

THÈSE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE NANTES ET DE
L'UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT-BOIGNY
COMUE UNIVERSITÉ BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux

Spécialité : « Chimie Moléculaire et Macromoléculaire »

Par

« **Aboudramane KONE** »

« **Récentes avancées dans la synthèse de topopyrones et de calothrixines
synthèse et évaluation biologique de molécules de type benzimidazolyl-
chalcone** »

Thèse présentée et soutenue à « Abidjan », le « 20 Septembre 2018 »

Unité de recherche : CEISAM (Faculté des Sciences et Techniques, Université de Nantes)

LCOSN (UFR SSMT, Université Félix Houphouët-Boigny)

Rapporteurs avant soutenance :

Janat Akhanovna MAMYRBEKOVA Professeur, Université Nangui Abrogoua d'Abidjan

Yaya SORO Maître de Conférences, Institut National Polytechnique Houphouët-Boigny de Yamoussoukro

Composition du Jury :

Président : Ané ADJOU Professeur, Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan

Examineur : Gustave SAHOUE BEDI Professeur, École Normale Supérieure d'Abidjan

Dir. de thèse : Sylvain COLLET Professeur, Université de Nantes /

Drissa SISSOUMA Professeur, Université Félix Houphouët-Boigny

DEDICACES

« Ne regrette rien, il faudra toujours continuer à apprendre et à te perfectionner, et ce n'est pas à l'école que tu pourras le faire. L'école donne des diplômes, mais c'est dans la vie qu'on se forme. »

Amadou Hampâté Bâ, Amkoullel, l'enfant Peul

*A la mémoire de
Salikou KONE, mon père
Fatoumata SANGARE, ma mère
Férîma et Salîmata, mes sœurs
Reposez en paix.*

A mes frères et sœurs

A ma femme Sarrah KOUASSI et à ma fille Fatoumata Zahara

A toute ma famille

A tous ceux qui me sont chers, merci pour toutes ces présences à mes cotés

*...Et au dessus de tout homme de science, il y a l'OMNISCIENT.
Coran, Sourate 12 ; Verset 76*

REMERCIEMENTS

Ce travail est le fruit de la collaboration entre le Laboratoire de Chimie Organique et des Substances Naturelles (LCOSN) de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY d'Abidjan et celui de Chimie Et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse et Modélisation (CEISAM) de l'Université de Nantes. Nous remercions la plate-forme Imagerie Pour Analyse du Contenu cellulaire (ImPACcell) et particulièrement M. Rémy Le Guével, pour l'évaluation des activités anticancéreuses de nos molécules. Aussi, aimerions nous remercier le projet AMRUGE-CI/C2D et Campus France pour le financement et le pilotage de ce projet. Que ces institutions trouvent ici, l'expression de notre infinie reconnaissance.

Je remercie vivement M. Drissa SISSOUMA, directeur ivoirien de cette thèse. Je lui exprime toute ma gratitude pour m'avoir accueilli et pour avoir accepté de diriger cette thèse en m'inculquant les aptitudes d'un bon chercheur. J'ai été particulièrement sensible à son dévouement dans le travail, sa grande passion pour la recherche, ses qualités scientifiques et surtout ses grandes qualités humaines incontestables. Je le remercie pour son soutien tout au long de ce chemin. Merci d'avoir pris l'initiative pour l'obtention de cette bourse sans laquelle ce travail n'aurait peut-être pas pu être réalisé.

J'aimerais trouver les mots pour exprimer ma reconnaissance à M. Sylvain COLLET, directeur français de cette thèse. A mes débuts au CEISAM, il a su trouver les mots afin de me mettre à l'aise, et surtout trouver du temps, beaucoup de temps pour moi ce qui m'a permis de vite m'adapter. Lorsque que je n'avais plus de force pour continuer, il a toujours trouvé le juste mot pour me mettre d'aplomb. Il a su me faire confiance, m'a laissé prendre toutes les initiatives que j'estimais bonnes. Merci du fond du cœur pour tous ces bons moments.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à M. Ané ADJOU, Doyen de l'UFR SSMT, qui n'a jamais ménagé son temps pour m'apporter son aide et ses compétences. Son dynamisme, sa détermination, son amour pour le travail bienfait et sa rigueur scientifique ont été autant d'atouts pour moi et pour le bon déroulement de ce travail. Merci pour avoir accepté de juger ce travail.

Il m'est particulièrement agréable d'adresser mes vifs remerciements à Mme Janat Akhanovna MAMYRBEKOVA, professeur à l'Université Nangui Abrogoua d'Abidjan qui malgré ses nombreuses occupations, a accepté d'être rapporteur de cette thèse.

Qu'il me soit permis de remercier M. Yaya SORO, professeur à l'Institut National Polytechnique Félix HOUPHOUËT-BOIGNY de Yamoussoukro, qui a accepté d'apporter sa

Remerciements

contribution en tant que rapporteur malgré un emploi du temps surchargé. Ses remarques et suggestions pertinentes contribueront à améliorer le contenu de ce travail.

*Que M. **Gustave SAHOUE BÉDI**, professeur à l'Ecole Normale Supérieure d'Abidjan et président de la Société Ouest Africaine de Chimie section Côte d'Ivoire (SOACHIM-CI), trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail. Ses remarques et suggestions contribueront à améliorer le contenu de ce travail.*

*J'adresse mes vifs remerciements à M. **Mahama OUATTARA**, professeur à l'UFR Sciences Pharmaceutique et Biologique de l'U-FHB, chef du département de Chimie Thérapeutique et Biomolécules, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour le soutien sans faille dont il a fait montre. Son courage, son abnégation, son dévouement pour la recherche et ses qualités scientifiques ont été pour moi des éléments stimulateurs pour l'avancement de ce travail.*

*J'exprime toute ma reconnaissance aux enseignant-chercheurs de LCOSN en particulier à messieurs **Soleymane KONE**, **Fanté BAMBA**, **Amian Brise KASSI**, **Sioménan COULIBALI**, **Sagne Jacques AKPA** et **Daouda BALLO** pour leurs contributions et les conseils qu'ils m'ont prodigué.*

*Je tiens à exprimer mes remerciements à M. **Doumadé ZON**, enseignant-chercheur à l'Université Péléforo Gbon Coulibaly de Korhogo pour son soutien indéfectible et son immense apport à ce travail.*

*Mes remerciements vont à toutes les équipes du CEISAM, le personnel administratif particulièrement à Mme **Nathalie Glinel-Resson** et surtout aux membres de l'équipe SYMBIOSE dont **Jacques LEBRETON** pour son immense apport à ce travail. A **Didier DUBREUIL**, **Monique MATHÉ-ALLAINMAT**, **Fabrice DÉNÈS**, **Muriel PIPELIER**, **Laurence ARZEL**, **Arnaud TESSIER** et **Virginie BLOT** j'exprime tout mon respect pour le bon accueil. Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux doctorants et stagiaires particulièrement à **Ayméric SIARD** et **Thibaud MABIT** pour leur sympathie et la bonne ambiance au sein de l'équipe.*

*Je remercie tout particulièrement **Anne-Caroline CHANY** "mon petit chef" pour son immense apport à ce travail. Sa disponibilité et ses conseils avisés m'ont été d'une grande aide. Ses apports ont énormément contribué à la réalisation de ce projet de thèse.*

Remerciements

Je ne saurais oublier mes amis et partenaires de laboratoire Tchambaga Etienne CAMARA, Diakaridia NIKIEMA, Gnaoré Toussain DOUHORE, Songuigama COULIBALY, Jean-Paul N'GUESSAN, Kouassi SIGNO, mabintou KALO, Blanchard BOUÉ, Boni BITCHI et tous les autres.

Que 'ma fille' Assata SINARE, mes amis Kobenan Benjamin KOUAME, Drissa SAMAKE, Adama OUATTARA, Moussa DAO, Ibrahima TOURE et mon oncle Me Bazoumana KONATE trouvent ici ma reconnaissance infinie.

Enfin, je remercie toutes les personnes que je n'ai pas nommées et qui m'ont apporté leur soutien de près ou de loin sans discontinu. Vous avez toute mon affection et ma reconnaissance infinie.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

1,2-DCE	1,2-dichloroéthane
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Amp	Amplitude
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
ARN	Acide ribonucléique
AsPh ₃	Triphénylphosphine
BINAP	(±)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CE ₅₀	Concentration Efficace médiane
CI ₅₀	Concentration Inhibitrice médiane
CL ₅₀	Concentration létale à 50%
CuTC	2-thiophène carboxylate de cuivre I
d	Doublet
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazacyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet dédoublé
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DL ₉₉	Dose létale à 99%
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMEM	Milieu Eagle modifié de Dulbecco
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMF.DMA	<i>N,N</i> -diméthylformamide diméthyl acétal
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO- <i>d</i> ₆	Diméthylsulfoxyde deutéré
dppf	(Diphénylphosphino)ferrocène
ECACC	Collection Européenne de Culture Cellulaires Authentifiées

Liste des abréviations

EMEM	Milieu minimum essentiel de Eagle
eq	Equivalent
Et ₃ N	Triéthyl amine
EtOAc	Acétate d'éthyle
FBS	Sérum de fœtus de bovin
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HRMS	Spectre de Masse Haute Résolution
IR	Infrarouge
LDA	Diisopropylamine de lithium
LiHMDS	<i>Hexaméthyl</i> disilylamidure de lithium
LiTMP	<i>Tétraméthyl</i> pipéridure de lithium
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
MOM	Méthoxyméthyle
MS	Spectre de masse
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	<i>N</i> -Butyl
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPDA	<i>Ortho</i> -phénylènediamine
PBS	Tampon phosphate salin
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Pd/C	Palladium sur charbon
PE	Ether de pétrole
ppm	Partie par million
PTT	Tribromure de triméthylphénylammonium
QMI	Quantité Minimale Inhibitrice
Red-Al	Hydruure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPMI	Milieu de Roswell Park mémorial institute

Liste des abréviations

SN ₂	Substitution Nucléophile d'ordre 2
t.a	Température ambiante
TBAD	Dichromate de bis(tétrabutylammonium)
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBSCl	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
TBSOTf	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyl trifluorométhanesulfonate
<i>t</i> -Bu	<i>Tert</i> -butyl
<i>t</i> -BuLi	terbutyllithium
Tf ₂ O	Anhydride triflique
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS-OTf	Triisopropylsilyl trifluorométhanesulfonate
TMEDA	Tétraméthyléthylènedianime
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TMS	Triméthylsilyle
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
TMSI	Iodotriméthylsilane
TMSOTf	Triméthylsilyl trifluorméthanesulfonate
TTMSS	Tris(triméthylsilyl)silane

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Travaux réalisés par Tea <i>et Coll.</i> (1985, 1986, 1987, 2004)	1
Figure 2 : Structure des molécules synthétisées par Guingant <i>et Coll.</i> (1987, 2004, 2005, 2006, 2008, 2011, 2015, 2017).....	2
Figure 3 : Structures des topopyrones A, B, C et D	5
Figure 4 : Structures de la camptothécine et de l'acyclovir	7
Figure 5 : Analogues des topopyrones A, B et C	17
Figure 6 : Structures des calothrixines A et B.....	37
Figure 7 : Comparaison des différentes stratégies de synthèse de la calothrixine B	38
Figure 8 : Comparaison des différentes stratégies de synthèse de la calothrixine B (suite)	39
Figure 9 : Structure du 6-formylindolocarbazole triprotégé 216	51
Figure 10 : Structure du noyau benzimidazole ou 1,3-benzodiazole	62
Figure 11 : Structures du chlormidazole, des dérivés 5-carbonitrile-2-phényl substitué-benzimidazoles et du fluconazole.....	63
Figure 12 : Structure de dérivés benzimidazolés présentant des activités antibactériennes	63
Figure 13 : Structure des dérivés 5(6)-substitués-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylthioacetyl piperazine	64
Figure 14 : Structure des dérivés <i>N</i> -sulfonylbenzimidazoles et thiométhylbenzimidazole-coumarines	65
Figure 15 : Structure des 2-((benzimidazol-2-yl)méthylthio)-4-(substitué)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitriles.....	65
Figure 16 : Structure de chalcones isolées de <i>M. tinctoria</i>	69
Figure 17 : Structures de la xanthoxyline et de ses quelques dérivés chalconiques	69
Figure 18 : Structure des chalcones isolées de <i>G. inflata</i>	70
Figure 19 : Structure des chalcones isolées de <i>C. parasiticus</i>	71
Figure 20 : Structure des imidazolone-chalcones et des oestradiol-chalcones	71
Figure 21 : Profil chimique des 1-benzimidazolyl-chalcones	73
Figure 22 : Profil chimique des 3-benzimidazolyl-chalcones	74
Figure 23 : Estimation des nouveaux cas de cancer (2012) Source : GLOBOCAN 2012.....	79
Figure 24 : Estimation des nouveaux cas et de décès de cancer dans le monde par sexe et selon le niveau de développement économique des pays.....	80
Figure 25 : Structure des molécules de référence	83

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1 : Mécanisme réactionnel du réarrangement de Wesley-Moser des topopyrones A et C	6
Schéma 2 : Différentes voies de synthèse des topopyrones	7
Schéma 3 : Synthèse de la quinone 3	8
Schéma 4 : Synthèse du 1-hydroxy-3,6,8-triméthoxyanthraquinone 5	8
Schéma 5 : Synthèse de la topopyrone C selon Dallavalle <i>et Coll.</i> (2007).....	9
Schéma 6 : Synthèse d'analogues de la topopyrone C selon Dallavalle <i>et Coll.</i> (2008).....	10
Schéma 7 : Synthèse d'analogues plus lipophiles ou hydrophiles de la topopyrone C	10
Schéma 8 : Synthèse du fragment 20	11
Schéma 9 : Synthèse des topopyrones B et D selon Ciufolini <i>et Coll.</i> (2006, 2011).....	12
Schéma 10 : Synthèse d'un analogue de la topopyrone C selon S. Aziz <i>et Coll.</i> (2016).....	13
Schéma 11 : Synthèse de la quinone 3 selon Elban et Hecht (2008)	13
Schéma 12 : Synthèse de la quinone 36	14
Schéma 13 : Synthèse du diène 12	14
Schéma 14 : Synthèse des topopyrones C et D selon Elban et Hecht (2008)	15
Schéma 15 : Synthèse des intermédiaires C5 et C7 chlorés.....	16
Schéma 16 : Synthèse des topopyrones A et B et de leurs analogues selon Elban et Hecht (2008)	16
Schéma 17 : Synthèse de la quinone 49	17
Schéma 18 : Synthèse des analogues 57 et 58 de la topopyrone C	18
Schéma 19 : Synthèse des analogues 61, 62 et 63	19
Schéma 20 : Rétrosynthèse des topopyrones A et C	20
Schéma 21 : Stratégie 1 de synthèse du diénophile A.....	20
Schéma 22 : Stratégie 2 de synthèse du diénophile A.....	21
Schéma 23 : Synthèse du 2,3-dichloronaphthazarine 66.....	21
Schéma 24 : Synthèse de la dihydronaphthazarine 67 et de la naphthazarine 68	21
Schéma 25 : Synthèse de la naphthapurpurine 69 selon John R. et J. Paul J. ⁶⁹ (1977).....	22
Schéma 26 : Synthèse de la 5,7-dihydroxynaphthaquinone selon Garden et Thomson ⁷⁰ (1957)	22
Schéma 27 : Rétrosynthèse du diénophile 75.....	23
Schéma 28 : Synthèse du diène de Brassard 1	23
Schéma 29 : Synthèse du 5-hydroxy-7-méthoxynaphthaquinone 75.....	23

Schéma 30 : Rétrosynthèse des diènes 84, 89 et 101	24
Schéma 31 : Synthèse du dérivé stannylé 79	25
Schéma 32 : Synthèse de la dihydropyranone 82 et de l'iododihydropyranone 83	25
Schéma 33 : Couplage de Stille entre iodopyranone 83 et le dérivé stannylé 79	26
Schéma 34 : Synthèse du dérivé triflate 88	27
Schéma 35 : Réaction de Diels-Alder des diènes 84 et 89 avec la juglone.....	28
Schéma 36 : Réduction du diène 84	28
Schéma 37 : Réduction du dérivé triflate 88 et de l'iododihydropyranone 83.....	29
Schéma 38 : Réaction avec l'amide de Weinreb 98.....	30
Schéma 39 : Synthèse de la cétone silylé 99 par couplage de Heck	31
Schéma 40 : Synthèse des diènes 101a et 101b et réaction de Diels-Alder	32
Schéma 41 : Synthèse du cycloadduit ouvert 105 et proposition de mécanisme	33
Schéma 42 : Rétrosynthèse d'un analogue des topopyrones.....	34
Schéma 43 : Synthèse du tributyl vinyl étain 107	34
Schéma 44 : Synthèse du diène 108	34
Schéma 45 : Synthèse du cycloadduit 110	35
Schéma 46 : Synthèse du cycloadduit dihydroxylé 111	35
Schéma 47 : Réaction d'élimination/réaromatisation selon Krohn <i>et Coll.</i> (1995)	36
Schéma 48 : Synthèse des intermédiaires 115 et 117.....	39
Schéma 49 : Synthèse des calothrixines A 120 et B 119 selon Kelly <i>et Coll.</i> (2000)	40
Schéma 50 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Ramkumar et Rajagopal (2014)	40
Schéma 51 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Mal <i>et Coll.</i> (2014).....	41
Schéma 52 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Bernardo <i>et Coll.</i> (2002, 2003)	41
Schéma 53 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Tohyama <i>et Coll.</i> (2005)	42
Schéma 54 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Ramalingam <i>et Coll.</i> (2013).....	43
Schéma 55 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Saravanan <i>et Coll.</i> (2014).....	44
Schéma 56 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Bennasar <i>et Coll.</i> (2006)	45
Schéma 57 : Synthèse de la calothrixine B 119 par Xu <i>et Coll.</i> (2014).....	46
Schéma 58 : Deuxième synthèse de la calothrixine B 119 selon Bernardo <i>et Coll.</i> (2007).....	47
Schéma 59 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Abe <i>et Coll.</i> (2011, 2012).....	48
Schéma 60 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Bhosale <i>et Coll.</i> (2012, 2014)	49
Schéma 61 : Seconde synthèse de la calothrixine B 119 selon Ramkumar et Rajagopal (2013)	50
Schéma 62 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Kaliyaperumal <i>et Coll.</i> (2014).....	51

Schéma 63 : Synthèse biomimétique de la calothrixine B 119 selon Hibino <i>et Coll.</i> (2006, 2012)	52
Schéma 64 : Synthèse biomimétique de la calothrixine B 119 selon Moody <i>et Coll.</i> (2007)..	53
Schéma 65 : Rétrosynthèse de la calothrixine B 119 selon Guingant <i>et Coll.</i> (2004, 2006) ...	53
Schéma 66 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Guingant <i>et Coll.</i> (2004, 2006)	54
Schéma 67 : Rétrosynthèse de la calothrixine B 119	55
Schéma 68 : Synthèse de la 9-méthoxyphénanthridine-7,10-dione 168	56
Schéma 69 : Synthèse des phénylamino phénanthridine-7,10-diones 236a-b	56
Schéma 70 : Synthèse de la calothrixine B et un analogue	58
Schéma 71 : Retrosynthèse de la calothrixine B 119 par cycloaddition [3+2]	59
Schéma 72 : Synthèse de la 9-aminophénanthridine-7,10-dione 238	59
Schéma 73 : Mécanisme réactionnel plausible de synthèse de calothrixine B 119	60
Schéma 74 : Synthèse de la 2,5-diméthylbenzimidazole selon Hobrecker (1872)	66
Schéma 75 : Synthèse de dérivés du benzimidazole selon Phillips (1928).....	66
Schéma 76 : Synthèse de benzimidazoles anthelminthiques selon Raemaekers <i>et Coll.</i> (1978)	67
Schéma 77 : Synthèse du 2-aminobenzimidazole selon Leonard <i>et Coll.</i> (1947).....	67
Schéma 78 : Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole selon de Van Allan et Deagon (1963) ..	68
Schéma 79 : Synthèse de benzimidazoles à partir de l'OPDA et des aldéhydes	68
Schéma 80 : Méthode générale de synthèse des chalcones selon Claisen-Schmidt.....	72
Schéma 81 : Synthèse des chalcones à partir des bases de Schiff.....	72
Schéma 82 : Synthèse du 1,3-diphénylpropén-1-one par débromation	73
Schéma 83 : Synthèse des dérivés 1 <i>H</i> -benzimidazole-2-carbaldéhyde 305a-d	75
Schéma 84 : Synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones 302a-1.....	75
Schéma 85 : Mécanisme réactionnel probable de synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones .	77
Schéma 86 : Synthèse de la 2-benzimidazolyl chromen-4-one.....	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Conditions de synthèse du diène 84	26
Tableau 2 : Conditions de synthèse du diène 89	27
Tableau 3 : Conditions de réduction du diène 89.....	29
Tableau 4 : Différents essais de couplage de l'éther silylé 96-avec le dérivé stannylé 79.....	30
Tableau 5 : Essais réalisés avec l'amide de Weinreb 98.....	30
Tableau 6 : Essai d'optimisation du couplage de Heck	31
Tableau 7 : Conditions de C-H activation	57
Tableau 8 : Conditions de couplage de Heck	58
Tableau 9 : Conditions d'optimisation de synthèse à partir d'aryne	60
Tableau 10 : Rendements des 3-benzimidazolyl-chalcones synthétisées	76
Tableau 11 : Principaux anticancéreux actifs et leurs noms déposés.....	82
Tableau 12 : Cytotoxicité des composés synthétisés sur un panel de lignées cellulaires cancéreuses et sur les fibroblastes de la peau.....	85

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE I : SYNTHÈSE DES TOPOPYRONES	
INTRODUCTION	5
I-1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	6
I-1-1. Propriétés biologiques des topopyrones	6
I-1-2. Méthodes de synthèse des topopyrones	7
I-1-2-1. Synthèse des topopyrones et de leurs analogues suivant la voie 1	8
a) Synthèse de la topopyrone C et analogues selon Dallavalle <i>et Coll.</i>	8
b) Synthèse selon Ciufolini <i>et Coll.</i>	10
c) Synthèse selon Shahid <i>et Coll.</i>	12
I-1-2-2. Synthèse des topopyrones ou de leurs analogues suivant la voie 2	13
a) Synthèse de Elban et Hecht	13
b) Synthèse de Zaleski <i>et Coll.</i>	16
I-2. RESULTATS ET DISCUSSION	19
I-2-1. Notre stratégie de synthèse	19
I-2-2. Synthèse du diénophile 5,7-dihydroxynaphtaquinone	20
I-2-2-1. Stratégie 1 : Synthèse à partir de la naphthazarine	21
I-2-2-2. Stratégie 2 : Synthèse par réaction de Diels-Alder	22
I-2-3. Synthèse du diène B	24
I-2-3-1. 1 ^{ère} approche : Synthèse des diènes 84 et 89 par couplage de Stille	24
a) Synthèse du dérivé stannylé 79	24
b) Synthèse du 1 ^{er} diène 84	25
c) Synthèse du second diène 89	26
d) Réactivité des diènes 84 et 89	27
a-1) Essais de réactions de Diels-Alder avec les diènes 84 et 89	27
a-2) Essai de réduction du diène 84	28
a-3) Essai de réduction du diène 89	28

a-4) Essais de réduction de l'iododihydropyranone 83 et du dérivé triflate 88	29
I-2-3-2. 2 ^{ème} approche : Synthèse d'un précurseur des diènes 101a-b.....	30
a) Avec les amides de Weinreb	30
b) Par couplage de Heck	31
c) Synthèse du diène 101 suivie d'une réaction de Diels-Alder	31
I-2-4. Autre approche dans la synthèse des topopyrones.....	33
I-2-4-1. Synthèse d'un nouveau diène 108	34
I-2-4-2. Réaction de Diels-Alder avec le diène 108.....	35
I-2-4-3. Réaction de dihydroxylation du cycloadduit	35
I-2-4-4. Essai d'aromatisation.....	35
CONCLUSION	36
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE LA CALOTHRIXINE B ET D'UN ANALOGUE BROMÉ	
INTRODUCTION.....	37
II-1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	37
II-1-1. Activités biologiques des calothrixines	37
II-1-1-1. Activités anticancéreuses	37
II-1-1-2. Activités antiparasitaires	38
II-1-2. Méthodes de synthèse des calothrixines	38
II-1-2-1. Synthèse de la calothrixine B par réaction de métallation	39
II-1-2-2. Synthèse de la calothrixine B par réaction d'acylation et d'alkylation de Friedel-Craft	41
II-1-2-3. Synthèse de la calothrixine B par réaction d'électrocyclisation	42
II-1-2-4. Synthèse de la calothrixine B par réaction radicalaire	44
II-1-2-5. Synthèse de la calothrixine B par réaction de couplage pallado-catalysée	46
II-1-2-6. Synthèse de la calothrixine B par approche biomimétique	51
II-1-2-7. Synthèse de la calothrixine B par réaction de Diels-Alder	53

II-2. RESULTATS ET DISCUSSION	54
II-2-1. Stratégie de synthèse	54
II-2-2. Synthèse de la 9-méthoxyphénanthridine-7,10-dione 170	55
II-2-3. Synthèse des phénylamino phénanthridine-7,10-diones.....	56
II-2-4. Synthèse de la calothrixine B 119	57
II-2-4-1. Synthèse par C-H activation.....	57
II-2-4-2. Synthèse par couplage de Heck.....	58
II-2-5. Nouvelle voie d'accès à la calothrixine B 119 : Synthèse à partir d'une aryne	58
CONCLUSION	61
CHAPITRE III : SYNTHÈSE ET ÉVALUATION BIOLOGIQUE DE DÉRIVÉS BENZIMIDAZOLYL-CHALCONES	
INTRODUCTION.....	62
III-1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	62
III-1-1. Rappels bibliographiques sur le noyau benzimidazole	62
III-1-1-1. Activités biologiques du benzimidazole	62
a) Activités antifongiques	62
b) Activités antibactériennes.....	63
c) Activités anthelminthiques	64
d) Activités antivirales	64
e) Activités anticancéreuses.....	65
III-1-1-2. Méthodes de synthèse du benzimidazole	66
a) Méthode de Hobrecker	66
b) Méthode de Phillips : condensation de l' <i>ortho</i> -phénylènediamine avec les acides carboxyliques ou ses dérivés.....	66
c) Méthode de Léonard : condensation de l'OPDA avec le bromure de cyanogène.....	67
d) Méthode de Van Allan : condensation de l'OPDA avec le sulfure de carbone.....	67
e) Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes	68
III-1-2. Rappels bibliographiques sur les chalcones	68

III-1-2-1. Activités biologiques des chalcones	68
a) Activités antifongiques	68
b) Activités antimicrobiennes	70
c) Activités anticancéreuses.....	70
III-1-2-2. Méthodes de synthèse des chalcones	71
a) Réaction de Claisen-Schmidt.....	71
b) Réaction avec les bases de Schiff	72
c) Débromation des cétones α,β -dibromées.....	72
III-2. RESULTATS ET DISCUSSION	73
III-2-1. Conception et synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones	73
II-2-1-1. Conception des 3-benzimidazolyl-chalcones	73
III-2-1-2. Synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones.....	74
III-2-1-3. Synthèse d'une chroménone : la 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-4 <i>H</i> -chromen-4-one	77
III-2-2. Évaluation des activités anticancéreuses des 3-benzimidazolyl-chalcones synthétisées.....	78
III-2-2-1. Cancer	78
III-2-2-2. Épidémiologie et distribution géographique du cancer.....	78
III-2-2-3. Chimiothérapie du cancer	81
III-2-2-4. Tests de cytotoxicité des 3-benzimidazolyl-chalcones synthétisées.....	82
a) Matériel et méthode	83
a-1) Culture des cellules.....	83
a-2) Tests de cytotoxicité	83
b) Résultats des tests de cytotoxicité	85
c) Discussion.....	86
CONCLUSION	88
CONCLUSION GÉNÉRALE	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	92

Table des matières

Annexe 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	104
Annexe 2 : LISTE DES MOLÉCULES SYNTHÉTISÉES	153
Annexe 3: PUBLICATION ISSUE DE LA THÈSE	Erreur ! Signet non défini.

INTRODUCTION GENERALE

La réactivité des systèmes diéniques conjugués (diènes et hétérodiènes) fait l'objet d'une attention particulière au sein du Laboratoire de Chimie Organique et des Substances Naturelles (LCOSN) de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan et du laboratoire Chimie Et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation (CEISAM) de l'Université de Nantes.

Cette réactivité des systèmes diéniques conjugués est liée à leurs nombreuses propriétés, notamment des propriétés chimiques nucléophile,^{1,2} électrophile,^{3,4} hétérodiénique⁵⁻⁸ et dipolarophile.⁹ En effet, celles des propénones et des 1-thia-3-aza-butadiènes a permis d'obtenir les cyclohexénones,¹⁰ les pyrazolines,¹⁰ et les thiazines.¹¹⁻¹³ Ces hétérocycles peuvent servir de support à l'élaboration de molécules à visée thérapeutique (Figure 1).

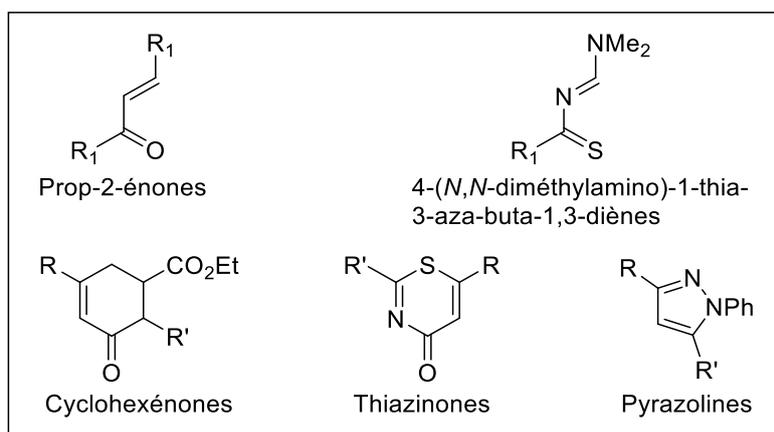


Figure 1 : Travaux réalisés par Tea *et Coll.* (1985, 1986, 1987, 2004)

Cette diversité réactionnelle fait donc de ces composées un atout important dans la mise au point de méthodologie de synthèse. Parmi les réactions mises en jeu, l'une a particulièrement été exploitée.

Il s'agit de la réaction d'hétérocyclisation [4+2] de type Diels-Alder. Elle a permis à Guingant *et Coll.*¹⁴⁻²² d'accéder à plusieurs composés polycycliques notamment les angucyclinones et analogues 5-aza^{14,16,17,20}, les calothrixine A et B^{15,18,19} et des pluramycinones (γ -indomycinone et kidamycinone)^{21,22} (Figure 2).

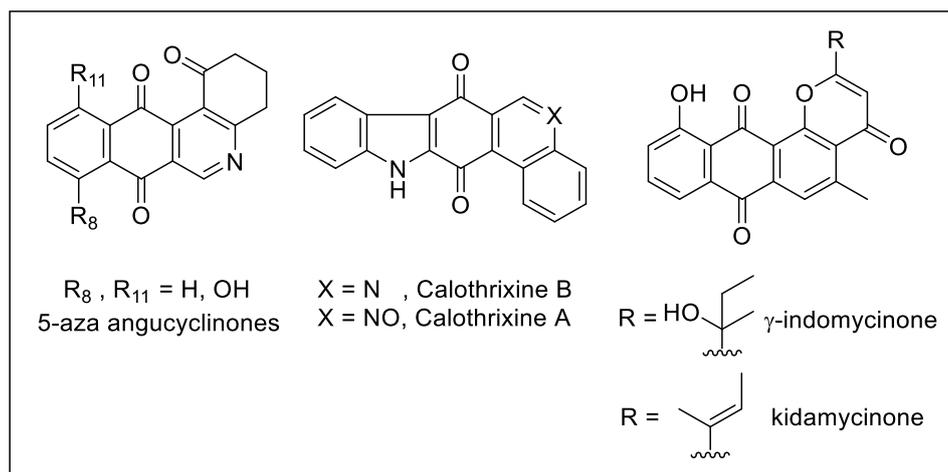


Figure 2 : Structure des molécules synthétisées par Guingant *et Coll.* (1987, 2004, 2005, 2006, 2008, 2011, 2015, 2017)

Outre les propriétés chimiques, les composés à système diénique comme les propénones possèdent également de nombreuses activités biologiques notamment antimicrobiennes^{23,24} mais aussi anticancéreuses.²⁵ Ces propriétés ont été mises à profit par Ouattara *et Coll.*²⁶⁻³⁰ pour obtenir de nouvelles molécules à activités anthelminthiques^{26,27}, antifongiques^{28,29} et antiplasmodiales.³⁰

Ces propriétés biologiques confèrent à ces composés un intérêt particulier notamment dans la mise au point de médicaments à visée anticancéreuse et à visée anti-infectieuse. Le cancer est selon l’OMS la première cause de mortalité dans les pays développés et la seconde dans ceux en développement.³¹

Quant aux parasitoses, elles demeurent des infections graves et mortelles. Parmi celles-ci, les helminthoses occupent une place prépondérante. Ainsi, plus de 1,5 milliard de personnes, soit 24% de la population mondiale, sont infectées par des helminthes principalement dans les régions tropicales et subtropicales.³² Cet impact s’étend également au domaine vétérinaire avec les parasitoses gastro-intestinales dues notamment à *Haemonchus contortus*, principal agent pathogène responsable des diarrhées saisonnières mortelles chez les petits ruminants (ovins et caprins).^{33,34}

Face à ces problèmes de santé publique, les pharmaciens ont développé de nombreux médicaments pour la prise en charge thérapeutique de ces pathologies. Cependant cette chimiothérapie devient de moins en moins efficace du fait essentiellement de l’apparition de phénomènes de pharmacorésistance aux différents traitements existants.^{35,36} Dans ce contexte,

l'implication des chercheurs dans la mise au point de nouvelles molécules plus efficaces, susceptibles de contourner les phénomènes de résistance paraît nécessaire. C'est pourquoi les équipes de recherche des laboratoires LCOSN et CEISAM ont initié cette thématique de recherche.

Ainsi nous nous sommes d'abord intéressés aux topopyrones qui sont des composés naturels possédant d'intéressantes activités anticancéreuse, antibactérienne et antivirale.^{37,38} Ensuite, nos investigations se sont portées sur les calothrixines A et B qui ont montré des activités anticancéreuse^{39,40} et antimalarique.^{39,41} Enfin, nous avons abordé les arylpropénones ou chalcones porteuses d'un hétérocycle de type benzimidazole.

Le présent travail a été réalisé dans le cadre d'une cotutelle de thèse entre l'Université de Nantes (CEISAM) et l'Université Félix Houphouët-Boigny (LCOSN). Il vise à contribuer à la mise au point de stratégies de synthèse de nouvelles molécules bioactives à visée anticancéreuse et anti-infectieuse.

Ce travail comprend 2 volets : le premier, réalisé au CEISAM, porte sur la synthèse de molécules d'origine naturelle (les topopyrones et les calothrixines) possédant des propriétés anticancéreuses reconnues. Quant au second qui s'est déroulé au LCOSN, il porte sur des variations chimiques visant à optimiser les activités biologiques des divers hétéroarylchalcones rapportés par Ouattara *et Coll.*

De façon spécifique, il s'agit de :

- Mettre au point une méthode de synthèse des topopyrones A, B, C et D suivant une réaction de cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder. Le choix de cette méthode de synthèse se justifie d'une part, par sa capacité à former le squelette tétracyclique des topopyrone en une seule étape. D'autre part, elle permettra la synthèse de nombreux dérivés et analogues des topopyrones par des variations sur les diènes et diénophiles.
- Trouver un nouveau procédé de synthèse plus flexible de la calothrixine B afin d'accéder à des dérivés et analogues plus solubles et moins toxiques.
- Conceptualiser et synthétiser des hétérodiènes de type chalcone à support benzimidazolique.
- Évaluer les activités anticancéreuses des benzimidazolyl-chalcones obtenues.

- Dégager les modulations structurales influençant les activités anticancéreuses en série des 3-benzimidazolyl-chalcones.

Ce travail se décline en trois chapitres :

Le premier chapitre sera consacré aux premiers résultats obtenus sur la synthèse des topopyrones A, B, C et D.

Le deuxième chapitre abordera les nouvelles voies de synthèse de la calothrixine B et d'un de ces dérivés.

Quant au troisième chapitre, il traitera de la conceptualisation et la synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones et d'une chroménone. Les nouvelles molécules ainsi obtenues ont fait l'objet de tests anticancéreux et les résultats sont exposés en fin de chapitre.

Notre travail s'achèvera par une conclusion, des perspectives et une partie expérimentale en annexe

INTRODUCTION

Les topopyrones représentent un ensemble de quatre molécules isolées de deux espèces de champignons nommées *Phoma sp.* BAUA2861 et *Penicillium sp.* BAUA4206 en 2000 par Kanai *et Coll.*³⁷(Figure 3).

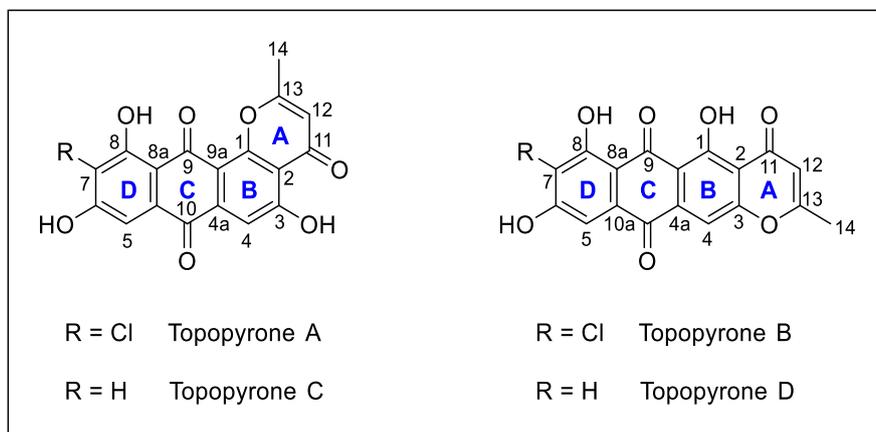


Figure 3 : Structures des topopyrones A, B, C et D

Ces molécules tétracycliques sont constituées d'un motif anthraquinone fusionné avec une γ -pyrone.⁴² Les topopyrones A et B portent un atome de chlore en C7 tandis que C et D n'en contiennent pas. En outre, les topopyrones B et D peuvent être obtenues, par un réarrangement de type Wessely-Moser^{43,44} respectivement à partir des topopyrones A et C (Schéma 1).

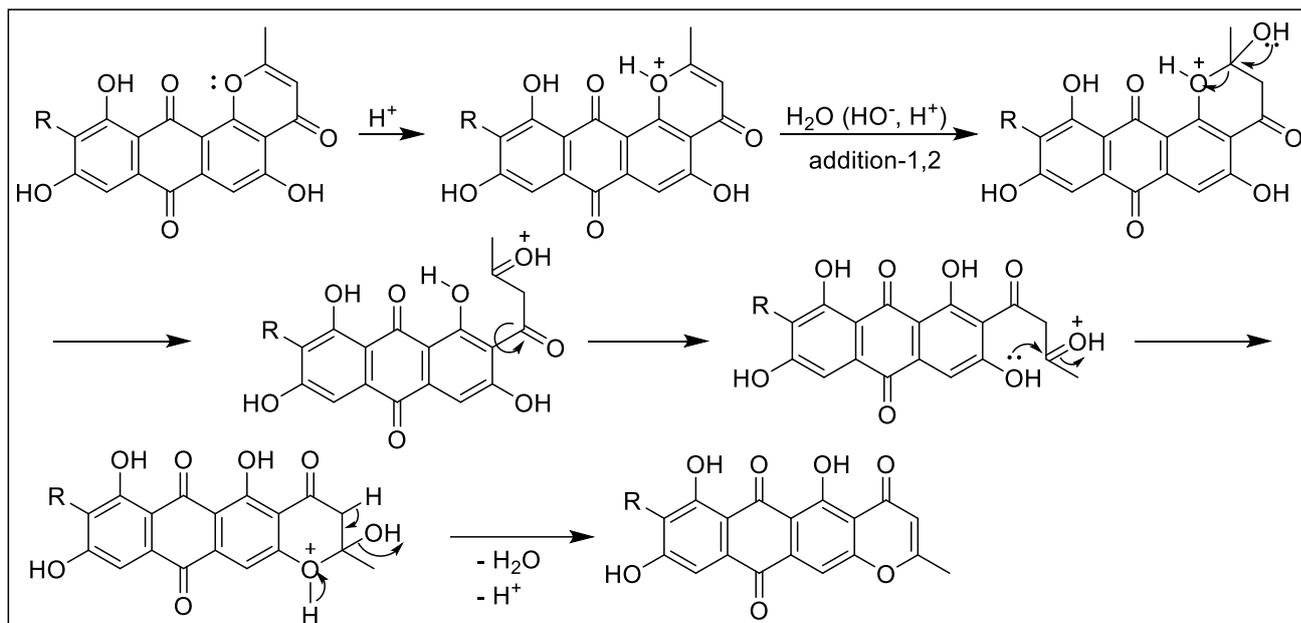


Schéma 1 : Mécanisme réactionnel du réarrangement de Wesley-Moser des topopyrones A et C

I-1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I-1-1. Propriétés biologiques des topopyrones

L'ADN est la molécule de stockage de l'information dans les cellules de tout organisme vivant. L'ADN existe sous forme de double brin formant une double hélice et utilise des enzymes pour sa transcription en ARN ou sa réplication. Ces enzymes appelées topoisomérases I et II (topo-I et topo-II) permettent la séparation de la double hélice de l'ADN. La principale fonction des topoisomérases I et II est de relaxer la tension au niveau de la superhélice formée lors de la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN.⁴⁵ Les cellules cancéreuses ont une tendance à surexprimer les topoisomérases faisant ainsi de leurs inhibiteurs des cibles potentielles dans la recherche de nouveaux anticancéreux.³⁸

Les topopyrones A, B, C et D se sont révélées être des inhibiteurs des topoisomérases I avec respectivement des CI_{50} de 1,22 ng/mL, 0,15 ng/mL, 4,88 ng/mL et 19,63 ng/mL. L'activité est particulièrement prononcée pour la topopyrone B ($CI_{50} = 0,15$ ng/mL) qui montre une activité comparable à celle de la camptothécine ($CI_{50} = 0,10$ ng/mL). En plus des activités inhibitrices des topoisomérases, les topopyrones possèdent de nombreuses autres activités notamment des activités antivirale et antibactérienne. La topopyrone B a montré de bonne activité contre le virus de l'herpès mais de façon plus spécifique contre le virus varicelle-zona (VZV) avec une CE_{50} de 0,038 μ g/mL comparée à celle de l'acyclovir ($CE_{50} = 0,9$ μ g/mL). Les

topopyrones A, B et C ont également montré d'excellentes activités contre les bactéries Gram positif (Figure 4).³⁷

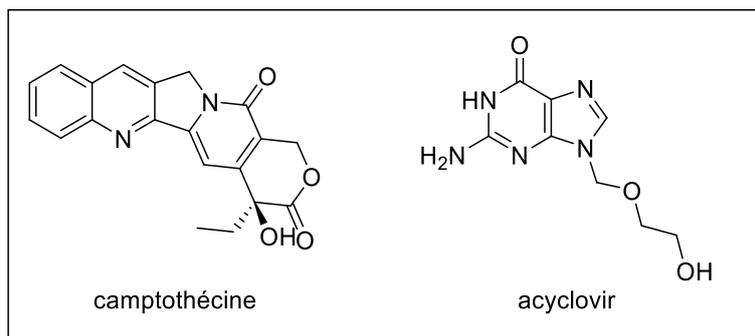


Figure 4 : Structures de la camptothécine et de l'acyclovir

Les nombreuses propriétés biologiques des topopyrones ont poussé plusieurs groupes de recherche à travailler sur leurs synthèses totale ainsi que celles de leurs analogues.

I-1-2. Méthodes de synthèse des topopyrones

Toutes ces méthodes décrites sont des synthèses linéaires conduisant à l'édification du squelette tétracyclique [ABCD] des topopyrones.

Ces différentes synthèses peuvent être essentiellement résumées en deux stratégies de synthèse selon le schéma 2. Les deux voies de synthèse diffèrent par l'ordre d'assemblage des cycles composant le squelette des topopyrones.

Suivant la voie 1, l'assemblage débute par le cycle (D), suivi de la formation des cycles (C) et (B) et s'achève par la création du cycle (A). Tandis que la construction du squelette suivant la voie 2, débute par le cycle (C), puis les cycles (B) et (A) et le cycle (D) est créé sur la dernière étape (Schéma 2). La synthèse totale suivant la voie 1 est la plus exploitée dans la littérature.

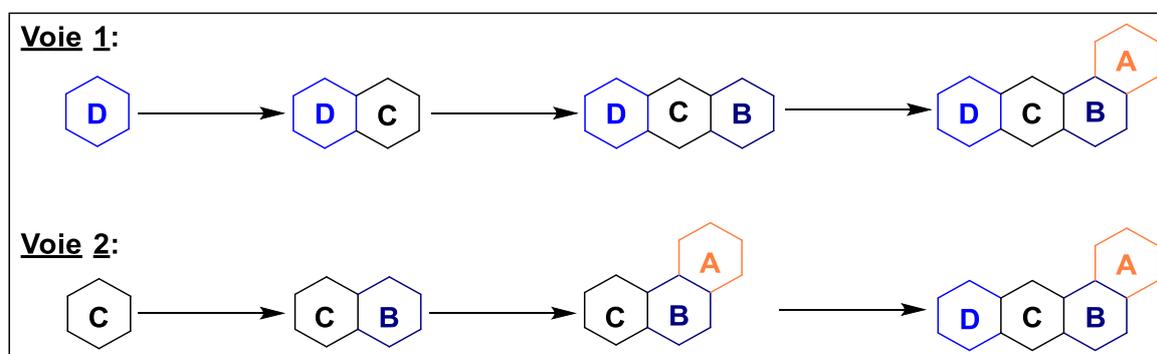


Schéma 2 : Différentes voies de synthèse des topopyrones

I-1-2-1. Synthèse des topopyrones et de leurs analogues suivant la voie 1

a) Synthèse de la topopyrone C et analogues selon Dallavalle *et Coll.*

La toute première synthèse totale de la topopyrone C **10** a été proposée par Dallavalle *et Coll.*⁴⁶ Cette approche synthétique est basée sur une réaction d'alkylation de Marschalk⁴⁷⁻⁴⁹ suivie d'une réaction d'élongation de chaîne de type Baker-Venkataraman.^{50,51}

Les auteurs ont d'abord synthétisé l'anthraquinone 1-hydroxy-3,6,8-triméthoxyanthraquinone **5** par deux réactions de Diels-Alder successives. La première réaction conduit à la formation de la quinone **3** à partir du diène de Brassard **1** et de la 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone **2** dans le THF et une étape d'aromatisation dans la silice avec un rendement de 82% (Schéma 3).

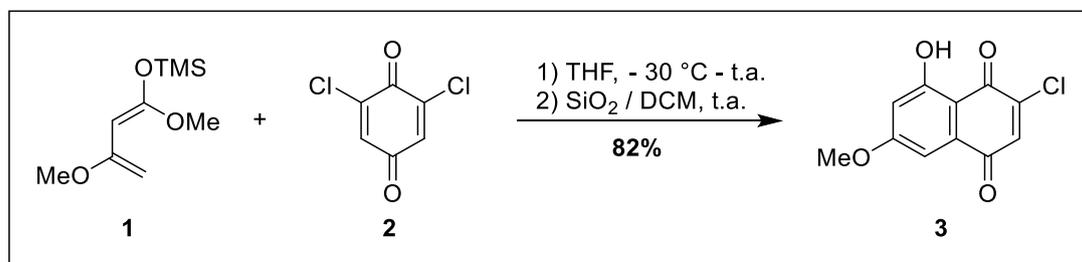


Schéma 3 : Synthèse de la quinone **3**

La seconde réaction, entre la quinone **3** et le diène de Brassard **1**, conduit à un mélange de deux anthraquinones après aromatisation en présence de silice. Une méthylation sélective⁵² du brut réactionnel avec du *p*-TsOCH₃ en présence de Na₂CO₃ dans le tétraglyme à 140 °C conduit à l'anthraquinone **5** avec un rendement de 42% (Schéma 4).

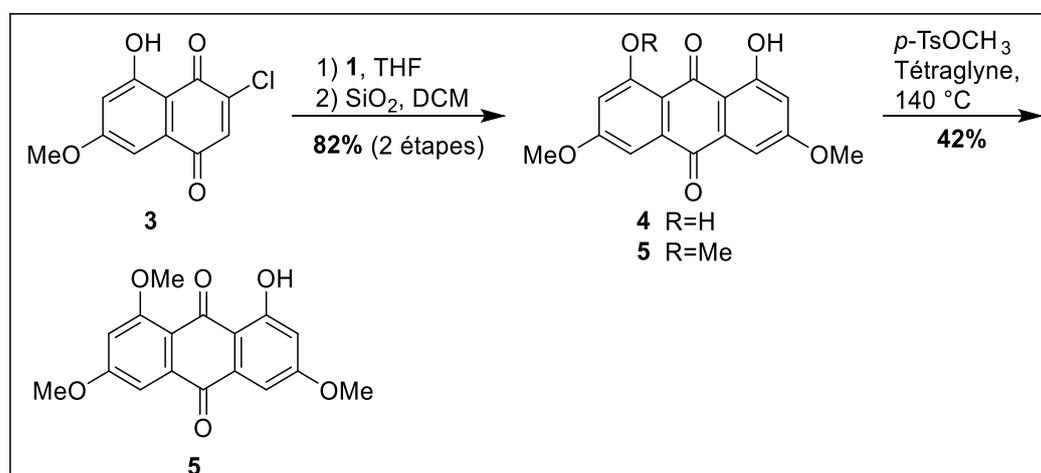


Schéma 4 : Synthèse du 1-hydroxy-3,6,8-triméthoxyanthraquinone **5**

L'intermédiaire **5** est ensuite réduit en dihydroantraquinone en présence de dithionite de soude, alkylé sélectivement en *ortho* du groupement hydroxyle par l'acétaldéhyde puis re-oxylé par l'eau oxygénée pour donner la quinone **6**.⁴⁹ Cette dernière est oxydée en méthylcétone **7** à l'aide d'acide periodique en présence de PCC dans l'acétonitrile avec un rendement de 60%.⁵³

Après acétylation du groupement hydroxyle, le composé obtenu subit une acylation intramoléculaire en présence de LiH au reflux du THF pour donner la β -dicétone **8** avec un rendement de 62% sur les deux étapes. Pour finir, la β -dicétone **8** est cyclisée à l'aide de TFA en tri-*O*-méthyltopopyrone C **9** puis déméthylée pour donner la topopyrone C **10** avec un rendement de 25% (Schéma 5).

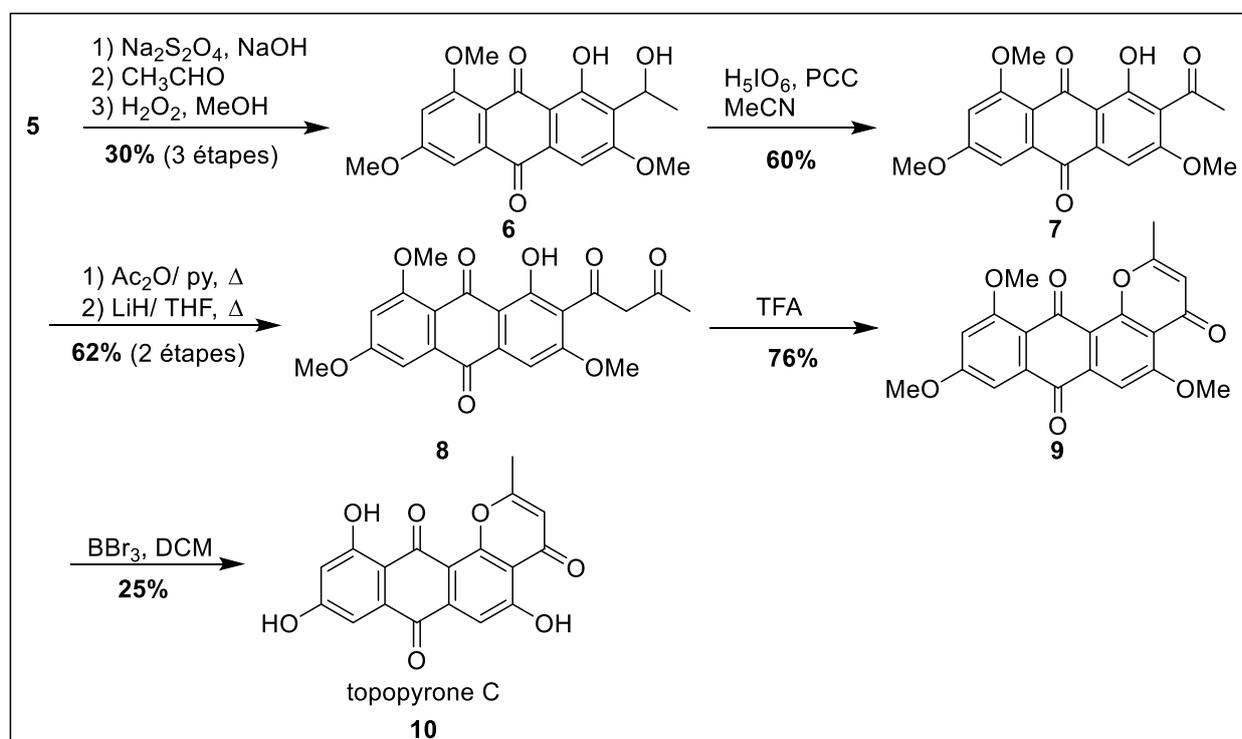


Schéma 5 : Synthèse de la topopyrone C selon Dallavalle *et Coll.* (2007)

Partant de ces résultats, Dallavalle *et Coll.*⁵⁴ ont encore synthétisé une dizaine d'analogues de la topopyrone C dont six (**12a-f**) à partir des 1,8-dihydroxyantraquinones **5** et **11** (Schéma 6).

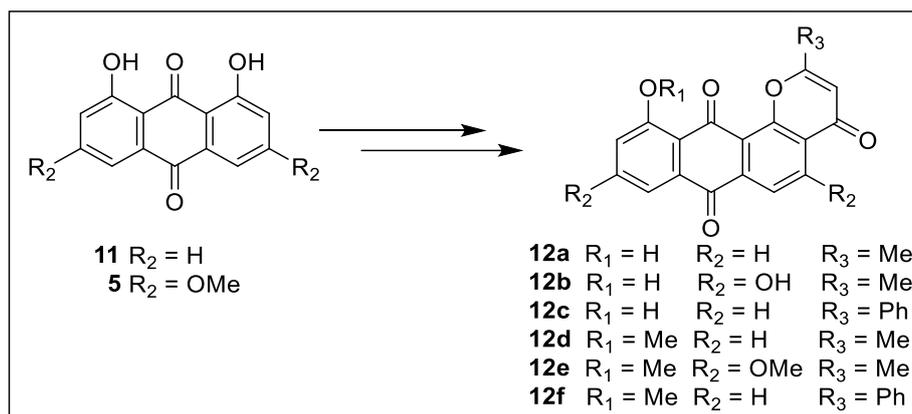


Schéma 6 : Synthèse d'analogues de la topopyrone C selon Dallavalle *et Coll.* (2008)

En tenant compte des résultats des tests de cytotoxicité effectués sur ces composés et afin d'en améliorer l'activité, le composé **12a** a ensuite été modifié en y introduisant des groupements plus lipophiles ou hydrophiles de type nitro (**13a**), bromo (**13b-c**) ou diméthylaminopropyle (**13d**) (Schéma 7).

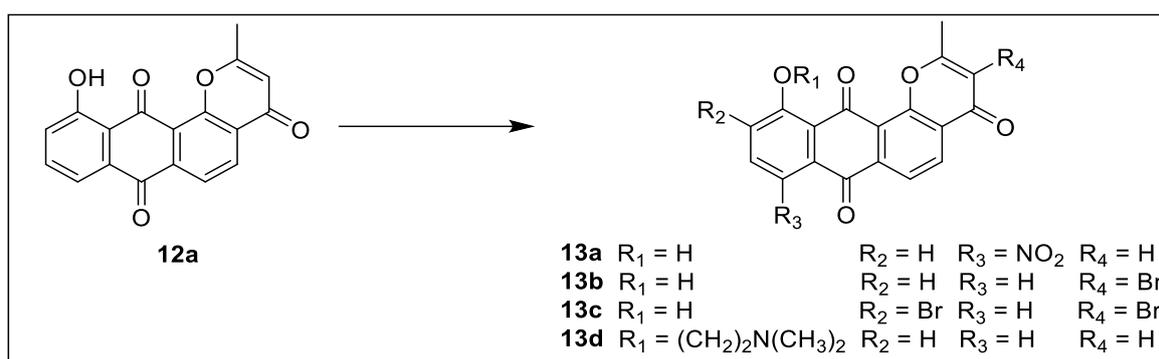


Schéma 7 : Synthèse d'analogues plus lipophiles ou hydrophiles de la topopyrone C

b) Synthèse selon Ciufolini *et Coll.*

Ciufolini *et Coll.*^{55,56} ont proposé la synthèse totale des topopyrones B **25** et D **26**. La synthèse débute par un échange brome-lithium du (4-bromo-3,5-diméthoxybenzyloxy)(*tert*-butyl)diméthylsilane **14** par le *t*-BuLi dans le THF à -78 °C. L'organolithien **15** obtenu est mis en réaction avec le 2-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl) acétaldéhyde **16** pour donner le composé **17** avec un rendement de 67%. La *O*-silylation du composé **17** avec du TIPS-OTf en présence de DMAP suivie d'une bromation par le NBS dans l'acétonitrile conduit au composé **18** avec un excellent rendement de 94%.

Après une déprotection sélective de l'alcool primaire par le TBAF, le composé **19** obtenu est oxydé dans les conditions de Swern^{57,58} pour donner l'aldéhyde **20** avec un rendement de 81% (Schéma 8).

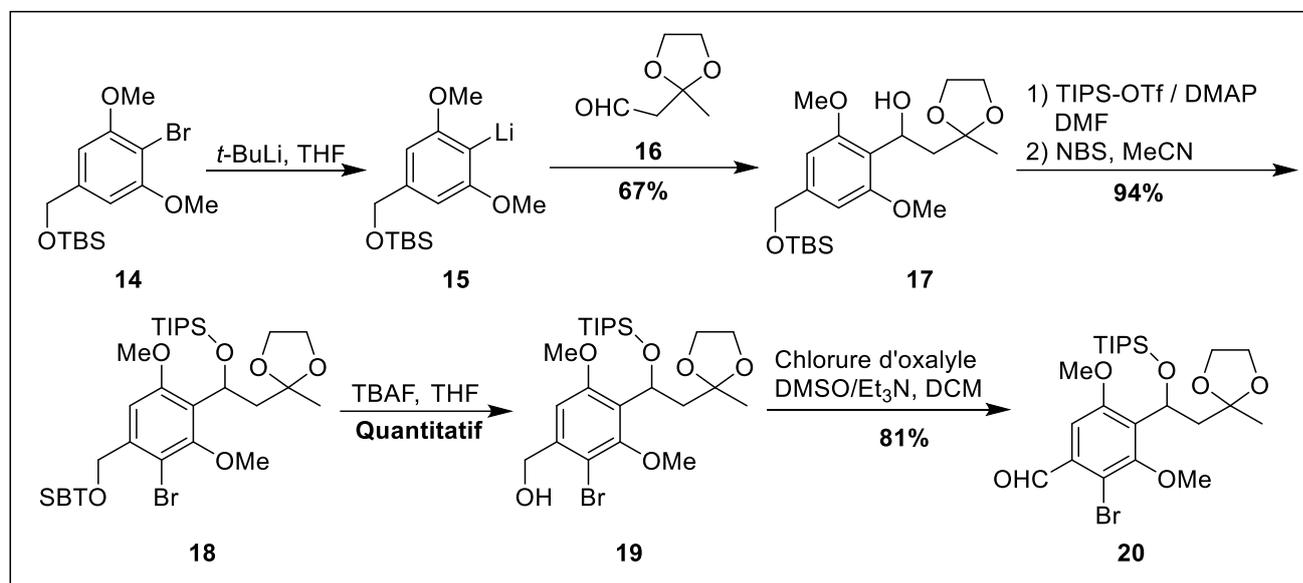


Schéma 8 : Synthèse du fragment **20**

Les anthraquinones **23a-b** sont obtenues en trois étapes dans une réaction « one-pot ». Ainsi, l'anion de type Snieckus⁵⁹ issu de la métallation des benzamides **21a-b** réagit avec l'aldéhyde **20** pour former l'intermédiaire **22**. La cyclisation par addition intramoléculaire du dérivé aryllithien sur la fonction amide, conduit aux anthraquinones **23a** et **23b** avec respectivement des rendements de 17% et 20%. Les composés **23a-b** sont ensuite désilylés et les alcools correspondants sont oxydés avec l'acide *O*-iodoxybenzoïque (IBX)⁶⁰ dans l'acétonitrile au reflux pour donner les cétones correspondantes **24a-b**. Le traitement de celles-ci par une solution aqueuse à 48% de HBr dans l'acide acétique conduit aux topopyrones D **26** et B **25** respectivement avec d'excellents rendements (Schéma 9).

