préparé a une concentration en Cr (VI) de 2.9 M.

Oxydation de Jones : À une solution de l'alcool primaire **7** (4.00 g, 15.08 mmol, 1.0 eq.) dans l'acétone (150 mL) est ajoutée doucement sous agitation à 0 °C une solution du réactif de Jones préparé précédemment (11.20 mL, 32.48 mmol, 2.1 eq.). Après 30 minutes, *i*PrOH (4 mL) est ajouté puis le mélange est filtré 30 minutes plus tard sur célite. L'acétone est ensuite évaporée sous pression réduite, puis la solution ainsi obtenue est diluée dans AcOEt (450 mL) et filtrée sur Celite[®]. La phase organique est lavée à l'eau (2 × 400 mL), la phase aqueuse est réextraite à AcOEt (500 mL), puis les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite permettant l'obtention de 3.35 g de l'aldéhyde **8** sous forme de poudre jaune vif, utilisé sans autre purification (13.12 mmol, 87 %).

F: 150-152 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2959, 1746, 1682, 1258. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 3.80 (s, 3H, CH₃), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 10.67 (s, 1H, CHO), 12.88 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ 55.3 (CH₃), 114.2 (CH_{Ar}), 126.0 (C_{quat}), 130.7 (CH_{Ar}), 137.2 (C_{quat}), 143.4 (C_{quat}), 160.3 (C_{quat}), 166.2 (C_{quat}), 167.0 (C_{quat}), 190.5 (CHO). **HR-ESI-MS** (neg. mode.): calculated *m/z* = 525.0432 [2M-H]⁻, measured *m/z* = 525.0446. **Anal. Calcd for C₁₂H₉NO₄S** (263.27): C, 54.75; H, 3.45; N, 5.32. Found: C, 54.41, H, 3.57; N, 5.08.

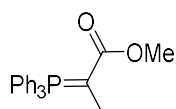
1-(Triphénylphosphanylidène)propan-2-one (43)C₂₁H₁₉OPM = 318.36 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 49 %

Préparation du sel de phosphonium : À une solution de PPh₃ (7,17 g, 27.35 mmol, 1.1 eq.) dans AcOEt (30 mL) est ajoutée la 2-chloroacétone (2.00 mL, 24.86 mmol, 1.0 eq.). Le mélange est porté à 90 °C sous agitation pendant 3 h, puis le précipité formé est filtré, lavé à AcOEt (2 × 10 mL) puis séché sous vide pour donner 5.82 g de poudre blanche (16.40 mmol, 60 %).

Préparation de l'ylure de phosphonium : 2.00 g du sel de phosphonium précédemment préparé (5.63 mmol) sont dissous dans CH₂Cl₂ (30 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaOH à 1 M (2 × 30 mL), séchée (MgSO₄), filtrée puis évaporée sous pression réduite pour permettre l'obtention de 1.47 g du phosphonium attendu **43** sous forme de poudre blanche (4.66 mmol, 82 %).

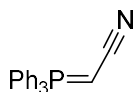
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, CH₃), 3.69 (br d, *J* = 26.2 Hz, 1H, CH), 7.40-7.71 (m, 15H, CH_{Ar}). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴³

2-(Triphénylphosphanylidène)propanoate de méthyle (44)C₂₂H₂₁O₂PM = 348.38 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 86 %

L'ylure de phosphonium **44** est préparé selon la procédure décrite pour **43** à partir du 2-bromopropionate de méthyle (3.34 mL, 29.94 mmol). 1.45 g de l'ylure **44** est alors récupéré sous forme de poudre blanche (4.16 mmol, 86 % en deux étapes).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.57-1.62 (m, 3H, CH₃-C), 3.30 (br s, 3H, CH₃-O), 7.36-7.74 (m, 15H, CH_{Ar}). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴⁴

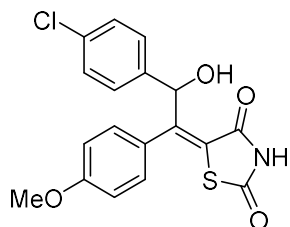
2-(Triphénylphosphanylidène)acétonitrile (45)C₂₀H₁₆NPM = 301.33 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 91 %

L'ylure de phosphonium **45** est préparé selon la procédure décrite pour **43** à partir du chlorure de (cyanométhyl)triphénylphosphonium (2.00 g, 5.92 mmol). 1.62 g de l'ylure **45** est alors récupéré sous forme de poudre blanche (4.66 mmol, 91 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.57-1.62 (m, 1H, CH), 7.43-7.71 (m, 15H, CH_{Ar}). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴⁵

2.1.4. Produits de fonctionnalisation par condensation.

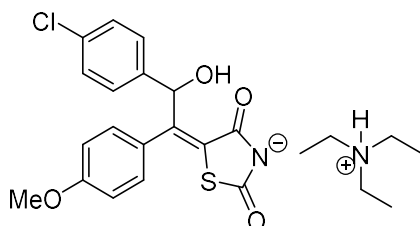
(E)-5-(2-(4-Chlorophényl)-2-hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthylidène)thiazolidine-2,4-dione (39a)C₁₈H₁₄ClNO₄SM = 375.82 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 4 %

A une solution de l'aldéhyde **8** (0.200 g, 0.760 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (20 mL) est ajoutée à -40 °C la solution de bromure de 4-chlorophénylmagnésium (1.0 M dans Et₂O, 1.67 mL, 1.670 mmol, 2.2 eq.). Après 1 heure, un second ajout de bromure de 4-chlorophénylmagnésium (0.38 mL, 0.5 eq.) est effectué. Après 30 minutes supplémentaires, une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (10 mL) est ajoutée puis le THF est évaporé sous pression réduite. Le mélange est alors dilué dans AcOEt (30 mL), lavée à HCl 0.01 M (2 × 20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (20 mL), puis les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄), filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de chromatographie flash (acétone/CHCl₃ 0/100 à 4/96 en 20 minutes) permettant l'obtention de l'alcool benzylique **39a** sous forme d'une huile jaune (0.005 g, 30 μmol, 4%).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3362, 3055, 1732, 1676, 1506, 1248, 1171. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H, OH), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, CHOH), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.20-7.27 (m, 4H, CH_{Ar}), 8.84 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 55.5 (CH₃), 72.9 (CH), 114.4 (CH_{Ar}), 124.9 (C_{quat}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.4 (C_{quat}), 129.8 (CH_{Ar}), 133.9 (C_{quat}), 139.1 (C_{quat}), 156.5 (C_{quat}), 160.8 (C_{quat}), 165.8 (C_{quat}), 167.4 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 773.0556 [2M+Na]⁺, measured m/z = 773.0510.

(Triéthylammonium de (*E*)-5-(2-(4-chlorophényl)-2-hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthylidène)-2,4-dioxothiazolidin-3-ure (39b)



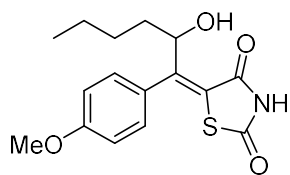
$C_{24}H_{29}ClN_2O_4S$

$M = 477.02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement isolé : 35 %

Alternativement, le résidu obtenu précédemment a été purifié par colonne de chromatographie flash (silice neutralisée par élution de 20 volumes de colonne de Et_3N 1% dans $CHCl_3$ puis rinçage à $CHCl_3$, éluant : acétone/ $CHCl_3$ 0/100 à 10/90 en 20 minutes) pour conduire à 0.128 g du sel de triéthylammonium **39b** sous forme de poudre blanchâtre (268 μmol , 35%).

F: 135-137 °C. **IR** (ATR): ν (cm^{-1}) 3262, 2878, 1701, 1653, 1281. **1H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.28 (t, $J = 8.7$ Hz, 9H, CH_3-CH_2), 3.06 (q, $J = 8.7$ Hz, 6H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3-O), 5.83 (s, 1H, CH), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 8.6 (CH_3-CH_2), 45.2 (CH_3-CH_2), 55.4 (CH_3-O), 76.8 (CH-OH), 114.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{quat}), 133.8 (C_{quat}), 134.0 (C_{quat}), 141.2 (C_{quat}), 148.6 (C_{quat}), 159.7 (C_{quat}), 178.2 (C_{quat}), 179.1 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (neg. mode.): calculated $m/z = 374.0259$ [$M-H$]⁻, measured $m/z = 374.0287$.

(E)-5-(2-Hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)hexylidène)thiazolidine-2,4-dione (40)C₁₆H₁₉NO₄SM = 321.39 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 40 %

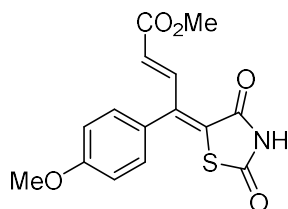
A une solution de l'aldéhyde **8** (0.200 g, 0.760 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (20 mL) est ajoutée à -40 °C la solution de chlorure de *n*-butylmagnésium (2.0 M dans le THF, 835 µL, 1.67 mmol, 2.2 eq.). Après 1.5 h, une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (10 mL) est ajoutée puis le THF est évaporé sous pression réduite. Le mélange est alors dilué dans AcOEt (30 mL), lavée à HCl 0,01 M (2 × 20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL). La phase aqueuse est extraite à AcOEt (20 mL), puis les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄), filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu formé est purifié par colonne de chromatographie flash (acétone/CHCl₃ 0/100 à 4/96 en 20 minutes) pour récupérer 0.099 g de l'alcool secondaire **40** sous forme d'une huile jaune (0.304 mmol, 40 %).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3420, 3188, 2954, 1730, 1680, 1248. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.20-1.39 (m, 3H, CH₂,_{Bu}), 1.45-1.63 (m, 2H, CH₂,_{Bu}), 1.67-1.77 (m, 1H, CH₂,_{Bu}), 3.85 (s, 3H, CH₃-O), 4.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, OH), 5.07 (td, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, 1H, CHOH), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.70 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 14.1 (CH₃-CH₂), 22.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 55.5 (CH₃-O), 74.4 (CH-OH), 114.5 (CH_{Ar}), 123.3 (C_{quat}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.8 (C_{quat}), 160.4 (C_{quat}), 160.7 (C_{quat}), 166.3 (C_{quat}), 168.1 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 665.1962$ [2M+Na]⁺, measured $m/z = 665.1989$.

2.1.5. Produits de fonctionnalisation par réaction de Wittig.

Procédure générale des réactions de Wittig avec un ylure désactivé :

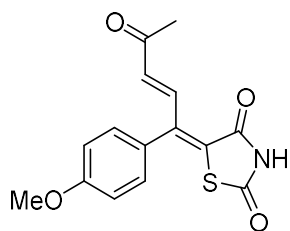
À une solution de l'aldéhyde **8** (0.100 g, 0.380 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (10 mL) est ajouté l'ylure de phosphonium correspondant (0.836 mmol, 2.2 eq.) et le mélange est agité à TA sous argon pendant 15 h. Le THF est ensuite évaporé sous pression réduite.

(2E,4Z)-4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidène)-4-(4-méthoxyphényl)but-2-énoate de méthyle**(46)**C₁₅H₁₃NO₅SM = 319.33 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 99 %

Le produit **46** a été préparé selon la procédure précédente à partir de l'ylure commercial **42**. Le résidu obtenu a été purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : CH₂Cl₂/acétone 100/0 à 95/5 en 20 minutes) permettant d'isoler 0.120 g de **46** sous forme de poudre jaune vif (375 μmol, 99 %).

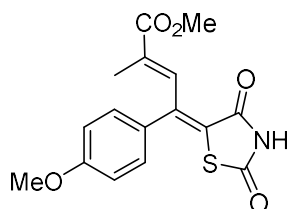
F: 204-206 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2920, 1732, 1682, 1246. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.77 (s, 3H, CH₃), 3.86 (s, 3H, CH₃), 5.77 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH-CO₂Me), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.35 (br s, 1H, NH), 8.94 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH-CH-CO₂Me). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 52.2 (CH₃), 55.6 (CH₃), 114.8 (CH_{Ar}), 128.5 (CH), 128.6 (C_{quat}), 128.8 (C_{quat}), 130.0 (CH_{Ar}), 139.6 (CH), 146.6 (C_{quat}), 160.8 (C_{quat}), 164.1 (C_{quat}), 165.9 (C_{quat}), 166.8 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (neg. mode.): calculated *m/z* = 318.0442 [M-H]⁻; measured *m/z* = 318.0529.

(Z)-5-((E)-1-(4-Méthoxyphényl)-4-oxopent-2-èn-1-ylidène)thiazolidine-2,4-dione (47)C₁₅H₁₃NO₄SM = 303.33 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 46 %

Le produit **47** a été préparé selon la procédure générale de la réaction de Wittig, à partir de l'ylure **43**. Le résidu obtenu a été purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : CH₂Cl₂/acétone 100/0 à 85/15 en 20 minutes) pour donner 0.053 g de l'insaturé **47** sous forme de poudre jaune (175 μmol, 46 %).

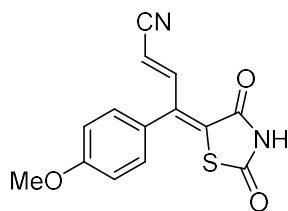
F: 193 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3125, 2992, 1732, 1695, 1252. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.39 (s, 3H, CH₃-CO), 3.86 (s, 3H, CH₃-O), 5.94 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH-CH-CO), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.47 (br s, 1H, NH), 8.87 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH-CH-CO). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 21.2 (CH₃-CO), 55.6 (CH₃-O), 114.8 (CH_{Ar}), 128.4 (C_{quat}), 129.1 (C_{quat}), 130.3 (CH_{Ar}), 136.8 (CH), 138.6 (CH), 147.3 (C_{quat}), 160.9 (C_{quat}), 164.4 (C_{quat}), 165.9 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (neg. mode.) calculated *m/z* = 302.0493 [M-H]⁻, measured *m/z* = 302.0470.

(2E,4Z)-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidène)-4-(4-méthoxyphényl)-2-méthylbut-2-énoate de méthyle (48)C₁₆H₁₅NO₅SM = 333.36 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 76 %

Le produit **48** a été préparé selon la procédure précédente à partir de l'ylure **44**. Le résidu obtenu a été purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : CH₂Cl₂/acétone 100/0 à 95/5 en 20 minutes) pour donner 0.096 mmol d'huile jaune (0.289 mmol, 76 %).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3179, 2955, 1734, 1690, 1244. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, CH₃-C), 3.82 (s, 3H, CH₃-O), 3.86 (s, 3H, CH₃-O), 6.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.14 (br s, 1H, NH), 8.16 (q, *J* = 1.6 Hz, 2H, CH). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 15.1 (CH₃-C), 52.6 (CH₃-O), 55.5 (CH₃-O), 114.8 (CH_{Ar}), 124.7 (C_{quat}), 130.2 (CH_{Ar}), 130.9 (C_{quat}), 134.8 (C_{quat}), 136.3 (CH=C), 146.4 (C_{quat}), 161.1 (C_{quat}), 164.4 (C_{quat}), 167.0 (C_{quat}), 168.5 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (neg. mode.) calculated *m/z* = 332.0598 [M-H]⁻, measured *m/z* = 332.0591.

(2E,4Z)-4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidène)-4-(4-méthoxyphényl)but-2-ènenitrile (49) $C_{14}H_{10}N_2O_3S$ $M = 286.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement isolé : 65 %

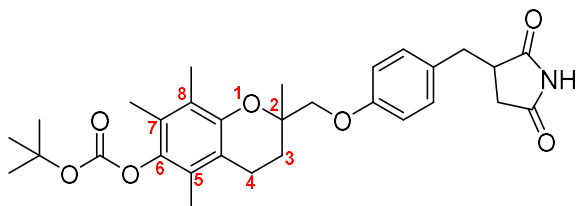
Le produit **49** a été préparé selon la procédure précédente à partir de l'ylure **45**. Le résidu obtenu a été purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : CH_2Cl_2 /acétone 100/0 à 95/5 en 20 minutes) permettant de récupérer 0.071 g d'huile jaune (0.247 mmol, 65 %).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) 3175, 3071, 2216, 1738, 1693, 1244 **$^1\text{H NMR}$** (acétone- d_6 , 400 MHz): δ 3.88 (s, 3H, CH_3), 5.44 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, CH-CN), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.83 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, CH-CH-CN), 11.18 (br s, 1H, NH). **$^{13}\text{C NMR}$** (acétone- d_6 , 100.6 MHz): δ 55.8 (CH_3), 106.1 (CH), 115.6 (CH_{Ar}), 118.6 (C_{quat}), 128.4 (C_{quat}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{quat}), 143.9 (C_{quat}), 145.9 (CH), 161.8 (C_{quat}), 166.0 (C_{quat}), 166.5 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (neg. mode.) calculated $m/z = 285.0339$ $[\text{M-H}]^-$, measured $m/z = 285.0331$.

2.2. Préparation de molécules bioactives.

2.2.1. Analogues de la TGZ et la Δ^2 -TGZ.

(2-((4-((2,5-Dioxopyrrolidin-3-yl)méthyl)phénoxy)méthyl)-2,5,7,8-tetraméthylchroman-6-yl)carbamate de *tert*-butyle (53)



$C_{32}H_{45}NO_5$

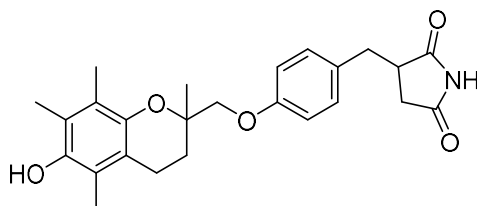
$M = 523.71 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement isolé : 47 %

Dans un ballon est introduit du palladium sur charbon à 10 % (0.010 g) puis une suspension de l'insaturé **51** (0.100 g, 0.19 mmol, 1.0 eq.) dans AcOEt (10 mL). Le mélange est agité sous une atmosphère d'hydrogène pendant 18 h à TA, filtré sur Celite® puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. 0.045 g du composé hydrogéné **53** est alors isolé sous forme de mousse jaune pâle (0.086 mmol, 47 %).

F: 69-71 °C. **IR** (ATR): ν (cm^{-1}) 3169, 2928, 1749, 1714, 1609, 1510, 1456, 1367. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 9H, *t*-Bu), 1.88 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 6H, 2 \times CH_3), 2.13 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 2.49 (AB part of an ABX system, $J_1 = 18.4$, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H, PhCH_aH_b), 2.63 (m, 2H, chromane 4- CH_2), 2.72 (AB part of an ABX system, $J_1 = 18.4$, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H, PhCH_aH_b), 2.87 (m, 1H, TZD CHCH_aH_b), 3.09-3.19 (m, 2H, TZD $\text{CHCH}_a\text{H}_b + \text{CHCH}_a\text{H}_b$), 3.84, 3.96 (AB system, $J = 9.1$ Hz, OCH_2), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.95 (br s, 1H, NH). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3): δ 11.9 (CH_3), 12.0 (CH_3), 12.8 (CH_3), 20.3 (CH_2), 23.1 (CH_3), 27.8 (*t*-Bu), 28.4 (CH_2), 34.4 (CH_2), 35.5 (CH_2), 43.0 (CH), 72.7 (CH_2), 74.7 (C_{quat}), 82.9 (C_{quat}), 115.2 (CH_{Ar}), 117.4 (C_{quat}), 123.2 (C_{quat}), 125.1 (C_{quat}), 127.4 (C_{quat}), 129.2 (C_{quat}), 130.2 (CH_{Ar}), 141.4 (C_{quat}), 149.0 (C_{quat}), 152.4 (C_{quat}), 158.3 (C_{quat}), 176.2 (C_{quat}), 179.3 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 546.2452$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, measured $m/z = 546.2477$. **Anal.** Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$, $\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (432.52): C, 69.43; H, 6.99; N, 3.24. Found: C, 69.20; H, 7.06; N, 3.05.

3-(4-((6-Hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthoxy)benzyl)pyrrolidine-2,5-dione (54)



$C_{25}H_{29}NO_5$

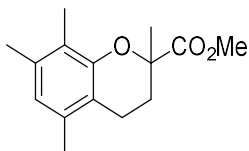
$M = 423.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement isolé : 89 %

Le produit réduit **54** est préparé selon la même procédure que celle décrite pour **53** à partir du composé insaturé **52**. Le résidu obtenu après évaporation des solvants est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 70/30 en 20 minutes) pour conduire à 0.091 g du produit hydrogéné **54** sous forme de mousse incolore (0.215 mmol, 89 %).

F: 75–77 °C. **IR** (ATR): ν (cm^{-1}) 3486, 3200, 2922, 1771, 1699, 1608, 1510, 1456, 1418, 1352. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.89 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.12 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.48 (A part of an ABX system, $J_1 = 18.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, PhCH_aH_b), 2.64 (m, 2H, chromane 4- CH_2), 2.71 (B part of an ABX system, $J_1 = 18.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.0 \text{ Hz}$, 1H, PhCH_aH_b), 2.88 (m, 1H, TZD CHCH_aH_b), 3.07–3.19 (m, 2H, Succ $\text{CHCH}_a\text{H}_b + \text{CHCH}_a\text{H}_b$), 3.86, 3.96 (AB system, $J = 9.1 \text{ Hz}$, CH_2O), 4.33 (br s, 1H, OH), 6.86 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}), 7.07 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}), 8.20 (br s, 1H, NH). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3): δ 11.4 (CH_3), 12.0 (CH_3), 12.3 (CH_3), 20.5 (CH_2), 22.9 (CH_3), 28.8 (CH_2), 34.4 (CH_2), 35.4 (CH_2), 43.0 (CH), 72.8 (CH_2), 74.2 (C_{quat}), 115.2 (CH_{Ar}), 117.5 (C_{quat}), 118.7 (C_{quat}), 121.4 (C_{quat}), 122.8 (C_{quat}), 129.1 (C_{quat}), 130.1 (CH_{Ar}), 145.1 (C_{quat}), 145.2 (C_{quat}), 158.4 (C_{quat}), 176.5 (C_{quat}), 179.5 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 446.1938$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, measured $m/z = 446.19$. **Anal Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$, 1/3 H_2O (429.52):** C, 69.91; H, 6.96; N, 3.26. Found: C, 70.18; H, 7.02; N, 3.19.

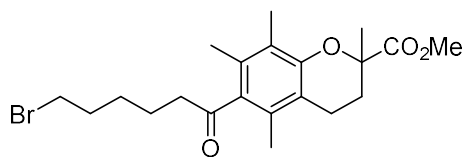
2.2.2. Bioisostères énantiopurs de l'AB 186.

2-(2,5,7,8-Tétraméthylchromane)carboxylate de méthyle (**58**)C₁₅H₂₀O₃M = 248.32 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 42 %

À une solution de 2,3,5-triméthylphénol (25.00 g, 183.57 mmol, 1.0 eq.) dans le méthacrylate de méthyle (100.00 mL, 937.87 mmol, 5.1 eq.) à 0 °C est ajouté le paraformaldéhyde (6.00 g, 200.00 mmol, 1.1 eq.). Le mélange est agité sous argon pendant 15 minutes, puis l'acide acétique (5.50 mL, 96.00 mmol, 0.5 eq.) et la di-*n*-butylamine (3.80 mL, 22.55 mmol, 0.1 eq.) sont ajoutés, tout en maintenant l'agitation 15 minutes supplémentaires à 0 °C. Le bain de glace est ensuite retiré, puis le mélange est porté à reflux pendant 48 h. La solution jaune est ensuite refroidie à TA puis maintenue à 0 °C pendant 12 h. La suspension résultante est filtrée, les cristaux sont lavés avec MeOH froid puis Et₂O froid. 19.15 g de l'ester **58** souhaité sont ainsi obtenus sous forme de cristaux blancs (77.10 mmol, 42 %).

F: 105-107 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2920, 1726, 1109. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.88 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.68 (m, 3H, chromane 3-CH_aH_b, chromane 4-CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 6.58 (s, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 11.5 (CH₃), 18.8 (CH₃), 19.8 (CH₃), 20.5 (CH₂), 25.6 (CH₃), 30.4 (CH₂), 52.5 (CH₃-O), 77.5 (C_{quat}), 116.5 (C_{quat}), 122.0 (C_{quat}), 123.4 (CH_{Ar}), 133.3 (C_{quat}), 135.0 (C_{quat}), 151.5 (C_{quat}), 174.5 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 271.1305$ [M+Na]⁺, measured $m/z = 271.1406$ **Anal. Calcd for C₁₅H₂₀O₃** (248.14): C, 72.55; H, 8.12. Found: C, 72.69; H, 8.16.

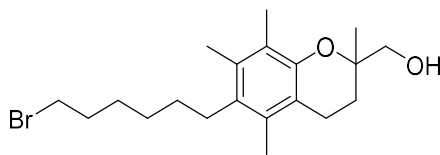
2-(6-(6-Bromohexanoyl)-2,5,7,8-tétraméthylchromane)carboxylate de méthyle (59)C₂₁H₂₉BrO₄M = 425.36 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 70 %

Préparation du chlorure d'acide intermédiaire : À une solution d'acide 6-bromohexanoïque (19.60 g, 100.49 mmol, 1.0 eq.) dans CH₂Cl₂ (50 mL) est ajouté le chlorure de thionyle (SOCl₂, 21.60 mL, 295.94 mmol, 2.9 eq.). Le mélange est chauffé à reflux sous argon pendant 3 h. Les composés volatiles sont ensuite évaporés sous pression réduite, puis le résidu est dissout dans CH₂Cl₂ (15 mL). Un ajout d'acide formique (0.75 mL, 20 mmol) permet de retirer les dernières traces de SOCl₂. Le mélange ainsi obtenu est agité 2 h à TA jusqu'à cessation du dégagement gazeux. La solution résultante est utilisée sans autre purification.

Acylation de Friedel-Craft : À la solution ci-dessus est ajouté le trichlorure d'aluminium (AlCl₃, 10.50 g, 78.75 mmol, 0.8 eq.) puis CH₂Cl₂ (10 mL). Une solution de **58** (5.00 g, 20.13 mmol, 1.0 eq.) dans CH₂Cl₂ (35 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte en 20 minutes à 0 °C. Après 15 minutes d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est dilué à l'aide dans AcOEt (250 mL) puis hydrolysé (80 mL d'eau). La phase organique est ensuite lavée à l'eau (2 × 80 mL), puis avec une solution aqueuse à d'hydrogénocarbonate de potassium à 5 % (10 × 30 mL) et finalement à l'eau (50 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis évaporée sous pression réduite pour mener à une huile brune qui a été purifiée par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt, 100/0 à 88/12 en 40 minutes) pour donner 6.00 g de la cétone aromatique **59** sous forme d'une huile incolore cristallisant après stockage à 4 °C (14.11 mmol, 70 %).

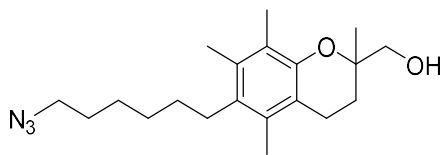
F: 68-70 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2930, 1746, 1693, 1240, 1111. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (m, 2H, linker-CH₂), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.73 (m, 2H, linker-CH₂), 1.79-1.95 (m, 3H, linker-CH₂ + chromane 3-CH_aH_b), 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.39-2.50 (m, 2H, chromane 4-CH_aH_b + chromane 3-CH_aH_b), 2.60 (m, 1H, chromane 4-CH_aH_b), 2.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂CO), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂Br), 3.67 (s, 3H, OCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 11.5 (CH₃), 15.7 (CH₃), 16.7 (CH₃), 20.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 25.5 (CH₃), 27.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 45.6 (CH₂), 52.6 (CH₃-O), 77.5 (C_{quat}), 117.1 (C_{quat}), 122.9 (C_{quat}), 128.0 (C_{quat}), 129.7 (C_{quat}), 135.6 (C_{quat}), 151.6 (C_{quat}), 174.1 (C_{quat}), 211.5 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z 447.1141 [M+Na, ⁷⁹Br]⁺, measured m/z = 447.1211, [M+Na, ⁷⁹Br]⁺, **Anal. Calcd for C₂₁H₂₉BrO₄** (425.36): C, 59.30; H, 6.87. Found: C, 59.36; H, 6.87.

(6-(6-Bromohexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthanol (62)C₂₀H₃₁BrO₂M = 383.37 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 71 %

À une suspension de tétrahydroaluminat de lithium (LiAlH₄, 1.82 g, 48.00 mmol) dans Et₂O (30 mL) sous argon est ajouté AlCl₃ (4.27 g, 32.02 mmol). Après 5 minutes, une solution contenant AlCl₃ (2.14 g, 16.05 mmol) et **59** (6.82 g, 16.03 mmol) dans Et₂O (90 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité sous argon à TA pendant 2 h, puis la réaction est stoppée par addition d'eau froide (140 mL) puis d'une solution aqueuse de H₂SO₄ à 6 M (80 mL). La phase aqueuse est extraite par AcOEt (2 × 100 mL), puis les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 2 M (2 × 70 mL), séchée (MgSO₄), filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le liquide jaune obtenu à l'issue de l'évaporation est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt, 100/0 à 88/12) pour mener à 4.42 g de l'alcool **62** sous forme d'une huile incolore (11.41 mmol, 71 %).

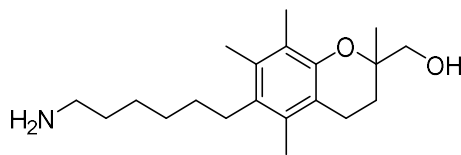
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.46 (m, 6H, linker CH₂), 1.66-2.08 (m, 5H, linker CH₂ + chromane 3-CH₂ + CH₂OH), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.55-2.79 (m, 4H, linker CH₂ + chromane 4-CH₂), 3.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂Br), 3.58, 3.68 (AB system, *J* = 11.4 Hz, 2H, CH₂OH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.⁸³

(6-(6-Azidohexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthanol (63)C₂₀H₃₁N₃O₂M = 345.49 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 87 %

À une solution de l'alcool **62** (4.81 g, 12.55 mmol, 1.0 eq.) dans le DMF (50 mL) est ajouté l'azoture de sodium (NaN₃, 1.61 g, 25.0 mmol, 2.0 eq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 3 h, puis refroidi à TA. Il est ensuite dilué dans AcOEt (60 mL), lavé à l'eau (5 × 30 mL) puis avec une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée (NaCl_{sat}, 2 × 30 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis évaporée sous pression réduite pour mener à 3.76 g de l'azoture **63** sous forme d'huile incolore qui est utilisée sans autre purification (10.88 mmol, 87 %).

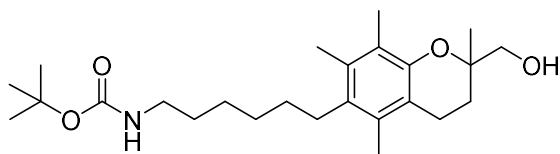
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 3H, chromane CH₃), 1.45 (m, 6H, linker CH₂), 1.54-1.82 (m, 4H, linker CH₂ + chromane 3-CH_aH_b + CH₂OH), 1.98 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.66 (m, 4H, linker CH₂ + chromane 4-CH₂), 3.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂N₃), 3.62 (m, 2H, CH₂O). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.⁸³

(6-(6-Aminoheptyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthanol (64)C₂₀H₃₃NO₂M = 319.49 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 80 %

Dans un ballon sont ajoutés dans cet ordre, le palladium à 10 % sur charbon (0.352 g), pour éviter l'inflammation du solvant puis une solution de l'azoture **63** (3.52 g, 10.19 mmol) dans AcOEt (30 mL). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 18 h à TA sous une atmosphère d'hydrogène, puis filtré sur Celite[®] et les solvants sont évaporé sous pression réduite. L'huile jaune résiduelle est purifiée par colonne de chromatographie flash (éluant : CH₂Cl₂ + 1 % Et₃N/MeOH, 100/0 à 90/10 en 10 minutes, puis mode isocratique pendant 30 minutes) pour permettre d'isoler 2.61 g de l'amine désirée **64** en tant qu'huile jaune clair (8.17 mmol, 80 %).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2920, 1570, 1449, 1312. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.43 (m, 6H, linker CH₂), 1.48 (m, 2 H, linker CH₂), 1.74 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.00 (m, 3H, chromane 3-CH_aH_b + NH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.58-2.75 (m, 6H, chromane 4-CH₂ + linker CH₂ + CH₂NH₂), 3.58, 3.65 (AB system, 2H, J = 11.3 Hz, CH₂OH). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 15.1 (CH₃), 16.0 (CH₃), 20.7 (2 peaks: CH₃ + CH₂), 26.9 (CH₂), 28.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.3 (CH₂), 33.2 (CH₂), 40.7 (CH₂), 42.0 (CH₂), 69.6 (CH₂), 75.3 (C_{quat}), 117.0 (C_{quat}), 122.2 (C_{quat}), 131.1 (C_{quat}), 131.8 (C_{quat}), 133.5 (C_{quat}), 149.0 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 320.2584 [M+H]⁺, measured m/z = 320.2612. **Anal. Calcd for C₂₀H₃₃NO₂, ¼ H₂O** (323.99): C, 74.14; H, 10.42; N, 4.32. Found: C, 74.42; H, 10.32; N, 4.41.

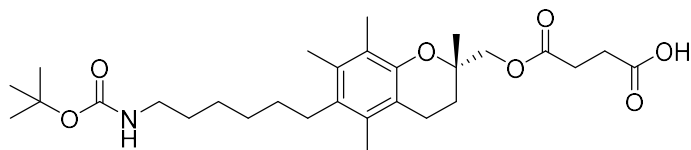
6-(2-(Hydroxyméthyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yl)hexylecarbamate de *tert*-butyle**(56)**C₂₅H₄₁NO₄M = 419.61 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 100 %

À une solution de l'amine **64** (1.59 g, 4.98 mmol) dans CH₂Cl₂ (15 mL) est ajouté le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O, 773 μL, 5.00 mmol). Après 45 minutes, CH₂Cl₂ est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est dilué dans AcOEt (20 mL), lavé avec une solution aqueuse d'acide citrique à 5 % (2 × 20 mL), à l'eau (10 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour obtenir une huile jaune qui est purifiée par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt, 100/0 à 80/20 en 20 minutes puis mode isocratique pendant 20 minutes) permettant d'isoler 2.08 g du carbamate de *t*-butyle **56** sous forme d'huile incolore (4.96 mmol, quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu), 1.36-1.53 (m, 6 H, linker CH₂), 1.64 (br s, 3H, linker CH₂ + CH₂OH), 1.72 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.01 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.57-2.70 (m, 4H, chromane 4-CH₂ + linker CH₂), 3.12 (t, *J* = 6.2 Hz, CH₂NHBoc), 3.59, 3.65 (AB system, *J* = 11.2 Hz, 2H, CH₂OH), 4.48 (br s, 1H, NHBoc). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.⁸³

Acide (S)-4-((6-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthoxy)-4-oxobutanoïque (67)

C₂₉H₄₅NO₇M = 519.68 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 52 %

À une solution de l'alcool **56** (1.00 g, 2.38 mmol, 1.0 eq.) dans le méthyl-*tert*-butyléther (MTBE, 6 mL) sont ajoutés l'anhydride succinique (0.346 g, 3.46 mmol, 1.4 eq.) et la lipase supportée (0.720 g). Après 18 h d'agitation à TA, le mélange est filtré, rincé au MTBE (5 mL) et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 80/20 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes) pour donner 0.415 g de l'alcool **56** (*R*)-enrichi (0.98 mmol, 44 %) sous forme de poudre blanche et 0.600 g de l'acide carboxylique **67** (*S*)-enrichi (1.15 mmol, 52 %) sous forme d'une huile légèrement trouble.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3343, 2924, 1736, 1711, 1246. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 9H, *t*-Bu), 1.33-1.52 (m, 8H, linker CH₂), 1.79 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 1.93 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.56-2.70 (m, 8H, succinate CH₂ × 2, chromane 4-CH₂, linker CH₂), 3.11 (m, 2H, CH₂NHBoc), 4.09, 4.21 (AB system, J = 11.2 Hz, 2H, CH₂O), 4.52 (br s, 1H, NHBoc), 5.39 (br s, 1H, CO₂H). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.1 (CH₃), 15.0 (CH₃), 16.0 (CH₃), 20.7 (CH₂), 22.2 (CH₃), 26.8 (CH₂), 27.1 (CH₂), 28.6 (*t*-Bu), 28.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.2 (2 × CH₂), 40.8 (CH₂), 69.3 (CH₂), 73.4 (C_{quat}), 116.7 (C_{quat}), 122.4 (C_{quat}), 131.0 (C_{quat}), 131.5 (C_{quat}), 133.4 (C_{quat}), 149.1 (C_{quat}), 172.0 (C_{quat}), 176.6 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 542.3088 [M+Na]⁺, measured m/z = 542.3065. **Anal. Calcd for C₂₉H₄₅NO₇** (519.68): C, 67.03; H, 8.73; N, 2.70. Found: C, 66.95; H, 8.88; N, 2.56.

Procédure pour la saponification de 67 : À une solution du composé **67** (*S*)-enrichi dans un mélange THF/MeOH : 1/1 (10 mL par mmol) est ajoutée une solution aqueuse de LiOH 3 M (3.0 eq.). Après 30 minutes d'agitation à TA, la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (10 mL), puis diluée dans AcOEt (25 mL par mmol). La phase organique est lavée à l'eau (3 × 15 mL par mmol) puis la phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner l'alcool **63** (*S*)-enrichi sans autre purification. Le spectre RMN est en accord avec les données attendues.

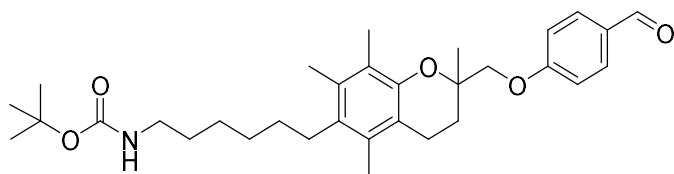
Les alcools (*S*) et (*R*)-enrichis ont été remis en jeu 2 fois dans la procédure menant à la formation de l'ester **67**. Les rendements isolés finaux après 3 étapes de déracémisation sont données ci-après, prenant en compte le fait que le rendement isolé théorique maximal est de 50 % pour chaque énantiomère. Les composés énantiopurs possèdent les mêmes propriétés spectrales que **56** racémique.

(S)-56 : Rendement isolé : 22 % $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +1.1^{\circ}$ (*c* 0.1 dans CHCl₃), *ee* = 98 %.

(R)-56 : Rendement isolé : 23 %, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -1.1^{\circ}$ (*c* 0.1 dans CHCl₃), *ee* = 98 %.

Pour la détermination des ee, voir les procédures générales au début de ce chapitre.

6-(2-((4-Formylphénoxy)méthyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle (65)

C₃₂H₄₅NO₅M = 523.71 g.mol⁻¹

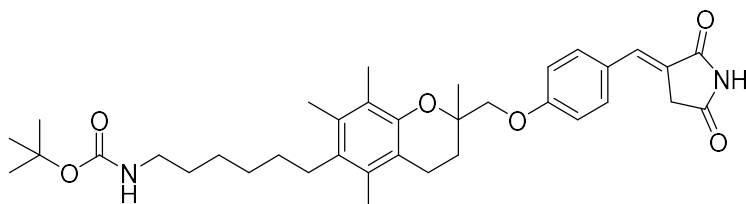
Rendement isolé : 68 %

Préparation du triflate intermédiaire: À une solution de pyridine (445 µL, 5.596 mmol, 6.1 eq.) dans CH₂Cl₂ (5 mL) à 0 °C est ajouté l'anhydride trifluorométhanesulfonique (211 µL, 1.284 mmol, 1.4 eq.) sous argon. Une solution de l'alcool primaire **56** (0.385 g, 0.917 mmol, 1.0 eq.) dans CH₂Cl₂ anhydre (5 mL) est ajoutée au mélange réactionnel après 5 minutes. La solution est agitée pendant 30 minutes à 0 °C puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est ensuite dilué dans AcOEt (15 mL), lavé à l'eau (2 × 10 mL), avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 % (NaHCO₃, 2 × 10 mL), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (2 × 10 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour mener à une huile orange utilisée sans autre purification.

Condensation avec le 4-hydroxybenzaldéhyde: À une solution du triflate ci-dessus dans le DMF (4 mL) sont ajoutés le 4-hydroxybenzaldéhyde (0.112 g, 0.917 mmol, 1.0 eq.) puis le carbonate de césium Cs₂CO₃ (0.449 g, 1.283 mmol, 1.4 eq.). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à TA et sous argon pendant 24 h, puis dilué dans AcOEt (50 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 × 20 mL), avec une solution aqueuse de NaHCO₃ (2 × 20 mL), puis de nouveau à l'eau (2 × 20 mL) puis séchée (MgSO₄) et filtrée. L'huile jaune obtenue après évaporation des solvants est purifiée par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt, 100/0 à 85/15 en 20 minutes) pour isoler 0.328 g de l'aldéhyde **65** sous forme d'huile incolore (0.63 mmol, 68 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H, chromane 2-CH₃), 1.35-1.53 (m, 8H, linker-CH₂), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu), 1.90 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.13 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.57-2.71 (m, 4H, chromane 4-CH₂, linker CH₂), 3.12 (m, 2H, CH₂NHBoc), 3.98, 4.08 (AB system, *J* = 9.3 Hz, 2H, CH₂O), 4.51 (br s, 1H, NHBoc), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 9.88 (s, 1H, CHO). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.⁸³

(E)-6-(2-((4-((2,5-Dioxopyrrolidin-3-ylidène)méthyl)phénoxy)méthyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle (66)



$C_{36}H_{48}N_2O_6$

$M = 604.79 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement isolé : 63 %

À une solution de l'aldéhyde **65** (0.208 g, 0.397 mmol, 1.0 eq.) dans MeOH (10 mL) est ajouté l'ylure **14** (0.187 g, 0.516 mmol, 1.3 eq.). Le mélange réactionnel est agité sous argon à TA pendant 12 h puis la suspension ainsi obtenue est filtrée sous vide et lavée avec MeOH froid pour mener à 0.153 g de la pyrrolidinedione **66** sous forme de poudre blanche (0.250 mmol, 63 %).

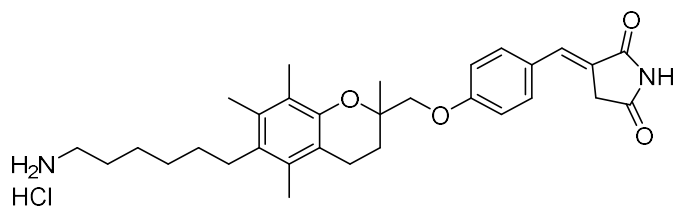
F: 205-207 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3381, 2924, 1769, 1688, 1252, 1163. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.44 (m, 8H, linker CH₂), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu), 1.90 (m, 1H, chromane-3-CH_aH_b), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.12 (m, 1H, chromane-3-CH_aH_b), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.59 (m, 2H, linker CH₂), 2.66 (m, 2H, chromane 4-CH₂), 3.12 (m, 2H, CH₂NHBoc), 3.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, CH₂CO), 3.95, 4.05 (AB system, $J = 9.2$ Hz, 2H, OCH₂), 4.50 (br s, 1H, NHBoc), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.55 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, CH=C), 8.09 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 15.1 (CH₃), 16.0 (CH₃), 20.8 (CH₂), 22.9 (CH₃), 26.8 (CH₂), 28.6 (*t*-Bu), 28.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 40.7 (CH₂), 73.0 (CH₂), 74.2 (C_{quat}), 115.6 (CH_{Ar}), 116.9 (C_{quat}), 121.4 (C_{quat}), 122.3 (C_{quat}), 126.8 (C_{quat}), 131.1 (C_{quat}), 131.7 (C_{quat}), 132.2 (CH_{Ar}), 133.6 (C_{quat}), 135.1 (CH=C), 149.1 (C_{quat}), 156.1 (C_{quat}), 161.0 (C_{quat}), 171.0 (C_{quat}), 174.0 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 627.3405$ [M+Na]⁺, measured $m/z = 627.3361$. **Anal. Calcd for C₃₆H₄₈N₂O₆** (604.79): C, 71.50; H, 8.00; N, 4.63. Found: C, 71.75; H, 8.08; N, 4.54.

(S)-66 et **(R)-66** ont été préparés en 2 étapes respectivement à partir **(S)-56** et **(R)-56**. Ces composés présentaient les mêmes caractéristiques spectrales que *rac*-**66**. Données spécifiques pour chaque énantiomère :

(S)-66, $[\alpha]^{20}_D +9.3^\circ$ (c 0.1 in CHCl₃)

(R)-66, $[\alpha]^{20}_D -9.2^\circ$ (c 0.1 in CHCl₃).

Chlorhydrate de (*E*)-3-(4-((6-(6-aminohexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthoxy)benzylidène)pyrrolidine-2,5-dione (57**)**



$C_{31}H_{41}ClN_2O_4$

$M = 541.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement isolé : 57 %

À une solution de **66** (0.172 g, 0.284 mmol, 1.0 eq.) dans CH_2Cl_2 (5 mL) est ajoutée une solution de HCl (1.5 M dans AcOEt, 5 mL, 7.5 mmol, 26.8 eq.). Le mélange est agité à TA pendant 1 h, puis filtré et lavé à Et_2O , pour donner 0.089 g du chlorhydrate **57** sous forme de poudre blanche (0.162 mmol, 57%).

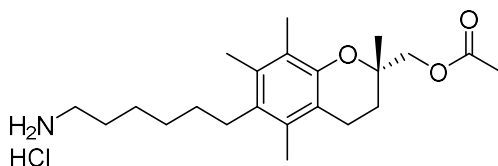
F: 250-252 °C. **IR** (KBr): ν (cm^{-1}) 3422, 2931, 1774, 1698, 1249. **^1H NMR** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.36 (m, 6H, linker CH_2), 1.56 (m, 2H, linker CH_2), 1.86 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 1.98 (s, 3H, CH_3), 2.03 (m, 1H, chromane-3- CH_aH_b), 2.10 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.59 (m, 2H, CH_2), 2.62 (m, 2H, CH_2), 2.76 (m, 2H, CH_2), 3.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, CH_2CO), 4.06 (m, 2H, OCH_2), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (br s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85 (br s, 3H, NH_3^+), 11.34 (br s, 1H, NH). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.9 (CH_3), 14.6 (CH_3), 15.6 (CH_3), 20.0 (CH_2), 21.6 (CH_3), 25.7 (CH_2), 27.0 (CH_2), 28.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 34.8 (CH_2), 38.8 (CH_2), 72.6 (CH_2), 74.0 (C_{quat}), 115.3 (CH_{Ar}), 116.6 (C_{quat}), 121.0 (C_{quat}), 124.1 (C_{quat}), 127.0 (C_{quat}), 130.0 (C_{quat}), 131.0 (C_{quat}), 131.4 ($\text{CH}=\text{C}$), 132.0 (CH_{Ar}), 132.5 (C_{quat}), 148.5 (C_{quat}), 160.0 (C_{quat}), 172.1 (C_{quat}), 175.8 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 505.3061$ [M] $^+$, measured $m/z = 505.3045$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$** (550.14): C, 67.68; H, 7.70; N, 5.09. Found: C, 67.34; H, 7.47; N, 5.14.

(S)-57 et **(R)-57** ont été préparés en 3 étapes respectivement à partir de **(S)-56** et **(R)-56**. Ces composés présentent les mêmes caractéristiques spectrales que *rac*-**57**. Données spécifiques pour chaque énantiomère :

(S)-57: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +11.6$ (c 0.1 in CHCl_3 :MeOH, 9:1). **Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot \frac{2}{3} \text{H}_2\text{O}$** : C, 67.31; H, 7.71; N, 5.06. Found: C, 67.33; H, 7.54; N, 5.04.

(R)-57: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -11.6$ (c 0.1 in CHCl_3 :MeOH, 9:1). **Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$** : C, 66.59; H, 7.75; N, 5.01. Found: C, 66.53; H, 7.49; N, 4.88.

Chlorhydrate d'acétate de (S)-(6-(6-aminohexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthyl (69)

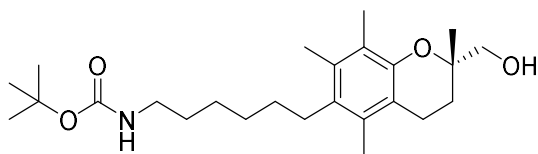
C₂₂H₃₆ClNO₃M = 397.98 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 92 %

À une solution de l'alcool **(S)-56** (0.100 g, 0.238 mmol, 1.0 eq.) dans CH₂Cl₂ (6 mL) sont ajoutés l'anhydride acétique (Ac₂O, 24 µL, 0.262 mmol, 1.1 eq.), la pyridine (21 µL, 0.262 mmol, 1.1 eq.) puis la DMAP (0.003 g, 0.024 mmol, 0.1 eq.). Le mélange réactionnel est agité sous argon pendant 16 h et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est dilué dans CH₂Cl₂ (4 mL) puis HCl est ajouté (solution à 1.5 M dans AcOEt, 2 mL, 3.0 mmol, 12.5 eq.). Après 3 h d'agitation à TA, les solvants sont évaporés sous pression réduite, puis le HCl résiduel est co-évaporé à CH₂Cl₂. La poudre jaune pâle résultante est mise en suspension dans CH₂Cl₂, filtrée, rincée à Et₂O (2 × 5 mL) puis à CH₂Cl₂ (2 × 2 mL) pour finalement isoler 0.087 g du chlorhydrate **(S)-69** sous forme de poudre blanche (0.22 mmol, 92 %).

F: 130-132 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 2920, 1732, 1240. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.45 (br s, 6H, linker CH₂), 1.80 (m, 3H, chromane 3-CH_aH_b + linker CH₂), 1.93 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.55-2.67 (m, 4H, chromane 4-CH₂ linker CH₂), 3.00 (m, 2 H, CH₂NH₃⁺), 4.07, 4.15 (AB system, J = 11.2 Hz, 2H, CH₂O), 8.28 (br s, 3H, NH₃⁺). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.1 (CH₃), 15.0 (CH₃), 16.0 (CH₃), 20.6 (CH₂), 21.0 (CH₃), 21.9 (CH₃), 26.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 40.1 (CH₂), 69.0 (CH₂), 73.5, 116.6, 122.4, 130.6, 131.5, 133.4, 149.1, 171.0. **HR-ESI-MS** (pos. mode): measured m/z = 362.2690 [M]⁺, measured m/z = 362.2687. **Anal. Calcd for C₂₂H₃₆ClNO₃** (397.98): C, 66.40; H, 9.12; N, 3.52. Found: C, 66.28; H, 9.15; N, 3.48.

(S)-6-(2-(Hydroxyméthyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yl)hexylcarbamate de tert-butyle (56)



$C_{25}H_{41}NO_4$

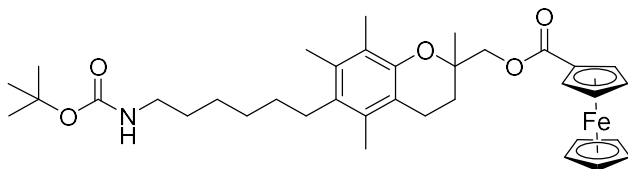
$M = 419.61 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement isolé : 90 %

À une solution du chlorhydrate **(S)-69** (0.055 g, 0.138 mmol, 1.0 eq.) dans CH_2Cl_2 (2 mL) sont ajoutés la triéthylamine (Et_3N , 195 μL , 1.382 mmol, 10.0 eq.) puis Boc_2O (0.061 g, 0.276 mmol, 2.0 eq.) à TA. Le mélange est agité pendant 2 h, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est ensuite dilué dans un mélange de THF/ MeOH (1/1, 4 mL). Par la suite, une solution aqueuse de $LiOH$ (230 μL , 0.691 mmol, 3 M, 5.0 eq.) est ajoutée. Après 1 h d'agitation, la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée (10 mL), diluée dans $AcOEt$ (50 mL) et lavée à l'eau ($3 \times 10 \text{ mL}$). La phase organique est ensuite séchée ($MgSO_4$), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/ $AcOEt$ 100/00 à 30/70 en 20 minutes) pour donner 0.053 g du carbamate **(S)-56** sous forme d'huile incolore (0.126 mmol, 90 %), présentant les mêmes caractéristiques spectrales que la molécule précédemment décrite. De plus, son $[\alpha]^{20}_D$ et son *ee* déduit après réaction avec le chlorure d'acide de (*R*)-Mosher sont identiques à ceux du composé de départ **(S)-56**.

2.2.3. Dérivés pour la préparation de monocristaux.

Ferrocénoate de (6-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthyle (*rac*-70)

C₃₆H₄₉FeNO₅M = 631.63 g.mol⁻¹

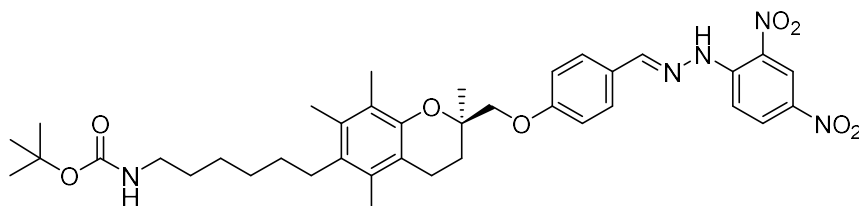
Rendement isolé : 70 %

À une solution de carboxyferrocène (0.036 g, 0.155 mmol, 1.3 eq.) dans CH₂Cl₂ (1 mL) est ajouté le chlorure d'oxalyle (13 µL, 0.155 mmol, 1.3 eq.) sous argon. Après 1 h, une solution de DMAP (0.039 g, 0.321 mmol, 2.7 eq.) et de l'alcool *rac*-56 (0.050 g, 0.119 mmol, 1.0 eq.) dans CH₂Cl₂ (1 mL) est ajoutée. Après 2 h supplémentaires à TA, les solvants sont évaporés sous pression réduite, puis le résidu est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 85/15 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes) pour finalement isoler 0.055 g de l'ester de ferrocène *rac*-70 sous forme d'une huile brune (84 µmol, 70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.42-1.54 (m, 8H, linker CH₂), 1.45 (s, 9H, CH₃, *t*-Bu), 1.90 (m, 1H, chromane 3-CH_dH_b), 2.06 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.17 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.21 (s, 3 H, CH₃), 2.61 (m, 2H, CH₂), 2.71 (m, 2H, CH₂), 3.13 (m, 2H, CH₂NHBoc), 4.16, 4.32 (AB system, *J* = 11.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.20 (s, 5H, ferrocene C₅H₅), 4.40 (br s, 2H, ferrocene C₅H₄CO₂), 4.54 (br s, 1H, NHBoc), 4.82 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H, ferrocene-C₅H₄CO₂)

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 15.0 (CH₃), 16.0 (CH₃), 20.8 (CH₂), 22.4 (CH₃), 26.8 (CH₂), 28.6 (*t*-Bu), 29.1 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.3 (CH₂), 40.7 (CH₂), 68.9, 69.9 (CH_{ferrocene}), 70.3 (CH_{ferrocene}), 70.3 (CH_{ferrocene}), 71.2, 71.5 (CH_{ferrocene}), 73.6 (C_{quat}), 79.10 (C_{quat}), 116.7 (C_{quat}), 122.4 (C_{quat}), 130.9 (C_{quat}), 131.5 (C_{quat}), 133.4 (C_{quat}), 149.2 (C_{quat}), 156.1 (C_{quat}), 171.7 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated *m/z* = 631.2955 [M+Na]⁺, measured *m/z* = 631.3025. **Anal. Calcd for C₃₆H₄₉FeNO₅** (641.72): C, 68.46; H, 7.82; N, 2.22. Found: C, 68.35; H, 7.95; N, 2.38.

(R)-(E)-6-(2-((4-((2-(2,4-Dinitrophényl)hydrazono)méthyl)phénoxy)méthyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle (71)

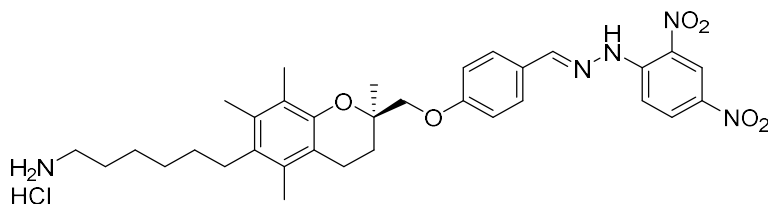
C₃₈H₄₉N₅O₈M = 703.84 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 51 %

À une solution de l'aldéhyde **(R)-65** (0.125 g, 0.239 mmol, 1.0 eq.) dans le toluène (10 mL) sont ajoutés le tamis moléculaire 4 Å (2.000 g) puis la 2,4-dinitrophénylhydrazine (0.054 g, 0.263 mmol, 1.1 eq.). Le mélange est porté à reflux pendant 18 h. Après filtration, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu résultant est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 80/20 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes) pour donner de 0.085 g de l'hydrazone **(R)-71** sous forme de poudre orange (0.121 mmol, 51 %).

F: 219-221 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3283, 2924, 1701, 1247. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38-1.52 (m, 8H, linker-CH₂), 1.45 (app. s, 12H, CH₃ + *t*-Bu), 1.92 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.15 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.60 (m, 2H, linker-CH₂), 2.68 (m, 2H, chromane 4-CH₂), 3.13 (m, 2H, CH₂NHBoc), 3.96, 4.07 (AB system, J = 9.2 Hz, 2H, CH₂O), 4.51 (br s, 1H, NHBoc), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{arom}), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.06 (d, J = 9.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.07 (s, 1H, CH=N), 8.33 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 9.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 11.27 (s, 1H, hydrazone NH). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 15.1 (CH₃), 16.0 (CH₃), 20.7 (CH₂), 22.9 (CH₃), 26.8 (CH₂), 28.6 (*t*-Bu), 28.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.3 (CH₂), 40.7 (CH₂), 73.0 (C_{quat}), 74.2 (CH₂), 79.2 (C_{quat}), 115.4 (CH_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 116.9 (C_{quat}), 122.3 (C_{quat}), 123.7 (CH_{Ar}), 126.0 (C_{quat}), 129.2 (C_{quat}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 131.1 (C_{quat}), 131.7 (C_{quat}), 133.5 (C_{quat}), 138.0 (C_{quat}), 144.9 (C_{quat}), 148.0 (CH_{Ar}), 149.1 (CH), 156.1 (C_{quat}), 161.7 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 726.3473 [M+Na]⁺, measured m/z = 726.3560. **Anal. Calcd for C₃₈H₄₉N₅O₈, H₂O** (721.85): C, 63.23; H, 7.12; N, 9.70. Found: C, 63.31; H, 6.99; N, 9.50. $[\alpha]^{20}_D$ -11.4° (*c* 0.1 in CHCl₃).

Chlorhydrate de (R)-(E)-6-(2-((4-((2-(2,4-dinitrophényl)hydrazono)méthyl)phénoxy)méthyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yl)hexan-1-amine (72)



$C_{33}H_{42}N_5O_6$

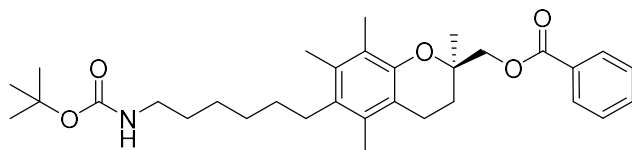
$M = 640.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement isolé : 20 %

À une solution du carbamate **(R)-71** (0.050 g, 0.071 mmol, 1.0 eq.) dans le CH_2Cl_2 (2 mL) est ajouté HCl (solution à 1.5 M dans AcOEt, 1.00 mL, 1.50 mmol, 21.1 eq.). Après 15 minutes, les solvants sont évaporés sous pression réduite, le HCl résiduel est co-évaporé à CH_2Cl_2 , puis sont ajoutés sur ce résidu AcOEt (5.0 mL) et MeOH (0.5 mL). Le mélange est porté à reflux pendant 10 minutes puis filtré à chaud. Le filtrat est laissé refroidir à TA, puis le précipité ainsi formé est filtré, lavé à AcOEt ($2 \times 5 \text{ mL}$) pour obtenir 0.009 g du chlorhydrate **(R)-72** sous forme de poudre orange (0.14 mmol, 20 %).

F: 259-261 °C. **IR** (ATR): ν (cm^{-1}) 3279, 2924, 1714, 1240. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.32-1.40 (m, 6H, linker CH_2), 1.55 (m, 2H, linker CH_2), 1.85 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 1.98 (s, 3H, CH_3), 2.01 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 2.10 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.52 (m, 2H, linker CH_2), 2.62 (m, 2H, chromane 4- CH_2), 2.76 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H, CH_2NH_3^+), 4.04, 4.09 (AB system, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 7.09 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}), 7.72 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}), 8.06 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.35 (dd, $J = 9.6, 2.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.62 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.86 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.0 (CH_3), 14.7 (CH_3), 15.6 (CH_3), 20.0 (CH_2), 21.6 (CH_3), 25.7 (CH_2), 27.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 38.8 (CH_2), 72.7 (CH_2), 74.0 (C_{quat}), 115.3 (CH_{Ar}), 116.6 (CH_{Ar}), 116.7 (C_{quat}), 121.0 (C_{quat}), 123.1 (CH_{Ar}), 126.5 (C_{quat}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.2 (C_{quat}), 129.8 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{quat}), 131.0 (C_{quat}), 132.5 (C_{quat}), 136.8 (C_{quat}), 144.5 (C_{quat}), 148.6 (C_{quat}), 149.5 (CH), 160.8 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 604.3130$ [M] $^+$, measured $m/z = 604.3125$. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -15.6^\circ$ (c 0.1 in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} : 9/1$).

Benzoate de (*R*)-(6-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthyl (73)

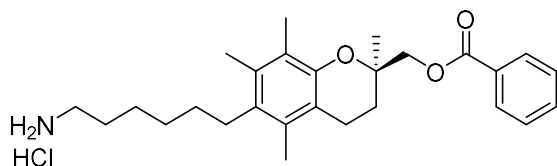
C₃₂H₄₅NO₅M = 523.71 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 100 %

À une solution de l'alcool (*R*)-**56** (0.142 g, 0.338 mmol, 1.0 eq.) dans un mélange CH₂Cl₂/pyridine (1/1, 4 mL) est ajouté le chlorure de benzoyle (0.118 mL, 1.014 mmol, 3.0 eq.). Le mélange est agité sous argon pendant 20 h puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par colonne de chromatographie flash (cyclohexane/AcOEt 100/0 à 90/10 en 20 minutes) pour mener à 0.177 g du benzoate (*R*)-**73** sous forme d'huile jaune (0.338 mmol, quant.).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3387, 2926, 1707, 1269, 1248. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, CH₃, *t*-Bu), 1.37-1.56 (m, 8H, linker CH₂), 1.91 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.07 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.15 (s, 3 H, CH₃), 2.18 (s, 3 H, CH₃), 2.21 (s, 3 H, CH₃), 2.61 (m, 2H, linker CH₂), 2.71 (m, 2H, chromane 4-CH₂), 3.14 (m, 2H, CH₂NHBoc), 4.33, 4.44 (AB system, J = 11.2 Hz, CH₂O), 4.57 (br s, 1H, NHBoc), 7.45 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.58 (tt, 1H, J = 7.5, 1.4 Hz, CH_{Ar}), 8.07 (m, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.1 (CH₃), 15.0 (CH₃), 15.9 (CH₃), 20.7 (CH₂), 22.3 (CH₃), 26.8 (CH₂), 28.6 (*t*-Bu), 29.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.3 (CH₂), 40.7 (CH₂), 69.3 (CH₂), 73.6 (C_{quat}), 79.1 (C_{quat}), 116.7 (C_{quat}), 122.4 (C_{quat}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 130.2 (C_{quat}), 130.9 (C_{quat}), 131.5 (C_{quat}), 133.1 (CH_{Ar}), 133.4 (C_{quat}), 149.1 (C_{quat}), 156.1 (C_{quat}), 166.4 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated m/z = 546.3190 [M+Na]⁺, measured m/z = 546.3204. **Anal. Calcd for C₃₂H₄₅NO₅** (523.71): C, 73.39; H, 8.66; N, 2.67. Found: C, 73.28; H, 8.80; N, 2.56. $[\alpha]^{20}_D$ -13.4° (c 0.1 in CHCl₃).

Chlorhydrate de benzoate de (R)-(6-(6-aminohexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthyl (74)



$C_{27}H_{38}ClNO_3$

$M = 460.05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

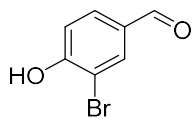
Rendement isolé : 91 %

À une solution de **(R)-73** (0.174 g, 0.332 mmol, 1.0 eq.) dans le CH_2Cl_2 (4 mL) est ajouté HCl (solution à 1.5 M dans AcOEt, 2 mL, 3.000 mmol, 9.0 eq.). Après une heure, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner 0.139 g du chlorhydrate **(R)-74** sous forme d'un solide blanc utilisé sans autre purification (0.302 mmol, 91 %).

F: 143-145 °C. **IR** (ATR): ν (cm^{-1}) 2926, 1720, 1252. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.45 (m, 6H, linker CH_2), 1.80 (m, 2H, linker CH_2), 1.88 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 2.04 (m, 1H, chromane 3- CH_aH_b), 2.11 (s, 3 H, CH_3), 2.14 (s, 3 H, CH_3), 2.18 (s, 3 H, CH_3), 2.59 (m, 2H, linker CH_2), 2.68 (m, chromane 4- CH_2), 2.99 (br s, 2H, $CH_2NH_3^+$), 4.30, 4.40 (AB system, $J = 11.2$ Hz, 2H, CH_2O), 7.43 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.56 (tt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.04 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.32 (br s, 3H, NH_3^+). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 12.1 (CH_3), 15.1 (CH_3), 16.0 (CH_3), 20.8 (CH_2), 22.3 (CH_3), 26.6 (CH_2), 27.9 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.6 (CH_2), 30.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 40.1 (CH_2), 69.4 (CH_2), 73.7 (C_{quat}), 116.7 (C_{quat}), 122.5 (C_{quat}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 130.3 (C_{quat}), 130.7 (C_{quat}), 131.6 (C_{quat}), 133.1 (CH_{Ar}), 133.5 (C_{quat}), 149.2 (C_{quat}), 164.5 (C_{quat}). **HR-ESI-MS** (pos. mode): calculated $m/z = 424.2846 [M]^+$, measured $m/z = 424.2903$. **Anal. Calcd for $C_{27}H_{38}ClNO_3$** (460.06): C, 70.49; H, 8.33; N, 3.04. Found: C, 70.33; H, 8.41; N, 3.13. **$[\alpha]^{20}_D$** -18.6° (c 0.1 in $CHCl_3$).

2.2.4. Tentatives de fonctionnalisation de la molécule bioactive par un fluorophore.

3-Bromo-4-hydroxybenzaldéhyde (80a)



$C_7H_5BrO_2$

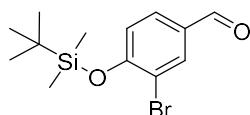
$M = 201.02 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement isolé : 25 %

À une solution de 4-hydroxybenzaldéhyde (5.00 g, 40.90 mmol, 1.0 eq.) dans un mélange $CHCl_3/MeOH$ (5/1, 60 mL) est ajoutée une solution de Br_2 (2.21 mL, 42.87 mmol, 1.0 eq.) dans $CHCl_3$ (10 mL). Après 3 h à température ambiante, le mélange est hydrolysé puis lavé à l'eau jusque pH 5. La phase organique est séchée ($MgSO_4$), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut ainsi isolé est recristallisé dans $CHCl_3$ pour mener à 2.10 g du bromé **80a** sous forme de cristaux roses (10.40 mmol, 25 %).

1H NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 5-CH), 7.77 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 6-CH), 8.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 2-CH), 9.78 (s, 1H, CHO), 11.50 (s, 1H, OH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴⁶

3-Bromo-4-((*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy)benzaldéhyde (80b)



$C_{13}H_{19}BrO_2Si$

$M = 315.28 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement isolé : 45 %

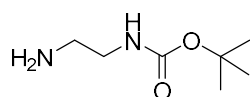
À une solution de **80a** (0.200 g, 0.995 mmol, 1.0 eq.) sous argon dans CH_2Cl_2 (10 mL) sont ajoutés le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (0.165 g, 1.094 mmol, 1.1 eq.) puis l'imidazole (0.075 g, 1.09 mmol, 1.1 eq.). Après 3 h d'agitation à TA, le mélange est lavé à l'eau (3×10 mL), $NaHCO_3$ 5 % (2×10 mL), puis avec une solution aqueuse saturée de $NaCl$ (10 mL). La phase organique est séchée ($MgSO_4$), filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/ $AcOEt$ 100/0 à 95/5 en 20 minutes) isoler 0.145 g d'éther silylé **80b** sous forme d'huile incolore (0.44 mmol, 45 %).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0.30 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 5-CH), 7.72 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 6-CH), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 2-CH), 9.83 (s, 1H, CHO). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴⁷

Tentative de couplage de Sonogashira entre 80b et la N-Boc propargylamine : À une solution de l'arylbromé **80a** (0.140 g, 0.44 mmol, 1.0 eq.) dans Et₃N (7 mL) sont ajoutés sous argon la N-Boc propargylamine (0.082 g, 0.53 mmol, 1.2 eq.), le CuI (0.008 g, 44 μmol, 10 mol%) puis le Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.015 g, 22 μmol, 5 mol%). Le mélange est porté à 80 °C sous argon pendant 3 h. A l'issue de ce temps, les solvants sont évaporés sous pression réduite puis le brut réactionnel est dissout dans AcOEt (20 mL), lavé à l'eau (3 × 20 mL) et la phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

Tentative de couplage de Suzuki entre 80b et 29 : À une solution de l'arylbromé **80b** (0.255 g, 0.90 mmol, 1.0 eq.) dans le toluène (3 mL) sont ajoutés sous argon une solution du pinacolborane vinylique **29** (0.283 g, 0.90 mmol, 1.0 eq.) dans le toluène (2 mL), puis un mélange EtOH/H₂O 3/2 (5 mL), le Na₂CO₃ (0.143 g, 1.35 mmol, 1.5 eq.) et enfin le Pd(PPh₃)₄ (0.052 g, 45 μmol, 5 mol%). Le mélange est chauffé à 50 °C sous argon pendant 15 h, puis dilué dans AcOEt (25 mL), lavé à l'eau (3 × 20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite.