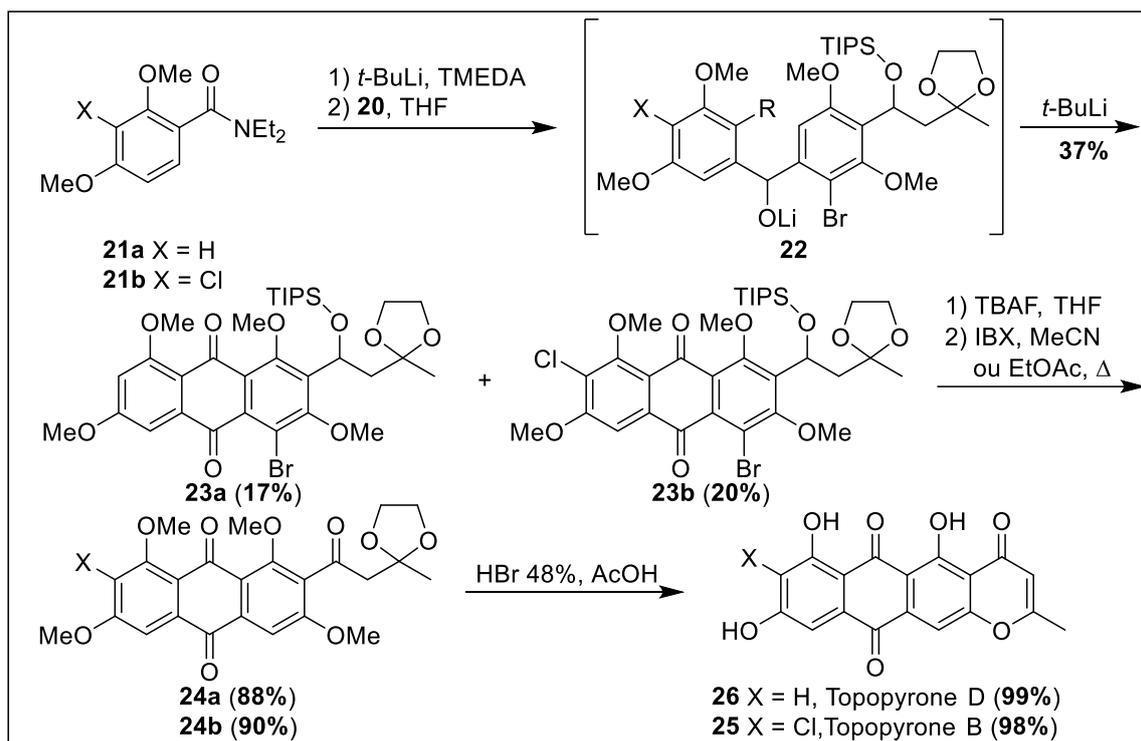


Schéma 9 : Synthèse des topopyrones B et D selon Ciufolini *et Coll.* (2006, 2011)

c) Synthèse selon Shahid *et Coll.*

Aziz Shahid *et Coll.*⁶¹ ont rapporté la synthèse d'un analogue de la topopyrone C en trois étapes à partir de la 1,4-dihydroxyanthraquinone **27**. La première étape consiste en une réduction du composé **27** suivie d'une alkylation de Marschalk⁴⁷ en présence du 3-hydroxybutanal puis d'une rapide ré-oxydation par le peroxyde d'hydrogène pour donner le composé **28**. La deuxième étape consiste en l'oxydation des fonctions alcools secondaires en présence de PCC⁶² pour donner la β-dicétone **29** avec un rendement de 91%. Quant à la dernière étape, il s'agit d'une réaction de cyclisation acido-catalysée de la dicétone en présence de HCl concentré et d'acide acétique⁴⁹ permettant ainsi d'obtenir l'analogue **30** de la topopyrone C **10** avec un rendement de 85 % pour la dernière étape (Schéma 10).

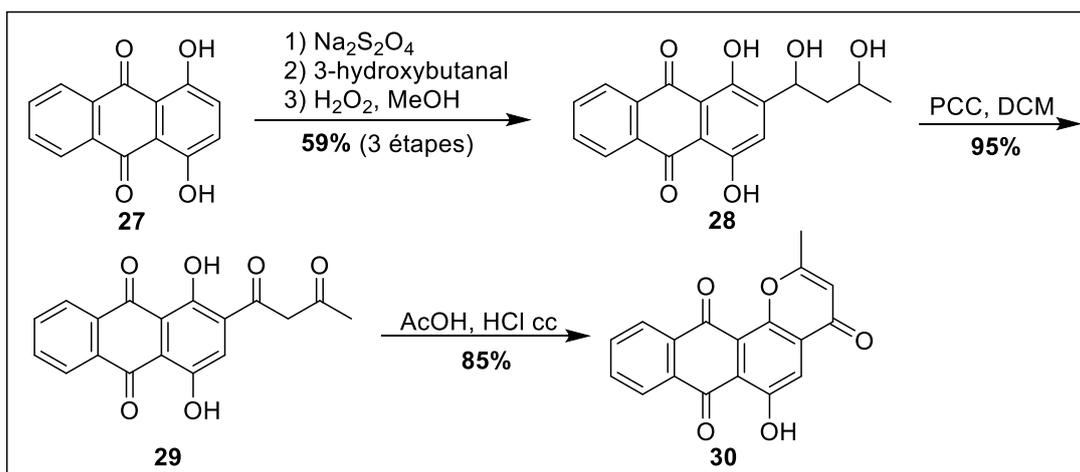


Schéma 10 : Synthèse d'un analogue de la topopyrone C selon S. Aziz *et Coll.* (2016)

I-1-2-2. Synthèse des topopyrones ou de leurs analogues suivant la voie 2

a) Synthèse de Elban et Hecht

La synthèse des topopyrones rapportée par Elban et Hecht⁶³ débute par la construction de la quinone **3** par une réaction de Diels-Alder entre la 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone **2** et le diène de Brassard **1**⁶⁴ en présence de pyridine dans le toluène (Schéma 11). Le diène de Brassard quant à lui, est obtenu en deux étapes, avec un bon rendement, à partir de l'acétoacetate de méthyle **37**.

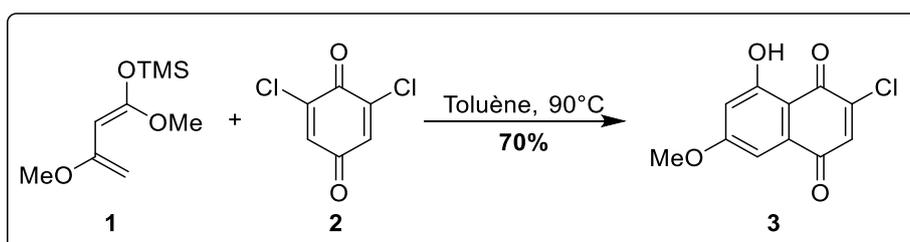


Schéma 11 : Synthèse de la quinone **3** selon Elban et Hecht (2008)

Après de nombreuses difficultés à introduire un groupement protecteur de type MOM ou allyl éther sur le phénol de la quinone **3**, les auteurs ont finalement réussi à introduire un groupement tosyloxy en utilisant le *p*-TsCl en présence de carbonate de potassium au reflux de l'acétone. La quinone **31** ainsi obtenue, est réduite en présence d'hydrogène et de palladium sur charbon. Le phénol obtenu est méthylé pour donner de façon quantitative le composé **32**. Ce dernier est déprotégé en milieu basique pour conduire au phénol **33**.

L'acylation régiosélective du composé **33** par une réaction de Friedel-Craft en présence de chlorure d'éthanoyle et de TiCl₄ au reflux du 1,2-DCE conduit au composé **34**. Le traitement

de ce dernier par le NaH/EtOAc donne une β -dicétone qui sera immédiatement traitée par le TFA permettant d'obtenir le composé **35**. Une oxydation par le CAN fournira la quinone **36** avec un excellent rendement de 96% (Schéma 12).

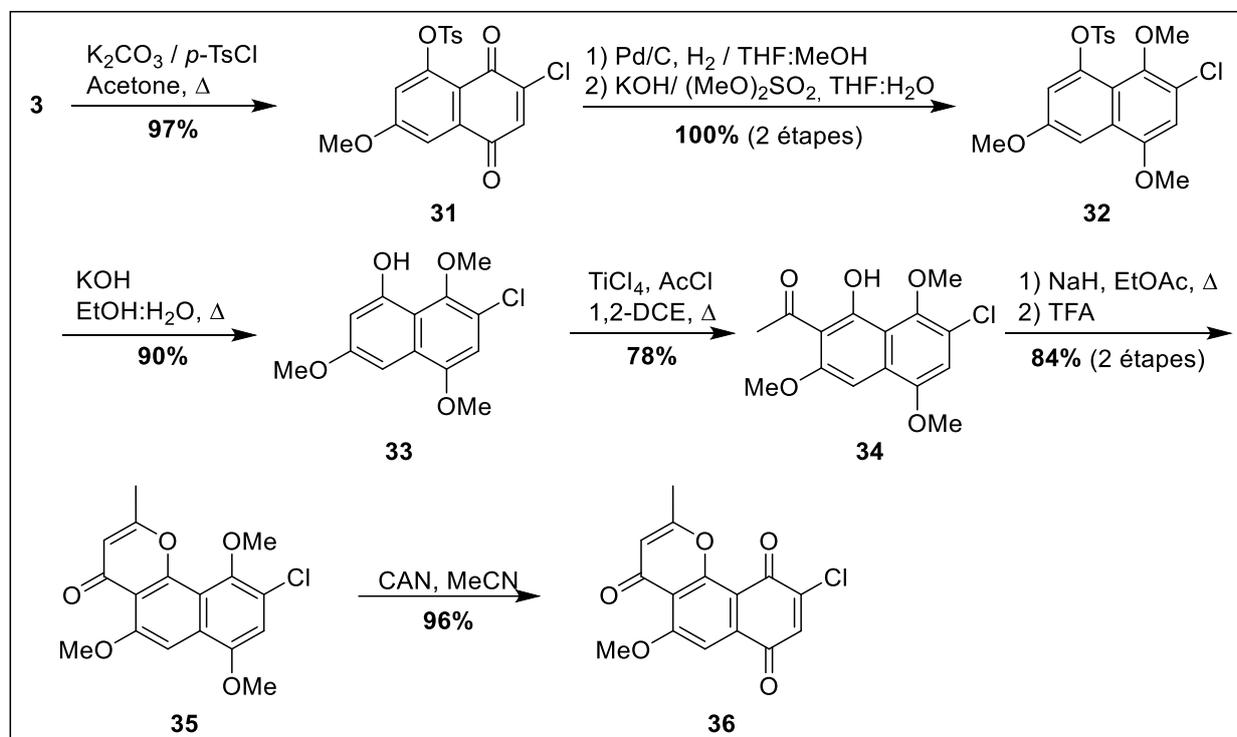


Schéma 12 : Synthèse de la quinone **36**

Les essais de formation du dernier cycle (D), par une réaction de Diels-Alder entre la quinone **36** et le diène de Brassard **1** précédemment utilisé pour la synthèse de la quinone **3**, n'ont pu conduire au produit attendu avec un bon taux de conversion. Cela pourrait s'expliquer par l'instabilité thermique du diène **1**.⁶⁵

Un nouveau diène **39** a alors été synthétisé en deux étapes à partir de l'acétoacetate de méthyle **37** suivant la méthode décrite par Brassard. Ainsi l'enol formé par l'action du DBU sur **37** est piégé sous forme l'éther d'enol **38** avec un rendement de 90%. Cet éther d'enol réagit avec le LDA en présence de TMSCl dans le THF pour donner le diène **39** attendu avec un rendement de 95% (Schéma 13).

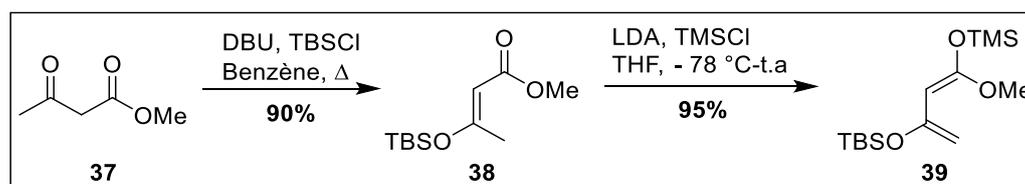


Schéma 13 : Synthèse du diène **39**

La quinone **36** est alors engagée avec le diène **39** dans du benzène à 70 °C pour donner l'anthraquinone **40** attendue avec un rendement de 54%. Après deux étapes de déprotection successives, la topopyrone C **10** est isolée sous forme d'un solide rouge-orangé avec un rendement de 65%.

Le passage de la topopyrone C **10** à la topopyrone D **26** par traitement avec du NaOH 1% dans le MeOH à 25 °C selon Kanai *et Coll.*³⁷ a été un échec. Finalement la topopyrone D **26** est obtenue à partir de la topopyrone C **10** dans les mêmes conditions mais à une température plus élevée de 70 °C (Schéma 14).

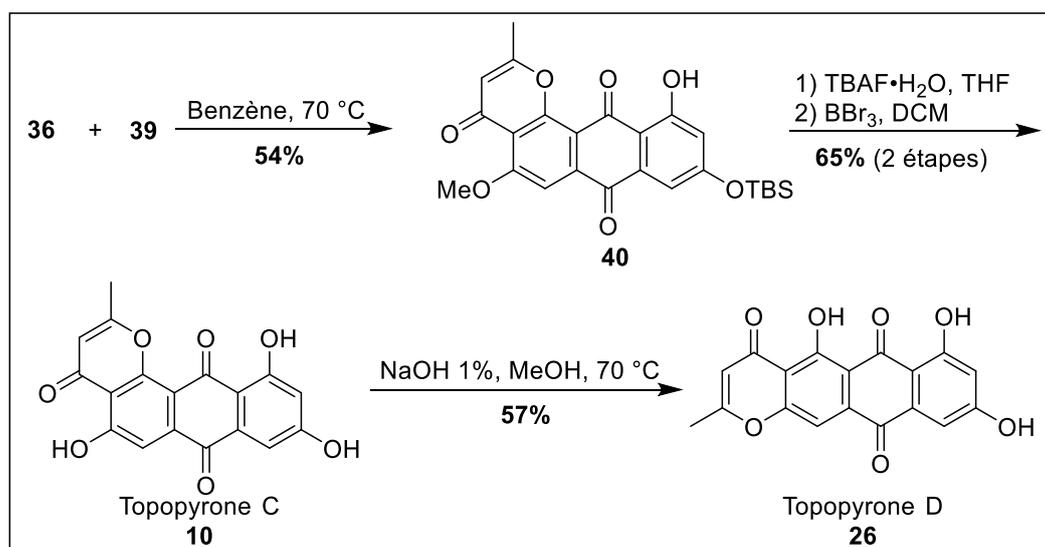


Schéma 14 : Synthèse des topopyrones C et D selon Elban et Hecht (2008)

En ce qui concerne la synthèse des topopyrones A **45** et B **25**, Elban et Hecht ont tout d'abord tosylé l'acétophénone **34** puis procédé à une oxydation par l'acide nitrique dans l'acide acétique pour obtenir la quinone **41**. Cette dernière est ensuite mise en réaction avec le diène **42** synthétisé selon la méthode de Brassard, pour donner le composé **43** avec un rendement de 70%.

La chloration du composé **43** par le NCS en présence d'une quantité catalytique de ZrCl₄ dans le dioxane à 70 °C⁶⁶ suivie d'une méthylation par le sulfate de diméthyle donne un mélange de deux composés **44a** et **44b**. Le composé **44a** attendu, chloré en C7, est séparé du composé **44b** chloré en C5 par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 42% (Schéma 15).

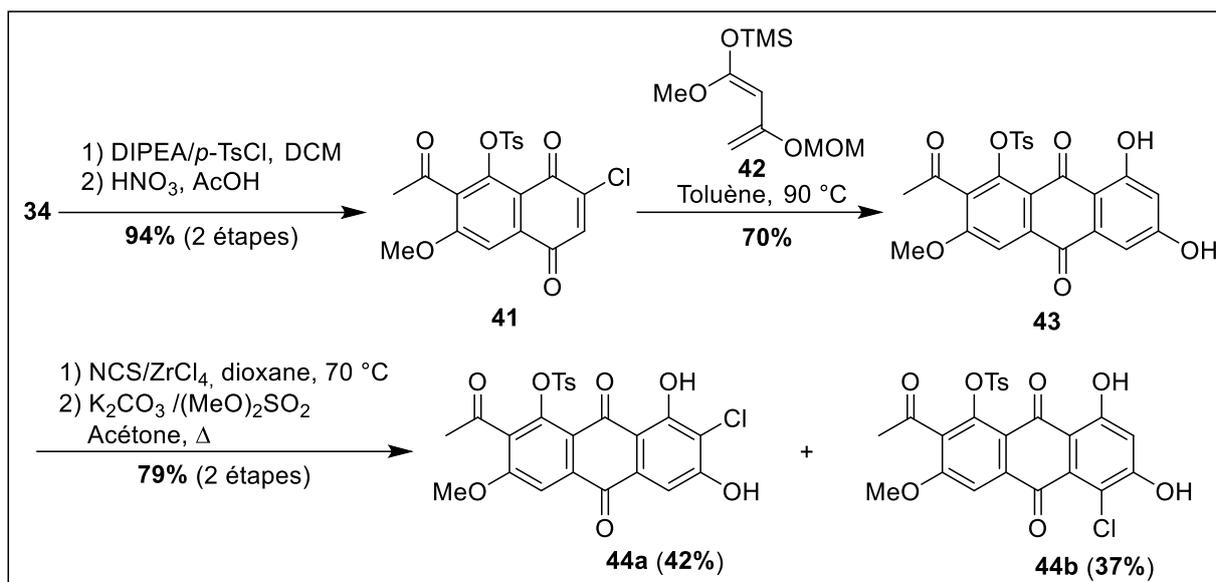


Schéma 15 : Synthèse des intermédiaires C5 et C7 chlorés

A partir des composés **44a** et **44b**, Elban et Hecht ont synthétisé les topopyrones **A 41** et **B 25** ainsi que leurs analogues chlorés en C5 **46** et **47** avec de bons rendements (Schéma 16) en utilisant la même approche que précédemment.

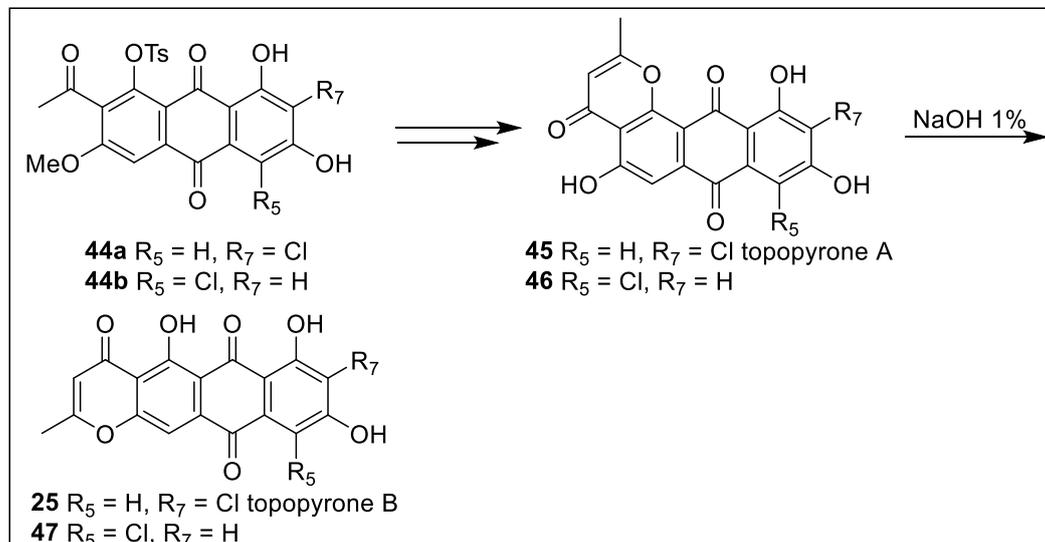


Schéma 16 : Synthèse des topopyrones A et B et de leurs analogues selon Elban et Hecht (2008)

b) Synthèse de Zaleski *et Coll.*

Zaleski *et Coll.*⁶⁷ se sont inspirés des travaux de Elban et Hecht⁶³ pour synthétiser divers analogues des topopyrones. Pour ce faire, ils ont synthétisé une nouvelle quinone **49**

(régioisomère de **2**) par une réaction de Diels-Alder entre le diène de Brassard **1** et la 2,5-dichloro-1,4-benzoquinone **48** (Schéma 17).

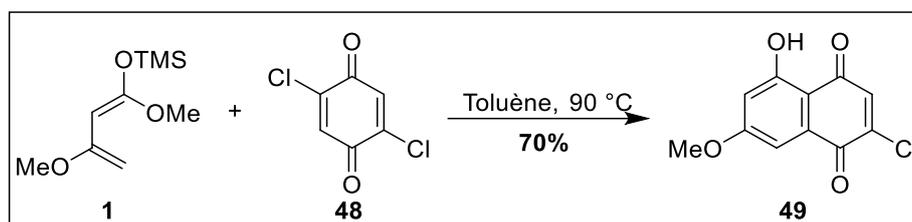


Schéma 17 : Synthèse de la quinone **49**

A partir de la quinone **49** les auteurs ont synthétisé une série de cinq analogues de topopyrones : deux de la topopyrone C (**57** et **58**), deux de la topopyrone A (composés **61** et **62**) et un de la topopyrone B (composé **63**) (Figure 5).

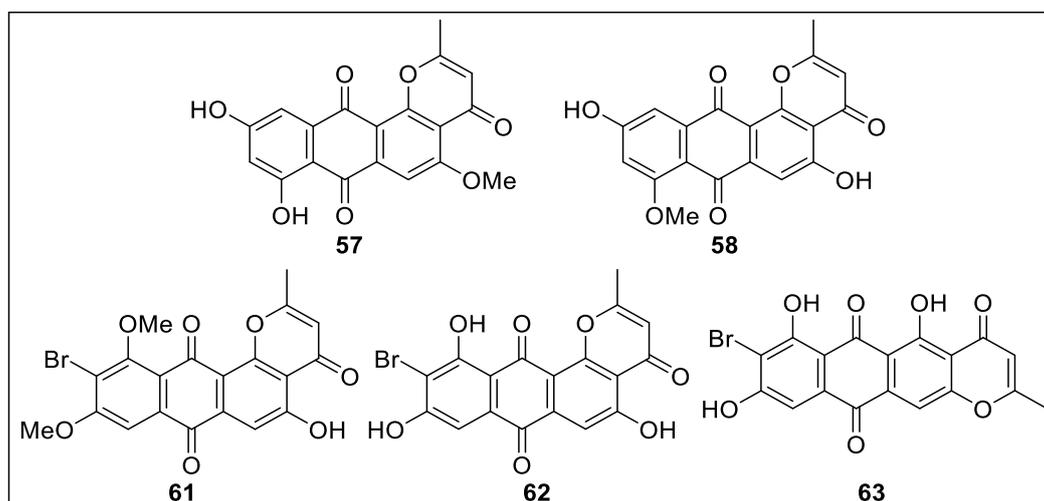


Figure 5 : Analogues des topopyrones A, B et C

Le phénol **49** est converti en tosylate **50** en présence *p*-TsCl et de K₂CO₃ avec un rendement de 90%. L'hydrogénation catalytique du composé **50** suivie d'une méthylation donne le composé **51** dont l'hydrolyse du tosyloxy conduit au phénol **52** avec un rendement de 56%. Le composé **52** est ensuite acétylé en *ortho* de l'hydroxyle en présence de TiCl₄ et de chlorure d'acétyle dans le 1,2-DCE au reflux. Le composé **53** ainsi obtenu est traité par du NaH dans de l'EtOAc au reflux pour donner un intermédiaire β-dicétone dont le traitement par le TFA conduit au composé **54** avec un rendement de 56% sur les deux étapes.

La quinone **55** est obtenue après oxydation par le CAN du composé **54** avec un rendement de 72%. La réaction de Diels-Alder entre le composé **55** et le diène **39** dans le benzène au reflux en présence de pyridine conduit à deux composés **56a** et **56b**. Le composé

56a est désilylé en présence de TBAF puis déméthylé par le BBr_3 pour donner l'analogue **57** avec 23% de rendement tandis l'analogue **58** est obtenu après une seule étape à partir du composé **56b** avec un rendement de 50% (Schéma 18).

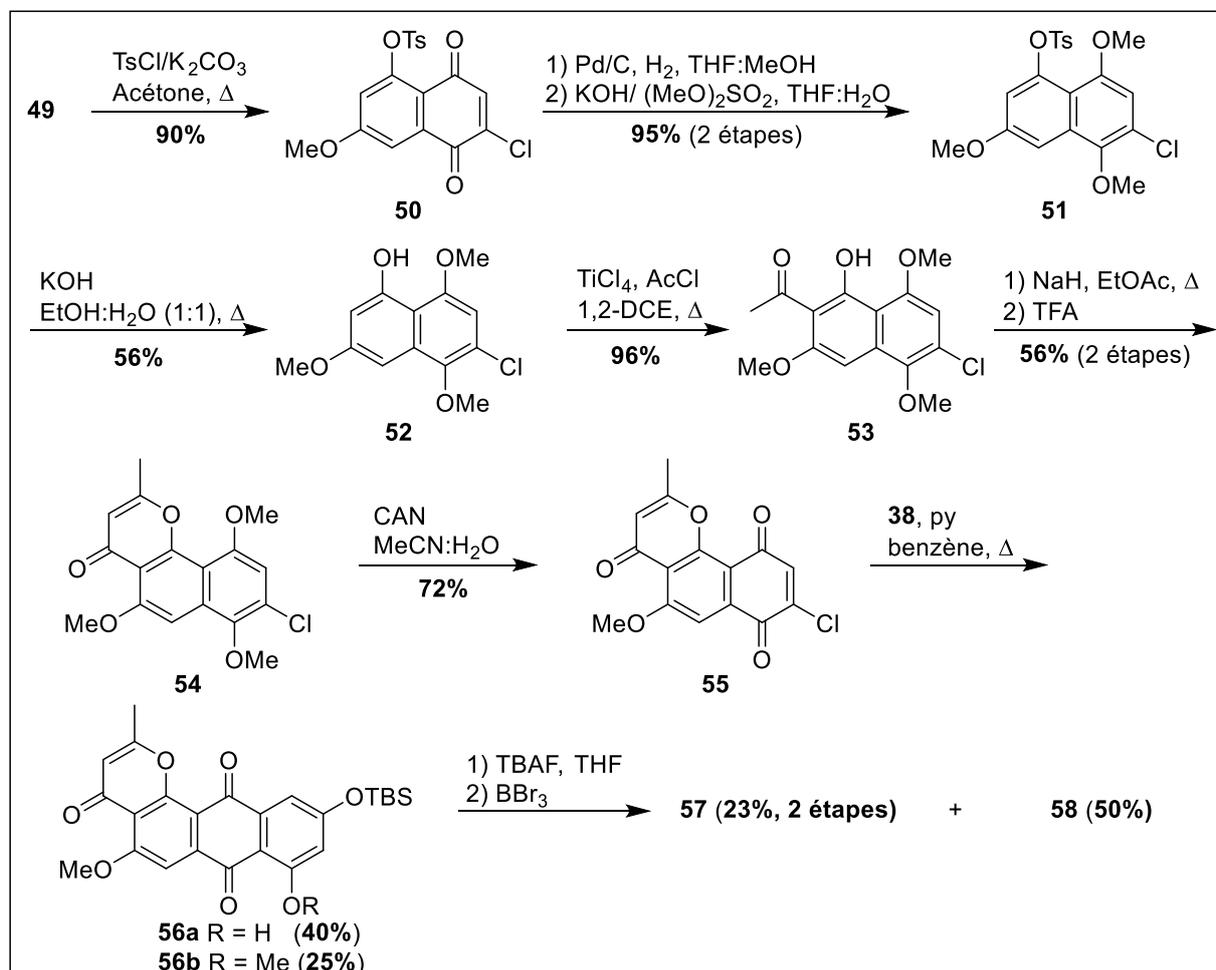


Schéma 18 : Synthèse des analogues **57** et **58** de la topopyrone **C**

La synthèse des analogues **61-63** débute par la bromation du composé **43** suivie de la méthylation du composé pour donner le composé **59**. L'hydrolyse de ce dernier suivie de la *O*-acétylation du phénol conduit au composé **60** avec un rendement de 52%. Le traitement de cet intermédiaire **60** par le LiH dans le THF au reflux puis par le TFA dans le DCM donne l'analogue **61**. Cet analogue est déméthylé en présence de AlCl_3 dans le nitrobenzène à 90 °C pour donner le composé **62** avec un rendement de 50%. L'analogue **63** est obtenu avec le même rendement après un réarrangement du composé **62** en présence de NaOH dans le MeOH à température ambiante (Schéma 19).

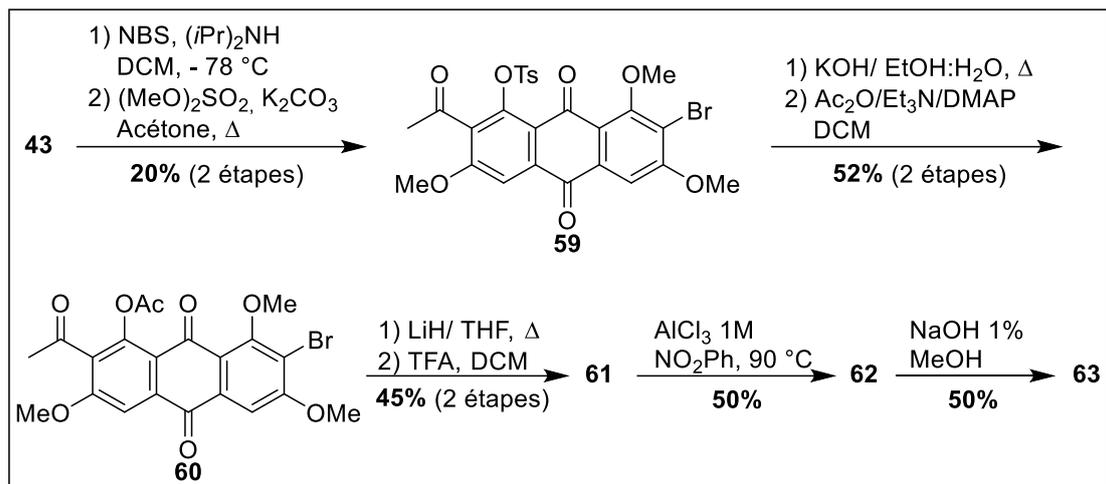


Schéma 19 : Synthèse des analogues 61, 62 et 63

I-2. RESULTATS ET DISCUSSION

I-2-1. Notre stratégie de synthèse

Notre stratégie de synthèse est inspirée des travaux de recherche du laboratoire CEISAM de Nantes dans la synthèse de molécules polycycliques. Cette méthode basée sur la réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder a ainsi permis la synthèse des angucyclinones et d'analogues 5-aza^{14,16,20}, de la calothrixine B et de quelques analogues^{15,18,19} et de pluramycinones.^{21,22}

C'est une méthode convergente de synthèse décrite dans le schéma rétrosynthétique 20. L'avantage de cette méthode est qu'elle permettrait d'accéder aux squelettes tétracycliques des topopyrones en une seule étape réactionnelle à partir d'un diénophile **A** de type naphthoquinone et d'un diène **B** de type dihydropyranone. Le diénophile **A** serait obtenu après une réaction de Diels-Alder entre le diène de Brassard **1** et la 2-chlorobenzoquinone **74**. Quant au diène **B**, sa synthèse pourrait être envisagée par des réactions de couplage de Stille ou de Heck à partir d'une iododihydropyranone **83**. Cette dernière serait obtenue après une iodation sélective de la dihydropyranone **82** issue d'une réaction d'hétérocyclisation entre le diène de Danishefsky **80** et l'acétaldéhyde **81** (Schéma 20).

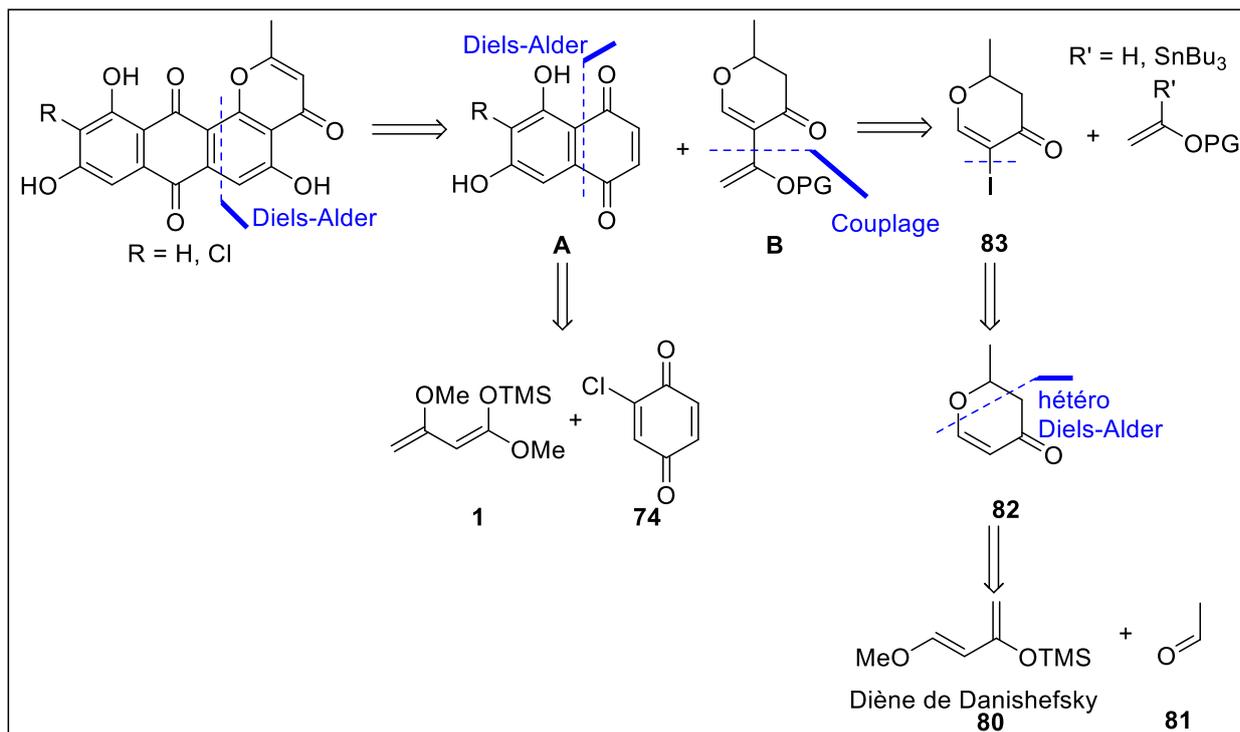


Schéma 20 : Rétrosynthèse des topopyrones A et C

I-2-2. Synthèse du diénophile 5,7-dihydroxynaphtaquinone

Pour la synthèse du diénophile, deux stratégies ont été explorées. La première stratégie consiste à synthétiser le diénophile **71** en cinq ou six étapes à partir de la *p*-diméthoxybenzène **64** (Schéma 21).

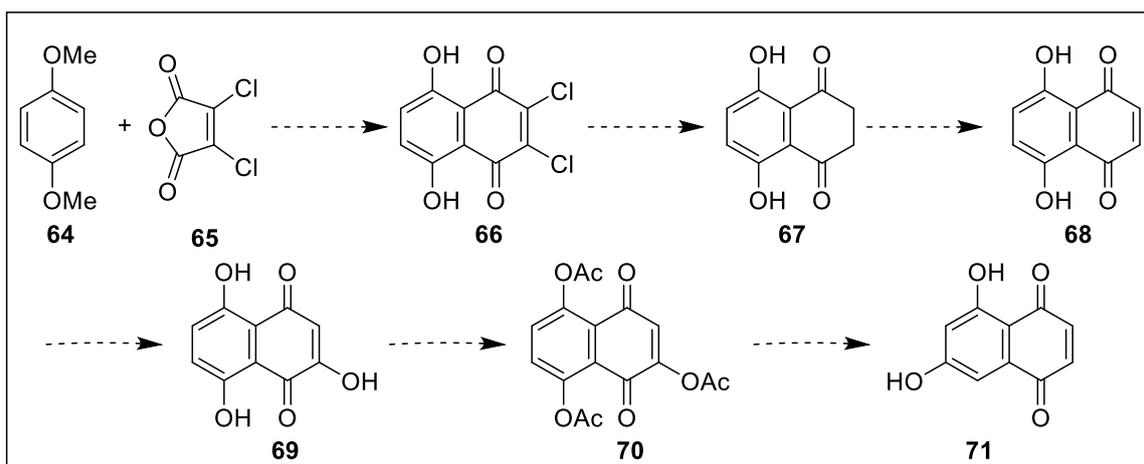


Schéma 21 : Stratégie 1 de synthèse du diénophile A

Quant à la seconde stratégie, elle propose une synthèse du diénophile **75** en une seule étape entre le diène de Brassard **1** et la 2-chlorobenzoquinone **74** (Schéma 22).

Ces nouveaux diénophiles sont différents de ceux obtenus par Dallavalle *et Coll.*⁴⁶ et Zaleski *et Coll.*⁶⁷

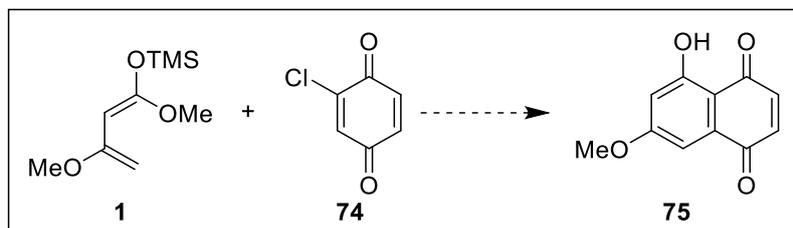


Schéma 22 : Stratégie 2 de synthèse du diénophile A

I-2-2-1. Stratégie 1 : Synthèse à partir de la naphthazarine

Cette synthèse débute par l'obtention de la 2,3-dichloronaphthazarine **66** selon une réaction de Friedel-Craft entre l'anhydride dichloromaléique **65** et le *para*-diméthoxybenzène **64**. Le mélange des composés **64** et **65** est additionné par petites portions à un mélange fondu de NaCl et d' AlCl_3 à 150 °C. Le produit brut est ensuite recristallisé dans l'éther de pétrole pour donner le composé **66** avec un rendement de 78% (Schéma 23).⁶⁸

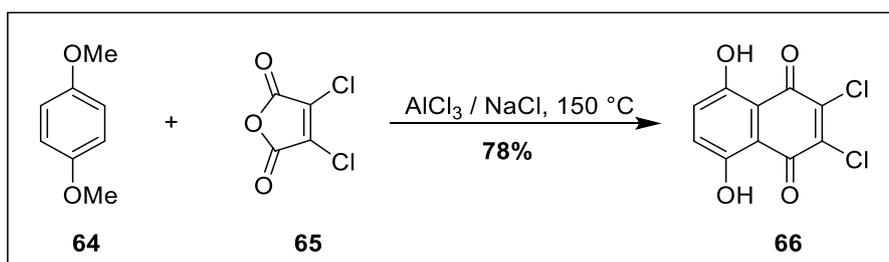


Schéma 23 : Synthèse du 2,3-dichloronaphthazarine **66**

La réduction de la quinone **66** par le chlorure d'étain (SnCl_2) dans une solution aqueuse d'HCl donne la dihydronaphthazarine **67** après recristallisation dans l'éthanol. Celle-ci est oxydée en milieu alcalin pour donner la naphthazarine **68** avec un rendement de 78% (Schéma 24).⁶⁹

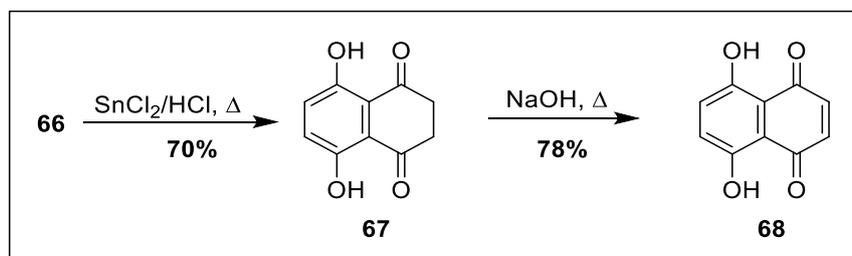


Schéma 24 : Synthèse de la dihydronaphthazarine **67** et de la naphthazarine **68**

La suite de la synthèse décrite par R. John et J. Paul⁶⁹ mentionne l'hydroxylation de la naphthazarine **68** en naphthapurpurine **69** avec le KO_2 en présence de l'éther couronne 18-crown-6 dans le DMSO.⁶⁹ Les différents essais effectués à partir de la naphthazarine **68** en présence de KO_2 ne nous ont pas permis d'obtenir l'intermédiaire naphthapurpurine **69** malgré de nombreux essais (Schéma 25).

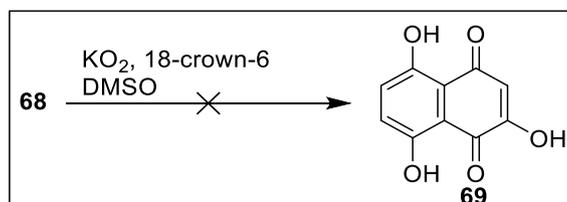


Schéma 25 : Synthèse de la naphthapurpurine **69** selon John R. et J. Paul J.⁶⁹ (1977)

La 5,7-dihydroxynaphthaquinone **71** pourrait être synthétisée selon la méthode décrite par Garden et Thomson à partir du triacétate de naphthapurpurine **70**.⁷⁰ Le composé **68** réagit en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_4$ dans l'acide acétique, l'intermédiaire obtenu, traité avec l'anhydride acétique en présence de H_2SO_4 , nous a permis d'observer des traces du composé **70**. Suite à ce résultat, aucun autre essai de synthèse n'a été réalisé pour l'obtention du diénophile **71** (Schéma 26).

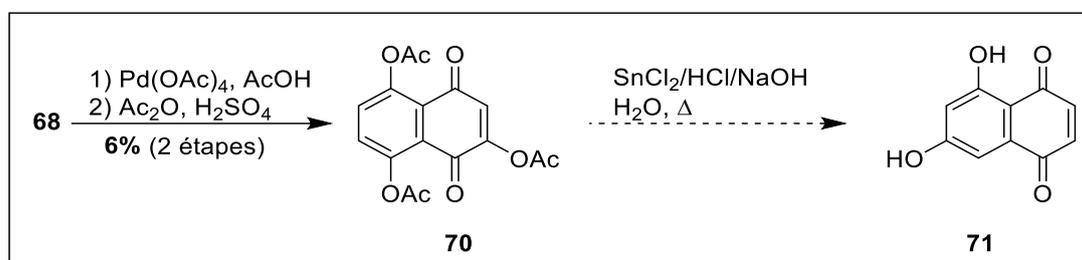


Schéma 26 : Synthèse de la 5,7-dihydroxynaphthaquinone selon Garden et Thomson⁷⁰ (1957)

Face à ces échecs nous nous sommes orientés vers une nouvelle voie de synthèse du diénophile **A**.

I-2-2-2. Stratégie 2 : Synthèse par réaction de Diels-Alder

Pour cette seconde voie de synthèse, nous avons envisagé la synthèse du diénophile **75** par réaction de Diels-Alder entre la 2-chlorobenzoquinone **74** et le diène de Brassard **1**, lui-même obtenu en deux étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle **37** (Schéma 27).

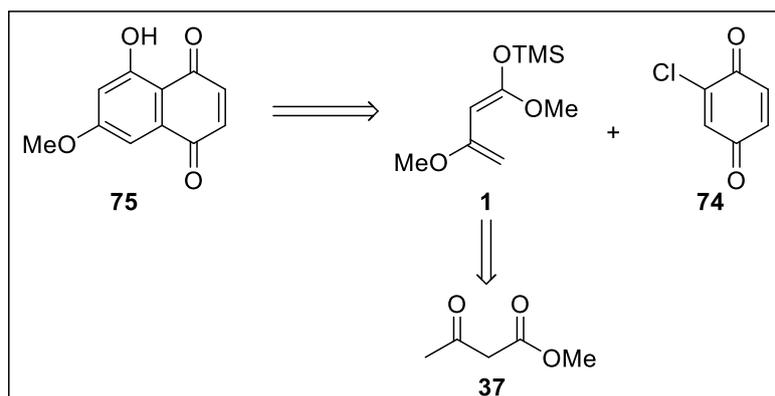


Schéma 27 : Rétrosynthèse du diénophile 75

L'acétoacétate de méthyle **37** est transformé en éther d'énol méthylique **72** par l'orthoformiate de triméthyle en présence d'une quantité catalytique d'APTS.⁷¹ L'éther d'énol **72** est ensuite mis en réaction avec le LDA en présence de TMSCl pour donner le diène de Brassard **1** attendu avec 78% de rendement (Schéma 28).⁶⁴

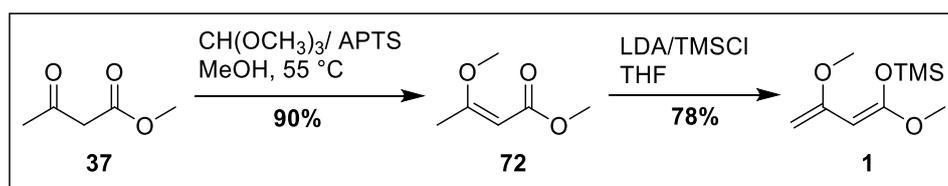


Schéma 28 : Synthèse du diène de Brassard 1

La 2-chlorobenzoquinone **74** est obtenue par oxydation de la 2-chlorohydroquinone **73** par un mélange CAN-NaBrO₃ supporté sur silice. Le composé **74** est ensuite engagée dans une réaction de Diels-Alder avec le diène de Brassard **1** dans le toluène à 100 °C. Après une étape d'aromatisation dans un large excès de silice désactivée au KH₂PO₄⁴⁶, le brut réactionnel est purifié pour donner le composé **75** avec un rendement de 56% (Schéma 29).

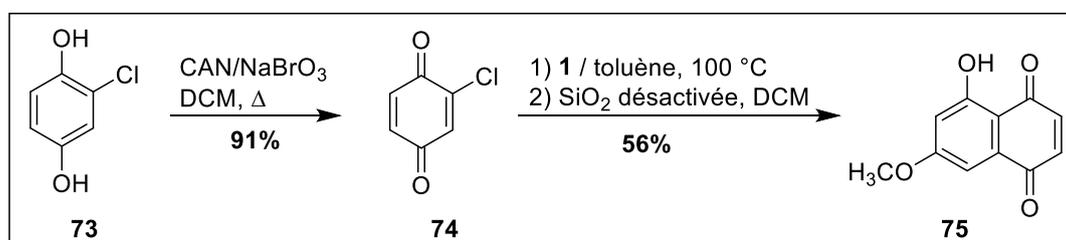


Schéma 29 : Synthèse du 5-hydroxy-7-méthoxynaphthaquinone 75

I-2-3. Synthèse du diène B

Deux approches conduisant à la synthèse de trois nouveaux diènes ont été exploitées. La première, qui conduit aux diènes **84** et **89** consiste à synthétiser le diène par une réaction de couplage de Stille.⁷² Ainsi, le diène **84** est obtenu par couplage entre l'iododihydropyranone **83** et le dérivé stannylé **79**. Ce dernier, couplé au dérivé triflate **88** donne le diène **89**. Quant aux diènes **101a-b**, leur synthèse a été réalisée par énolisation de la cétone **99** elle-même obtenue suivant une réaction de couplage de Heck entre l'iodure de vinyl silylé **96** et l'éthyl vinyl éther **100** (Schéma 30).

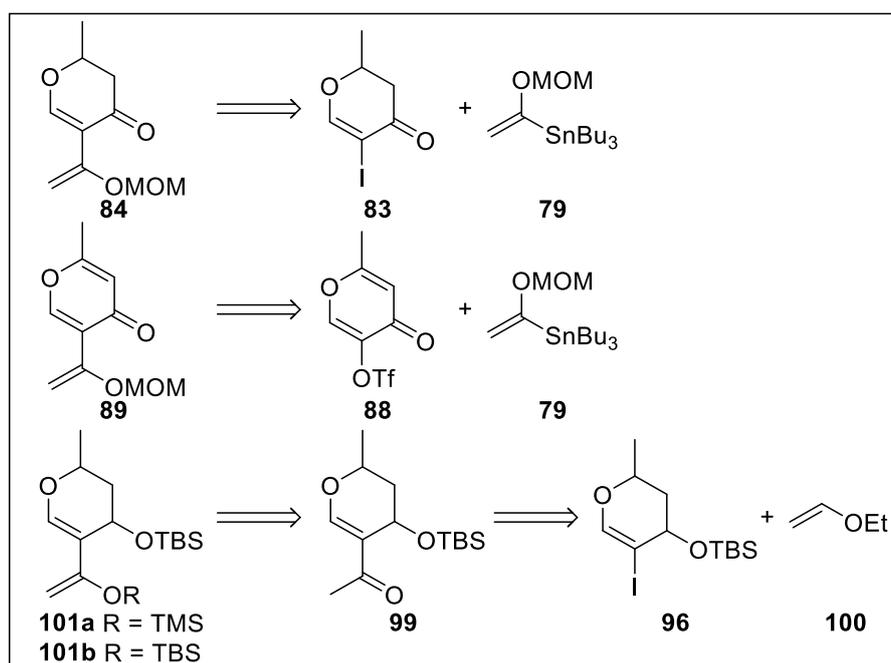


Schéma 30 : Rétrosynthèse des diènes **84**, **89** et **101**

L'utilisation du diène **89** nous affranchirait d'une étape pour l'introduction de la double liaison dans le cycle (A) entre les carbones C12 et C13 (Figure 3).

I-2-3-1. 1^{ère} approche : Synthèse des diènes **84** et **89** par couplage de Stille

a) Synthèse du dérivé stannylé **79**

Le dérivé stannylé **79** est synthétisé en trois étapes à partir du 2-bromoéthanol **76**. Ce dernier est protégé en présence de diméthoxyméthane et de pentoxyde de phosphore pour donner le 2-bromoéthyl méthoxyméthyl éther **77**.⁷³ Après une étape de déshydrobromation, le méthoxyméthyl vinyl éther **78** est isolé avec un rendement de 66%.⁷³

A partir du vinyl éther **78**, nous avons réalisé une stannylation en présence de *sec*-butyllithium et de chlorure de tributylétain. L'addition du chlorure de tributylétain est totalement régiosélective, et nous avons isolé un seul produit stannylé **79** avec un rendement de 81% (Schéma 31).

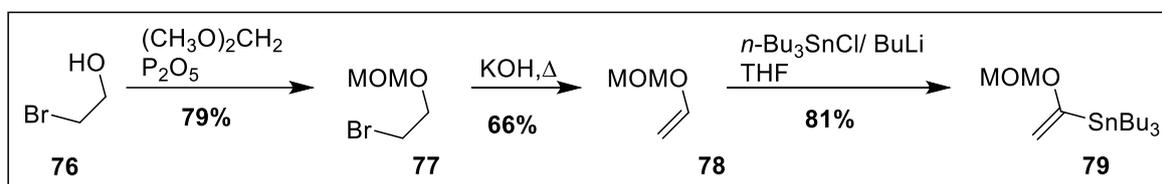


Schéma 31 : Synthèse du dérivé stannylé **79**

b) Synthèse du 1^{er} diène **84**

Le diène de Danishefsky **80** est mis en réaction avec l'acétaldéhyde **81** en présence d'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) dans l'éther diéthylique. La dihydropyranone **82** est obtenue après purification avec un rendement de 90%.⁷⁴ L'iodation sélective du composé **82** par le diiode en présence de pyridine donne l'iododihydropyranone **83** avec un rendement de 80% (Schéma 32).⁷⁵

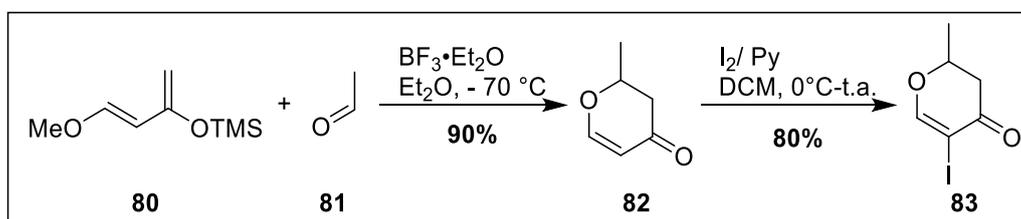


Schéma 32 : Synthèse de la dihydropyranone **82** et de l'iododihydropyranone **83**

Nous avons tout d'abord essayé le couplage entre l'iododihydropyranone **83** et le dérivé stannylé **79** (Schéma 33) selon la procédure mise au point au laboratoire (Essai 1, Tableau 1).^{21,22} Ces premières conditions ne nous ont malheureusement permis d'observer que de faibles conversions.

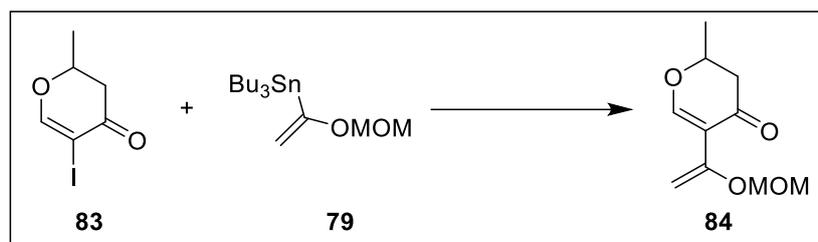


Schéma 33 : Couplage de Stille entre iodopyranone 83 et le dérivé stannylé 79

D'autres conditions réactionnelles ont été testées en vue d'améliorer cette conversion. Dans l'essai 2, le changement du CuTC par du CuI et un changement de solvant n'ont apporté aucune amélioration et aucune conversion n'a été constatée. Le changement de la source de palladium décrit dans l'essai 3 a été très bénéfique pour notre couplage. En effet, le remplacement du Pd₂(dba)₃ par du Pd(*t*-Bu₃P)₂ entraîne non seulement une conversion totale mais également une diminution de temps de réaction. Le diène **84** est alors isolé avec un rendement de 52%. Nous avons donc pensé que l'utilisation de sel de cuivre pouvait être néfaste à notre réaction de couplage. Nous avons ainsi repris l'essai 1 sans le sel de cuivre et le diène est obtenu avec un rendement de 72% (Essai 4, Tableau 1).

Tableau 1 : Conditions de synthèse du diène 84

Essais	Catalyseurs	Additif(s)	Solvants	Températures	Rendements
1	Pd ₂ (dba) ₃ 0,1 éq	AsPh ₃ 0,4 éq CuTC 1,3 éq	THF/DMSO	40 °C, nuit	< 5%
2	Pd ₂ (dba) ₃ 0,05 éq	AsPh ₃ 0,2 éq CuI 0,2 éq	DMF	54 °C, nuit	0%
3	Pd(<i>t</i> -Bu ₃ P) ₂ 0,1 éq		Toluène	80 °C, 1 h	52%
4	Pd ₂ (dba) ₃ 0,1 éq	AsPh ₃ 0,4 éq	THF/DMSO	40 °C, nuit	72%

c) Synthèse du second diène 89

La synthèse du second diène **89** commence par une chloration de l'acide kojique **85** avec un excès de chlorure de thionyle à température ambiante.⁷⁶ Le composé **86** obtenu subit une réduction par le zinc en présence de HCl concentré pour aboutir à l'hydroxyméthylpyranone **87** avec un rendement de 68%. L'action de l'anhydride trifluorométhane sulfonique en présence de Et₃N dans le DCM sur l'hydroxypyranone **87** donne le dérivé vinyl triflate **88** avec un rendement de 81% (Schéma 34).⁷⁷

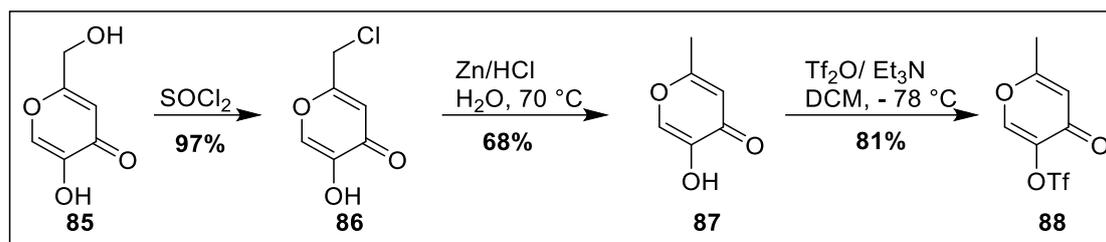


Schéma 34 : Synthèse du dérivé triflate 88

Pour le couplage du dérivé triflate **88** et du dérivé stannylé **79** nous avons repris les premières conditions réactionnelles du diène **84** (Essai 1, Tableau 1). Contrairement au cas précédent, une légère conversion a été observée et le diène **89** a été isolé avec un rendement de 20%. L'augmentation de la température de 40 à 50 °C (Essai 2, Tableau 2) a permis une légère amélioration du rendement. Le remplacement du CuTC par du LiCl améliore de façon considérable la réaction. En effet, l'ajout d'un équivalent de LiCl au lieu du CuTC réduit le temps réactionnel et permet d'obtenir le diène **89** avec un rendement de 84% (Essai 3, Tableau 2).

Tableau 2 : Conditions de synthèse du diène 89

Essais	Catalyseurs	Additif(s)	Solvants	Températures	Rendements
1	Pd ₂ (dba) ₃ 0,1 éq	AsPh ₃ 0,4 éq CuTC 1,3 éq	THF/DMSO	40 °C, nuit	20%
2	Pd ₂ (dba) ₃ 0,1 éq	AsPh ₃ 0,4 éq CuTC 1,3 éq	THF/DMSO	50 °C, nuit	26%
3	Pd ₂ (dba) ₃ 0,1 éq	AsPh ₃ 0,4 éq LiCl 1 éq	THF/DMSO	50 °C, 30 min	84%

d) Réactivité des diènes **84** et **89**

a-1) Essais de réactions de Diels-Alder avec les diènes **84** et **89**

Des essais de réactivité entre la juglone commerciale **90** et les deux diènes synthétisés ont été entrepris. Les diènes **84** et **89** ont chacun été mis en réaction de Diels-Alder avec le composé **90** dans l'acétonitrile à 40 °C. Dans chacun des cas, aucune réaction de cycloaddition n'a été observée, la juglone et le diène sont récupérés intacts (Schéma 35).

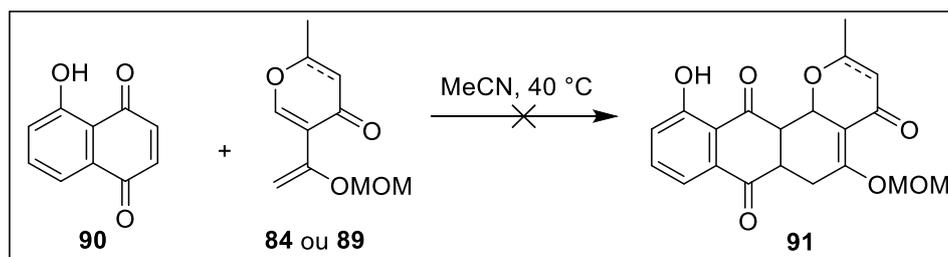


Schéma 35 : Réaction de Diels-Alder des diènes 84 et 89 avec la juglone

La non-réactivité des diènes **84** et **89** pourrait s'expliquer par deux hypothèses. La première, les diènes seraient dans une conformation transoïde pour minimiser les interactions entre le groupement carbonyle et le groupement MOM. La seconde hypothèse serait la présence du groupement carbonyle, attracteur d'électrons, qui désactiverait le système diénique (théorème de Fukui). Afin de vérifier cette dernière hypothèse, nous avons décidé de réduire de façon sélective la fonction carbonyle.

a-2) Essai de réduction du diène 84

Des essais de réduction dans les conditions classiques de Luche⁷⁸ ont été effectués. Aucun résultat concluant n'a été obtenu, seulement des produits de dégradation sont observés (Schéma 36).