(2-Aminoéthyl)carbamate de *tert*-butyle (87)



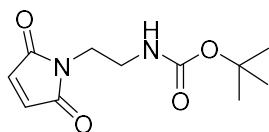
C₇H₁₆N₂O₂

M = 160.22 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 95 %

À une solution d'éthylènediamine (10.0 mL, 150.0 mmol, 6.0 eq) dans CH₂Cl₂ (100 mL) est ajoutée goutte à goutte en 3 h à 0 °C, une solution de Boc₂O (5.8 mL, 25.0 mmol, 1.0 eq.) dans CH₂Cl₂ (100 mL). Les solvants sont partiellement évaporés sous pression réduite, puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 20 % (3 × 50 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée puis les solvants sont évaporés sous pression réduite pour permettre d'isoler 3.8 g du carbamate de *t*-Bu **87** sous forme d'huile jaune (23.7 mmol, 95 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 9H, *t*-Bu), 2.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 3.17 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 4.87 (br s, 1H, NH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²⁴⁸

(2-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)éthyl)carbamate de *tert*-butyle (86)C₁₁H₁₆N₂O₄M = 240.26 g.mol⁻¹

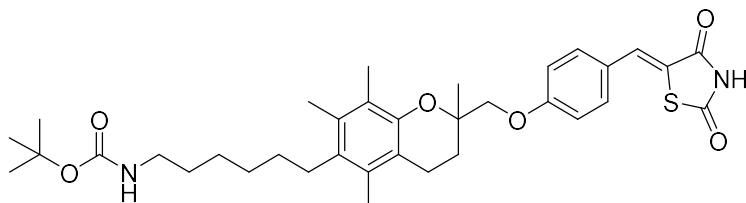
Procédure A : À une solution de maléimide (0.50 g, 5.15 mmol, 1.0 eq.) dans le DMF (5 mL) est ajouté sous argon le Cs₂CO₃ (1.84 g, 5.66 mmol, 1.1 eq.). Après 5 minutes d'agitation à TA, une solution de (2-bromoéthyl)carbamate de *tert*-butyle (1.27 g, 5.66 mmol, 1.1 eq.) dans le DMF (2 mL) est ajoutée. Après 20 h d'agitation à TA, aucune conversion n'est observée.

Procédure B : À une solution de PPh₃ (0.87 g, 3.32 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (10 mL) à -80 °C sous argon est ajoutée une solution de diéthylazodicarboxylate (DEAD) dans le toluène (1.51 mL, 3.31 mmol, 1.0 eq., solution à 2.19 M). Après 20 minutes, une solution de (2-hydroxyéthyl)carbamate de *tert*-butyle (0.80, 4.96 mmol, 1.5 eq.) dans le THF (5 mL) est ajoutée. Après 20 minutes supplémentaires, une solution de maléimide (0.32 g, 3.30 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (5 mL) est ajoutée, puis le mélange est agité à TA pendant 3 jours. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 60/40 en 20 minutes) pour donner 0.100 g de l'hétérocycle fonctionnalisé **86** sous forme de poudre blanche (0.42 mmol, 13 %).

Procédure C : À une solution de (2-aminoéthyl)carbamate de *tert*-butyle **87** (2.70 g, 16.8 mmol, 1.2 eq.) dans l'éthanol absolu (EtOH, 200 mL) est ajoutée goutte à goutte à TA une solution d'anhydride maléique (1.37 g, 14.0 mmol, 1.0 eq) et de Et₃N (2.53 mL, 16.8 mmol, 1.2 eq.) dans EtOH (100 mL). Après 2 h, les solvants sont évaporés sous pression réduite, puis le résidu est dilué dans Ac₂O (60 mL). De l'acétate de sodium (AcONa, 1.61 g, 19.7 mmol, 1.4 eq.) est ajoutée à la solution précédente, puis le mélange est porté à 70 °C pendant 3 h. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 60/40 en 20 minutes) pour obtenir 1.33 g du maléimide *N*-fonctionnalisé **86** sous forme de poudre blanche (5.53 mmol, 40 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 9H, *t*-Bu), 3.33 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂-NH), 3.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂-N), 4.7 (br s, 1H, NH), 6.71 (s, 2H, 2 × CH). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.²²⁵

2.2.5. Dérivés énantiopurs de l'AB 186.

(Z)-6-(2-((4-((2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidène)méthyl)phénoxy)méthyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle 88C₃₅H₄₆N₂O₆SM = 622.82 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 49 %

À une solution de l'aldéhyde *rac*-65 (0.670 g, 1.28 mmol, 1.0 eq.) dans le toluène (25 mL) sont ajoutés successivement la TZD (0.301 g, 2.56 mmol, 2.0 eq.), la pipéridine (68 µL, 0.69 mmol, 0.5 eq.) puis l'acide benzoïque (0.084 g, 0.69 mmol, 0.5 eq.). Le mélange est porté à reflux sous argon pendant 16 h, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile noire qui est purifiée par colonne de chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 100/0 à 70/30 en 20 minutes, puis mode isocratique pendant 20 minutes), permettant l'obtention de 0.388 g de *rac*-88 sous forme de poudre jaune clair (0.63 mmol, 49 %).

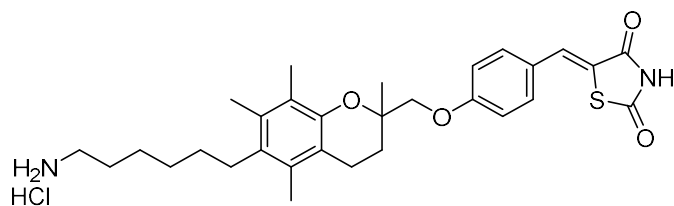
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (s, 3H, chromane 2-CH₃), 1.34-1.54 (m, 8H, 4 × linker CH₂), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu), 1.82-1.98 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.04-2.19 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.52-2.72 (m, 4H, chromane 4-CH₂, linker CH₂), 3.12 (br s, 2H, linker CH₂), 3.95, 4.06 (AB system, *J* = 9.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.52 (br s, 1H, *NH*-Boc), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.80 (s, 1H, CH), 8.61 (br s, 1H, NH_{TZD}). Les autres analyses sont en accord avec la littérature.⁸³

(*S*)-88 et (*R*)-88 ont été préparés en 2 étapes respectivement à partir de (*S*)-56 et (*R*)-56. Ces composés présentaient les mêmes caractéristiques spectrales que *rac*-88. Données spécifiques pour chaque énantiomère :

(*S*)-88: [α]²⁰_D +12.5 (*c* 0.1 in CHCl₃).

(*R*)-88: [α]²⁰_D -12.5 (*c* 0.1 in CHCl₃).

Chlorhydrate de (Z)-5-(4-((6-(6-aminohexyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (89)

C₃₀H₃₉ClN₂O₄SM = 559.16 g.mol⁻¹

Rendement isolé : 94 %

À une solution du carbamate **rac-88** (0.388 g, 0.62 mmol, 1.0 eq.) dans CH₂Cl₂ (5 mL) est ajouté HCl (solution à 1.5 M dans AcOEt, 2.00 mL, 3.00 mmol, 4.8 eq.). Après 30 minutes, les solvants sont évaporés sous pression réduite, puis le solide obtenu est mis en suspension dans Et₂O (10 mL) et soniqué, puis filtré. La poudre ainsi obtenue est lavée à Et₂O (2 × 10 mL) pour mener à .0325 g du chlorhydrate **rac-89** sous forme de poudre marron clair (0.58 mmol, 94 %).

F: 157 °C. **IR** (ATR): ν (cm⁻¹) 3391, 2918, 2853, 1732, 1682, 1250. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.31 (s, 3H, chromane 2-CH₃), 1.32-1.44 (m, 6H, 3 × linker CH₂), 1.51-1.62 (m, 2H, linker CH₂), 1.79-1.89 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.96-2.05 (m, 1H, chromane 3-CH_aH_b), 2.10 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.50-2.66 (m, 4H, chromane 4-CH₂, linker CH₂), 2.71-2.82 (br s, 2H, linker CH₂), 4.06, 4.11 (AB system, *J* = 10.4 Hz, 2H, OCH₂), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.74 (s, 1H, CH), 7.95 (br s, 3H, NH_{TZD}, NH₃⁺). **¹³C NMR** (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): 11.9 (CH₃), 14.6 (CH₃), 15.6 (CH₃), 20.0 (CH₂), 21.6 (CH₃), 25.7 (CH₂), 27.0 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 38.7 (CH₂), 72.6 (CH₂), 74.0, 115.7 (CH_{Ar}), 116.6 (C_{quat}), 120.4 (C_{quat}), 121.0 (C_{quat}), 125.7 (C_{quat}), 130.1 (C_{quat}), 131.0 (C_{quat}), 131.8 (C_{quat}), 132.0 (CH_{Ar}), 132.5 (C_{quat}), 148.5 (C_{quat}), 160.5 (C_{quat}), 167.4 (C_{quat}), 168.0 (C_{quat}).

(S)-89 et **(R)-89** ont été préparés en 3 étapes respectivement à partir de **(S)-56** et **(R)-56**. Ces composés présentent les mêmes caractéristiques spectrales que **rac-89**. Données spécifiques pour chaque énantiomère :

(S)-89: $[\alpha]^{20}_D +15.3$ (*c* 0.1 in CHCl₃). **Anal. Calcd for C₃₀H₃₉ClN₂O₄S, 2/3 H₂O**: C, 63.09; H, 7.12; N, 4.90. Found: C, 63.17; H, 7.04; N, 4.89.

(R)-89: $[\alpha]^{20}_D -15.3$ (*c* 0.1 in CHCl₃). **Anal. Calcd for C₃₀H₃₉ClN₂O₄S, 2/3 H₂O**: C, 63.09; H, 7.12; N, 4.90. Found: C, 62.98; H, 7.05; N, 4.79.

3. Attribution de la stéréochimie de la double liaison présente dans les BTZD.

3.1. Modélisation des spectres RMN : l'exemple de 3b.

Conformément aux procédures recommandées,^{172,174,175} les constantes isotropiques de blindage (σ) ont été obtenues à partir de deux calculs séquentiels grâce au logiciel Gaussian.¹⁷⁶ Dans un premier temps, une optimisation de géométrie avec un calcul de fréquence a été effectué par l'utilisation de la fonctionnelle DFT B3LYP, avec une base 6-311G+(2d,p) dans le vide. Dans un second temps, un calcul en « *single point* » sur la structure résultante a été mis en œuvre, grâce à la fonctionnelle DFT mPW1PW91, toujours avec la base 6-311G+(2d,p), en ajoutant un modèle implicite SMD du chloroforme. Les constantes obtenues ont alors été extraites et les déplacements chimiques ont été calculés d'après les données de Lodewyk *et al.*¹⁷⁵ résumées sur le site Cheshire,¹⁷⁷ grâce à un script Python.

Ainsi, pour cette paramétrisation précise, les déplacements chimiques (δ , arrondis au centième) des noyaux ^1H et ^{13}C ont été calculés comme il suit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \delta_H = \frac{\sigma_H - 31,9088}{-1,0933} \\ \delta_C = \frac{\sigma_C - 187,1018}{-1,0449} \end{array} \right.$$

Les valeurs obtenues pour (*E*)-**3b** et (*Z*)-**3b**, ainsi que les valeurs expérimentales sont exposées dans le Tableau 22 pour ^1H et ^{13}C .

Tableau 22 : Déplacements chimiques théoriques pour les isomères de **3b** et comparaison avec les déplacements expérimentaux.

numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(<i>E</i>)- 3b	(<i>Z</i>)- 3b	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
7,10	H	6,72	6,71	6,92	6,95
8,9	H	7,28	7,30	7,51	7,53
21,22,23	H	3,56	3,61	3,86	3,86
26	H	4,64	4,56	4,77	4,87
32	H	7,41	7,40	7,28-7,50	7,28-7,50
34	H	7,54	7,41	7,28-7,50	7,28-7,50
36	H	7,19	7,19	7,28-7,50	7,28-7,50
37	H	7,20	7,26	7,28-7,50	7,28-7,50
38	H	7,13	7,21	7,28-7,50	7,28-7,50
1,5	C	112,76	111,47	113,48	114,36
2,4	C	129,76	131,93	131,35	130,17
3	C	129,60	125,58	127,16	129,8
6	C	161,11	161,69	161,84	162,81
11	C	144,46	152,59	143,55	136,95
12	C	123,45	124,67	122,38	119,68
13	C	160,79	159,86	161,76	161,63
14	C	166,31	166,51	166,49	166,42
20	C	53,13	53,19	55,47	55,90
25	C	45,44	45,12	45,28	45,31
28	C	135,92	135,00	135,17	135,23
29,30	C	129,59	130,23	129,00	129,20
31,33	C	127,62	126,84	128,77	128,81
35	C	127,08	127,74	128,28	128,35

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C et ¹H réalisé à 100,6 MHz et 400 MHz dans CDCl₃.

3.2. Détermination de la stéréochimie de **3b** grâce à la régression linéaire.

Afin de vérifier s'il existe une corrélation significative entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux des isomères de **3b**, nous avons réalisé 4 régressions linéaires, décrites sur la Figure 56. Comme nous l'avons expliqué dans la partie 3.3. du chapitre 2 de ce manuscrit, la différence entre les coefficients de corrélation linéaires (R^2) de ces régressions n'est pas significative. Cela est particulièrement vrai pour le couple $R^2 \{ \delta(\text{isomère majoritaire}) = f [\delta(\text{isomère } E)] \} / R^2 \{ \delta(\text{isomère majoritaire}) = f [\delta(\text{isomère } Z)] \}$, pour lequel la différence est minime. La technique de la régression linéaire ne s'est donc pas avérée réellement concluante pour le spectre ^{13}C de **3b**. Le spectre ^1H n'a pas non plus été exploité à cet effet car il est constitué de trop peu de points.

3.3. Détermination de la stéréochimie de **3b** grâce aux quotients des différences théoriques et expérimentales.

La suite de cette détermination a été uniquement réalisée avec les spectres ^{13}C , sans tenir compte des spectres ^1H . L'élément final qui nous a permis l'attribution des isomères de **3b** est la prise en compte du quotient entre les différences théoriques et expérimentales. Cette grandeur permet en effet de vérifier si ces différences suivent la même tendance de signe. Le

Tableau 23 récapitule ces différences une à une, ainsi que leurs quotiens. Afin de lever certaines indéterminations, nous avons considéré le seuil de 0,10 ppm comme écart minimal car il correspond à la largeur maximale de la base des signaux observés sur le spectre ^{13}C expérimental de **3b**. Ces données permettent de vérifier que le quotient $[\delta(\text{Z})_{\text{th}} - \delta(\text{E})_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ est globalement toujours positif, ce qui permet de conclure que l'isomère majoritaire de cette étape de chloration est (**Z**)-**3b**.

Figure 56 : Les 4 régressions linéaires de type $\delta_{th} = f(\delta_{exp})$ pour **3b**.

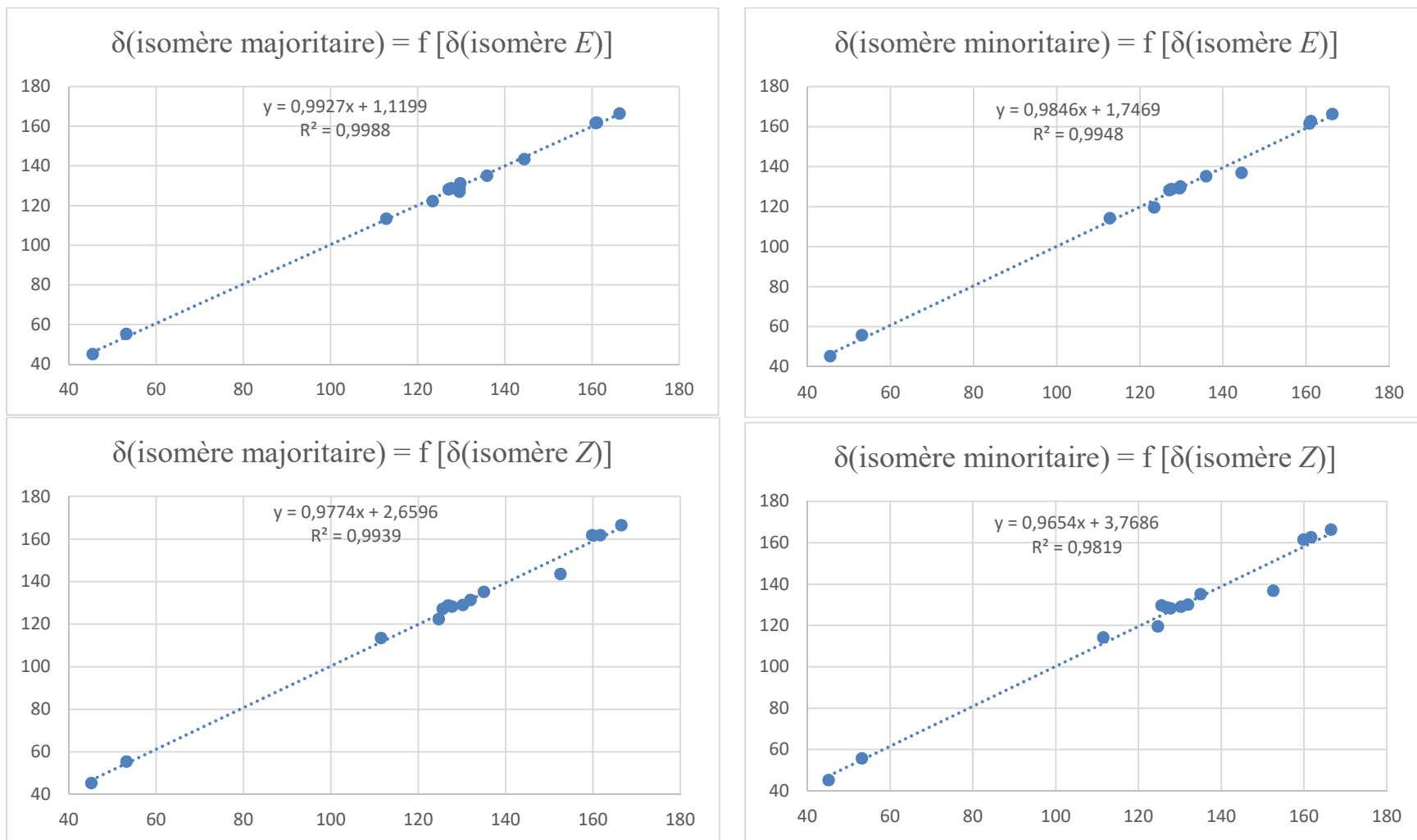


Tableau 23 : Différences entre $\delta(E)_{th}-\delta(Z)_{th}$ et $\delta(majoritaire)_{exp}-\delta(minoritaire)_{exp}$ puis quotient de ces valeurs.

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{th} / \Delta_{exp}^d$
		$\delta(Z)_{th}-\delta(E)_{th}^b$	$\delta(majoritaire)_{exp}-\delta(minoritaire)_{exp}^c$	
1,5	C	-1,29	-0,88	1,47
2,4	C	2,175	1,18	1,84
3	C	-4,02	-2,64	1,52
6	C	0,58	-0,97	-0,60
11	C	8,13	6,60	1,23
12	C	1,22	2,70	0,45
13	C	-0,93	0,00	N.D. ^e
14	C	0,20	0,00	N.D. ^e
20	C	0,00	-0,43	0,00
25	C	-0,32	0,00	N.D. ^e
28	C	-0,92	0,00	N.D. ^e
29,3	C	0,645	-0,20	-3,23
31,33	C	-0,78	0,00	N.D. ^e
35	C	0,66	0,00	N.D. ^e

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{th}-\delta(E)_{th}]/[\delta(majoritaire)_{exp}-\delta(minoritaire)_{exp}]$ et $[\delta(E)_{th}-\delta(Z)_{th}]/[\delta(minoritaire)_{exp}-\delta(majoritaire)_{exp}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Bibliographie

- (1) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23* (1), 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).
- (2) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1* (1), 55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>.
- (3) Oprea, T. I. Property Distribution of Drug-Related Chemical Databases. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2000**, *14*, 251–264.
- (4) Proudfoot, J. R. The Evolution of Synthetic Oral Drug Properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (4), 1087–1090. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.024>.
- (5) Bohacek, R. S.; McMartin, C.; Guida, W. C. The Art and Practice of Structure-Based Drug Design: A Molecular Modeling Perspective. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16* (1), 3–50. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1128\(199601\)16:1<3::AID-MED1>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1128(199601)16:1<3::AID-MED1>3.0.CO;2-6).
- (6) Chimiothèque Nationale <http://chimiotheque-nationale.cn.cnrs.fr/> (accessed Feb 20, 2020).
- (7) Congreve, M.; Carr, R.; Murray, C.; Jhoti, H. A ‘Rule of Three’ for Fragment-Based Lead Discovery? *Drug Discov. Today* **2003**, *8* (19), 876–877. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02831-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02831-9).
- (8) Köster, H.; Craan, T.; Brass, S.; Herhaus, C.; Zentgraf, M.; Neumann, L.; Heine, A.; Klebe, G. A Small Nonrule of 3 Compatible Fragment Library Provides High Hit Rate of Endothiapepsin Crystal Structures with Various Fragment Chemotypes. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (22), 7784–7796. <https://doi.org/10.1021/jm200642w>.
- (9) Jencks, W. P. On the Attribution and Additivity of Binding Energies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1981**, *78* (7), 4046–4050. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.7.4046>.
- (10) Hopkins, A. L.; Groom, C. R.; Alex, A. Ligand Efficiency: A Useful Metric for Lead Selection. *Drug Discov. Today* **2004**, *9* (10), 430–431. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03069-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03069-7).
- (11) Kuntz, I. D.; Chen, K.; Sharp, K. A.; Kollman, P. A. The Maximal Affinity of Ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96* (18), 9997–10002. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.18.9997>.
- (12) Evans, B. E.; Bock, M. G.; Rittle, K. E.; DiPardo, R. M.; Whitter, W. L.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Freidinger, R. M. Design of Potent, Orally Effective, Nonpeptidal Antagonists of the Peptide Hormone Cholecystokinin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1986**, *83* (13), 4918–4922. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.13.4918>.

- (13) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. Methods for Drug Discovery: Development of Potent, Selective, Orally Effective Cholecystokinin Antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (12), 2235–2246. <https://doi.org/10.1021/jm00120a002>.
- (14) Bemis, G. W.; Murcko, M. A. The Properties of Known Drugs. 1. Molecular Frameworks. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (15), 2887–2893. <https://doi.org/10.1021/jm9602928>.
- (15) Wang, J.; Hou, T. Drug and Drug Candidate Building Block Analysis. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50* (1), 55–67. <https://doi.org/10.1021/ci900398f>.
- (16) Badolato, M.; Aiello, F.; Neamati, N. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1*H*)-One as a Privileged Scaffold in Drug Design. *RSC Adv.* **2018**, *8* (37), 20894–20921. <https://doi.org/10.1039/C8RA02827C>.
- (17) Borgohain, H.; Das, S. K. Synthesis of 11-Aryl-11H-Indeno[1',2':4,5]Imidazo[1,2-a]Pyridines via Dehydrative Cyclization of Aryl(2-Arylimidazo[1,2-a]Pyridin-3-Yl)Methanols. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60* (31), 2070–2073. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.06.068>.
- (18) Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Anisina, Y. E.; Krymov, S. K.; Fakhrutdinov, A. N.; Egorov, M. P. Potassium Fluoride Catalysed Multicomponent Approach to Medicinally Privileged 5-[3-Hydroxy-6-(Hydroxymethyl)-4H-Pyran-2-Yl] Substituted Chromeno[2,3-b]Pyridine Scaffold. *Arkivoc* **2019**, *2019* (2), 38–49. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.002>.
- (19) Emami, S.; Ghanbarimasir, Z. Recent Advances of Chroman-4-One Derivatives: Synthetic Approaches and Bioactivities. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 539–563. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.048>.
- (20) Adam, J. M.; Cairns, J.; Caulfield, W.; Cowley, P.; Cumming, I.; Easson, M.; Edwards, D.; Ferguson, M.; Goodwin, R.; Jeremiah, F.; Kiyoi, T.; Mistry, A.; Moir, E.; Morphy, R.; Tierney, J.; York, M.; Baker, J.; Cottney, J. E.; Houghton, A. K.; Westwood, P. J.; Walker, G. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Indole-3-Carboxamides as Novel Water Soluble Cannabinoid CB1 Receptor Agonists. *MedChemComm* **2010**, *1* (1), 54. <https://doi.org/10.1039/c0md00022a>.
- (21) Jones, A. M.; Patterson, S.; Lorion, M. M.; Slawin, A. M. Z.; Westwood, N. J. A Core Switching Strategy to Pyrrolo[2,3-b]Quinolines and Diazocino[1,2-a]Indolinones. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (38), 8998–9011. <https://doi.org/10.1039/C6OB01566B>.
- (22) Chao, B.; Li, B. X.; Xiao, X. The Chemistry and Pharmacology of Privileged Pyrroloquinazolines. *MedChemComm* **2015**, *6* (4), 510–520. <https://doi.org/10.1039/C4MD00485J>.

- (23) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. Privileged Scaffolds for Library Design and Drug Discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (3), 347–361. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.02.018>.
- (24) Baell, J. B. Observations on Screening-Based Research and Some Concerning Trends in the Literature. *Future Med. Chem.* **2010**, *2* (10), 1529–1546.
- (25) Pan-Assay Interference Compounds. *Wikipedia*; 2020.
- (26) Baell, J.; Walters, M. A. Chemistry: Chemical Con Artists Foil Drug Discovery. *Nat. News* **2014**, *513* (7519), 481. <https://doi.org/10.1038/513481a>.
- (27) Taouji, S.; Dahan, S.; Bosse, R.; Chevet, E. Current Screens Based on the AlphaScreen[®] Technology for Deciphering Cell Signalling Pathways. *Curr. Genomics* **2009**, *10* (2), 93–101. <https://doi.org/10.2174/138920209787847041>.
- (28) Baell, J. B.; Holloway, G. A. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (7), 2719–2740. <https://doi.org/10.1021/jm901137j>.
- (29) Chakravorty, S. J.; Chan, J.; Greenwood, M. N.; Popa-Burke, I.; Remlinger, K. S.; Pickett, S. D.; Green, D. V. S.; Fillmore, M. C.; Dean, T. W.; Luengo, J. I.; Macarrón, R. Nuisance Compounds, PAINS Filters, and Dark Chemical Matter in the GSK HTS Collection. *SLAS Discov. Adv. Sci. Drug Discov.* **2018**, *23* (6), 532–545. <https://doi.org/10.1177/2472555218768497>.
- (30) Jasial, S.; Gilberg, E.; Blaschke, T.; Bajorath, J. Machine Learning Distinguishes with High Accuracy between Pan-Assay Interference Compounds That Are Promiscuous or Represent Dark Chemical Matter. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (22), 10255–10264. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01404>.
- (31) Stork, C.; Chen, Y.; Šícho, M.; Kirchmair, J. Hit Dexter 2.0: Machine-Learning Models for the Prediction of Frequent Hitters. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59* (3), 1030–1043. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00677>.
- (32) Baell, J. B.; Nissink, J. W. M. Seven Year Itch: Pan-Assay Interference Compounds (PAINS) in 2017—Utility and Limitations. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13* (1), 36–44. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b00903>.
- (33) Gilberg, E.; Jasial, S.; Stumpfe, D.; Dimova, D.; Bajorath, J. Highly Promiscuous Small Molecules from Biological Screening Assays Include Many Pan-Assay Interference Compounds but Also Candidates for Polypharmacology. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (22), 10285–10290. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01314>.
- (34) Senger, M. R.; Fraga, C. A. M.; Dantas, R. F.; Silva, F. P. Filtering Promiscuous Compounds in Early Drug Discovery: Is It a Good Idea? *Drug Discov. Today* **2016**, *21* (6), 868–872. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.02.004>.

- (35) Siramshetty, V. B.; Preissner, R.; Gohlke, B.-O. Exploring Activity Profiles of PAINS and Their Structural Context in Target–Ligand Complexes. *J. Chem. Inf. Model.* **2018**, *58* (9), 1847–1857. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00385>.
- (36) Jasial, S.; Hu, Y.; Bajorath, J. How Frequently Are Pan-Assay Interference Compounds Active? Large-Scale Analysis of Screening Data Reveals Diverse Activity Profiles, Low Global Hit Frequency, and Many Consistently Inactive Compounds. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (9), 3879–3886. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00154>.
- (37) Capuzzi, S. J.; Muratov, E. N.; Tropsha, A. Phantom PAINS: Problems with the Utility of Alerts for Pan-Assay Interference Compound S. *J. Chem. Inf. Model.* **2017**, *57* (3), 417–427. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00465>.
- (38) Gilberg, E.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. Activity Profiles of Analog Series Containing Pan Assay Interference Compounds. *RSC Adv.* **2017**, *7* (57), 35638–35647. <https://doi.org/10.1039/C7RA06736D>.
- (39) Aldrich, C.; Bertozzi, C.; Georg, G. I.; Kiessling, L.; Lindsley, C.; Liotta, D.; Merz, K. M.; Schepartz, A.; Wang, S. The Ecstasy and Agony of Assay Interference Compounds. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3* (3), 143–147. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00069>.
- (40) Wassermann, A. M.; Lounkine, E.; Hoepfner, D.; Le Goff, G.; King, F. J.; Studer, C.; Peltier, J. M.; Grippo, M. L.; Prindle, V.; Tao, J.; Schuffenhauer, A.; Wallace, I. M.; Chen, S.; Krastel, P.; Cobos-Correa, A.; Parker, C. N.; Davies, J. W.; Glick, M. Dark Chemical Matter as a Promising Starting Point for Drug Lead Discovery. *Nat. Chem. Biol.* **2015**, *11* (12), 958–966. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1936>.
- (41) Siramshetty, V. B.; Preissner, R. Drugs as Habitable Planets in the Space of Dark Chemical Matter. *Drug Discov. Today* **2018**, *23* (3), 481–486. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.07.003>.
- (42) Naim, Mohd. J.; Alam, Md. J.; Ahmad, S.; Nawaz, F.; Shrivastava, N.; Sahu, M.; Alam, O. Therapeutic Journey of 2,4-Thiazolidinediones as a Versatile Scaffold: An Insight into Structure Activity Relationship. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *129*, 218–250. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.031>.
- (43) Mendgen, T.; Steuer, C.; Klein, C. D. Privileged Scaffolds or Promiscuous Binders: A Comparative Study on Rhodanines and Related Heterocycles in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (2), 743–753. <https://doi.org/10.1021/jm201243p>.
- (44) Tanis, S. P.; Colca, J. R.; Parker, T. T.; Artman, G. D.; Larsen, S. D.; Gadwood, R. C.; Zeller, J. R. The Development of Improved Syntheses of PPAR γ -Sparing, Insulin Sensitizing Thiazolidinedione-Ketones. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60* (33), 150931. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.07.022>.
- (45) Chadha, N.; Silakari, O. Thiazolidine-2,4-Dione. In *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*; Elsevier, 2018; pp 175–209. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102083-8.00005-4>.

- (46) Bozdağ, O.; Ayhan-Kilcigil, G.; Tunçbilek, M.; Ertan, R. Studies on the Synthesis of Some Substituted Flavonyl Thiazolidinedione Derivatives-I. *Turk. J. Chem.* **1999**, *23* (2), 163–170.
- (47) Heintz, W. Beiträge Zur Kenntniss Der Glycolamidsäuren. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1865**, *136* (2), 213–223. <https://doi.org/10.1002/jlac.18651360219>.
- (48) Taylor, J. II.—The Chloroacetates of S-Alkylthiocarbamides. *J. Chem. Soc. Trans.* **1920**, *117* (0), 4–11. <https://doi.org/10.1039/CT9201700004>.
- (49) Kallenberg, S. Stereochemische Untersuchungen Der Diketo-Thiazolidine (I.). *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1923**, *56* (1), 316–331. <https://doi.org/10.1002/cber.19230560145>.
- (50) 2,4-<WBR>Thiazolidinedione 375004
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/375004> (accessed Mar 10, 2020).
- (51) Mohler, D. L.; Shen, G.; Dotse, A. K. Solution- and Solid-Phase Synthesis of Peptide-Substituted Thiazolidinediones as Potential PPAR Ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (20), 2239–2242. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00440-6](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00440-6).
- (52) Zask, A.; Nowicki, J. W.; Jirkovsky, I.; Van Engen, D. Synthesis of 3-Mercapto-2(5H)-Furanones via Reaction of Dilithio-2,4-Thiazolidinedione with α -Halo Ketones. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (17), 2719–2722. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)73544-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73544-1).
- (53) Jain, V. S.; Vora, D. K.; Ramaa, C. S. Thiazolidine-2,4-Diones: Progress towards Multifarious Applications. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (7), 1599–1620. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.029>.
- (54) Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. Recent Developments and Biological Activities of Thiazolidinone Derivatives: A Review. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (11), 3378–3395. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069>.
- (55) Omeragic, A.; Kara-Yacoubian, N.; Kelschenbach, J.; Sahin, C.; Cummins, C. L.; Volsky, D. J.; Bendayan, R. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Agonists Exhibit Anti-Inflammatory and Antiviral Effects in an EcoHIV Mouse Model. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 9428. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45878-6>.
- (56) WHO | World Health Organization <https://www.who.int/> (accessed Mar 16, 2020).
- (57) Pereyra, C. E.; Dantas, R. F.; Ferreira, S. B.; Gomes, L. P.; Silva-Jr, F. P. The Diverse Mechanisms and Anticancer Potential of Naphthoquinones. *Cancer Cell Int.* **2019**, *19* (1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0925-8>.

- (58) Cao, Q.; Li, Y.; Freisinger, E.; Qin, P. Z.; Sigel, R. K. O.; Mao, Z.-W. G-Quadruplex DNA Targeted Metal Complexes Acting as Potential Anticancer Drugs. *Inorg. Chem. Front.* **2017**, *4* (1), 10–32. <https://doi.org/10.1039/C6QI00300A>.
- (59) Elstner, E.; Muller, C.; Koshizuka, K.; Williamson, E. A.; Park, D.; Asou, H.; Shintaku, P.; Said, J. W.; Heber, D.; Koeffler, H. P. Ligands for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and Retinoic Acid Receptor Inhibit Growth and Induce Apoptosis of Human Breast Cancer Cells in Vitro and in BNX Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95* (15), 8806–8811. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.15.8806>.
- (60) Hockenbery, D. M.; Zutter, M.; Hickey, W.; Nahm, M.; Korsmeyer, S. J. BCL2 Protein Is Topographically Restricted in Tissues Characterized by Apoptotic Cell Death. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1991**, *88* (16), 6961–6965. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.16.6961>.
- (61) Kluck, R. M.; Bossy-Wetzell, E.; Green, D. R.; Newmeyer, D. D. The Release of Cytochrome c from Mitochondria: A Primary Site for Bcl-2 Regulation of Apoptosis. *Science* **1997**, *275* (5303), 1132–1136. <https://doi.org/10.1126/science.275.5303.1132>.
- (62) Yang, J.; Liu, X.; Bhalla, K.; Kim, C. N.; Ibrado, A. M.; Cai, J.; Peng, T.-I.; Jones, D. P.; Wang, X. Prevention of Apoptosis by Bcl-2: Release of Cytochrome c from Mitochondria Blocked. *Science* **1997**, *275* (5303), 1129–1132. <https://doi.org/10.1126/science.275.5303.1129>.
- (63) Yoon, J.-K.; Byeon, H. E.; Ko, S. A.; Park, B.-N.; An, Y.-S.; Lee, H.-Y.; Lee, Y. W.; Lee, S. J. Cell Cycle Synchronisation Using Thiazolidinediones Affects Cellular Glucose Metabolism and Enhances the Therapeutic Effect of 2-Deoxyglucose in Colon Cancer. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), 4713. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61661-4>.
- (64) Zhong, W.-B.; Tsai, Y.-C.; Chin, L.-H.; Tseng, J.-H.; Tang, L.-W.; Horng, S.; Fan, Y.-C.; Hsu, S.-P. A Synergistic Anti-Cancer Effect of Troglitazone and Lovastatin in a Human Anaplastic Thyroid Cancer Cell Line and in a Mouse Xenograft Model. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19* (7), 1834. <https://doi.org/10.3390/ijms19071834>.
- (65) Fujii, D.; Yoshida, K.; Tanabe, K.; Hihara, J.; Toge, T. The Ligands of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Gamma Inhibit Growth of Human Esophageal Carcinoma Cells through Induction of Apoptosis and Cell Cycle Arrest. *Anticancer Res.* **2004**, *24* (3A), 1409–1416.
- (66) Motomura, W.; Takahashi, N.; Nagamine, M.; Sawamukai, M.; Tanno, S.; Kohgo, Y.; Okumura, T. Growth Arrest by Troglitazone Is Mediated by P27Kip1 Accumulation, Which Results from Dual Inhibition of Proteasome Activity and Skp2 Expression in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Int. J. Cancer* **2004**, *108* (1), 41–46. <https://doi.org/10.1002/ijc.11561>.
- (67) Prost, S.; Relouzat, F.; Spentchian, M.; Ouzegdouh, Y.; Saliba, J.; Massonnet, G.; Beressi, J.-P.; Verhoeyen, E.; Ragueneau, V.; Maneglier, B.; Castaigne, S.; Chomienne, C.; Chrétien, S.; Rousselot, P.; Leboulch, P. Erosion of the Chronic Myeloid Leukaemia Stem Cell Pool by PPAR γ Agonists. *Nature* **2015**, *525* (7569), 380–383. <https://doi.org/10.1038/nature15248>.

- (68) Tsubaki, M.; Takeda, T.; Tomonari, Y.; Kawashima, K.; Itoh, T.; Imano, M.; Satou, T.; Nishida, S. Pioglitazone Inhibits Cancer Cell Growth through STAT3 Inhibition and Enhanced AIF Expression via a PPAR γ -Independent Pathway. *J. Cell. Physiol.* **2018**, *233* (4), 3638–3647. <https://doi.org/10.1002/jcp.26225>.
- (69) Saralkar, P.; Geldenhuys, W. J. Screening for Anticancer Properties of Thiazolidinedione Compounds in a Galactose Media Metastatic Breast Cancer Cell Model. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28* (12), 2165–2170. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02444-z>.
- (70) Dang, Y.-F.; Jiang, X.-N.; Gong, F.-L.; Guo, X.-L. New Insights into Molecular Mechanisms of Rosiglitazone in Monotherapy or Combination Therapy against Cancers. *Chem. Biol. Interact.* **2018**, *296*, 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.09.019>.
- (71) Geldenhuys, W. J.; Yonutas, H. M.; Morris, D. L.; Sullivan, P. G.; Darvesh, A. S.; Leeper, T. C. Identification of Small Molecules That Bind to the Mitochondrial Protein MitoNEET. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (21), 5350–5353. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.09.009>.
- (72) Sohn, Y.-S.; Tamir, S.; Song, L.; Michaeli, D.; Matouk, I.; Conlan, A. R.; Harir, Y.; Holt, S. H.; Shulaev, V.; Paddock, M. L.; Hochberg, A.; Cabanchick, I. Z.; Onuchic, J. N.; Jennings, P. A.; Nechushtai, R.; Mittler, R. NAF-1 and MitoNEET Are Central to Human Breast Cancer Proliferation by Maintaining Mitochondrial Homeostasis and Promoting Tumor Growth. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110* (36), 14676–14681. <https://doi.org/10.1073/pnas.1313198110>.
- (73) Yang, J.; Wei, S.; Wang, D.-S.; Wang, Y.-C.; Kulp, S. K.; Chen, C.-S. Pharmacological Exploitation of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Agonist Ciglitazone To Develop a Novel Class of Androgen Receptor-Ablative Agents. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (7), 2100–2107. <https://doi.org/10.1021/jm701212m>.
- (74) Smith, M. T. Mechanisms of Troglitazone Hepatotoxicity. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16* (6), 679–687. <https://doi.org/10.1021/tx034033e>.
- (75) Chojkier, M. Troglitazone and Liver Injury: In Search of Answers. *Hepatol. Baltim. Md* **2005**, *41* (2), 237–246. <https://doi.org/10.1002/hep.20567>.
- (76) Yokoi, T. Troglitazone. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2010**, No. 196, 419–435. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0_14.
- (77) Huang, J.-W.; Shiau, C.-W.; Yang, Y.-T.; Kulp, S. K.; Chen, K.-F.; Brueggemeier, R. W.; Shapiro, C. L.; Chen, C.-S. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ -Independent Ablation of Cyclin D1 by Thiazolidinediones and Their Derivatives in Breast Cancer Cells. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67* (4), 1342–1348. <https://doi.org/10.1124/mol.104.007732>.

- (78) Huang, J.-W.; Shiau, C.-W.; Yang, J.; Wang, D.-S.; Chiu, H.-C.; Chen, C.-Y.; Chen, C.-S. Development of Small-Molecule Cyclin D1-Ablative Agents. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (15), 4684–4689. <https://doi.org/10.1021/jm060057h>.
- (79) Colin, C.; Salamone, S.; Grillier-Vuissoz, I.; Boisbrun, M.; Kuntz, S.; Lecomte, J.; Chapleur, Y.; Flament, S. New Troglitazone Derivatives Devoid of PPAR γ Agonist Activity Display an Increased Antiproliferative Effect in Both Hormone-Dependent and Hormone-Independent Breast Cancer Cell Lines. *Breast Cancer Res. Treat.* **2010**, *124* (1), 101–110. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0700-y>.
- (80) Salamone, S.; Colin, C.; Grillier-Vuissoz, I.; Kuntz, S.; Mazerbourg, S.; Flament, S.; Martin, H.; Richert, L.; Chapleur, Y.; Boisbrun, M. Synthesis of New Troglitazone Derivatives: Anti-Proliferative Activity in Breast Cancer Cell Lines and Preliminary Toxicological Study. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.02.044>.
- (81) Dixit, V. A.; Bharatam, P. V. Toxic Metabolite Formation from Troglitazone (TGZ): New Insights from a DFT Study. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24* (7), 1113–1122. <https://doi.org/10.1021/tx200110h>.
- (82) Mazerbourg, S.; Kuntz, S.; Grillier-Vuissoz, I.; Audrey Berthe, A.; Geoffroy, M.; Flament, S.; Bordessa, A.; Boisbrun, M. Reprofiling of Troglitazone Towards More Active and Less Toxic Derivatives: A New Hope for Cancer Treatment? *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16* (22), 1–10. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160216153036>.
- (83) Bordessa, A.; Colin-Cassin, C.; Grillier-Vuissoz, I.; Kuntz, S.; Mazerbourg, S.; Husson, G.; Vo, M.; Flament, S.; Martin, H.; Chapleur, Y.; Boisbrun, M. Optimization of Troglitazone Derivatives as Potent Anti-Proliferative Agents: Towards More Active and Less Toxic Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.06.015>.
- (84) Boisbrun, M.; Bordessa, A.; Chapleur, Y.; Flament, S.; Grillier-Vuissoz, I.; Kuntz, S. Dérivés De Thiazolidinedione, Leur Préparation Et Leur Utilisation Dans Le Traitement Des Cancers. WO2013110796A1, August 1, 2013.
- (85) Boisbrun, M.; Bordessa, A.; Chapleur, Y.; Flament, S.; Grillier-Vuissoz, I.; Kuntz, S. Thiazolidinedione Derivatives, Preparation Thereof and Use Thereof in Cancer Treatment. US9522909B2, December 20, 2016.
- (86) Meyer, M.; Kuntz, S.; Grillier-Vuissoz, I.; Martin, H.; Richert, L.; Flament, S.; Chapleur, Y.; Boisbrun, M. Synthesis and Anti-Proliferative Activity of New Biphenyle-Benzylidenethiazolidine- 2,4-Dione Bis-Adducts Containing Various Heterocyclic Cores. *Let. Drug Des. Discov.* **2014**, *11* (3), 256–264. <https://doi.org/10.2174/15701808113106660080>.
- (87) Geldenhuys, W. J.; Funk, M. O.; Barnes, K. F.; Carroll, R. T. Structure-Based Design of a Thiazolidinedione Which Targets the Mitochondrial Protein MitoNEET. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (3), 819–823. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.12.088>.

- (88) Havrylyuk, D.; Kovach, N.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Lesyk, R. Synthesis and Anticancer Activity of Isatin-Based Pyrazolines and Thiazolidines Conjugates. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2011**, *344* (8), 514–522. <https://doi.org/10.1002/ardp.201100055>.
- (89) Lafayette, E. A.; de Almeida, S. M. V.; Cavalcanti Santos, R. V.; de Oliveira, J. F.; Amorim, C. A. da C.; da Silva, R. M. F.; Pitta, M. G. da R.; Pitta, I. da R.; de Moura, R. O.; de Carvalho Júnior, L. B.; de Melo Rêgo, M. J. B.; de Lima, M. do C. A. Synthesis of Novel Indole Derivatives as Promising DNA-Binding Agents and Evaluation of Antitumor and Antitopoisomerase I Activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 511–522. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.012>.
- (90) Corigliano, D. M.; Syed, R.; Messineo, S.; Lupia, A.; Patel, R.; Reddy, C. V. R.; Dubey, P. K.; Colica, C.; Amato, R.; De Sarro, G.; Alcaro, S.; Indrasena, A.; Brunetti, A. Indole and 2,4-Thiazolidinedione Conjugates as Potential Anticancer Modulators. *PeerJ* **2018**, *6*, e5386. <https://doi.org/10.7717/peerj.5386>.
- (91) Bessou, M.; Lopez, J.; Gadet, R.; Deygas, M.; Popgeorgiev, N.; Poncet, D.; Nougarede, A.; Billard, P.; Mikaelian, I.; Gonzalo, P.; Rimokh, R.; Gillet, G. The Apoptosis Inhibitor Bcl-XL Controls Breast Cancer Cell Migration through Mitochondria-Dependent Reactive Oxygen Species Production. *Oncogene* **2020**. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1212-9>.
- (92) Fiebig, A. A.; Zhu, W.; Hollerbach, C.; Leber, B.; Andrews, D. W. Bcl-XL Is Qualitatively Different from and Ten Times More Effective than Bcl-2 When Expressed in a Breast Cancer Cell Line. *BMC Cancer* **2006**, *6* (1). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-213>.
- (93) Evdokimov, N. M.; Magedov, I. V.; McBrayer, D.; Kornienko, A. Isatin Derivatives with Activity against Apoptosis-Resistant Cancer Cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (6), 1558–1560. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.015>.
- (94) Tokala, R.; Thatikonda, S.; Sana, S.; Regur, P.; Godugu, C.; Shankaraiah, N. Synthesis and *in Vitro* Cytotoxicity Evaluation of β -Carboline-Linked 2,4-Thiazolidinedione Hybrids: Potential DNA Intercalation and Apoptosis-Inducing Studies. *New J. Chem.* **2018**, *42* (19), 16226–16236. <https://doi.org/10.1039/C8NJ03248C>.
- (95) Laghezza, A.; Luisi, G.; Caradonna, A.; Di Pizio, A.; Piemontese, L.; Liodice, F.; Agamennone, M.; Tortorella, P. Virtual Screening Identification and Chemical Optimization of Substituted 2-Arylbenzimidazoles as New Non-Zinc-Binding MMP-2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28* (3), 115257. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115257>.
- (96) Yadav, G.; Ganguly, S. Structure Activity Relationship (SAR) Study of Benzimidazole Scaffold for Different Biological Activities: A Mini-Review. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 419–443. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.053>.
- (97) Sharma, P.; Reddy, T. S.; Kumar, N. P.; Senwar, K. R.; Bhargava, S. K.; Shankaraiah, N. Conventional and Microwave-Assisted Synthesis of New 1 H -Benzimidazole-

- Thiazolidinedione Derivatives: A Potential Anticancer Scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 234–245. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.035>.
- (98) Murakami, H.; Ono, A.; Takahashi, T.; Onozawa, Y.; Tsushima, T.; Yamazaki, K.; Jikoh, T.; Boku, N.; Yamamoto, N. Phase I Study of Efatutazone, an Oral PPAR γ Agonist, in Patients with Metastatic Solid Tumors. *Anticancer Res.* **2014**, *34* (9), 5133–5141.
- (99) Fujita, T.; Wada, K.; Oguchi, M.; Honma, H.; Fujiwara, T. Amine Derivatives. WO0061581 (A1).
- (100) Copland, J.; Marlow, L.; Kurakata, S.; Fujiwara, K.; Wong, A.; Kreinest, P.; Williams, S.; Haugen, B.; Klopper, J.; Smallridge, R. Novel High-Affinity PPARc Agonist Alone and in Combination with Paclitaxel Inhibits Human Anaplastic Thyroid Carcinoma Tumor Growth via P21^{WAF1/CIP}. *14*. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209267>
- (101) Shimazaki, N.; Togashi, N.; Hanai, M.; Isoyama, T.; Wada, K.; Fujita, T.; Fujiwara, K.; Kurakata, S. Anti-Tumour Activity of CS-7017, a Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Agonist of Thiazolidinedione Class, in Human Tumour Xenografts and a Syngeneic Tumour Implant Model. *Eur. J. Cancer* **2008**, *44* (12), 1734–1743. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.04.016>.
- (102) Sharma, P.; Srinivasa Reddy, T.; Thummuri, D.; Senwar, K. R.; Praveen Kumar, N.; Naidu, V. G. M.; Bhargava, S. K.; Shankaraiah, N. Synthesis and Biological Evaluation of New Benzimidazole-Thiazolidinedione Hybrids as Potential Cytotoxic and Apoptosis Inducing Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 608–621. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.029>.
- (103) Negi, A. S.; Gautam, Y.; Alam, S.; Chanda, D.; Luqman, S.; Sarkar, J.; Khan, F.; Konwar, R. Natural Antitubulin Agents: Importance of 3,4,5-Trimethoxyphenyl Fragment. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (3), 373–389. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.027>.
- (104) Li, L.; Jiang, S.; Li, X.; Liu, Y.; Su, J.; Chen, J. Recent Advances in Trimethoxyphenyl (TMP) Based Tubulin Inhibitors Targeting the Colchicine Binding Site. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 482–494. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.011>.
- (105) Yasobu, N.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Shishido, Y.; Matsuzaki, T.; Nagaoka, M.; Takayama, H. Design, Synthesis, and Antitumor Activity of 4-Halocolchicines and Their Pro-Drugs Activated by Cathepsin B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2* (5), 348–352. <https://doi.org/10.1021/ml100287y>.
- (106) McGown, A. T.; Fox, B. W. Differential Cytotoxicity of Combretastatins A1 and A4 in Two Daunorubicin-Resistant P388 Cell Lines. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1990**, *26* (1), 79–81. <https://doi.org/10.1007/BF02940301>.
- (107) El-Kashef, H.; Badr, G.; Abo El-Maali, N.; Sayed, D.; Melnyk, P.; Lebegue, N.; Abd El-Khalek, R. Synthesis of a Novel Series of (Z)-3,5-Disubstituted Thiazolidine-2,4-

- Diones as Promising Anti-Breast Cancer Agents. *Bioorganic Chem.* **2020**, *96*, 103569. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103569>.
- (108) Terracciano, S.; Lauro, G.; Russo, A.; Vaccaro, M. C.; Vassallo, A.; De Marco, M.; Ranieri, B.; Rosati, A.; Turco, M. C.; Riccio, R.; Bifulco, G.; Bruno, I. Discovery and Synthesis of the First Selective BAG Domain Modulator of BAG3 as an Attractive Candidate for the Development of a New Class of Chemotherapeutics. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (55), 7613–7616. <https://doi.org/10.1039/C8CC03399D>.
- (109) Asati, V.; Bharti, S. K. Design, Synthesis and Molecular Modeling Studies of Novel Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives as Potential Anti-Cancer Agents. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1154*, 406–417. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.077>.
- (110) Bachmann, M.; Möröy, T. The Serine/Threonine Kinase Pim-1. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2005**, *37* (4), 726–730. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.11.005>.
- (111) Tilekar, K.; Upadhyay, N.; Jänsch, N.; Schweipert, M.; Mrowka, P.; Meyer-Almes, F. J.; Ramaa, C. S. Discovery of 5-Naphthylidene-2,4-Thiazolidinedione Derivatives as Selective HDAC8 Inhibitors and Evaluation of Their Cytotoxic Effects in Leukemic Cell Lines. *Bioorganic Chem.* **2020**, *95*, 103522. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103522>.
- (112) Upadhyay, N.; Tilekar, K.; Jänsch, N.; Schweipert, M.; Hess, J. D.; Henze Macias, L.; Mrowka, P.; Aguilera, R. J.; Choe, J.; Meyer-Almes, F.-J.; Ramaa, C. S. Discovery of Novel N-Substituted Thiazolidinediones (TZDs) as HDAC8 Inhibitors: In-Silico Studies, Synthesis, and Biological Evaluation. *Bioorganic Chem.* **2020**, *100*, 103934. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103934>.
- (113) Kerbel, R. S. Tumor Angiogenesis. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 2039–2049. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0706596>
- (114) Mahdy, H. A.; Ibrahim, M. K.; Metwaly, A. M.; Belal, A.; Mehany, A. B. M.; El-Gamal, K. M. A.; El-Sharkawy, A.; Elhendawy, M. A.; Radwan, M. M.; Elsohly, M. A.; Eissa, I. H. Design, Synthesis, Molecular Modeling, in Vivo Studies and Anticancer Evaluation of Quinazolin-4(3H)-One Derivatives as Potential VEGFR-2 Inhibitors and Apoptosis Inducers. *Bioorganic Chem.* **2020**, *94*, 103422. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103422>.
- (115) Clark, D. W.; Palle, K. Aldehyde Dehydrogenases in Cancer Stem Cells: Potential as Therapeutic Targets. *Ann. Transl. Med.* **2016**, *4* (24). <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.82>.
- (116) Jiménez, R.; Pequerul, R.; Amor, A.; Lorenzo, J.; Metwally, K.; Avilés, F. X.; Parés, X.; Farrés, J. Inhibitors of Aldehyde Dehydrogenases of the 1A Subfamily as Putative Anticancer Agents: Kinetic Characterization and Effect on Human Cancer Cells. *Chem. Biol. Interact.* **2019**, *306*, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.04.004>.
- (117) Kolluri, P. K.; Gurrupu, N.; Subhashini, N. J. P.; Putta, S.; Singh, S. S.; Vani, T.; Manga, V. Design, Synthesis of Novel (Z)-2-(3-(4-((3-Benzyl-2,4-Dioxothiazolidin-5-

- Ylidene)Methyl)-1-Phenyl-1H-Pyrazol-3-Yl)Phenoxy)-N-Arylacetamide Derivatives: Evaluation of Cytotoxic Activity and Molecular Docking Studies. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1202*, 127300. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127300>.
- (118) Singh, I.; Rani, R.; Luxami, V.; Paul, K. Synthesis of 5-(4-(1H-Phenanthro[9,10-d]Imidazol-2-Yl)Benzylidene)Thiazolidine-2,4-Dione as Promising DNA and Serum Albumin-Binding Agents and Evaluation of Antitumor Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *166*, 267–280. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.053>.
- (119) Alzhrani, Z. M. M.; Alam, M. M.; Neamatallah, T.; Nazreen, S. Design, Synthesis and *in Vitro* Antiproliferative Activity of New Thiazolidinedione-1,3,4-Oxadiazole Hybrids as Thymidylate Synthase Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35* (1), 1116–1123. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1759581>.
- (120) Rahman, L.; Voeller, D.; Rahman, M.; Lipkowitz, S.; Allegra, C.; Barrett, J. C.; Kaye, F. J.; Zajac-Kaye, M. Thymidylate Synthase as an Oncogene: A Novel Role for an Essential DNA Synthesis Enzyme. *CANCER CELL* **2004**, 11.
- (121) Cluntun, A. A.; Lukey, M. J.; Cerione, R. A.; Locasale, J. W. Glutamine Metabolism in Cancer: Understanding the Heterogeneity. *Trends Cancer* **2017**, *3* (3), 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.01.005>.
- (122) Thangavelu, K.; Chong, Q. Y.; Low, B. C.; Sivaraman, J. Structural Basis for the Active Site Inhibition Mechanism of Human Kidney-Type Glutaminase (KGA). *Sci. Rep.* **2015**, *4* (1). <https://doi.org/10.1038/srep03827>.
- (123) Yeh, T.-K.; Kuo, C.-C.; Lee, Y.-Z.; Ke, Y.-Y.; Chu, K.-F.; Hsu, H.-Y.; Chang, H.-Y.; Liu, Y.-W.; Song, J.-S.; Yang, C.-W.; Lin, L.-M.; Sun, M.; Wu, S.-H.; Kuo, P.-C.; Shih, C.; Chen, C.-T.; Tsou, L. K.; Lee, S.-J. Design, Synthesis, and Evaluation of Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives as a Novel Class of Glutaminase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (13), 5599–5612. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00282>.
- (124) Fisher, N.; Edwards, M. G.; Hemming, R.; Allin, S. M.; Wallis, J. D.; Bulman Page, P. C.; McKenzie, M. J.; Jones, S. M.; Elsegood, M. R. J.; King-Underwood, J.; Richardson, A. Synthesis and Activity of a Novel Autotaxin Inhibitor–Icodextrin Conjugate. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (17), 7942–7951. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00935>.
- (125) Hausmann, J.; Kamtekar, S.; Christodoulou, E.; Day, J. E.; Wu, T.; Fulkerson, Z.; Albers, H. M. H. G.; van Meeteren, L. A.; Houben, A. J. S.; van Zeijl, L.; Jansen, S.; Andries, M.; Hall, T.; Pegg, L. E.; Benson, T. E.; Kasiem, M.; Harlos, K.; Kooi, C. W. V.; Smyth, S. S.; Ovaa, H.; Bollen, M.; Morris, A. J.; Moolenaar, W. H.; Perrakis, A. Structural Basis of Substrate Discrimination and Integrin Binding by Autotaxin. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2011**, *18* (2), 198–204. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1980>.
- (126) Frampton, J. E.; Plosker, G. L. Icodextrin. *Drugs* **2003**, *63* (19), 2079–2105. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363190-00011>.
- (127) Kumar, A. S.; Kumar, R. A.; Reddy, E. P.; Satyanarayana, V.; Kashanna, J.; Reddy, B. J. M.; Reddy, B. V. S.; Yadav, J. S. Synthesis of Novel 2-Thioxothiazolidin-4-One and

- Thiazolidine-2, 4-Dione Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Nat. Prod. Commun.* **2018**, *13* (5), 589–591. <https://doi.org/10.1177/1934578X1801300518>.
- (128) Ke, Y.; Liang, J.-J.; Hou, R.-J.; Li, M.-M.; Zhao, L.-F.; Wang, W.; Liu, Y.; Xie, H.; Yang, R.-H.; Hu, T.-X.; Wang, J.-Y.; Liu, H.-M. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Jiyuan Oridonin A-1,2,3-Triazole-Azole Derivatives as Antiproliferative Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 1249–1263. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.056>.
- (129) Wu, C.; Chen, F.; Rushing, J. W.; Wang, X.; Kim, H.-J.; Huang, G.; Haley-Zitlin, V.; He, G. Antiproliferative Activities of Parthenolide and Golden Feverfew Extract Against Three Human Cancer Cell Lines. *J. Med. Food* **2006**, *9* (1), 55–61. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.55>.
- (130) Qiu, J.; Yuan, C.-M.; Wen, M.; Li, Y.-N.; Chen, J.; Jian, J.-Y.; Huang, L.-J.; Gu, W.; Li, Y.-M.; Hao, X.-J. Design, Synthesis, and Cytotoxic Activities of Novel Hybrids of Parthenolide and Thiazolidinedione via Click Chemistry. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2019**, 1–9. <https://doi.org/10.1080/10286020.2019.1597055>.
- (131) Whiting, E.; Raje, M. R.; Chauhan, J.; Wilder, P. T.; Van Eker, D.; Hughes, S. J.; Bowen, N. G.; Vickers, G. E. A.; Fenimore, I. C.; Fletcher, S. Discovery of Mcl-1 Inhibitors Based on a Thiazolidine-2,4-Dione Scaffold. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28* (3), 523–528. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.11.023>.
- (132) Šlachtová, V.; Janovská, L.; Brulíková, L. Solid Phase Synthesis of New Thiazolidinedione-Pyrimidine Conjugates and Their Antibacterial Properties. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1183*, 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.01.073>.
- (133) Satish, S.; Srivastava, A.; Yadav, P.; Varshney, S.; Choudhary, R.; Balaramnavar, V. M.; Narender, T.; Gaikwad, A. N. Aegeline Inspired Synthesis of Novel Amino Alcohol and Thiazolidinedione Hybrids with Antiadipogenic Activity in 3T3-L1 Cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 780–791. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.041>.
- (134) Hassan, G. S.; Georgey, H. H.; Mohammed, E. Z.; Omar, F. A. Anti-Hepatitis-C Virus Activity and QSAR Study of Certain Thiazolidinone and Thiazolotriazine Derivatives as Potential NS5B Polymerase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *184*, 111747. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111747>.
- (135) Yeh, T.-K.; Kuo, C.-C.; Lee, Y.-Z.; Ke, Y.-Y.; Chu, K.-F.; Hsu, H.-Y.; Chang, H.-Y.; Liu, Y.-W.; Song, J.-S.; Yang, C.-W.; Lin, L.-M.; Sun, M.; Wu, S.-H.; Kuo, P.-C.; Shih, C.; Chen, C.-T.; Tsou, L. K.; Lee, S.-J. Design, Synthesis, and Evaluation of Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives as a Novel Class of Glutaminase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (13), 5599–5612. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00282>.
- (136) Chrysanthopoulos, P. K.; Mujumdar, P.; Woods, L. A.; Dolezal, O.; Ren, B.; Peat, T. S.; Poulsen, S.-A. Identification of a New Zinc Binding Chemotype by Fragment Screening. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (17), 7333–7349. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00606>.

- (137) Jeong, T.-S.; Kim, J.-R.; Kim, K. S.; Cho, K.-H.; Bae, K.-H.; Lee, W. S. Inhibitory Effects of Multi-Substituted Benzylidenethiazolidine-2,4-Diones on LDL Oxidation. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (15), 4017–4023. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.06.001>.
- (138) Kodimuthali, A.; Chary, B. C.; Prasunamba, P. L.; Pal, M. A New Synthesis of 2-(Hetero)Aryl-Substituted Pyrazines. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (14), 1618–1621. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.01.110>.
- (139) Youssef, A. S. A. Reactions of 3-Substituted 5-Arylmethylene-1,3-Thiazolidin-2,4-Diones with Azide and Cyanide Ions. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182* (6), 1335–1349. <https://doi.org/10.1080/10426500601160967>.
- (140) Premanathan, M.; Radhakrishnan, S.; Kulangiappar, K.; Singaravelu, G.; Thirumalaiarasu, V.; Sivakumar, T.; Kathiresan, K. Antioxidant & Anticancer Activities of Isatin (1H-Indole-2,3-Dione), Isolated from the Flowers of *Couroupita Guianensis* Aubl. *Indian J. Med. Res.* **2012**, *136* (5), 822–826.
- (141) Hou, J.; Jin, K.; Li, J.; Jiang, Y.; Li, X.; Wang, X.; Huang, Y.; Zhang, Y.; Xu, W. LJNK, an Indoline-2,3-Dione-Based Aminopeptidase N Inhibitor with Promising Antitumor Potency. *Anticancer. Drugs* **2016**, *27* (6), 496–507. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000351>.
- (142) Pape, V. F. S.; Tóth, S.; Füredi, A.; Szebényi, K.; Lovrics, A.; Szabó, P.; Wiese, M.; Szakács, G. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Thiosemicarbazones, Hydrazinobenzothiazoles and Arylhydrazones as Anticancer Agents with a Potential to Overcome Multidrug Resistance. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *117*, 335–354. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.078>.
- (143) Rana, S.; Blowers, E. C.; Tebbe, C.; Contreras, J. I.; Radhakrishnan, P.; Kizhake, S.; Zhou, T.; Rajule, R. N.; Arnst, J. L.; Munkarah, A. R.; Rattan, R.; Natarajan, A. Isatin Derived Spirocyclic Analogues with α -Methylene- γ -Butyrolactone as Anticancer Agents: A Structure-Activity Relationship Study. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (10), 5121–5127. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00400>.
- (144) Rane, R. A.; Karunanidhi, S.; Jain, K.; Shaikh, M.; Hampannavar, G.; Karpoormath, R. A Recent Perspective on Discovery and Development of Diverse Therapeutic Agents Inspired from Isatin Alkaloids. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16* (11), 1262–1289. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150915112334>.
- (145) Melis, C.; Meleddu, R.; Angeli, A.; Distinto, S.; Bianco, G.; Capasso, C.; Cottiglia, F.; Angius, R.; Supuran, C. T.; Maccioni, E. Isatin: A Privileged Scaffold for the Design of Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32* (1), 68–73. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1235042>.
- (146) Fujishita, T.; Abe, K. Compounds Having Anti-Hepatitis C Virus Effect. WO0220497 (A1), March 14, 2002.

- (147) Riemer, N.; Shipman, M.; Wessig, P.; Schmidt, B. Iterative Arylation of Itaconimides with Diazonium Salts through Electrophilic Palladium Catalysis: Divergent β -H-Elimination Pathways in Repetitive Matsuda–Heck Reactions. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (9), 5732–5746. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00627>.
- (148) Gu, Y.; Dai, L.; Mao, K.; Zhang, J.; Wang, C.; Zhao, L.; Rong, L. Time-Economical Radical Cascade Cyclization/Haloazidation of 1,6-Enynes: Construction of Highly Functional Succinimide Derivatives. *Org. Lett.* **2020**, *22* (8), 2956–2960. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00682>.
- (149) Zhou, C.; Dong, Y.; Yu, J.-T.; Sun, S.; Cheng, J. Palladium/Copper-Catalyzed Multicomponent Reactions of Propargylic Amides, Halohydrocarbons and CO₂ toward Functionalized Oxazolidine-2,4-Diones. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (91), 13685–13688. <https://doi.org/10.1039/C9CC07027C>.
- (150) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (151) Li, L.; Chang, K.-C.; Zhou, Y.; Shieh, B.; Ponder, J.; Abraham, A. D.; Ali, H.; Snow, A.; Petrash, J. M.; LaBarbera, D. V. Design of an Amide *N*-Glycoside Derivative of β -Glucogallin: A Stable, Potent, and Specific Inhibitor of Aldose Reductase. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (1), 71–77. <https://doi.org/10.1021/jm401311d>.
- (152) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (10), 4443–4458. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01409>.
- (153) Luo, Y.-R. Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies. In *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*; CRC Press: Boca Raton, FL, 2007.
- (154) Karki, M.; Magolan, J. Bromination of Olefins with HBr and DMSO. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (7), 3701–3707. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00211>.
- (155) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320–2322. <https://doi.org/10.1021/jo00979a024>.
- (156) Crisp, G. T. Variations on a Theme—Recent Developments on the Mechanism of the Heck Reaction and Their Implications for Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27* (6), 427–436. <https://doi.org/10.1039/A827427Z>.
- (157) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3009–3066. <https://doi.org/10.1021/cr9903048>.

- (158) Jagtap, S. Heck Reaction—State of the Art. *Catalysts* **2017**, *7* (9), 267. <https://doi.org/10.3390/catal7090267>.
- (159) Delbecq, F.; Len, C. Application of Heck Alkenylation Reaction in Modified Nucleoside Synthesis. In *Palladium-Catalyzed Modification of Nucleosides, Nucleotides and Oligonucleotides*; Elsevier, 2018; pp 147–166. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811292-2.00005-2>.
- (160) Hong, K.; Sajjadi, M.; Suh, J. M.; Zhang, K.; Nasrollahzadeh, M.; Jang, H. W.; Varma, R. S.; Shokouhimehr, M. Palladium Nanoparticles on Assorted Nanostructured Supports: Applications for Suzuki, Heck, and Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *ACS Appl. Nano Mater.* **2020**, *3* (3), 2070–2103. <https://doi.org/10.1021/acsnm.9b02017>.
- (161) Salih, K. S. M.; Baqi, Y. Microwave-Assisted Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Generation of Carbon–Carbon Bond. *Catalysts* **2020**, *10* (1), 4. <https://doi.org/10.3390/catal10010004>.
- (162) Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics* **2017**, *36* (21), 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>.
- (163) Inaba, T.; Umezawa, I.; Yuasa, M.; Inoue, T.; Mihashi, S.; Itokawa, H.; Ogura, K. The First Total Synthesis of Deoxybouvardin and RA-VII, Novel Antitumor Cyclic Hexapeptides. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (13), 2957–2958. <https://doi.org/10.1021/jo00389a068>.
- (164) McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. Demethylation of Aryl Methyl Ethers by Boron Tribromide. *Tetrahedron* **1968**, *24* (5), 2289–2292. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88130-X](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88130-X).
- (165) Jung, M. E.; Lyster, M. A. Quantitative Dealkylation of Alkyl Ethers via Treatment with Trimethylsilyl Iodide. A New Method for Ether Hydrolysis. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (23), 3761–3764. <https://doi.org/10.1021/jo00443a033>.
- (166) Saha, S.; New, L. S.; Ho, H. K.; Chui, W. K.; Chan, E. C. Y. Investigation of the Role of the Thiazolidinedione Ring of Troglitazone in Inducing Hepatotoxicity. *Toxicol. Lett.* **2010**, *192* (2), 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.10.014>.
- (167) Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lynam, J. M.; Taylor, R. J. K.; Whitwood, A. C. Bis(Triphenylphosphine)Palladium(II)Succinimide as a Precatalyst for Suzuki Cross-Coupling—Subtle Effects Exerted by the Succinimide Ligand. *Tetrahedron* **2004**, *60* (27), 5711–5718. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.05.018>.
- (168) Serrano, J. L.; García, L.; Pérez, J.; Pérez, E.; García, J.; Sánchez, G.; Sehnal, P.; De Ornellas, S.; Williams, T. J.; Fairlamb, I. J. S. Synthesis and Characterization of Imine-Palladacycles Containing Imidate “Pseudohalide” Ligands: Efficient Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Precatalysts and Their Activation To Give Pd⁰Ln Species (L =

- Phosphine). *Organometallics* **2011**, *30* (19), 5095–5109. <https://doi.org/10.1021/om2002443>.
- (169) Mizufune, H.; Nakamura, M.; Mitsudera, H. Process Research on Arylnaphthalene Lignan Aza-Analogues: A New Palladium-Catalyzed Benzannulation of α,β -Bisbenzylidenesuccinic Acid Derivatives. *Tetrahedron* **2006**, *62* (36), 8539–8549. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.06.090>.
- (170) Appel, R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14* (12), 801–811. <https://doi.org/10.1002/anie.197508011>.
- (171) Woll, M. G.; Qi, H.; Turpoff, A.; Zhang, N.; Zhang, X.; Chen, G.; Li, C.; Huang, S.; Yang, T.; Moon, Y.-C.; Lee, C.-S.; Choi, S.; Almstead, N. G.; Naryshkin, N. A.; Dakka, A.; Narasimhan, J.; Gabbeta, V.; Welch, E.; Zhao, X.; Risher, N.; Sheedy, J.; Weetall, M.; Karp, G. M. Discovery and Optimization of Small Molecule Splicing Modifiers of Survival Motor Neuron 2 as a Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (13), 6070–6085. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00460>.
- (172) Rablen, P. R.; Pearlman, S. A.; Finkbiner, J. A Comparison of Density Functional Methods for the Estimation of Proton Chemical Shifts with Chemical Accuracy. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (36), 7357–7363. <https://doi.org/10.1021/jp9916889>.
- (173) Jain, R.; Bally, T.; Rablen, P. R. Calculating Accurate Proton Chemical Shifts of Organic Molecules with Density Functional Methods and Modest Basis Sets. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (11), 4017–4023. <https://doi.org/10.1021/jo900482q>.
- (174) Bally, T.; Rablen, P. R. Quantum-Chemical Simulation of ^1H NMR Spectra. 2.† Comparison of DFT-Based Procedures for Computing Proton–Proton Coupling Constants in Organic Molecules. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (12), 4818–4830. <https://doi.org/10.1021/jo200513q>.
- (175) Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. Computational Prediction of ^1H and ^{13}C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (3), 1839–1862. <https://doi.org/10.1021/cr200106v>.
- (176) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Caricato, M.; Hratchian, H. P.; Li, X.; Barone, V.; Bloino, J.; Zheng, G.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Petersson, G. A.; Scuseria, G. E.; Schlegel, H. B.; Nakatsuji, H.; Izmaylov, A. F.; Martin, R. L.; Sonnenberg, J. L.; Peralta, J. E.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Robb, M. A.; Mennucci, B.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Rendell, A.; Gomperts, R.; Zakrzewski, V. G.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H. *Gaussian 09*, A.1.
- (177) CHESHIRE Chemical Shift Repository <http://cheshirenmr.info/Recommendations.htm> (accessed Feb 19, 2020).