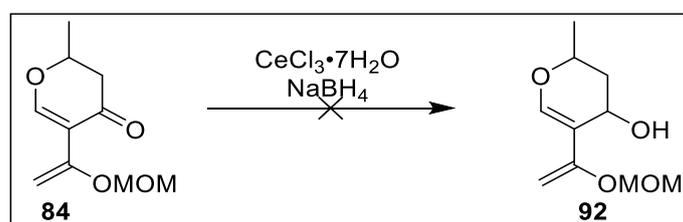


Schéma 36 : Réduction du diène 84

a-3) Essai de réduction du diène 89

Pour ce qui concerne le diène **89**, en plus des conditions de Luche⁷⁸, plusieurs autres conditions de réduction ont été explorées mais sans résultats. Lorsque les conditions sont douces, le produit de départ (diène **89**) est récupéré intact mais la réaction conduit à des produits de dégradation pour des conditions plus rudes (Tableau 3).

Tableau 3 : Conditions de réduction du diène 89

Essais	Conditions	Observations
1	Luche ⁷⁸ (NaBH ₄ 2.25 éq, CeCl ₃ ·7H ₂ O, 0 °C à t.a)	Produit de départ
2	NaBH ₄ (50 éq), CeCl ₃ ·7H ₂ O, 0 °C à t.a	Dégradation
3	DIBAL-H (5 éq), 0 °C à t.a	Dégradation
4	DIBAL-H (1 éq), 0 °C Rajout de 1 éq après 1 h	Produit de départ Dégradation
5	LiAlH ₄ (1 éq), 0 °C à t.a	Dégradation
6	Red-Al (1 éq), - 78 °C ⁷⁹	Produit de départ
7	Red-Al (1 éq), - 30 °C à 0 °C	Produit de départ
8	Red-Al (1 éq), 0 °C à t.a	Dégradation
9	Red-Al (1 éq), 50 °C ⁸⁰	Dégradation

Après ces nombreuses tentatives, nous avons envisagé la réduction de la fonction carbonyle de l'iododihydropyranone **83** et du dérivé triflate **88** avant le couplage de Stille.

a-4) Essais de réduction de l'iododihydropyranone **83** et du dérivé triflate **88**

La réduction dans les conditions de Luche⁷⁸ ne fonctionne pas sur le dérivé triflate **88**. En revanche sur l'iododihydropyranone **83**, nous obtenons l'alcool **95** correspondant avec un bon rendement (80%). L'alcool **95** est ensuite protégé en éther silylé **96** en présence de TBSCl et d'imidazole avec un rendement de 82% (Schéma 37).

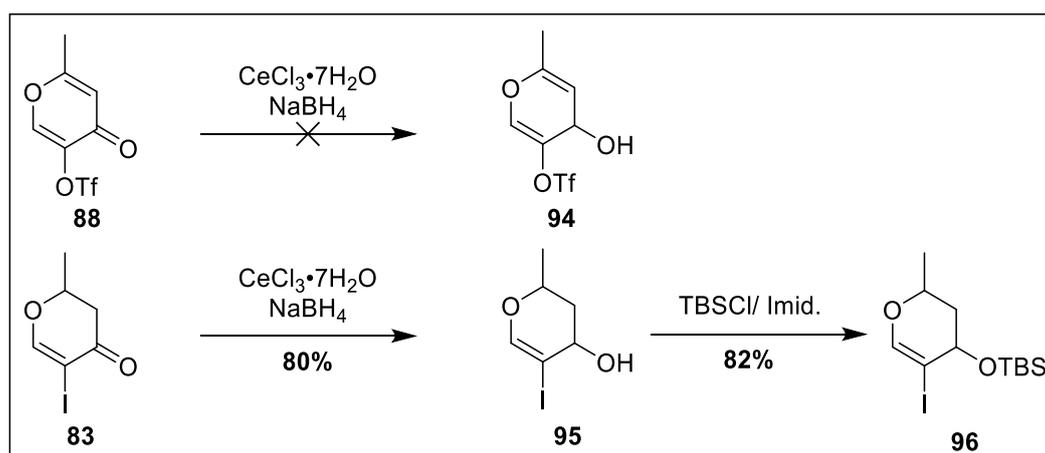


Schéma 37 : Réduction du dérivé triflate **88** et de l'iododihydropyranone **83**

Le couplage de Stille n'a cependant pas fonctionné suivant les conditions utilisées pour les précédents couplages. D'autres conditions ont été testées mais sans résultats concluants (Tableau 4).

Tableau 4 : Différents essais de couplage de l'éther silylé 96-avec le dérivé stannylé 79

Essais	Conditions	Solvants	Résultats
1	Pd(<i>t</i> -Bu ₃ P) ₂	Toluène dégazé	Pas de conversion
2	Pd ₂ (dba) ₃ , LiCl, AsPh ₃	THF/DMSO	Pas de conversion
3	Ph ₂ P(O)ONBu ₄ , CuTC	NMP	Pas de conversion
4	CuCl	DMF	Pas de conversion

I-2-3-2. 2^{ème} approche : Synthèse d'un précurseur des diènes 101a-b

Cette approche consiste à préparer une cétone comme un précurseur du diène utilisé ensuite pour la réaction de Diels-Alder.

a) Avec les amides de Weinreb

La première stratégie consistait à effectuer la condensation de l'anion de l'éther silylé 96 sur l'amide de Weinreb 98. Malheureusement, la cétone 99 n'a pu être obtenue (Schéma 38).

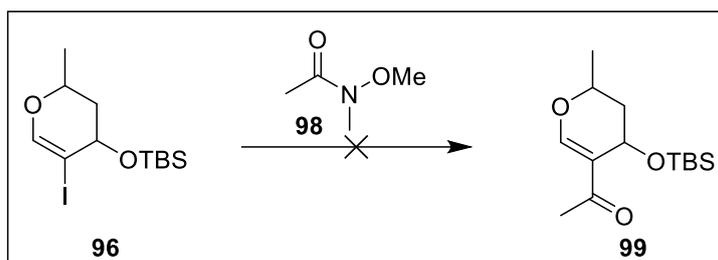


Schéma 38 : Réaction avec l'amide de Weinreb 98

D'autres électrophiles tels que l'acétaldéhyde et l'iodure de méthyle ont été testés. Le produit majoritaire obtenu dans quasiment tous les essais étant le produit déhalogéné (Tableau 5) montre que la formation de l'anion n'est pas à remettre en cause, mais que sa faible réactivité ne nous permet pas de procéder à une acylation, ni même à une alkylation dans la position souhaitée.

Tableau 5 : Essais réalisés avec l'amide de Weinreb 98

Essais	Conditions	Résultats
1	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, - 78 °C	produit déhalogéné majoritaire
2	<i>i</i> PrMgCl·LiCl, Et ₂ O, - 78 °C à t.a	Pas de conversion
3	<i>t</i> -BuLi, Et ₂ O, - 78 °C	produit déhalogéné majoritaire

b) Par couplage de Heck

L'approche par couplage de Heck pour la synthèse de l'intermédiaire cétonique **99** du diène a été envisagée. Ainsi, l'iodure de vinyl silylé **96** est couplé avec l'éthylvinyl éther **100** en présence d'acétate de palladium, de triphénylphosphine et de carbonate d'argent en tant que base. Avec un ratio (catalyseur/base/ligand) de 0,4 éq/1,5 éq/0,5 éq dans le DMF dégazé à 60 °C, nous avons obtenu la cétone **99** avec des rendements de 15 à 45% (Schéma 39).

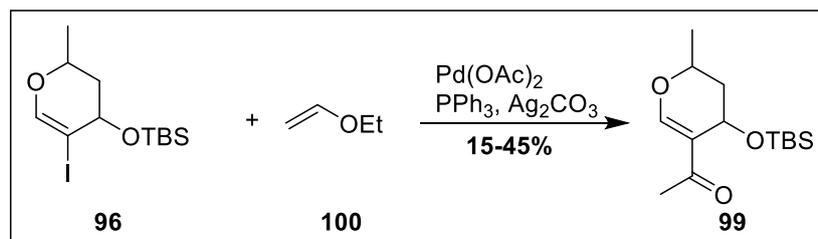


Schéma 39 : Synthèse de la cétone silylé 99 par couplage de Heck

D'autres essais ont été effectués avec deux autres bases (Na₂CO₃ et K₂CO₃) dans les mêmes conditions. Un rendement de 55% a été obtenu avec le K₂CO₃ contre 50% avec le Na₂CO₃. Mais dans ce dernier cas, la conversion n'est pas complète. Nous avons donc repris la réaction avec le carbonate de sodium en élevant la température à 65 °C mais le produit semble se dégrader à cette température. Ces résultats nous ont conduit à un travail d'optimisation sur cette étape. Le meilleur rendement obtenu est de 73% pour une charge en palladium de 0,5 équivalent (Essai 5, Tableau 6).

Tableau 6 : Essai d'optimisation du couplage de Heck

Essais	Pd(OAc) ₂ (éq)	PPh ₃ (éq)	Bases (2 éq)	Rendements
1	0,1	1	Na ₂ CO ₃	17%
2	0,15	1	Na ₂ CO ₃	28%
3	0,5	0,5	Na ₂ CO ₃	49%
4	0,5	0,6	Na ₂ CO ₃	52%
5	0,5	1	Na ₂ CO ₃	73%
6	0,1	0,3	Ag ₂ CO ₃	34%

Solvant : DMF, température : 60 °C

c) Synthèse du diène 101 suivie d'une réaction de Diels-Alder

Afin d'effectuer la réaction de Diels-Alder, la cétone **99** a été convertie en diènes **101**. La cétone est alors mise en réaction avec TMSOTf ou TBSOTf dans le THF en présence de

Et₃N pour donner les diènes **101a** et **101b** respectivement. Cette réaction est très rapide, la conversion complète de la cétone en éther d'énol (diène) se déroule en seulement 30 min environ. Après évaporation du THF, les diènes **101** sont directement engagés en réaction de Diels-Alder avec la juglone **90** ou la bromonaphtoquinone **102** dans l'acétonitrile à 40 °C ou dans le toluène à 50 °C. Les éthers d'énolsilylés **101a** et **101b** sont très instables et leur hydrolyse en cétone est beaucoup plus rapide que la réaction de Diels-Alder. Nous n'avons donc observé aucune réaction et seuls le diénophile et la cétone **99** de départ sont récupérés (Schéma 40).

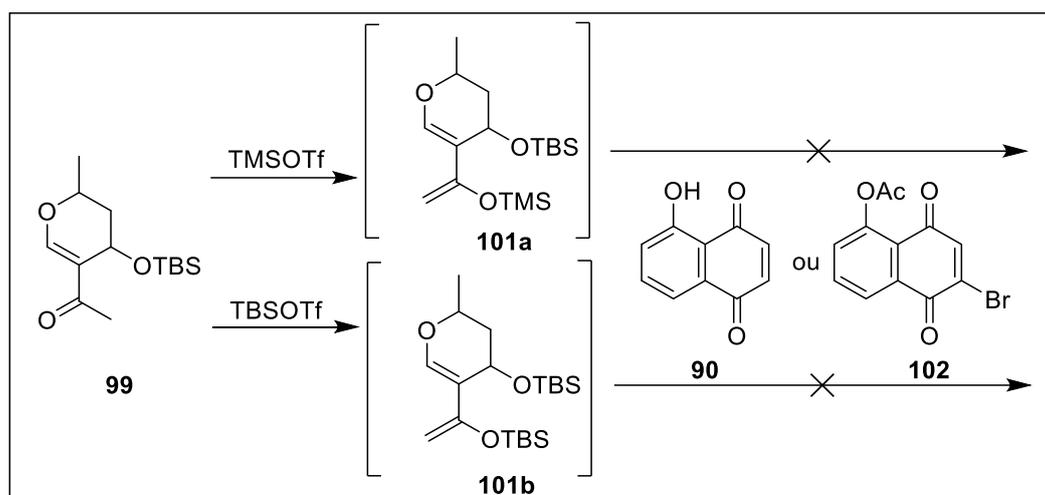


Schéma 40 : Synthèse des diènes **101a** et **101b** et réaction de Diels-Alder

La même réaction a été testée dans le même solvant en présence de B(OAc)₃.⁸¹ Ainsi, la cétone **99** est mise en réaction avec TBSOTf dans le DCM pour donner le diène **101b**. Un mélange de juglone **90** et de B(OAc)₃ dans le DCM est ajoutée au milieu réactionnel puis laissé sous agitation à température ambiante. Quelques traces d'un produit provenant de l'ouverture d'un cycloadduit ont été observées. L'obtention de ce cycloadduit ouvert **105** pourrait s'expliquer par la formation préalable du cycloadduit **103** qui s'oxyderait facilement à l'oxygène de l'air pour donner le composé **104**. Celui-ci subirait ensuite une β -élimination due à la présence de triéthylamine entraînant l'ouverture du cycle pyranique par aromatisation du cycle récemment formé et menant finalement au composé **105** (Schéma 41).

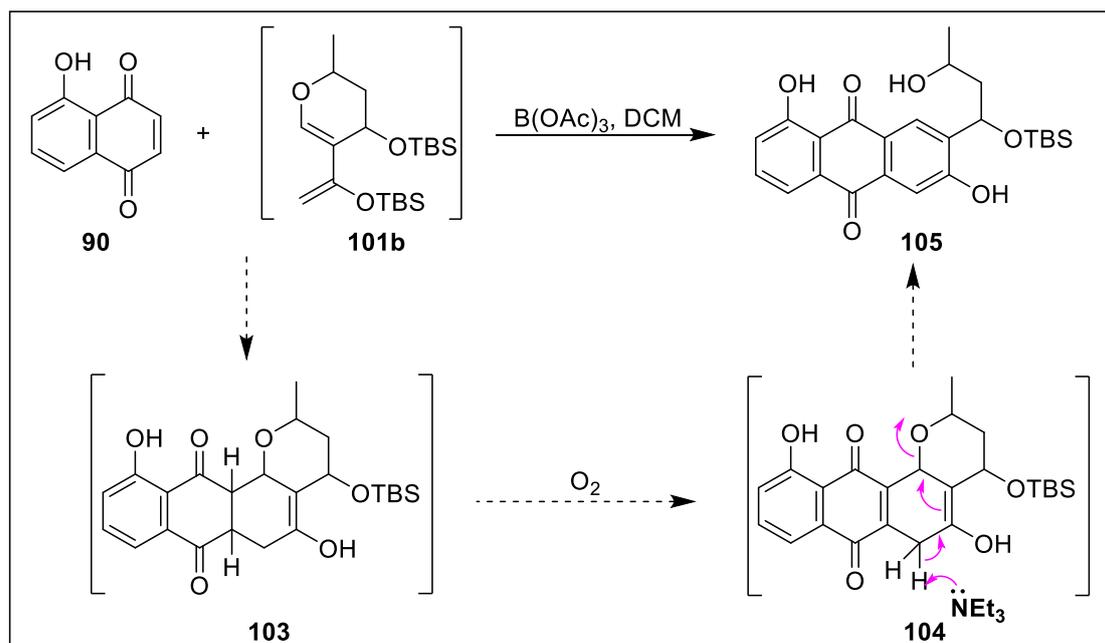


Schéma 41 : Synthèse du cycloadduit ouvert 105 et proposition de mécanisme

I-2-4. Autre approche dans la synthèse des topopyrones

Nous avons suivi une autre voie de synthèse inspirée des travaux publiés par Boyd et Sulikowski.⁸² Cette stratégie consiste à introduire le groupement hydroxyle situé sur le cycle (B) des topopyrones A et C une fois le squelette tétracyclique formé. Nous avons entrepris des essais de synthèse d'un analogue **112** des topopyrones par cette méthode. Ainsi, le composé **112** serait obtenu après une réaction d'élimination/réaromatisation sur le diol **111** lui-même obtenu par dihydroxylation du cycloadduit **110**. Ce dernier pourrait être obtenu par une réaction de Diels-Alder entre la 2-bromo-1,4-naphthoquinone **109** et le diène **108**. Ce nouveau diène serait synthétisé par couplage entre le composé **83** et le dérivé stannylé **107**, en nous inspirant des méthodes décrites par Laura FOULGOC⁸³ et Drissa SISSOUMA⁸⁴ (Schéma 42).

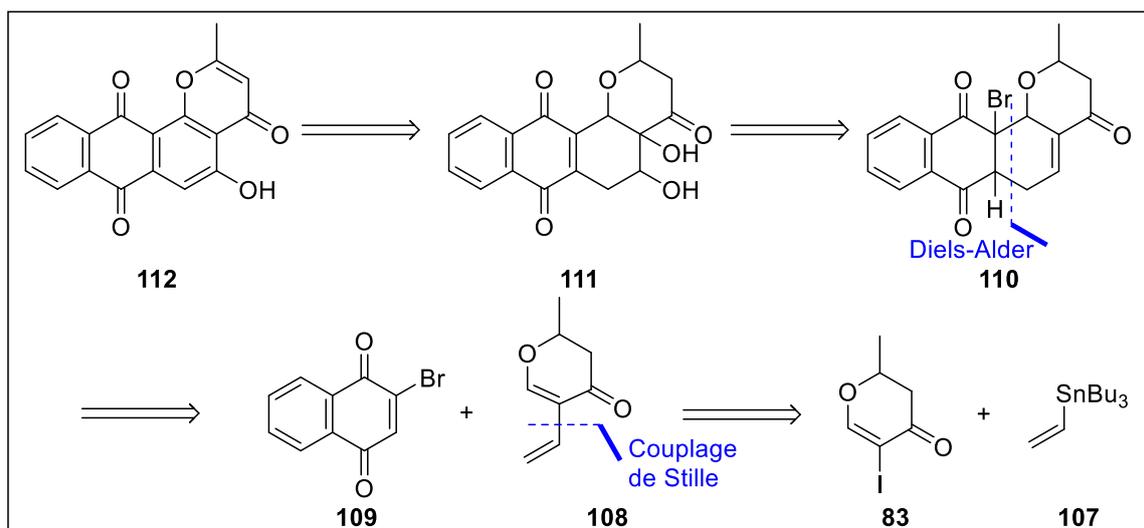


Schéma 42 : Rétrosynthèse d'un analogue des topopyrones

I-2-4-1. Synthèse d'un nouveau diène 108

La synthèse de ce nouveau diène débute par la synthèse du dérivé stannylé **107** à partir du bromure de vinyl magnésium **106** et du chlorure de *n*-tributyl étain au reflux. Le composé **107** est obtenu avec un rendement de 71% après distillation du brut réactionnel (Schéma 43).⁸⁵

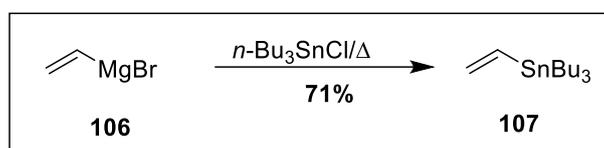


Schéma 43 : Synthèse du tributyl vinyl étain 107

Ce dérivé stannylé **107** est ensuite couplé à l'iododihydropyranone **83** en présence de $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ dans le toluène à 80 °C. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le diène **108** est isolé avec un rendement de 62% (Schéma 44).

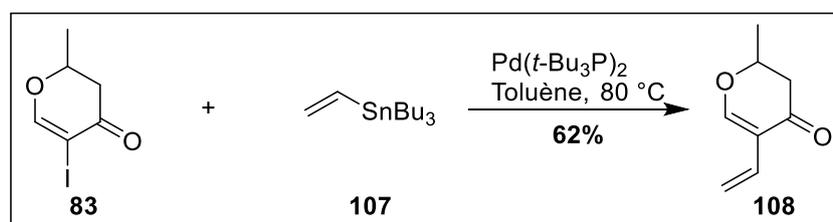


Schéma 44 : Synthèse du diène 108

I-2-4-2. Réaction de Diels-Alder avec le diène 108

La réaction de Diels-Alder entre ce type de diène **108** et différents diénophiles a été décrite dans les thèses de doctorat de Laura FOULGOC⁸³ et de Drissa SISSOUMA.⁸⁴ Pour ce qui nous concerne, nous avons engagé les composés **109** et **108** en réaction de Diels-Alder dans l'acétonitrile à température ambiante. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie pour donner le cycloadduit **110** un rendement de 38% (Schéma 45).

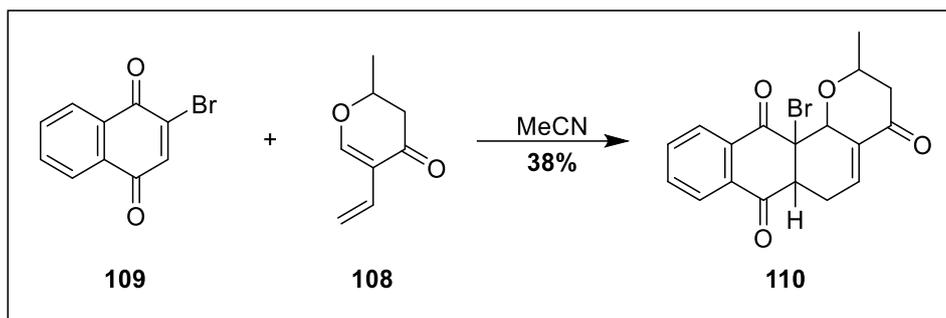


Schéma 45 : Synthèse du cycloadduit **110**

I-2-4-3. Réaction de dihydroxylation du cycloadduit

Afin de procéder à l'aromatisation du cycle précédemment formé, la réaction de dihydroxylation du cycloadduit **110** a été effectuée en présence de OsO₄ en solution dans le *t*-BuOH et le NMO.^{82,86} La déhydrobromation est induite par passage sur gel de silice pour donner le composé dihydroxylé **111** avec un rendement de 52% (Schéma 46). Seulement deux essais ont été effectués à petites échelles.

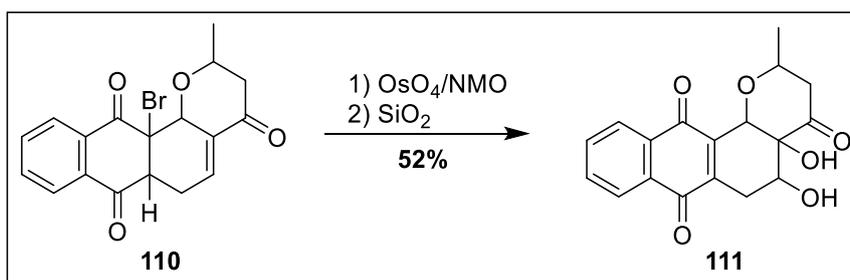


Schéma 46 : Synthèse du cycloadduit dihydroxylé **111**

I-2-4-4. Essai d'aromatisation

A partir du peu de diol **111** obtenu, nous avons effectué un seul essai d'élimination/réaromatisation. Le diol a été traité en présence d'APTS dans le benzène selon

les conditions de Krohn *et Coll.*⁸⁶ Malheureusement le produit souhaité **112** n'a pas pu être obtenu (Schéma 47). De nouveaux essais doivent être effectués prochainement.

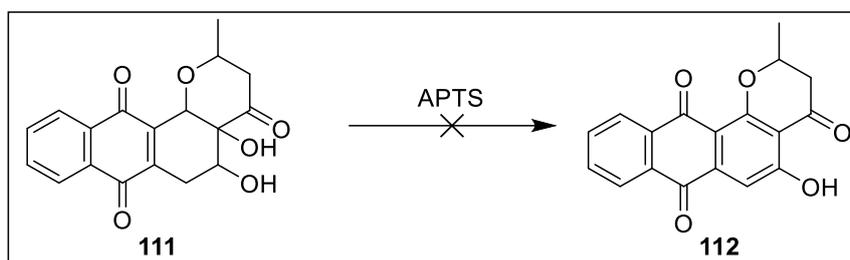


Schéma 47 : Réaction d'élimination/réaromatisation selon Krohn *et Coll.* (1995)

CONCLUSION

Nous avons initié et réalisé une avancée vers la synthèse des topopyrones par la réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder. Ce travail nous a permis de synthétiser cinq nouveaux diènes (**84**, **89**, **101a**, **101b** et **108**) et un nouveau diénophile (composé **75**), avec de bons rendements.

Tous ces nouveaux composés ont été caractérisés par les techniques de spectroscopies habituelles dont la RMN du proton, la RMN du carbone 13, la spectroscopie de masse IC, IE et de haute résolution.

Les différents essais de réactions de Diels-Alder entre la juglone et les diènes **84**, **89**, **101a** et **101b** ne nous ont pas donné satisfactions. Cependant, nous avons observé des traces d'un cycloadduit ouvert **105** dans le cas de la réaction entre la juglone et le diène **101b**.

La dernière stratégie exploitée, a permis l'édification d'un squelette tétracyclique (composé **111**) proche de celle des topopyrones. L'analyse du spectre RMN ¹H du composé **111** montre deux pics à 4,91 ppm et 4,30 ppm correspondants aux deux protons hydroxy du diol. Il faut aussi noter la disparition du doublet dédoublé à 3,79 ppm et du triplet dédoublé à 6,85 ppm du tétracycle bromé **110**.

Après validation de l'étape de l'aromatisation, d'autres essais devront être effectués avec de nouveaux diénophiles y compris le composé **75**. Cette méthode constitue la toute première méthode d'édification du squelette tétracyclique des topopyrones par une réaction de cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder.

INTRODUCTION

Les calothrixines A et B sont des quinones pentacycliques possédant un squelette indolo[3,2-*j*]phenanthridine ou quinolino[4,3-*b*]carbazole. Elles ont été isolées pour la première fois de *Calothrix cyanobacteria* par Rickards *et Coll.* en 1999.³⁹ Les calothrixines peuvent être considérées comme formées par l'assemblage d'un indole, d'une quinone et d'une quinoline (Figure 6).

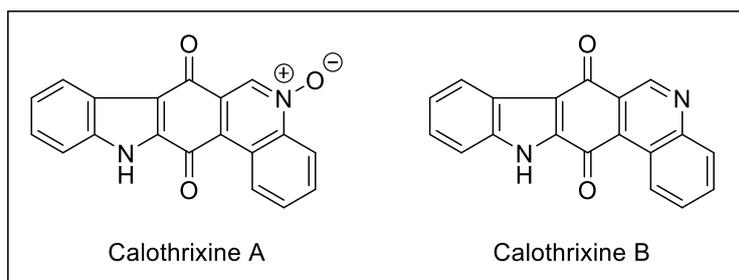


Figure 6 : Structures des calothrixines A et B

Les activités biologiques intéressantes de ces composés, notamment anticancéreuses et antiparasitaires, ont suscité un intérêt important chez nombreuses équipes de recherche. Les synthèses précédemment effectuées sont présentées dans la partie suivante.

II-1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

II-1-1. Activités biologiques des calothrixines

II-1-1-1. Activités anticancéreuses

Rickards *et Coll.*³⁹ ont rapporté des activités anticancéreuses potentielles des calothrixines A et B en particulier contre les cellules cancéreuses HeLa du col de l'utérus. En effet, les calothrixines A et B ont montré une activité inhibitrice des cellules HeLa avec des CI_{50} de 40 et 350 nM respectivement.

Waring *et Coll.*⁴⁰ ont testé les effets de la calothrixine A sur les lymphocytes T Jurkat humain. La calothrixine A a montré une meilleure activité antiproliférative comparée à la ménadione avec respectivement des CI_{50} de 1,6 et 4,7 μ M. L'apoptose des cellules de Jurkat est induite par la calothrixine A avec une CI_{50} de 0,6 μ M contre 12 μ M pour la ménadione.

II-1-1-2. Activités antiparasitaires

Rickards *et Coll.* ont aussi rapporté les activités antimalariques des calothrixines A et B contre une souche de *Plasmodium falciparum*, la chloroquino-résistante FRC-3. Les valeurs des CI_{50} des calothrixines A et B sont respectivement de 58 nM et de 180 nM comparées à la valeur de 83 nM pour la chloroquine dans le même essai.

Hibino *et Coll.*⁴¹ ont synthétisé les calothrixines A et B et leurs analogues *N*-alkylés puis évalué leur activité antimalarique vis-à-vis de la souche FRC-3. La calothrixine B a révélé la meilleure activité avec une CI_{50} de 120 nM contre 185 nM pour la calothrixine A et 180 nM pour la chloroquine. La *N*-alkylation s'est avérée être un facteur de diminution de l'activité antimalarique.

En plus des activités antimalariques, Smith *et Coll.*^{87,88} ont rapporté les activités antibactériennes de la calothrixine A vis-à-vis des souches de *Bacillus subtilis* et d'*Escherichia coli*. En effet, la calothrixine A a inhibé l'ARN polymérase de *B. subtilis* et d'*E. coli* avec des CI_{50} de 8 et 100 μ M respectivement.

II-1-2. Méthodes de synthèse des calothrixines

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse des calothrixines A et B. Ces méthodes diffèrent par les réactions utilisées pour former les liaisons C-C et C-N (Figure 7 et Figure 8).

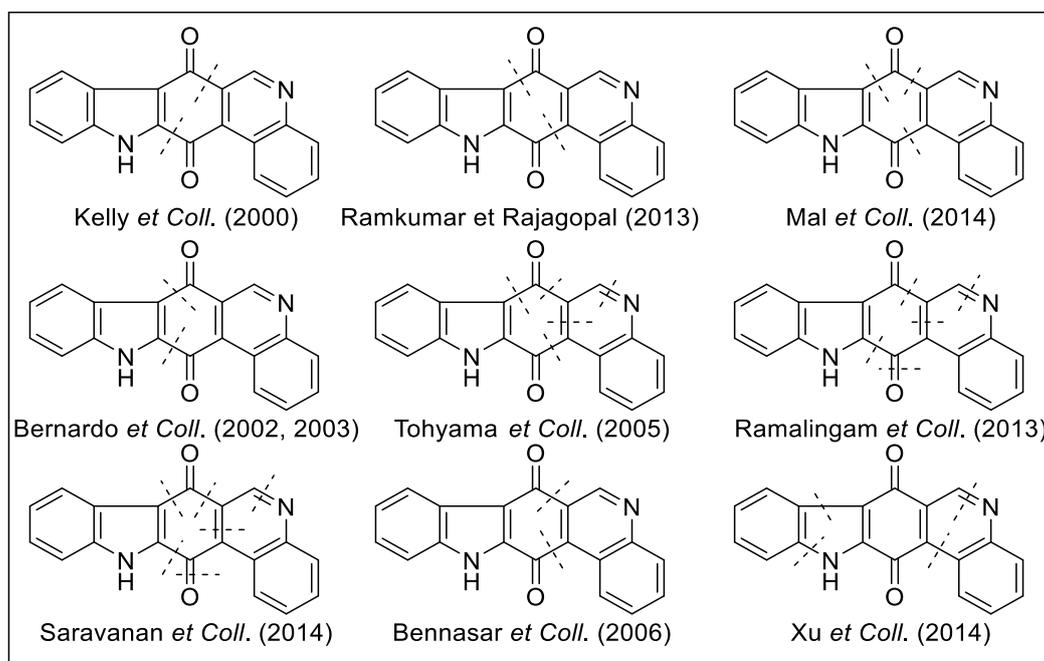


Figure 7 : Comparaison des différentes stratégies de synthèse de la calothrixine B

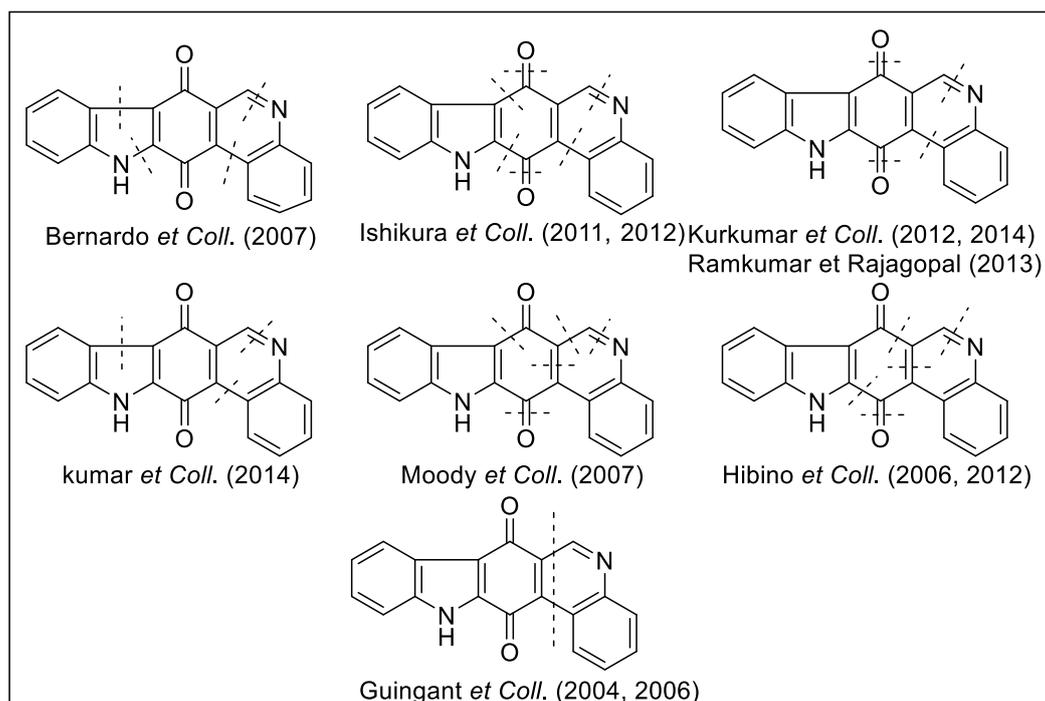


Figure 8 : Comparaison des différentes stratégies de synthèse de la calothrixine B (suite)

II-1-2-1. Synthèse de la calothrixine B par réaction de métallation

Trois équipes de recherche ont effectué la synthèse de la calothrixine B en utilisant comme étape clé une réaction d'*O*-lithiation.

Kelly *et Coll.*⁸⁹ ont rapporté la synthèse des calothrixines A et B dans une réaction « one-pot » entre les composés **115** et **117** obtenus à partir de produits commerciaux **114** et **116** respectivement. Ainsi, le composé **115** est obtenu après une *N*-protection du 1*H*-indole-3-carbaldéhyde **114** par un groupement MOM. L'amide **117** est formé par une réaction d'amidation à partir de l'acide 4-quinoline carboxylique **116** (Schéma 48).

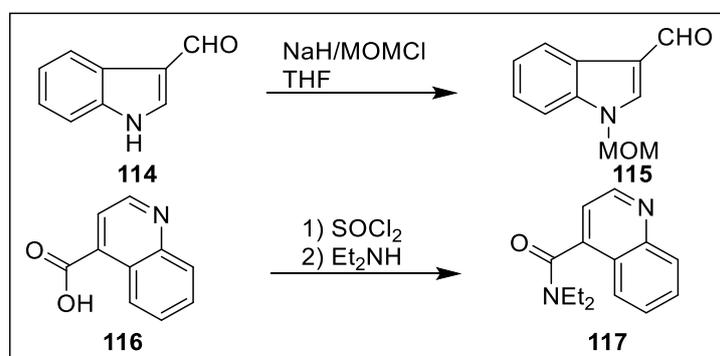


Schéma 48 : Synthèse des intermédiaires **115** et **117**

La réaction d'*O*-lithiation entre **115** et **117** en présence de LiTMP conduit au dérivé *N*-MOM calothrixine **118** dont la déprotection par du HCl aqueux donne la calothrixine B **119** avec un rendement de 74%. L'oxydation du composé **119** par le *m*-CPBA conduit à la calothrixine A **120** avec un rendement de 71% (Schéma 49).

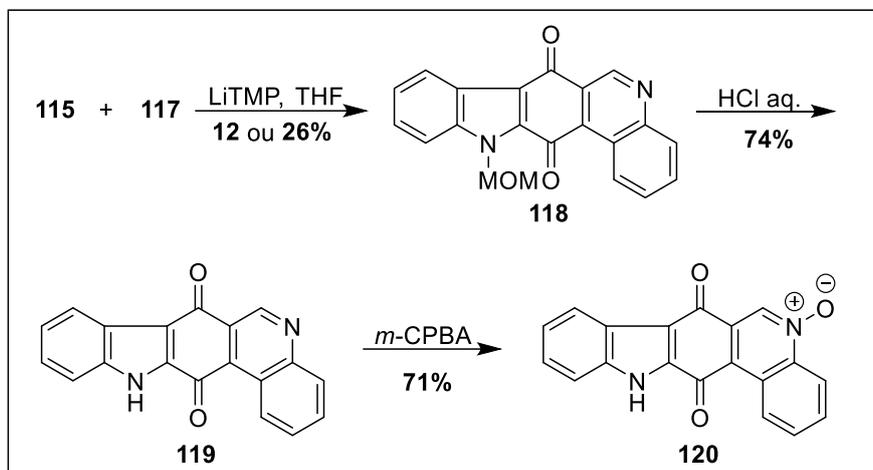


Schéma 49 : Synthèse des calothrixines A **120** et B **119** selon Kelly *et Coll.* (2000)

En 2013, Ramkumar et Rajagopal⁹⁰ ont publié une synthèse de la calothrixine B **119** en trois étapes à partir du 1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **121** et du 3-quinolinecarboxaldéhyde **122**. Les composés **121** et **122** réagissent pour donner un alcool qui est oxydé pour former la cétone **123**. Ce dernier subit une *O*-lithiation pour donner la calothrixine B **119** avec un rendement de 48% (Schéma 50).

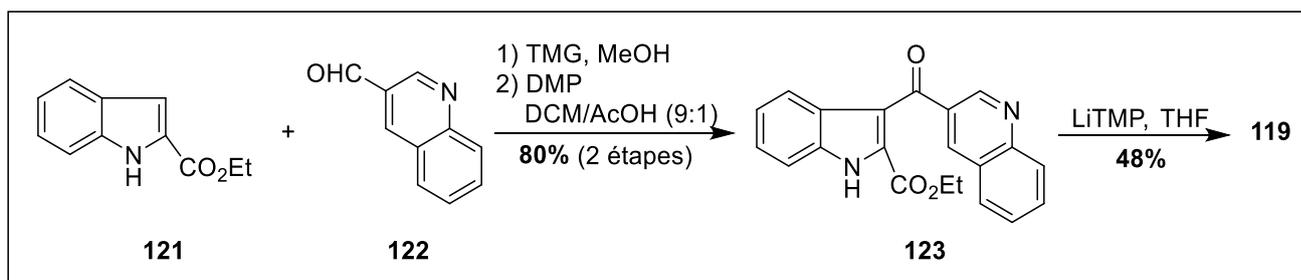


Schéma 50 : Synthèse de la calothrixine B **119** selon Ramkumar et Rajagopal (2014)

Quant à Mal *et Coll.*,⁹¹ ils ont rapporté en 2014, une synthèse de la calothrixine B **119** en deux étapes à partir du furoindolone **124** et de la 4-bromoquinoline **125** avec un rendement global de 41%. Le composé **124** est obtenu en trois étapes à partir de l' α -acétobutylrolactone commerciale (Schéma 51).

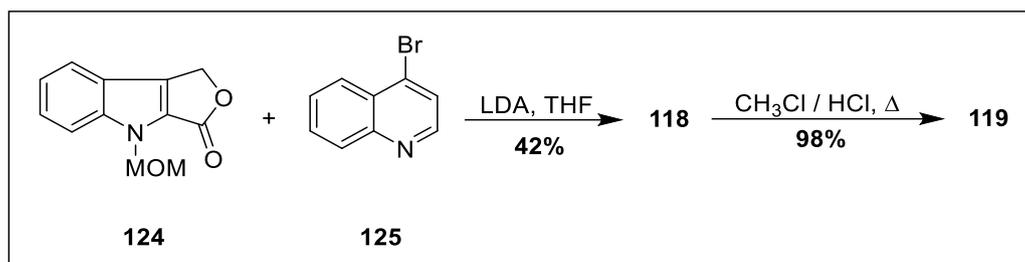


Schéma 51 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Mal *et Coll.* (2014)

II-1-2-2. Synthèse de la calothrixine B par réaction d'acylation et d'alkylation de Friedel-Craft

La synthèse de la calothrixine B **119** suivant une réaction de Friedel-Craft a été rapportée par Bernardo *et Coll.*^{92,93} Elle commence par la réaction de l'anhydride-3,4-quinoline ou furoquinoline-1,3-dione **126** dans le méthanol anhydre pour donner l'acide carboxylique **127** avec un rendement de 70%. Ce dernier est converti en chlorure d'acyle **128** de façon quantitative.

Le chlorure d'acyle **128** réagit avec l'indole **129** pour donner le composé **130** avec un rendement de 90%. La *N*-protection du composé **130** suivie de la lithiation de l'intermédiaire **131** conduit à la *N*-MOM calothrixine **118** dont la déprotection conduit à la calothrixine B **119** avec un rendement de 83% (Schéma 52).

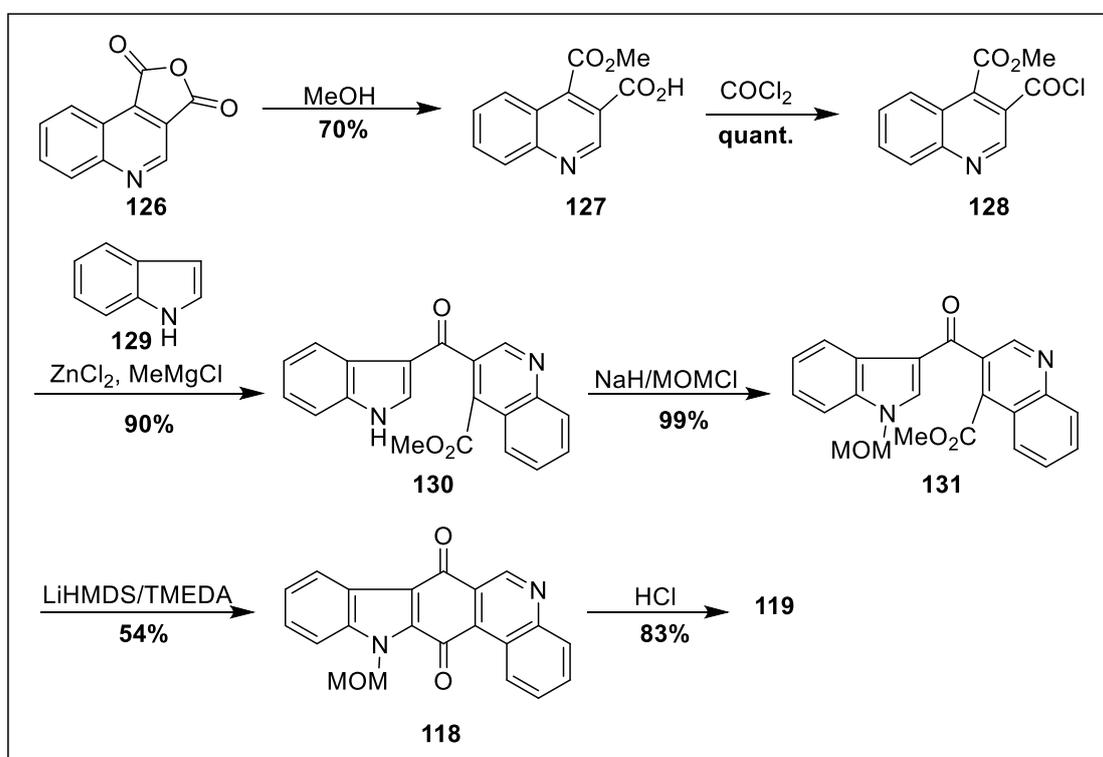


Schéma 52 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Bernardo *et Coll.* (2002, 2003)

II-1-2-3. Synthèse de la calothrixine B par réaction d'électrocyclisation

La synthèse de la calothrixine B **119** proposée par Tohyama *et Coll.*⁹⁴ commence par une réaction de Wittig entre le 2-formyl-*N*-phénylsulfonylindole **132** et le bromure de 2-nitrobenzyl triphénylphosphonium **133** pour donner le *trans*-2-(2-styryl)indole **134** avec un rendement de 96%. Le composé **134** obtenu, est converti en aldéhyde **135** qui réagit ensuite pour conduire à l'alcool propargylique protégé **136** avec un rendement de 93%.

Le composé **137** est obtenu après cyclisation de **136** avec un rendement faible de 29%. L'oxydation du composé **137** suivie d'une déprotection en milieu acide chlorhydrique conduit au 3-formyl-4-hydroxycarbazole **138**.

La réduction du groupement nitro du composé **138** suivie de la cyclisation intramoléculaire et de l'oxydation par le CAN conduit à la calothrixine B **119** avec un rendement de 67% sur les deux étapes (Schéma 53).

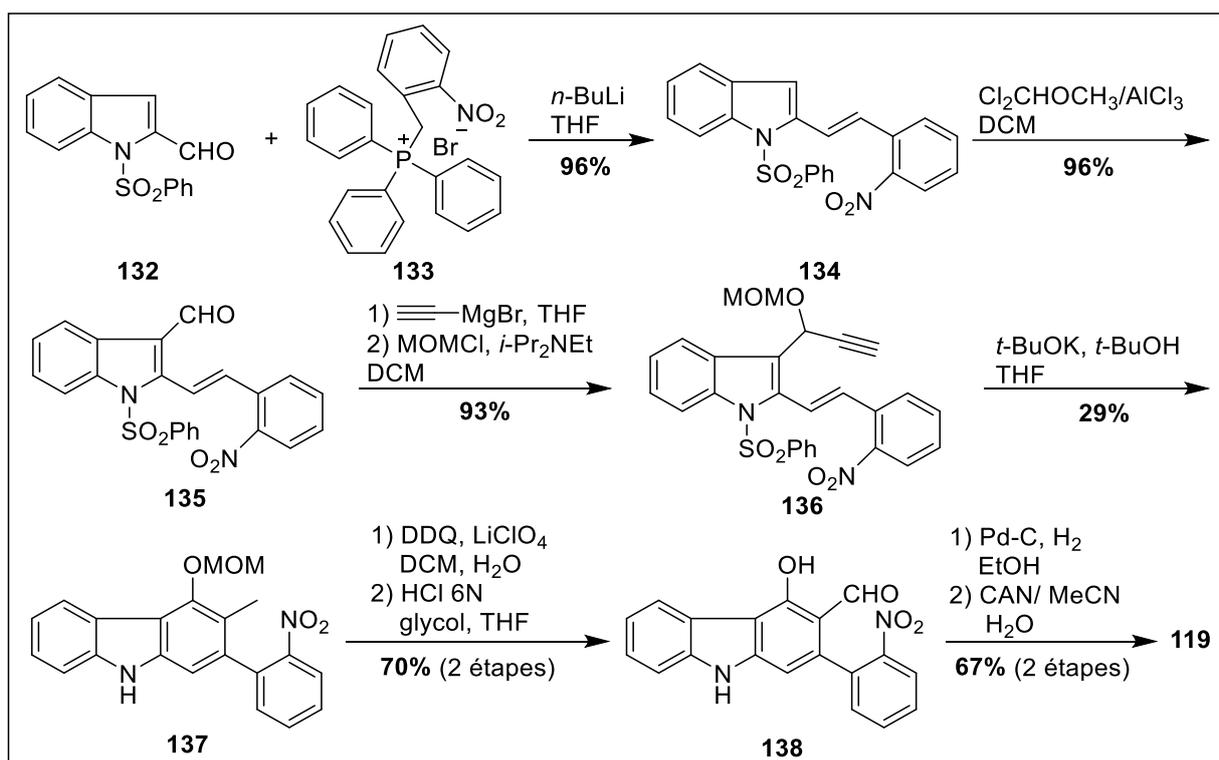


Schéma 53 : Synthèse de la calothrixine B **119** selon Tohyama *et Coll.* (2005)

Ramalingam *et Coll.*⁹⁵ commencent la synthèse de la calothrixine B **119** par une bromation allylique de la 1-phénylsulfonyl-3-acétyl-2-méthylindole **139** par le NBS en présence d'AIBN pour donner le composé **140**. L'ylure **141**, obtenu à partir du composé **140**

subit une réaction de Wittig avec le 2-nitrobenzaldéhyde **142** pour donner la cétone **143** avec un rendement de 92%.

Ce dernier est alors transformé en énamine **144** qui est cyclisée en présence d'un acide de Lewis pour donner la calothrixine B **119** avec un rendement de 65% (Schéma 54).

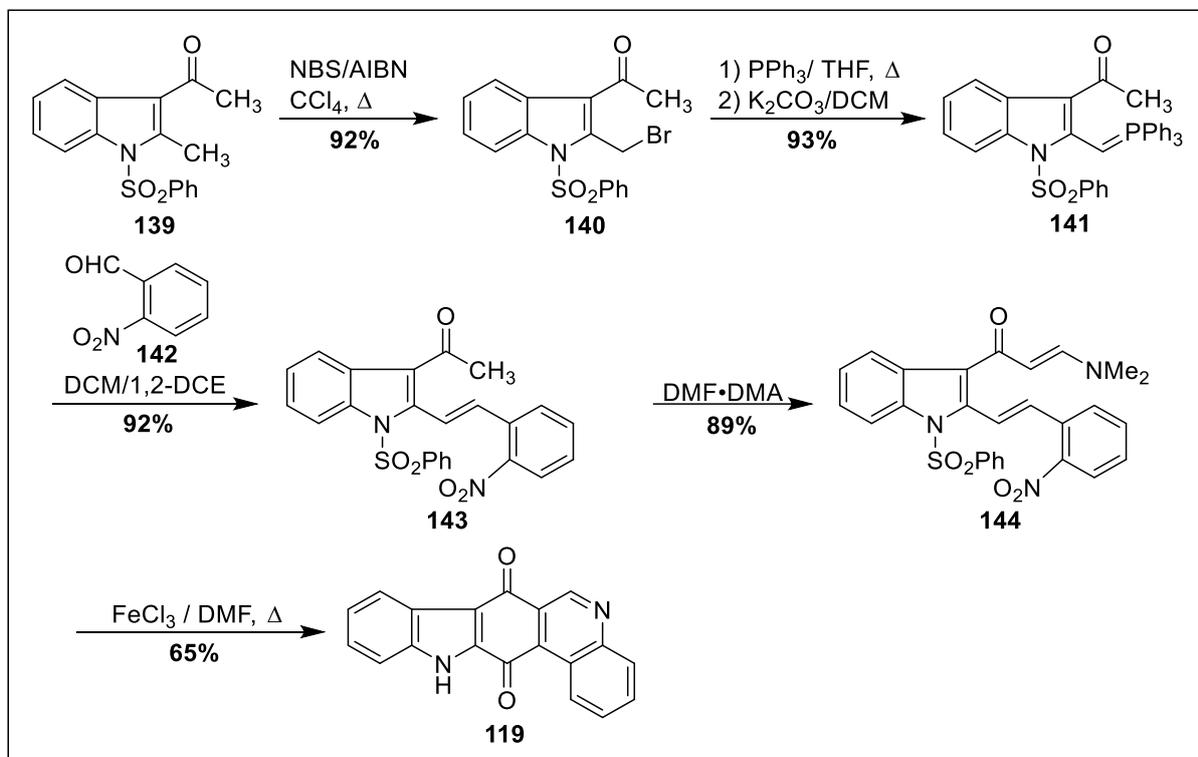
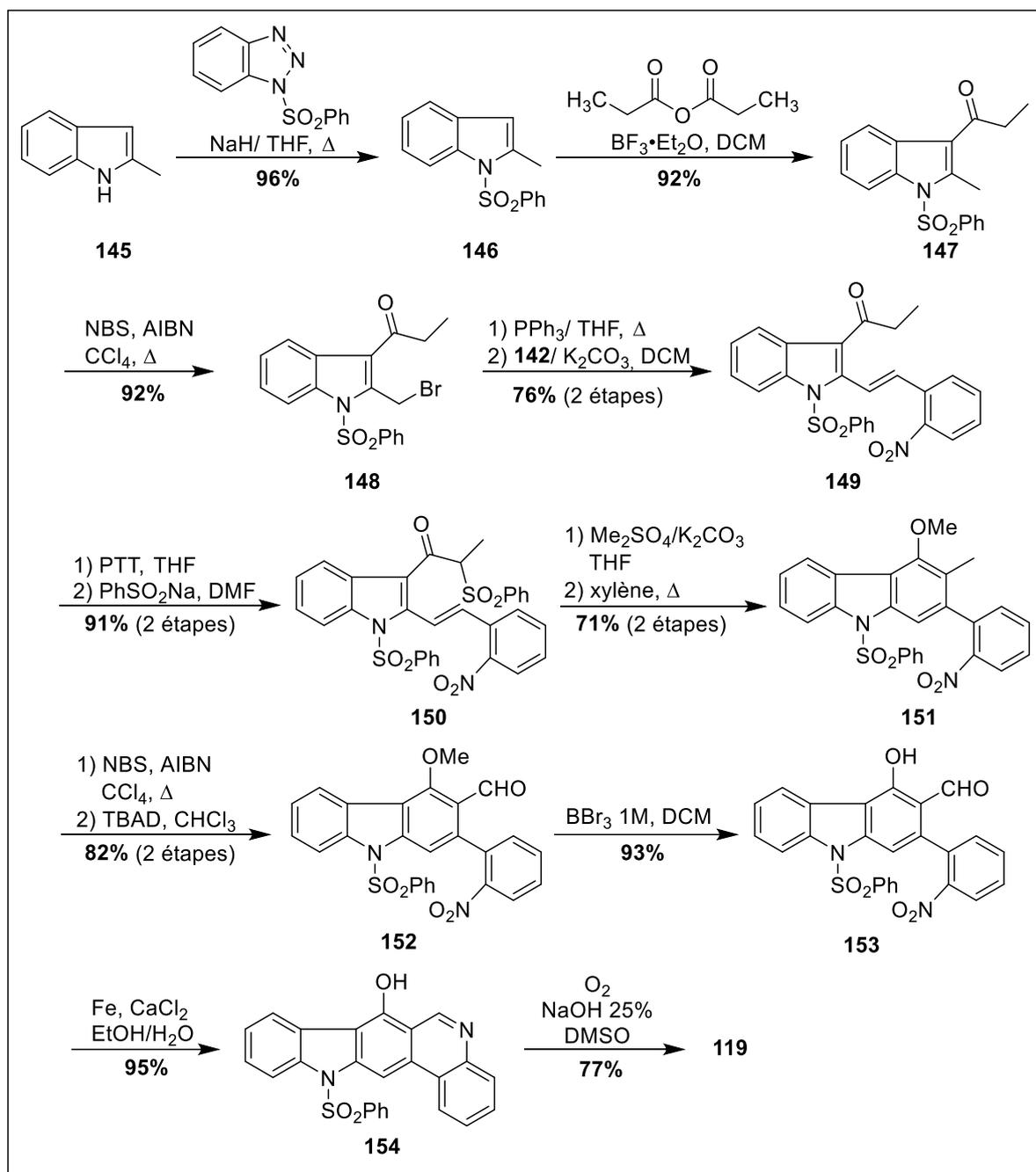


Schéma 54 : Synthèse de la calothrixine B **119** selon Ramalingam *et Coll.* (2013)

Saravanan *et Coll.*⁹⁶ ont rapporté la synthèse de la calothrixine B **119** par une réaction d'électrocyclisation à partir du 2-méthylindole **145**. La réaction débute par la *N*-sulfonylation sélective du composé **145** avec la *N*-phénylsulfonylbenzotriazole pour donner le 2-méthyl-1-phénylsulfonylindole **146** avec un rendement de 96%. La propionylation de ce dernier conduit au composé **147**, qui subit une bromation benzylique par le NBS en présence d'AIBN pour conduire à la bromométhyl indole **148**. La réaction de Wittig entre les composés **148** et **142** donne le 2-nitrophénylvinyl-3-propionyl indole **149**.

L' α -bromation de ce composé **149** suivie d'une sulfonylation conduit à la sulfone **150** avec un rendement de 91%. La *O*-méthylation du composé **150** suivie d'une électrocyclisation au reflux du xylène conduit au carbazole **151**. Celui-ci est bromé puis oxydé en aldéhyde **152** dont la déméthylation forme le composé **153**. La cyclisation du composé **153** conduit au quinocarbazole **154** qui subit une réaction d'hydrolyse/oxydation pour donner la calothrixine B **119** avec un rendement de 77% (Schéma 55).

Schéma 55 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Saravanan *et Coll.* (2014)

II-1-2-4. Synthèse de la calothrixine B par réaction radicalaire

La synthèse de Bennasar *et Coll.*⁹⁷ est basée sur une réaction d'acylation radicalaire intramoléculaire du sélénioester **161**. La *N*-protection de indole **155** conduit au composé **156** qui réagit ensuite avec la 2-bromoquinoline **157** pour donner un carbinol. Ce carbinol est ensuite réduit pour donner le composé **158**. Celui-ci est converti en ester **159** dont la *N*-protection donne le composé **160** avec un rendement de 90%.

La phénylsélation de l'acide carboxylique issu de l'hydrolyse du composé **160** conduit au sélénioester **161**. La cyclisation du radical issu du composé **161** donne le phénol **162** qui est ensuite oxydé pour former la *N*-MOM calothrixine **118** dont la déprotection conduit à la calothrixine B **119** (Schéma 56).

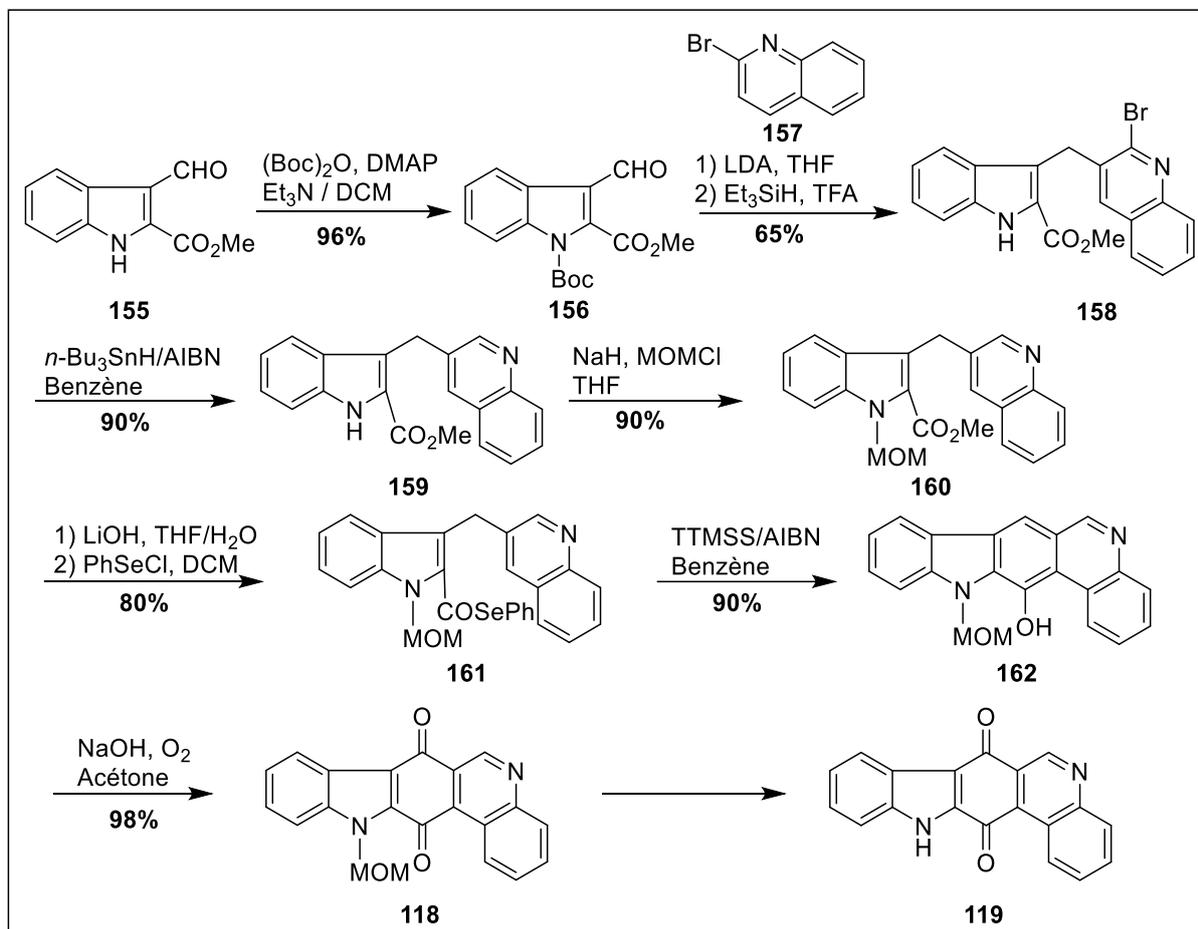


Schéma 56 : Synthèse de la calothrixine B **119** selon Bannasar *et Coll.* (2006)

Quant à Xu *et Coll.*⁹⁸, ils ont synthétisé la calothrixine B **119** en sept étapes à partir du 2,4,5-triméthoxybenzaldéhyde **163**. L'amination réductrice du composé **163** avec la 2-iodoaniline **164** en présence NaCNBH₃ donne le composé **165** avec un rendement de 99%. Ce dernier est protégé en acétylamide **166** qui subit un couplage intramoléculaire pour former le composé **167**. L'oxydation de l'acétylamide **167** conduit à la quinone **168** avec un rendement de 70%. La quinone **168** réagit avec la benzylamine pour donner la benzylamino phénanthridine dione **169**. La réaction radicalaire oxydante entre la benzylaminophénanthridine **169** et la cyclohexénone **170** conduit au composé **171** avec un rendement de 92%. La réaction de débénylation du composé **171** donne la calothrixine B **119** avec un rendement de 40% (Schéma 57).

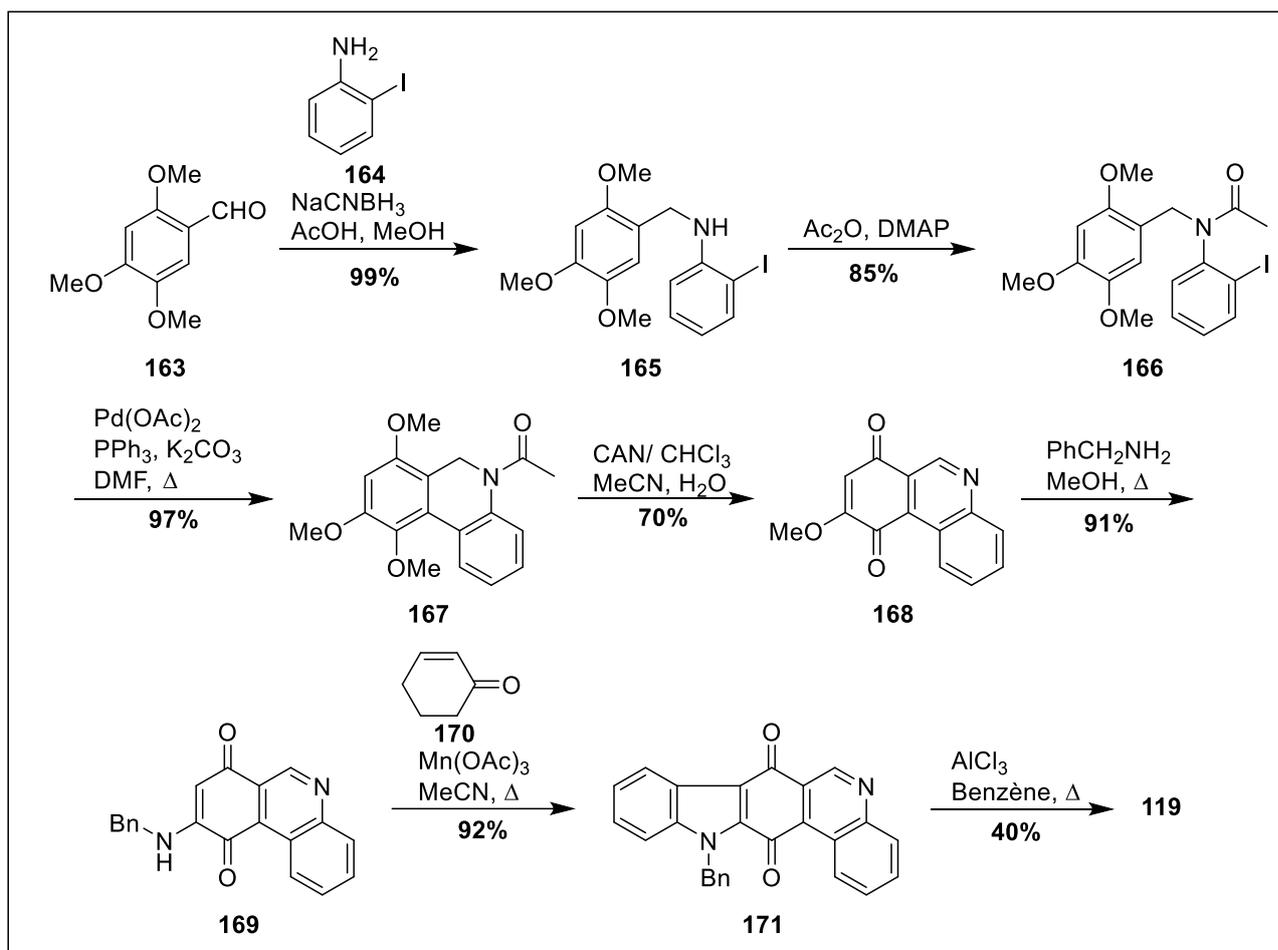


Schéma 57 : Synthèse de la calothrixine B 119 par Xu *et Coll.* (2014)

II-1-2-5. Synthèse de la calothrixine B par réaction de couplage pallado-catalysée

De nombreux travaux sur la synthèse de la calothrixine B **119** par couplage pallado-catalysés ont été rapportés dans la littérature.

La nouvelle synthèse proposée par Bernardo *et Coll.*⁹⁹ commence par la réaction entre l'acide 3-bromo-2,5-diméthoxybenzoïque **172** et l'iodoaniline **164** pour donner l'amide **173**. Ce dernier subit une réaction de *N*-protection en présence de MOMCl pour former le composé **174** avec un rendement de 98%. La réaction de couplage intramoléculaire de Heck de l'amide tertiaire **174** conduit à la 8-bromophénanthridinone **175**.

Cette phénanthridinone **175** est soumise à un couplage dans les conditions de Suzuki avec l'acide nitrophénylboronique **176** pour donner la nitrophénylphénanthridinone **177** avec un rendement de 96%. Le composé **177** est soumis aux conditions de Cadogan¹⁰⁰ sous micro-ondes pour former l'indolophénanthridinone **178** avec un rendement de 89%.

La réduction et la déprotection de l'amide **178**, suivie de la déméthylation et l'oxydation du composé **179** obtenu permet d'aboutir à la calothrixine B **119** avec un rendement de 97% (Schéma 58).

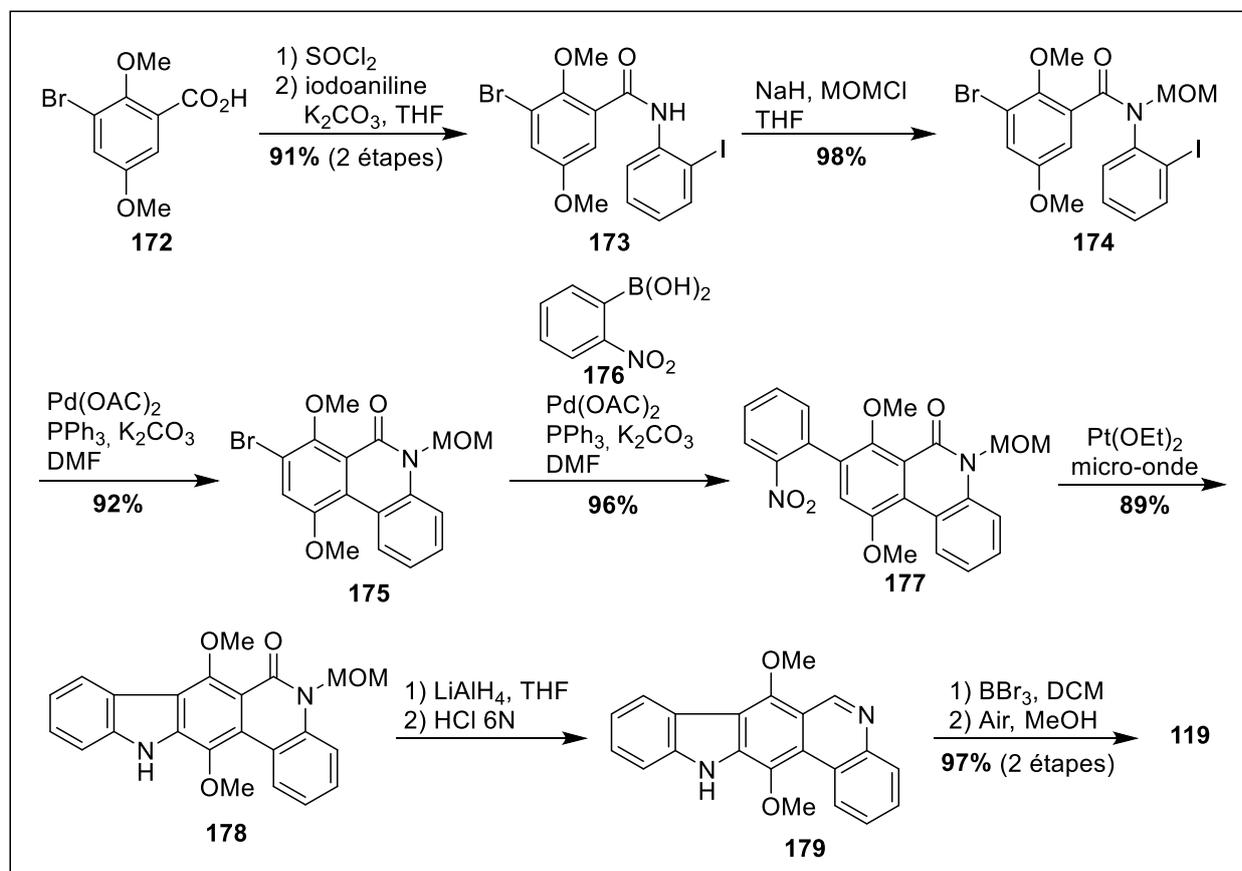


Schéma 58 : Deuxième synthèse de la calothrixine B **119 selon Bernardo *et Coll.* (2007)**

Abe *et Coll.*^{101,102} ont rapporté la synthèse de la calothrixine B **119** en débutant par un couplage de Sonogashira entre l'iodoaniline **164** et l'alcyne **180** pour former l'amine **181** avec un rendement de 80%. La *N*-acétylation du composé **181** conduit à l'amide **182**. Par une réaction de S_N2 , le composé **182** conduit au dérivé bromé **183**. Ce dernier réagit avec l'indolylborate formé *in situ* à partir de l'indole **184**, pour donner le composé **185** avec un rendement de 60%.

Après hydrolyse du groupement *O*-THP, l'alcool obtenu est cyclisé pour conduire à l'indolophénanthridine **186**. L'oxydation de ce dernier permet la formation du dérivé *N*-OMe de la calothrixine **187**. L'hydrogénation catalytique du composé **187** donne la calothrixine B **119** avec un rendement de 85% (Schéma 59).

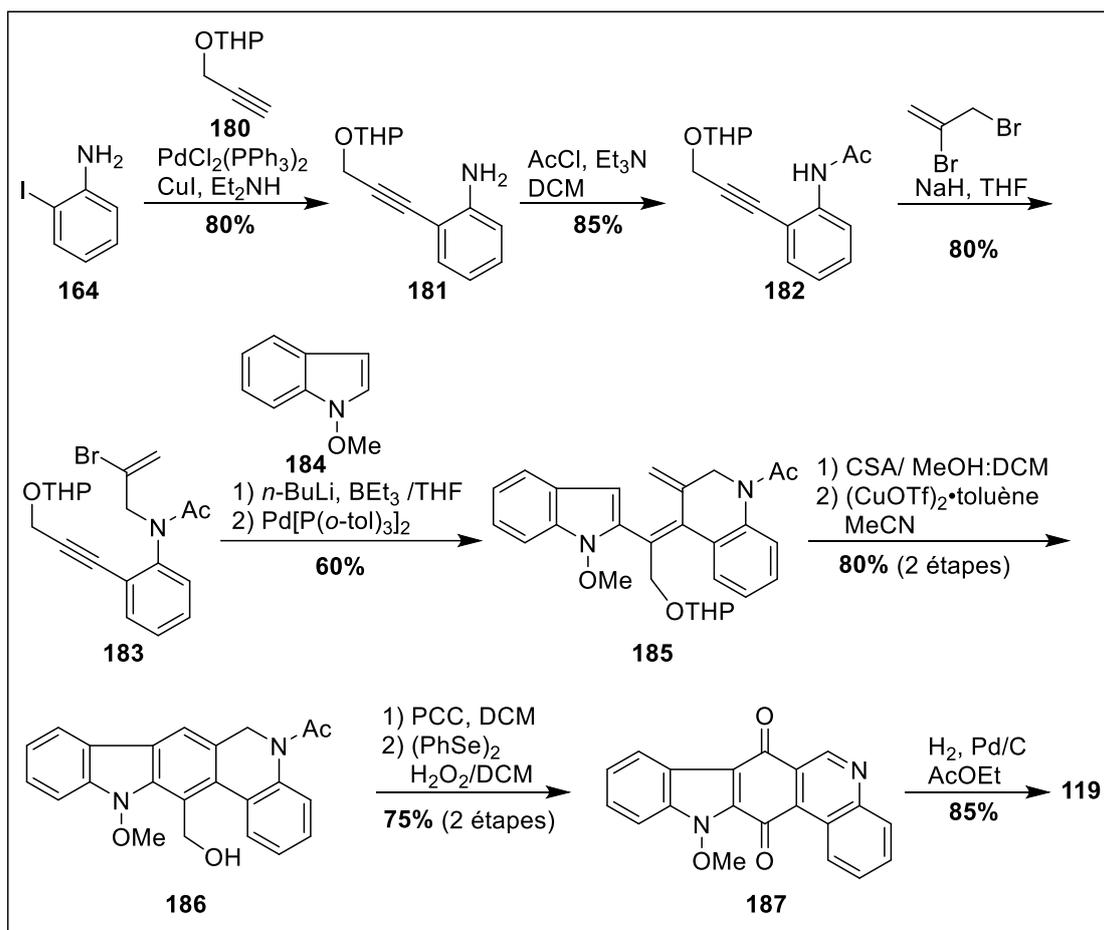


Schéma 59 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Abe *et Coll.* (2011, 2012)

La synthèse réalisée par Bhosale *et Coll.*^{103,104} débute par une réaction de formylation de la 4-hydroxycarbazole **188** pour donner le dérivé *ortho*-formylé **189** avec un rendement de 70%. Le composé **190** obtenu après la bromation du composé **189**, est benzylé pour donner l'aldéhyde **191**. Ce dernier est converti en alcool **192** avec un rendement de 77%. Cet alcool est directement traité avec l'iodoaniline **164** pour former l'amine **193**.

La *N*-acylation de celui-ci donne l'amide **194** qui subit un couplage de Heck intramoléculaire conduisant à la formation du composé **195**. L'oxydation du composé **196** par le CAN suivie d'une *N*-débenzylation donne la calothrixine B **119** avec un rendement de 65% (Schéma 60). Le rendement global de cette synthèse est de 25% sur neuf étapes.

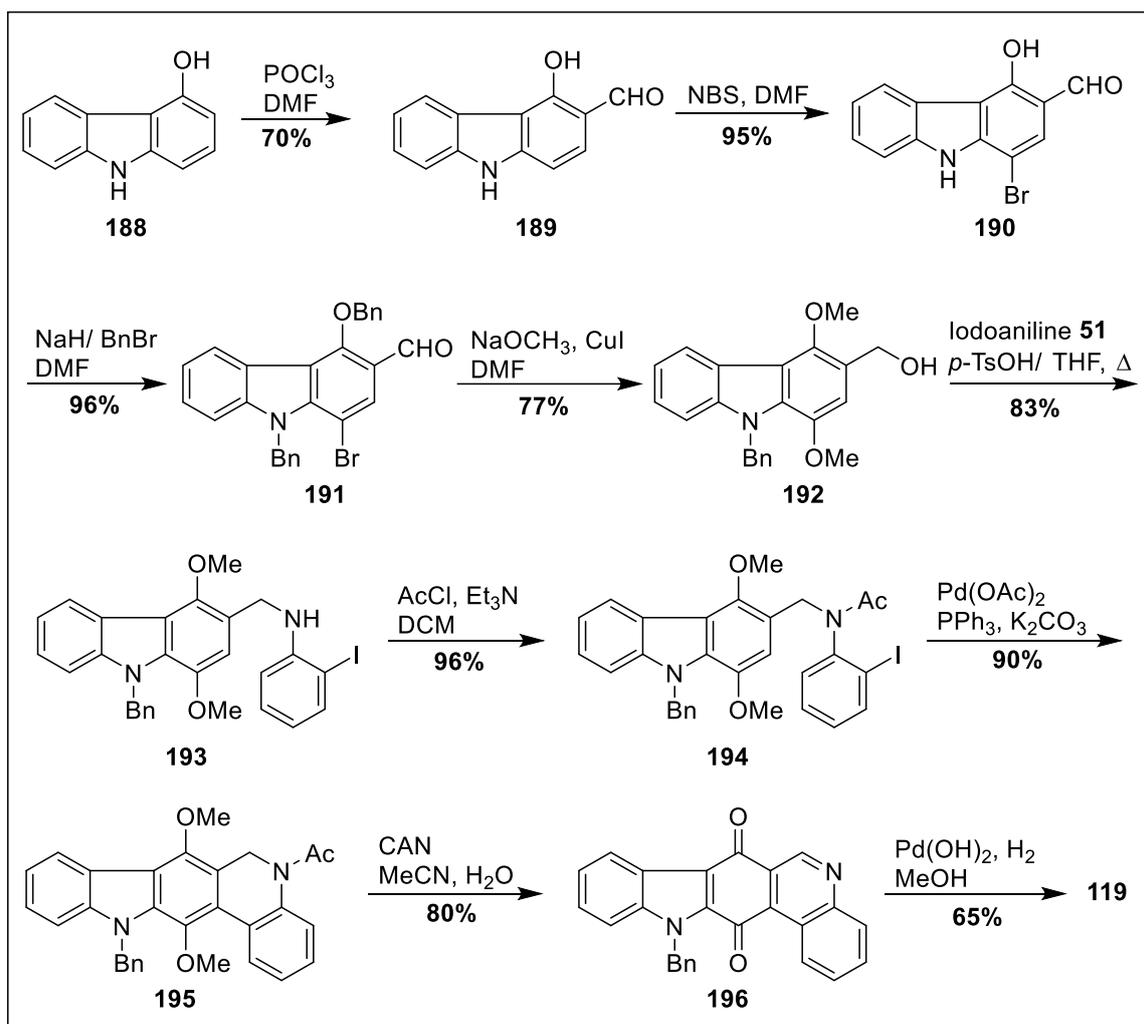


Schéma 60 : Synthèse de la calothrixine B 119 selon Bhosale *et Coll.* (2012, 2014)

En 2013, Ramkumar et Rajagopal¹⁰⁵ ont aussi décrit la toute première synthèse de la calothrixine B **119** par C-H activation à partir du 4-méthoxycarbazole **197**. La réaction de Friedel-Craft entre le composé **197** et le chlorure d'oxalyle est suivie d'une réaction d'amidation avec l'aniline **198** pour donner le précurseur **199**.

Cet amide est soumis à des conditions de C-H activation pour former l'indolphénanthridinone **200**. La réduction sélective du composé **200** donne le composé **201** avec un rendement de 87%. Après l'hydrolyse du composé **201**, le phénol **202** obtenu est transformé en calothrixine B **119** avec un rendement de 71% (Schéma 61). La synthèse est réalisée en cinq étapes à partir du 4-méthoxycarbazole **197** avec un rendement global de 35%.

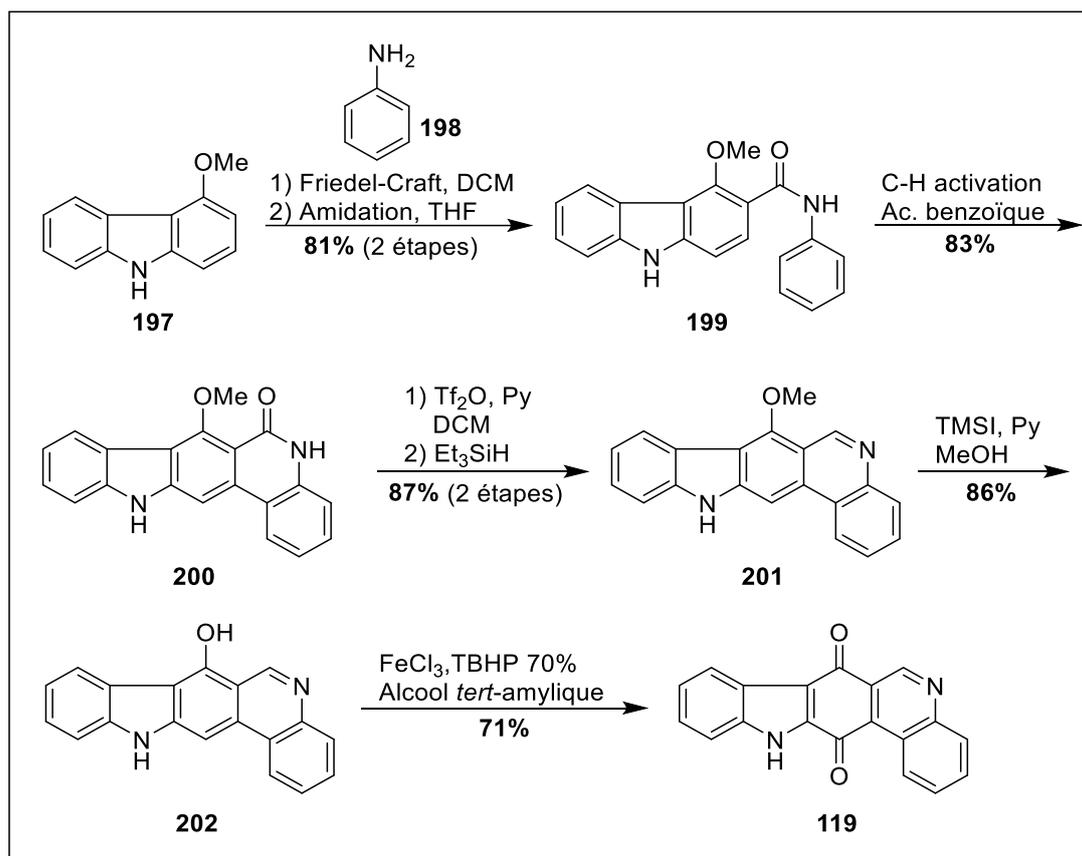


Schéma 61 : Seconde synthèse de la calothrixine B 119 selon Ramkumar et Rajagopal (2013)

La synthèse de la calothrixine B **119** par couplage pallado-catalysé rapportée par Kaliyaperumal *et Coll.*¹⁰⁶ débute par l'iodation de l'aldéhyde **203** pour former le composé **204**. Le couplage de Buchwald–Hartwig entre l'iodobenzaldéhyde formé et l'aniline **198** conduit au composé **205**.

La cyclisation intramoléculaire de l'aldéhyde **205** par C-H activation permet d'obtenir le composé **206**. L'amination réductrice de ce dernier avec l'iodoaniline **164** donne le composé **207** avec un rendement de 95%. Le couplage intramoléculaire de l'amide **208** forme le composé pentacyclique **209** qui est oxydé pour donner la calothrixine B **119** avec un rendement de 85% (Schéma 62). La synthèse est réalisée avec un rendement global de 50% sur sept étapes.

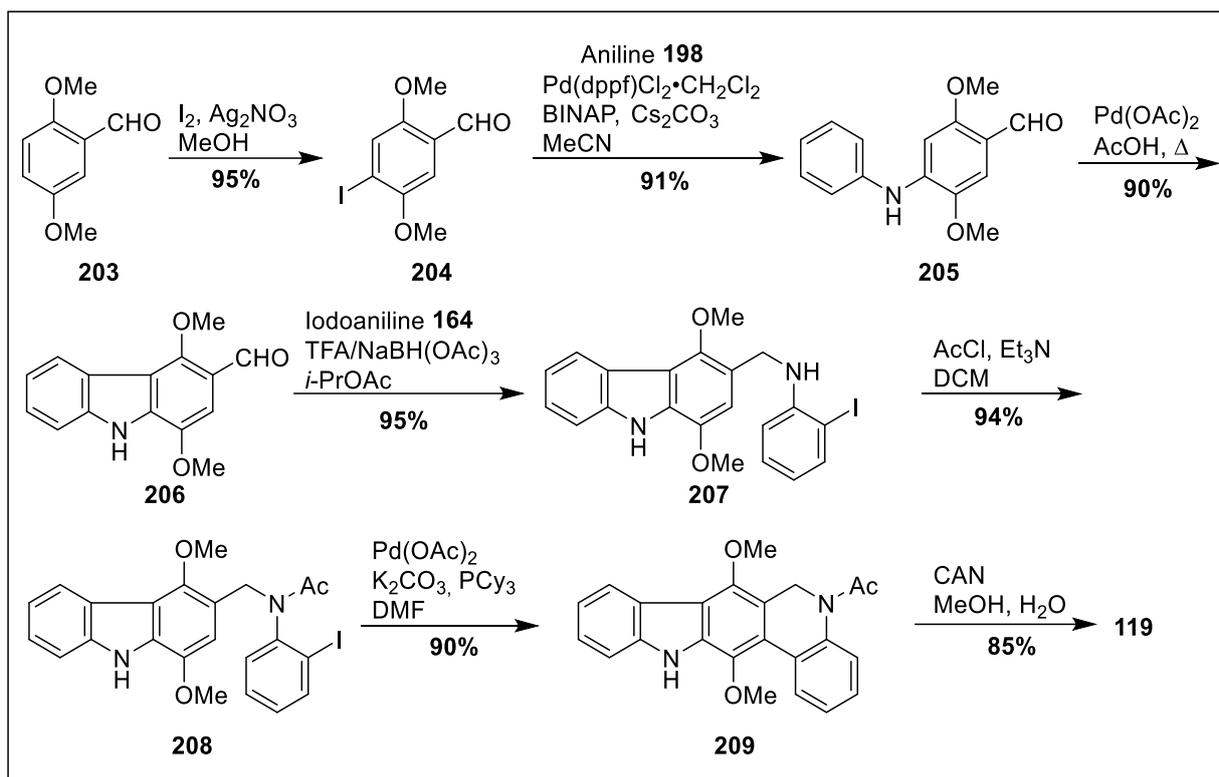


Schéma 62 : Synthèse de la calothrixine B **119** selon Kaliyaperumal *et Coll.* (2014)

II-1-2-6. Synthèse de la calothrixine B par approche biomimétique

Hibino *et Coll.*^{41,107} ont rapporté une synthèse de la calothrixine B **119** basée sur une approche biomimétique à partir du 6-formylindolocarbazole triprotégé **216**. Cet intermédiaire clé est la forme triprotégée du métabolite hypothétique proche du 6-cyano-5-méthoxyindolo[2,3-a]carbazole isolé du cyanobactérium *Nostoc sphaericum* (Figure 9).¹⁰⁸

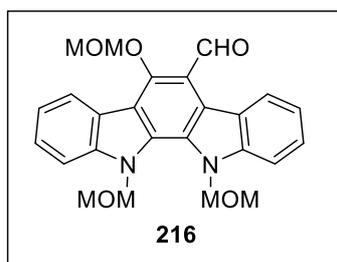


Figure 9 : Structure du 6-formylindolocarbazole triprotégé **216**

Le couplage de Suzuki-Miyaura entre le 2-bromoindole-3-carbaldéhyde **210** et l'acide indole-2-boronique **211** conduit au bis-indole **212**. La coupure de la liaison *N*-Boc suivie de la double *N*-protection donne le *N,N'*-bis(méthoxyméthyl)bisindole **213** avec un rendement de

98%. Le traitement du composé **213** par le bromure d'éthynylmagnésium suivi d'une *O*-protection conduit à l'éther propargylique **214**.

Celui-ci subit une électrocyclisation pour donner le 6-méthylindolocarbazole **215** qui s'oxyde pour former l'aldéhyde **216**.

L'oxydation de cet intermédiaire donne la *N*-MOM calothrixine **118** qui s'hydrolyse en milieu acide pour former la calothrixine B **119** avec un rendement de 86% (Schéma 63).

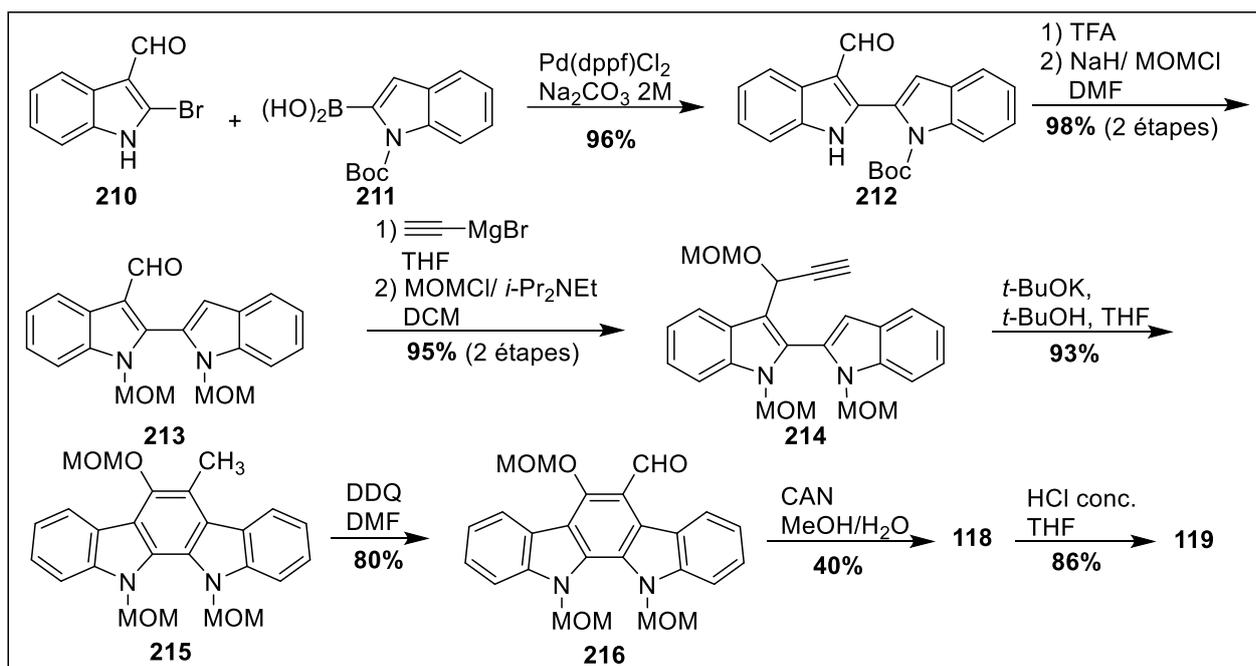


Schéma 63 : Synthèse biomimétique de la calothrixine B **119** selon Hibino *et Coll.* (2006, 2012)

L'approche rapportée par Moody *et Coll.*^{109,110} est basée sur l'intermédiaire **222** synthétisé suivant la méthode décrite par Somei *et Coll.*¹¹¹⁻¹¹³ Le traitement de l'indigo **217** avec l'étain en présence d'anhydride acétique conduit au composé **218**.

L'acylation de ce dernier donne le dérivé dichloré **219** qui se cyclise pour donner la *cis*-chlorhydrine **220**. Ce dernier est converti en phénol **221** suivi de la formylation de Vilsmeier pour conduire au composé **222** avec un rendement de 82%. Après une double *N*-protection et une *O*-protection pour former le composé **216**, la calothrixine B **119** est obtenue dans les mêmes conditions que celles d'Hibino *et Coll.*^{41,107} (Schéma 64).

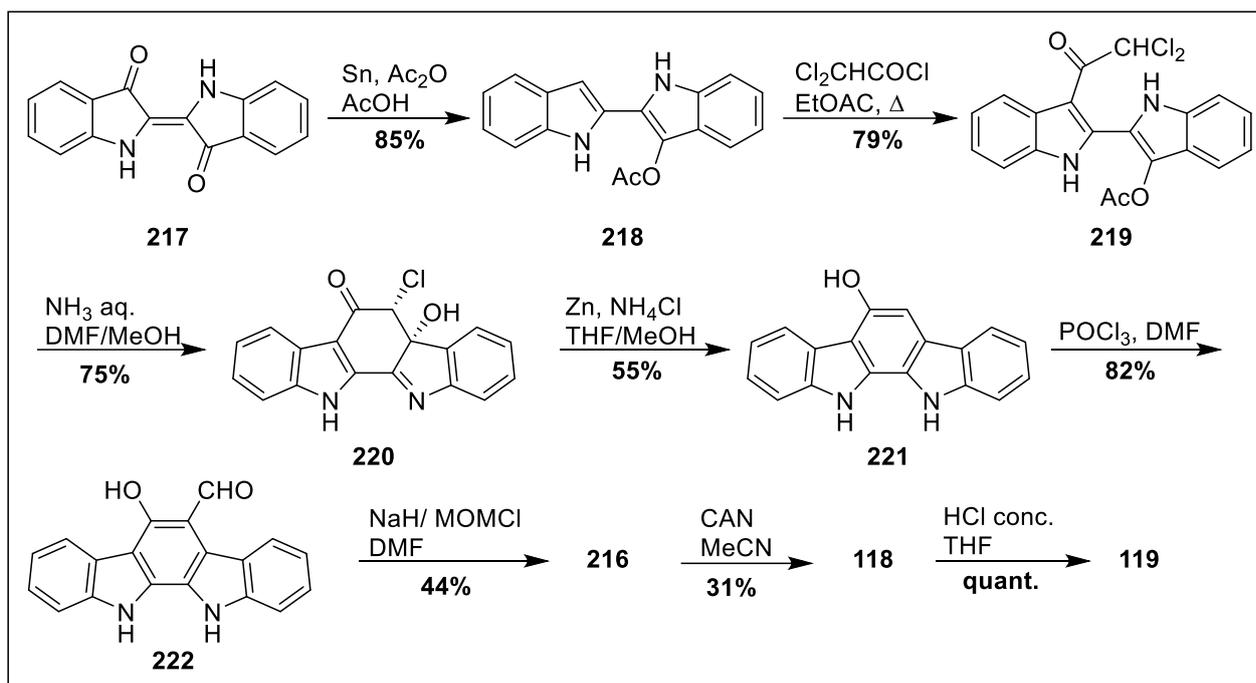


Schéma 64 : Synthèse biomimétique de la calothrixine B 119 selon Moody *et Coll.* (2007)

II-1-2-7. Synthèse de la calothrixine B par réaction de Diels-Alder

Guingant *et Coll.*^{15,18} ont rapporté la synthèse de la calothrixine B **119** par une réaction d'hétéro-Diels-Alder entre un 2-aza-diène **230** et la *N*-benzyloxycarbonyl-3-bromo-9*H*-carbazole-1,4-dione **229** (Schéma 65).

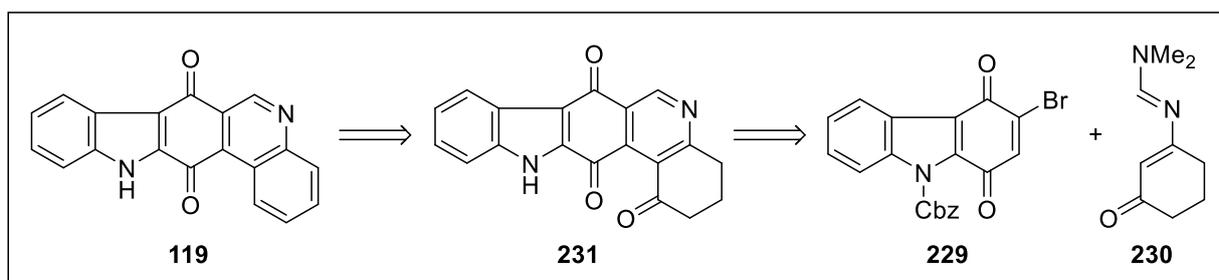


Schéma 65 : Rétrosynthèse de la calothrixine B 119 selon Guingant *et Coll.* (2004, 2006)

La synthèse du diénophile **116** commence par une réaction d'oxydation du carbazole **223** en 1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one **224** qui subit ensuite une déhydrogénation pour former le 9*H*-carbazol-4-ol **225**. Ce phénol est protégé pour donner le composé **226**. Ce dernier est sélectivement *O*-déprotégé par un traitement alcalin pour conduire au composé **227** avec un rendement de 90%. Le dérivé bromé **228** obtenu après la bromation du composé **227**, est oxydé pour donner le diénophile **229** avec un rendement de 83%.

La réaction de Diels-Alder entre ce diénophile et le diène **230** conduit au composé **231**. Celui-ci est converti en triflate d'énol **232** puis réduit pour donner la calothrixine B (**119**) (Schéma 66). Le rendement global de cette synthèse est de 17% en neuf étapes à partir du 1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one **224**.

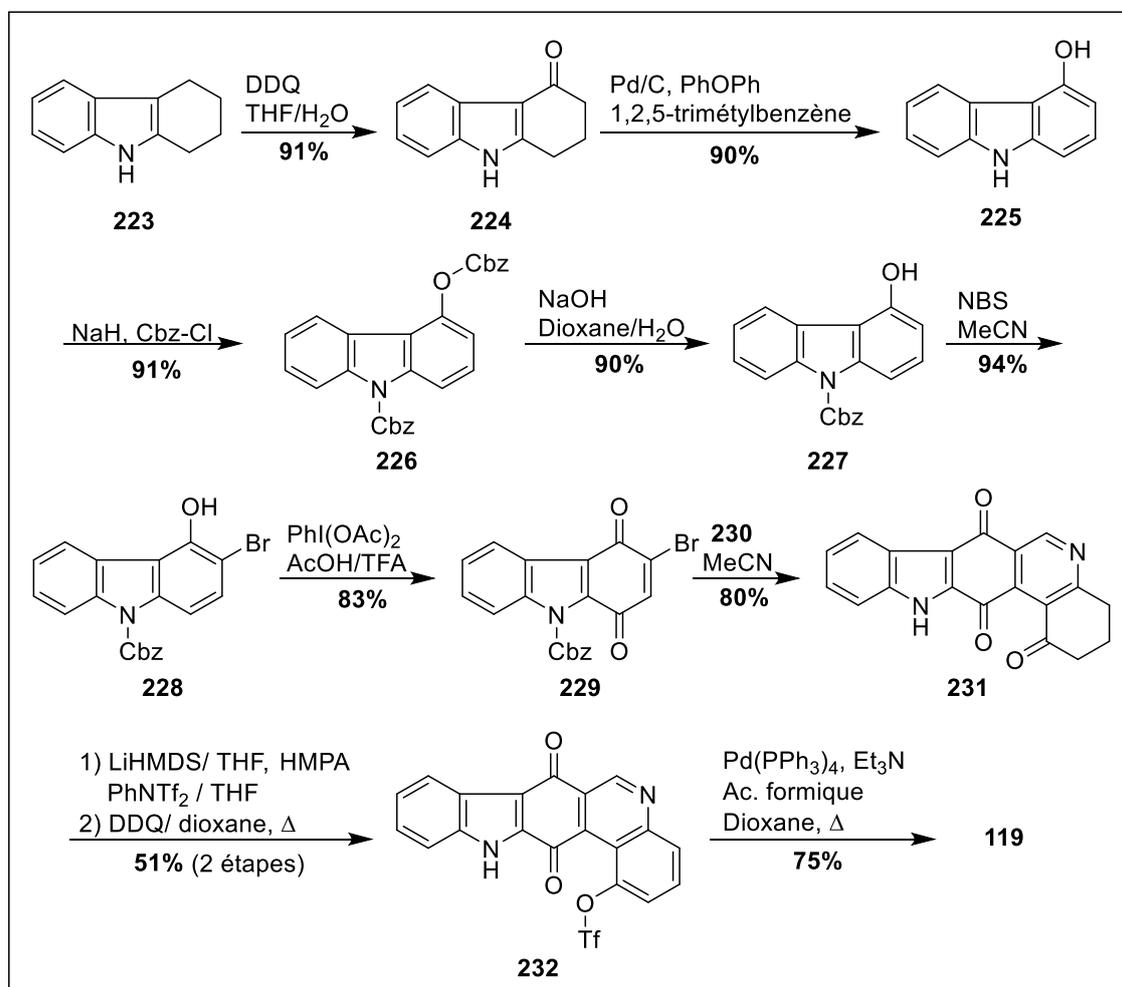


Schéma 66 : Synthèse de la calothrixine B **119** selon Guingant *et Coll.* (2004, 2006)

II-2. RESULTATS ET DISCUSSION

II-2-1. Stratégie de synthèse

Notre stratégie de synthèse consiste à obtenir la calothrixine B (**119**) soit par une réaction de C-H activation à partir de la phénylaminophénanthridine-7,10- dione **236a**, soit par une réaction de couplage de Heck à partir du bromophénylaminophénanthridine **236b**. Les phénylaminophénanthridines **236a** et **236b** seraient obtenues après une réaction d'addition/élimination respectivement de l'aniline **198** ou la 2-bromoaniline **233** sur la quinone **168**. Cette dernière étant obtenue par une réaction d'amination réductrice entre le 2,4,5-

triméthoxybenzaldéhyde **163** et la 2-bromoaniline **233** suivie d'un couplage de Heck et d'une réaction d'oxydation.

Cette stratégie nous permettra d'envisager la synthèse de divers dérivés et d'analogues de la calothrixine B dans l'objectif d'effectuer une étude structure-activité (Schéma 67).

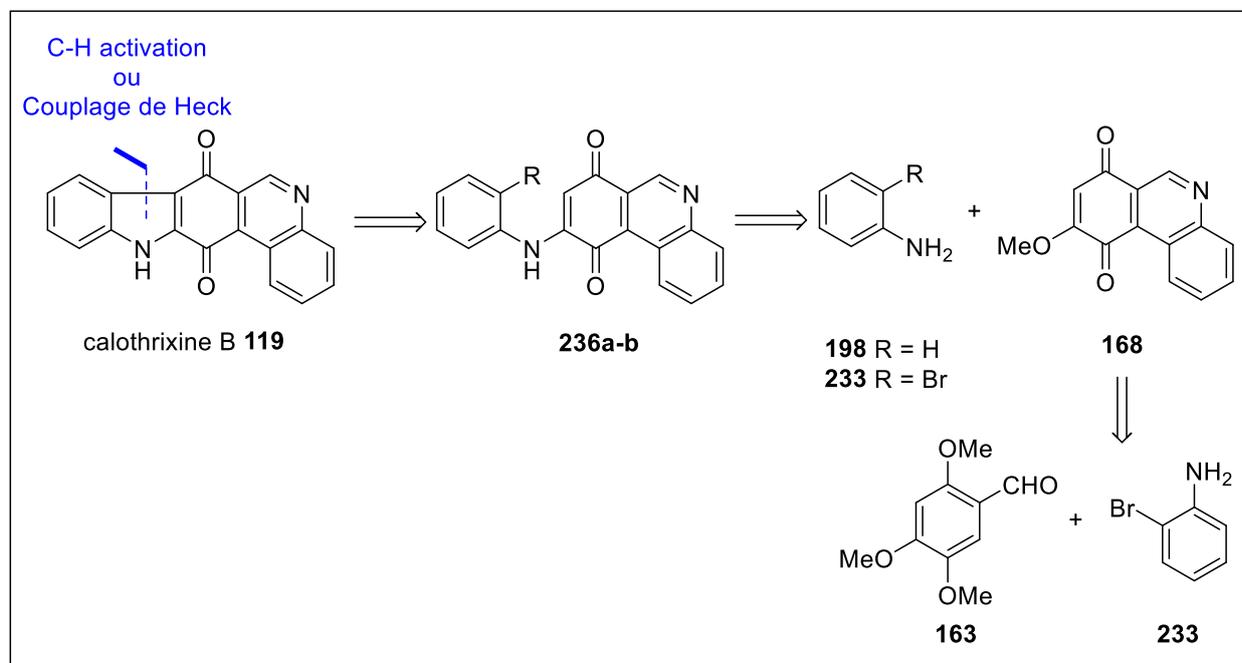


Schéma 67 : Rétrosynthèse de la calothrixine B 119

II-2-2. Synthèse de la 9-méthoxyphénanthridine-7,10-dione 170

La quinone **168** a été obtenue suivant les conditions rapportées par Xu *et Coll.*⁹⁸ à partir du 2,4,5-triméthoxybenzaldéhyde **163** et de la 2-bromoaniline **233** en lieu et place de la 2-iodoaniline **164**.

L'amination réductrice entre l'amine **233** et l'aldéhyde **163** en présence de cyanoborohydrure de sodium (NaCNBH₃) dans le MeOH donne la 2-bromo-N-(2,4,5-triméthoxybenzyl)aniline **234** avec un rendement de 98%. Le composé **234** est repris dans de l'anhydride acétique en présence de DMAP pour donner l'amide **235**. Ce dernier subit une réaction de couplage de Heck pour donner le composé **167** avec un rendement de 90% sur une échelle de 1 g. Une baisse de rendement significative a été observée plusieurs fois (de 90% à 60%) lors de la montée en échelle. L'oxydation du composé **167** avec le CAN conduit à la quinone **168** avec un rendement de 70% (Schéma 68).

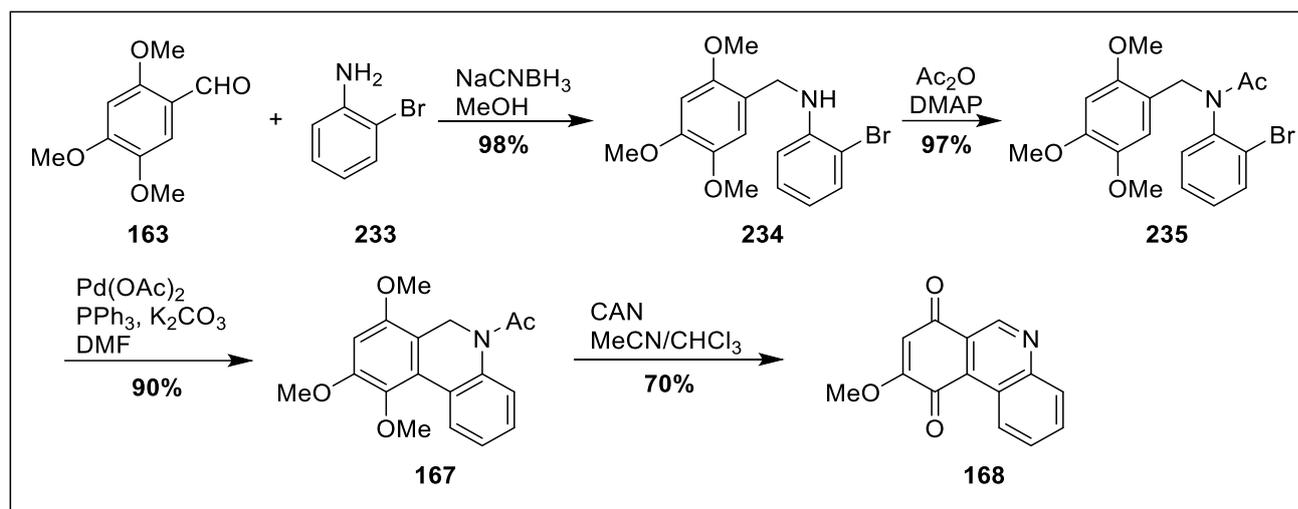


Schéma 68 : Synthèse de la 9-méthoxyphénanthridine-7,10-dione 168

II-2-3. Synthèse des phénylamino phénanthridine-7,10-diones

L'accès aux phénylamino phénanthridine-7,10-diones **236a-b** a été l'une des réactions les plus difficiles de cette synthèse limitant ainsi le nombre d'essais de C-H activation ou de couplage de Heck pour l'étape finale.

La quinone **168** est mise en réaction avec l'aniline **198** ou la 2-bromoaniline **233** en présence de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ et d'APTS au reflux du MeOH pour donner les composés **236a-b** avec de bons rendements (Schéma 69).

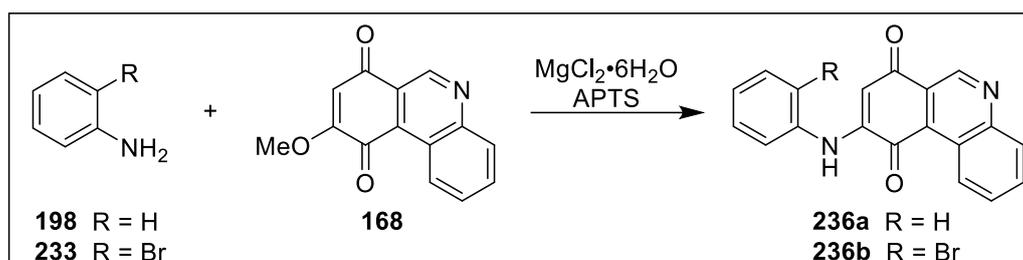


Schéma 69 : Synthèse des phénylamino phénanthridine-7,10-diones **236a-b**

L'utilisation du $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ au reflux de l'éthanol ne permet pas d'avoir une conversion complète même en prolongeant le temps de réaction de 24 à 48 h. La purification dans ce cas est compliquée car la quinone **168** et la phénanthridine-7,10-dione **236a** attendue ont des R_f très proches. Plusieurs purifications ont souvent été nécessaires.

II-2-4. Synthèse de la calothrixine B 119

II-2-4-1. Synthèse par C-H activation

La 9-(phénylamino)phénathridine-7,10-dione **236a** obtenue est soumise à des essais de C-H activation consignés dans le tableau 1. Le rendement maximal obtenu est de 22% (Essai 1, Tableau 7). Les faibles rendements observés pourraient s'expliquer par la faible solubilité de la calothrixine B.

Tableau 7 : Conditions de C-H activation

Essais	Conditions	Solvants et temps	Résultats
1	Pd(OAc) ₂ (10 mol%), PPh ₃ , K ₂ CO ₃	DMF, 48 h	Conversion complète, 22%
2	Pd(OAc) ₂ (5 mol%), PPh ₃ , K ₂ CO ₃	DMF, 24 h	Conversion complète, 14%
3	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , Ag ₂ CO ₃	DMF, 24 h	Conversion complète, 15%
4	Pd(OAc) ₂ (20 mol%), Cu(OAc) ₂ (40 mol%), K ₂ CO ₃ , O ₂ , 24 h Ajout des mêmes quantités en Pd/Cu/ K ₂ CO ₃ après 24 h	Acide pivalique, 48 h	Conversion non-complète Conversion complète 14%
5	Pd(OAc) ₂ (20 mol%), Cu(OAc) ₂ (40 mol%), K ₂ CO ₃	Acide pivalique, 24 h	< 15%
6	Pd(OAc) ₂ (10 mol%), PPh ₃ , K ₂ CO ₃	Acide pivalique, 24 h	Aucune conversion
7	Pd(OAc) ₂ , JohnPhos, PCy ₃ , K ₂ CO ₃	MeCN	Aucune conversion
8	Pd(OAc) ₂ , Cu(OAc) ₂ , air	AcOH	Traces
9	Pd(TFA) ₂ , PPh ₃ , K ₂ CO ₃ , air	DMF	Aucune conversion
10	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , K ₂ CO ₃ Anton Paar Monowave	MeCN 15 min 150 °C	Aucune conversion, problème de solubilité
11	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , K ₂ CO ₃ Anton Paar Monowave	DMF 15 min, 150 °C 20 min, 170 °C	Aucune conversion

II-2-4-2. Synthèse par couplage de Heck

Seulement deux essais de couplage de Heck ont été effectués avec la quantité de 9-(2-bromophénylamino)phénanthridine-7,10-dione **236b** préalablement synthétisée (Schéma 70).

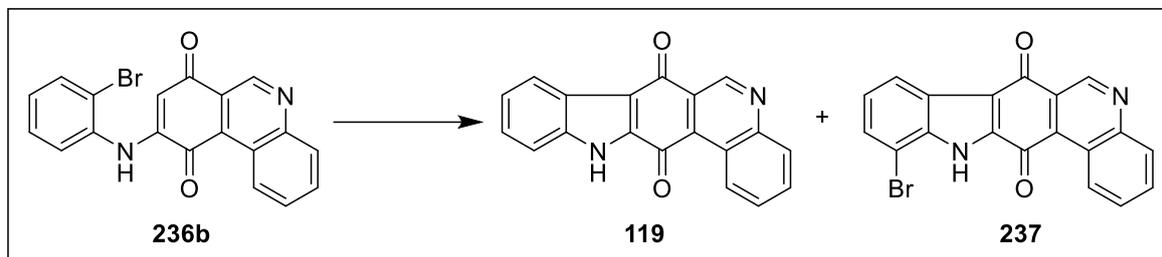


Schéma 70 : Synthèse de la calothrixine B et d'un dérivé bromé

La calothrixine B **119** est obtenue avec un rendement de 15% et les analyses caractéristiques RMN du proton et du carbone 13 sont conformes à celles rapportées dans la littérature.

En plus de la calothrixine B **119**, nous avons observé la formation d'un autre produit dérivé de la calothrixine B. En effet, lors de l'essai 2, nous avons isolé la 11-bromo-7H-indolophénanthridine-7,10-dione **237** avec un rendement de 15%. L'analyse du spectre RMN ^1H de ce composé montre neuf protons aromatiques dont un singulet à 13,37 ppm correspondant au proton NH pyrrolique et un singulet 9,59 ppm pour le proton du cycle pyridinique.

La spectroscopie de masse haute résolution donne une masse de 376.9926 pour une masse calculée de 376.9925 pour $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ce produit serait le résultat d'une compétition entre le couplage de Heck et la C-H activation (Tableau 8).

Tableau 8 : Conditions de couplage de Heck

Essais	Conditions	Solvants et temps	Résultats
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), PPh_3 , K_2CO_3	DMF, 24 h	10%
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mol%), PPh_3 , Ag_2CO_3	DMF, 24 h	15% (119) 15% (237)

II-2-5. Nouvelle voie d'accès à la calothrixine B **119** : Synthèse à partir d'une aryne

Après ces tentatives de synthèse de la calothrixine B **119** à partir d'une C-H activation et d'un couplage de Heck, nous avons envisagé une autre alternative. Il s'agit d'une réaction de

cycloaddition [3+2] entre un aryne dont le précurseur est le triflate **239** et la 9-aminophénanthridine-7,10-dione **238** (Schéma 71).

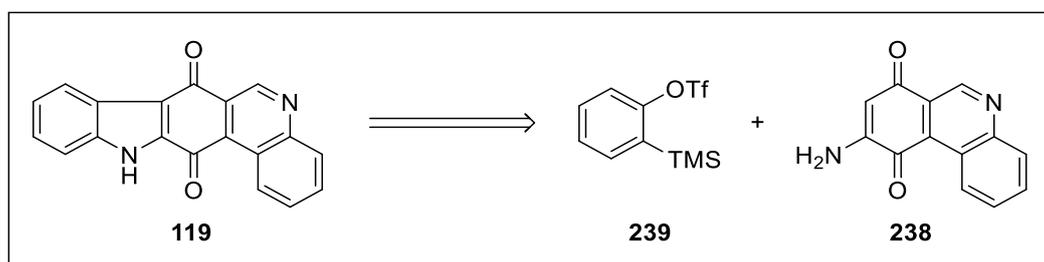


Schéma 71 : Retrosynthèse de la calothrixine B 119 par cycloaddition [3+2]

La synthèse de l'amine **238** a été réalisée à partir de la quinone **168** selon la méthode rapportée par Moody *et Coll.* en 2013.¹¹⁴ Nous avons dans un premier temps fait réagir la quinone **168** en présence d'ammoniaque au reflux du MeOH.

Nous n'avons obtenu aucune conversion voir même de la dégradation si nous chauffions un peu plus. En revanche, l'utilisation d'un Anton Paar Monowave, a permis d'obtenir le composé désiré dans les mêmes conditions en seulement 10 à 20 min à 100 °C avec un rendement de 73% (Schéma 72).

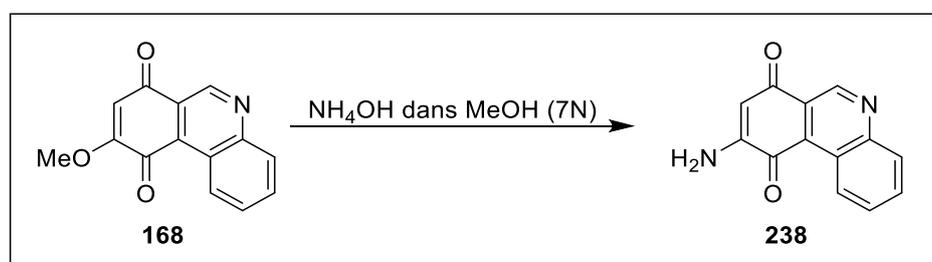


Schéma 72 : Synthèse de la 9-aminophénanthridine-7,10-dione 238

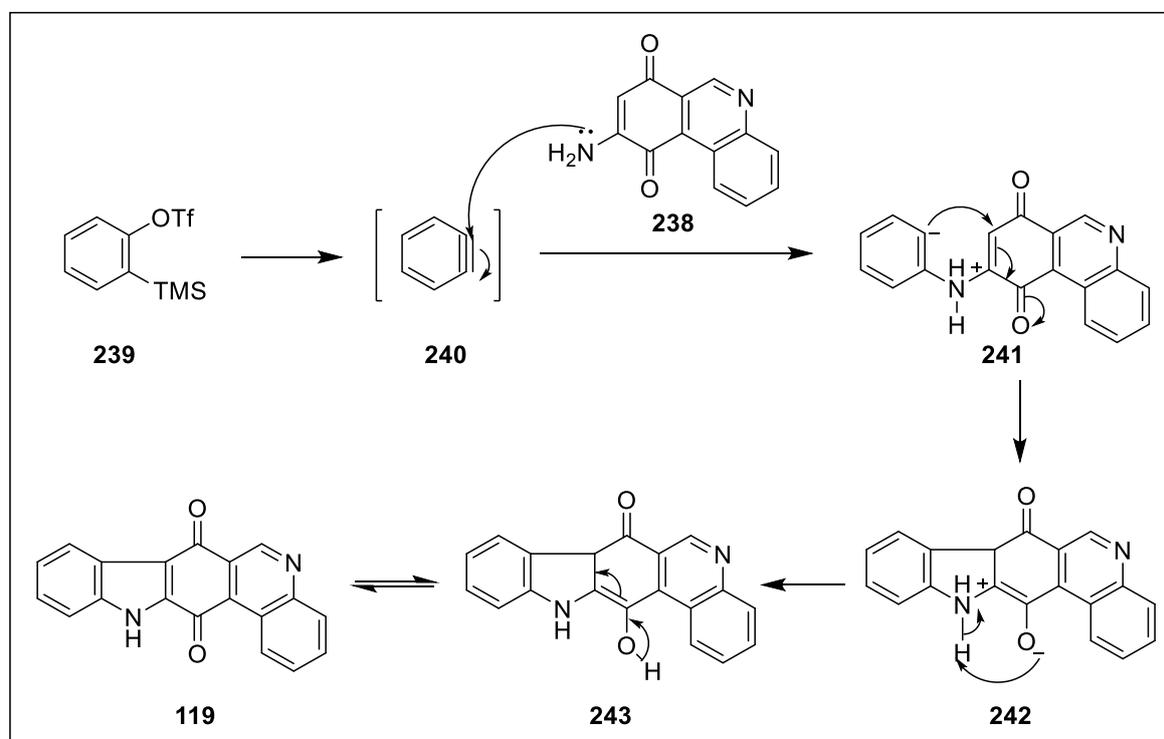
L'amine **238** est ensuite engagée avec le triflate **239** suivant les conditions décrites par He *et Coll.*^{115,116} ainsi que par McErlean *et Coll.*¹¹⁷ pour donner la calothrixine B (**119**). Les rendements donnés sont sur deux étapes car l'amine **238** a été directement engagée sans purification dans la plupart des cas.

Tableau 9 : Conditions d'optimisation de synthèse à partir d'aryne

Essais	Conditions	Solvants et temps	Résultats
1	TBAT	THF, t.a 35 °C 6 h	Conversion complète 20% (2 étapes)
2	TBAT	THF, t.a une nuit puis 35 °C 2 h	< 20%
3	TBAT, microonde	THF, 5 min 80 °C 15 min 100 °C	Conversion non-complète 20% (2 étapes)
4	KF, tamis moléculaire, 18-crown-6	THF, 35 °C	< 20% (2 étapes)
5	CsF	THF, t.a une nuit puis 45 °C	< 10% (2 étapes)

L'un des mécanismes réactionnels plausibles mis en jeu, serait que le précurseur d'aryne **239** se convertit en aryne correspondant **240**. La réaction en cascade pourrait être initiée par la fonction amine de la quinone **238** qui jouerait le rôle de nucléophile pour attaquer l'aryne **240**.

Le carbanion **241** formé engage une addition-1,4 de type Michaël pour donner la calothrixine B **119** en passant par les intermédiaires **242** et **243** (Schéma 73).