- (178) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. Selection of Boron Reagents for Suzuki–Miyaura Coupling. *Chem Soc Rev* **2014**, *43* (1), 412–443. <https://doi.org/10.1039/C3CS60197H>.
- (179) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (36), 3437–3440. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95429-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95429-2).
- (180) Miyaura, N.; Suzuki, A. Stereoselective Synthesis of Arylated (E)-Alkenes by the Reaction of Alk-1-Enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, No. 19, 866. <https://doi.org/10.1039/c39790000866>.
- (181) Derible, A.; Diebold, C.; Dentzer, J.; Gadiou, R.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. A Palladium Catalyst Supported on Carbon-Coated Cobalt Nanoparticles - Preparation of Palladium-Free Biaryls by Suzuki-Miyaura Reactions in Ethanol: Supported Palladium Catalyst on Nanoparticles. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (34), 7699–7706. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403038>.
- (182) Woolford, A. J.-A.; Pero, J. E.; Aravapalli, S.; Berdini, V.; Coyle, J. E.; Day, P. J.; Dodson, A. M.; Grondin, P.; Holding, F. P.; Lee, L. Y. W.; Li, P.; Manas, E. S.; Marino, J.; Martin, A. C. L.; McClelland, B. W.; McMenamin, R. L.; Murray, C. W.; Neipp, C. E.; Page, L. W.; Patel, V. K.; Potvain, F.; Rich, S.; Rivero, R. A.; Smith, K.; Somers, D. O.; Trotter, L.; Velagaleti, R.; Williams, G.; Xie, R. Exploitation of a Novel Binding Pocket in Human Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA₂) Discovered through X-Ray Fragment Screening. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (11), 5356–5367. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00212>.
- (183) Du, X.; Zhao, J.; Yuan, S.; Zheng, C.; Lin, H.; Tao, S.; Lee, C.-S. High-Performance Fluorescent/Phosphorescent (F/P) Hybrid White OLEDs Consisting of a Yellowish-Green Phosphorescent Emitter. *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4* (25), 5907–5913. <https://doi.org/10.1039/C6TC01421F>.
- (184) Duan, C.-L.; Liu, X.-Y.; Tan, Y.-X.; Ding, R.; Yang, S.; Tian, P.; Lin, G.-Q. Acetic Acid-Promoted Rhodium(III)-Catalyzed Hydroarylation of Terminal Alkynes. *Synlett* **2019**, *30* (08), 932–938. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611780>.
- (185) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. Dichloro[1,1'-Bis(Diphenylphosphino)Ferrocene]Palladium(II): An Effective Catalyst for Cross-Coupling of Secondary and Primary Alkyl Grignard and Alkylzinc Reagents with Organic Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (1), 158–163. <https://doi.org/10.1021/ja00313a032>.
- (186) Pauli, G. F.; Chen, S.-N.; Simmler, C.; Lankin, D. C.; Gödecke, T.; Jaki, B. U.; Friesen, J. B.; McAlpine, J. B.; Napolitano, J. G. Correction to Importance of Purity Evaluation and the Potential of Quantitative ¹H NMR as a Purity Assay. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (22), 9061–9061. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01667>.

- (187) Lercher, L.; McGouran, J. F.; Kessler, B. M.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. DNA Modification under Mild Conditions by Suzuki-Miyaura Cross-Coupling for the Generation of Functional Probes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (40), 10553–10558. <https://doi.org/10.1002/anie.201304038>.
- (188) Wang, Y. D.; Kimball, G.; Prasad, A. S.; Wang, Y. Zr-Mediated Hydroboration: Stereoselective Synthesis of Vinyl Boronic Esters. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (50), 8777–8780. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.031>.
- (189) Canovese, L.; Santo, C.; Visentin, F. Palladium(0)-Catalyzed Cis–Trans Alkene Isomerizations. *Organometallics* **2008**, *27* (14), 3577–3581. <https://doi.org/10.1021/om800305h>.
- (190) Canovese, L.; Visentin, F. Synthesis, Stability and Reactivity of Palladium(0) Olefin Complexes Bearing Labile or Hemi-Labile Ancillary Ligands and Electron-Poor Olefins. *Inorganica Chim. Acta* **2010**, *363* (11), 2375–2386. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.04.017>.
- (191) Lee, V. Application of Copper(I) Salt and Fluoride Promoted Stille Coupling Reactions in the Synthesis of Bioactive Molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (41), 9095–9123. <https://doi.org/10.1039/C9OB01602C>.
- (192) Marcone, J. E.; Moloy, K. G. Kinetic Study of Reductive Elimination from the Complexes (Diphosphine)Pd(R)(CN). *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (33), 8527–8528. <https://doi.org/10.1021/ja980762i>.
- (193) Samb, I.; Pellegrini-Moïse, N.; Lamandé-Langle, S.; Chapleur, Y. Efficient Functionalizations of a Pyranosido-Pyrimidine Scaffold. *Tetrahedron* **2009**, *65* (4), 896–902. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.11.029>.
- (194) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. Transmetalation Reactions of Higher Order Cyanocuprates: Direct Formation of Trialkyltin Cuprates from Tin Hydrides Which Bypasses Organolithium Intermediates. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (16), 2065–2068. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)93712-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)93712-8).
- (195) Torraca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. An Efficient Intermolecular Palladium-Catalyzed Synthesis of Aryl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (43), 10770–10771. <https://doi.org/10.1021/ja016863p>.
- (196) McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J. Reaction of Tertiary Amines with Bis(Benzonitrile)Dichloro- Palladium(II). Formation and Crystal Structure Analysis of Di-Mu-Chloro-Dichlorobis[2-(N,N-Di-Isopropyliminio)Ethyl-C]Di Palladium(II). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, No. 10, 571–572. <https://doi.org/10.1039/C39830000571>.
- (197) Coquerel, Y.; Brémond, P.; Rodriguez, J. Pd–H from Pd/C and Triethylamine: Implications in Palladium Catalysed Reactions Involving Amines. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (22), 4805–4808. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2007.05.053>.

- (198) Harding, K. E.; May, L. M.; Dick, K. F. Selective Oxidation of Allylic Alcohols with Chromic Acid. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (11), 1664–1665. <https://doi.org/10.1021/jo00899a040>.
- (199) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. The Modern Interpretation of the Wittig Reaction Mechanism. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (16), 6670. <https://doi.org/10.1039/c3cs60105f>.
- (200) Schlosser, M.; Christmann, K. F. Olefinierungen mit Phosphor-Yliden, I. Mechanismus und Stereochemie der Wittig-Reaktion. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708* (1), 1–35. <https://doi.org/10.1002/jlac.19677080102>.
- (201) Saha, S.; Chan, D. S. Z.; Lee, C. Y.; Wong, W.; New, L. S.; Chui, W. K.; Yap, C. W.; Chan, E. C. Y.; Ho, H. K. Pyrrolidinediones Reduce the Toxicity of Thiazolidinediones and Modify Their Anti-Diabetic and Anti-Cancer Properties. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, *697* (1–3), 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.09.021>.
- (202) Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. Chiral Drugs: An Overview. *Chiral Drugs* 16.
- (203) Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **2018**, *68* (6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- (204) Maughan, K. L.; Lutterbie, M. A.; Ham, P. S. Treatment of Breast Cancer. *Breast Cancer* **2010**, *81* (11), 8.
- (205) Yam, C.; Mani, S. A.; Moulder, S. L. Targeting the Molecular Subtypes of Triple Negative Breast Cancer: Understanding the Diversity to Progress the Field. *The Oncologist* **2017**, *22* (9), 1086–1093. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0095>.
- (206) Dupommier, D.; Muller, C.; Comoy, C.; Mazerbourg, S.; Bordessa, A.; Piquard, E.; Pawlak, M.; Piquard, F.; Martin, H.; De Fays, E.; Grandemange, S.; Flament, S.; Boisbrun, M. New Desulfured Troglitazone Derivatives: Improved Synthesis and Biological Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *187*, 111939. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111939>.
- (207) Couladouros, E. A.; Moutsos, V. I.; Lampropoulou, M.; Little, J. L.; Hyatt, J. A. A Short and Convenient Chemical Route to Optically Pure 2-Methyl Chromanmethanols. Total Asymmetric Synthesis of β -, γ -, and δ -Tocotrienols. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 6735–6741. <https://doi.org/10.1021/jo0705418>.
- (208) Loth, F.; Michaelis, A. Ueber die Einwirkung von Thionylchlorid auf einige organische Verbindungen. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27* (2), 2540–2548. <https://doi.org/10.1002/cber.189402702257>.
- (209) Machek, G.; Haas, H. Zur Kenntnis Der Dioxydiphenylsulfone. *J. Für Prakt. Chem.* **1942**, *160* (1–2), 41–64. <https://doi.org/10.1002/prac.19421600105>.
- (210) Gump, W. S.; Vitucci, J. C. 2-Hydroxyphenyl Sulfoxides and 2-Hydroxyphenyl Sulfones. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67* (2), 238–240. <https://doi.org/10.1021/ja01218a029>.

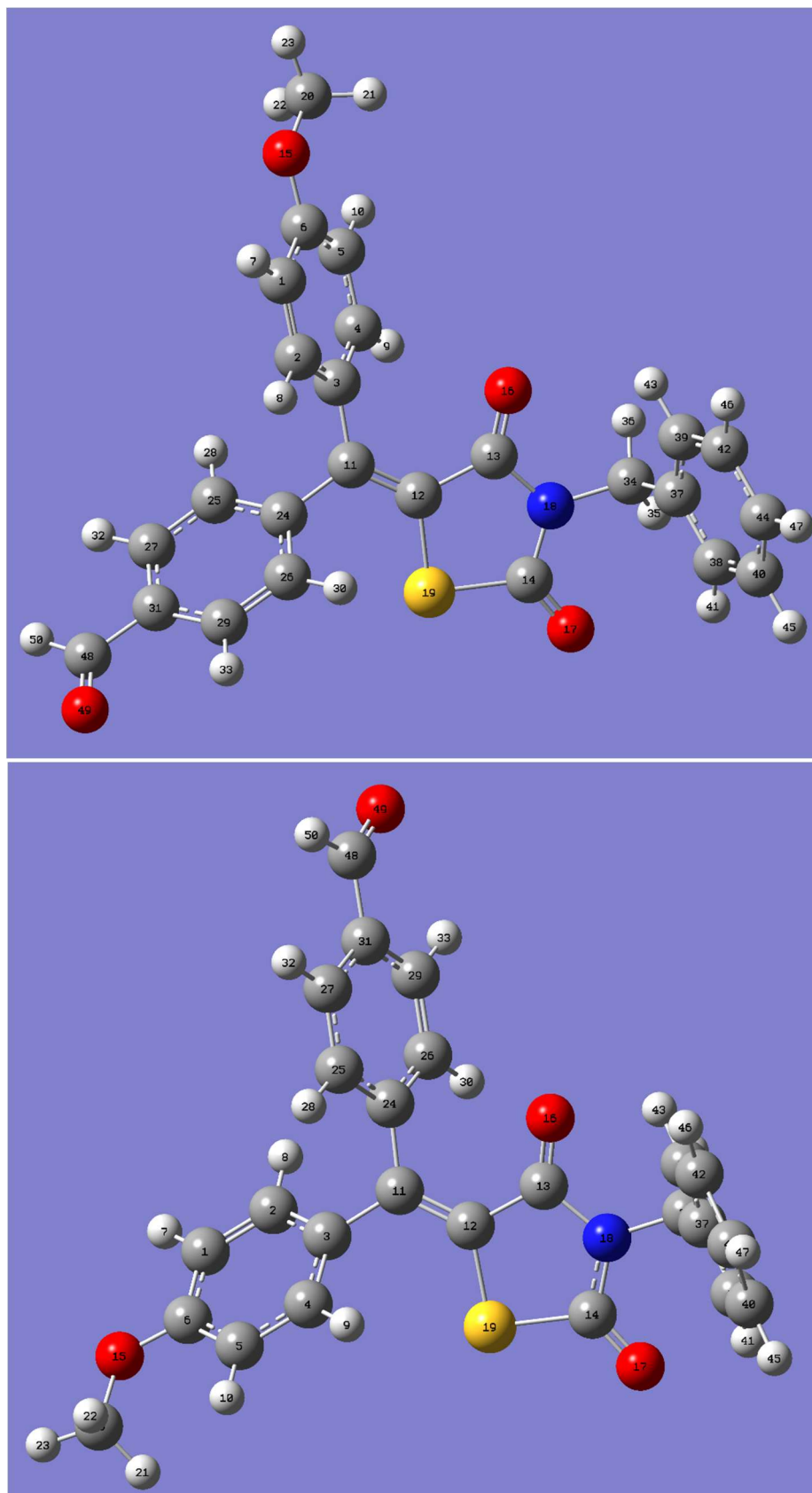
- (211) Hyatt, J. A.; Skelton, C. A Kinetic Resolution Route to the (S)-Chromanmethanol Intermediate for Synthesis of the Natural Tocols. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (4), 523–526. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(97\)00020-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00020-7).
- (212) Shafikov, R. V.; Spivak, A. Yu.; Odinkov, V. N. Enantioselective Transesterification of (\pm)-6-Benzyloxy-2,5,7,8-Tetramethyl-3,4-Dihydro-2H-1-Benzopyran-2-Ylmethanol Catalyzed by the Amano PS Lipase in the Ionic Liquid [Bmim]PF₆. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, *59* (11), 2129–2132. <https://doi.org/10.1007/s11172-010-0367-x>.
- (213) Holstein, P. M.; Holstein, J. J.; Escudero-Adán, E. C.; Baudoin, O.; Echavarren, A. M. Ferrocene Derivatives of Liquid Chiral Molecules Allow Assignment of Absolute Configuration by X-Ray Crystallography. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28* (10), 1321–1329. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.09.002>.
- (214) Salamone, S.; Boisbrun, M.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. From D-Glucuronic Acid to l-Iduronic Acid Derivatives via a Radical Tandem Decarboxylation–Cyclization. *Carbohydr. Res.* **2014**, *386*, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2014.01.006>.
- (215) Burns, J. S.; Manda, G. Metabolic Pathways of the Warburg Effect in Health and Disease: Perspectives of Choice, Chain or Chance. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18* (12), 2755. <https://doi.org/10.3390/ijms18122755>.
- (216) Kim, S.-Y. Cancer Energy Metabolism: Shutting Power off Cancer Factory. *Biomol. Ther.* **2018**, *26* (1), 39–44. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.184>.
- (217) Calvaresi, E. C.; Hergenrother, P. J. Glucose Conjugation for the Specific Targeting and Treatment of Cancer. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (6), 2319. <https://doi.org/10.1039/c3sc22205e>.
- (218) Jana, S.; Iram, S.; Thomas, J.; Hayat, M. Q.; Pannecouque, C.; Dehaen, W. Application of the Triazolization Reaction to Afford Dihydroartemisinin Derivatives with Anti-HIV Activity. *Molecules* **2017**, *22* (2), 303. <https://doi.org/10.3390/molecules22020303>.
- (219) Lee, S. S.; Fyrner, T.; Chen, F.; Álvarez, Z.; Sleep, E.; Chun, D. S.; Weiner, J. A.; Cook, R. W.; Freshman, R. D.; Schallmo, M. S.; Katchko, K. M.; Schneider, A. D.; Smith, J. T.; Yun, C.; Singh, G.; Hashmi, S. Z.; McClendon, M. T.; Yu, Z.; Stock, S. R.; Hsu, W. K.; Hsu, E. L.; Stupp, S. I. Sulfated Glycopeptide Nanostructures for Multipotent Protein Activation. *Nat. Nanotechnol.* **2017**, *12* (8), 821–829. <https://doi.org/10.1038/nnano.2017.109>.
- (220) Cai, Q.; Fei, Y.; An, H.-W.; Zhao, X.-X.; Ma, Y.; Cong, Y.; Hu, L.; Li, L.-L.; Wang, H. Macrophage-Instructed Intracellular *Staphylococcus Aureus* Killing by Targeting Photodynamic Dimers. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10* (11), 9197–9202. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b19056>.
- (221) Yao, W.; Chen, M.; Dou, X.; Jin, H.; Zhang, X.; Zhu, Y.; Sha, M.; Liu, Z.; Meng, X.; Zhang, L.; Zhu, S.; Li, Z. Unravel a Neuroactive SHA Sulfation Pattern with

- Neurogenesis Activity by a Library of Defined Oligosaccharides. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 583–596. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.004>.
- (222) Shamout, F.; Fischer, L.; Snyder, N. L.; Hartmann, L. Recovery, Purification, and Reusability of Building Blocks for Solid Phase Synthesis. *Macromol. Rapid Commun.* **2020**, *41* (2), 1900473. <https://doi.org/10.1002/marc.201900473>.
- (223) Wolfrom, M. L.; Thompson, A. C. Acetylation. In *Reactions of Carbohydrates*; Academic Press, New York - London, 1963; Vol. 2, pp 211–215.
- (224) Wu, Y.; Huo, X.; Zhang, W. Synergistic Pd/Cu Catalysis in Organic Synthesis. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (22), 4895–4916. <https://doi.org/10.1002/chem.201904495>.
- (225) Delor, M.; Dai, J.; Roberts, T. D.; Rogers, J. R.; Hamed, S. M.; Neaton, J. B.; Geissler, P. L.; Francis, M. B.; Ginsberg, N. S. Exploiting Chromophore–Protein Interactions through Linker Engineering To Tune Photoinduced Dynamics in a Biomimetic Light-Harvesting Platform. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (20), 6278–6287. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b13598>.
- (226) Wessig, P.; Freyse, D.; Schuster, D.; Kelling, A. Fluorescent Dyes with Large Stokes Shifts Based on Benzo[1,2-d:4,5-d']Bis([1,3]Dithiole) (“S⁴-DBD Dyes”): Fluorescent Dyes with Large Stokes Shifts Based on Benzo[1,2-d:4,5-d']Bis([1,3]Dithiole) (“S⁴-DBD Dyes”). *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (11), 1732–1744. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000093>.
- (227) Muller, C. Métabolisme Énergétique et Thérapie Anticancéreuse : Caractérisation Des Effets de Dérivés Désoufrés de La Troglitazone Sur Les Cellules d'adénocarcinomes Mammaires. Thèse de doctorat, Université de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, 2020.
- (228) Burri, S. H.; Gondi, V.; Brown, P. D.; Mehta, M. P. The Evolving Role of Tumor Treating Fields in Managing Glioblastoma: Guide for Oncologists. *Am. J. Clin. Oncol.* **2017**, *1*. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000395>.
- (229) Thiazolidinedione Derivatives, Preparation Thereof and Use Thereof in Cancer Treatment. FR2986231 (B1) Abrégé du document correspondant WO2013110796 (A1), July 4, 2014.
- (230) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7512–7515. <https://doi.org/10.1021/jo971176v>.
- (231) The Single Fluorine Substituent. In *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2016; pp 55–132. <https://doi.org/10.1002/9781118831106.ch3>.
- (232) Wang, P.; Zhang, S.; Meng, Q.; Liu, Y.; Shang, L.; Yin, Z. Site-Specific Chemical Modification of Peptide and Protein by Thiazolidinediones. *Org. Lett.* **2015**, *17* (6), 1361–1364. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00005>.

- (233) Gandini, A.; Bartolini, M.; Tedesco, D.; Martinez-Gonzalez, L.; Roca, C.; Campillo, N. E.; Zaldivar-Diez, J.; Perez, C.; Zuccheri, G.; Miti, A.; Feoli, A.; Castellano, S.; Petralla, S.; Monti, B.; Rossi, M.; Moda, F.; Legname, G.; Martinez, A.; Bolognesi, M. L. Tau-Centric Multitarget Approach for Alzheimer's Disease: Development of First-in-Class Dual Glycogen Synthase Kinase 3 β and Tau-Aggregation Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (17), 7640–7656. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00610>.
- (234) Shah, S.; Singh, B. Urea/Thiourea Catalyzed, Solvent-Free Synthesis of 5-Arylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones and 5-Arylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (17), 5388–5391. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.049>.
- (235) Yang, D.-H.; Chen, Z.-C.; Chen, S.-Y.; Zheng, Q.-G. Organic Reactions in Ionic Liquids; Ionic Liquid-Accelerated Three-Component Reaction: A Rapid One-Pot Synthesis of 3-Alkyl-5-[(Z)-Arylmethylidene]-1,3-thiazolidine-2,4-diones. *Synthesis* **2003**, No. 12, 1891–1894. <https://doi.org/10.1055/s-2003-40980>.
- (236) Kim, H.; Cho, S. J.; Yoo, M.; Kang, S. K.; Kim, K. R.; Lee, H. H.; Song, J. S.; Rhee, S. D.; Jung, W. H.; Ahn, J. H.; Jung, J.-K.; Jung, K.-Y. Synthesis and Biological Evaluation of Thiazole Derivatives as GPR119 Agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (23), 5213–5220. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.046>.
- (237) Mariano, M.; Hartmann, R. W.; Engel, M. Systematic Diversification of Benzylidene Heterocycles Yields Novel Inhibitor Scaffolds Selective for Dyrk1A, Clk1 and CK2. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.017>.
- (238) Batesky, D. C.; Goldfogel, M. J.; Weix, D. J. Removal of Triphenylphosphine Oxide by Precipitation with Zinc Chloride in Polar Solvents. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (19), 9931–9936. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00459>.
- (239) Lercher, L.; McGouran, J. F.; Kessler, B. M.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. DNA Modification under Mild Conditions by Suzuki–Miyaura Cross-Coupling for the Generation of Functional Probes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (40), 10553–10558. <https://doi.org/10.1002/anie.201304038>.
- (240) Bischoff, M.; Sippel, C.; Bracher, A.; Hausch, F. Stereoselective Construction of the 5-Hydroxy Diazabicyclo[4.3.1]Decane-2-one Scaffold, a Privileged Motif for FK506-Binding Proteins. *Org. Lett.* **2014**, *16* (20), 5254–5257. <https://doi.org/10.1021/ol5023195>.
- (241) Huang, C.; Liang, T.; Harada, S.; Lee, E.; Ritter, T. Silver-Mediated Trifluoromethoxylation of Aryl Stannanes and Arylboronic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (34), 13308–13310. <https://doi.org/10.1021/ja204861a>.
- (242) Akram, M. O.; Shinde, P. S.; Chintawar, C. C.; Patil, N. T. Gold(I)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryldiazonium Salts with Organostannanes. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (16), 2865–2869. <https://doi.org/10.1039/C8OB00630J>.

- (243) Heckenbichler, K.; Schweiger, A.; Brandner, L. A.; Binter, A.; Toplak, M.; Macheroux, P.; Gruber, K.; Breinbauer, R. Asymmetric Reductive Carbocyclization Using Engineered Ene Reductases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (24), 7240–7244. <https://doi.org/10.1002/anie.201802962>.
- (244) Werkhoven, T. M.; Nispen, R. van; Lugtenburg, J. Specific Isotope Enrichment of Methyl Methacrylate. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999* (11), 2909–2914. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199911\)1999:11<2909::AID-EJOC2909>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199911)1999:11<2909::AID-EJOC2909>3.0.CO;2-5).
- (245) Bestmann, H. J.; Schmidt, M. Synthese von Nitrilen Über Das Ylidanion von Natriumcyantriphenylphosphoranylidenmethanid. *Angew. Chem.* **1987**, *99* (1), 64–65. <https://doi.org/10.1002/ange.19870990112>.
- (246) Lee, S.; Ullah, S.; Park, C.; Won Lee, H.; Kang, D.; Yang, J.; Akter, J.; Park, Y.; Chun, P.; Moon, H. R. Inhibitory Effects of N-(Acryloyl)Benzamide Derivatives on Tyrosinase and Melanogenesis. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27* (17), 3929–3937. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.034>.
- (247) Tello-Aburto, R.; Harned, A. M. Palladium-Catalyzed Reactions of Cyclohexadienones: Regioselective Cyclizations Triggered by Alkyne Acetoxylation. *Org. Lett.* **2009**, *11* (17), 3998–4000. <https://doi.org/10.1021/o1901642w>.
- (248) Wall, A.; Nicholls, K.; Caspersen, M. B.; Skrivergaard, S.; Howard, K. A.; Karu, K.; Chudasama, V.; Baker, J. R. Optimised Approach to Albumin–Drug Conjugates Using Monobromomaleimide-C-2 Linkers. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (34), 7870–7873. <https://doi.org/10.1039/C9OB00721K>.

Annexes

Données théoriques pour le composé **19**.^s

^s Dans toute cette section, l'isomère *E* de chaque composé est représenté avant son isomère *Z*.

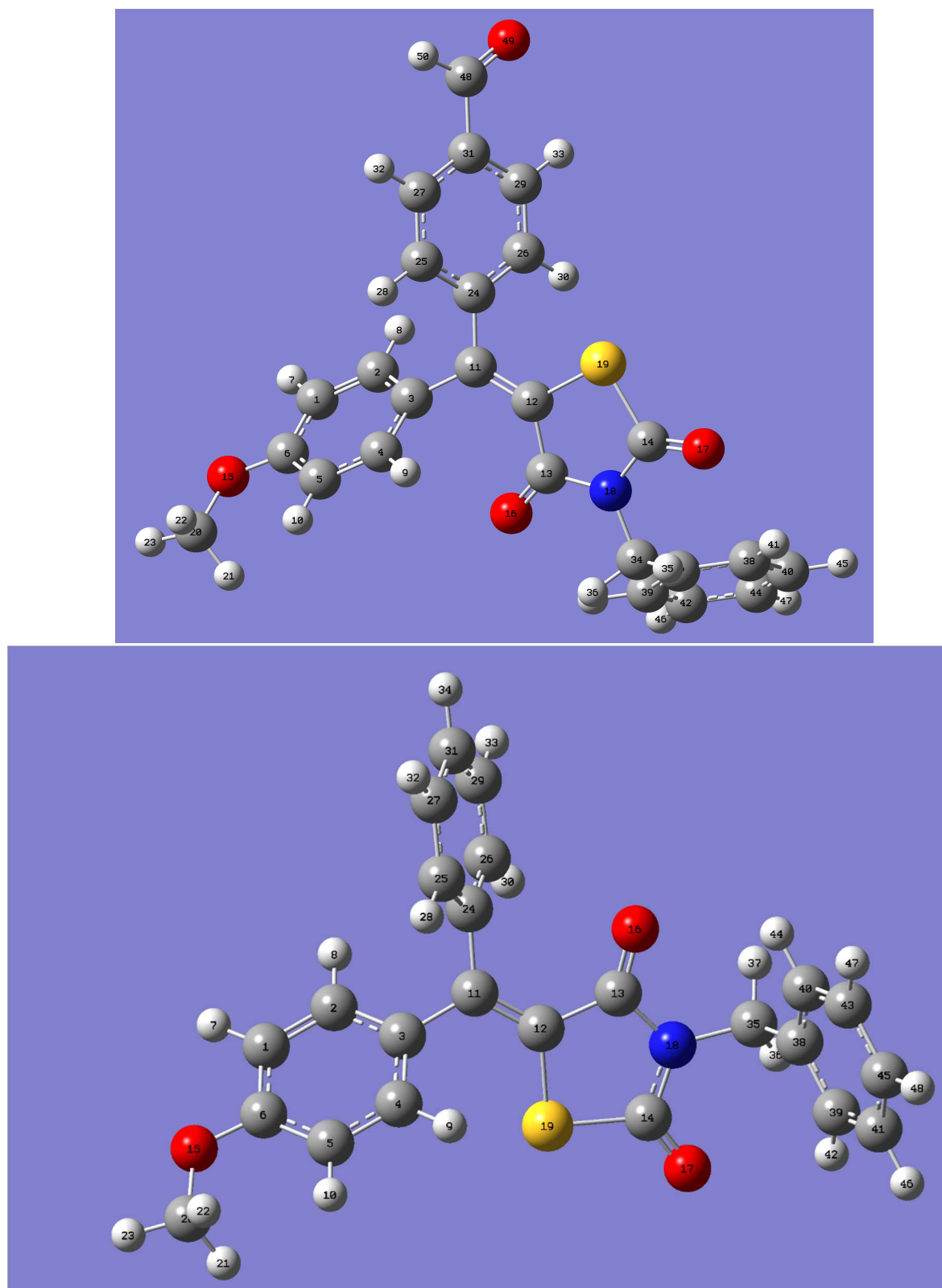
numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(E)-19	(Z)-19	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1,5	C	110,90	112,19	114,45	113,69
2,4	C	132,47	130,85	130,96	131,67
3	C	130,15	132,18	131,14	131,14
6	C	160,37	160,56	161,18	160,94
11	C	153,86	153,10	149,44	150,25
12	C	123,94	123,30	121,19	121,86
13	C	161,99	162,31	164,00	163,72
14	C	167,54	168,32	167,89	167,40
20	C	52,97	53,00	55,54	55,40
24	C	148,75	148,38	145,78	147,21
25,26	C	130,27	129,54	130,11	129,97
27,29	C	129,53	129,38	128,79	129,15
31	C	134,87	134,32	136,29	136,89
34	C	45,38	45,34	45,04	45,15
37	C	133,53	133,79	135,39	135,39
38,39	C	130,65	130,69	130,11	130,11
40,42	C	126,34	126,31	129,11	129,11
44	C	127,85	127,92	128,29	128,29
48	C	191,03	190,87	191,76	191,36

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

$x \backslash y$	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(E)-19	$y = 0,9888x + 1,6820$ $R^2 = 0,9965$	$y = 0,9888x + 1,7948$ $R^2 = 0,9976$
(Z)-19	$y = 0,9897x + 1,5652$ $R^2 = 0,9975$	$y = 0,9895x + 1,7050$ $R^2 = 0,9982$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1,5	C	1,29	0,76	1,70
2,4	C	-1,62	-0,71	2,28
3	C	2,03	0,00	N.D. ^e
6	C	0,19	0,24	0,79
11	C	-0,76	-0,81	0,94
12	C	-0,64	-0,67	0,96
13	C	0,32	0,28	1,14
14	C	0,78	0,49	1,59
20	C	0,00	0,14	0,00
24	C	-0,37	-1,43	0,26
25,26	C	-0,73	0,14	-5,21
27,29	C	-0,15	-0,36	0,42
31	C	-0,55	-0,6	0,92
34	C	0,00	-0,11	0,00
37	C	0,26	0,00	N.D. ^e
38,39	C	0,00	0,00	N.D. ^e
40,42	C	0,00	0,00	N.D. ^e
44	C	0,00	0,00	N.D. ^e
48	C	-0,16	0,40	-0,40

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **22**.^s

numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(E)-22	(Z)-22	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1,5	C	110,90	111,88	114,20	113,49
2,4	C	132,42	130,88	131,14	131,75
3	C	129,57	133,20	133,30	131,01
6	C	160,60	160,47	160,97	160,74
11	C	156,04	154,90	151,77	152,20
12	C	123,35	121,69	119,93	120,47
13	C	162,21	162,40	164,05	164,05
14	C	167,96	168,41	168,35	168,24
20	C	52,91	52,94	55,52	55,38
24	C	141,82	141,21	139,50	141,64
25,26	C	129,68	129,38	129,18	129,15
27,29	C	126,98	126,68	128,74	128,76
31	C	129,36	128,08	N.D.	N.D.
35	C	44,96	44,96	44,92	44,97
38	C	137,32	135,93	135,67	133,30
39,40	C	129,25	129,93	129,11	129,35
41,43	C	128,61	127,16	128,22	128,85
45	C	126,72	127,57	128,16	128,19