Schéma 73 : Mécanisme réactionnel plausible de synthèse de calothrixine B **119**

CONCLUSION

Nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse de la calothrixine B et d'un analogue bromé avec comme réaction clé, une réaction de C-H activation.

Cette voie se veut être plus convergente et facile à réaliser que la plupart des synthèses décrites dans la littérature. La synthèse proposée par Guingant *et Coll.*^{15,18} a été réalisée en neuf étapes à partir du 1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one avec un rendement global de 17%. Quant à celle de Xu *et Coll.*⁹⁸ réalisée en 2014, elle présente l'avantage d'être moins longue mais surtout, la calothrixine est obtenue avec un rendement global de 19% sur les sept étapes de la synthèse.

La voie que nous proposons, à l'avantage d'être simple à réaliser avec des produits de départ facile d'accès mais aussi plus courte que la méthode de Xu *et Coll.* En effet, nous avons obtenu la calothrixine B et son dérivé bromé en six étapes réactionnel, le rendement global de 8,4%. La dernière étape, qui est l'étape clé limite le rendement de la synthèse et reste à optimiser.

La réaction de C-H activation à partir du 9-(phénylamino)phénanthridine-7,10-dione **236a** et du 9-(2-bromophénylamino)phénanthridine-7,10-dione **236b** conduit respectivement à la calothrixine B et à la 11-bromo calothrixine. Les différents rendements sont de 22% et 15% respectivement.

Une fois la dernière étape de notre synthèse améliorée, notre méthode pourrait être l'une des plus compétitifs car elle permettrait d'accéder non seulement à la calothrixine B avec de bons rendements mais aussi à divers analogues de calothrixines.

INTRODUCTION

Parmi les nombreux hétérocycles à potentialité biologique, figure le noyau benzimidazole. Le benzimidazole ou 1,3-benzodiazole, est un composé hétéroaryle bicyclique résultant de l'accolement de l'hétérocycle imidazolique à l'homocycle benzénique suivant une jonction de cycle de type d (Figure 10).

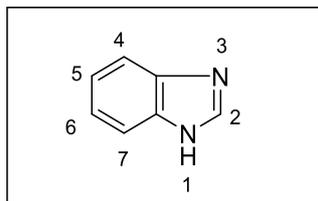


Figure 10 : Structure du noyau benzimidazole ou 1,3-benzodiazole

Les nombreux travaux de recherche effectués ont permis la fixation de divers groupements en différentes positions de ce noyau. Cette fixation se fait de deux manières : la première consiste à choisir des substituants adéquats sur les réactifs de départ. La seconde est réalisée grâce à la grande réactivité du noyau benzimidazole.

Les nombreuses propriétés du benzimidazole et de ses dérivés, notamment anti-infectieuses lui confèrent une grande importance d'où le nombre de méthodes consacrées à sa synthèse. Des groupements appropriés peuvent être introduits au niveau des positions -1, -2, -5 et/ou -6 de l'hétérocycle conduisant ainsi à une gamme diversifiée de dérivés du benzimidazole.

De plus l'azote pyrrolique présent dans la structure du benzimidazole lui confère des caractéristiques à la fois acide et basique mais aussi une réactivité très intéressante.

III-1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

III-1-1. Rappels bibliographiques sur le noyau benzimidazole

III-1-1-1. Activités biologiques du benzimidazole

Le noyau benzimidazole ainsi que certains de ses dérivés possèdent de nombreuses propriétés biologiques.⁷⁴⁶²⁹⁷³²

a) Activités antifongiques

Le premier dérivé du benzimidazole à propriétés antifongiques, le chlormidazole ou 1-(4-chlorobenzyl)-2-méthyl-1*H*-benzimidazole **244** a été rapporté en 1944 par Woolley.^{118,119}

En outre, Göker *et Coll.*¹²⁰ ont aussi synthétisé une série de 5-carbonitrile benzimidazole dont les activités *in vitro* ont été évaluées contre *Candida sp.* Quatre de ces dérivés **245a-d** ont montré des activités similaires à celle du fluconazole **246** sur *C. albicans*, *C. grabrata*, *C. krusei* et *C. parapsilosis* (Figure 11).

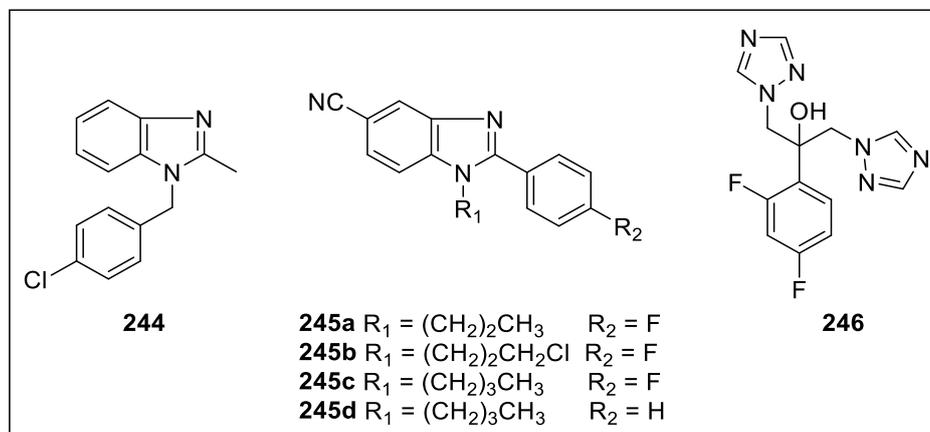


Figure 11 : Structures du chlormidazole, des dérivés 5-carbonitrile-2-phényl substitué-benzimidazoles et du fluconazole

b) Activités antibactériennes

Les activités antibactériennes de benzimidazoles substitués ont largement été décrites dans la littérature. Certains dérivés 2-pipéridin-4-ylbenzimidazoles **247a-c** ont révélé d'excellentes activités vis-à-vis de quatre souches de bactéries Gram-positif et de quatre souches de bactéries Gram-négatif notamment sur *Enterococcus hirae*.^{121,122} Göker *et Coll.*¹²³⁻¹²⁸ ont aussi rapporté des dérivés mono, di et tri-substitués du benzimidazole ayant des activités antibactériennes remarquables. Ainsi, l'un de ces dérivés analogues du miconazole **248**, le composé **249g** a donné la plus basse valeur de CMI de 3,12 et 6,25 µg/mL contre *S. aureus* et *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) respectivement (Figure 12).¹²⁸

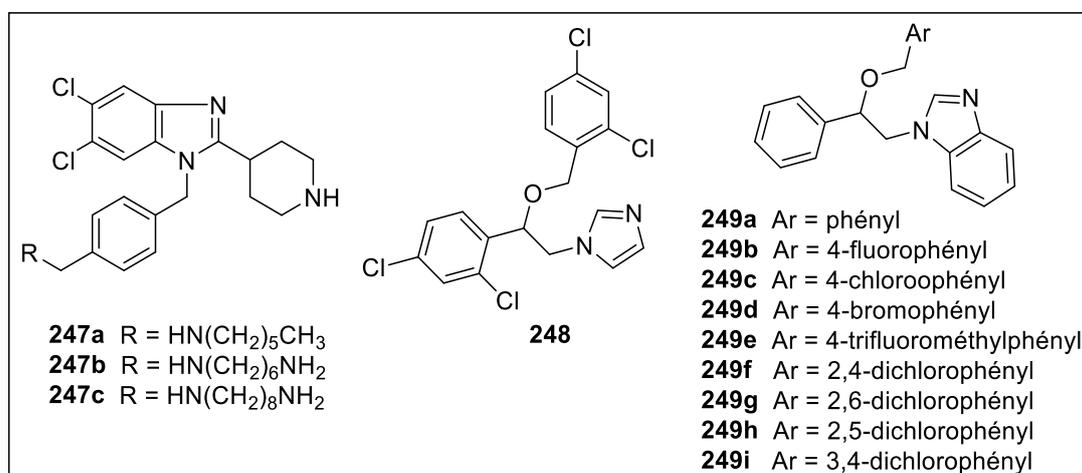


Figure 12 : Structure de dérivés benzimidazolés présentant des activités antibactériennes

c) Activités anthelminthiques

Le noyau benzimidazole est connu pour ses propriétés anthelminthiques intrinsèques tant en médecine humaine que vétérinaire.¹²⁹⁻¹³³ Mavrova *et Coll.*^{133,134} ont synthétisé de nouveaux dérivés piperaziniques d'acide 5(6)-substitués-(1*H*-benzimidazol-2-ylthio)acétique **250-253**. Les dérivés **251a-b** et **253a-e** ont montré une activité *in vitro* plus élevée contre *Trichinella spiralis* que l'Albendazole avec des efficacités de 96 à 100% (Figure 13).

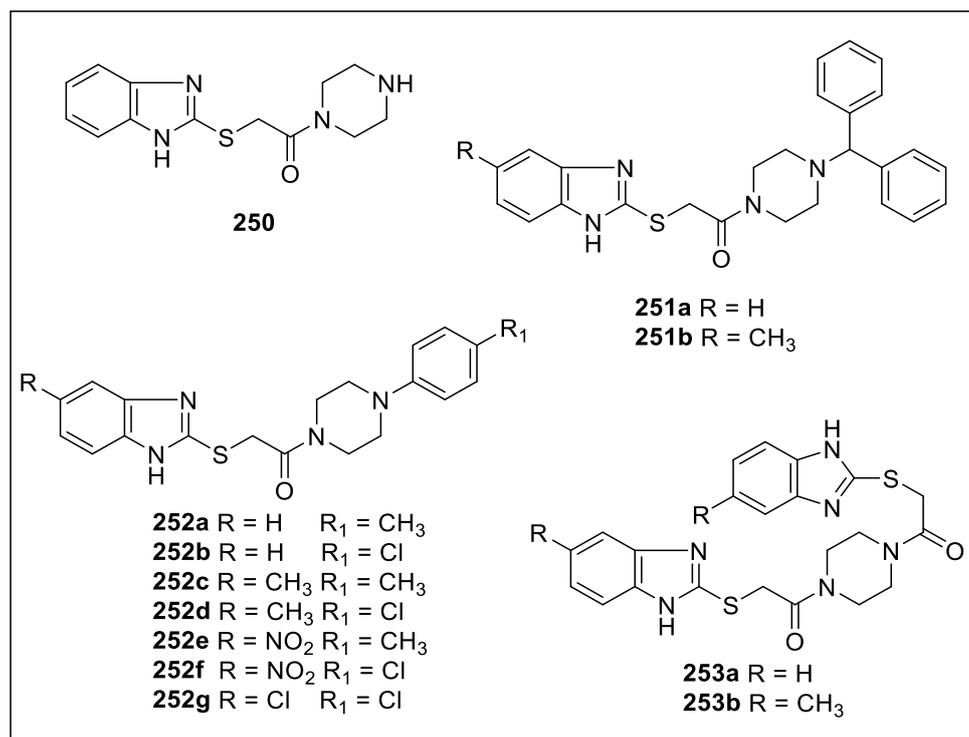


Figure 13 : Structure des dérivés 5(6)-substitués-1*H*-benzimidazol-2-ylthioacetyl piperazine

d) Activités antivirales

De Clercq E. *et Coll.*^{135,136} ont rapporté les activités antivirales des dérivés *N*-sulfonyl benzimidazoles **254** et 2-thiométhylbenzimidazole-coumarines **255**.

Les *N*-sulfonylbenzimidazoles **254a** et **254b** ont montré des activités significatives respectivement contre le cytomégalo virus humain (CMV) et le virus varicelle-zona (VZV). De plus, les dérivés benzimidazole-coumarines **255a** et **255b** ont montré d'excellentes activités contre le virus de l'hépatite C avec respectivement des CE₅₀ de 3,4 μM et 4,1 μM (Figure 14).

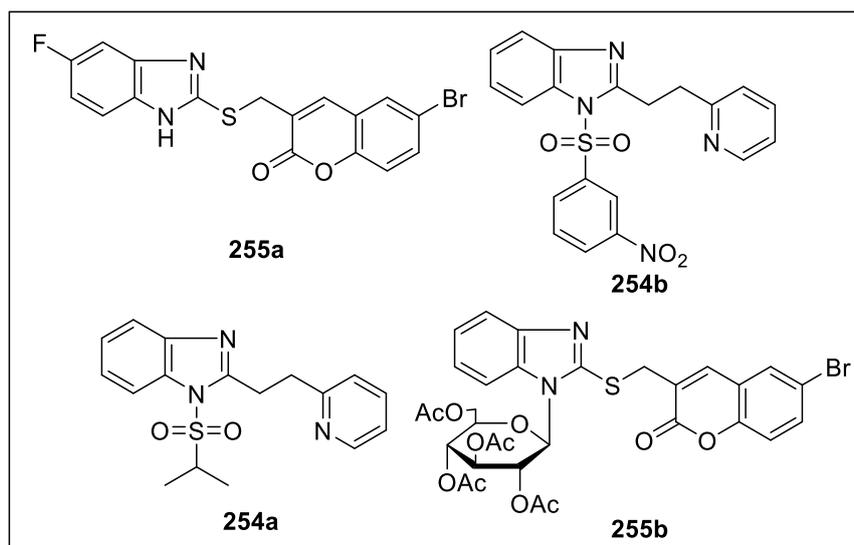


Figure 14 : Structure des dérivés *N*-sulfonylbenzimidazoles et thiométhylbenzimidazole-coumarines

e) Activités anticancéreuses

Abdel-Mohsen *et Coll.*¹³⁷ ont synthétisé une série de 2-((benzimidazol-2-yl)méthylthio)-4-(substitué)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitriles **256-258**. Ces composés ont montré de bonnes activités anticancéreuses *in vitro* entre $8,9 \cdot 10^{-3}$ et $2,5 \cdot 10^{-3}$ μM contre les douze lignées cellulaires cancéreuses que sont KB, SKOV-3, SF-268, NCI-H460, RKOP27, HL60, U937, K562, G361, SK-MEL-28, GOTO et NB-1 (Figure 15).

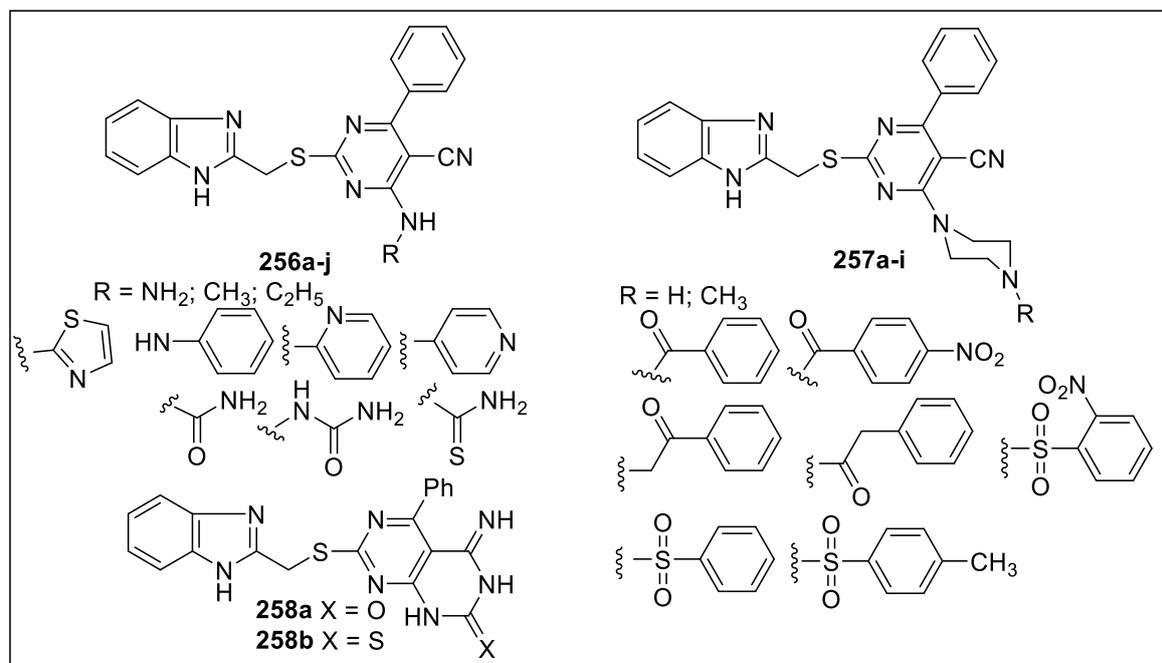


Figure 15 : Structure des 2-((benzimidazol-2-yl)méthylthio)-4-(substitué)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitriles

III-1-1-2. Méthodes de synthèse du benzimidazole

a) Méthode de Hobrecker

Cette méthode a été décrite par Hobrecker¹³⁸ dans les années 1872. Il s'agit de l'une des méthodes les plus anciennes d'accès au noyau benzimidazole. Elle commence par une réduction du 2-nitro-5-méthylacétanilide **259** suivie d'une condensation pour aboutir à la 2,5-diméthylbenzimidazole **260** (Schéma 74).

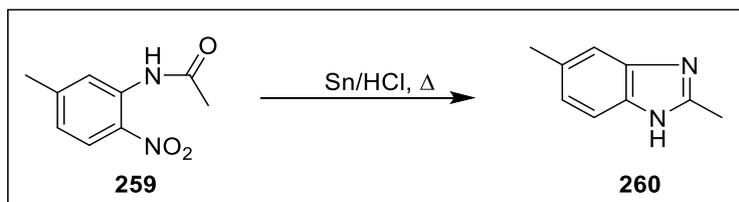


Schéma 74 : Synthèse de la 2,5-diméthylbenzimidazole selon Hobrecker (1872)

b) Méthode de Phillips : condensation de l'*ortho*-phénylènediamine avec les acides carboxyliques ou ses dérivés

C'est une réaction de condensation entre un bis nucléophile (OPDA) et un électrophile (acide carboxylique).

M. A. Phillips¹³⁹ a montré que l'*ortho*-phénylènediamine (OPDA) **261** peut réagir avec l'acide acétique **262** au reflux de l'acide chlorhydrique dilué (HCl). Après neutralisation du mélange réactionnel par une solution concentrée d'hydroxyde d'ammonium (NH₄OH), le 2-méthyl-1*H*-benzimidazole **263** est isolé. Cette réaction a été reprise et généralisée aux acides carboxyliques par Wagner et Millet (Schéma 75).¹⁴⁰

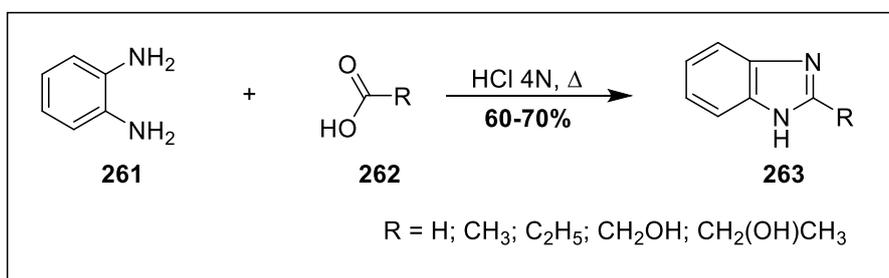


Schéma 75 : Synthèse de dérivés du benzimidazole selon Phillips (1928)

L'acide carboxylique peut être remplacé par des dérivés de type iminoester¹⁴¹ ou thiocarbamate.¹⁴² Ainsi, Raemaekers *et Coll.*¹⁴² ont réalisé la synthèse de 2-carbamate-benzimidazoles **266a-c** par condensation des dérivés de l'OPDA **264a-c** avec les

thiocarbamates **265** pour obtenir des benzimidazoles anthelminthiques tels que : Albendazole, Mébendazole et Fenbendazole (Schéma 76).

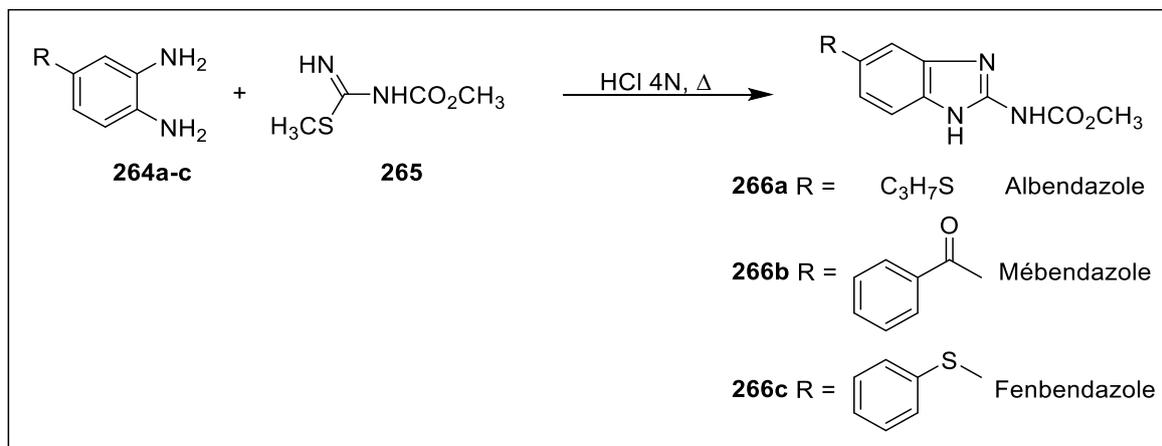


Schéma 76 : Synthèse de benzimidazoles anthelminthiques selon Raemaekers *et Coll.* (1978)

c) Méthode de Léonard : condensation de l'OPDA avec le bromure de cyanogène

Leonard *et Coll.*¹⁴³ ont réalisé la réaction entre le *p*-chloro-*O*-phénylènediamine **267** et le bromure de cyanogène **268** en présence d'acide chlorhydrique dans un mélange EtOH/H₂O à 70 °C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution d'hydroxyde de sodium pour donner le 2-amino-5-chlorobenzimidazole **269** avec un rendement de 73% (Schéma 77).

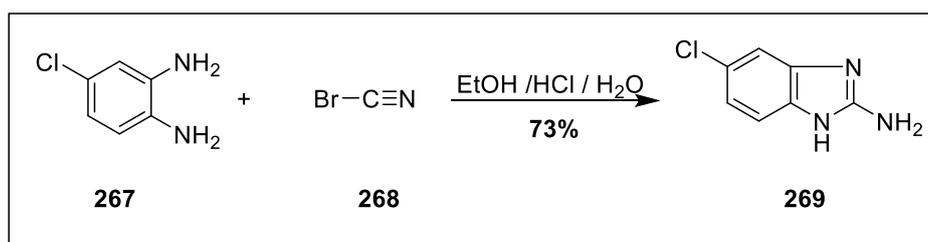


Schéma 77 : Synthèse du 2-aminobenzimidazole selon Leonard *et Coll.* (1947)

d) Méthode de Van Allan : condensation de l'OPDA avec le sulfure de carbone

La méthode décrite par Van Allan et Deagon¹⁴⁴ consiste à condenser l'OPDA **261** avec le sulfure de carbone **270** en présence d'hydroxyde de potassium au reflux de l'éthanol. La neutralisation du milieu réactionnel par de l'acide acétique dilué conduit au 2-mercaptobenzimidazole **271** (Schéma 78).

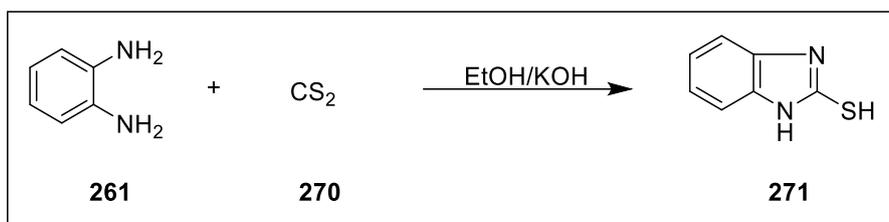


Schéma 78 : Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole selon de Van Allan et Deagon (1963)

e) Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes

La synthèse des benzimidazoles à partir de l'OPDA **261** et d'aldéhydes **272** a largement été décrite dans la littérature.¹⁴⁵⁻¹⁴⁹ Alloum *et Coll.*¹⁴⁸ ont synthétisé divers dérivés 2-substitués du benzimidazole **274a-n** sur support solide (silice traitée par le chlorure de thionyle) dans du DCM à température ambiante. Cette réaction passe par la formation d'intermédiaires iminiques **273a-n**, suivie d'une aromatisation par le dioxyde de soufre formé *in situ* (Schéma 79).

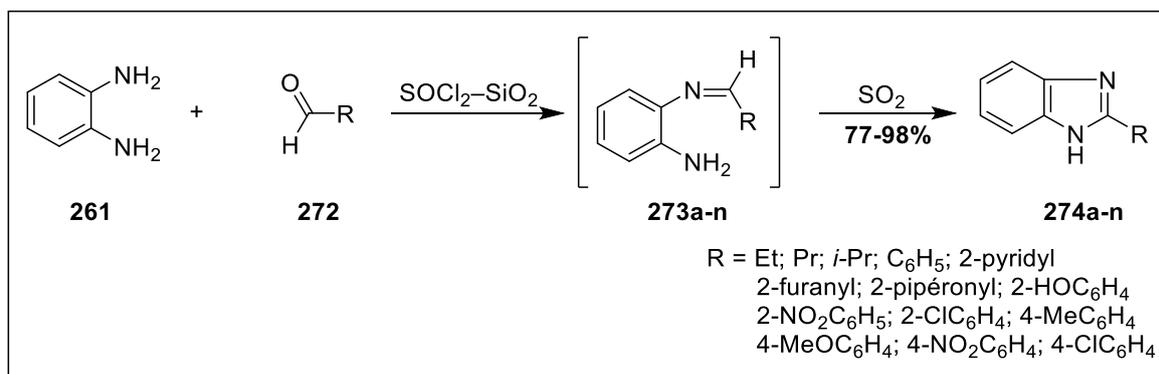


Schéma 79 : Synthèse de benzimidazoles à partir de l'OPDA et des aldéhydes

III-1-2. Rappels bibliographiques sur les chalcones

Les chalcones ou 1,3-diarylpropénone sont des composés organiques d'origine naturelle appartenant à la famille des flavonoïdes. Ce sont des composés carbonylés α,β -éthyléniques dont les propriétés biologiques ont été largement décrites dans la littérature.^{23-25,150-157}

III-1-2-1. Activités biologiques des chalcones

a) Activités antifongiques

Elsohly *et Coll.*¹⁵⁸ ont décrit quatre chalcones naturelles **275a-d** isolées d'extrait éthanolique de feuilles de *Maclura tinctoria*. Leurs activités antifongiques ont été évaluées vis-à-vis de *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. Deux d'entre elles, les composés **275a**

et **275b** ont montré d'intéressantes activités vis-à-vis de *C. albicans* avec des CI_{50} de 15 $\mu\text{g/mL}$ et 3 $\mu\text{g/mL}$ respectivement et une CI_{50} de 7 $\mu\text{g/mL}$ sur *C. neoformans* (Figure 16).

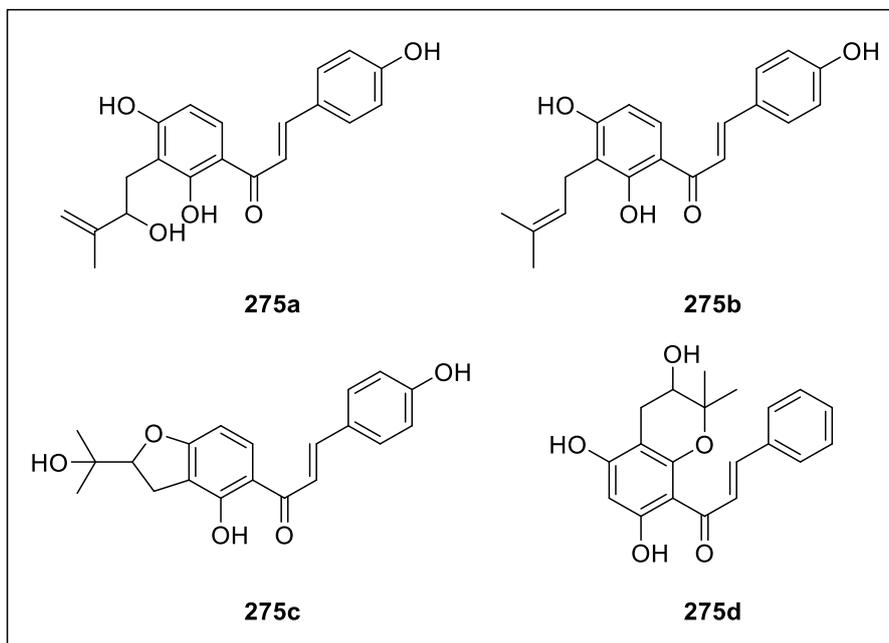


Figure 16 : Structure de chalcones isolées de *M. tinctoria*

D'autres chalcones synthétiques **277a-c**, dérivés de la xanthoxyline **276** ont été testées pour leurs propriétés antifongiques contre un panel de levures. Quelques-uns de ces composés ont montré de bonnes activités antifongiques. Notamment, le composé **277a** a montré la meilleure activité antifongique sur *Trichophyton rubrum* avec une CMI de 12,5 $\mu\text{g/mL}$ contre 25 $\mu\text{g/mL}$ pour le composé **277b**. Ce dernier a aussi présenté la même efficacité que le composé **277c** contre *Epidermophyton floccosum* avec une CMI de 25 $\mu\text{g/mL}$ (Figure 17).¹⁵⁹

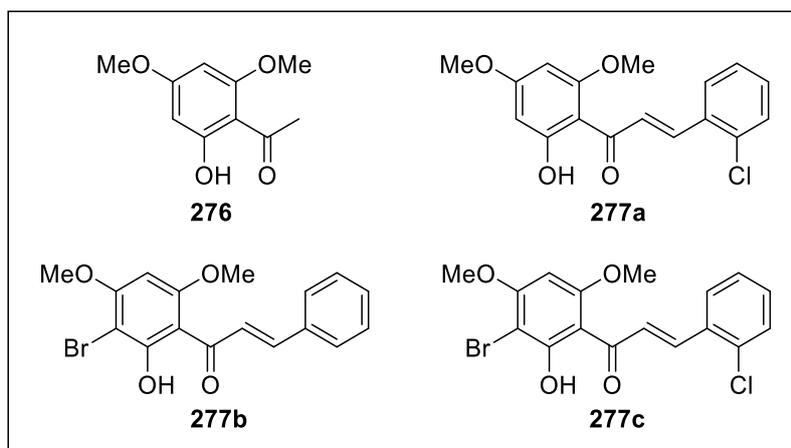


Figure 17 : Structures de la xanthoxyline et de ses quelques dérivés chalconiques

b) Activités antimicrobiennes

Les chalcones naturelles isolées de *Glycyrrhiza inflata*,¹⁶⁰ notamment la Licochalcone A **278**, la Licochalcone B **279**, la Licochalcone C **280**, la licochalcone D **281** et l'échinatine **282** ont montré de bonnes activités antimicrobiennes sur un panel de cellules bactériennes. Le composé **278** s'est avéré être le plus actif contre *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus luteus* avec une CMI de 1,56 µg/mL tandis que le composé **280** a présenté une CMI de 6,25 µg/mL contre ces mêmes bactéries.

La licochalcone A **278** a aussi montré de bonnes activités contre *Bacillus subtilis* et *Aspergillus niger* avec des CMI de 3,13 et 6,25 µg/mL respectivement. La licochalcone ou ses dérivés s'avèrent être de bons antibactériens à l'image des chalcones rapportées par Nielsen *et Coll.*¹⁶¹⁻¹⁶⁵ (Figure 18).

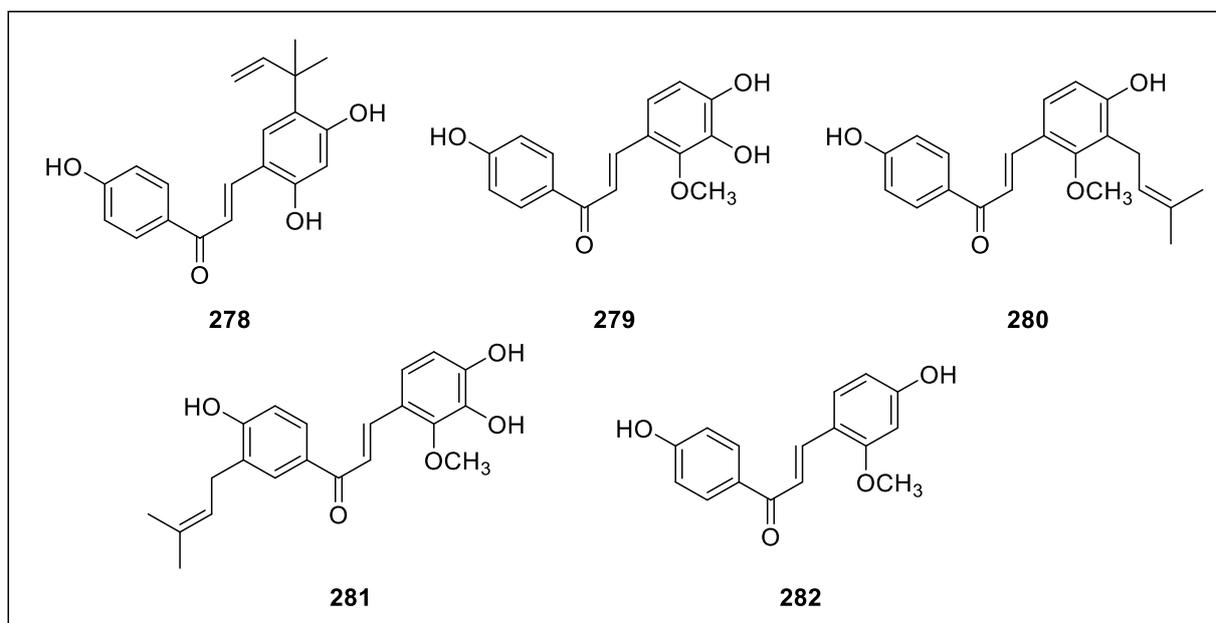


Figure 18 : Structure des chalcones isolées de *G. inflata*

c) Activités anticancéreuses

Une série de chalcones naturelles **283-285** isolée des feuilles de la fougère *Cyclosorus parasiticus* a été évaluée *in vitro* contre six lignées cellulaires cancéreuses humaines (A549, HepG2, MCF-7, MDA-MB-231, ALL-SIL et SW1990).¹⁶⁶ Deux de ces composés, les dérivés **284a** et **285c** ont montré les meilleures activités anticancéreuses vis-à-vis des six lignées cancéreuses particulièrement contre HepG2 avec des CI₅₀ de 1,60 et 2,82 µM respectivement (Figure 19).

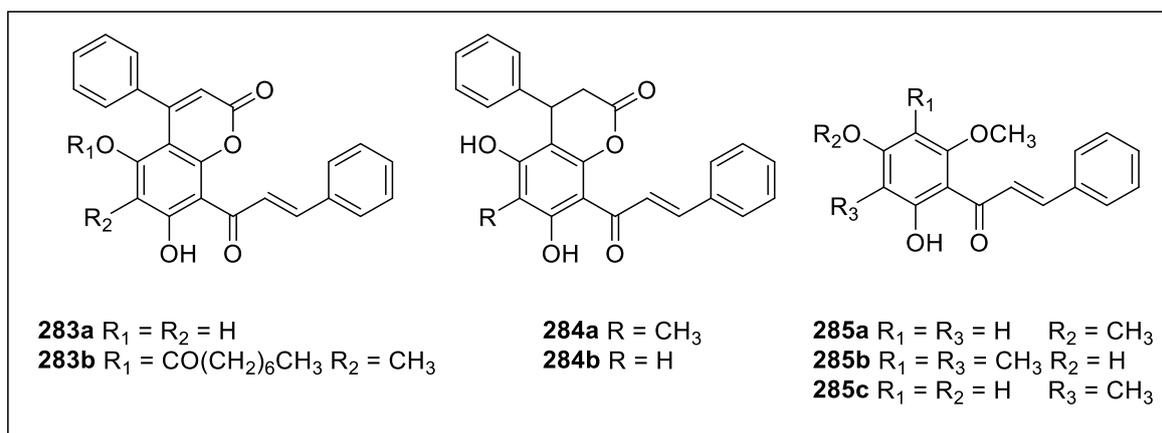


Figure 19 : Structure des chalcones isolées de *C. parasiticus*

En plus de ces chalcones naturelles, des imidazolone-chalcones **286a-j** synthétisées par Ahmed *et Coll.*^{167,168} ont montré de bonnes activités anticancéreuses avec des CI_{50} variant entre 1,23 et 13,9 μM . Plusieurs autres dérivés synthétisés ont montré de bonnes activités anticancéreuses^{169–171} dont les chalcones dérivés de stéroïdes¹⁶⁹ **287a-l** et les coumarine-chalcones¹⁷⁰ avec des CI_{50} allant de 3,59 à 8,12 μM comme meilleures activités (Figure 20).

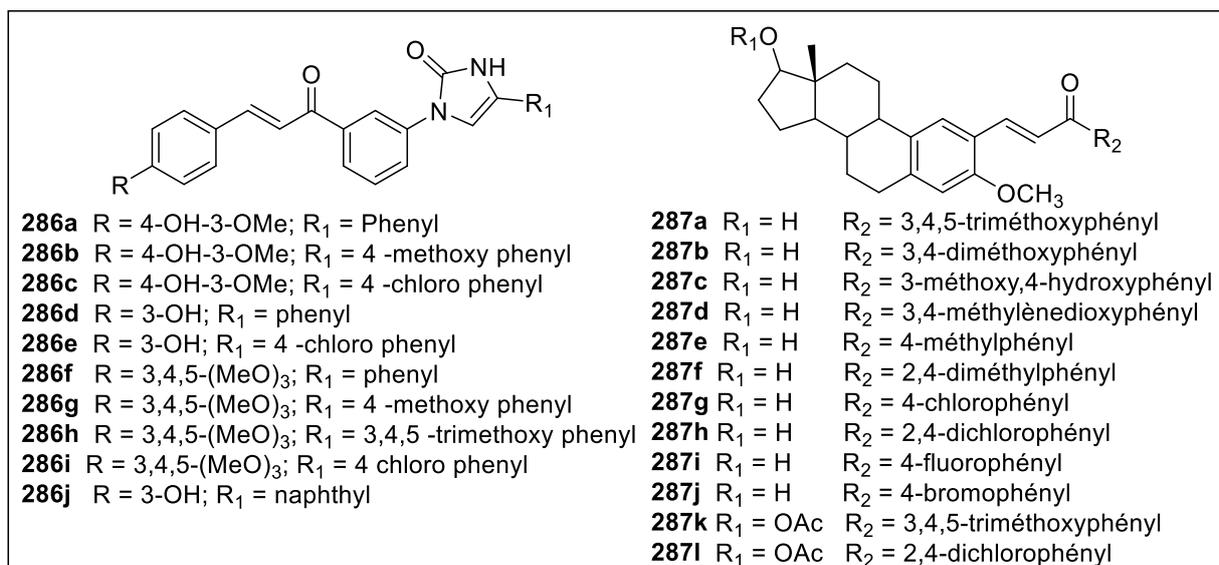


Figure 20 : Structure des imidazolone-chalcones et des oestradiol-chalcones

III-1-2-2. Méthodes de synthèse des chalcones

a) Réaction de Claisen-Schmidt

La réaction de Claisen-Schmidt reste la principale méthode d'accès aux chalcones. Il s'agit d'une réaction d'aldolisation suivie d'une crotonisation en milieu basique (potasse ou

soude)¹⁷² ou milieu acide¹⁷³ entre une cétone **288** et un aldéhyde **289** pour conduire à la formation de la chalcone **290** (Schéma 80).

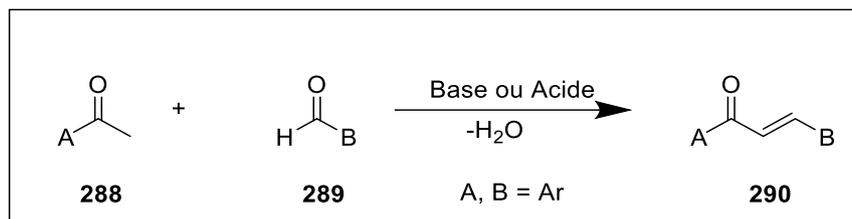


Schéma 80 : Méthode générale de synthèse des chalcones selon Claisen-Schmidt

La double liaison éthylénique est généralement de configuration *trans* et les substituants A et B des noyaux aromatiques.

b) Réaction avec les bases de Schiff

Il s'agit d'une réaction entre une base de Schiff **292** et une méthyle cétone aromatique **291**. La réaction se déroule en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique et aboutit à la formation d'une β -arylamino-cétone **293**. Après élimination de l'amine aromatique, le composé **293** est converti en chalcones **294a-g** attendue (Schéma 81).¹⁷⁴

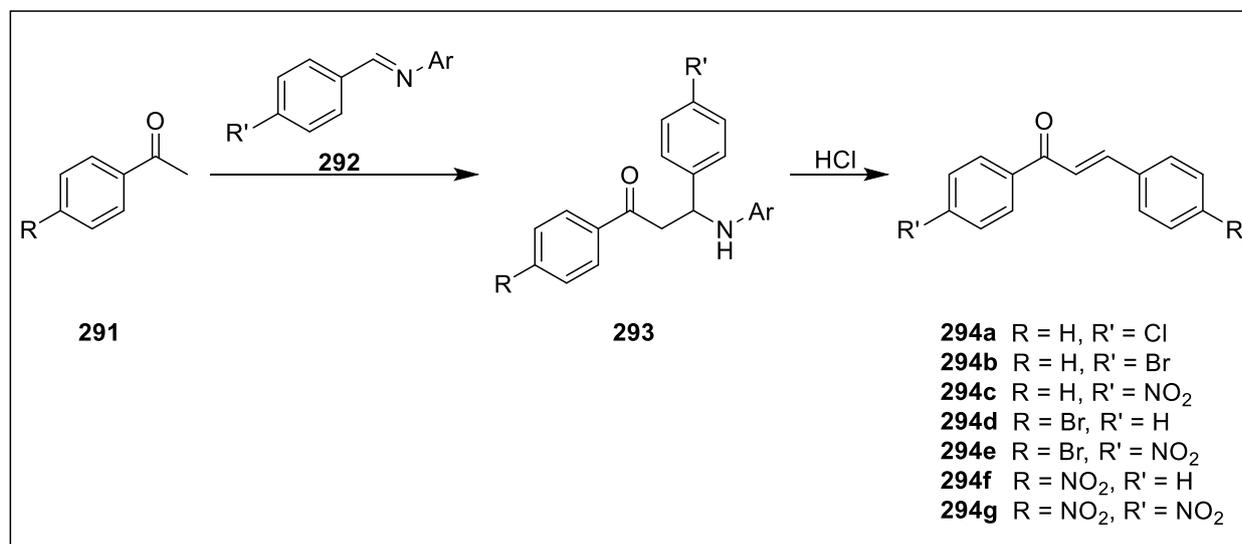


Schéma 81 : Synthèse des chalcones à partir des bases de Schiff

c) Débromation des cétones α,β -dibromées

La réaction de débromation des cétones α,β -dibromées permet d'accéder aux chalcones.^{175,176} Ainsi la débromation du 2,3-dibromo-1,3-diphénylpropan-1-one **295** en

présence de triphénylphosphine donne la 1,3-diphénylpropén-1-one **296** correspondante avec un rendement de 80% (Schéma 82).

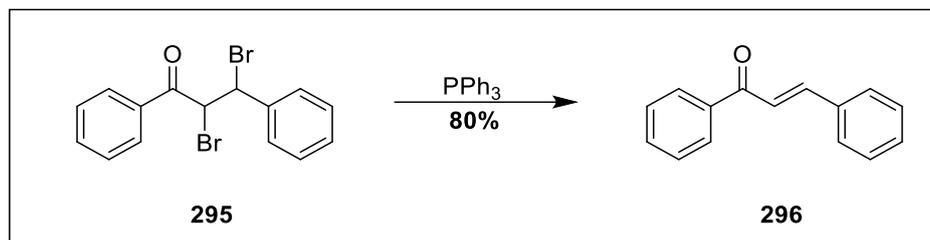


Schéma 82 : Synthèse du 1,3-diphénylpropén-1-one par débromation

III-2. RESULTATS ET DISCUSSION

III-2-1. Conception et synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones

II-2-1-1. Conception des 3-benzimidazolyl-chalcones

Dans des travaux antérieurs, Ouattara *et Coll.*^{26,29,30} ont conçu le profil chimique des 1-benzimidazolyl-chalcones suivant les techniques et concepts de juxtaposition d'entités bioactives. Il s'agit notamment de la juxtaposition du noyau benzimidazole à l'enchaînement arylpropénone des chalcones (Figure 21).

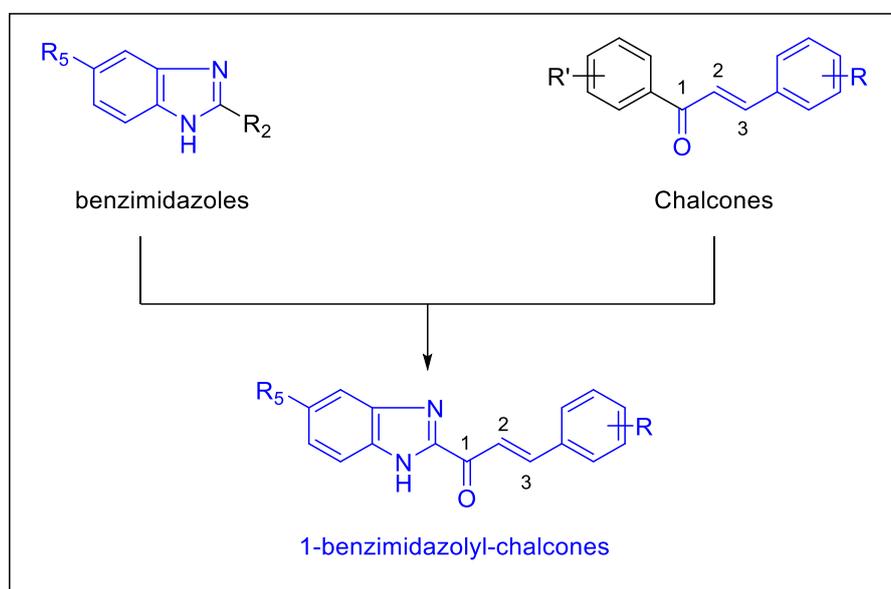


Figure 21 : Profil chimique des 1-benzimidazolyl-chalcones

Le choix judicieux de ces deux entités chimiques repose sur leurs aptitudes intrinsèques à induire de nombreuses activités biologiques. En effet, le benzimidazole est l'un des hétérocycles les plus étudiés pour ses diverses activités biologiques d'intérêt thérapeutique

notamment anthelminthiques,¹²⁹⁻¹³⁴ antivirales^{135,136} et anticancéreuses.¹³⁷ Quant au pont arylpropénone des chalcones ou 1,3-diphénylpropénones, de part sa nature chimique de type « carbonyle α,β -éthylénique », permettrait l'inhibition par complexation de certaines enzymes à fonction thiol telle que la GST.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Cette propriété serait à l'origine des nombreuses activités (antimicrobiennes, antivirales, anticancéreuses,...) des chalcones.

Les différentes modulations entreprises en position -1, -2 et/ou -5 du benzimidazole ont permis de révéler d'excellentes activités anthelminthiques (CL_{100} comprises entre 0,0092 et 0,002 $\mu\text{g/mL}$),²⁶ antiplasmodiales (CI_{50} comprises entre 5,63 et 0,78 μM)³⁰ et antifongiques (QMI comprises entre 0,625 et 1,25 μg)²⁹ de quelques dérivés 1-benzimidazolyl-chalcones 5-substitués ou non.

Partant de ces acquis, nous avons conçu un nouveau profil chimique en remplaçant cette fois-ci l'aryl en position-3 de la chalcone par un hétérocycle de type benzimidazole pour donner le profil chimique des 3-benzimidazolyl-chalcones (Figure 22).

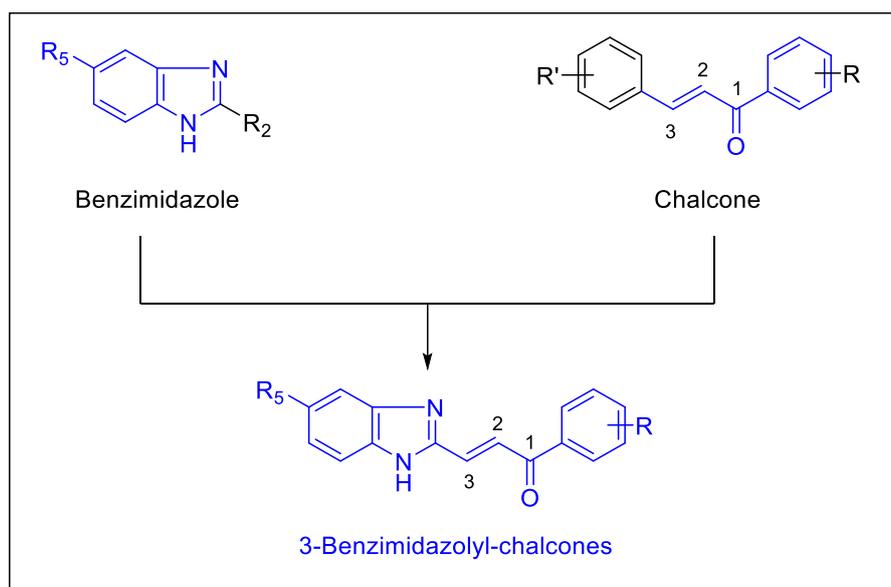


Figure 22 : Profil chimique des 3-benzimidazolyl-chalcones

III-2-1-2. Synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones

Les 3-benzimidazolyl-chalcones **302a-1** ont été synthétisées suivant une réaction de condensation de type Claisen-Schmidt^{181,182} entre les aldéhydes **300a-d** et les méthyle cétone aromatiques **301a-g**.

Les dérivés 1*H*-benzimidazole-2-carbaldéhyde **300a-d** sont synthétisés en deux étapes à partir des *O*-phénylènediamines **261**, **267** et **297a-b**.

Ainsi, la réaction des *O*-phénylènediamines avec l'acide glycolique **298** selon la méthode de Phillips¹³⁹ conduit aux dérivés 1*H*-benzimidazol-2-ylméthanol **299a-d**.

Ces derniers subissent une oxydation par le dioxyde de manganèse¹⁸³ pour donner les aldéhydes **300a-d** correspondants avec des rendements moyens variant entre 52 et 61% (Schéma 83).

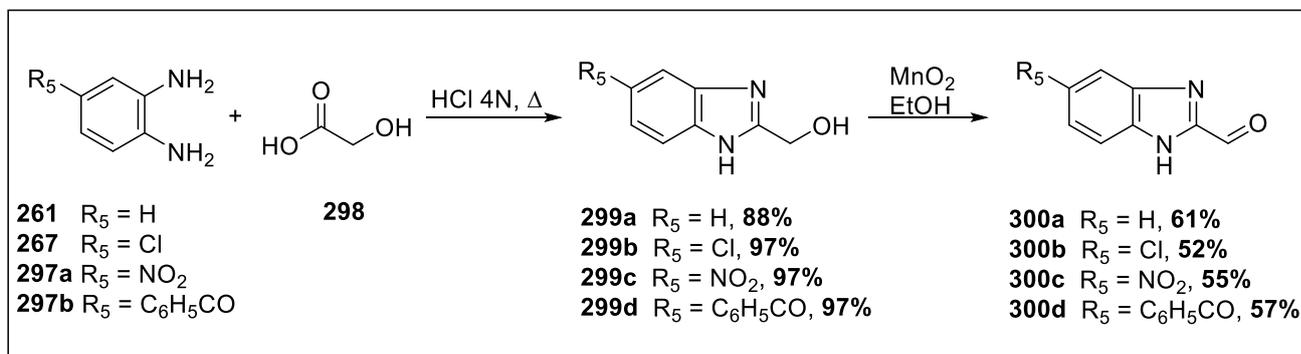


Schéma 83 : Synthèse des dérivés 1*H*-benzimidazole-2-carbaldéhyde **300a-d**

Ces différents composés ont tous été caractérisés par RMN (¹H et ¹³C). L'analyse des différents spectres de protons des composés **299a-d** et **300a-d** montre la disparition du signal du méthylène de l'alcool primaire entre 4,69 ppm et 4,77 ppm et l'apparition d'un signal entre 9,95 et 10,01 ppm correspondant au proton aldéhydique (CHO). Ces résultats sont également corroborés par les différents pics moléculaires sur les spectres de masses.

Les aldéhydes **300a-d** ainsi synthétisés sont engagés dans une réaction de Claisen-Schmidt avec des cétones aromatiques ou hétéroaromatiques méthylées **301a-g** en présence d'hydroxyde de sodium dans l'éthanol pour donner les 3-benzimidazolyl-chalcones **302a-l** avec des rendements allant de 65 à 80% (Schéma 84).

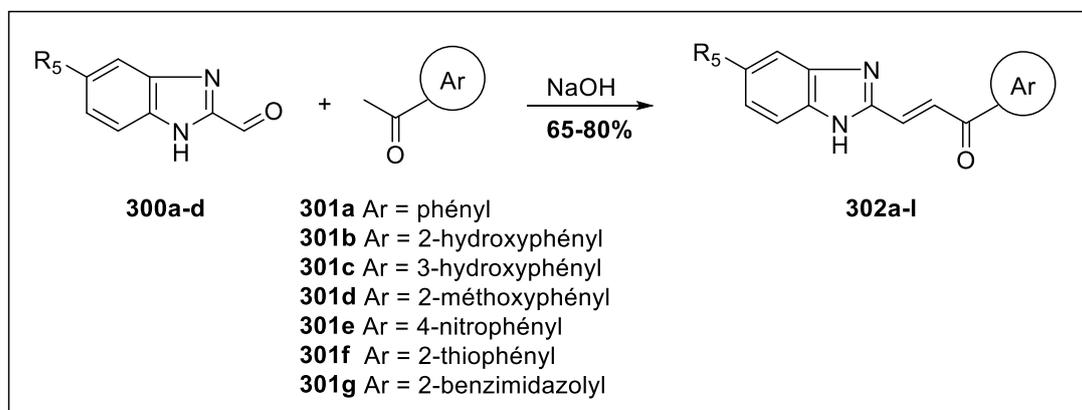


Schéma 84 : Synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones **302a-l**

Une douzaine de chalcones a été synthétisée (Tableau 10) et caractérisée par RMN du ^1H et ^{13}C . Les analyses spectrométriques de masse haute résolution permettent de confirmer ses structures.

De plus, les différentes constantes de couplage (J entre 15 et 16 Hz) entre les deux protons éthyléniques permettent de déduire que les 3-benzimidazolyl-chalcones synthétisées sont de configuration *trans*.

Tableau 10 : Rendements des 3-benzimidazolyl-chalcones synthétisées

N° composé	R ₅	Ar	Rendements (%)	
302a	H	phényl	79	
302b		2-hydroxyphényl	74	
302c		3-hydroxyphényl	72	
302d		2-méthoxyphényl	80	
302e		4-nitrophényl	67	
302f		2-thiophényl	65	
302g		2-benzimidazolyl	80	
302h		phényl	71	
302i		Cl	2-hydroxyphényl	69
302j			3-hydroxyphényl	63
302k	NO ₂	2-hydroxyphényl	77	
302l	C ₆ H ₅ CO	2-hydroxyphényl	65	

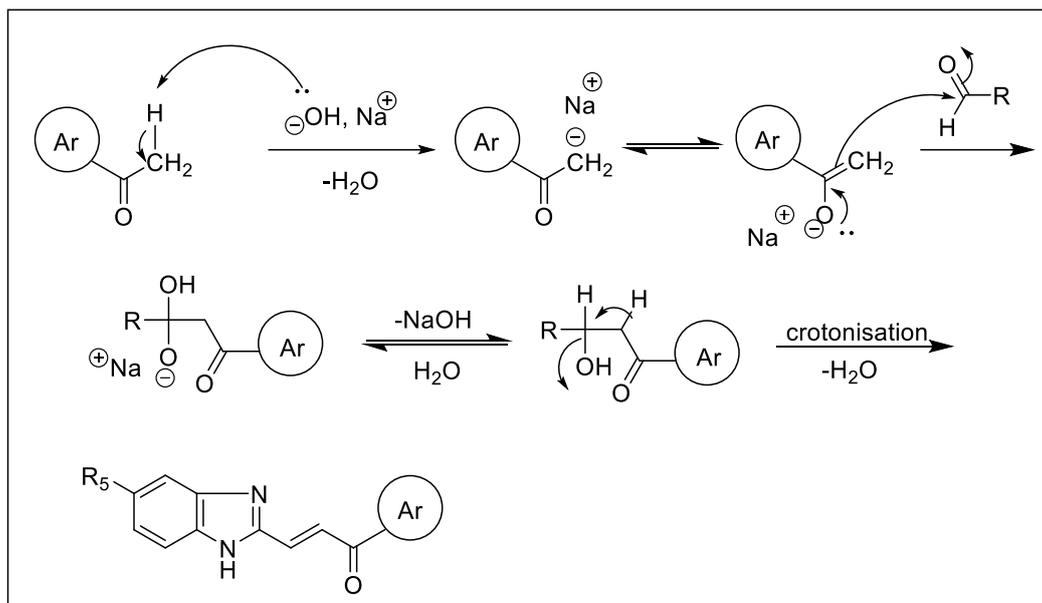


Schéma 85 : Mécanisme réactionnel probable de synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones

Le mécanisme réactionnel mis en jeu est une aldolisation suivie d'une crotonisation. L'anion hydroxyle arracherait un proton méthylique pour conduire à la formation d'un énol. Ce nucléophile ainsi obtenu, attaquerait la fonction carbonyle de l'aldéhyde pour donner une β -hydroxy cétone. Celle-ci se déshydraterait pour former une cétone α,β -éthylénique (Schéma 85).

III-2-1-3. Synthèse d'une chroménone : la 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-4*H*-chromen-4-one

La chroménone **303** a été synthétisée à partir de la chalcone **302b** par une cyclisation oxydative en présence de diiode dans le DMSO (Schéma 86).¹⁸⁴

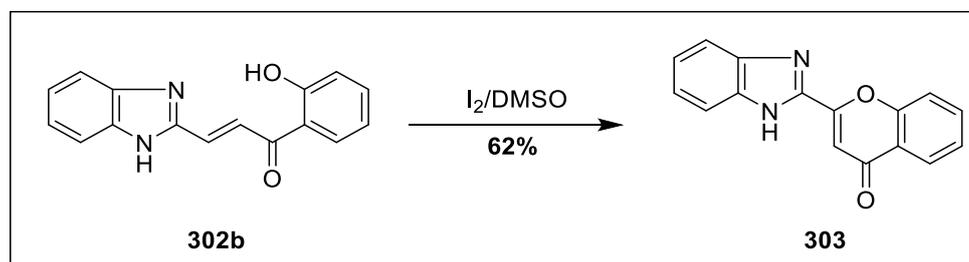


Schéma 86 : Synthèse de la 2-benzimidazolyl chromen-4-one

Une analyse comparée des spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés **302b** et **303**, permet de constater la disparition du proton éthylénique en β du carbonyle. Ce qui a pour conséquence

la disparition du système de deux doublet avec une constante de couplage $J = 15,8$ Hz et l'apparition d'un nouveau singulet à 6,88 ppm attribuable au proton en α du carbonyle.

III-2-2. Évaluation des activités anticancéreuses des 3-benzimidazolyl-chalcones synthétisées

III-2-2-1. Cancer

Le cancer désigne toute pathologie caractérisée par une apparition et une prolifération rapide de cellules anormales au sein de tissus normaux de l'organisme. Le cancer peut toucher n'importe quelle partie de l'organisme d'où sa multiplicité. Les facteurs de risques du cancer peuvent être externes (mode de vie, infection, facteurs environnementaux, etc) ou internes (facteurs hormonaux, mutations héréditaires, etc). Lorsque les cellules cancéreuses ne sont pas éliminées, elles conduisent plus ou moins rapidement au décès de la personne atteinte.

III-2-2-2. Épidémiologie et distribution géographique du cancer

Le cancer est la première cause de décès dans les pays développés tandis qu'il est la seconde cause dans les pays en voie de développement.³¹ Ce taux élevé de mortalité est en partie dû au vieillissement et à la croissance de la population mondiale mais surtout à l'adoption de comportements cancérogènes tels que le tabagisme dans les pays développés. Ce taux est également dû à l'inactivité physique, aux infections et à l'adoption de régime alimentaire « occidental ».¹⁸⁵

Selon GLOBOCAN, 12,7 millions de cas de cancer et 7,6 millions de décès dus au cancer ont été enregistrés en 2008³¹ contre 14,1 millions de cas et 8,2 millions de décès en 2012.¹⁸⁶ L'Europe de l'ouest comptait 1.110.300 de nouveaux cas tandis que l'Afrique de l'ouest enregistrait 182.100 de cas en 2012. Le fardeau du cancer s'est alourdi pour les pays moins développés avec 57% des cas et 65% des décès dans le monde en 2012 (Figure 23).