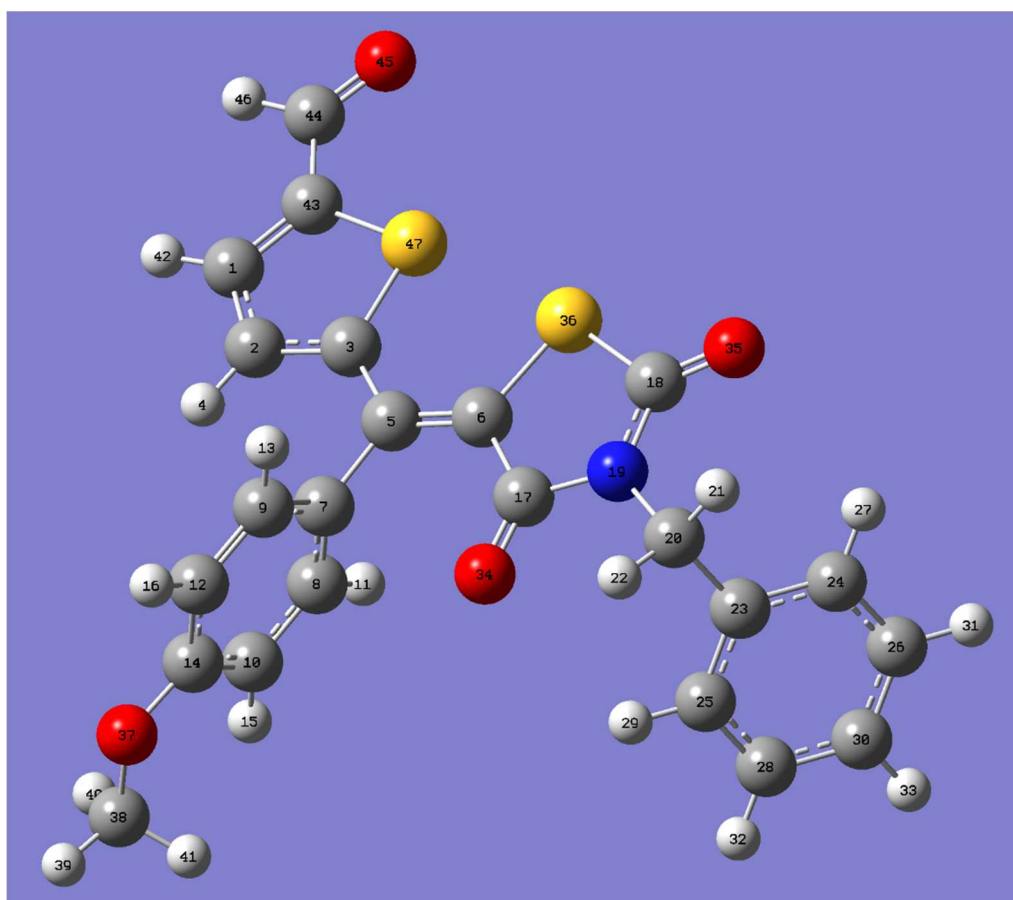
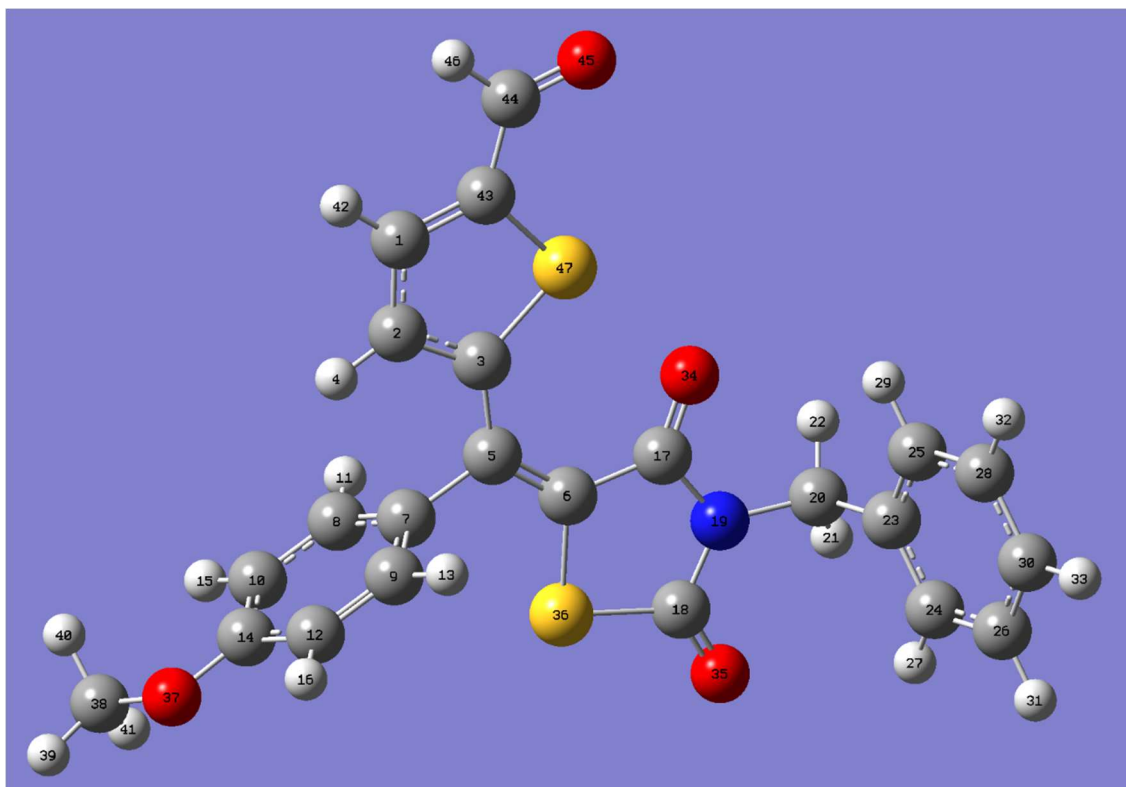
^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

$x \backslash y$	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(E)-22	$y = 0,9824x + 2,3253$ $R^2 = 0,9956$	$y = 0,9836x + 2,0957$ $R^2 = 0,9966$
(Z)-22	$y = 0,9855x + 2,0238$ $R^2 = 0,9981$	$y = 0,9862x + 1,8671$ $R^2 = 0,9978$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1,5	C	0,98	0,76	1,38
2,4	C	-1,54	-0,71	2,53
3	C	3,63	0,00	1,59
6	C	0,00	0,24	0,00
11	C	-1,14	-0,81	2,65
12	C	-1,66	-0,67	3,07
13	C	0,19	0,28	N.D. ^e
14	C	0,45	0,49	N.D. ^e
20	C	0,00	0,14	N.D. ^e
24	C	-0,61	-1,43	0,29
25,26	C	-0,30	0,14	N.D. ^e
27,29	C	-0,295	-0,36	N.D. ^e
31	C	-1,28	-0,6	N.D. ^e
35	C	0,00	-0,11	N.D. ^e
38	C	-1,39	0,00	-0,59
39,40	C	0,68	0,00	-2,83
41,43	C	-1,44	0,00	2,29
45	C	0,85	0,00	N.D. ^e

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **24**.^s



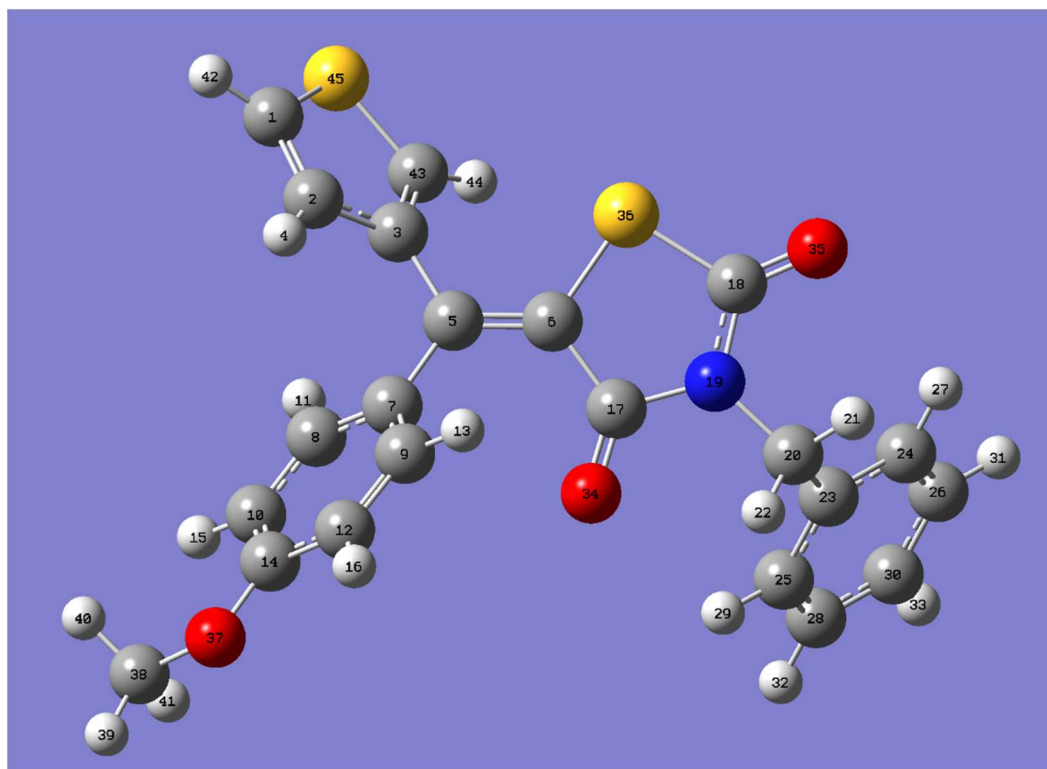
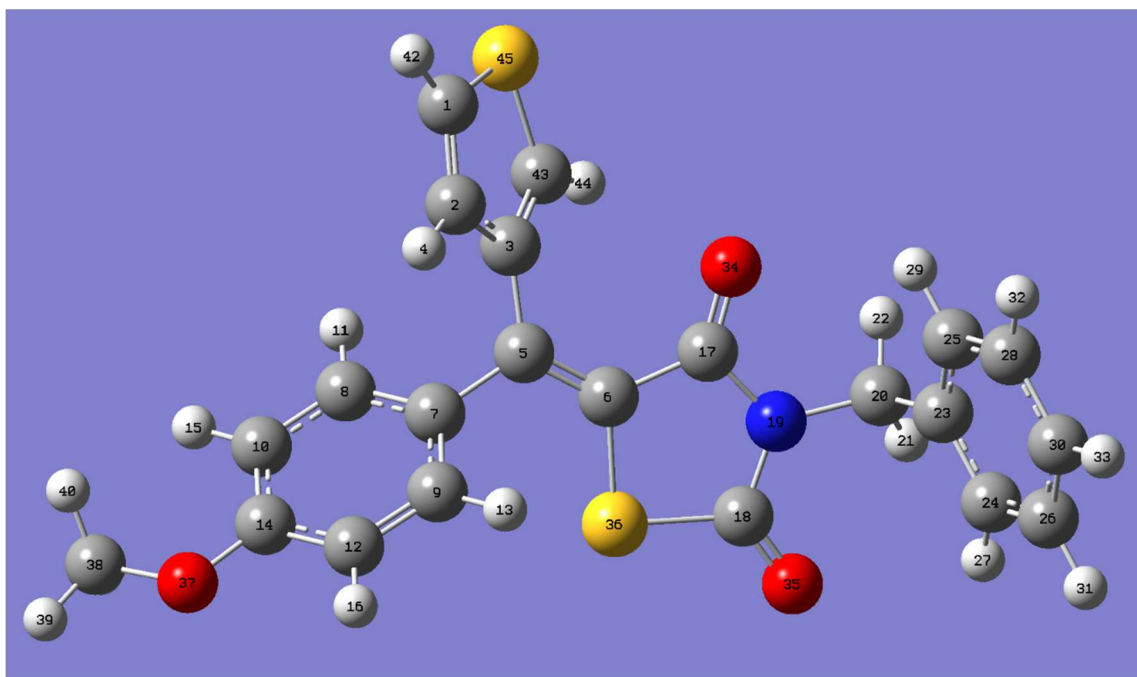
numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(E)-24	(Z)-24	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1	C	134,38	135,52	132,58	132,41
2	C	136,05	134,96	135,23	135,52
3	C	151,73	155,53	149,29	152,61
5	C	144,49	143,21	141,50	141,86
6	C	130,00	125,65	124,18	121,40
7	C	133,17	130,21	132,68	130,40
8,9	C	128,94	128,61	130,53	130,71
10,12	C	112,86	112,41	114,60	114,07
14	C	159,43	158,88	161,23	160,66
17	C	162,30	162,70	163,56	163,81
18	C	166,50	165,34	166,59	167,19
20	C	45,06	45,28	45,20	45,32
23	C	135,40	136,62	135,3	135,25
24,25	C	130,11	129,33	129,19	129,10
26,28	C	127,36	127,69	128,88	128,81
30	C	127,41	127,16	129,39	128,35
38	C	52,87	52,68	55,58	55,41
43	C	149,47	150,08	149,29	152,61
44	C	183,43	181,72	183,16	182,91

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

x \ y	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(E)-24	$y = 0,9861x + 1,6829$ $R^2 = 0,9964$	$y = 0,9933x + 0,7514$ $R^2 = 0,9941$
(Z)-24	$y = 0,9866x + 1,9912$ $R^2 = 0,9955$	$y = 0,9955x + 0,8474$ $R^2 = 0,9965$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1	C	-1,14	0,17	-6,71
2	C	1,09	-0,29	-3,76
3	C	-3,8	-3,32	1,14
5	C	1,28	-0,36	-3,56
6	C	4,35	2,78	1,56
7	C	2,96	2,28	1,30
8,9	C	0,33	-0,18	-1,83
10,12	C	0,45	0,53	0,85
14	C	0,55	0,57	0,96
17	C	-0,4	-0,25	1,60
18	C	1,16	-0,60	-1,93
20	C	-0,22	-0,12	1,83
23	C	-1,22	0,00	-24,40
24,25	C	0,78	0,00	8,67
26,28	C	-0,33	0,00	-4,71
30	C	0,25	1,04	0,24
38	C	0,19	0,17	1,12
43	C	-0,61	-3,32	0,18
44	C	1,71	0,25	6,84

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **25**.^s

numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(E)-25	(Z)-25	<i>Isomère majoritaire</i>	<i>Isomère minoritaire</i>
1	C	125,80	128,59	124,48	126,46
2	C	129,07	129,35	129,74	129,67
3	C	137,43	142,99	139,23	142,33
5	C	148,39	148,07	145,92	146,05
6	C	123,67	122,58	120,12	118,92
7	C	133,20	130,76	133,72	131,27
8,9	C	130,56	131,62	130,97	131,18
10,12	C	111,89	110,82	114,20	113,60
14	C	160,23	160,38	160,93	160,55
17	C	162,41	162,03	163,95	164,18
18	C	167,81	168,03	168,22	168,03
20	C	44,94	44,93	44,94	44,96
23	C	134,85	135,24	135,69	135,65
24	C	130,51	130,72	129,10	129,11
26	C	126,53	126,97	128,76	128,75
30	C	127,78	127,21	128,19	128,17
38	C	52,96	52,72	55,53	55,38
43	C	135,61	132,47	128,58	126,45

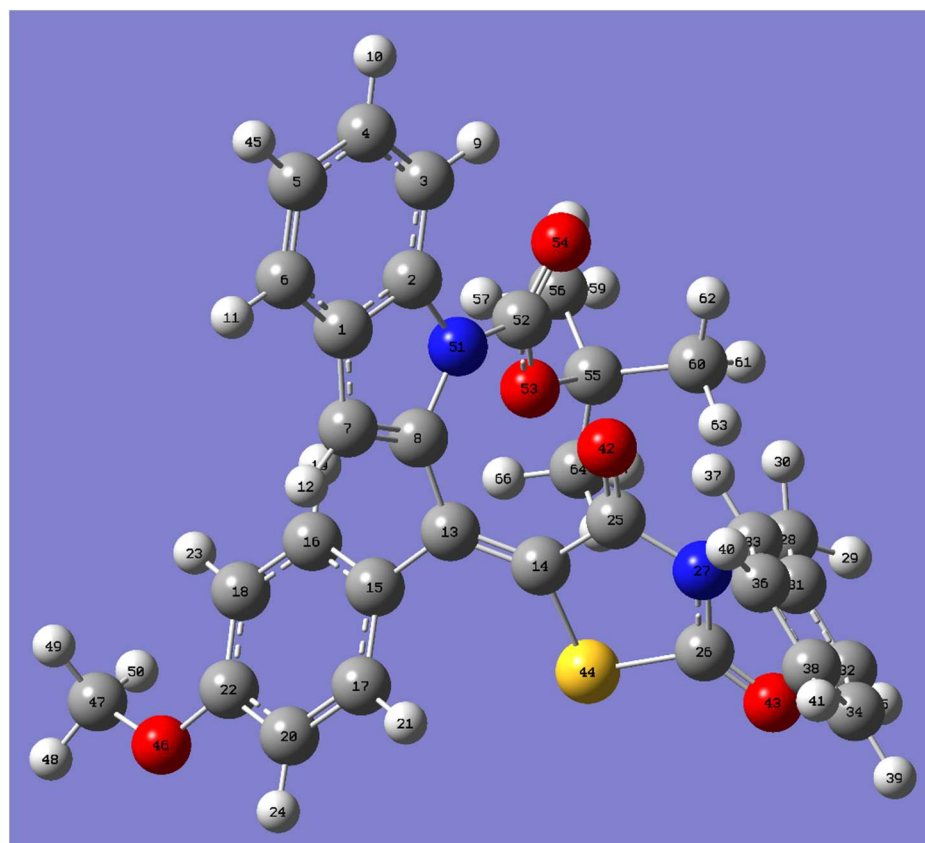
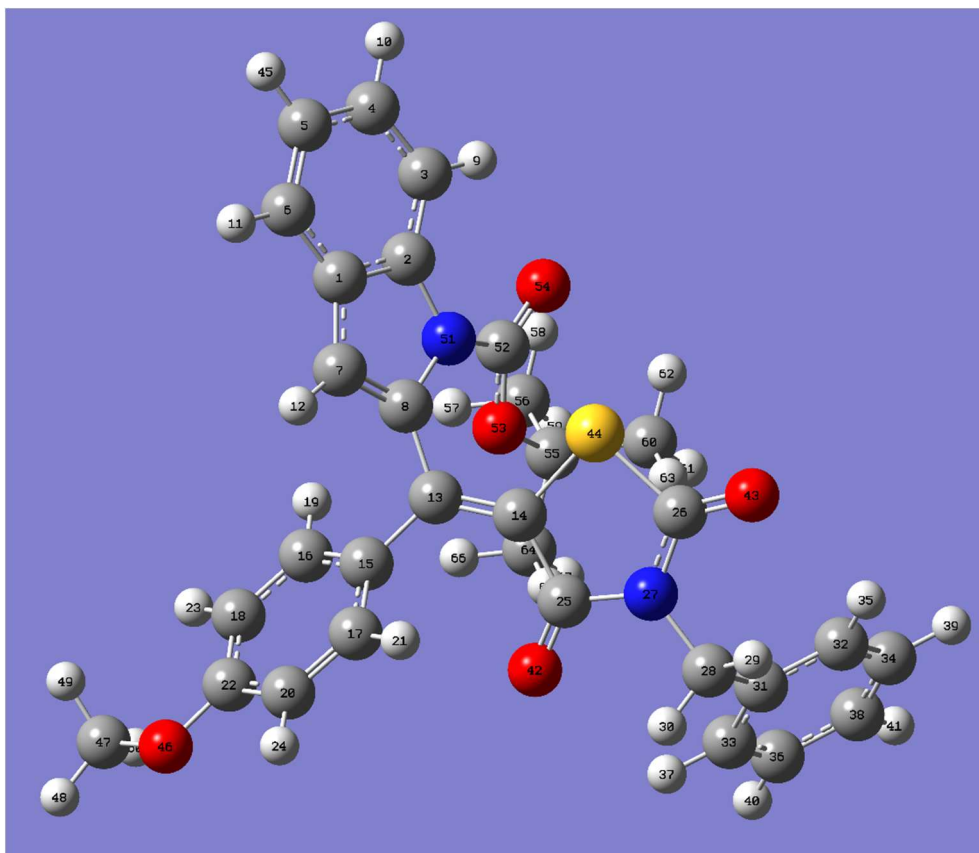
^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(E)-25	$y = 0,9881x + 1,4318$ $R^2 = 0,9944$	$y = 0,9887x + 1,2748$ $R^2 = 0,9907$
(Z)-25	$y = 0,9836x + 1,9099$ $R^2 = 0,9946$	$y = 0,9863x + 1,4795$ $R^2 = 0,9952$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1	C	-2,79	-1,98	1,41
2	C	-0,28	0,00	N.D. ^e
3	C	-5,56	-3,10	1,79
5	C	0,32	0,00	N.D. ^e
6	C	1,09	1,20	0,91
7	C	2,44	2,45	1,00
8	C	-1,06	-0,21	5,05
10	C	1,07	0,60	1,78
14	C	-0,15	0,38	-0,39
17	C	0,38	-0,23	-1,65
18	C	-0,22	0,19	-1,16
20	C	0,00	0,00	N.D. ^e
23	C	-0,39	0,00	N.D. ^e
24	C	-0,21	0,00	N.D. ^e
26	C	-0,44	0,00	N.D. ^e
30	C	0,57	0,00	N.D. ^e
38	C	0,24	0,00	N.D. ^e
43	C	3,14	2,13	1,47

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **26**.^s

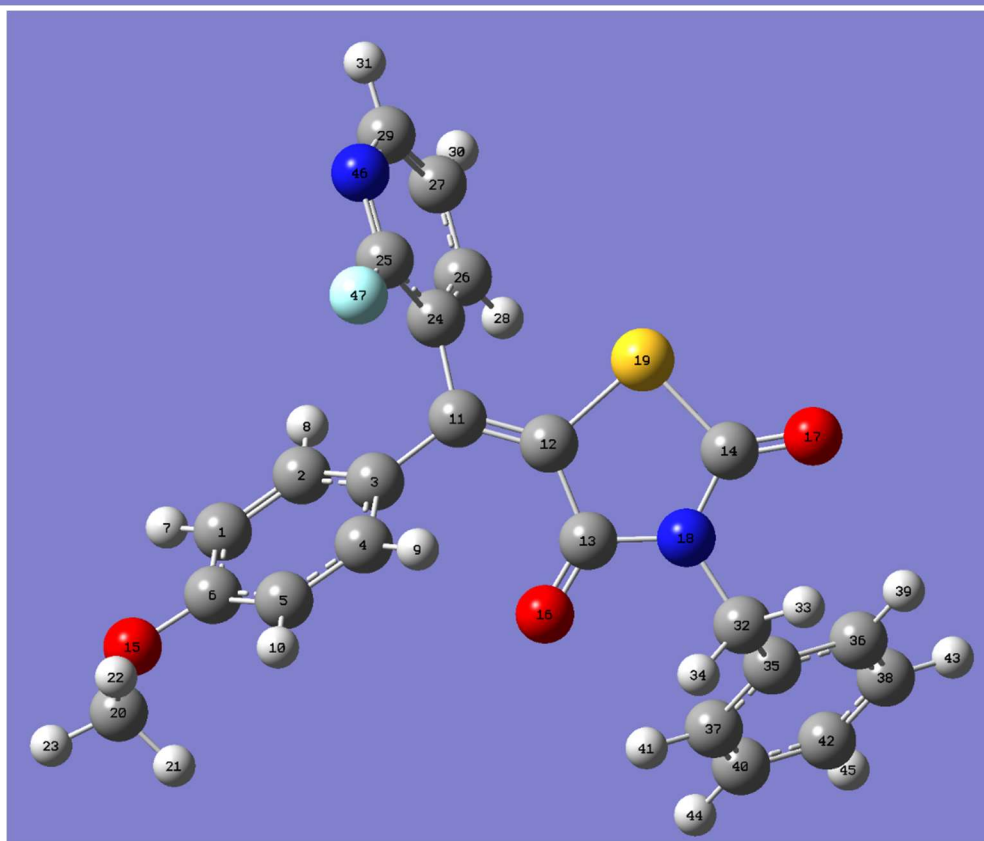
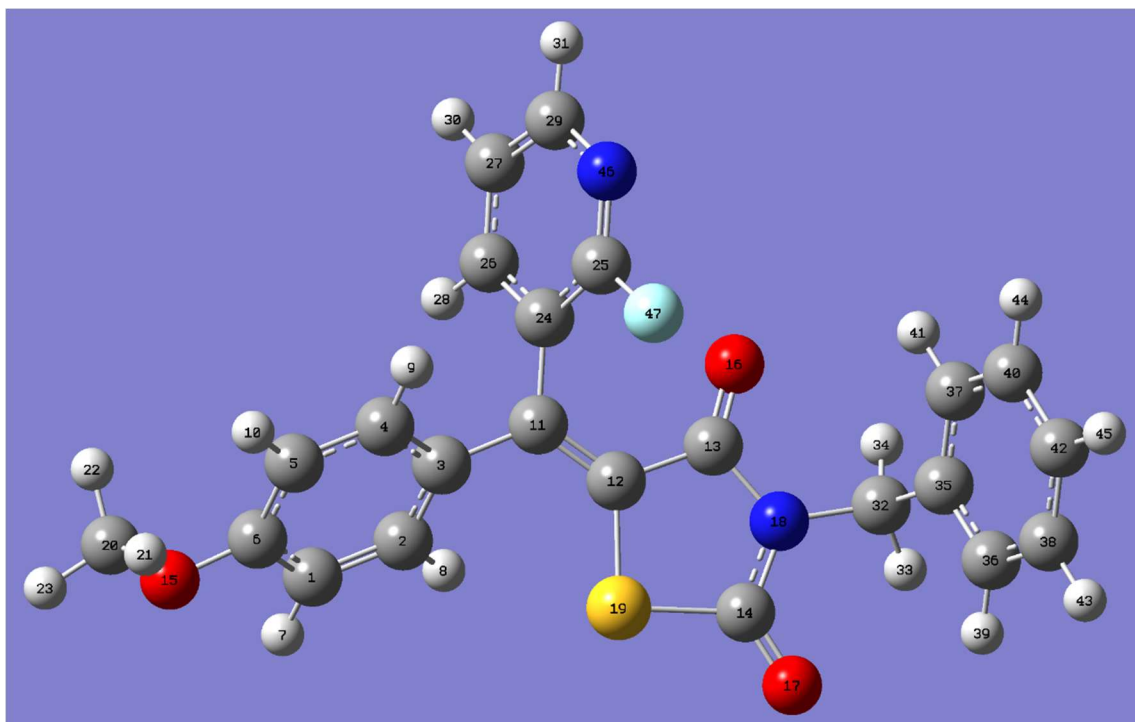


numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(E)-26	(Z)-26	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1	C	128,06	127,27	128,30	128,35
2	C	137,73	138,40	135,45	135,60
3	C	114,62	114,78	125,09	126,07
4	C	124,67	126,12	123,00	123,43
5	C	121,96	122,9	121,11	121,68
6	C	119,84	119,81	115,73	115,27
7	C	114,00	118,97	111,37	113,97
8	C	138,69	139,34	136,80	138,10
13	C	144,08	146,45	141,51	144,31
14	C	123,05	123,00	120,79	120,79
15	C	131,45	129,72	131,18	129,03
16,17	C	131,65	133,77	130,93	132,21
18,20	C	111,96	110,72	114,09	112,89
22	C	160,74	161,07	160,69	160,69
25	C	161,43	162,15	163,77	163,56
26	C	168,24	167,88	168,04	167,77
28	C	45,01	45,15	44,88	44,92
31	C	134,98	135,48	135,45	135,60
32,33	C	130,37	130,09	129,01	129,10
34,36	C	126,73	127,01	128,67	128,67
38	C	127,47	127,61	128,12	128,12
47	C	52,96	53,05	55,44	55,33
52	C	149,41	149,20	149,44	148,88
55	C	85,70	86,42	83,8	84,75

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

$x \backslash y$	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(E)-26	$y = 0,9855x + 1,7525$ $R^2 = 0,9935$	$y = 0,9863x + 1,8983$ $R^2 = 0,9934$
(Z)-26	$y = 0,9801x + 1,9579$ $R^2 = 0,9904$	$y = 0,9820x + 1,9888$ $R^2 = 0,9922$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1	C	0,79	0,00	N.D. ^e
2	C	-0,67	-0,15	4,47
3	C	-0,16	-0,98	0,16
4	C	-1,45	-0,43	3,37
5	C	-0,94	-0,57	1,65
6	C	0,00	0,46	0,00
7	C	-4,97	-2,60	1,91
8	C	-0,65	-1,30	0,50
13	C	-2,37	-2,80	0,85
14	C	0,00	0,00	N.D. ^e
15	C	1,73	2,15	0,80
16,17	C	-2,12	-1,28	1,66
18,20	C	1,24	1,20	1,03
22	C	-0,33	0,00	N.D. ^e
25	C	-0,72	0,21	-3,43
26	C	0,36	0,27	1,33
28	C	0,00	0,00	N.D. ^e
31	C	-0,50	-0,15	3,33
32,33	C	0,28	0,00	N.D. ^e
34,36	C	-0,28	0,00	N.D. ^e
38	C	0,00	0,00	N.D. ^e
47	C	0,00	0,00	N.D. ^e
52	C	0,21	0,56	0,38
55	C	-0,72	-0,95	0,76
56,60,64	C	0,45	0,00	N.D. ^e

Données théoriques pour le composé **27**.^s

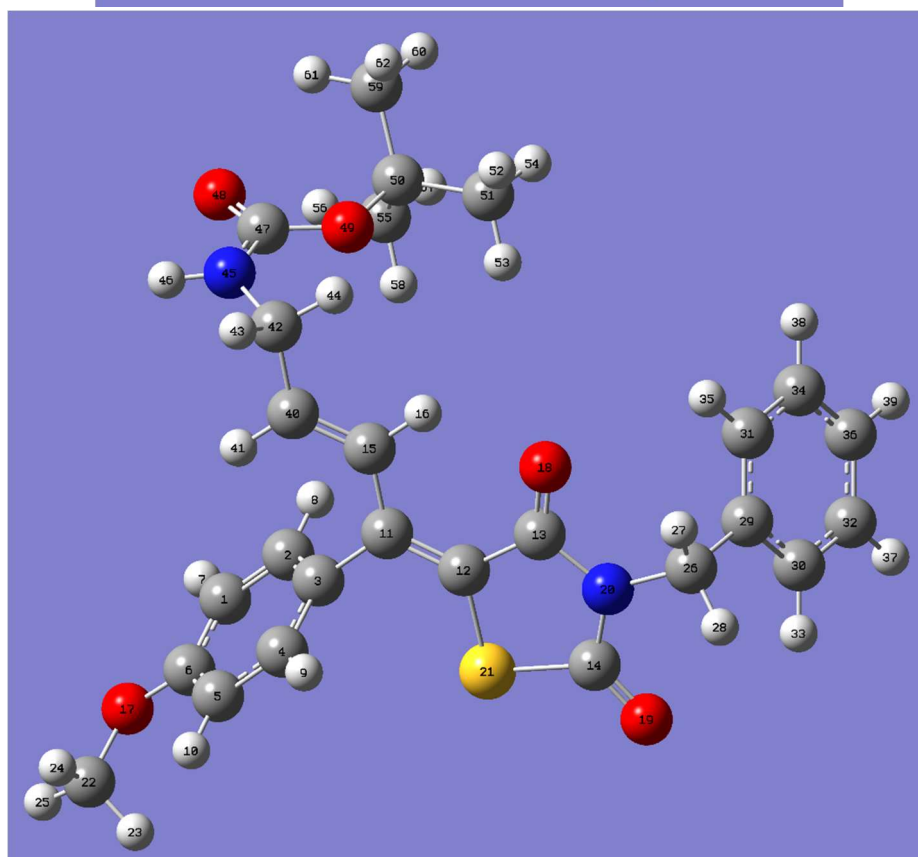
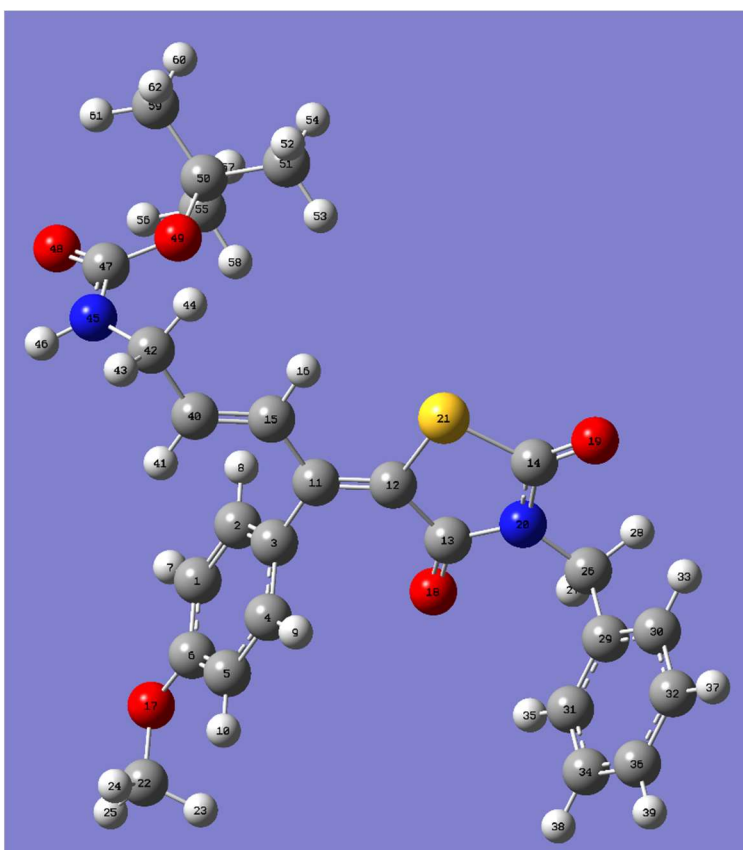
numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(E)-27	(Z)-27	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1,5	C	112,45	110,86	114,61	113,69
2,4	C	131,12	131,97	130,68	131,23
3	C	131,38	126,77	131,28	N.D. ^c
6	C	160,45	160,70	161,22	N.D. ^c
11	C	143,78	148,75	140,88	N.D. ^c
12	C	125,94	125,92	122,40	N.D. ^c
13	C	162,62	161,86	164,02	N.D. ^c
14	C	167,84	166,53	167,71	N.D. ^c
20	C	53,00	53,00	55,58	55,43
24	C	125,97	124,03	122,97	N.D. ^c
25	C	160,14	160,10	160,16	N.D. ^c
26	C	141,57	141,65	141,37	141,22
27	C	120,23	119,97	122,40	121,83
29	C	147,26	148,71	147,95	149,27
32	C	45,01	45,30	45,11	45,32
35	C	136,14	135,50	135,31	N.D. ^c
36	C	129,93	130,04	129,00	128,35
37	C	129,11	130,58	129,00	128,35
38	C	127,59	127,43	128,83	128,83
40	C	127,73	127,67	128,83	128,83
42	C	127,07	127,37	128,31	129,20

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃, ^c : non-déterminé.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(E)-27	$y = 0,9882x + 1,5780$ $R^2 = 0,9971$	$y = 0,9916x + 1,7687$ $R^2 = 0,9986$
(Z)-27	$y = 0,9830x + 2,3282$ $R^2 = 0,9927$	$y = 0,9853x + 2,2931$ $R^2 = 0,9977$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1,5	C	1,59	0,92	1,73
2,4	C	-0,85	-0,55	1,55
3	C	4,61	N.D.	0,04
6	C	-0,25	N.D. ^e	N.D. ^e
11	C	-4,97	N.D. ^e	-0,04
12	C	0,00	N.D. ^e	N.D. ^e
13	C	0,76	N.D. ^e	N.D. ^e
14	C	1,31	N.D. ^e	N.D. ^e
20	C	0,00	0,15	N.D. ^e
24	C	1,94	N.D. ^e	0,02
25	C	0,00	N.D. ^e	N.D. ^e
26	C	0,00	0,15	N.D. ^e
27	C	0,26	0,57	0,46
29	C	-1,45	-1,32	1,10
32	C	-0,29	-0,21	1,38
35	C	0,64	N.D. ^e	N.D. ^e
36	C	-0,11	0,65	-0,17
37	C	-1,47	0,65	-2,26
38	C	0,16	0,00	N.D. ^e
40	C	0,00	0,00	N.D. ^e
42	C	-0,30	-0,89	0,34

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **28**.^s

numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
		(E)-28	(Z)-28	Isomère obtenu
1,5	C	111,34	111,97	114,41
2,4	C	130,28	129,59	130,1
3	C	127,14	128,78	130,025
6	C	159,24	159,62	160,41
11	C	149,04	152,56	149,04
12	C	123,32	125,26	121,73
13	C	162,14	163	164,56
14	C	166,57	167,71	167,93
15	C	132,4	129,27	128,73
22	C	52,73	52,82	55,48
26	C	44,77	44,99	44,84
29	C	137,3	135,57	135,64
30,31	C	129,755	129,925	129,04
32,34	C	127,78	127,255	128,82
36	C	127,37	127,28	128,24
40	C	147	144,91	140,32
42	C	44,65	44,59	42,65
47	C	153,52	153,67	155,73
50	C	81,58	80,95	79,89
51,55,59	C	25,75	25,76	28,51

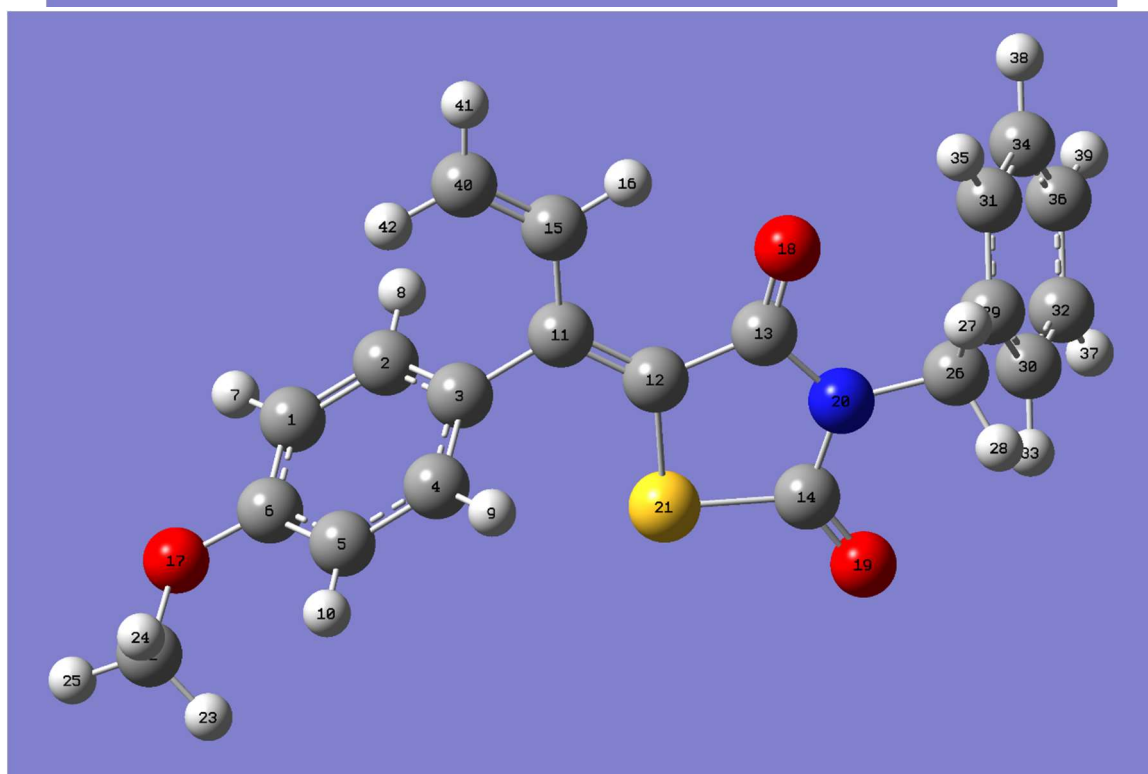
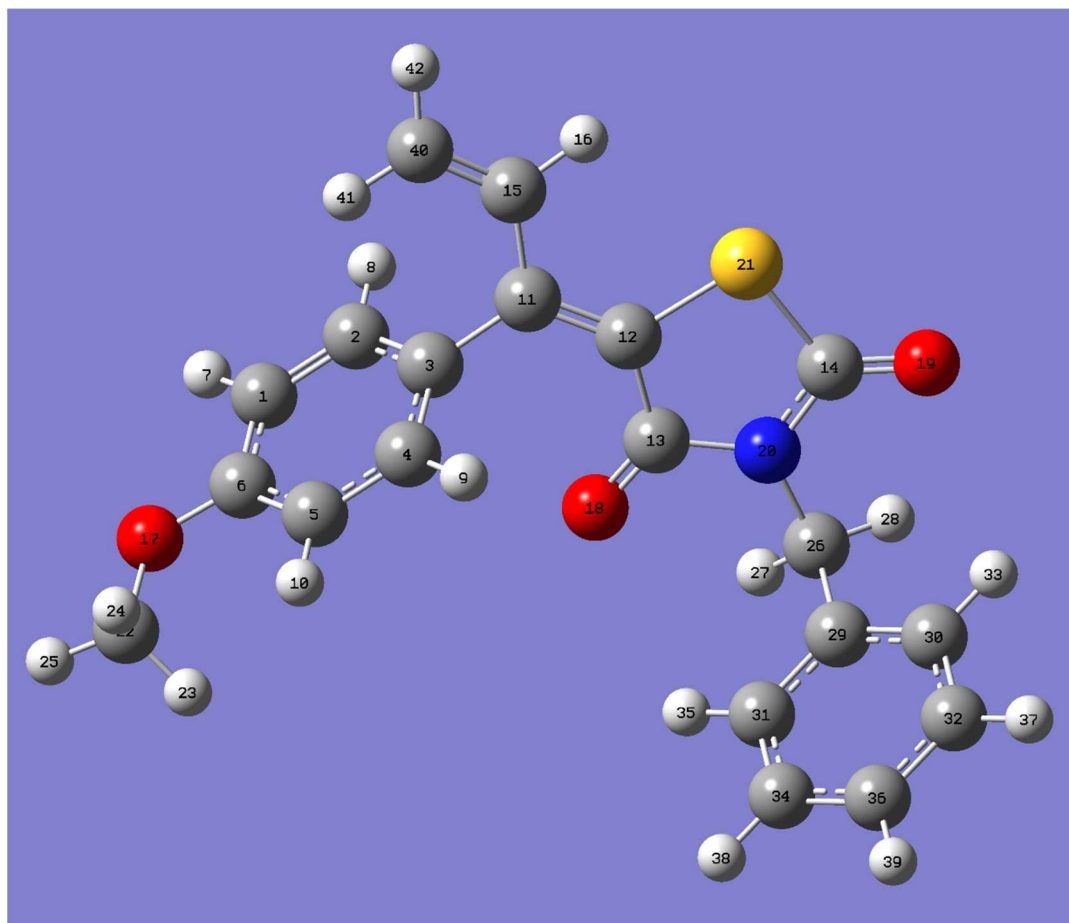
^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

$x \backslash y$	Isomère obtenu
(E)-27	$y = 0,9943x + 0,7914$ $R^2 = 0,9966$
(Z)-27	$y = 0,9914x + 1,0368$ $R^2 = 0,9976$

numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
		(E)-28	(Z)-28	Isomère obtenu
7,10	H	6,73	6,71	6,94
8,9	H	6,88	6,89	7,12
16	H	6,15	8,13	8,09
23,24,25	H	3,65	3,53	3,84
27,28	H	4,46	4,63	4,84
33	H	7,41	7,44	N.D.
35	H	7,30	7,53	N.D.
37	H	7,14	7,18	N.D.
38	H	7,14	7,19	N.D.
39	H	7,22	7,17	N.D.
41	H	5,46	5,40	5,68
43,44	H	3,49	3,58	3,89
46	H	3,83	3,78	4,66
<i>t</i> Bu	H	1,34	1,31	1,44

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹H réalisé à 400 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-28	$y = 1,0859x + 0,1002$ $R^2 = 0,9252$
(Z)-28	$y = 0,9603x + 0,4760$ $R^2 = 0,9868$

Données théoriques pour le composé **30**.^s

numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
		(E)-30	(Z)-30	Isomère obtenu
1,5	C	111,34	111,97	114,41
2,4	C	130,28	129,59	130,1
3	C	127,14	128,78	130,02
6	C	159,24	159,62	160,41
11	C	149,04	152,56	149,04
12	C	123,32	125,26	121,73
13	C	162,14	163,00	164,56
14	C	166,57	167,71	167,93
15	C	132,40	129,27	128,73
22	C	52,73	52,82	55,48
26	C	44,77	44,99	44,84
29	C	137,3	135,57	135,64
30,31	C	129,75	129,92	129,04
32,34	C	127,78	127,255	128,82
36	C	127,37	127,28	128,24
40	C	147,00	144,91	140,32
42	C	44,65	44,59	42,65
47	C	153,52	153,67	155,73
50	C	81,58	80,95	79,89
51,55,59	C	25,75	25,76	28,51

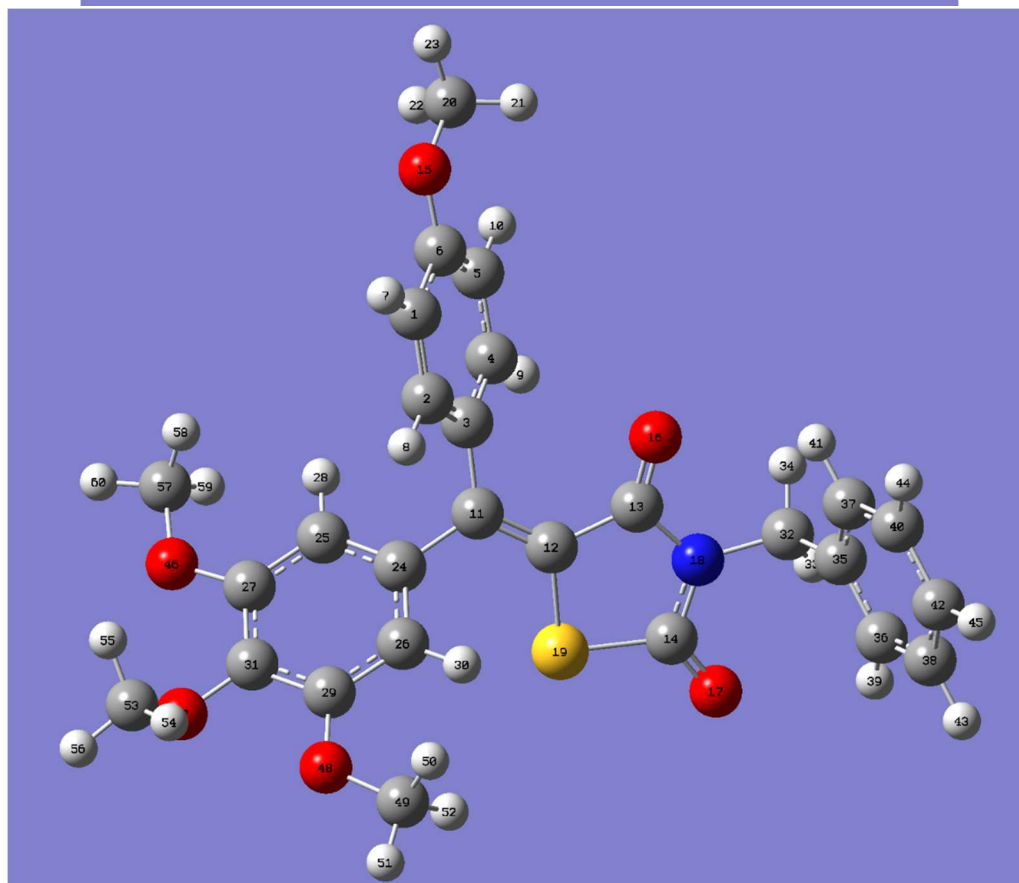
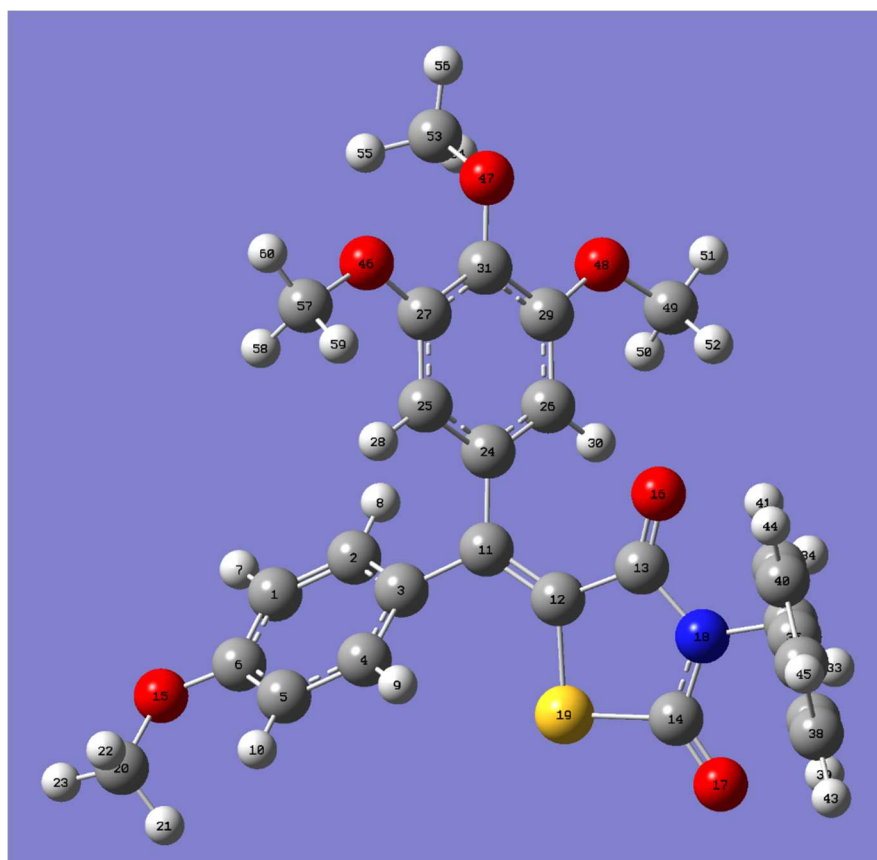
^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-30	$y = 1,0859x + 0,1002$ $R^2 = 0,9252$
(Z)-30	$y = 0,9603x + 0,4760$ $R^2 = 0,9868$

numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
		(E)-30	(Z)-30	Isomère obtenu
7,1	H	6,73	6,71	6,95
8,9	H	6,79	6,92	7,16
16	H	6,52	8,40	8,24
23-25	H	3,55	3,52	3,85
27,28	H	4,44	4,58	4,85
33	H	7,37	7,39	7,27-7,47
35	H	7,31	7,51	7,27-7,47
37	H	7,14	7,16	7,27-7,47
38	H	7,11	7,22	7,27-7,47
39	H	7,17	7,16	7,27-7,47
41	H	5,14	5,57	5,60
42	H	5,61	5,11	5,21

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹H réalisé à 400 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-30	$y = 0,8374x + 0,2469$ $R^2 = 0,8374$
(Z)-30	$y = 0,9304x + 0,5561$ $R^2 = 0,9930$

Données théoriques pour le composé **35**.^s

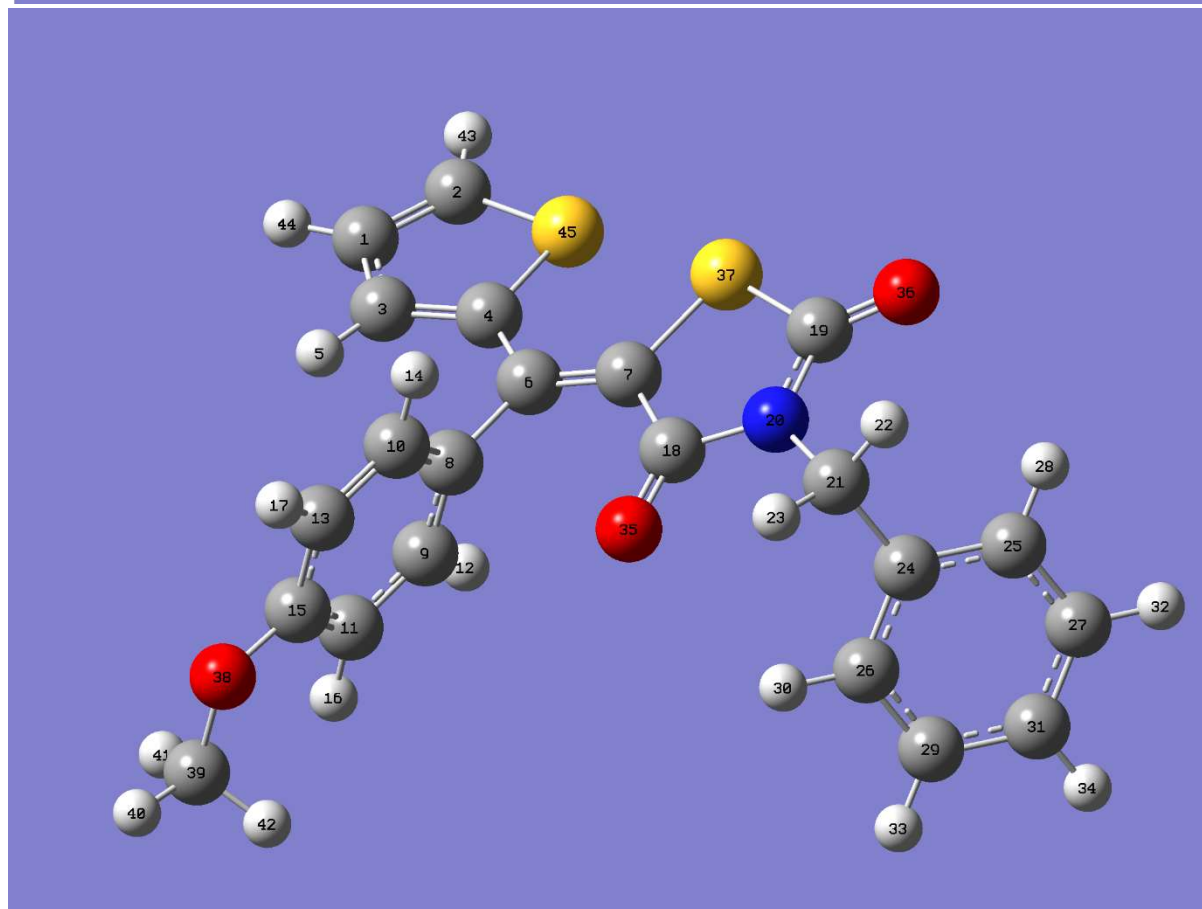
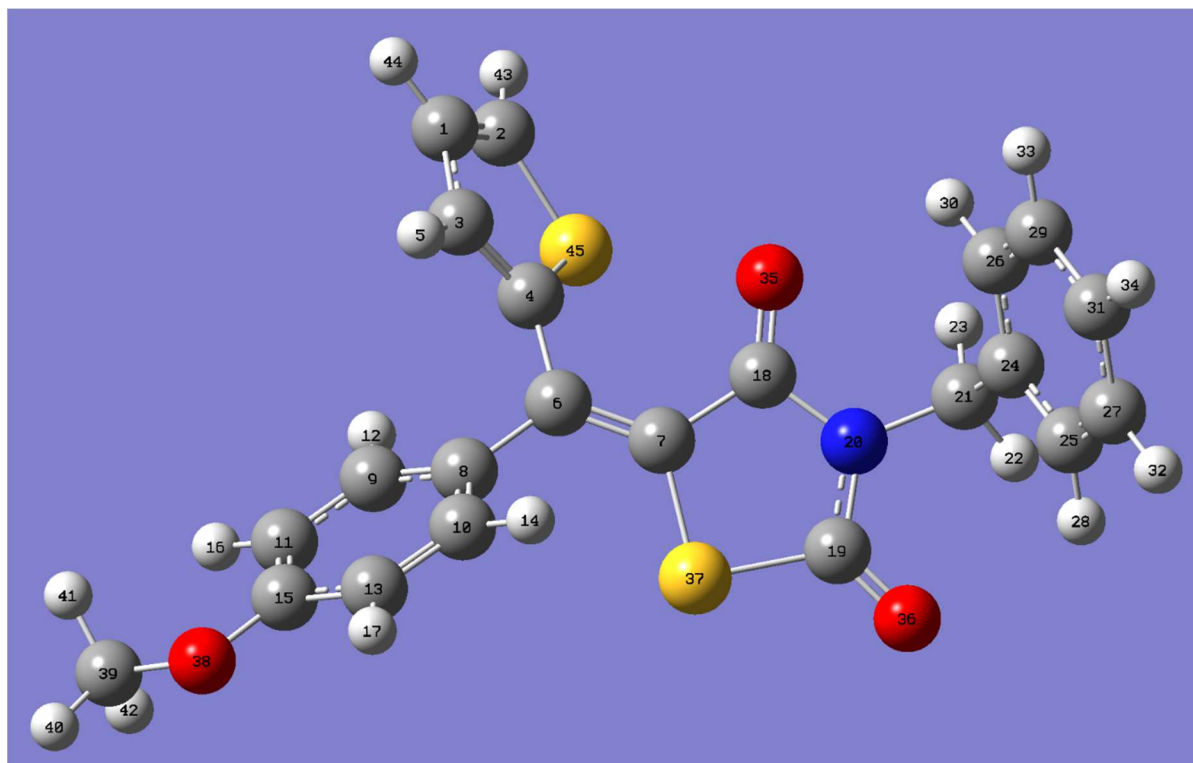
numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(E)-35	(Z)-35	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1,5	C	111,73	110,97	114,17	113,48
2,4	C	131,31	132,32	131,35	131,87
3	C	133,49	130,99	133,07	130,72
6	C	160,50	160,32	161,12	160,85
11	C	155,05	155,35	151,81	152,23
12	C	122,03	121,61	119,54	122,39
13	C	161,92	162,14	163,98	N.D. ^c
14	C	168,10	168,45	168,37	N.D. ^c
20	C	53,05	52,91	55,53	55,40
24	C	135,51	138,36	135,76	136,71
25,26	C	104,62	105,03	107,54	107,16
27,29	C	152,58	152,68	152,93	153,32
31	C	137,33	137,96	134,42	135,70
32	C	44,65	44,81	44,87	44,95
35	C	136,55	137,35	135,76	136,71
36,37	C	129,85	129,40	129,12	129,25
38,4	C	127,24	127,80	128,74	128,74
42	C	126,84	127,28	128,21	127,98
49,57	C	53,06	52,77	56,27	56,39
53	C	57,45	57,92	61,11	56,45

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃, ^c : N.D. = non-déterminé.

$x \backslash y$	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(E)-35	$y = 0,9742x + 3,6422$ $R^2 = 0,9979$	$y = 0,9813x + 2,5668$ $R^2 = 0,9982$
(Z)-35	$y = 0,9713x + 3,8160$ $R^2 = 0,9974$	$y = 0,9786x + 2,7153$ $R^2 = 0,9982$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^e$
		$\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}^c$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^d$	
1,5	C	0,76	0,69	1,10
2,4	C	-1,01	-0,52	1,94
3	C	2,50	2,35	1,06
6	C	0,18	0,27	0,67
11	C	-0,30	-0,42	0,71
12	C	0,42	-2,85	-0,15
13	C	-0,22	163,98	0,00
14	C	-0,35	168,37	0,00
20	C	0,14	0,13	1,08
24	C	-2,85	-0,95	3,00
25,26	C	-0,41	0,38	-1,08
27,29	C	0,00	-0,39	0,00
31	C	-0,63	-1,28	0,49
32	C	-0,16	0	N.D.
35	C	-0,80	-0,95	0,84
36,37	C	0,45	-0,13	-3,46
38,4	C	-0,56	0	N.D.
42	C	-0,44	0,23	-1,91
49,57	C	0,29	-0,12	-2,42
53	C	-0,47	4,66	-0,10

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **36**.^s

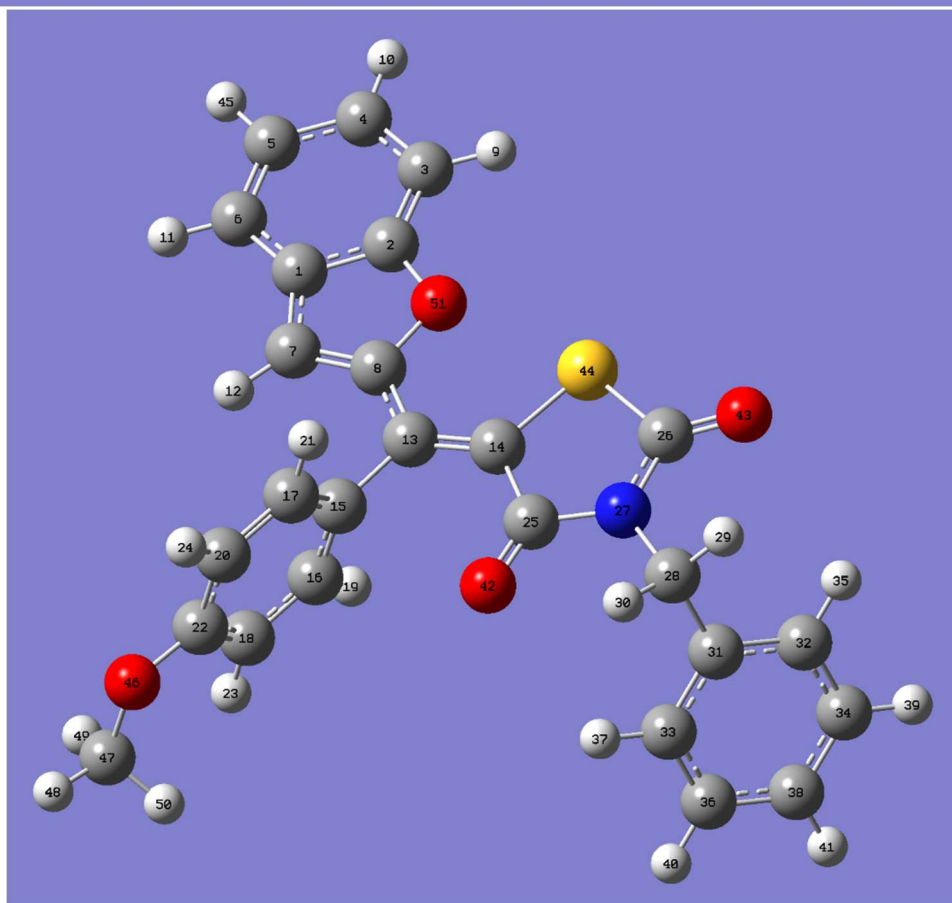
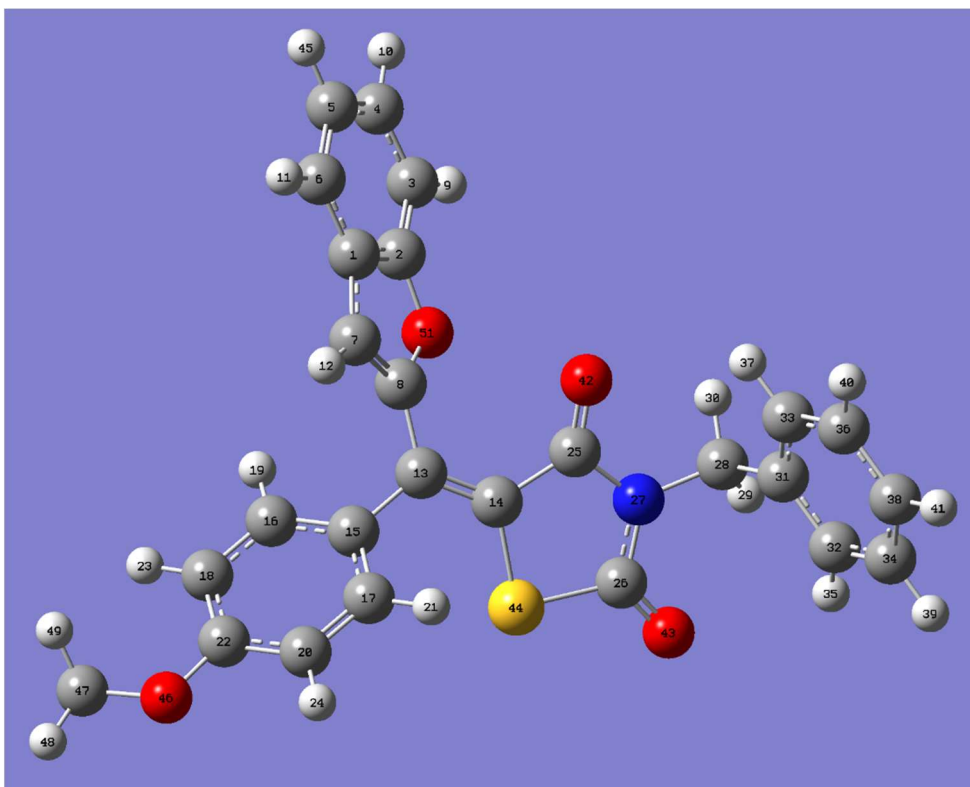
numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(<i>E</i>)-36	(<i>Z</i>)-36	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1	C	125,35	125,63	127,14	128,12
2	C	132,76	137,39	133,80	132,94
3	C	130,64	136,72	130,99	131,64
4	C	146,27	146,98	140,46	144,42
6	C	145,89	144,90	143,65	143,47
7	C	122,74	119,26	N.D.	N.D.
8	C	133,89	131,04	134,09	131,41
9	C	131,25	129,71	130,59	130,77
11	C	111,50	111,63	114,28	113,77
15	C	160,59	158,79	160,81	160,37
18	C	161,69	162,23	163,75	164,23
19	C	168,09	166,60	167,83	167,75
21	C	45,01	45,24	44,98	45,06
24	C	136,86	134,69	135,69	135,61
25,26	C	129,52	131,28	129,15	129,03
27,29	C	127,69	126,35	128,81	128,75
31	C	127,34	127,48	128,21	128,17
39	C	52,86	52,74	55,53	55,37

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

$x \backslash y$	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(<i>E</i>)-36	$y = 0,9808x + 2,5977$ $R^2 = 0,9965$	$y = 0,9843x + 2,2165$ $R^2 = 0,9976$
(<i>Z</i>)-36	$y = 0,9829x + 2,2084$ $R^2 = 0,9922$	$y = 0,9871x + 1,7369$ $R^2 = 0,9947$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1	C	-0,28	-0,98	0,29
2	C	-4,63	0,86	-5,38
3	C	-6,08	-0,65	9,35
4	C	-0,71	-3,96	0,18
6	C	0,99	0,18	5,50
7	C	3,48	N.D. ^e	N.D. ^e
8	C	2,85	2,68	1,06
9	C	1,54	-0,18	-8,56
11	C	-0,13	0,51	-0,25
15	C	1,80	0,44	4,09
18	C	-0,54	-0,48	1,13
19	C	1,49	N.D. ^e	N.D. ^e
21	C	-0,23	N.D. ^e	N.D. ^e
24	C	2,17	N.D. ^e	N.D. ^e
25,26	C	-1,76	0,12	-14,67
27,29	C	1,34	N.D. ^e	N.D. ^e
31	C	-0,14	N.D. ^e	N.D. ^e
39	C	0,12	0,16	0,75

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **37**.^s

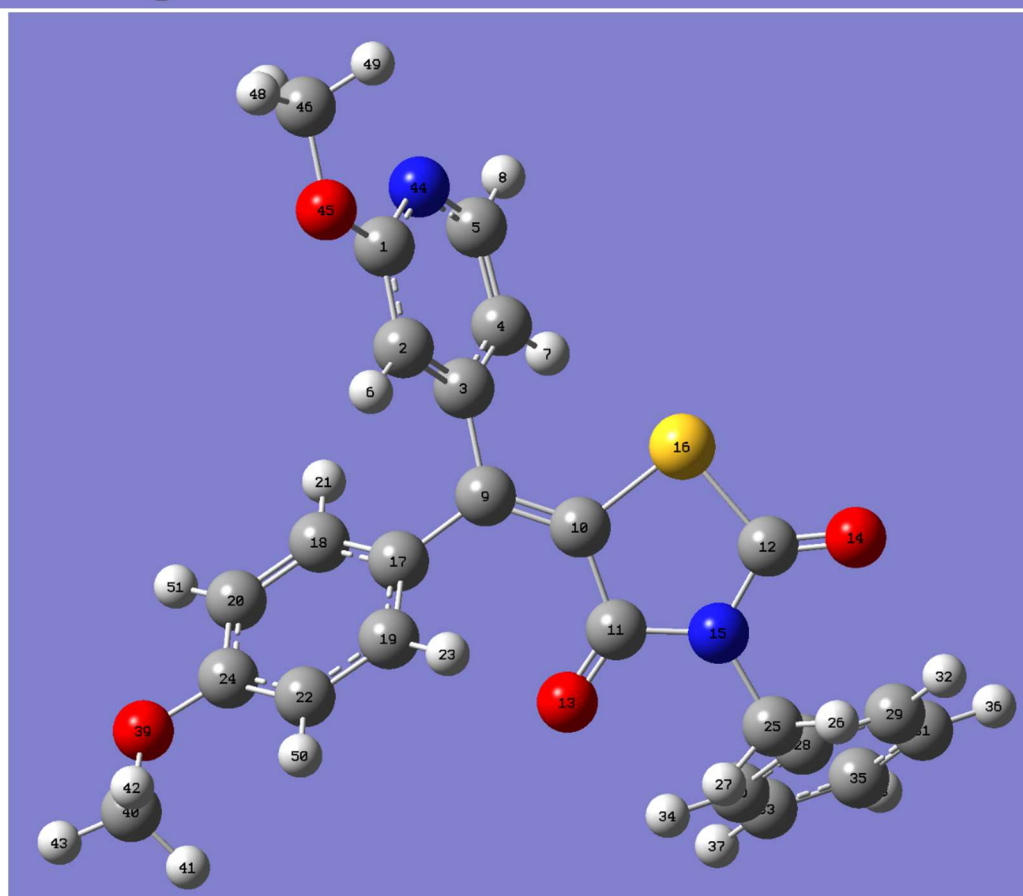
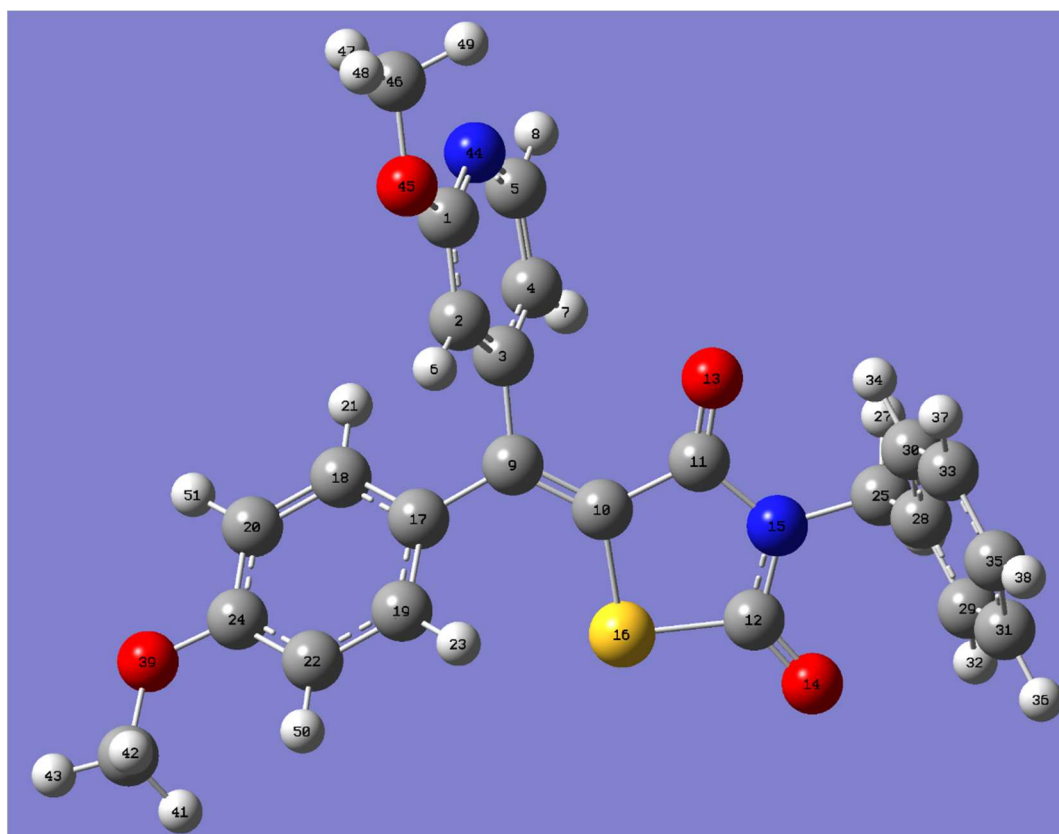
numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(<i>E</i>)-37	(<i>Z</i>)-37	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1	C	127,81	126,97	128,31	127,95
2	C	154,07	155,05	155,32	155,08
3	C	110,68	111,21	111,72	111,95
4	C	125,86	127,07	126,39	127,26
5	C	122,12	122,65	123,4	122,28
6	C	120,63	121,87	122,15	124,03
7	C	113,37	116,95	112,86	115,56
8	C	154,35	155,38	156,17	156,17
13	C	139,62	137,67	138,32	136,71
14	C	125,09	122,15	128,13	118,79
15	C	130,76	128,52	130,56	128,31
16,17	C	132,64	129,085	131,1	130,56
18,2	C	112,345	112,11	114,4	113,96
22	C	161,23	158,83	161,12	160,18
25	C	160,95	162,88	163,24	164,54
26	C	168,18	168,71	167,75	169,15
28	C	45,33	44,52	45,12	44,84
31	C	135,51	136,79	135,58	135,61
32,33	C	129,97	129,55	129,12	128,98
34,36	C	127,05	127,45	128,83	128,74
38	C	127,34	127,05	128,83	128,13
47	C	53,12	52,64	55,53	55,38