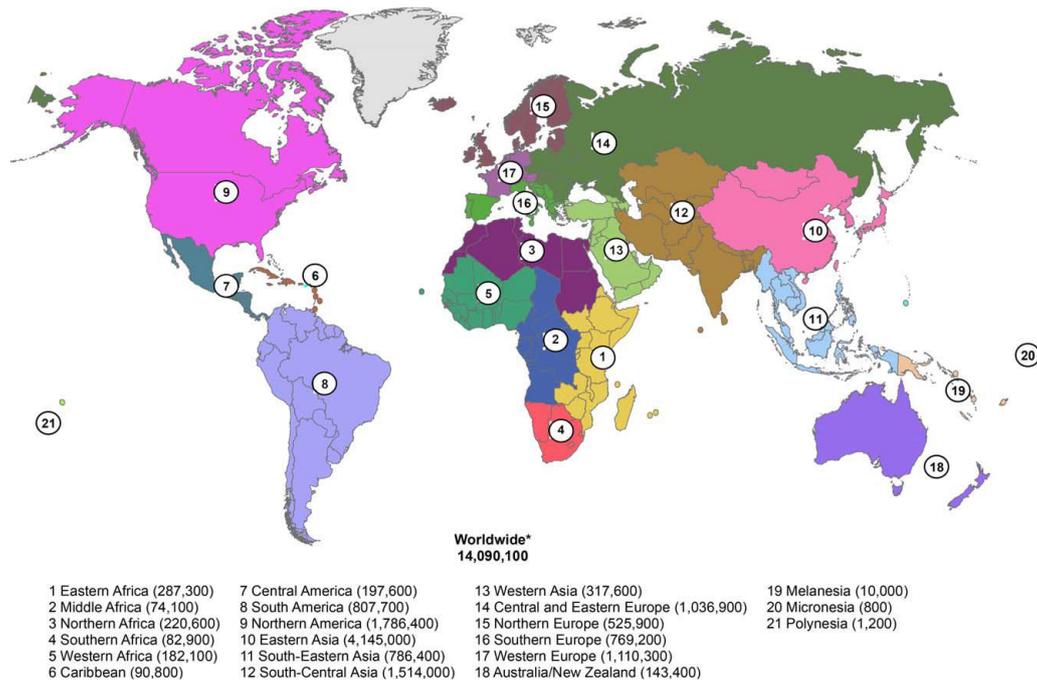


Figure 23 : Estimation des nouveaux cas de cancer (2012) Source : GLOBOCAN 2012

Les cancers les plus diagnostiqués sont le cancer du poumon (1.824.700), le cancer du sein (1.676.600), le cancer colorectal (1.360.600) et le cancer de la prostate (1.111.700). Cependant, les cancers causant communément le plus de décès restent le cancer du poumon (1.589.900), le cancer du foie (745.500), le cancer de l'estomac (723.100) et le cancer colorectal (693.900) (Figure 24).¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

Avec 13% de cas sur le taux global, le cancer du poumon est plus fréquent chez les hommes (1.241.600) que chez les femmes (583.100).^{187,188} Les pays en voie de développement ont enregistré 58% des cas (soit 1.066.500 de cas).

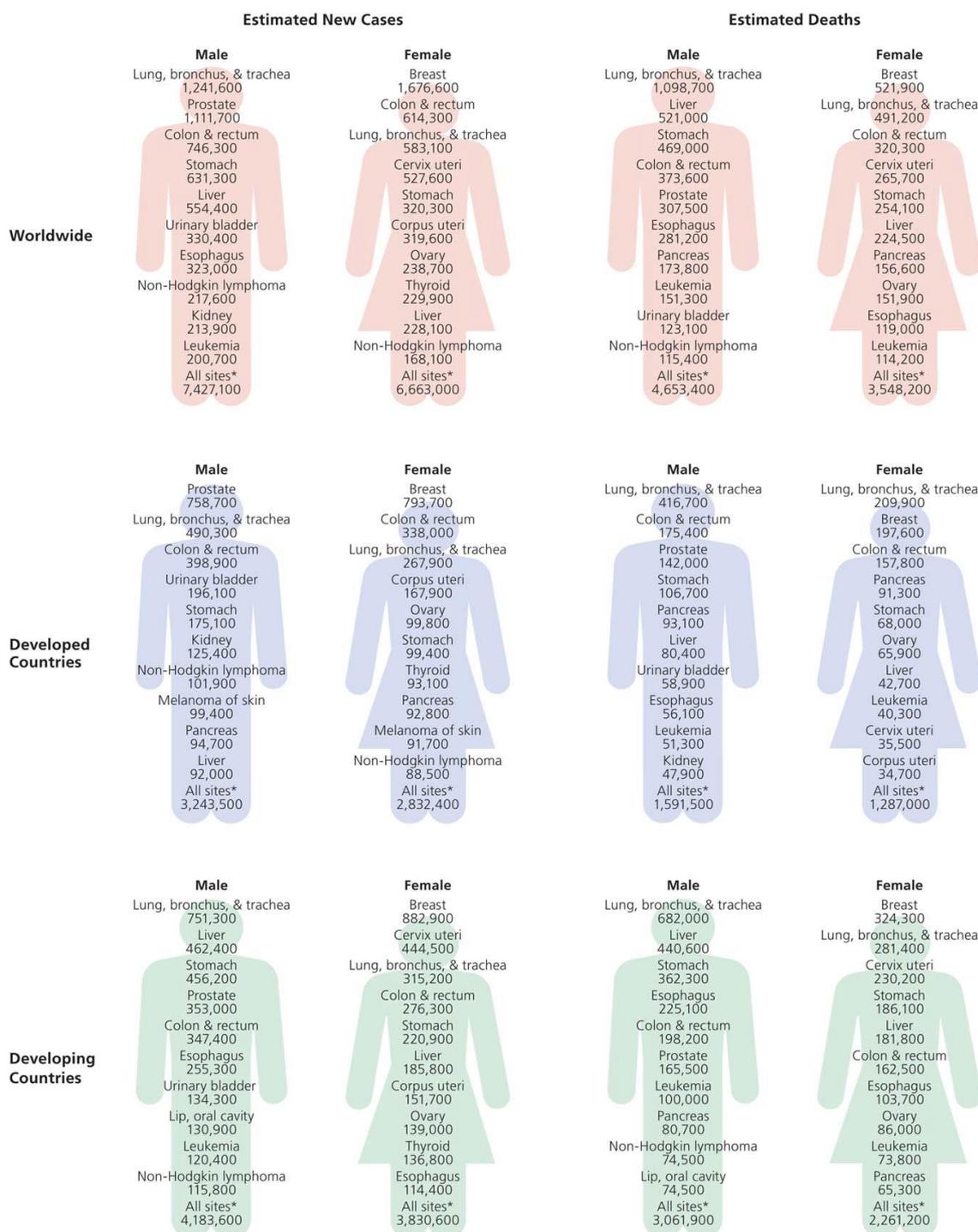


Figure 24 : Estimation des nouveaux cas et de décès de cancer dans le monde par sexe et selon le niveau de développement économique des pays.

Source : GLOBOCAN 2012

Le tiers des décès dus au cancer est lié aux cinq facteurs principaux de risque comportementaux et alimentaires :

- Une faible consommation de fruits et légumes
- Le manque d'exercice physique
- L'obésité

- La consommation d'alcool
- Le tabagisme

Il existe d'autres facteurs de risque comme l'exposition professionnelle et environnementale aux substances cancérigènes telles que l'amiante, l'arsenic et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques.¹⁸⁸ Mais le tabagisme reste le facteur de risque principal du cancer avec environ 22% du total des décès dus au cancer.¹⁸⁹ Ainsi l'augmentation des ventes de tabac en Asie et en Afrique, fait craindre une épidémie majeure sur ces deux continents.¹⁹⁰

L'impact économique du cancer a été estimé en 2010 à environ 1.160 milliards de Dollars US par an.¹⁹¹

III-2-2-3. Chimiothérapie du cancer

L'ensemble du processus incluant les procédures de dépistage et d'évaluation pour le développement d'agents anticancéreux est une tâche plutôt complexe. Après la sélection des agents prometteurs, des études sur la toxicité, les effets de la dose-réponse et le calendrier des doses sont nécessaires pour prédire les effets du médicament chez l'homme. Les nouveaux médicaments passent ensuite par trois phases d'essais cliniques pour assurer la sécurité, l'efficacité et la fiabilité des médicaments.¹⁹²

Les médicaments utilisés pour traiter le cancer sont un ensemble confus de composés ayant des origines, des mécanismes d'action, des spectres antitumoraux et des toxicités différents.^{193,194}

En fonction de leur cible, ils peuvent être classés en quatre grandes familles (Tableau 11) :

- Les molécules qui interagissent avec l'ADN (les agents alkylants, les complexes métalliques)
- Les antimétabolites constitués de méthotrexate, des analogues de la pyrimidine et de la purine
- Les antimitotiques qui sont des agents antinéoplasiques d'origine naturelle comprenant les vinca-alcaloïdes, le Taxol.
- Les antihormonaux constitués d'anti-œstrogènes et androgènes.

Tableau 11 : Principaux anticancéreux actifs et leurs noms déposés

Famille	Molécule	Noms déposés
Agents interagissant avec l'ADN	Chlorambucil	Chloaminophène®
	Melphalan	Alkeran®
	Cyclophosphamide	Eudoxan®
	Mitomycine	Amétycine®
	Carmustine	Bicnu®, Gliade ¹ ®
	Streptozotocine	Zanosar®
	Dacarbazine	Deticène®
	Procarbazine	Nalutan®
	Busulphan	Busilvex®, Myleran®
	Cisplatine	Cisplatyl®
	Carboplatine	Parplatine®
	Oxaplatine	Eloxatine®
Antimétabolites	6-Mercaptopurine	Purinethol®
	6-Thioguanine	Lanvis®
	5-Fluorouracile	Efudix®, Fluorouracile®
	Tegafur	UFT®
Antimitotiques	Vinblastine	Velbe®
	Vincristine	Oncovin®
	Vindesine	Eldisine®
	Vinorelbine	Navelbine®
	Paclitaxel	Taxol®
	Docetaxel	Taxotère®
Antihormonaux	Tamoxifène	Nolvadex®, Oncatam®
	Toremifène	Fareston®
	Raloxifène	Evista®, Optruma®
	Fulvestrant	Faslodex®
	Nilutamide	Anandron®
	Cyprotérone acétate	Androcur®
	Flutamide	Eulexne®
Bicalutamide	Casodex®	

En plus de la chimiothérapie, d'autres traitements existent tels que : la radiothérapie, la chirurgie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Un cancer peut être soigné par un ou une combinaison de plusieurs traitements.

III-2-2-4. Tests de cytotoxicité des 3-benzimidazolyl-chalcones synthétisées

Les tests de cytotoxicité des chalcones synthétisées ont été réalisés sur un panel de lignées cancéreuses humaines et des cellules de fibroblastes normales de la peau. Les lignées cancéreuses utilisées sont au nombre de sept et correspondent à cinq types de cancer :

- Lignée tumorale hépatique : Huh-7

- Lignée tumorale prostatique : PC3
- Lignée tumorale pulmonaire : NCI-H727
- Lignée tumorale de colon : CaCo2 et HCT-116
- Lignée tumorale mammaire : MDA-MB 231 et MCF-7

Ces tests de cytotoxicité ont été réalisés par le Docteur Rémy Le Guével, responsable de la Plate-forme **ImPACcell** de l'Université de Rennes 1 (France). Les chalcones ont été évaluées et leurs activités ont été comparées à celles de la Roscovitine (Rosco) et du Paclitaxel (Taxol[®]) utilisés comme références (Figure 25).

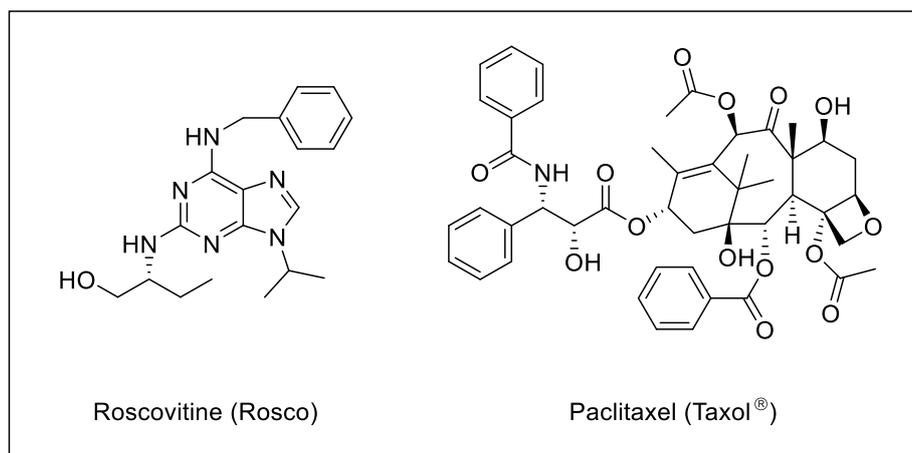


Figure 25 : Structure des molécules de référence

a) Matériel et méthode

a-1) Culture des cellules

Les cellules fibroblastiques normales de la peau ont été achetées chez Lonza (Bâle, Suisse). Les cellules cancéreuses Huh-7, Caco2, MDA-MB 231, HCT-116, PC3, MCF-7 et NCI-H727 ont été obtenues à partir de la collection l'ECACC (Porton, Royaume-Uni). Les cellules ont été cultivées selon les recommandations l'ECACC dans le DMEM pour Huh-7, MDA-MB 231, MCF-7 et fibroblaste. La lignée CaCo2 a été cultivée dans l'EMEM, la lignée HCT-116 dans le McCoy's, les lignées PC3 et NCI-H727 dans le RPMI. Tous les milieux de culture ont été ajoutés avec 10% de FBS, 1% de pénicilline-streptomycine, 2 mM de glutamine et incubés à 37 °C avec 5% de CO₂.

a-2) Tests de cytotoxicité

Les composés chimiques ont été solubilisés dans du DMSO à une concentration de 10 mM (solution mère) et dilués dans un milieu de culture aux concentrations finales souhaitées.

Les tests cytotoxiques à effet de dose (détermination des CI_{50}) ont été effectués en augmentant les concentrations de chaque composé chimique (concentrations finales de puits: 0,1 μM - 0,3 μM - 0,9 μM - 3 μM - 9 μM - 25 μM). Les cellules ont été plaquées dans 96 puits à raison de 4000 cellules par puit. Vingt-quatre heures (24 h) après l'ensemencement, les cellules ont été exposées aux produits chimiques. Après 48 heures de traitement, les cellules ont été lavées dans du PBS et fixées dans le mélange refroidi éthanol 90%/acide acétique 5% pendant 20 minutes. Les noyaux ont ensuite été colorés avec du Hoechst 33342 (B2261 Sigma). L'acquisition et l'analyse d'images ont été effectuées à l'aide d'un lecteur VTI/ HCS de Cellomics ArrayScan (ThermoScientific). Les pourcentages de survie ont été calculés en tant que pourcentage de nombre de cellules après le traitement par le composé sur le nombre de cellules après le traitement par DMSO.

Les Concentrations Inhibitrices médiane (CI_{50}) exprimées en micromolaire (μM) représentent la quantité de produit nécessaire pour inhiber à moitié la croissance des cellules cancéreuses. Elles mesurent l'efficacité des composés pour inhiber une fonction biologique ou biochimique spécifique. Par convention, les activités sont classées comme suit : « très puissant », « bon », « bon à modéré », « faible », « très faible » et « inactif ». ¹⁹⁵ Suivant les critères utilisés par Mahmoudi *et Coll.* ¹⁹⁶ et Wilcox *et Coll.* ¹⁹⁷, un composé pur est considéré comme très actif si $CI_{50} < 0,06 \mu\text{M}$, actif si $0,06 \mu\text{M} \leq CI_{50} \leq 5 \mu\text{M}$, moyennement actif si $5 \mu\text{M} \leq CI_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ et inactif si $CI_{50} > 10 \mu\text{M}$.

Quant à l'amplitude, elle représente la différence entre la partie haute de la courbe effet dose (pas d'effet) et sa partie basse (effet maximale). Les molécules n'ayant pas toujours un effet sur 100% des cellules, l'amplitude est la proportion de cellules atteintes par les molécules.

b) Résultats des tests de cytotoxicité

Tableau 12 : Cytotoxicité des composés synthétisés sur un panel de lignées cellulaires cancéreuses et sur les fibroblastes de la peau

N° cellulaires	/Lignées	Hépatique		Prostate		Poumon		Colon				Mammaire				Fibroblaste	
		Huh-7		PC3		NCI-H727		CaCo2		HCT-116		MDA-MB 231		MCF-7			
		CI ₅₀	Amp														
302a		7,77	82	4,17	86	2,83	89	5,25	97	1,48	98	3,92	76	5,02	98	4,60	49
302b		4,02	90	3,01	88	3,15	85	2,64	92	2,73	97	2,58	83	3,22	91	2,00	38
302c		2,91	88	1,83	82	2,20	78	2,16	95	2,39	96	1,35	70	2,57	94	0,61	36
302d		2,17	90	1,08	82	1,54	85	1,32	97	0,83	98	1,13	76	1,56	98	0,91	27
302e		11,26	68	9,57	83	8,63	88	10,73	80	8,01	93	12,60	81	7,71	82	5,88	30
302f		4,35	91	2,32	77	1,98	83	3,58	96	0,86	98	1,61	73	2,80	97	2,91	31
302g		2,05	91	2,59	88	2,50	72	2,69	92	1,92	97	1,42	76	4,70	83	3,15	34
302h		7,64	74	2,67	85	2,71	88	4,06	97	4,99	97	2,80	76	2,50	96	7,54	47
302i		8,83	69	4,03	77	4,89	76	4,16	89	7,48	96	7,44	80	2,91	81	4,71	39
302j		4,54	86	3,13	87	2,82	90	3,32	97	3,92	98	2,26	75	3,60	98	3,23	42
302k		6,77	76	1,78	81	3,59	79	4,09	97	4,76	98	4,32	77	3,57	92	8,02	41
302l		8,46	72	3,89	74	4,61	83	5,52	93	3,66	98	6,56	78	5,45	85	5,95	39
303		5,17	29	14,70	83	6,35	54	9,88	81	8,86	90	9,73	68	4,52	56	9,29	22
Rosco		16	50	11	52	16	48	17	81	8	92	18	65	11	83	3	17
Taxol®		0,01	43	0,001	43	0,002	29	0,03	59	0,004	82	0,04	47	0,01	66	>0,25	10

c) Discussion

Tous les composés synthétisés ont montré des effets cytotoxiques très notables sur toutes les lignées cellulaires cancéreuses. Suivant les critères de Mahmoudi *et Coll.*¹⁹⁶ et Willcox *et Coll.*¹⁹⁷ les benzimidazolyl-chalcones testées sont actifs, moyennement actifs ou inactifs selon la lignée cancéreuse considérée.

Quant à la molécule de référence Roscovitine (Rosco), elle s'est montrée inactive sur toutes les lignées cancéreuses sauf sur la lignée HCT-116 du cancer de colon. En effet, la Roscovitine a présenté des CI_{50} supérieures à 10 μM sur six lignées et une CI_{50} de 8 μM sur la lignée HCT-116. Par contre, le Paclitaxel (Taxol[®]) s'est montré très actif sur toutes les lignées cancéreuses avec des CI_{50} comprises entre 0,001 μM et 0,04 μM .

Le composé **302a** s'est montré actif sur quatre des lignées cancéreuses (PC3, NCI-H727, HCT-116 et MDA-MB231) avec des CI_{50} comprises entre 1,48 μM et 4,17 μM et moyennement actifs sur trois (Huh-7, CaCo2 et MCF-7) avec des CI_{50} respectivement de 5,02 μM , 5,25 μM et 7,77 μM . Le composé **302a** s'est montré plus efficace sur la lignée tumorale du colon HCT-116 avec une CI_{50} de 1,48 μM .

Deux types de modulations chimiques ont été entrepris à partir du composé **302a**. Il s'agit d'une part, de l'introduction de divers substituants de type électro-donneurs ou électro-attracteurs sur le noyau benzénique ou son remplacement par des hétérocycles et d'autre part, de faire des substitutions au niveau de la position C-5 du noyau benzimidazole. Ainsi :

- Avec l'introduction d'un groupement électro-donneur de type hydroxyle en *ortho* (composé **302b**) et en *méta* (composé **302c**) du cycle benzénique, les activités antitumorales sont considérablement améliorées. En effet, les composés **302b** et **302c** sont actifs sur toutes les lignées testées avec des CI_{50} comprises entre 1,35 μM et 4,02 μM . Le composé **302c** a montré les meilleures activités sur les lignées prostatique PC3 et mammaire MDA-MB231 avec respectivement des CI_{50} de 1,83 μM et 1,35 μM .
L'introduction de groupement électro-donneur de type hydroxyle serait favorable à l'augmentation de l'activité antitumorale.
- La substitution en position-2 sur le cycle benzénique par un groupement électro-donneur de type méthoxy (composé **302d**), entraîne une exaltation de l'activité antitumorale sur toutes les lignées cancéreuses testées avec des CI_{50} comprises entre 0,83 et 2,17 μM .

Ainsi, l'activité cytotoxique de la lignée tumorale hépatique passe de 7,77 μM (composé **302a**) à 2,17 μM et celle de la lignée tumorale prostatique est passé de 4,17 μM à 1,08 μM . La meilleure activité anticancéreuse est obtenue sur la lignée HCT-116 du colon qui passe de 1,48 μM à 0,83 μM . Les lignées tumorales mammaires MDA-MB 231 et MCF-7 ont aussi montré de bonnes activités avec des CI_{50} de 1,13 μM et 1,56 μM respectivement.

Le méthoxy en position *ortho* serait très favorable à une amélioration de l'activité antitumorale.

- L'introduction d'un groupement électro-attracteur de type nitro en *para* du benzène (composé **302e**) entraîne une baisse très considérable des activités antitumorales quelque soit la lignée cancéreuse. En effet, le composé **302e** s'est montré moyennement actif sur quatre lignées (PC3, NCI-H727, HCT-116 et MCF-7) et inactif sur Huh-7, CaCo2 et MDA-MB231 avec des CI_{50} supérieures à 10,73 μM .

Le groupement nitro en position *para* du cycle benzénique ne serait pas favorable à l'amélioration de l'activité antitumorale.

- Le remplacement du benzène par des hétérocycles de type 2-thiophényle (composé **302f**) et 2-benzimidazolyle (composé **302g**) conduit à une amélioration des activités antitumorales. Ces deux composés se sont montrés actifs sur toutes les lignées cancéreuses testées avec des CI_{50} comprises entre 0,86 μM et 4,70 μM . Le composé **302f** s'est révélé plus actif sur la lignée tumorale HCT-116 du colon avec une CI_{50} de 0,86 μM tandis que le composé **302g** est plus actif sur la lignée tumorale mammaire MDA-MB 231 avec une CI_{50} de 1,42 μM .

Le remplacement du benzène par des hétérocyles de type thiophényle et benzimidazolyle serait donc favorable à une amélioration des activités antitumorales.

- L'introduction d'un groupement électro-donneur de type chlore (composés **302h-j**) en C-5 du benzimidazole en plus de substitutions sur le noyau benzénique, n'a pas permis une amélioration des activités anticancéreuses. Ces composés se sont montrés actifs avec CI_{50} comprises entre 2,50 μM et 4,89 μM et moyennement actifs avec CI_{50} entre 7,44 μM et 8,83 μM .

- Quant à l'introduction de groupements électro-attracteurs de type benzoyle (composé **302l**) et nitro (composé **302k**) en C-5 du benzimidazole doublée de l'introduction en position-2 du benzène, d'un groupement hydroxyle, elle n'a pas permis une augmentation des activités antitumorales. Néanmoins le composé nitré **302k** s'est montré actif sur les cellules cancéreuses prostatiques PC3 avec une CI_{50} de 1,78 μM .
- La cyclisation du composé **302b** en composé **303** entraîne une perte de l'activité antitumorale. En effet, le composé **303** s'est montré actif uniquement sur la lignée cancéreuse mammaire MCF-7 avec une CI_{50} de 4,52 μM . Il a présenté des activités moyennes sur Huh-7 (5,17 μM), NCI-H727 (6,35 μM), CaCo2 (9,88 μM), HCT-116 (8,86 μM) et MDA-MB231 (9,73 μM) tandis qu'il est inactif sur la lignée cellulaire prostatique PC3 avec une CI_{50} de 14,70 μM .

La cyclisation serait donc défavorable à une amélioration de l'activité anticancéreuse.

Tous les composés testés ont montré des amplitudes de plus de 72% quelque soit la lignée cellulaire sauf pour le composé **303** dont la plus faible amplitude est de 29% pour la lignée tumorale hépatique Huh-7.

Pour ce qui est de la toxicité sur les cellules fibroblastiques saines de la peau, tous nos composés ont des effets sur ces cellules normales avec des CI_{50} entre 8,02 μM et 0,61 μM . Ces effets sur les fibroblastes sont certes notables mais ne touchent qu'une faible proportion de cellules normales avec des amplitudes de moins de 50%. La faible amplitude avec les fibroblastes traduirait un effet antimétabolique des molécules testées.

CONCLUSION

Douze benzimidazolyl-chalcones ont été synthétisées suivant la méthode de condensation de Claisen-Schmidt en milieu basique, entre des dérivés 1H-benzimidazole-2-carbaldéhyde et divers cétones méthylées aromatiques. Ces chalcones ont été obtenues avec des rendements variant entre 65 et 88%. La réactivité de l'une des 3-benzimidazolyl-chalcones, en l'occurrence le composé **302b**, suivant une réaction de cyclisation oxydative en présence de diiode a conduit à la chroménone **303** avec un rendement de 62%.

Tous les composés synthétisés ont été évalués pour leurs activités anticancéreuses *in vitro* vis-à-vis de sept lignées cellulaires cancéreuses que sont : une lignée hépatique (Huh-7),

une lignée prostatique (PC3), une lignée pulmonaire (NCI-H727), deux lignées de colon (CaCo2 et HCT-116) et deux lignées du sein (MDA-MB231 et MCF-7) comparativement à la Roscovitine et au Taxol.

Ces tests ont permis de mettre en évidence les propriétés anticancéreuses *in vitro* des benzimidazolyl-chalcones synthétisées. Tous les composés ont montré de bonnes et moyennes activités vis-à-vis de toutes les lignées cancéreuses avec les CI_{50} variant entre 0,83 μ M et 9,73 μ M. Le composé **302e** s'est montré inactif sur les lignées cancéreuses Huh-7, CaCo2 et MDA-MB231 tandis le composé **303** est inactif sur PC3.

Ces activités sont pour la plupart supérieures à celles de la Roscovitine mais inférieures à celles du Taxol.

Cette étude nous a permis de dégager quelques éléments structuraux d'activité anticancéreuse des chalcones synthétisées. Ainsi, nous pouvons noter que :

- La présence de groupements électro-donneurs de type hydroxyle et méthoxy sur le cycle benzénique permet un maintien, voire une augmentation de l'activité anticancéreuse.
- L'introduction de groupement électro-attracteur de type nitro sur l'homocycle benzénique n'est pas favorable à une amélioration de l'activité anticancéreuse.
- Le remplacement de l'homocycle benzénique par des hétérocycles de type thiophène et benzimidazole est favorable à un maintien et à une augmentation de l'activité anticancéreuse.
- La substitution en C-5 du noyau benzimidazole par un groupement attracteur de type benzoyl ou nitro et donneur de type chloro n'entraîne pas d'augmentation de l'activité anticancéreuse.
- La cyclisation des chalcones en chroménones entraîne une baisse de l'activité anticancéreuse quelque soit la lignée cancéreuse.

Le profil chimique des 3-benzimidazolyl-chalcones apparaît comme un profil à forte potentialité anticancéreuse.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail de recherche constitue une contribution à la recherche de nouvelles molécules permettant de lutter efficacement contre le cancer et les maladies infectieuses.

Dans le premier volet, il a permis de synthétiser cinq nouveaux hétérodiènes conjugués de type vinyl pyranone dont un seul s'est particulièrement montré très réactif face au 2-bromonaphthoquinone. La réactivité des autres diènes n'ayant pas conduit aux résultats escomptés. Cette réactivité nous a permis de construire le squelette tétracyclique des topopyrones par une réaction de cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder. Cette réaction constitue la toute première édification du squelette des topopyrones par une réaction de Diels-Alder.

Le second volet nous a permis d'obtenir la calothrixine B en six étapes à partir d'une réaction d'amination réductrice du 2,4,5-triméthoxybenzaldéhyde. En plus de la calothrixine B, cette méthode nous a permis de synthétiser un nouvel dérivé bromé de la calothrixine B. Cette nouvelle méthode de synthèse constitue une importante voie de synthèse de la calothrixine B, de ses dérivés et analogues.

Dans le troisième volet de notre travail, nous avons synthétisé divers dérivés 3-benzimidazolyl-chalcone et une 2-benzimidazolyl-chroménone. Ces composés synthétisés ont été évalués pour leurs activités anticancéreuses *in vitro* vis-à-vis de sept lignées cellulaires cancéreuses. Ces molécules ont montré des activités anticancéreuses prometteuses allant de 14,7 μM à 0,83 μM sur toutes les souches testées. Cependant, ils ont aussi montré des toxicités sur les cellules fibroblastiques saines de la peau et celles-ci restent inférieures à celles du Taxol ($> 0,25 \mu\text{M}$) et ne touchent qu'une faible proportion de cellules. Les molécules synthétisées se sont montrées moins toxiques que la molécule de référence Taxol. Parmi ces treize composés évalués, neuf (**302a-d**, **302f-h**, **302j** et **302k**) ont montré d'intéressantes activités avec des CI_{50} variant entre 0,83 et 2,58 μM contre toutes les lignées cancéreuses testées. Deux de ces composés, les composés **302d** et **302f** se sont révélés être particulièrement très actifs contre la lignée du cancer du colon HCT-727 avec des CI_{50} de 0,83 μM et 0,86 μM respectivement.

PERSPECTIVES

Ce travail ouvre de nombreuses perspectives. Il s'agit de :

- 1- Finaliser la dernière étape de la synthèse des topopyrones, l'étendre aux dérivés puis réaliser des tests biologiques.
- 2- Reprendre la synthèse de la calothrixine B en optimisant l'étape finale afin d'améliorer considérablement le rendement. En plus de cela d'autres dérivés ou analogues des calothrixines pourraient être synthétisés. La réalisation de tests biologiques est aussi à envisager.
- 3- Poursuivre les travaux sur la synthèse des 3-benzimidazolyl-chalcones. Ces travaux consisteront d'une part à faire d'autres modulations afin de rendre ces molécules plus actives et moins toxiques. D'autre part, il s'agira d'étendre les tests biologiques aux activités antiinfectieuses notamment anthelminthiques, antifongiques et antiplasmodiales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Gokou, C. T.; Chehna, M.; Pradere, J.-P.; Duguay, G.; Toupet, L. Thia-1-Aza-3 Butadiènes Substitués: Action Du Cétène et Dérivés. *Phosphorous Sulfur Relat. Elem.* **1986**, 27 (3), 327–339.
- (2) Reliquet, A.; Meslin, J. C.; Reliquet, F.; Benhadda, D.; Bossard, B. *Sulfur Lett.* **1987**, 7, 49.
- (3) Meslin, J. C.; Quiniou, H. Enchainements hétéroatomiques et leurs produits de cyclisation—II. *Tetrahedron* **1975**, 31 (24), 3055–3058.
- (4) Guemas, J. P.; Villeras, J. *Phosphorus Sulfur* **1986**, 26, 299.
- (5) Pradere, J. P.; Rozé, J. C.; Duguay, G.; Gueval, A.; Tea-Gokou, C. *Sulfur Lett.* 1, 115.
- (6) Tea-Gokou, C.; Pradère, J. P.; Villiéras, J. 6H-thiazines-1,3 substituées en position 2 par un groupement labile, électrophiles ambidents. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (35), 3713–3716.
- (7) Chehna, M.; Pradere, J. P.; Quiniou, H.; Botlan, D. L.; Toupet, L. Substituted 1-Thia-3-Aza-1,3-Butadiene: Diels-Alder Reaction with Methylacrylate. Determination of Activation of Parameters. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, 42 (1–2), 15–19.
- (8) Reliquet, A.; Reliquet, F.; Hatton, V.; Meslin, J. C. *Sulfur Lett.* **1993**, 16, 191.
- (9) Danion-Bougot, R.; Tuloup, R.; Danion, D.; Pradere, J. P.; Tonnard, F. *Sulfur Lett.* **1987**, 9, 245.
- (10) Adeyole, T.; Drissa, S.; Seikou A., T.; Ane, A.; Gokou C., T.; Yao T., N. « Réactivité Des Chalcones : Accès à Des Dérivés Pyrazolines et Cyclohexenones ». *Rev Ivoir Sci Technol* **2004**, 05, 57–68.
- (11) Gokou, C. T.; Pradere, J. P.; Quiniou, H. Diels-Alder and Retro-Diels-Alder Reactions: From N²-(Thioacyl)Formamidines to Thio Amide Vinylogs. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (9), 1545–1547.
- (12) Gokou, C. T.; Pradere, J. P.; Quiniou, H. Thermolysis of Substituted-4H-1,3-Thiazines. *Synth. Commun.* **1986**, 16 (1), 79–83.
- (13) Chehna, M.; Pradere, J. P.; Guingant, A. Selective Synthesis of Substituted 6H-1,3-Thiazines. *Synth. Commun.* **1987**, 17 (16), 1971–1976.
- (14) Guingant, A.; Manuel Barreto, M. A New Route for the Efficient Synthesis of (±)Ochromycinone, a Naturally Occurring Benz[a] Anthraquinone. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (27), 3107–3110.
- (15) Sissouma, D.; Collet, S.; Guingant, A. A Synthesis of Calothrixin B. *Synlett* **2004**, 2004 (14), 2612–2614.
- (16) Collet, S. C.; Rémi, J.-F.; Cariou, C.; Laïb, S.; Guingant, A. Y.; Quang Vu, N.; Dujardin, G. A Hetero Diels–Alder Approach to the Synthesis of the First Angucyclinone and Angucycline 5-Aza-Analogues. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (25), 4911–4915.
- (17) Vu, N. Q.; Dujardin, G.; Collet, S. C.; Raiber, E.-A.; Guingant, A. Y.; Evain, M. Synthesis of 5-Aza-Analogues of Angucyclines: Manipulation of the 2-Deoxy-C-Glycoside Subunit. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (45), 7669–7673.
- (18) Sissouma, D.; Maingot, L.; Collet, S.; Guingant, A. Concise and Efficient Synthesis of Calothrixin B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (22), 8384–8389.
- (19) Maingot, L.; Thuaud, F.; Sissouma, D.; Collet, S.; Guingant, A.; Evain, M. Synthesis of a Calothrixin B Isomer with a Novel 7 H -Indolo[2,3- j]Phenanthridine-7,13(8 H)-Dione Structure. *Synlett* **2008**, 2008 (2), 263–267.

- (20) Sissouma, D.; Dequirez, G.; Collet, S.; Guingant, A. Preparation of a Chiral Azadiene for the Synthesis of 5-Aza Analogues of Angucyclinones. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (18), 2336–2339.
- (21) Pantin, M.; Zon, D.; Vomiandry, R.; Foulgoc, L.; Sissouma, D.; Guingant, A.; Collet, S. Total Synthesis of (±)- γ -Indomycinone. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (16), 2110–2112.
- (22) Mabit, T.; Siard, A.; Pantin, M.; Zon, D.; Foulgoc, L.; Sissouma, D.; Guingant, A.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J.; Carreaux, F.; et al. Total Synthesis of γ -Indomycinone and Kidamycinone by Means of Two Regioselective Diels–Alder Reactions. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (11), 5710–5719.
- (23) Li, R.; Kenyon, G. L.; Cohen, F. E.; Chen, X.; Gong, B.; Dominguez, J. N.; Davidson, E.; Kurzban, G.; Miller, R. E.; Nuzum, E. O.; et al. In Vitro Antimalarial Activity of Chalcones and Their Derivatives. *J. Med. Chem.* **1995**, 38 (26), 5031–5037.
- (24) Nowakowska, Z. A Review of Anti-Infective and Anti-Inflammatory Chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42 (2), 125–137.
- (25) Anto, R. J.; Sukumaran, K.; Kuttan, G.; Rao, M. N. A.; Subbaraju, V.; Kuttan, R. Anticancer and Antioxidant Activity of Synthetic Chalcones and Related Compounds. *Cancer Lett.* **1995**, 97 (1), 33–37.
- (26) Ouattara, M.; Sissouma, D.; Koné, M. W.; Menan, H. E.; Touré, S. A.; Ouattara, L. Synthesis and Anthelmintic Activity of Some Hybrid Benzimidazolyl-Chalcone Derivatives. *Trop. J. Pharm. Res.* **2011**, 10 (6), 767–775.
- (27) Sissouma, D.; Ouattara, M.; Kone, M. W.; Menan, H. E.; Adjou, A.; Ouattara, L. Synthesis and in Vitro Nematicidal Activity of New Chalcones Vectorised by Imidazopyridine. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2011**, 5 (18).
- (28) Zon, D.; Kone, A.; Ouattara, M.; Kone, M. W.; Sissouma, D. Synthèse et Activités Antifongiques de Nouveaux Benzimidazoles à Fonction 2-Arylacrylonitrile Ou 2-Cyanoarylpropénone. *Rev Ivo Ir Ci Technol* **2014**, 3, 41–53.
- (29) Sissouma, D.; Ouattara, M.; Zon, D.; Kone, M. W. Synthesis and Antifungal Activities of Some Benzimidazolyl-Chalcones, Analogues of Chlormidazole. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2015**, 9 (12), 418–423.
- (30) Ouattara, M.; Sissouma, D.; Yavo, W.; Kone, M. W. Synthèse et Criblage Antiplasmodial de Quelques Benzimidazolyl-Chalcones. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* **2015**, 9 (3), 1697–1710.
- (31) World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*; Geneva, 2008.
- (32) World Health Organization. *Soil-Transmitted Helminth Infections*; 2017.
- (33) Etter, E.; Chartier, C.; Hoste, H.; Pors, I.; Lefrileux, Y.; Broqua, C.; Vallade, S.; Goudeau, C. Parasitisme Par Les Nématodes Du Tube Digestif et Utilisation Du Pâturage : Epidemiologie de l’infestation Dans Les Troupeaux Caprins Laitiers En France. *Epidémiol Santé Anim* **2000**, 37, 75–86.
- (34) Achi, Y. L.; Zinsstag, J.; Yeo, N.; Dea, V.; Dorchie, P. Les Nématodes Gastro-Intestinaux Des Bovins de La Région Des Savanes de La Côte-d’Ivoire : Enquête d’abattoir. *Rev. Médecine Vét.* **2003**, 154 (2), 105–112.
- (35) Kaplan, R. M. Drug Resistance in Nematodes of Veterinary Importance: A Status Report. *Trends Parasitol.* **2004**, 20 (10), 477–481.
- (36) James, C. E.; Hudson, A. L.; Davey, M. W. Drug Resistance Mechanisms in Helminths: Is It Survival of the Fittest? *Trends Parasitol.* **2009**, 25 (7), 328–335.
- (37) Kanai, Y.; Ishiyama, D.; Senda, H.; Iwatani, W.; Takahashi, H.; Konno, H.; Tokumasu, S.; Kanazawa, S. Novel Human Topoisomerase I Inhibitors, Topopyrones A, B, C and D. I. Producing Strain, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical Properties and Biological Activity. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2000**, 53 (9), 863–872.

- (38) Denny, W. A. Emerging DNA Topoisomerase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Expert Opin. Emerg Drugs* **2004**, *9* (1), 105–133.
- (39) Rickards, R. W.; Rothschild, J. M.; Willis, A. C.; de Chazal, N. M.; Kirk, J.; Kirk, K.; Saliba, K. J.; Smith, G. D. Calothrixins A and B, Novel Pentacyclic Metabolites from Calothrix Cyanobacteria with Potent Activity against Malaria Parasites and Human Cancer Cells. *Tetrahedron* **1999**, *55* (47), 13513–13520.
- (40) Chen, X.; Smith, G. D.; Waring, P. Human Cancer Cell (Jurkat) Killing by the Cyanobacterial Metabolite Calothrixin A. *J. Appl. Phycol.* **2003**, *15* (4), 269–277.
- (41) Matsumoto, K.; Choshi, T.; Hourai, M.; Zamami, Y.; Sasaki, K.; Abe, T.; Ishikura, M.; Hatae, N.; Iwamura, T.; Tohyama, S.; et al. Synthesis and Antimalarial Activity of Calothrixins A and B, and Their N-Alkyl Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (14), 4762–4764.
- (42) Ishiyama, D.; Kanai, Y.; Senda, H.; Iwatani, W.; Iwatani, W.; Konno, H.; Kanazawa, S. Novel Human Topoisomerase I Inhibitors, Topopyrones A, B, C and D. II. Structure Elucidation. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2000**, *53* (9), 873–878.
- (43) Wessely, F.; Moser, G. H. Synthese Und Konstitution Des Skutellareins. *Monatshefte Für Chem. Verwandte Teile Anderer Wiss.* **1930**, *56* (1), 97–105.
- (44) Zerong Wang. Wessely-Moser Rearrangement. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010; pp 2983–2987.
- (45) Champoux, J. J. DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism. *Annu. Rev. Biochem.* **2001**, *70* (1), 369–413.
- (46) Gattinoni, S.; Merlini, L.; Dallavalle, S. First Total Synthesis of Topopyrone C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (6), 1049–1051.
- (47) Marschalk C.; Koenig F.; Ourousoff N. Nouvelle Méthode d'introduction Des Chaînes Latérales Dans Le Noyau Anthraquinone. *Bull Soc Chim Fr* **1936**, *3*, 1545–1575.
- (48) Krohn, K.; Hemme, C. Synthetische Anthracyclinone, VI Synthese struktur analoger Anthracyclinone. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *1979* (1), 35–42.
- (49) Krohn, K.; Vitz, J. Total Synthesis of Premithramycinone H and Related Anthrapyran Antibiotics. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004* (1), 209–219.
- (50) Baker, W. 322. Molecular Rearrangement of Some o-Acyloxyacetophenones and the Mechanism of the Production of 3-Acylchromones. *J. Chem. Soc. Resumed* **1933**, 1381–1389.
- (51) Mahal, H. S.; Venkataraman, K. 387. Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XIV. The Action of Sodamide on 1-Acyloxy-2-Acetonaphthones. *J. Chem. Soc. Resumed* **1934**, 1767–1771.
- (52) Sereda, G. A.; Akhvlediani, D. G. Methylation of 1,8-Dihydroxy-9,10-Anthraquinone with and without Use of Solvent-Free Technique. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (51), 9125–9126.
- (53) Hunsen, M. Pyridinium Chlorochromate Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones with Periodic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (10), 1651–1653.
- (54) Dallavalle, S.; Gattinoni, S.; Mazzini, S.; Scaglioni, L.; Merlini, L.; Tinelli, S.; Beretta, G. L.; Zunino, F. Synthesis and Cytotoxic Activity of a New Series of Topoisomerase I Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (4), 1484–1489.
- (55) Tan, J. S.; Ciufolini, M. A. Total Synthesis of Topopyrones B and D. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4771–4774.
- (56) Turner, C. D.; Ciufolini, M. A. Directed Aromatic Functionalization in Natural-Product Synthesis: Fredericamycin A, Nothapodytine B, and Topopyrones B and D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1475–1485.

- (57) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. Further Studies on the Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds by Dimethyl Sulfoxide/Trifluoroacetic Anhydride. *Synthesis* **1978**, 1978 (04), 297–299.
- (58) Omura, K.; Swern, D. Oxidation of Alcohols by “Activated” Dimethyl Sulfoxide. a Preparative, Steric and Mechanistic Study. *Tetrahedron* **1978**, 34 (11), 1651–1660.
- (59) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. Beyond Thermodynamic Acidity: A Perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in Deprotonation Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (17), 2206–2225.
- (60) More, J. D.; Finney, N. S. A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols with *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *Org. Lett.* **2002**, 4 (17), 3001–3003.
- (61) Aziz, S.; Habib-ur-Rehman; Ch, M. A.; Ghani, K. S.; Yasin, K. A.; Hussain, H.; Krohn, K. Efficient Synthesis and Biological Evaluation of Topopyrone C Derivatives. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52 (1), 58–61.
- (62) Corey, E. J.; Suggs, J. W. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16 (31), 2647–2650.
- (63) Elban, M. A.; Hecht, S. M. Total Synthesis of the Topopyrones: A New Class of Topoisomerase I Poisons. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (3), 785–793.
- (64) Savard, J.; Brassard, P. Reactions of Ketene Acetals-14 The Use of Simple Mixed Vinylketene Acetals in the Annulation of Quinones. *Tetrahedron* **1984**, 40 (18), 3455–3464.
- (65) Anderson, G.; Cameron, D. W.; Feutrill, G. I.; Read, R. W. Thermal 1,5-Rearrangement of a Silyl Group from Oxygen to Carbon. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (43), 4347–4348.
- (66) Zhang, Y.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. Lewis Acid Catalyzed Highly Selective Halogenation of Aromatic Compounds. *Synlett* **2005**, No. 18, 2837–2842.
- (67) Zaleski, P. A.; Maini, R.; Leiris, S. J.; Elban, M. A.; Hecht, S. M. Synthesis and Biological Activities of Topopyrones. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75 (4), 577–585.
- (68) Huot, R.; Brassard, P. Friedel–Crafts Condensations with Maleic Anhydrides. III. The Synthesis of Polyhydroxylated Naphthoquinones. *Can. J. Chem.* **1974**, 52 (5), 838–842.
- (69) John R., L.; John, P. A Convenient Synthesis of Naphthazarin and Naphthopurpurin. *Z. Für Naturforschung* **1977**, 32b, 1473–1475.
- (70) Garden, J. F.; Thomson, R. H. 484. Quinones. Part VI. Some New Polyhydroxynaphthaquinones. *J. Chem. Soc. Resumed* **1957**, 2483–289.
- (71) Kraus, G. A.; Krolski, M. chael E.; Sy, J. 4-Methoxy-3-Penten-2-One. *Org. Synth.* **1989**, 67, 202.
- (72) Fuwa, H.; Ebine, M.; Bourdelais, A. J.; Baden, D. G.; Sasaki, M. Total Synthesis, Structure Revision, and Absolute Configuration of (–)-Brevenal. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (51), 16989–16999.
- (73) Kohei, T.; Yoshiki, N.; Yoshihiko. Regio- and Stereoselective Intramolecular Hydrosilylation of α -Hydroxy Enol Ethers: 2,3-Syn-2-Methoxymethoxy-1,3-Nonanediol. *Org. Synth.* **1996**, 73, 94.
- (74) Boiteau, J. G.; Pascal, J. C. 4-(Heterocycloalkyl) Benzene -1,3-Diol Compounds as Tyrosinase Inhibitors, Process for the Preparation Thereof and Use Thereof in Human Medicine and Also in Cosmetics. *Pat. US20120041213 A1* **2012**.
- (75) Barcelos, R. C.; Pastre, J. C.; Caixeta, V.; Vendramini-Costa, D. B.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. Synthesis of Methoxylated Goniotalamin, Aza-Goniotalamin and γ -Pyrone and Their in Vitro Evaluation against Human Cancer Cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20 (11), 3635–3651.
- (76) Maloney, P. R.; Khan, P.; Hedrick, M.; Gosalia, P.; Milewski, M.; Li, L.; Roth, G. P.; Sergienko, E.; Suyama, E.; Sugarman, E.; et al. Discovery of 4-Oxo-6-((Pyrimidin-2-

- Ylthio)Methyl)-4H-Pyran-3-Yl 4-Nitrobenzoate (ML221) as a Functional Antagonist of the Apelin (APJ) Receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (21), 6656–6660.
- (77) Manzo, E.; Ciavatta, M. L. Chemical Synthesis of Funicone Analogs. *Tetrahedron* **2012**, 68 (22), 4107–4111.
- (78) Luche, J. L. Lanthanides in Organic Chemistry. 1. Selective 1,2 Reductions of Conjugated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (7), 2226–2227.
- (79) Bajwa, N.; Jennings, M. P. An Efficient 1,2-Chelation-Controlled Reduction of Protected Hydroxy Ketones via Red-Al. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (9), 3638–3641.
- (80) Vasiljeva, L. L.; Demin, P. M.; Kochev, D. M.; Lapitskaya, M. A.; Pivnitsky, K. K. New Synthesis of Estradiol from Androsta-1,4-Diene-3,17-Dione. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, 48 (3), 593–595.
- (81) Hsu, D.-S.; Huang, J.-Y. Room-Temperature B(OAc)₃-Promoted Diels–Alder Reaction of Juglone with Styrenes: Total Syntheses of Tetrangulol and Anhydrolandomycinone. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (6), 2659–2666.
- (82) Boyd, V. A.; Sulikowski, G. A. Total Synthesis of the Angucycline Antibiotics Urdamycinone B and 104-2 via a Common Synthetic Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (32), 8472–8473.
- (83) Foulgoc, L. Synthèse d'intermédiaires avancés de pluramycines, Thèse de l'Université de Nantes: Nantes, 2011.
- (84) Sissouma, D. Synthèse et étude des propriétés chimiques et biologiques de composés à systèmes diéniques : application en série des phénanthridines, des pluramycines et des diaza-arylchalcones, Thèse de l'Université Félix houphouët-Boigny de Cocody: Abidjan, 2009.
- (85) Flatt, A. K.; Dirk, S. M.; Henderson, J. C.; Shen, D. E.; Su, J.; Reed, M. A.; Tour, J. M. Synthesis and Testing of New End-Functionalized Oligomers for Molecular Electronics. *Tetrahedron* **2003**, 59 (43), 8555–8570.
- (86) Krohn, K.; Khanbabae, K.; Jones, P. G. Total synthesis of angucyclines, 7. Hydroaromatic angucyclines of the SF-2315 type. *Liebigs Ann.* **1995**, 1995 (11), 1981–1985.
- (87) Thanh Doan, N.; Rickards, R. W.; Rothschild, J. M.; Smith, G. D. Allelopathic Actions of the Alkaloid 12-Epi-Hapalindole E Isonitrile and Calothrixin A from Cyanobacteria of the Genera Fischerella and Calothrix. *J. Appl. Phycol.* **2000**, 12 (3), 409–416.
- (88) Doan, N. T.; Stewart, P. R.; Smith, G. D. Inhibition of Bacterial RNA Polymerase by the Cyanobacterial Metabolites 12- Epi -Hapalindole E Isonitrile and Calothrixin A. *FEMS Microbiol. Lett.* **2001**, 196 (2), 135–139.
- (89) Kelly, T. R.; Zhao, Y.; Cavero, M.; Torneiro, M. Synthesis of the Potent Antimalarials Calothrixin A and B. *Org. Lett.* **2000**, 2 (23), 3735–3737.
- (90) Ramkumar, N.; Nagarajan, R. Total Synthesis of Ellipticine Quinones, Olivacine, and Calothrixin B. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (2), 736–741.
- (91) Mal, D.; Roy, J.; Biradha, K. Regiodivergent and Short Total Synthesis of Calothrixins. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (41), 8196–8203.
- (92) Bernardo, P. H.; Chai, C. L. L.; Elix, J. A. A Simple and Concise Route to Calothrixin B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (16), 2939–2940.
- (93) Bernardo, P. H.; Chai, C. L. L. Friedel–Crafts Acylation and Metalation Strategies in the Synthesis of Calothrixins A and B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (23), 8906–8909.
- (94) Tohyama, S.; Choshi, T.; Matsumoto, K.; Yamabuki, A.; Ikegata, K.; Nobuhiro, J.; Hibino, S. A New Total Synthesis of an Indolo[3,2-j]Phenanthridine Alkaloid Calothrixin B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (32), 5263–5264.

- (95) Ramalingam, B. M.; Saravanan, V.; Mohanakrishnan, A. K. Synthesis of Calothrixins and Its Analogs Using FeCl₃-Mediated Domino Reaction Protocol. *Org. Lett.* **2013**, *15* (14), 3726–3729.
- (96) Saravanan, V.; Muthu Ramalingam, B.; Mohanakrishnan, A. K. Total Synthesis of Calothrixin B and Its Analogs: Total Synthesis of Calothrixin B and Its Analogs. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (6), 1266–1279.
- (97) Bennasar, M.-L.; Roca, T.; Ferrando, F. A New Radical-Based Route to Calothrixin B. *Org. Lett.* **2006**, *8* (4), 561–564.
- (98) Xu, S.; Nguyen, T.; Pomilio, I.; Vitale, M. C.; Velu, S. E. Total Synthesis of Calothrixins A and B via Oxidative Radical Reaction of Cyclohexenone with Aminophenanthridinedione. *Tetrahedron* **2014**, *70* (35), 5928–5933.
- (99) Bernardo, P.; Fitriyanto, W.; Chai, C. Palladium-Mediated Synthesis of Calothrixin B. *Synlett* **2007**, *2007* (12), 1935–1939.
- (100) Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. 896. The Reactivity of Organophosphorus Compounds. Part XIX. Reduction of Nitro-Compounds by Triethyl Phosphite: A Convenient New Route to Carbazoles, Indoles, Indazoles, Triazoles, and Related Compounds. *J. Chem. Soc. Resumed* **1965**, 4831–4837.
- (101) Abe, T.; Ikeda, T.; Yanada, R.; Ishikura, M. Concise Total Synthesis of Calothrixins A and B. *Org. Lett.* **2011**, *13* (13), 3356–3359.
- (102) Abe, T.; Ikeda, T.; Choshi, T.; Hibino, S.; Hatae, N.; Toyata, E.; Yanada, R.; Ishikura, M. Total Synthesis of Calothrixins A and B by Palladium-Catalyzed Tandem Cyclization/Cross-Coupling Reaction of Indolylborate. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (26), 5018–5027.
- (103) Bhosale, S. M.; Gawade, R. L.; Puranik, V. G.; Kusurkar, R. S. An Efficient Total Synthesis of Calothrixin B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (23), 2894–2896.
- (104) Bhosale, S. M.; Momin, A. A.; Kunjir, S.; Rajamohanan, P. R.; Kusurkar, R. S. Unexpected Observations during the Total Synthesis of Calothrixin B—Sodium Methoxide as a Source of Hydride. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (1), 155–162.
- (105) Ramkumar, N.; Nagarajan, R. Total Synthesis of Calothrixin A and B via C–H Activation. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (6), 2802–2807.
- (106) Kaliyaperumal, S. A.; Banerjee, S.; Kumar Syam, U. K. Palladium Mediated Intramolecular Multiple C–X/C–H Cross Coupling and C–H Activation: Synthesis of Carbazole Alkaloids Calothrixin B and Murrayaquinone A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (32), 6105–6113.
- (107) Yamabuki, A.; Fujinawa, H.; Choshi, T.; Tohyama, S.; Matsumoto, K.; Ohmura, K.; Nobuhiro, J.; Hibino, S. A Biomimetic Synthesis of the Indolo[3,2-*j*]Phenanthridine Alkaloid, Calothrixin B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (33), 5859–5861.
- (108) Knübel, G.; Larsen, L. K.; Moore, R. E.; Levine, I. A.; Patterson, G. M. Cytotoxic, Antiviral Indolocarbazoles from a Blue-Green Alga Belonging to the Nostocaceae. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1990**, *43* (10), 1236–1239.
- (109) McErlean, C. S. P.; Sperry, J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. Synthesis of the Calothrixins, Pentacyclic Indolo[3,2-*j*]Phenanthridine Alkaloids, Using a Biomimetic Approach. *Tetrahedron* **2007**, *63* (45), 10963–10970.
- (110) Sperry, J.; McErlean, C. S. P.; Slawin, A. M. Z.; Moody, C. J. A Biomimetic Synthesis of Calothrixin B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (2), 231–234.
- (111) Somei, M.; Hayashi, H.; Ohmoto, S. The First Syntheses of Antiviral, Cytotoxic 6-Cyano-5-Methoxy- and -12-Methylindolo[2,3-*a*]Carbazoles, and Related Indolo[2,3-*a*]Carbazoles from Indigo. *Heterocycles* **1997**, *45* (9), 1647–1650.

- (112) Somei, M.; Hayashi, H.; Suzuki, Y. Short Step Syntheses of a Natural Product, 6-Cyano-5-Methoxy-12-Methylindolo[2,3-a]Carbazole and Novel 6-Aminoindolo[2,3-a]Thiazolo[5,4-c]Carbazoles. *Heterocycles* **1999**, *51* (6), 1233–1235.
- (113) Somei, M.; Yamada, F.; Suzuki, Y.; Ohmoto, S.; Hayashi, H. Short Step Synthesis of an Antibiotic, 6-Cyano-5-Methoxy-12-Methylindolo[2,3-a]Carbazole. *Heterocycles* **2004**, *64* (1), 483–489.
- (114) Nawrat, C. C.; Palmer, L. I.; Blake, A. J.; Moody, C. J. Two Approaches to the Aromatic Core of the Aminonaphthoquinone Antibiotics. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (11), 5587–5603.
- (115) Guo, J.; Kiran, I. N. C.; Gao, J.; Reddy, R. S.; He, Y. Total Synthesis of Calothrixins and Their Analogues via Formal [3+2] Cycloaddition of Arynes and 2-Aminophenanthridinedione. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (31), 3481–3484.
- (116) Guo, J.; Kiran, I. N. C.; Reddy, R. S.; Gao, J.; Tang, M.; Liu, Y.; He, Y. Synthesis of Carbazolequinones by Formal [3 + 2] Cycloaddition of Arynes and 2-Aminoquinones. *Org. Lett.* **2016**, *18* (10), 2499–2502.
- (117) Norman, A. R.; Norcott, P.; McErlean, C. S. P. Overview of the Synthesis of Carbazoloquinone Natural Products. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (36), 4001–4008.
- (118) Woolley, D. W. Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines. *J Biol Chem* **1944**, *152*, 225–232.
- (119) Maertens, J. A. History of the Development of Azole Derivatives. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2004**, *10 Suppl 1*, 1–10.
- (120) Göker, H.; Kuş, C.; Boykin, D. W.; Yildiz, S.; Altanlar, N. Synthesis of Some New 2-Substituted-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carbonitriles and Their Potent Activity against Candida Species. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (8), 2589–2596.
- (121) He, Y.; Wu, B.; Yang, J.; Robinson, D.; Risen, L.; Ranken, R.; Blyn, L.; Sheng, S.; Swayze, E. E. 2-Piperidin-4-Yl-Benzimidazoles with Broad Spectrum Antibacterial Activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (19), 3253–3256.
- (122) He, Y.; Yang, J.; Wu, B.; Risen, L.; Swayze, E. E. Synthesis and Biological Evaluations of Novel Benzimidazoles as Potential Antibacterial Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (5), 1217–1220.
- (123) Göker, H.; Kus, C.; Abbasoglu, U. Synthesis of 1,2,5(6)-Trisubstituted Benzimidazoles and Evaluation of Their Antimicrobial Activities. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1995**, *328* (5), 425–430.
- (124) Göker, H.; Tunçbilek, M.; Ayhan, G.; Altanlar, N. Synthesis of Some New Benzimidazolecarboxamides and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *Il Farm.* **1998**, *53* (6), 415–420.
- (125) Göker, H.; Tunçbilek, M.; Süzen, S.; Kus, C.; Altanlar, N. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Phenyl-N-Substituted Carboxamido-1H-Benzimidazole Derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2001**, *334* (5), 148–152.
- (126) Kus, C.; Göker, H.; Altanlar, N. Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-Fluoro-1,2,6-Trisubstituted Benzimidazole Carboxamide and Acetamide Derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2001**, *334* (11), 361.
- (127) Göker, H.; Alp, M.; Yildiz, S. Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel N-(Alkyl)-2-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carboxamidines. *Mol. Basel Switz.* **2005**, *10* (11), 1377–1386.
- (128) Güven, Ö. Ö.; Erdoğan, T.; Göker, H.; Yıldız, S. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Phenyl and Benzimidazole Substituted Benzyl Ethers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (8), 2233–2236.
- (129) McFarland, J. W. The Chemotherapy of Intestinal Nematodes. *Prog. Drug Res. Fortschritte Arzneimittelforschung Progres Rech. Pharm.* **1972**, *16*, 157–193.

- (130) Saimot, A. Albendazole as a Potential Treatment for Human Hydatidosis. *The Lancet* **1983**, 322 (8351), 652–656.
- (131) Bogan, J.; Armour, J. Anthelmintics for Ruminants. *Int. J. Parasitol.* **1987**, 17 (2), 483–491.
- (132) Pawar, N. S.; Dalal, D. S.; Shimpi, S. R.; Mahulikar, P. P. Studies of Antimicrobial Activity of N-Alkyl and N-Acyl 2-(4-Thiazolyl)-1H-Benzimidazoles. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* **2004**, 21 (2–3), 115–118.
- (133) Mavrova, A. T.; Anichina, K. K.; Vuchev, D. I.; Tsenov, J. A.; Denkova, P. S.; Kondeva, M. S.; Micheva, M. K. Antihelminthic Activity of Some Newly Synthesized 5(6)-(Un)Substituted-1H-Benzimidazol-2-Ylthioacetyl piperazine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41 (12), 1412–1420.
- (134) Mavrova, A. T.; Anichina, K. K.; Vuchev, D. I.; Tsenov, J. A.; Kondeva, M. S.; Micheva, M. K. Synthesis and Antitrichinellosis Activity of Some 2-Substituted-[1,3]Thiazolo[3,2-a]Benzimidazol-3(2H)-Ones. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13 (19), 5550–5559.
- (135) Garuti, L.; Roberti, M.; De Clercq, E. Synthesis and Antiviral/Antiproliferative Activity of Some N-Sulphonylbenzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12 (19), 2707–2710.
- (136) Hwu, J. R.; Singha, R.; Hong, S. C.; Chang, Y. H.; Das, A. R.; Vliegen, I.; De Clercq, E.; Neyts, J. Synthesis of New Benzimidazole–Coumarin Conjugates as Anti-Hepatitis C Virus Agents. *Antiviral Res.* **2008**, 77 (2), 157–162.
- (137) Abdel-Mohsen, H. T.; Ragab, F. A. F.; Ramla, M. M.; El Diwani, H. I. Novel Benzimidazole–Pyrimidine Conjugates as Potent Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45 (6), 2336–2344.
- (138) Hobrecker, F. Ueber Reduktionsprodukte der Nitracetamidverbindungen. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5 (2), 920–924.
- (139) Phillips, M. A. CCCXVII.—The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *J Chem Soc* **1928**, 2393–2399.
- (140) Wagner, E. C.; Millett, W. H. Benzimidazole. In *Organic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2003; pp 12–12.
- (141) Hunger, A.; Kebrle, J.; Rossi, A.; Hoffmann, K. Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen III. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-nenzyl-nitro-benzimidazolen. *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43 (4), 1032–1046.
- (142) Raemaekers A. H. M; Van Geldery J. L. H; Rovens I. F. C. Progress in Drug Research / Fortschritte Der Arzneimittelforschung. *Janssen P J Res* **1978**, 28, 586–594.
- (143) Leonard, N. J.; Curtin, D. Y.; Peck, K. M. Sulfonate Salts of Substituted Benzimidazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69 (10), 2459–2461.
- (144) Van Allan J. A; Deagon B. D. *Org. Synth. Collect Wiley N. Y.* **1963**, IV, 569.
- (145) Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W.; Timmis, G. M. A New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-Analogs. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2 (4), 453–456.
- (146) Paglietti, G.; Pirisi, M. A.; Loriga, M.; Grella, G. E.; Sparatore, F.; Satta, M.; Manca, P. [Preparation and pharmacologic activity of 2-(4'R')benzyl-5R-benzimidazole and 2-(4'-pyridinyl)-5R-benzimidazoles. Analgesic activity and effect on conditioned avoidance response]. *Il Farm. Ed. Sci.* **1988**, 43 (3), 215–226.
- (147) Pedini, M.; De Meo, G.; Ricci, A.; Bastianini, L.; Jacquignon, P. New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity--VII--2-(5'-Nitro-2'-Furyl or 2'-Thienyl) Benzimidazoles with Different Substituents in the 5-Position. *Farm. Soc. Chim. Ital.* 1989 **1990**, 45 (3), 303–312.

- (148) Alloum, A. B.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M. Synthèse Chimiosélective Des Benzimidazoles Sur Silice Traitée Par Le Chlorure Du Thionyle. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (31), 5935–5937.
- (149) Das, B.; Holla, H.; Srinivas, Y. Efficient (Bromodimethyl)Sulfonium Bromide Mediated Synthesis of Benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (1), 61–64.
- (150) Inamori, Y.; Baba, K.; Tsujibo, H.; Taniguchi, M.; Nakata, K.; Kozawa, M. Antibacterial Activity of Two Chalcones, Xanthoangelol and 4-Hydroxyderricin, Isolated from the Root of Angelica Keiskei KOIDZUMI. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1991**, *39* (6), 1604–1605.
- (151) Chen, M.; Brøgger Christensen, S.; Zhai, L.; Rasmussen, M. H.; Theander, T. G.; Frøkjær, S.; Steffansen, B.; Davidsen, J.; Kharazmi, A. The Novel Oxygenated Chalcone, 2,4-Dimethoxy-4'-Butoxychalcone, Exhibits Potent Activity against Human Malaria Parasite Plasmodium Falciparum in Vitro and Rodent Parasites Plasmodium Berghei and Plasmodium Yoelii in Vivo. *J. Infect. Dis.* **1997**, *176* (5), 1327–1333.
- (152) Onyilagha, J. C.; Malhotra, B.; Elder, M.; French, C. J.; Towers, G. H. N. Comparative Studies of Inhibitory Activities of Chalcones on Tomato Ringspot Virus (ToRSV). *Can. J. Plant Pathol.* **1997**, *19* (2), 133–137.
- (153) Nielsen, S. F.; Christensen, S. B.; Cruciani, G.; Kharazmi, A.; Liljefors, T. Antileishmanial Chalcones: Statistical Design, Synthesis, and Three-Dimensional Quantitative Structure–Activity Relationship Analysis. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (24), 4819–4832.
- (154) Troeberg, L.; Chen, X.; Flaherty, T. M.; Morty, R. E.; Cheng, M.; Hua, H.; Springer, C.; McKerrow, J. H.; Kenyon, G. L.; Lonsdale-Eccles, J. D.; et al. Chalcone, Acyl Hydrazide, and Related Amides Kill Cultured Trypanosoma Brucei Brucei. *Mol. Med. Camb. Mass* **2000**, *6* (8), 660–669.
- (155) Lunardi, F.; Guzela, M.; Rodrigues, A. T.; Corrêa, R.; Eger-Mangrich, I.; Steindel, M.; Grisard, E. C.; Assreuy, J.; Calixto, J. B.; Santos, A. R. S. Trypanocidal and Leishmanicidal Properties of Substitution-Containing Chalcones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47* (4), 1449–1451.
- (156) Ansari, F. L.; Nazir, S.; Noureen, H.; Mirza, B. Combinatorial Synthesis and Antibacterial Evaluation of an Indexed Chalcone Library. *Chem. Biodivers.* **2005**, *2* (12), 1656–1664.
- (157) Sivakumar, P. M.; Seenivasan, S. P.; Kumar, V.; Doble, M. Synthesis, Antimycobacterial Activity Evaluation, and QSAR Studies of Chalcone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (6), 1695–1700.
- (158) ElSohly, H. N.; Joshi, A. S.; Nimrod, A. C.; Walker, L. A.; Clark, A. M. Antifungal Chalcones from Maclura Tinctoria. *Planta Med.* **2001**, *67* (1), 87–89.
- (159) Boeck, P.; Leal, P. C.; Yunes, R. A.; Filho, V. C.; López, S.; Sortino, M.; Escalante, A.; Furlán, R. L. E.; Zacchino, S. Antifungal Activity and Studies on Mode of Action of Novel Xanthoxyline-Derived Chalcones. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2005**, *338* (2–3), 87–95.
- (160) Haraguchi, H.; Tanimoto, K.; Tamura, Y.; Mizutani, K.; Kinoshita, T. Mode of Antibacterial Action of Retrochalcones from Glycyrrhiza Inflata. *Phytochemistry* **1998**, *48* (1), 125–129.
- (161) Tsukiyama, R.-I.; Katsura, H.; Tokuriki, N.; Kobayashi, M. Antibacterial Activity of Licochalcone A against Spore-Forming Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46* (5), 1226–1230.
- (162) Friis-Møller, A.; Chen, M.; Fursted, K.; Christensen, S. B.; Kharazmi, A. In Vitro Antimycobacterial and Antilegionella Activity of Licochalcone A from Chinese Licorice Roots. *Planta Med.* **2002**, *68* (5), 416–419.

- (163) Kromann, H.; Larsen, M.; Boesen, T.; Schønning, K.; Nielsen, S. F. Synthesis of Prenylated Benzaldehydes and Their Use in the Synthesis of Analogues of Licochalcone A. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39* (11), 993–1000.
- (164) Nielsen, S. F.; Boesen, T.; Larsen, M.; Schønning, K.; Kromann, H. Antibacterial Chalcones—Bioisosteric Replacement of the 4'-Hydroxy Group. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (11), 3047–3054.
- (165) Nielsen, S. F.; Larsen, M.; Boesen, T.; Schønning, K.; Kromann, H. Cationic Chalcone Antibiotics. Design, Synthesis, and Mechanism of Action. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (7), 2667–2677.
- (166) Wei, H.; Zhang, X.; Wu, G.; Yang, X.; Pan, S.; Wang, Y.; Ruan, J. Chalcone Derivatives from the Fern Cyclosorus Parasiticus and Their Anti-Proliferative Activity. *Food Chem. Toxicol.* **2013**, *60*, 147–152.
- (167) Kamal, A.; Ramakrishna, G.; Raju, P.; Viswanath, A.; Janaki Ramaiah, M.; Balakishan, G.; Pal-Bhadra, M. Synthesis and Anti-Cancer Activity of Chalcone Linked Imidazolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (16), 4865–4869.
- (168) Kamal, A.; Prabhakar, S.; Janaki Ramaiah, M.; Venkat Reddy, P.; Ratna Reddy, C.; Mallareddy, A.; Shankaraiah, N.; Lakshmi Narayan Reddy, T.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Pal-Bhadra, M. Synthesis and Anticancer Activity of Chalcone-Pyrrolobenzodiazepine Conjugates Linked via 1,2,3-Triazole Ring Side-Armed with Alkane Spacers. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (9), 3820–3831.
- (169) Saxena, H.; Faridi, U.; Kumar, J.; Luqman, S.; Darokar, M.; Shanker, K.; Chanotiya, C.; Gupta, M.; Negi, A. Synthesis of Chalcone Derivatives on Steroidal Framework and Their Anticancer Activities☆. *Steroids* **2007**, *72* (13), 892–900.
- (170) Sashidhara, K. V.; Kumar, A.; Kumar, M.; Sarkar, J.; Sinha, S. Synthesis and in Vitro Evaluation of Novel Coumarin–Chalcone Hybrids as Potential Anticancer Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (24), 7205–7211.
- (171) Syam, S.; Abdelwahab, S. I.; Al-Mamary, M. A.; Mohan, S. Synthesis of Chalcones with Anticancer Activities. *Molecules* **2012**, *17* (12), 6179–6195.
- (172) V. Kostanecki, S.; Rossbach, G. Ueber die Einwirkung von Benzaldehyd auf Acetophenon. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29* (2), 1488–1494.
- (173) Davey, W.; Tivey, D. J. 242. Chalcones and Related Compounds. Part IV. Addition of Hydrogen Cyanide to Chalcones. *J. Chem. Soc. Resumed* **1958**, 1230–1236.
- (174) Kozlov, N. G.; Basalaeva, L. I. Synthesis of Unsymmetrical β -Arylamino ketones. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74* (6), 926–932.
- (175) Dershowitz, S.; Proskauer, S. Notes- Debrominations with Trialkyl Phosphites. *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (9), 3595–3596.
- (176) Hoffmann, H.; Diehr, H. J. Über Die Einwirkung von Tertiären Phosphinen Auf α -Halogenacetylverbindungen (Modellversuche Zur Perkow-Reaktion). *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3* (13), 583–586.
- (177) Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazely, M. A.; Kandepu, N. M. Bioactivities of Chalcones. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6* (12), 1125–1149.
- (178) Coles, B. F.; Kadlubar, F. F. Detoxification of Electrophilic Compounds by Glutathione S-Transferase Catalysis: Determinants of Individual Response to Chemical Carcinogens and Chemotherapeutic Drugs? *BioFactors Oxf. Engl.* **2003**, *17* (1–4), 115–130.
- (179) Asojo, O. A.; Homma, K.; Sedlacek, M.; Ngamelue, M.; Goud, G. N.; Zhan, B.; Deumic, V.; Asojo, O.; Hotez, P. J. X-Ray Structures of Na-GST-1 and Na-GST-2 Two Glutathione s-Transferase from the Human Hookworm Necator Americanus. *BMC Struct. Biol.* **2007**, *7* (1), 42–52.

- (180) Awasthi, S. K.; Mishra, N.; Dixit, S. K.; Singh, A.; Yadav, M.; Yadav, S. S.; Rathaur, S. Antifilarial Activity of 1,3-Diarylpropen-1-One: Effect on Glutathione-S-Transferase, a Phase II Detoxification Enzyme. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2009**, *80* (5), 764–768.
- (181) Dhar, D. N.; Lal, J. B. Chalcones. Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone. II. *J. Org. Chem.* **1958**, *23* (8), 1159–1161.
- (182) Wattanasin, S.; Murphy, W. S. An Improved Procedure for the Preparation of Chalcones and Related Enones. *Synthesis* **1980**, *1980* (08), 647–650.
- (183) Ooi, H. C.; Suschitzky, H. Practicable Syntheses of 2-Hydroxymethyl-Substituted Benzimidazoles and 2-Formylbenzimidazole. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1982**, 2871.
- (184) Nawghare, B. R.; Sakate, S. S.; Lokhande, P. D. A New Method for the Facile Synthesis of Hydroxylated Flavones by Using Allyl Protection: A New Method for the Facile Synthesis of Hydroxylated Flavones by Using Allyl Protection. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (2), 291–302.
- (185) Jemal, A.; Bray, F.; Center, M. M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D. Global Cancer Statistics. *CA. Cancer J. Clin.* **2011**, *61* (2), 69–90.
- (186) Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Ervik, M.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M.; Parkin, D. M.; Forman, D.; Bray, F. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0* IARC CancerBase No. 11; 2013.
- (187) Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M.; Parkin, D. M.; Forman, D.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int. J. Cancer* **2015**, *136* (5), E359–E386.
- (188) Torre, L. A.; Bray, F.; Siegel, R. L.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Jemal, A. Global Cancer Statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* **2015**, *65* (2), 87–108.
- (189) Forouzanfar, M. H.; Afshin, A.; Alexander, L. T.; Anderson, H. R.; Bhutta, Z. A.; Biryukov, S.; Brauer, M.; Burnett, R.; Cercy, K.; Charlson, F. J.; et al. Global, Regional, and National Comparative Risk Assessment of 79 Behavioural, Environmental and Occupational, and Metabolic Risks or Clusters of Risks, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* **2016**, *388* (10053), 1659–1724.
- (190) Lam, W. K.; White, N. W.; Chan-Yeung, M. M. Lung Cancer Epidemiology and Risk Factors in Asia and Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* **2004**, *8* (9), 1045–1057.
- (191) Stewart, B. W., Wild, C., Eds.; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2014, *World Cancer Report 2014*.
- (192) Zee-Cheng, R.; Cheng, C. Screening and Evaluation of Anticancer Agents. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **1988**, *10* (2), 67–101.
- (193) Black, D. J.; Livingston, R. B. Antineoplastic Drugs in 1990. A Review (Part I). *Drugs* **1990**, *39* (4), 489–501.
- (194) Black, D. J.; Livingston, R. B. Antineoplastic Drugs in 1990. A Review (Part II). *Drugs* **1990**, *39* (5), 652–673.
- (195) Onguéné, P. A.; Ntie-Kang, F.; Mbah, J. A.; Lifongo, L. L.; Ndom, J. C.; Sippl, W.; Mbaze, L. M. The Potential of Anti-Malarial Compounds Derived from African Medicinal Plants, Part III: An in Silico Evaluation of Drug Metabolism and Pharmacokinetics Profiling. *Org. Med. Chem. Lett.* **2014**, *4* (1).
- (196) Mahmoudi, N.; de Julián-Ortiz, J.-V.; Ciceron, L.; Gálvez, J.; Mazier, D.; Danis, M.; Derouin, F.; García-Domenech, R. Identification of New Antimalarial Drugs by Linear

- Discriminant Analysis and Topological Virtual Screening. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, 57 (3), 489–497.
- (197) Willcox, M., Bodeker, G., Rasanavo, P., Eds.; Traditional herbal medicines for modern times; CRC Press: Boca Raton, 2004, *Traditional Medicinal Plants and Malaria*.
- (198) Manzo, E.; Ciavatta, M. L. Chemical Synthesis of Funicone Analogs. *Tetrahedron* **2012**, 68 (22), 4107–4111.
- (199) Ali, M.; Welker, A.; York, C. A Facile and Selective Procedure for Oxidation of Hydroquinones Using Silica Gel Supported Catalytic Cerium(IV) Ammonium Nitrate. *Synthesis* **2015**, 47 (20), 3207–3211.
- (200) Ooi, H. C.; Suschitzky, H. Practicable Syntheses of 2-Hydroxymethyl-Substituted Benzimidazoles and 2-Formylbenzimidazole. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1982**, 2871–2875.

Annexe 1 : PARTIE EXPERIMENTALE

Considérations générales

La nomenclature des composés synthétisés est donnée selon les conventions internationales de l'IUPAC. Toutefois, une numérotation arbitraire (sans rapport avec la numérotation officielle) a été utilisée sur la représentation des molécules afin de faciliter l'interprétation des spectres RMN.

Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

L'avancement de la réaction et la pureté des composés ont été contrôlés par CCM sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice (Kieselgel 60 F₂₅₄, MERCK). Après élution dans le solvant ou mélange de solvants adéquats, les plaques sont révélées par fluorescence à l'UV ($\lambda = 254$ nm) ou par une solution de KMnO₄ suivi d'un chauffage.

Chromatographie sur colonne

Les bruts réactionnels ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice (Kieselgel SI60, 40-63) ou sur Chromato-flash REVELERIS X2.

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER AC300 (300 MHz pour le ¹H et 75 MHz pour le ¹³C) et BRUKER AC400 (400 MHz pour le ¹H et 100 MHz pour le ¹³C) à température ambiante dans des solvants appropriés. Les spectres ont été référencés au solvant dans lequel ils ont été faits (RMN-¹H : CDCl₃ = 7.26 ppm ; CD₃OD = 3.31 ppm ; DMSO-*d*₆ = 2.50 ppm et RMN-¹³C : CDCl₃ = 77.16 ppm ; CD₃OD = 49.0 ppm ; DMSO-*d*₆ = 39.5 ppm). Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence et les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) tandis que les constantes de couplages (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).

La multiplicité des signaux est représentée avec les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (massif), dd (doublet de doublet).

Spectroscopie de Masse (SM)

La spectroscopie de masse basse résolution a été réalisée sur un appareil DSQII de ThermoScientific avec un analyseur quadripolaire Gilbert Nourisson. Les spectres de masse sont obtenus par Ionisation Electronique (IE, électrons accélérés à 70 eV) ou par Ionisation Chimique (IC, gaz réactant : ammoniac).

La spectroscopie de masse haute résolution (HRMS) a été effectuée par Julie Hémez et Laurence Arzel sur trois appareils différents :

- Electrospray 1 : les mesures sont réalisées sur un spectromètre de masse LTQ-Orbitrap de ThermoScientific en mode d'ionisation électrospray positif (Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation de Nantes Atlantique)
- Electrospray 2 : les mesures sont réalisées sur un spectromètre de masse LC-Q-Tof (Synapt-G2 HDMS de Waters) en mode d'ionisation électrospray positif ou négatif (IRS-UN à Nantes).
- Electrospray 3 : les mesures sont réalisées sur un spectromètre de masse LC-Q-Tof (Xevo G2-XS QToF de Waters) en mode d'ionisation électrospray positif ou négatif (CEISAM à Nantes).

Infra-Rouge (IR)

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Tensor 27 avec logiciel OPUS 7.5. Les mesures ont été faites en Réflexion Totale Atténuée (ATR) avec le module Specac Quest Diamant et été réalisées sur 32 scans entre 4000 et 400 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} . Les valeurs des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont exprimées en cm^{-1} .

Point de fusion

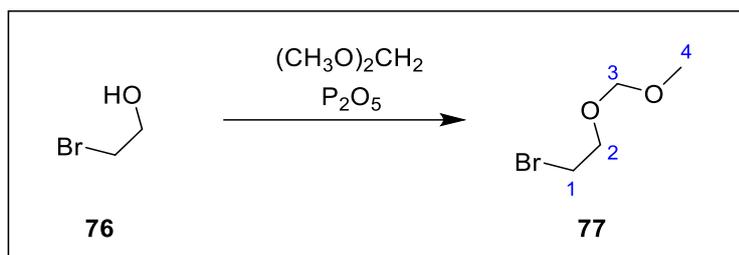
Les points de fusion des composés solides ont été déterminés au moyen d'un banc Köfler et d'un appareil de tottoli (Stuart Scientific 7SMP3) et ne sont pas corrigés.

Conditions expérimentales

Les solvants ont été achetés chez VWR, Fluka et Acros et ont été distillés avant utilisation. Le THF a été fraîchement distillé sur sodium et benzophénone. Le triéthylamine et le toluène ont été distillés sur hydrure de calcium. L'éther diéthylique, le dichlorométhane utilisés pour les réactions ont été séchés en utilisant le SPS (solvent purification system) et le méthanol sur sodium. Le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole, utilisés pour les purifications sur colonne, ont été distillés sur un évaporateur rotatif Buchi R-220-SE.

Les réactifs ont été achetés chez Aldrich, Acros et Alfa Aesar et utilisés tels quels fournis.

La plupart des réactions ont été menées sous atmosphère inerte d'argon.

2-Bromoethyl methoxymethyl ether (77)

$M = 169.02 \text{ g/mol}$

Orange liquid

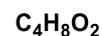
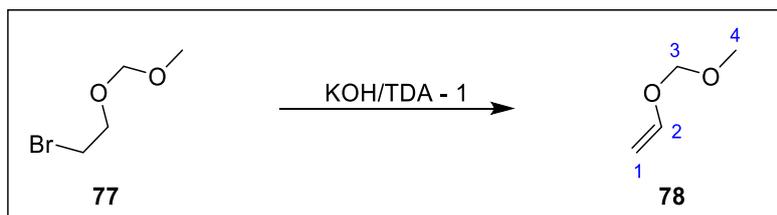
To a mixture of 2-bromoethanol **76** (1 eq, 140.84 mmol, 10 mL) and dimethoxymethane (5.6 eq, 794.37 mmol, 70 mL) cooled at 0 °C under argon atmosphere, was added phosphorus pentoxide (0.5 eq, 70.42 mmol, 10 g) in one portion. After 10 min at this temperature, the reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h. The mixture was poured in a separating funnel, diluted with water (30 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The organic layers were washed with water (20 mL) and an aqueous saturated solution of Na₂CO₃, dried over MgSO₄ and concentrated to give **77** (18.8 g, 79%) as an orange liquid. NMR datas are in full agreement with literature.⁷³

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

4.67 (s, 2H, H₃), 3.86 (t, $J_{2-1} = 6.1$ Hz, 2H, H₂), 3.50 (t, $J_{1-2} = 6.1$ Hz, 2H, H₁), 3.39 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

96.6 (CH₂, C₃), 67.9 (CH₂, C₂), 55.6 (CH₃, C₄), 30.9 (CH₂, C₁).

Methoxymethyl vinyl ether (78)

$M = 88.11 \text{ g/mol}$

Colorless liquid

A two-necked flask with a condenser connected to cooled trap and CaCl₂ drying tube. The flask was charged with 2-bromoethyl methoxymethyl ether **77** (1 eq, 111.23 mmol, 18.8 g), KOH (2.3 eq, 261.39 mmol, 14.7 g) and tris(dioxa-3,6-heptyl)amine or tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine (TDA-1) (0.05 eq, 5.56 mmol, 1.8 mL). The mixture was heated to 140 °C under stirring for 27 h. The CaCl₂ tube was replaced with an additional cold trap, reaction mixture was cooled to 110 °C and a vacuum was applied (75-100 mbar) for 2 h. The

product **78** was collected pure in the first trap as a colorless liquid (6.5 g, 66%). NMR datas are in full agreement with literature.⁷³

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

6.40 (dd, $J_{2-1trans} = 14.1$ Hz, $J_{2-1cis} = 6.5$ Hz, 1H, H₂), 4.85 (s, 2H, H₃), 4.49 (dd, $J_{1-2trans} = 14.1$ Hz, $J_{1a-1b} = 1.6$ Hz, 1H, H_{1a}), 4.15 (d d, $J_{1-2cis} = 6.5$ Hz, $J_{1a-1b} = 1.6$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.41 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

149.6 (CH, C₂), 95.4 (CH₂, C₃), 91.1 (CH₂, C₁), 56.03 (CH₃, C₄).

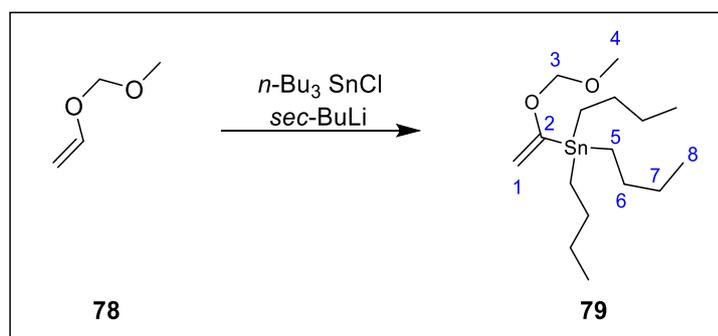
MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)]: 88 (28), 73 (38), 57 (65), 43 (100).

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2930.9 (=C-H), 1639.2 (C=C), 1155.0 (C-O-C), 922.6 (C-O-C).

Tributyl(1-(methoxymethoxy)vinyl)stannane (79)



C₁₆H₃₄O₂Sn

M = 377.15 g/mol

Colorless liquid

To a solution of methoxymethyl vinyl ether **78** (1 eq, 22.70 mmol, 2 g) in dry THF (100 mL) cooled at -78 °C under argon atmosphere, was added *sec*-butyllithium (1 eq, 22.70 mmol, 1.4 M in cyclohexane, 16.2 mL) dropwise over 30 min. The yellow mixture thus obtained was allowed to warm to -30 °C over 30 min and stirred for 1 h. The reaction mixture was cooled down to -78 °C and a solution of *n*-tributyltin chloride (0.6 eq, 13.62 mmol, 3.78 mL) in dry THF (60 mL) was added dropwise through a cannula. The mixture was allowed to warm to room temperature over 15 min and stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched by an aqueous saturated solution of NH₄Cl (50 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The recombined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated

under reduced pressure. The crude product was purified by a Kugelrohr apparatus (150 °C à 0.5 mbar) to afford **79** (5.4 g, 81%) as a colorless liquid.

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

4.95 (d, $J_{trans-cis} = 1.6$ Hz, 1H, H_{1trans}), 4.91 (s, 2H, H₃), 4.22 (d, $J_{cis-trans} = 1.6$ Hz, 1H, H_{1cis}), 3.38 (s, 3H, H₄), 1.64-1.50 (m, 6H, H₆), 1.39-1.27 (m, 6H, H₇), 0.98-0.87 (m, 15H, H₅ and H₈).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

170.1 (C_q, C₂), 100.7 (CH₂, C₃), 93.7 (CH₂, C₁), 55.9 (CH₃, C₄), 29.1 (3 CH₂, C₆), 27.4 (3 CH₂, C₇), 13.8 (3 CH₂, C₅), 10.1 (3 CH₃, C₈).

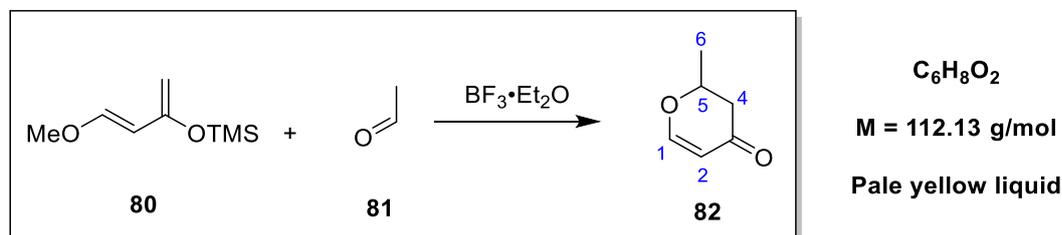
¹¹⁹Sn NMR: (112 MHz, CDCl₃, δ ppm)

-53.92 (s, Sn).

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2956.0 (=C-H), 1581.6 (C=C), 1460.2 (CH₂), 1144.2 (C-O-C).

2-Methyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one (82**)**



To a solution of Danishefsky's diene **80** (1 eq, 21.57 mmol, 4.2 mL) in Et₂O (50 mL) at – 70 °C under argon atmosphere, was added acetaldehyde **81** (1.1 eq, 23.73 mmol, 1.3 mL). After 15 min stirring, BF₃·Et₂O (1.15 eq, 24.81 mmol, 3.1 mL) was added in one portion and the resulting mixture was stirred for 1 h at – 70 °C. The mixture was brought to room temperature and quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by distillation with a Kugelrohr apparatus (40 – 53 °C, 2.0 mbar) to afford **82** (2.08 g, 90%) as a pale yellow liquid. NMR datas are in full agreement with literature.⁷⁴

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

7.34 (d, $J_{1-2} = 6.3$ Hz, 1H, H₁), 5.40 (dd, Y part of ABXY system, $J_{Y-1} = 6.3$ Hz, $J_{Y-B} = 0.9$ Hz, 1H, H₂), 4.49-4.61 (m, X part of ABXY system, 1H, H₅), 2.56 and 2.08 (m, AB part of ABXY system, $J_{A-B} = 16.8$ Hz, $J_{A-X} = 12.0$ Hz, $J_{A-Y} = 0.0$ Hz, $J_{B-X} = 12.0$ Hz, $J_{B-Y} = 0.9$ Hz, 2H, H₄), 1.45 (d, $J_{6-5} = 6.3$ Hz, 3H, H₆)

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

192.7 (Cq, C₃), 163.4 (CH, C₁), 106.9 (CH, C₂), 76.0 (CH, C₅), 43.5 (CH₂, C₄), 20.4 (CH₃, C₆).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)]: 113 (12), 86 (40), 71 (93), 69 (34).

[CI, NH₃, m/z] : 113 [M + H]⁺, 130 [M + NH₄]⁺.

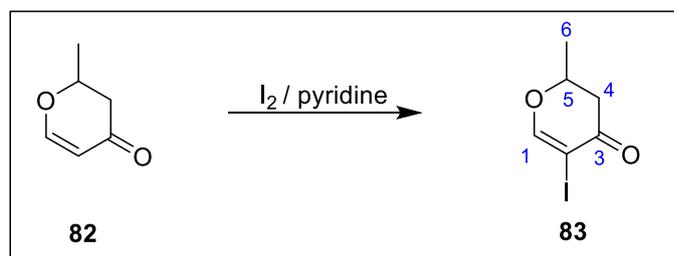
HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₆H₉O₂ [M + H]⁺ : 113.0603, found : 113.0605.

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2980.8 (=C-H, CH₂), 1660.9 (C=O), 1588.5 (C=C), 1405.4 (=C-H, CH₂), 1260.9 (C-O-C).

5-Iodo-2-methyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one (83)



C₆H₇IO₂
M = 238.02 g/mol
Yellow solid
mp = 54 °C

To a solution of iodine (2.25 eq, 40.13 mmol, 10.2 g) in anhydrous DCM (44 mL) at 0 °C under argon atmosphere, was added anhydrous pyridine (5 eq, 89.18 mmol, 7.2 mL). After 10 min stirring, a solution of **82** (1 eq, 17.84 mmol, 2 g) in anhydrous DCM (44 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Afterwards, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for additional 2.5 h. The mixture was quenched successively by an aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ (120 mL) and an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (200 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:1) to give **83** as a yellow solid (3.4 g, 80%).

¹H NMR : (400 MHz, CD₃OD, δ ppm)

7.96 (s, 1H, H₁), 4.77-4.69 (m, X part of ABX system, 1H, H₅), 2.78 and 2.70 (m, AB part of ABX system, $J_{A-B} = 16.8$ Hz, $J_{A-X} = 12.8$ Hz, $J_{B-X} = 4.0$ Hz, 2H, H₄), 1.47 (d, $J_{6-2} = 6.4$ Hz, 3H, H₆)

¹³C NMR : (100 MHz, CD₃OD, δ ppm)

189.0 (Cq, C₃), 168.7 (CH, C₁), 78.4 (CH, C₅), 76.1 (Cq, C₂), 43.5 (CH₂, C₄), 20.1 (CH₃, C₆)

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)]: 238 (100), 223 (21), 196 (77).

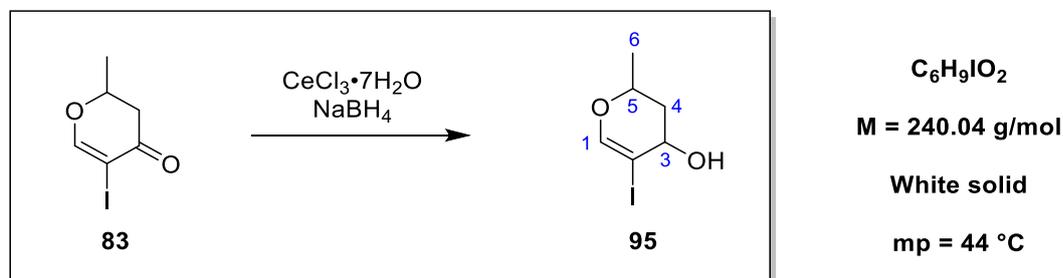
[CI, NH₃, m/z] : 239 [M + H]⁺, 256 [M + NH₄]⁺

HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₆H₈O₂I [M + H]⁺ : 238.9569, found : 238.9572

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2989.3 (=C-H), 1665.9 (C=O), 1557.3 (C=C), 1254.6 (C-O-C), 547.3 (C-I).

5-Iodo-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-4-ol (95)

To a solution of **83** (1 eq, 8.40 mmol, 2 g) in 200 mL of THF/MeOH (1:1) was added CeCl₃·7H₂O (1.1 eq, 9.24 mmol, 3.4 g). After complete dissolution of cerium salts, the solution was cooled to -78 °C and NaBH₄ (2.25 eq, 18.90 mmol, 715 mg) was added in one portion. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min, then the temperature was warmed to -30 °C over 1 h. The resulting mixture was evaporated under reduced pressure and residue was dissolved in DCM (50 mL), filtered over a pad of celite and washed with DCM (50 mL). After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95:5) to yield alcohol **95** (802 mg, 80%) as a white solid.

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

6.68 (s, 1H, H₁), 4.31-4.18 (m, X and Y part of ABXY system, 2H, H₃ and H₅),
 2.35 and 1.85 (m, AB part of ABXY system, J_{A-B} = 13.5 Hz, J_{A-X} = 11.2 Hz, J_{A-Y} = 8.9 Hz, J_{B-X}
 = 6.7 Hz, J_{B-Y} = 2.0 Hz, 2H, H₄), 1.95 (br, 1H, OH), 1.31 (d, J_{6-5} = 6.3 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

149.3 (CH, C₁), 78.8 (Cq, C₂), 72.2 (CH, C₅), 66.8 (CH, C₃), 39.6 (CH₂, C₄), 20.7 (CH₃, C₆).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)] : 240 (42), 113 (50), 69 (38)

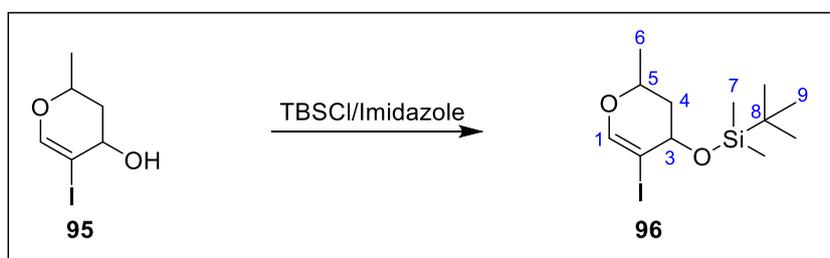
[CI, NH₃, m/z] : 240 [M]⁺, 241 [M + H]⁺

HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₆H₈O₂I [M]⁺ : 239.9647, found : 239.9646

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3274.8 (OH), 2971.7 (=C-H), 1617.9 (C=O), 1485.3 (CH₂), 1165.4 (C-O-C), 618.6 (C-I).

***tert*-Butyl(5-iodo-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)oxydimethylsilane (**96**)**

C₁₂H₂₃IO₂Si
M = 354.30 g/mol
Colorless liquid

To a solution of alcohol **95** (1 eq, 0.42 mmol, 100 mg) in dry DMF (1.2 mL) was added imidazole (3 eq, 1.25 mmol, 85.1 mg) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (2.2 eq, 0.92 mmol, 138.1 mg). The mixture was stirred under argon atmosphere at room temperature overnight. The reaction mixture was then diluted with AcOEt (5 mL), washed with brine (3 x 5 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (elution: PE/ DCM 9:1) to yield **96** (121 mg, 82 %) as a colorless liquid.

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

6.67 (s, 1H, H₁), 4.29 (ddd, Y part of ABXY system, J_{Y-A} = 8.5 Hz, J_{Y-B} = 6.4 Hz, J_{Y-X} = 1.2 Hz, 1H, H₃), 4.25-4.26 (m, X part of ABXY system, 1H, H₅), 2.19 and 1.87 (m, AB part of ABXY

system, $J_{A-B} = 13.4$ Hz, $J_{A-X} = 10.8$ Hz, $J_{A-Y} = 8.5$ Hz, $J_{B-X} = 2.2$ Hz, $J_{B-Y} = 6.4$ Hz, 2H, H₄), 1.30 (d, $J_{6-5} = 6.4$ Hz, 3H, H₆), 0.93 (s, 9H, H₉), 0.20 (s, 3H, H_{7a}), 0.11 (s, 3H, H_{7b}).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

149.0 (CH, C₁), 78.8 (Cq, C₂), 71.8 (CH, C₅), 67.4 (CH, C₃), 40.8 (CH₂, C₄), 26.0 (3CH₃, C₉), 20.7 (CH, C₆), 8.3 (Cq, C₈), -4.1 (CH₃, C_{7a}), -4.2 (CH₃, C_{7b}).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)] : 297 (53), 255 (100), 185 (20)

[CI, NH₃, m/z] : 355 [M + H]⁺

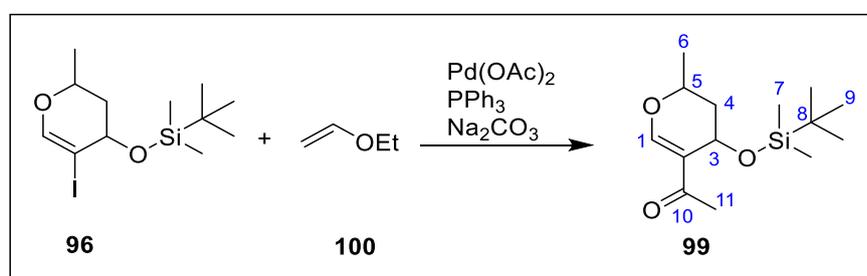
HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₂H₂₃O₂ISiNa [M + Na]⁺ : 377.0410, found : 377.0425

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2929.7 (=C-H), 2856.1 (-C-H), 1620.6 (C=C), 1466.6 (CH₂), 1395.8 (C-O-C), 1253.0 (Si-CH₃), 1093.5 (Si-O), 773.7 (C-I).

1-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-yl)ethan-1-one (99)



C₁₄H₂₆O₃Si
M = 270.44 g/mol
Yellow liquid

A solution of **96** (1 eq, 0.282 mmol, 100 mg) in dry DMF (1.4 mL) was degassed under a stream of argon for 15 min. Palladium acetate (0.5 eq, 0.141 mmol, 317 mg), triphenylphosphine (1 eq, 0.282 mmol, 74 mg), sodium carbonate (2 eq, 0.564 mmol, 60 mg) and ethylvinyl ether **100** (3 eq, 0.847 mmol, 81 μL) were added then the reaction mixture was heated at 60 °C overnight. After cooling at room temperature, water (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The recombined organic layers was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (elution : PE/AcOEt 95 :5) to give **99** (56 mg, 73%) as a yellow liquid.

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm)

7.46 (s, 1H, H₁), 4.75-4.72 (m, Y part of ABXY system, 1H, H₃), 4.46-4.39 (m, X part of ABXY system, 1H, H₅), 1.97 and 1.83 (m, AB part of ABXY system, $J_{A-B} = 14.3$ Hz, $J_{A-X} = J_{A-Y} = 4.8$ Hz, $J_{B-X} = J_{B-Y} = 4.4$ Hz, 2H, H₄), 1.44 (d, $J_{6-5} = 6.8$ Hz, 3H, H₆), 0.84 (s, 9H, H₉), 0.15 (s, 3H, H_{7a}), 0.08 (s, 3H, H_{7b}).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

195.6 (Cq, C₁₀), 156.7 (CH, C₁), 119.9 (Cq, C₂), 72.2 (CH, C₅), 58.9 (CH, C₃), 36.2 (CH₂, C₄), 26.0 (3CH₃, C₉), 25.4, (CH₃, C₁₁), 20.3 (CH₃, C₆), 18.2 (Cq, C₈), -4.6 (CH₃, C_{7a}), -4.8 (CH₃, C_{7b}).

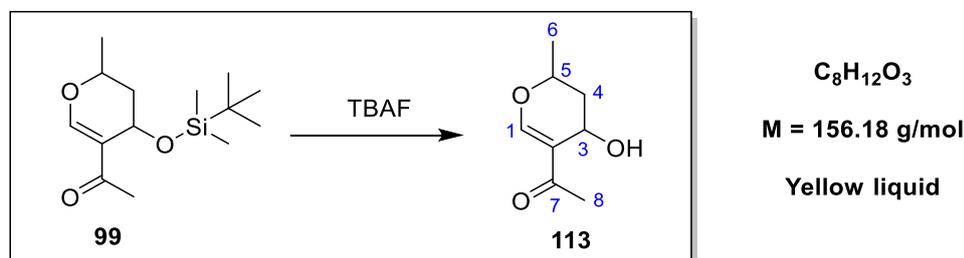
HRMS : (ES+)

Calculated for C₁₄H₂₆O₃SiNa [M + Na]⁺ : 293.1549, found : 293.1553

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2929.5 (=C-H), 1659.5 (C=O), 1395.8 (C-O-C), 1248.4 (Si-CH₃), 873.8 (C-I).

1-(4-Hydroxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-yl)ethan-1-one (113)



To a solution of **99** (1 eq, 0.917 mmol, 248 mg) in THF (5 mL) at 0 °C was added dropwise TBAF (0.5 eq, 1.834 mmol, 1 M in THF, 0.5 mL) and the mixture was stirred at this temperature for 10 min then at room temperature overnight. 5 mL of water was added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The recombined organic layers was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (elution: PE/AcOEt 9:1 and 8:2) to yield **113** (104 mg, 73%) as a yellow liquid.

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

7.53 (s, 1H, H₁), 4.73 (dd, Y part of ABXY system, $J_{Y-A} = 9.4$ Hz, $J_{Y-B} = 6.7$ Hz, 1H, H₃), 4.49-4.48 (s, 1H, OH), 4.23-4.12 (m, X part of ABXY system, 1H, H₅), 2.23 (s, 3H, H₈), 2.22 and

1.70 (m, AB part of ABXY system, $J_{A-B} = 13.6$ Hz, $J_{A-X} = 11.1$ Hz, $J_{A-Y} = 9.4$ Hz, $J_{B-X} = 2.2$ Hz, $J_{B-Y} = 6.7$ Hz, 2H, H₄), 1.41 (d, $J_{6-5} = 6.4$ Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

199.2 (Cq, C₇), 159.0 (CH, C₁), 120.0 (Cq, C₂), 73.8 (CH, C₅), 62.0 (CH, C₃), 36.7 (CH₂, C₄), 25.0 (CH₃, C₈), 20.7 (CH₃, C₆).

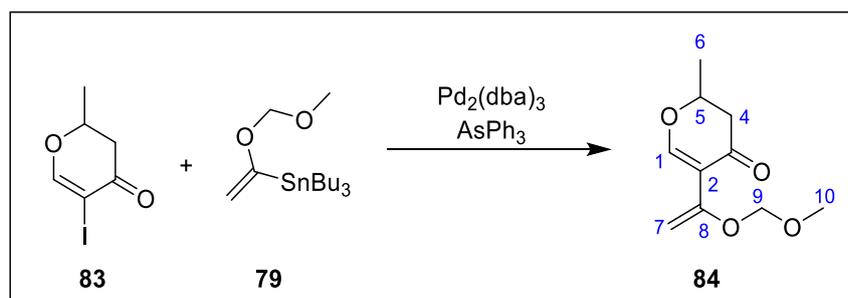
HRMS : (ES+)

Calculated for C₈H₁₂O₃Na [M + Na]⁺ : 179.0684, found : 179.0687

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3465.8 (OH), 2978.4 (=C-H), 1602.9 (C=O), 1294.9 (C-O-C).

5-[1-(Methoxymethoxy)vinyl]-2-methyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one (84)



C₁₀H₁₄O₄
M = 198.22 g/mol
Yellow liquid

To a solution of vinyl iodide **83** (1 eq, 0.21 mmol, 50 mg) in 5 mL of THF/DMSO (1 : 1) under argon atmosphere, were added Pd₂(dba)₃ (0.1 eq, 0.021 mmol, 19.2 mg), AsPh₃ (0.8 eq, 0.168 mmol, 51.4 mg) and vinyl stannane **79** (2 eq, 0.42 mmol, 158.4 mg). The mixture was stirred at 40 °C overnight, quenched at 25 °C by an aqueous saturated solution of NaF and stirred over 1 h. After filtration on a pad of celite, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The recombined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel + 10% K₂CO₃ + 1% Et₃N), elution (PE/AcOEt 98 : 2) to yield compound **84** (30 mg, 72 %) as a yellow liquid.

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

7.80 (s, 1H, H₁), 5.06 (d, $J_{7a-7b} = 2.0$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.02 (s, 2H, H₉), 4.61-4.53 (m, X part of ABX system, 1H, H₅), 4.50 (d, $J_{7b-7a} = 2.0$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.44 (s, 3H, H₁₀), 2.48 and 2.56 (m,

AB part of ABX system, $J_{A-B} = 15.0$ Hz, $J_{A-X} = 12.0$ Hz, $J_{B-X} = 6.0$ Hz, 2H, H₄), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

189.8 (Cq, C₃), 162.6 (CH, C₁), 151.1 (Cq, C₈), 114.4 (Cq, C₂), 93.9 (CH₂, C₉), 89.7 (CH₂, C₇), 76.1 (CH, C₅), 56.4 (CH₃, C₁₀), 44.0 (CH₂, C₄), 20.4 (CH₃, C₆).

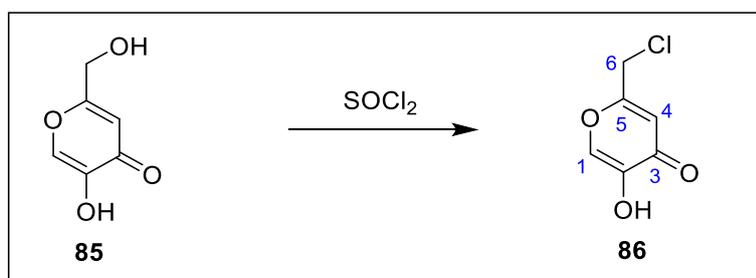
MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)]: 167 (22), 154 (44), 153 (64), 138 (100), 69 (90)

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2934.1 (=C-H), 1676.6 (C=O), 1382.0 (C-O-C).

2-(Chloromethyl)-5-hydroxy-4H-pyran-4-one (86)



C₆H₅ClO₃
M = 160.56 g/mol
Yellow solid

A solution of kojic acid **85** (1 eq, 7.04 mmol, 1 g) in thionyl chloride (17.7 eq, 124.55 mmol, 9 mL) was stirred at room temperature for 3 h. Then the excess of thionyl chloride was evaporated under reduced pressure to afford **86** (1.1 g, 97%) as a yellow solid. NMR datas are in full agreement with literature⁷⁶

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm)

7.87 (s, 1H, H₁), 6.56 (s, 1H, H₄), 4.34 (s, 2H, H₆).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

174.1 (Cq, C₅), 163.0 (Cq, C₃), 146.0 (Cq, C₂), 138.2 (CH, C₁), 112.1 (CH, C₄), 41.2 (CH₂, C₆).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)] : 162 (33), 161 (27), 160 (100), 159 (4), 125 (97)

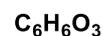
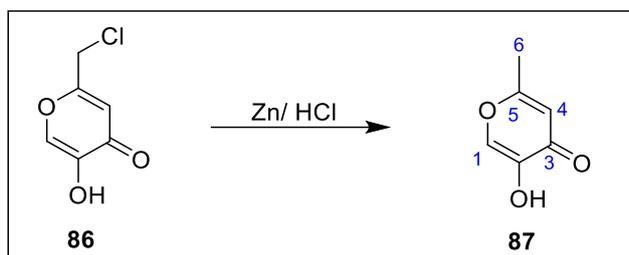
[CI, NH₃, m/z] : 161 [M + H]⁺, 178 [M + NH₄]⁺

HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₆H₆O₃³⁵Cl [M + H]⁺ : 161.0005, found : 161.0007

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3225.7 (O-H), 1650.2 (C=O), 1452.4 (=C-H), 1211.4 (C-O-C), 736.9 (C-Cl).

5-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-one (87)

M = 126.11 g/mol

Beige solid

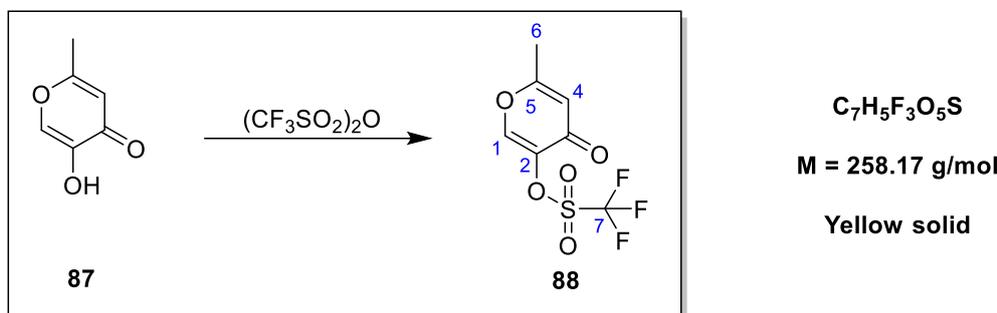
To a suspension of **86** (1 eq, 3.11 mmol, 500 mg) in distilled water (10 mL) heated at 50 °C, were added zinc dust (2 eq, 6.23 mmol, 407.2 mg) followed by the dropwise addition of HCl 37% (4.1 mL) over 1 h under vigorous stirring maintaining the temperature under 75 °C. Then the mixture was stirred at 70 °C for 3 h. The excess of zinc was removed by hot filtration and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL). The organics layers were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to afford **87** (268.5 mg, 68%) as a beige solid. NMR datas are in full agreement with literature.¹⁹⁸

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm)7.77 (s, 1H, H₁), 6.27 (d, $J_{4-6} = 0.8$ Hz, 1H, H₄), 2.30 (d, $J_{6-4} = 0.8$ Hz, 3H, H₆).**¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)**174.3 (C_q, C₃), 166.7 (C_q, C₅), 145.4 (C_q, C₂), 137.7 (CH, C₁), 111.3 (CH, C₄), 20.2 (CH₃, C₆).**MS :**

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)] : 127 (20), 126 (93), 125 (16), 69 (100)

[CI, NH₃, m/z] : 127 [M + H]⁺, 144 [M + NH₄]⁺**HRMS : (ES⁺)**Calculated for C₆H₇O₃ [M + H]⁺ : 127.0395, found : 127.0398**IR : (ATR, ν cm⁻¹)**

3198.7 (O-H), 1647.7 (C=O), 1580.8 (C=C), 1431.8 (=C-H), 1216.4 (C-O-C).

6-Methyl-4-oxo-4H-pyran-3-yl trifluoromethanesulfonate (88)

To a solution of **87** (1 eq, 3.96 mmol, 500 mg) in DCM (25 mL) under argon atmosphere at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added Et_3N (5 eq, 19.82 mmol, 2.7 mL) and stirred for 15 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (2 eq, 7.93 mmol, 1.3 mL) was added and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. The reaction mixture was warmed to room temperature and diluted with water (200 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The recombined organic layers were washed with water (3 x 50 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography silica gel (elution : DCM) to afford **88** (806 mg, 81%) as a yellow solid. NMR datas are in full agreement with literature.¹⁹⁸

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm)

8.01 (s, 1H, H₁), 6.33 (d, $J_{4-6} = 0.8\text{ Hz}$, 1H, H₄), 2.33 (d, $J_{6-4} = 0.8\text{ Hz}$, 3H, H₆).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

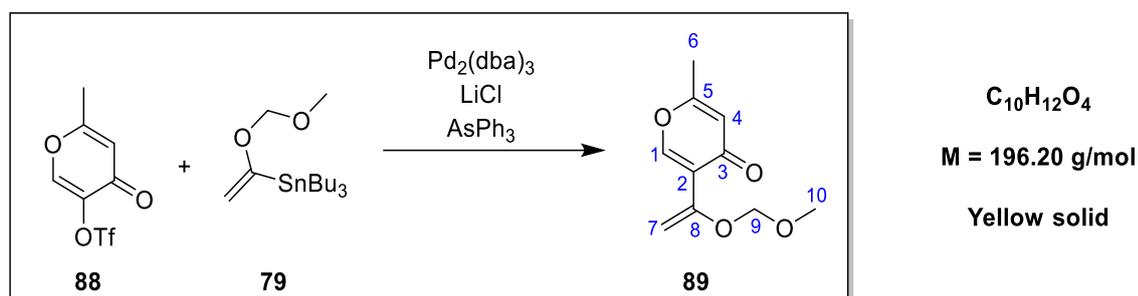
170.9 (Cq, C₃), 167.0 (Cq, C₅), 149.3 (CH, C₁), 141.0 (Cq, C₂), 118.7 (Cq, q, $J = 320.8\text{ Hz}$, C₇), 115.9 (CH, C₄), 19.7 (CH₃, C₆).

HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₇H₆O₅SF₃ [M + H]⁺ : 259.9888, found : 259.9886

IR : (ATR, $\nu\text{ cm}^{-1}$)

3058.1 (=C-H), 1659.1 (C=O), 1414.2 (C=C), 1106.0 (-SO₂-), 850.4 (C-F).

5-(1-(Methoxymethoxy)vinyl)-2-methyl-4H-pyran-4-one (89)

To a solution of **88** (1 eq, 1.937 mmol, 500 mg) in 50 mL of THF/DMSO (1:1) under argon atmosphere, were added $Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq, 0.194 mmol, 177 mg), LiCl (1 eq, 1.937 mmol, 82 mg), $AsPh_3$ (0.8 eq, 1.549 mmol, 474 mg) and vinyl stannane **79** (2 eq, 3.873 mmol, 1.5 g). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 15 min, quenched at 25 °C by an aqueous saturated solution of NaF and stirred over 1 h. After filtration on a pad of celite, the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel + 10% K_2CO_3 + 1% Et_3N), elution (DCM/AcOEt 95 : 5) to yield compound **89** (319.2 mg, 84%) as a yellow solid.

 1H NMR : (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm)

8.14 (s, 1H, H_1), 6.17 (s, 1H, H_4), 5.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.08 (s, 2H, H_9), 4.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.45 (s, 3H, H_{10}), 2.26 (s, 3H, H_6).

 ^{13}C NMR : (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm)

176.9 (Cq, C_3), 164.4 (Cq, C_5), 153.9 (CH, C_1), 149.6 (Cq, C_8), 122.4 (Cq, C_2), 115.6 (CH, C_4), 94.1 (CH_2 , C_9), 93.4 (CH_2 , C_7), 56.4 (CH_3 , C_{10}), 19.5 (CH_3 , C_6).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. int)] : 196 (4), 152 (8), 151 (100)

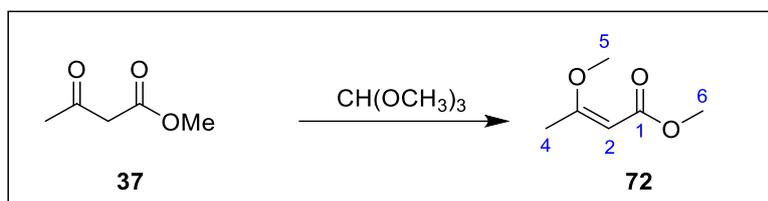
[CI, NH_3 , m/z] : 197 [M + H]⁺

HRMS : (ES⁺)

Calculated for $C_{10}H_{12}O_4Na$ [M + Na]⁺ : 219.0633, found : 219.0627

IR : (ATR, ν cm^{-1})

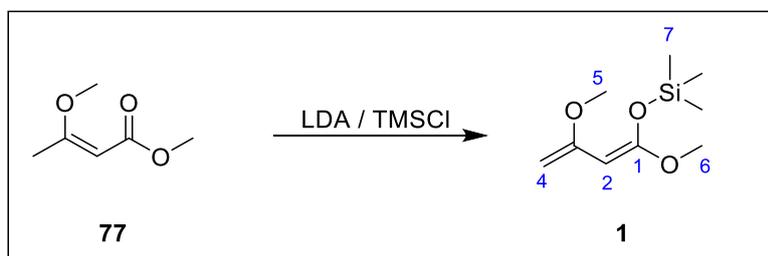
3055.0 (=C-H), 2948.4 (CH_3), 1653.6 (C=O), 1617.7 (C=C), 1383.5 (C-O-C).

Methyl-3-methoxybut-2-enoate (72)**M = 130.14 g/mol****Colorless liquid**

A mixture of methyl acetoacetate **37** (1 eq, 220.46 mmol, 25.6 g), trimethyl orthoformate (1 eq, 220.46 mmol, 24.1 mL) and APTS (0.01 eq, 2.47 mmol, 469.67 mg) in dry methanol (60 mL), was heated at 55 °C for 5 h. After cooling down to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with CCl_4 (50 mL), concentrated and the crude product was distilled (90 °C, 70 mbar) to afford **72** (25.7 g, 90%) as a colorless liquid. NMR datas are in full agreement with literature.⁶⁴

¹H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm)5.02 (s, 1H, H₂), 3.67 (s, 3H, H₆), 3.62 (s, 3H, H₅), 2.28 (s, 3H, H₄)**¹³C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm)**173.4 (Cq, C₃), 168.4 (Cq, C₁), 90.6 (CH, C₂), 55.5 (CH₃, C₅), 50.8 (CH₃, C₆), 19.0 (CH₃, C₄).**IR : (ATR, ν cm^{-1})**

2949.5 (=C-H), 1710.5 (C=O), 1621.7 C=C), 1276.4 (C-O-C).

(1,3-Dimethoxybuta-1,3-dien-1-yloxy)trimethylsilane (1)**M = 202.33 g/mol****Yellow liquid**

To a solution of DIPA (1.3 eq, 50.33 mmol, 7.1 mL) in THF (40 mL) cooled at 0 °C, was added dropwise *n*-BuLi (1.25 eq, 2.5 M in Hexane, 19.2 mL) over 30 min. Then the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was cooled at -78 °C, methyl 3-methoxybut-2-enoate **72** (1 eq, 38.42 mmol, 5 g) was added dropwise over 30 min and stirred

at this temperature for 1 h. A solution of TMSCl (1.2 eq, 46.49 mmol, 5.9 mL) in THF (10 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 min then allowed at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated, the residue diluted with pentane (50 mL), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was distilled ($62\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 mbar) to afford **1** (6.02 g, 78%) as a yellow liquid. ^1H NMR datas are in full agreement with literature.⁶⁴

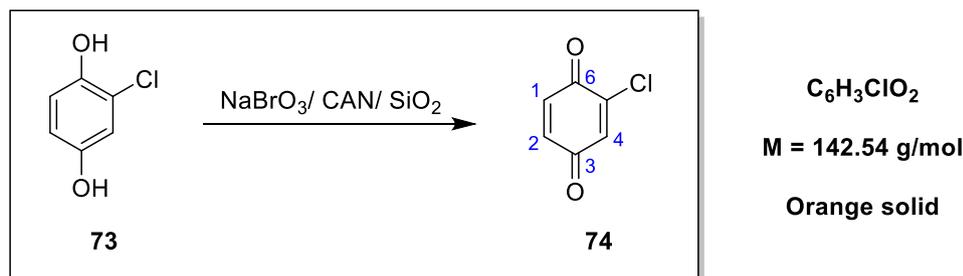
^1H NMR : (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

4.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_2), 4.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.98 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{4b}), 3.57 (s, 3H, H_5), 3.56 (s, 3H, H_6), 0.25 (s, 9H, H_7).