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

$x \backslash y$	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(<i>E</i>)-37	$y = 0,9947x + 1,3924$ $R^2 = 0,9982$	$y = 0,9965x + 0,7194$ $R^2 = 0,9942$
(<i>Z</i>)-37	$y = 0,9891x + 2,2330$ $R^2 = 0,9960$	$y = 0,9938x + 1,1929$ $R^2 = 0,9979$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1	C	0,84	0,36	2,33
2	C	-0,98	0,24	-4,08
3	C	-0,53	-0,23	2,30
4	C	-1,21	-0,87	1,39
5	C	-0,53	1,12	-0,47
6	C	-1,24	-1,88	0,66
7	C	-3,58	-2,70	1,33
8	C	-1,03	0,00	N.D. ^e
13	C	1,95	1,61	1,21
14	C	2,94	9,34	0,31
15	C	2,24	2,25	1,00
16,17	C	3,55	0,54	6,58
18,2	C	0,23	0,44	0,53
22	C	2,40	0,94	2,55
25	C	-1,93	-1,30	1,48
26	C	-0,53	-1,40	0,38
28	C	0,81	0,28	2,89
31	C	-1,28	0,00	N.D. ^e
32,33	C	0,42	0,14	3,00
34,36	C	-0,40	0,00	N.D. ^e
38	C	0,29	0,70	0,41
47	C	0,48	0,15	3,20

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **38**.^s

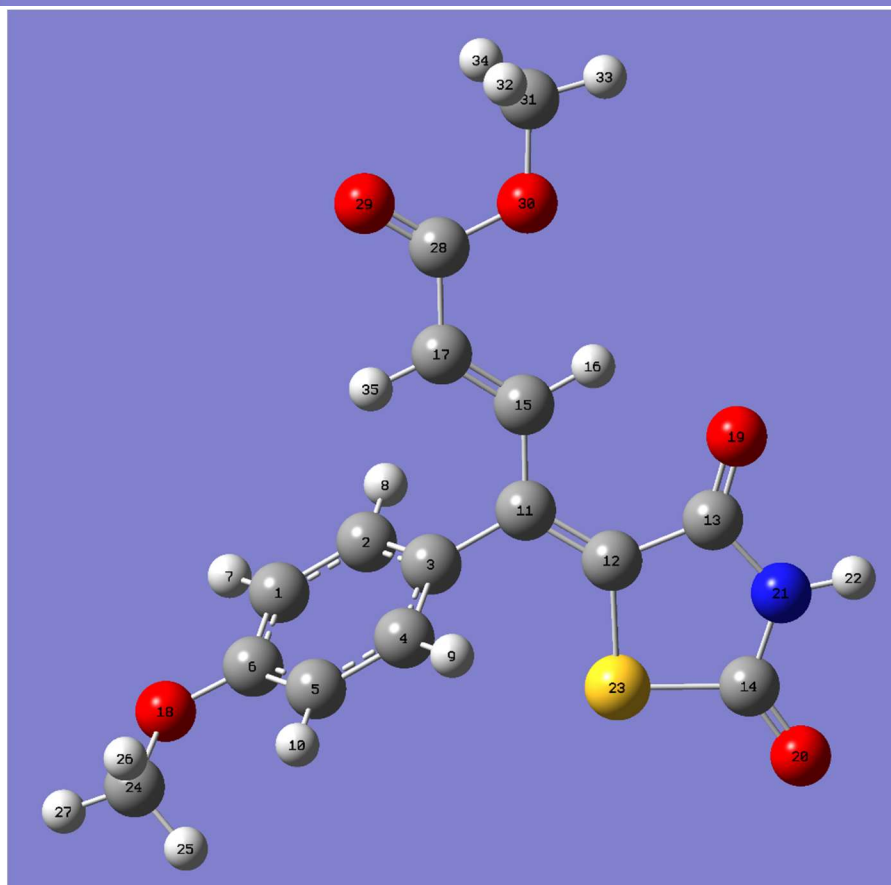
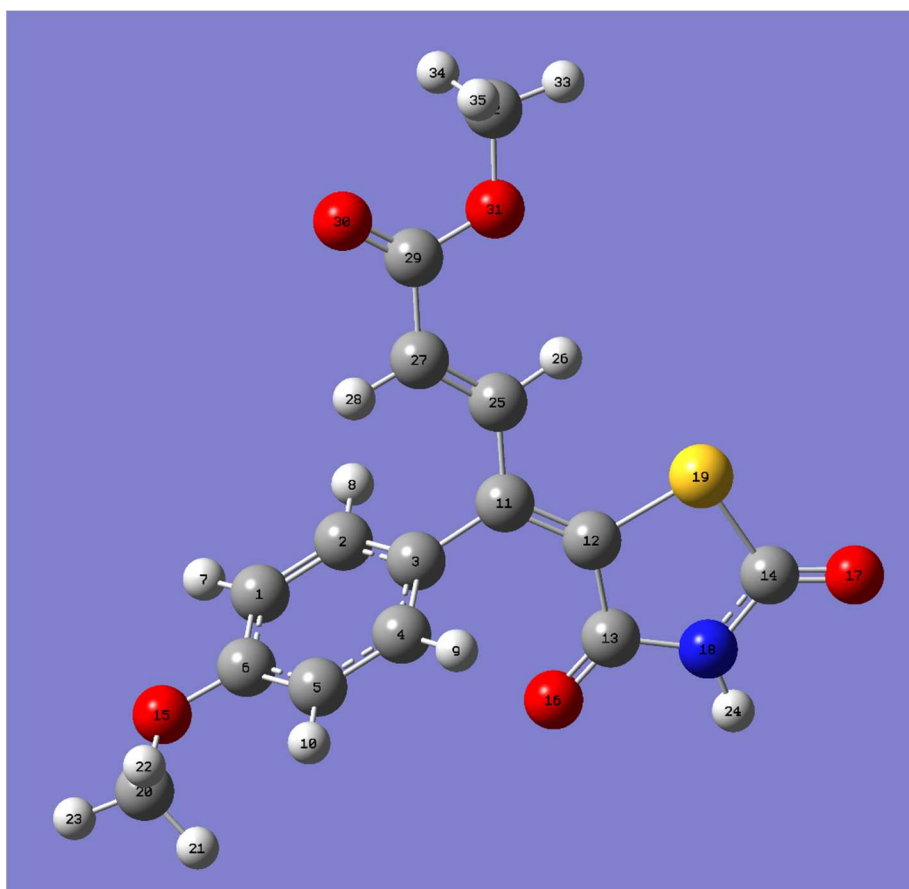
numéro ^a	atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)		Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b	
		(<i>E</i>)-38	(<i>Z</i>)-38	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
1	C	163,76	163,63	164,34	164,69
2	C	108,84	111,35	111,04	110,92
3	C	152,42	153,03	164,34	164,69
4	C	116,03	114,86	117,10	116,32
5	C	146,12	147,35	146,75	147,83
9	C	151,12	152,41	150,59	151,74
10	C	123,46	124,21	121,45	121,14
11	C	162,19	162,15	163,77	163,70
12	C	168,01	167,38	167,84	167,32
17	C	130,84	129,90	131,40	129,49
18,19	C	130,23	132,35	130,72	131,46
20,22	C	111,98	110,88	114,48	113,72
24	C	160,53	160,57	161,19	160,92
25	C	44,85	44,70	45,09	45,20
28	C	136,47	135,72	135,37	135,41
29,30	C	129,40	129,95	129,12	129,20
31,33	C	127,62	127,39	128,84	128,83
35	C	127,22	127,27	128,32	128,33
40	C	53,06	52,90	55,74	55,44
46	C	52,21	52,59	53,87	54,02

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

$x \backslash y$	Isomère majoritaire	Isomère minoritaire
(<i>E</i>)-38	$y = 1,0007x + 1,1600$ $R^2 = 0,9943$	$y = 1,0029x + 0,8368$ $R^2 = 0,9939$
(<i>Z</i>)-38	$y = 0,9992x + 1,1376$ $R^2 = 0,9938$	$y = 1,0017x + 0,7746$ $R^2 = 0,9940$

Numéro ^a	Atome	Différence entre les déplacements chimiques		$\Delta_{\text{th}} / \Delta_{\text{exp}}^d$
		$\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}^b$	$\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}^c$	
1	C	0,13	-0,35	-0,37
2	C	-2,51	0,12	-20,92
3	C	-0,61	-0,35	1,74
4	C	1,17	0,78	1,50
5	C	-1,23	-1,08	1,14
9	C	-1,29	-1,15	1,12
10	C	-0,75	0,31	-2,42
11	C	0,00	0,00	N.D. ^e
12	C	0,63	0,52	1,21
17	C	0,94	1,91	0,49
18,19	C	-2,12	-0,74	2,86
20,22	C	1,10	0,76	1,45
24	C	0,00	0,27	0,00
25	C	0,15	-0,11	-1,36
28	C	0,75	0,00	N.D. ^e
29,30	C	-0,55	0,00	N.D. ^e
31,33	C	0,23	0,00	N.D. ^e
35	C	0,00	0,00	N.D. ^e
40	C	0,16	0,30	0,53
46	C	-0,38	-0,15	2,53
1	C	0,13	-0,35	-0,37
2	C	-2,51	0,12	-20,92

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : th = théorique, ^c : exp = expérimental, ^d : différence valable pour $[\delta(Z)_{\text{th}} - \delta(E)_{\text{th}}] / [\delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}}]$ et $[\delta(E)_{\text{th}} - \delta(Z)_{\text{th}}] / [\delta(\text{minoritaire})_{\text{exp}} - \delta(\text{majoritaire})_{\text{exp}}]$, ^e : N.D. = non-déterminé.

Données théoriques pour le composé **46**.^s

Atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)				Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
	Numéro ^a	(E)-46	Numéro ^a	(Z)-46	<i>Isomère obtenu</i>
C	1,5	111,97	1,5	113,79	114,80
C	2,4	130,34	2,4	131,16	130,01
C	3	125,61	3	129,24	128,8
C	6	159,81	6	161,4	160,83
C	11	147,37	11	151,42	146,62
C	12	131,35	12	134,98	128,59
C	13	161,02	13	163,71	164,09
C	14	163,47	14	166,98	166,77
C	20	52,80	24	53,62	55,56
C	25	143,69	15	142,16	128,55
C	27	131,98	17	131,19	139,60
C	29	164,81	28	167,98	165,93
C	32	51,47	31	52,13	52,19

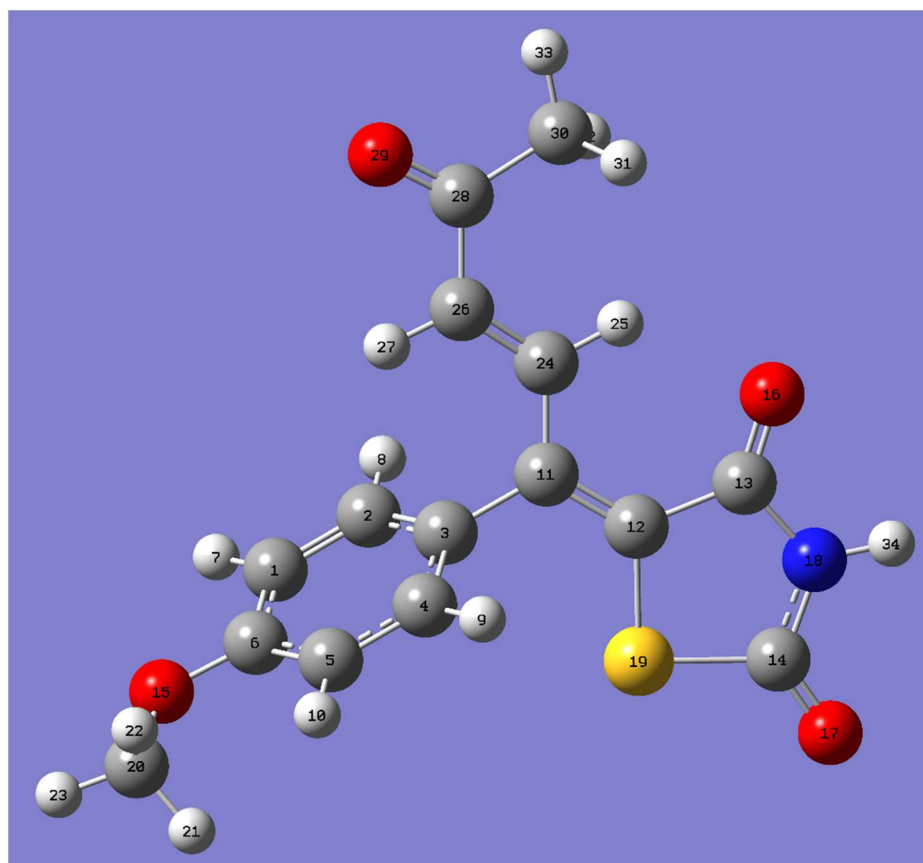
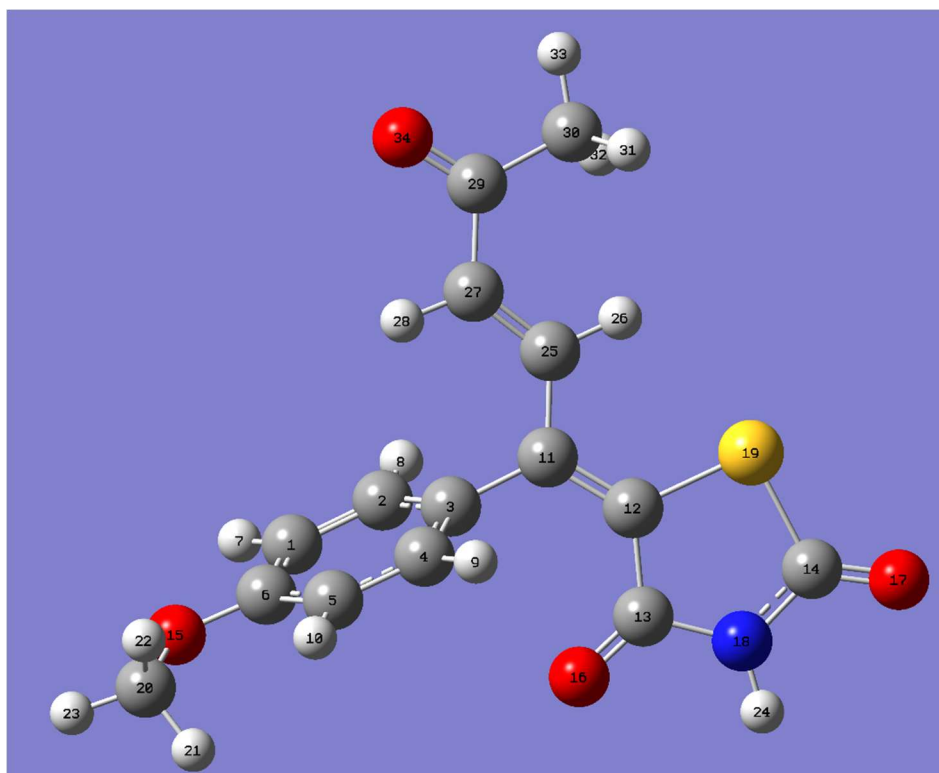
^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i>	<i>y</i>	Isomère obtenu
	(E)-46	$y = 0,9847x + 2,4773$ $R^2 = 0,9801$
	(Z)-46	$y = 0,9696x + 2,6296$ $R^2 = 0,9828$

Atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)				Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
	Numéro ^a	(E)-46	Numéro ^a	(Z)-46	<i>Isomère obtenu</i>
H	7,10	6,73	7,10	6,84	6,98
H	8,9	6,89	8,9	7,09	7,16
H	21-23	3,59	25-27	3,68	3,86
H	24	6,81	22	7,09	8,35
H	26	7,27	16	8,96	8,94
H	28	5,43	35	5,55	5,77
H	33-35	3,51	32-34	3,61	3,77

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹H réalisé à 400 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i>	<i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-46		$y = 1,2237x - 0,6283$ $R^2 = 0,9296$
(Z)-46		$y = 1,0162x + 0,1880$ $R^2 = 0,9545$

Données théoriques pour le composé 47.^s

Atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)				Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
	Numéro ^a	(E)-47	Numéro ^a	(Z)-47	<i>Isomère obtenu</i>
C	1,5	111,88	1,5	112,45	114,81
C	2,4	130,11	2,4	129,45	129,97
C	3	125,46	3	127,57	128,37
C	6	159,95	6	160,10	160,83
C	11	148,16	11	151,22	147,23
C	12	131,46	12	134,07	128,98
C	13	160,70	13	162,34	164,80
C	14	163,02	14	164,60	166,39
C	20	52,74	20	52,88	55,55
C	25	143,77	24	140,52	138,68
C	27	139,17	26	136,94	138,68
C	29	198,08	28	199,45	199,51
C	30	25,87	30	25,98	27,15

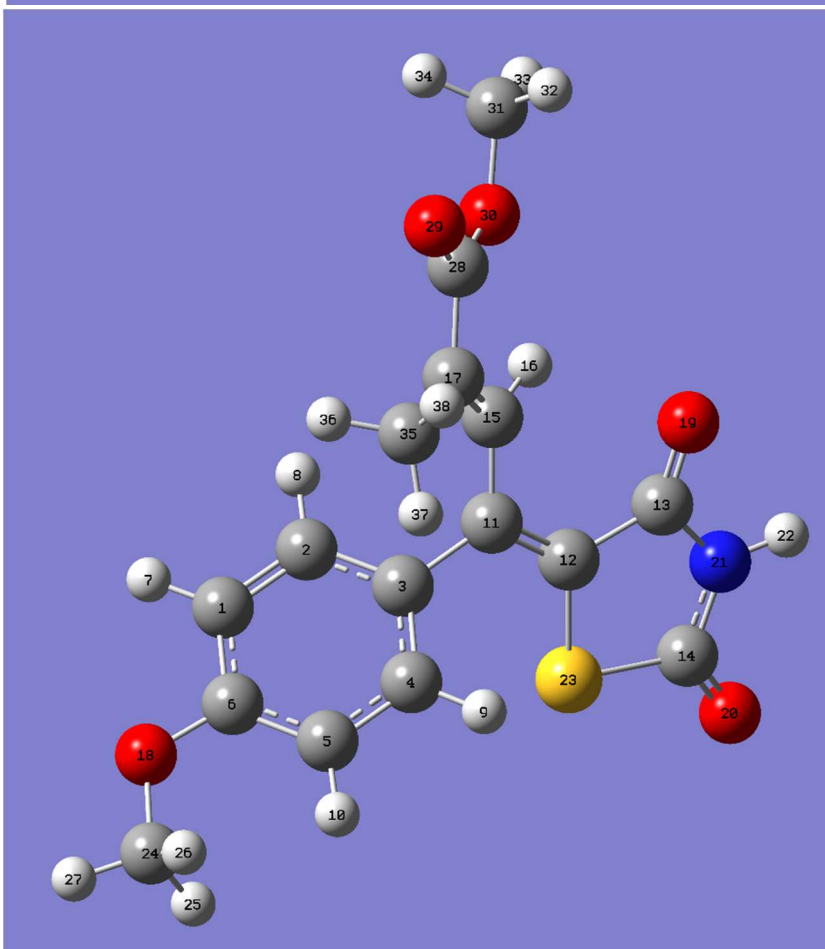
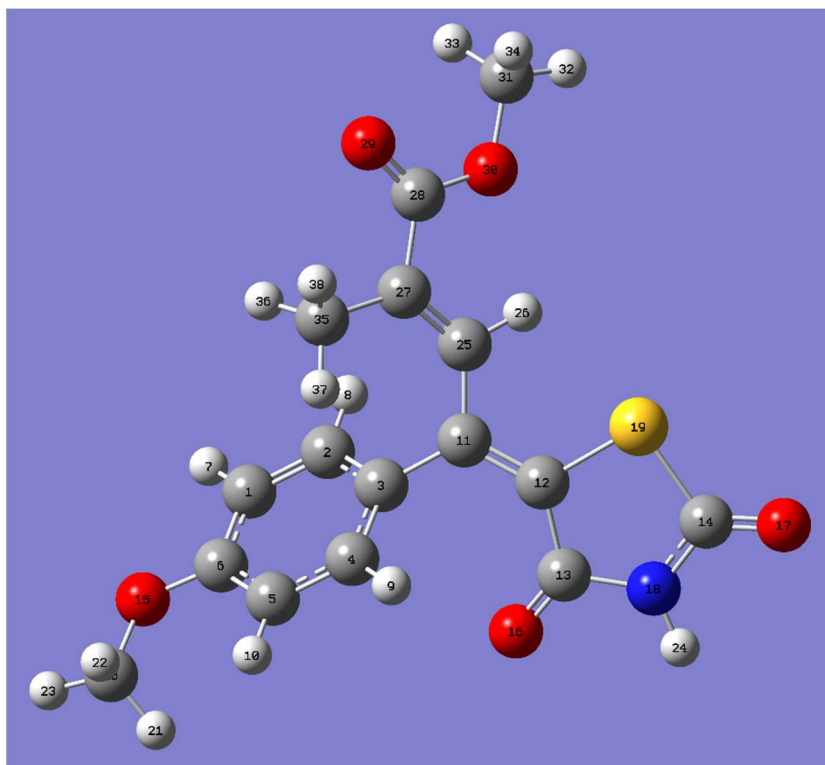
^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-47	$y = 0,9940x + 1,5902$ $R^2 = 0,9968$
(Z)-47	$y = 0,9876x + 1,8787$ $R^2 = 0,9973$

Atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)				Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
	Numéro ^a	(E)-47	Numéro ^a	(Z)-47	<i>Isomère obtenu</i>
H	7,1	6,73	7,1	6,77	6,98
H	8,9	6,88	8,9	6,96	7,15
H	21-23	3,60	21-23	3,61	3,86
H	26	7,10	25	8,85	8,87
H	28	5,48	27	5,45	5,94
H	31-33	2,26	31-33	2,30	2,39
H	24	6,83	34	7,02	8,47

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹H réalisé à 400 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i>	<i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-47		$y = 1,2065x - 0,4643$ $R^2 = 0,9392$
(Z)-47		$y = 1,0358x + 0,1764$ $R^2 = 0,9582$

Données théoriques pour le composé **48**.^s

Atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)				Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
	Numéro ^a	(E)-48	Numéro ^a	(Z)-48	<i>Isomère obtenu</i>
C	1,5	111,41	1,5	112,66	114,80
C	2,4	132,01	2,4	130,04	130,17
C	3	127,47	3	131,69	130,95
C	6	160,91	6	160,43	161,06
C	11	149,40	11	149,37	146,38
C	12	126,31	12	128,53	124,66
C	13	160,87	13	161,85	164,45
C	14	163,84	14	165,80	167,05
C	20	52,93	24	53,07	55,55
C	25	138,78	15	138,54	136,32
C	27	142,24	17	138,82	134,78
C	28	166,65	28	167,56	168,52
C	31	51,74	31	51,66	52,56
C	35	15,74	35	15,71	15,12

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans CDCl₃.

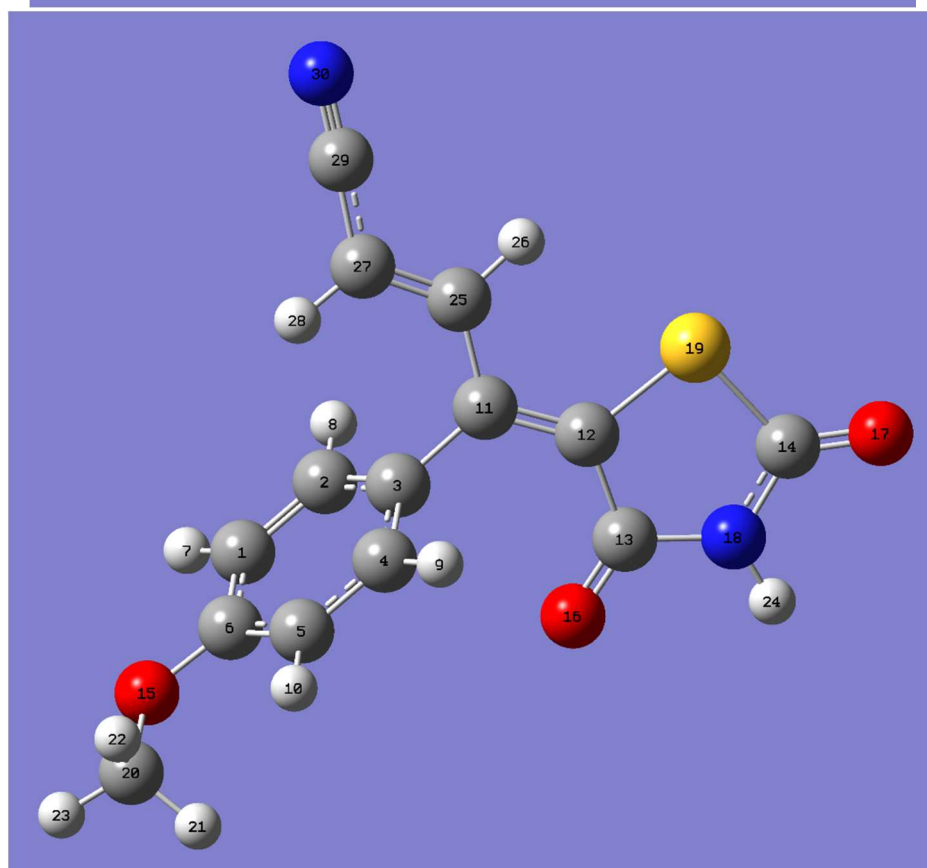
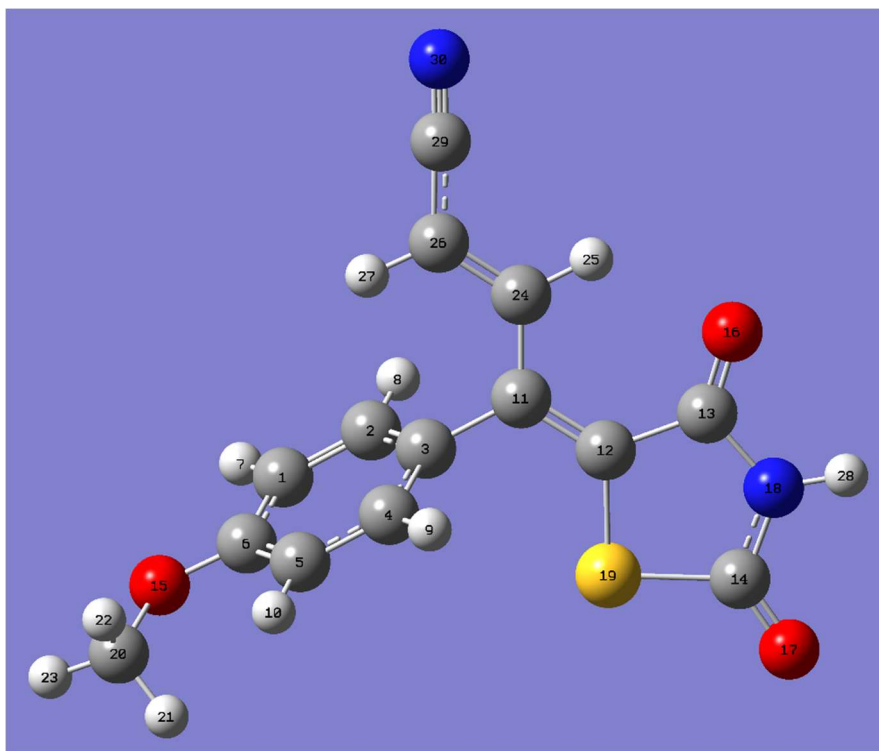
<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-48	$y = 0,9957x + 0,6679$ $R^2 = 0,9954$
(Z)-48	$y = 0,9938x + 0,5148$ $R^2 = 0,9978$

Atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)				Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
	Numéro ^a	(E)-48	Numéro ^a	(Z)-48	<i>Isomère obtenu</i>
H	7,10	6,66	7,10	6,74	6,95
H	8,90	7,19	8,90	7,07	7,30
H	21-23	3,60	25-27	3,61	3,86
H	24	6,77	22	6,94	8,14
H	26	7,34	16	8,10	8,16
H	32-34	3,53	32-34	3,55	3,82
H	36-38	1,32	36-38	1,27	1,45

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹H réalisé à 400 MHz dans CDCl₃.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-48	$y = 1,0936x - 0,0196$ $R^2 = 0,9758$
(Z)-48	$y = 1,0307x + 0,1793$ $R^2 = \mathbf{0,996793}$

Données théoriques pour le composé **49**.



Atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)				Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
	Numéro ^a	(E)-49	Numéro ^a	(Z)-49	<i>Isomère obtenu</i>
C	1,5	116,30	1,5	112,94	115,62
C	2,4	134,54	2,4	130,10	131,01
C	3	130,42	3	126,67	128,43
C	6	165,26	6	160,07	161,80
C	11	151,23	11	149,17	143,93
C	12	139,51	12	135,73	131,89
C	13	166,07	13	163,16	166,52
C	14	169,02	14	166,07	166,06
C	20	57,58	20	53,12	55,78
C	25	156,81	24	148,58	145,92
C	27	111,55	26	106,39	106,14
C	29	124,57	29	121,65	118,57

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹³C réalisé à 100,6 MHz dans (CD₃)₂CO.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère obtenu
(E)-49	$y = 0,9799x - 1,5497$ $R^2 = 0,9892$
(Z)-49	$y = 0,9788x + 2,6196$ $R^2 = 0,9918$

Atome	Déplacements chimiques théoriques (ppm)				Déplacements chimiques expérimentaux (ppm) ^b
	Numéro ^a	(E)-49	Numéro ^a	(Z)-49	<i>Isomère obtenu</i>
H	7,10	6,61	7,1	6,86	7,10
H	8,9	6,71	8,9	7,01	7,30
H	21-22	3,56	21-23	3,66	3,88
H	24	6,82	25	8,84	11,16
H	26	7,07	27	5,06	8,84
H	28	4,92	28	7,31	5,44

^a : Numérotation des atomes imposée par le logiciel Gaussian, ^b : spectre ¹H réalisé à 400 MHz dans (CD₃)₂CO.

<i>x</i> \ <i>y</i>	Isomère obtenu ^a
(E)-49	$y = 1,2367x - 0,6287$ $R^2 = 0,9396$
(Z)-49	$y = 0,9559x + 0,5033$ $R^2 = 0,9967$

^a : H24 ou H25 exclus de la régression.

Titre : Étude de la fonctionnalisation de 5-benzylidènethiazolidine-2,4-diones et application à la synthèse de nouveaux composés à visée anticancéreuse

Résumé : Ce travail de thèse concerne la 5-benzylidènethiazolidine-2,4-dione, motif particulièrement décrit dans la littérature en raison de la diversité de ses activités biologiques. Notre équipe s'intéresse depuis quelques années à l'élaboration de structures à visée antiproliférative incorporant ce fragment. Afin de rendre ces composés plus sélectifs des cellules cancéreuses, nous avons initié un nouveau type de pharmacomodulation sur la base de notre tête de série, l'AB 186, en mettant au point des méthodologies de fonctionnalisation de la position vinylique de la 5-benzylidènethiazolidine-2,4-dione. Différentes stratégies ont été développées selon la fonctionnalisation ciblée et ont impliqué la préparation de précurseurs diversement fonctionnalisés, sélectionnés en fonction des séquences réactionnelles envisagées telles que des couplages Pd-catalysés de Stille ou de Suzuki, des oléfinations de type Wittig, etc. En raison de leur haut degré de fonctionnalisation, l'étude des unités ainsi préparées, analogues fonctionnalisés de la 5-benzylidènethiazolidine-2,4-dione, s'est avérée complexe. Elle a nécessité une approche méthodologique permettant une optimisation des conditions expérimentales, combinée à des calculs théoriques pour la détermination des structures des composés formés.

Dans une seconde partie, nous nous sommes concentrés sur la préparation de l'analogue désoufré de l'AB186, ainsi que sur le développement d'une synthèse chirale des deux analogues soufrés et désoufrés, en mettant en œuvre une séquence de déracémisation par voie enzymatique. Enfin, l'activité antiproliférative mais également l'effet de ces différents composés sur le cycle cellulaire et la respiration mitochondriale ont pu être mesurés, ce qui nous a permis de mettre en évidence les caractères pro-apoptotique et inhibiteur de la respiration mitochondriale de notre nouvelle tête de série.

Mot-clés : Pharmacomodulation - Méthodologie en synthèse organique – Benzylidènethiazolidinedione – Activité antiproliférative – Couplages Pd-catalysés – DFT.

Title: 5-benzylidenethiazolidine-2,4-diones derivatives : functionalization study and application to the synthesis of new antiproliferative compounds

Abstract: This PhD work is about the 5-benzylidenethiazolidine-2,4-dione, a very described scaffold thanks to its large array of biological activities. Our team has been interested for several years in the synthesis of new antiproliferative compounds, in which this moiety is a key-stone. To increase the selectivity of these compounds against cancer cells, we began a new pharmacomodulation work, starting from our lead compound, named AB 186. This study aimed to design new functionalizations of the vinylic position in the 5-benzylidenethiazolidine-2,4-dione.

To this end, several strategies were developed, according to the functionalization target and implying the synthesis of several substrates, bearing an array of different functional groups. These last were selected according to their reactivity in the different modulation reactions envisioned, such as Suzuki and Stille Pd-catalyzed cross coupling, Wittig olefinations, etc. Because of their high functionalizations, a study of the so-obtained compounds, 5-benzylidènethiazolidine-2,4-dione analogs, was shown to be very complex. It needed a methodologic approach to allow the reaction conditions optimization, whereas quantum chemistry calculations eased the structural determination of the obtained compounds.

In a second time, we focused on the synthesis of the desulfured analog of AB 186, and on the development of a chiral synthesis for both the sulfured and desulfured compounds. This was done by setting an enzymatic deracemization sequence. Finally, the antiproliferative activity, the cell cycle and the mitochondrial respiration were measured in the presence of these compounds. It allowed us to bring to light the pro-apoptotic and inhibitor of the mitochondrial respiration effects of our new lead compound.

Key-words: Pharmacomodulation – Methodology in organic chemistry – Benzylidenethiazolidinedione – Antiproliferative activity – Pd-catalyzed cross-coupling – DFT.