IR : (ATR, ν cm^{-1})

2954.3 (=C-H), 1656.1 (C=C), 1256.2 (Si- CH_3), 1198.7 (C-O).

2-Chlorocyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (74)



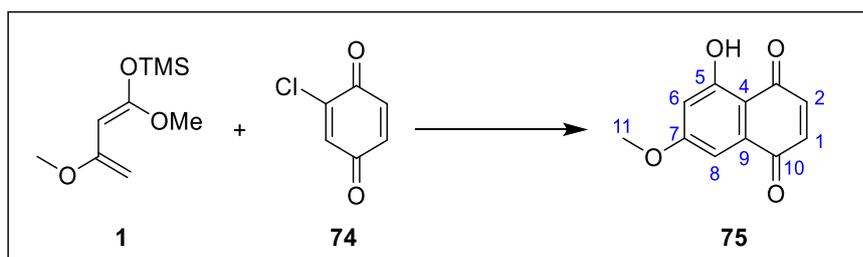
A solution of CAN (0.1 eq, 0.692 mmol, 380 mg) and NaBrO_3 (2.6 eq, 17.882 mmol, 2.7 g) in H_2O (10 mL), was added dropwise to vigorously stirred anhydrous silica gel (22.7 g). After complete addition of the aqueous solution, stirring was continued until a free-flowing powder was obtained. DCM (110 mL) was then added and a solution of 2-chlorohydroquinone **73** (1 eq, 6.917 mmol, 1 g) in DCM (20 mL) was added slowly and the mixture was heated under reflux for 2 h. The reaction mixture was filtered, washed with additional DCM (50 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/ DCM 9 :1) to give **74** (893 mg, 91%) as a yellow solid. NMR datas are in full agreement with literature.¹⁹⁹

^1H NMR : (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

7.02 (d, $J_{4-2} = 2.4$ Hz, 1H, H_4), 6.92 (d, $J_{1-2} = 10.1$ Hz, H_1), 6.81 (dd, $J_{2-4} = 2.4$ Hz, $J_{2-1} = 10.1$ Hz, 1H, H_2).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)185.1 (C_q, C₆), 179.4 (C_q, C₃), 144.3 (C_q, C₅), 136.9 (CH, C₂), 136.2 (CH, C₁), 133.9 (CH, C₄).**MS :****[EI, 70 eV, m/z (rel. int)] :** 144 (100), 142 (60), 116 (34), 114 (54), 53 (62)**[CI, NH₃, m/z] :** 142 [M]⁺**IR : (ATR, ν cm⁻¹)**

3050.8 (=C-H), 1651.4 (C=O), 1584.7 (C=C), 995.4 (C-Cl).

5-Hydroxy-7-methoxynaphthalene-1,4-dione (75)**C₁₁H₈O₄****M = 204.18 g/mol****Orange solid**

To a solution of 2-chlorobenzoquinone **74** (1 eq, 3.51 mmol, 500 mg) in dry toluene (20 mL), were added dichloromaleic anhydride (0.2 eq, 0.60 mmol, 99.6 mg) and brassard's diene **1** (2 eq, 7.01 mmol, 1.4 g). The solution was heated at 100 °C under argon atmosphere. After 1 h, the solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was dissolved in 20 mL of DCM and a large excess of silica gel previously deactivated with an aqueous solution of 4% KH₂PO₄,⁴⁶ and the mixture was stirred at room temperature for 24 h.

The reaction mixture was then filtered, concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography to afford **75** (400 mg, 56%) as an orange solid.

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)12.15 (s, 1H, OH), 7.17 (d, *J*₈₋₆ = 2.5 Hz, 1H, H₈), 6.90 (d, *J*₁₋₂ = 1.2 Hz, 2H, H₁ and H₂), 6.67 (d, *J*₆₋₈ = 2.5 Hz, 1H, H₆), 3.91 (s, 3H, H₉).**¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)**

188.5 (Cq, C₃), 184.4 (Cq, C₁₀), 166.3 (Cq, C₇), 164.5 (Cq, C₅), 139.4 (CH, C₁), 139.0 (CH, C₂), 133.4 (Cq, C₉), 109.8 (Cq, C₄), 108.0 (CH, C₈), 106.4 (CH, C₆), 56.2 (CH₃, C₁₁).

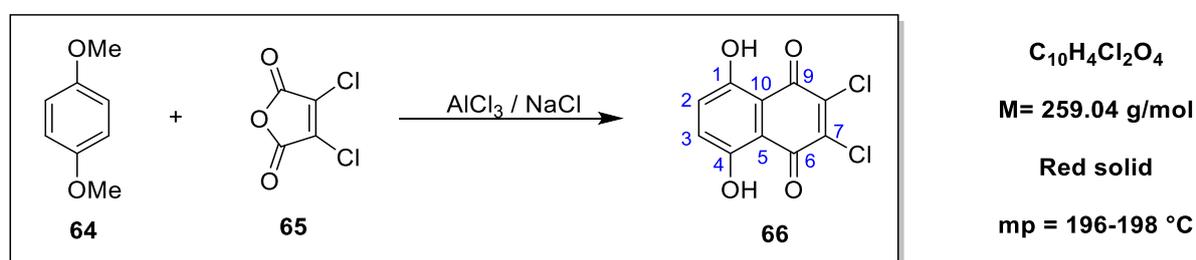
HRMS : (ES+)

Calculated for C₁₁H₉O₄ [M + H]⁺ 205.0501, found : 205.0497

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2922.2 (=C-H), 1789.0 (C=O), 1577.1 (C=C), 1390.0 (C-O-C).

2,3-Dichloro-5,8-dihydroxynaphthalene-1,4-dione (66)



To a molten mass of AlCl₃ (9 eq, 130.28 mmol, 17.4 g) and NaCl (4 eq, 57.90 mmol, 3.4 g) at 140-150 °C, was added in portions a mixture of *p*-dimethoxybenzene **64** (1 eq, 14.47 mmol, 2 g) and dichloromaleic anhydride **65** (2 eq, 28.95 mmol, 4.8 g). The temperature was then raised to 170-175 °C for 5 min and the dark red melt was allowed to cool, hydrolyzed with water (400 mL) and concentrated HCl (30 ml), and allowed to stand overnight. After filtration, the crude was recrystallized from petroleum ether to give **66** (2.92 g, 78%) as a red solid. ¹H NMR datas are in full agreement with literature.⁶⁸

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

12.34 (s, 2 H, 2-OH), 7.33 (s, 2 H, H₂ and H₃)

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

177.4 (2 Cq, C₆ and C₉), 161.3 (2 Cq, C₁ and C₄), 143.1 (2 Cq, C₇ and C₈), 131.3 (2 CH, C₂ and C₃), 110.6 (2 Cq, C₅ and C₁₀)

MS :

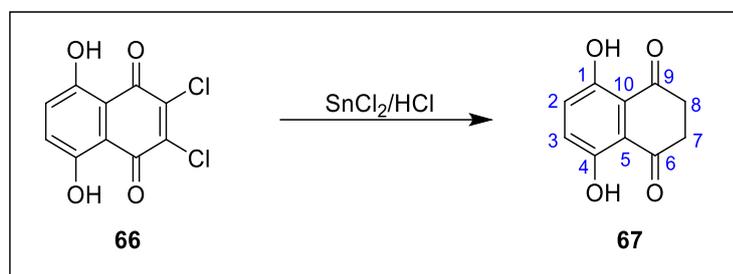
[EI, 70 eV, m/z (rel. int)] : 260 (66), 258 (100), 223 (92)

HRMS : (ES+)

Calculated for C₁₀H₄O₄³⁵Cl₂ [M]⁺ 257.9493, found 257.9487

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

1617.9 (C=O), 1563.6 (C=C), 745.2 (C-Cl).

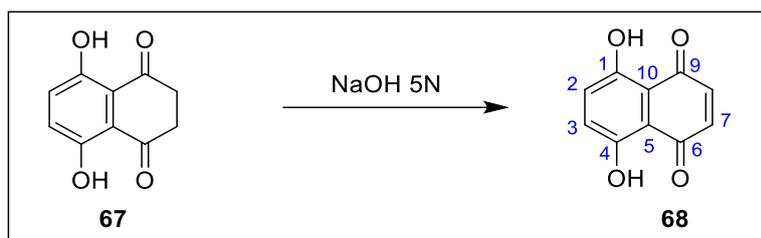
5,8-Dihydroxy-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione (67)**C₁₀H₈O₄****M = 192.17 g/mol****Green solid****mp = 148-150 °C**

A mixture of 2,3-dichloro-5,8-dihydroxynaphthalene-1,4-dione **66** (1 eq, 1.93 mmol, 500 mg), SnCl₂ (8.2 eq, 15.83 mmol, 3 g) and HCl 4N (125 mL) was refluxed for 30 min. The green solution was filtered directly, cooled and extracted with CHCl₃ (3 x 50 mL), washed with water (3 x 50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallized from ethanol to give **67** (236 mg, 70%) as a green solid.⁶⁹

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)11.96 (s, 2 H, 2-OH), 7.25 (s, 2 H, H₂ and H₃), 3.06 (s, 4 H, H₇ and H₈)**¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)**201.6 (2 Cq, C₆ and C₉), 155.3 (2 Cq, C₁ and C₄), 128.6 (2 CH, C₂ and C₃), 114.6 (2 Cq, C₅ and C₁₀), 36.3 (2 CH₂, C₇ and C₈).**MS :****[CI, NH₃, m/z] : 190 [M - 2H]⁺, 192 [M]⁺, 193 [M + H]⁺****HRMS : (ES⁺)**Calculated for C₁₀H₇O₄ [M - H]⁺ 191.0352, found 191.0344**IR : (ATR, ν cm⁻¹)**

1626.0 (C=O), 1586.7 (C=C), 1159.6 (C-O).

5,8-Dihydroxynaphthalene-1,4-dione (68)



M= 190.15 g/mol

Red solid

mp = 238-240 °C

100 mg of 5,8-dihydroxy-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione **67** (1 eq, 0.52 mmol) in NaOH 5N (50 mL) was heated for 15 min until a deep blue colour formed and acidified with HCl 6N. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 25 mL) The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated and purified by column chromatography silica gel (DCM) to give **68** (77 mg, 78%) as a red solid.⁶⁹

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

12.40 (s, 2 H, 2-OH), 7.13 (s, 4 H, H₂, H₃, H₇ and H₈)

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

173.0 (4 Cq, C₁, C₄, C₆ and C₉), 134.8 (4 CH, C₂, C₃, C₇ and C₈), 112.0 (2 Cq, C₅ and C₁₀)

MS :

[CI, NH₃, m/z] : 190 [M]⁺, 192 [M + 2H]⁺

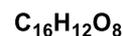
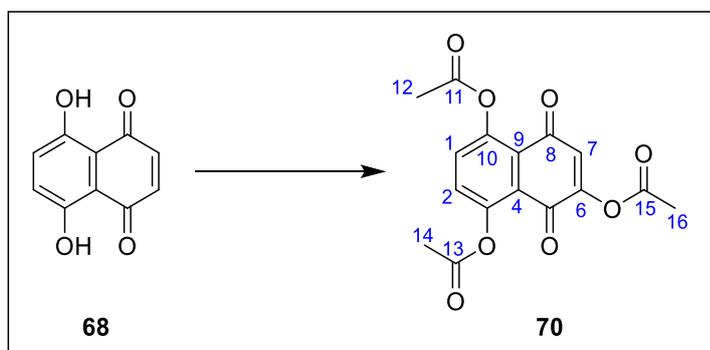
HRMS : (ES⁻)

Calculated for C₁₀H₆O₄ [M]⁺ 190.0266, found 190.0275

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

1604.5 (C=O), 1556.3 (C=C), 1195.2 (C-O-C).

5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalene-1,4,6-triyl triacetate (70)



M= 332.26 g/mol

Orange solid

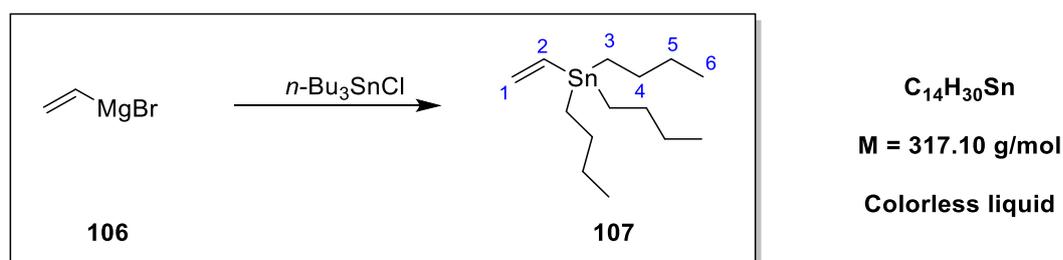
mp = 158-160 °C

To a suspension of naphthazarine **68** (1 eq, 2.38 mmol, 452 mg) in glacial acetic acid (7 mL), Pb(OAc)₄ (1.1 eq, 2.61 mmol, 1.1 g) was added in portions. The mixture was stirred at room temperature for 3 h (red colour had become brown). The precipitate formed was collected by filtration, washed with PE and added in portions in a stirred mixture of acetic anhydride (3 mL) and concentrated H₂SO₄ (0.1 mL). The resulting mixture was stirred for 2 h and poured on ice (10 g). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by chromatography using REVELERIS X2 (elution: PE/EtOAc 80:20) to give **70** (50 mg, 6%) as an orange solid.⁷⁰

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

7.40 (s, 2H, H₁ and H₂), 6.62 (s, 1H, H₇), 2.43 (s, 6H, H₁₂ and H₁₄), 2.35 (s, 3H, H₁₆).

Tributyl(vinyl)stannane (107)



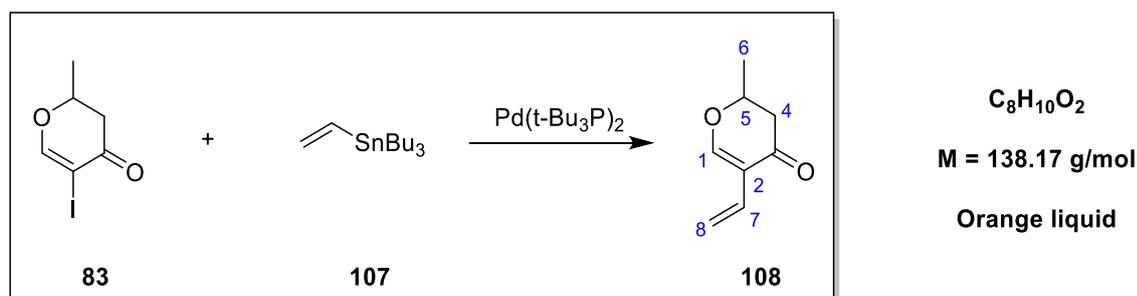
A mixture of vinyl magnesium bromide **106** (1 eq, 50 mL of a 1 M solution in THF) and *n*-tributyltin chloride (0.5 eq, 25 mmol, 6.8 mL) was refluxed overnight. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was quenched slowly by an aqueous saturated solution of NH₄Cl at 0 °C. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure and purified by distillation (115 °C, 2.5 mbar) to afford **107** as a colorless liquid (5.6 g, 71%). NMR datas are in full agreement with literature.⁸⁵

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

6.47 (dd, $J_{2\text{-}1\text{trans}} = 20.7$ Hz, $J_{2\text{-}1\text{cis}} = 14.0$ Hz, 1H, H₂), 6.15 (dd, $J_{1\text{cis-}2} = 14.0$ Hz, $J_{1\text{cis-}1\text{trans}} = 3.7$ Hz, 1H, H_{1cis}), 5.66 (dd, $J_{1\text{trans-}2} = 20.7$ Hz, $J_{1\text{trans-}1\text{cis}} = 3.7$ Hz, 1H, H_{1trans}), 1.58-1.44 (m, 6H, H₄), 1.40-1.24 (m, 6H, H₅), 0.95-0.84 (m, 15H, H₃ and H₆).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

139.4 (CH₂, C₁), 133.8 (CH, C₂), 29.2 (3 CH₂, C₄), 27.4 (3 CH₂, C₅), 13.8 (3 CH₂, C₃), 9.5 (3 CH₃, C₆).

2-Methyl-5-vinyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one (108)

To a solution of vinyl iodide **83** (1 eq, 2.10 mmol, 500 mg) in dry toluene under argon atmosphere, were added Pd(t-Bu₃P)₂ (0.1 eq, 0.21 mmol, 107.3 mg) and tributyl(vinyl)tin **107** (2 eq, 4.2 mmol, 1.3 g). The reaction mixture was heated under 80 °C for 1 h then filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95 : 5) to afford **108** (180 mg, 62%) as an orange liquid.

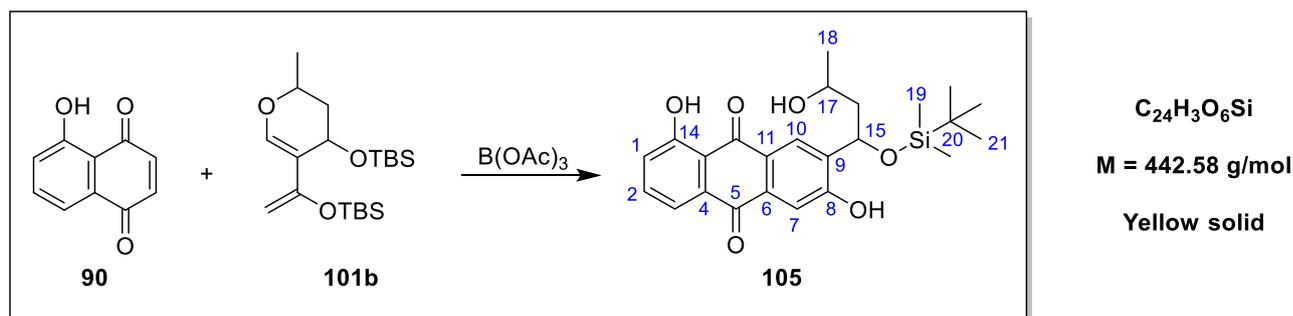
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

7.47 (br s, 1H, H₁), 6.29 (ddd, $J_{7-8trans} = 17.6$ Hz, $J_{7-8cis} = 11.3$ Hz, $J_{7-1} = 0.7$ Hz, 1H, H₇), 5.66 (dd, $J_{8trans-7} = 17.6$ Hz, $J_{8trans-8cis} = 1.7$ Hz, 1H, H_{8trans}), 5.06 (dd, $J_{8cis-7} = 11.3$ Hz, $J_{8cis-8trans} = 1.7$ Hz, 1H, H_{8cis}), 4.54 (dqdd, X part of ABX system, $J_{A-X} = 11.6$ Hz, $J_{B-X} = 5.4$ Hz, $J_{6-5} = 6.3$ Hz, $J_{6-1} = 0.7$ Hz, 1H, H₅), 2.53 and 2.50 (m, AB part of ABX system, $J_{A-B} = 16.8$ Hz, $J_{A-X} = 11.7$ Hz, $J_{B-X} = 5.4$ Hz, 2H, H₄), 1.46 (d, $J_{6-5} = 6.4$ Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

191.3 (Cq, C₃), 161.2 (CH, C₁), 128.0 (CH, C₇), 116.9 (Cq, C₂), 113.9 (CH₂, C₈), 76.2 (CH, C₅), 43.7 (CH₂, C₄) 20.4 (CH₃, C₆).

7-(1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxybutyl)-1,6-dihydroxyanthracene-9,10-dione (105)



To a solution of juglone **90** (1 eq, 0.230 mmol, 50 mg) in dry DCM (1.5 mL) was added B(OAc)₃ (1.1 eq, 0.253 mmol, 47.5 mg). The reaction mixture was stirred for 30 min followed by the dropwise addition of a solution of diene **101b** (1.1 eq, 0.251 mmol, 96.7 mg) in DCM (1 mL) through a cannula. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 days, then quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The recombined organic layers were dried over Mg₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography using REVELERIS X2 (elution: PE/EtOAc 90:10 then 80:20) to give **105** (0.8 mg, 1%) as a yellow solid.

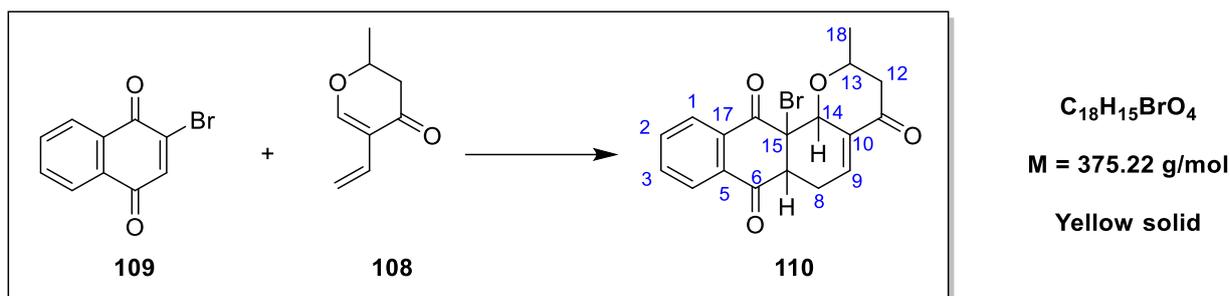
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm)

12.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.99 (s, 1H, H₁₀), 7.80 (dd, $J_{3-2} = 7.5$ Hz, $J_{3-1} = 1.2$ Hz, 1H, H₃), 7.68 (s, 1H, H₇), 7.63 (dd, $J_{2-1} = 8.4$ Hz, $J_{2-3} = 7.6$ Hz, 1H, H₂), 7.28 (dd, $J_{1-2} = 8.4$ Hz, $J_{1-3} = 1.2$ Hz, 1H, H₁), 5.28 (dd, Y part of ABXY system, $J_{Y-A} = 9.9$ Hz, $J_{Y-B} = 3.0$ Hz, 1H, H₁₅), 4.05 (m, X part of ABXY system, 1H, H₁₇), 2.07 and 1.69 (m, AB part of ABXY system, $J_{A-B} = 14.5$ Hz, $J_{A-Y} = 9.9$ Hz, $J_{A-X} = 2.3$ Hz, $J_{B-X} = 10.1$ Hz, $J_{B-Y} = 3.1$ Hz, 2H, H₁₆), 1.26 (d, $J_{18-17} = 6.2$ Hz, 3H, H₁₈), 0.92 (s, 9H, H₂₁), 0.22 (s, 3H, H_{19a}), 0.02 (s, 3H, H_{19b}).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

188.0 (Cq, C₁₂), 182.3 (Cq, C₅), 162.6 (Cq, C₈), 162.0 (Cq, C₁₄), 136.3 (Cq, C₉), 135.3 (CH, C₂), 135.0 (Cq, C₄), 133.9 (Cq, C₆), 126.4 (Cq, C₁₁), 126.1 (CH, C₁₀), 124.5 (CH, C₁), 119.6 (CH, C₃), 116.3 (Cq, C₁₃), 115.8 (CH, C₇), 73.8 (CH, C₁₇), 64.1 (CH, C₁₅), 47.3 (CH₂, C₁₆), 25.8 (3CH₃, C₂₁), 24.7 (CH₃, C₁₈), 18.2 (Cq, C₂₀), -5.0 (CH₃, C_{19a}), -5.1 (CH₃, C_{19b}).

12a-Bromo-2-methyl-6,6a,12a,12b-tetrahydro-2H-naphtho[2,3-*h*]chromene-4,7,12(3H)trione (110)



To a solution of diene **108** (1 eq, 1.303 mmol, 180 mg) in CH_3CN (4.3 mL) was added 2-bromo-1,4-naphthoquinone **109** (1.5 eq, 1.954 mmol, 463.2 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 days. 10 mL of water were added then the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL). The recombined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash-chromatography (EP/AcOEt 95:5 to 90:10) to afford **110** (185.2 mg, 38%) as yellow solid.

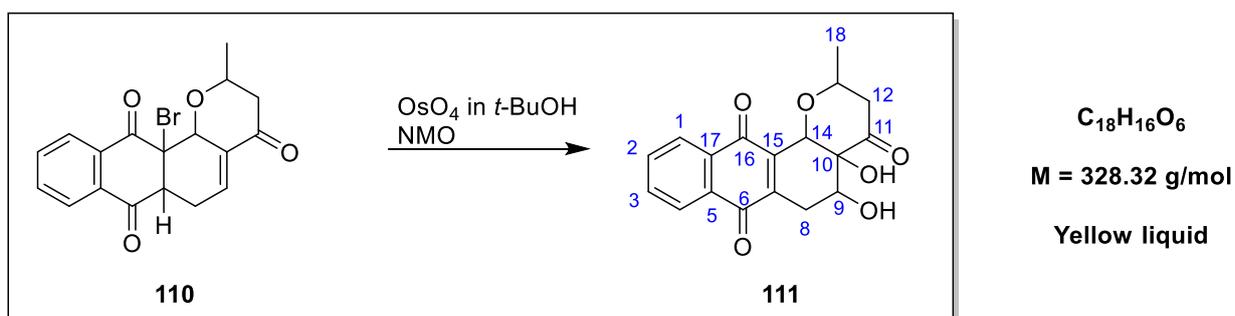
1H NMR : (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm)

8.11-8.06 (m, 1H, H_1), 8.03–8.00 (m, 1H, H_4), 7.79-7.75 (m, 2H, H_2 and H_3), 6.85 (td, $J_{9-8} = 3.9$ Hz, $J_{9-14} = 2.2$ Hz, 1H, H_9), 5.05-5.03 (m, 1H, H_{14}), 4.52-4.47 (m, X part of ABX system, 1H, H_{13}), 3.79 (dd, $J_{7-8a} = 7.8$ Hz, $J_{7-8b} = 6.9$ Hz, 1H, H_7), 2.79-2.71 (m, 2H, H_8), 2.65 and 2.51 (m, AB part of ABX system, $J_{AB} = 17.0$ Hz, $J_{A-X} = 3.3$ Hz, $J_{B-X} = 9.4$ Hz, 2H, H_{12}), 1.20 (d, $J_{18-13} = 6.4$ Hz, 3H, H_{18}).

^{13}C NMR : (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm)

194.9 (Cq, C_{11}), 192.8 (Cq, C_6), 188.7 (Cq, C_{16}), 134.8 (CH, C_2 and C_3), 134.7 (CH, C_9), 133.7 (2Cq, C_5 and C_{17}), 133.4 (Cq, C_{10}), 127.9 (CH, C_1), 127.0 (CH, C_4), 75.0 (CH, C_{14}), 68.4 (CH, C_{13}), 66.3 (Cq, C_{15}), 54.7 (CH, C_7), 46.5 (CH_2 , C_{12}), 27.5 (CH_2 , C_8), 20.6 (CH_3 , C_{18}).

4a,5-Dihydroxy-2-methyl-4a,5,6,12b-tetrahydro-2H-naphtho[2,3-h]chromene-4,7,12(3H)-trione (111)



To a solution of **110** (1 eq, 0.306 mmol, 115 mg) in a mixture of *t*-BuOH/H₂O/Acetone (0.3 mL/0.5 mL/0.8 mL) cooled at 0 °C, were added OsO₄ in *t*-BuOH (0.006 eq, 0.002 mmol, 0.5 mL) and NMO (1.17 eq, 0.358 mmol, 42 mg). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h and at room temperature overnight. The crude product was purified by preparative TLC plates silica gel (elution : CHCl₃/MeOH) to afford **111** (52 mg, 52%) as yellow liquid.

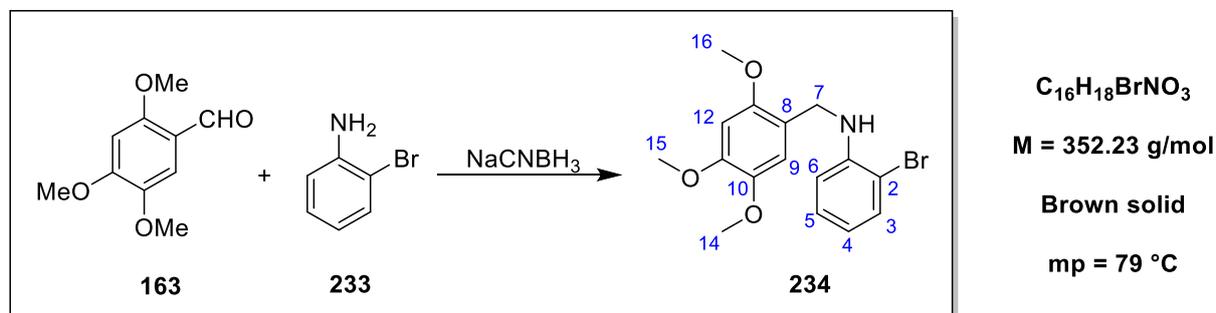
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)

8.08-8.03 (m, 2H, H₁ and H₄), 7.73-7.68 (m, 2H, H₂ and H₃), 4.91 (s, 1H, OH₁₀), 4.75-4.66 (m, 1H, H₁₄), 4.66-4.57 (m, X part of ABX system, 1H, H₁₃), 4.30 (s, 1H, OH₉), 3.35-3.19 (m, 2H, H₈), 2.86-2.47 (m, 3H, H₉ and H₁₂), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₈).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)

208.1 (Cq, C₁₁), 184.3 (Cq, C₆), 183.0 (Cq, C₁₆), 145.6 (Cq, C₁₅), 138.0 (Cq, C₇), 134.2 (CH, C₂), 133.9 (CH, C₃), 132.1 (Cq, C₁₇), 132.0 (Cq, C₅), 126.6 (2CH, C₁ and C₄), 79.2 (Cq, C₁₀), 72.5 (CH, C₁₃), 70.8 (CH, C₁₄), 67.8 (CH, C₉), 44.3 (CH₂, C₁₂), 29.3 (CH₂, C₈), 18.1 (CH₃, C₁₈).

2-Bromo-*N*-(2,4,5-trimethoxybenzyl)aniline (234)



To a solution of *O*-bromoaniline **233** (1 eq, 23.25 mmol, 4.00 g) in 50 mL of dry MeOH under argon atmosphere, were added 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde **163** (1 eq, 23.25 mmol, 4.56 g) and a solution of acetic acid (2 mL) in dry MeOH (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, then cooled to 0 °C on ice bath and NaCNBH₃ (1.3 eq, 30.23 mmol, 1.9 g) was added in little portion over a period of 15 min. The mixture was stirred for 20 min at 0 °C and then at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (100 mL). The precipitate formed was filtered and washed with water (3 x 100 mL) to afford **234** (8 g, 98%) as brown solid. NMR datas are in full agreement with literature.⁹⁸

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm)

7.41 (dd, $J_{3-4} = 7.9$ Hz, $J_{3-5} = 1.5$ Hz, 1H, H₃), 7.14 (ddd, $J_{5-6} = 8.6$ Hz, $J_{5-4} = 7.3$ Hz, $J_{5-3} = 1.5$ Hz, 1H, H₅), 6.86 (s, 1H, H₉), 6.69 (dd, $J_{6-5} = 8.6$ Hz, $J_{6-4} = 1.5$ Hz, 1H, H₆), 6.63-6.49 (m, 1H, H₄), 6.56 (s, 1H, H₁₂), 4.76 (br s, 1H, N-H), 4.32 (s, 2H, H₇), 3.89 (s, 3H, H₁₄), 3.85 (s, 3H, H₁₅), 3.79 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

151.9 (Cq, C₁₃), 149.1 (Cq, C₁₁), 145.3 (Cq, C₁₀), 143.2 (Cq, C₁), 132.5 (CH, C₃), 128.6 (CH, C₅), 118.3 (Cq, C₈), 118.0 (CH, C₄), 113.5 (CH, C₉), 112.1 (CH, C₆), 110.1 (Cq, C₂), 98.0 (CH, C₁₂), 56.9 (CH₃, C₁₄), 56.4 (CH₃, C₁₅), 56.3 (CH₃, C₁₆), 43.2 (CH₂, C₇).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 353 (11), 352 (3), 182 (11), 181 (100)

[CI, NH₃, m/z] : 353 [M + H]⁺

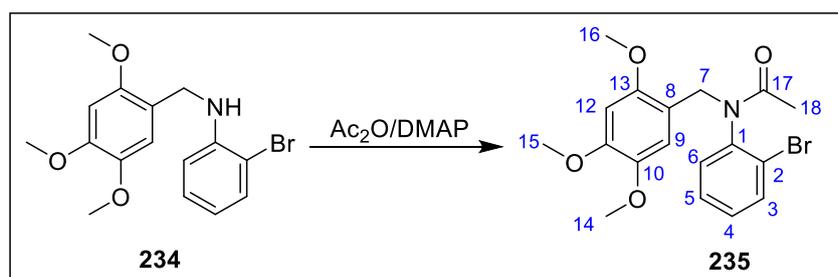
HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₆H₁₈NO₃BrNa [M + Na]⁺ : 374.0368, found : 374.0358

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3412.1 (NH), 1587.4 (C=C), 1194.9 (C-O-C), 724.8 (C-Br).

N-(2-Bromophenyl)-N-(2,4,5-trimethoxybenzyl)acetamide (235)



C₁₈H₂₀BrNO₄

M = 394.27 g/mol

White solid

mp = 117-119 °C

To a stirred solution of **234** (1 eq, 19.87 mmol, 7 g) in acetic anhydride (40 mL) under argon atmosphere, was added DMAP (0.1 eq, 1.99 mmol, 0.24 g) and the mixture was stirred for 15 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in 400 mL of AcOEt, washed with water (3 x 100 mL) and brine (3 x 100 mL), dried over MgSO₄. After filtration, the organic layers were evaporated under reduced pressure to afford **235** (7.6 g, 97%). NMR data are in full agreement with literature.⁹⁸

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

7.66-7.55 (m, 1H, H₃), 7.20-7.08 (m, 2H, H₄ and H₅), 6.90 (s, 1H, H₉), 6.84-6.75 (m, 1H, H₆), 6.33 (s, 1H, H₁₂), 5.27 (d, $J_{7a-7b} = 14.0$ Hz, 1H, H_{7a}), 4.41 (d, $J_{7b-7a} = 14.0$ Hz, 1H, H_{7b}), 3.82 (s, 3H, H₁₄), 3.78 (s, 3H, H₁₅), 3.42 (s, 3H, H₁₆), 1.79 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

170.3 (Cq, C₁₇), 152.3 (Cq, C₁₃), 149.2 (Cq, C₁₁), 143.0 (Cq, C₁₀), 141.5 (Cq, C₁), 133.4 (CH, C₃), 131.2 (CH, C₆), 129.4 (CH, C₄), 128.0 (CH, C₅), 124.2 (Cq, C₈), 116.6 (Cq, C₂), 115.3 (CH, C₉), 97.2 (CH, C₁₂), 56.7 (CH₃, C₁₅), 56.1 (2 CH₃, C₁₄ and C₁₆), 44.9 (CH₂, C₇), 22.7 (CH₃, C₁₈).

MS :

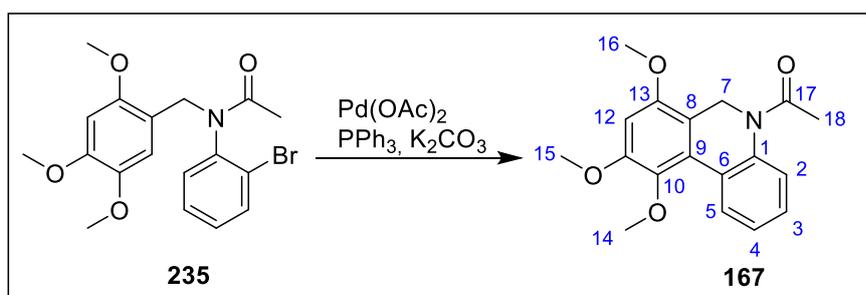
[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 395 (27), 394 (5), 393 (27), 182 (12), 181 (100)

HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₈H₂₀NO₄BrNa [M + Na]⁺ : 416.0473, found : 416.0464

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2927.0 (=C-H), 1644.2 (C=O), 1513.7 (C=C), 1392.6 (C-N), 1200.8 C-O-C), 749.1 (C-Br).

1-(7,9,10-Trimethoxyphenanthridin-5(6H)-yl)ethanone (167)

C₁₈H₁₉NO₄
M = 313.35 g/mol
Yellow solid
mp = 172 °C

To a solution of **235** (1 eq, 2.54 mmol, 1 g) in anhydrous DMF (10 mL) under argon atmosphere, were added Pd(OAc)₂ (0.1 eq, 51 mg, 0.23 mmol), PPh₃ (0.3 eq, 0.73 mmol, 193 mg) and anhydrous K₂CO₃ (1.4 eq, 3.55 mmol, 490.7 mg). The reaction mixture was refluxed for 7 h, then cooled to room temperature, filtered through celite pad and washed with AcOEt (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (3 x 100 mL) and brine (3 x 100 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography silica gel (elution : Hexane/AcOEt 3 :2 puis 1 :1) to give **167** (716 mg, 90%) as yellow solid. NMR datas are in full agreement with literature.⁹⁸

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

8.30 (dd, $J_{5-4} = 7.7$ Hz, $J_{5-3} = 1.7$ Hz, 1H, H₅), 7.58-7.42 (m, 1H, H₃), 7.41-7.28 (m, 2H, H₂ and H₄), 6.78 (s, 1H, H₁₂), 4.65 (br s, 2H, H₇), 3.88 (s, 3H, H₁₄), 3.86 (s, 3H, H₁₅), 3.62 (s, 3H, H₁₆), 2.08 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

169.2 (Cq, C₁₇), 153.0 (Cq, C₁₃), 151.6 (Cq, C₁₁), 141.0 (Cq, C₁₀), 138.9 (Cq, C₁), 128.9 (CH, C₅), 128.5 (CH, C₂), 127.9 (CH, C₄), 126.2 (CH, C₃), 125.8 (Cq, C₉), 124.7 (Cq, C₈), 118.2 (Cq, C₆), 97.2 (CH, C₁₂), 60.9 (CH₃, C₁₅), 56.5 (CH₃, C₁₄), 56.3 (CH₃, C₁₆), 39.3 (CH₂, C₇), 22.4 (CH₃, C₁₈)

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 314 (12), 313 (59), 312 (12), 271 (17), 270 (100)

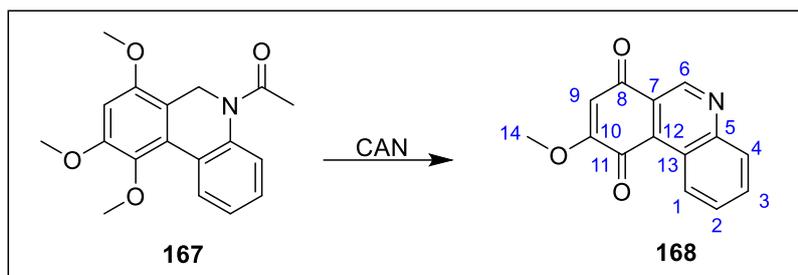
HRMS : (ES+)

Calculated for C₁₈H₁₉NO₄Na [M + Na]⁺ : 336.1212, found : 336.1205

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

2933.4 (=C-H), 1646.4 (C=O), 1591.0 (C=C), 1332.4 (C-N), 1196.7 (C-O-C).

9-Methoxyphenanthridine-7,10-dione (168)



C₁₄H₉NO₃

M = 239.23 g/mol

Orange solid

mp = 244-246 °C

To a solution of **167** (1 eq, 1.28 mmol, 400 mg) in a mixture of anhydrous MeCN (100 mL) and anhydrous CHCl₃ (5 mL), was added 100 mL of aqueous solution of CAN (3.9 eq, 4.98 mmol, 2.73 g) and the mixture was stirred at room temperature for 7 h. MeCN was removed under reduced pressure and the residue extracted with CHCl₃ (4 x 100 mL). The organic layers were washed with water (3 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography silica gel (elution : CHCl₃) to afford **168** (212 mg, 70%) as orange solid. NMR datas are in full agreement with literature.⁹⁸

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

9.67 (s, 1H, H₆), 9.41 (dd, $J_{1-2} = 8.6$ Hz, $J_{1-3} = 1.1$ Hz, 1H, H₁), 8.22 (d, $J_{4-3} = 8.5$ Hz, 1H, H₄), 7.93-7.86 (m, 1H, H₂), 7.84-7.77 (m, 1H, H₃), 6.21 (s, 1H, H₉), 3.97 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

185.0 (Cq, C₁₁), 182.9 (Cq, C₈), 160.6 (Cq, C₁₀), 152.0 (Cq, C₅), 147.7 (CH, C₆), 132.0 (CH, C₃), 131.0 (2C, CH, C₂ and C₁₂), 130.6 (CH, C₄), 127.4 (CH, C₁), 122.8 (Cq, C₇), 122.2 (Cq, C₁₃), 107.9 (CH, C₉), 56.9 (CH₃, C₁₄)

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 240 (23), 239 (100), 224 (16)

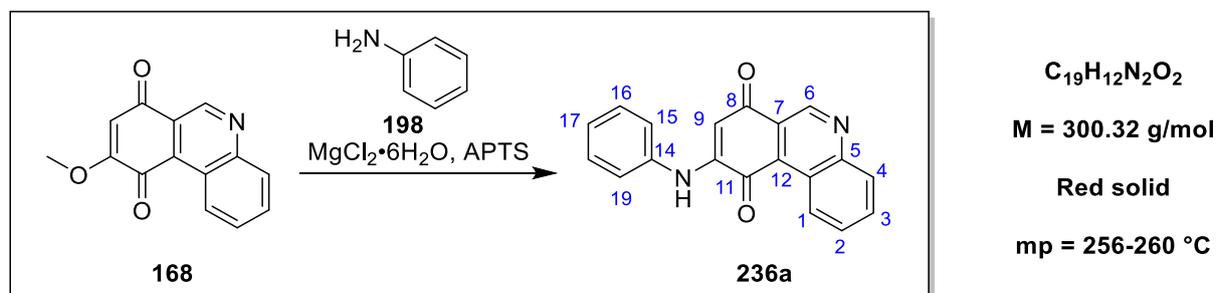
[CI, NH₃, m/z] : 239 [M]⁺, 240 [M + H]⁺

HRMS : (ES+)

Calculated for C₁₄H₁₀NO₃ [M + H]⁺ : 240.0661, found : 240.0657

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

1677.0 (C=O), 1590.9 (C=C), 1276.9 (C-N), 1091.8 (C-O-C).

9-(Phenylamino)phenanthridine-7,10-dione (236a)

To a solution of **168** (1 eq, 0.418 mmol, 100 mg) in MeOH (25 mL), were added MgCl₂·6H₂O (0.2 eq, 0.084 mmol, 17 mg), APTS (0.2 eq, 0.084 mmol, 16 mg) and aniline **198** (5 eq, 2.09 mmol, 0.2 mL). The resulting mixture was refluxed for 24 h, then solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography silica gel (elution DCM 100%, DCM/AcOEt 9:1) to afford **236a** as red solid (80 mg, 64%).

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

9.72 (s, 1H, H₆), 9.48-9.40 (m, 1H, H₁), 8.25 (dd, $J_{4-3} = 8.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₄), 7.88 (ddd, $J_{2-1} = 8.4$ Hz, $J_{2-3} = 6.9$ Hz, $J_{2-4} = 1.5$ Hz, 1H, H₂), 7.82 (ddd, $J_{3-4} = 8.4$ Hz, $J_{3-2} = 6.9$, $J_{3-1} = 1.5$

Hz, 1H, H₃), 7.62 (br s, 1H, N-H), 7.49-7.43 (m, 2H, H₁₆ and H₁₈), 7.34-7.26 (m, 3H, H₁₅, H₁₉ and H₁₇), 6.41 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

185.1 (C=O, C_q, C₁₁), 183.8 (C=O, C_q, C₈), 151.4 (C_q, C₅), 148.1 (CH, C₆), 145.5 (C_q, C₁₀), 137.3 (C_q, C₁₄), 131.6 (CH, C₂), 130.9 (CH, C₃), 130.6 (CH, C₄), 130.2 (C_q, C₁₂), 130.0 (2CH, C₁₆ and C₁₈), 127.0 (CH, C₁), 126.3 (CH, C₁₇), 123.8 (C_q, C₇), 123.2 (2CH, C₁₅ and C₁₉), 122.2 (C_q, C₁₃), 101.6 (CH, C₉)

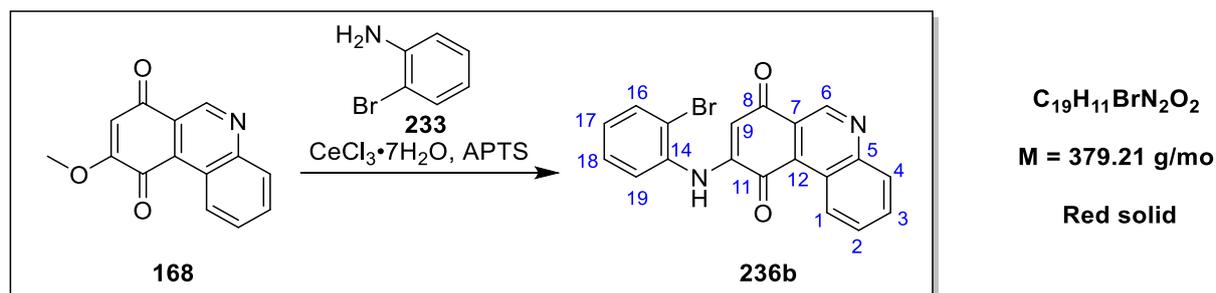
MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 301 (23), 300 (100), 299 (12)

HRMS :(ES+)

Calculated for C₁₉H₁₃N₂O₂ [M + H]⁺ : 301.0977, found : 301.0981

9-(2-Bromophenylamino)phenanthridine-7,10-dione (236b)



To a solution of **168** (1 eq, 1.162 mmol, 278 mg) in ethanol (16 mL) were added CeCl₃·7H₂O (0.1 eq, 0.116 mmol, 43 mg) and APTS (0.1 eq, 0.116 mmol, 22 mg). The reaction mixture was heated under reflux for 48 h. The conversion is not complete after this time. However, the reaction was concentrated under vacuum. After three purifications (chromatography column CHCl₃, Toluene/AcOEt and recrystallisation), **236b** was obtained as a red solid with a 51 % yield. It is worth noting that the yield is based on NMR data as the starting material is difficult to separate from the product.

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

9.71 (s, 1H, NH), 9.52-9.42 (m, 1H, H₆), 8.31-8.16 (m, 1H, H₁), 7.93-7.79 (m, 3H, H₂, H₃ and H₄), 7.71 (dd, *J*₁₆₋₁₇ = 8.1 Hz, *J*₁₆₋₁₈ = 1.4 Hz, 1H, H₁₆), 7.51 (dd, *J*₁₈₋₁₇ = 8.1 Hz, *J*₁₈₋₁₆ = 1.7 Hz, 1H, H₁₈), 7.47-7.37 (m, 1H, H₁₇), 7.17-7.11 (m, 1H, H₁₉), 6.36 (s, 1H, H₉).

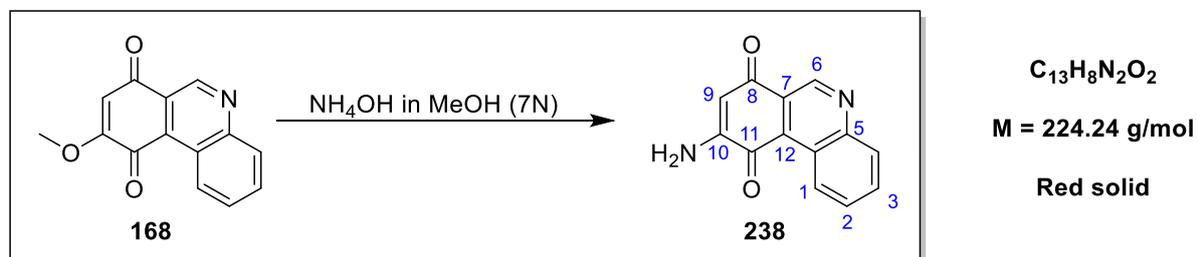
¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

185.1 (C=O, Cq, C₁₁), 183.8 (C=O, Cq, C₈), 151.4 (Cq, C₅), 148.1 (CH, C₆), 145.5 (Cq, C₁₀), 144.3 (Cq, C₁₄), 131.6 (CH, C₂), 130.9 (CH, C₃), 130.6 (CH, C₄), 130.4 (Cq, C₁₂), 130.1 (CH, C₁₆), 128.3 (CH, C₁₈) 127.0 (CH, C₁), 126.8 (CH, C₁₇), 123.8 (Cq, C₇), 123.2 (CH, C₁₉), 122.2 (Cq, C₁₃), 112.2 (Cq, C₁₅), 101.6 (CH, C₉)

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 379 (82), 378 (100), 377 (27)

9-Aminophenanthridine-7,10-dione (238)



To a solution of **168** (1 eq, 0.418 mmol, 100 mg) in MeOH (3 mL) was added NH₄OH in MeOH (7N, 0.6 mL). The reaction mixture was heated for 20 min at 100 °C under microwave irradiation. The reaction mixture was then filtered and **238** was obtained as red solid thus obtained was directly engaged in the next step.

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm) :

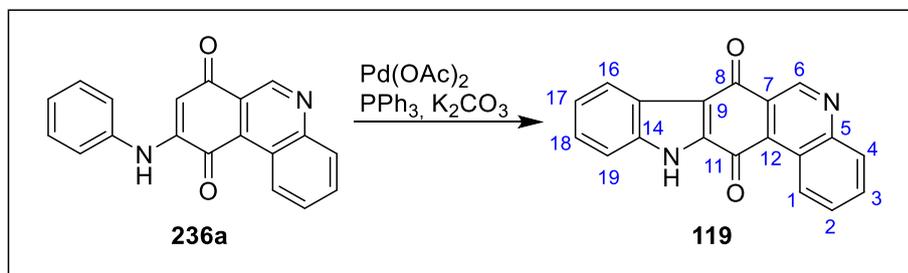
9.47 (s, 1H, H₆), 9.30 (dd, *J*₁₋₂ = 8.6 Hz, *J*₁₋₃ = 1.5 Hz, 1H, H₁), 8.14 (dd, *J*₄₋₃ = 8.4 Hz, *J*₄₋₂ = 1.4 Hz, 1H, H₄), 7.94-7.90 (m, 1H, H₂), 7.89-7.82 (m, 1H, H₃), 7.37 (br s, 2H, NH), 5.83 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR : (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm) :

184.8 (Cq, C₁₁), 181.6 (Cq, C₈), 151.2 (CH, C₆), 150.3 (Cq, C₁₀), 147.4 (Cq, C₅), 131.1 (CH, C₂), 130.3 (CH, C₃), 129.8 (CH, C₄), 126.5 (CH, C₁), 123.6 (Cq, C₇ and C₁₂), 121.5 (Cq, C₁₃), 100.0 (CH, C₉).

HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₃H₉N₂O₂ [M + H]⁺ : 225.0663, found : 225.0664

7H-Indolo[3,2-j]phenanthridine-7,13(12H)-dione ou Calothrixine B (119) $C_{19}H_{10}N_2O_2$

M = 298.30 g/mo

Red solid

mp = 298-300 °C

To a solution of **236a** (1 eq, 0.999 mmol, 300 mg) in DMF (30 mL) under argon atmosphere, were added Pd(OAc)₂ (0.1 eq, 0.099 mmol, 22.4 mg), PPh₃ (0.3 eq, 0.3 mmol, 78.6 mg) and anhydrous K₂CO₃ (1.4 eq, 1.398 mmol, 193.3 mg). The resulting mixture was refluxed for 48 h, then the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography silica gel (Toluène/ AcOEt 95 :5 to 90 :10) to afford **119** (65 mg, 22%) as a red solid.

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm) :

13.15 (br s, 1H, NH), 9.63 (s, 1H, H₆), 9.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₄ and H₁₆), 7.90 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₃), 7.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₂), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₁₉), 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁₇), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁₈).

¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

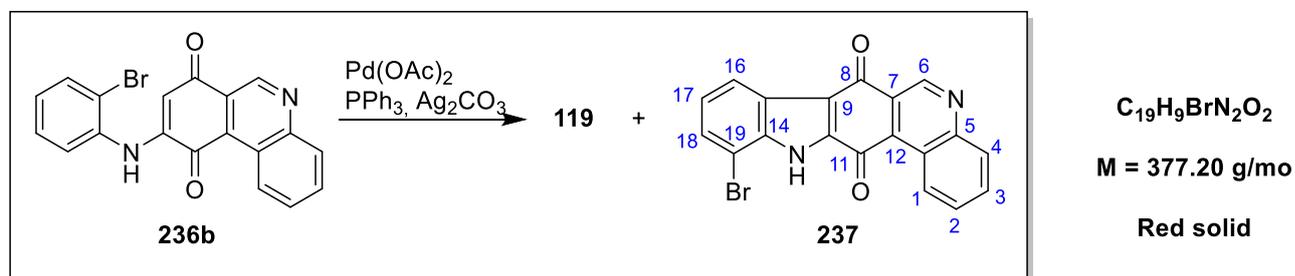
181.0 (Cq, C₈), 180.7 (C₁₁), 151.2 (Cq, C₅), 147.8 (CH, C₆), 138.5 (Cq, C₁₂), 138.1 (Cq, C₁₄), 133.1 (Cq, C₁₀), 132.5 (Cq, C₇), 131.4 (CH, C₂), 130.2 (CH, C₃), 129.8 (CH, C₄), 127.1 (CH, C₁), 124.8 (Cq, C₁₃), 124.3 (CH, C₁₈), 123.7 (CH, C₁₆), 123.1 (Cq, C₁₅), 122.8 (CH, C₁₇), 116.2 (Cq, C₉), 114.8 (CH, C₁₉).

HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₉H₁₀N₂O₂ [M]⁺ : 298.0821, found : 298.0851.

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3389.2 (N-H), 3105.4 (=C-H), 2921.7 (C-N), 1653.4 (C=O).

11-bromo-7H-indolo[3,2-j]phenanthridine-7,13(12H)-dione (237)

To a solution of **236b** (1 eq, 0.166 mmol, 63 mg) in DMF (1 mL), were added Pd(OAc)₂ (0.4 eq, 0.066 mmol, 15 mg), PPh₃ (1.15 eq, 0.191 mmol, 50 mg) and Ag₂CO₃ (2 eq, 0.332 mmol, 95.6 mg). The reaction mixture was heated at 60 °C for 4 h without conversion and was then heated at 150 °C for 2 h (full conversion). After complete conversion, the reaction mixture was filtered over a pad of celite and rinsed with AcOEt. The water was added and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers was washed with an aqueous saturated solution of NaCl, dried and concentrated. The crude product purified by column chromatography silica gel (Toluène/ AcOEt 90 :10 to 70 :30) to afford **119** and **237** (9.4 mg, 15%) as red solid.

¹H NMR : (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm) :

13.37 (s, 1H, NH), 9.59 (s, 1H, H₆), 9.56-9.50 (m, 1H, H₁₆), 8.17 (m, 2H, H₁ and H₄), 7.92 (m, 2H, H₂ and H₃), 7.68 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H₁₈), 7.30 (t, *J*₁₇₋₁₈ = 7.8 Hz, 1H, H₁₇).

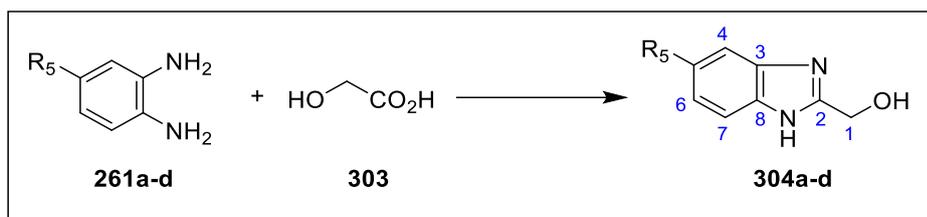
¹³C NMR : (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

181.0 (Cq, C₈), 180.7 (C₁₁), 151.2 (Cq, C₅), 147.8 (CH, C₆), 138.5 (Cq, C₁₂), 136.2 (Cq, C₁₄), 133.1 (Cq, C₁₀), 132.5 (Cq, C₇), 131.4 (CH, C₂), 130.2 (CH, C₃), 129.8 (CH, C₄), 127.1 (CH, C₁), 124.8 (Cq, C₁₃), 124.0 (CH, C₁₈), 123.7 (CH, C₁₆), 123.5 (Cq, C₁₅), 123.0 (CH, C₁₇), 116.2 (Cq, C₉), 110.0 (CH, C₁₉).

HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₉H₁₀BrN₂O₂ [M + H]⁺ : 376.9925, found : 376.9926

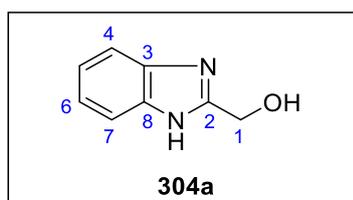
Synthesis of (1H-benzimidazol-2-yl)methanol derivatives (304a-d)



General procedure

To a solution of *O*-phenylenediamine derivatives **261a-d** (1 eq, 5 g) in HCl 4N (50 mL), was added glycolic acid **303** (3 eq). The reaction mixture was refluxed for 6 h then cooled to room temperature and quenched with ammonia solution 25% at 0 °C. The product was collected pure by filtration and dried at room temperature to afford benzimidazolyl-methanol derivatives **304a-d**.

(1*H*-Benzimidazol-2-yl)methanol (**304a**)



$C_8H_8N_2O$

$M = 148.17 \text{ g/mol}$

White solid

Yield = 88%, $R_f = 0.16$ (DCM/MeOH 95 :5)

1H NMR : (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

12.31 (br s, 1H, NH), 7.49 (dd, $J = 5.9 \text{ Hz}$, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 2H, H₄ and H₇), 7.13 (dd, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 2H, H₅ and H₆), 5.71 (br s, 1H, OH), 4.69 (s, 2H, H₁).

^{13}C NMR : (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

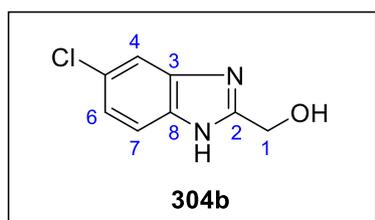
155.0 (C_{Ar}), 138.1 (2C_{Ar}), 121.3 (2C_{Ar}), 115.0 (2C_{Ar}), 57.7 (CH₂).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 149 (10), 148 (100), 147 (43), 131 (11).

[CI, NH₃, m/z] : 149 [M + H]

(5-Chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)methanol (**304b**)



$C_8H_7ClN_2O$

$M = 182.62 \text{ g/mol}$

Brown solid

Yield = 97%, $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH 95 :5)

1H NMR : (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

12.46 (br s, 1H, NH), 7.56-7.47 (m, 2H, H₄ and H₇) 7.15 (dd, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 2.1$ Hz, 1H, H₆), 5.76 (br s, 1H, OH), 4.69 (s, 2H, H₁).

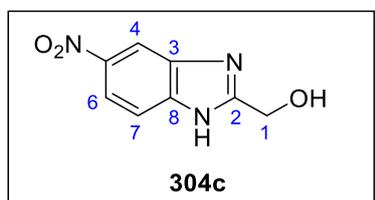
^{13}C NMR : (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

156.9 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 119.6 (C_{Ar}), 117.8 (C_{Ar}), 112.5 (C_{Ar}), 110.9 (C_{Ar}), 57.6 (CH₂)

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 184 (29), 183 (24), 182 (100), 181 (40), 165 (29).

(5-Nitro-1H-benzimidazol-2-yl)methanol (304c)



$C_8H_7N_3O_3$

$M = 193.16 \text{ g/mol}$

Brown solid

Yield = 97%, $R_f = 0.22$ (DCM/MeOH 95 :5)

1H NMR : (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

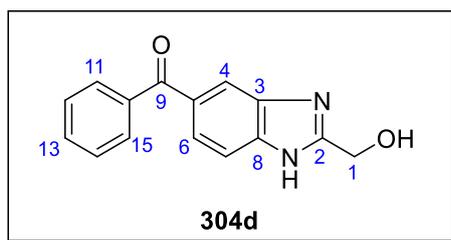
12.71 (br s, 1H, NH), 8.68-8.15 (m, 1H, H₄), 8.08 (dd, $J_{6-7} = 8.9$ Hz, $J_{6-4} = 2.3$ Hz, 1H, H₆), 7.67 (d, $J_{7-6} = 8.8$ Hz, 1H, H₇), 5.93 (s, 1H, OH), 4.77 (s, 2H, H₁).

^{13}C NMR : (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

159.8 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 118.5 (C_{Ar}), 117.6 (C_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 107.9 (C_{Ar}), 57.7 (CH₂)

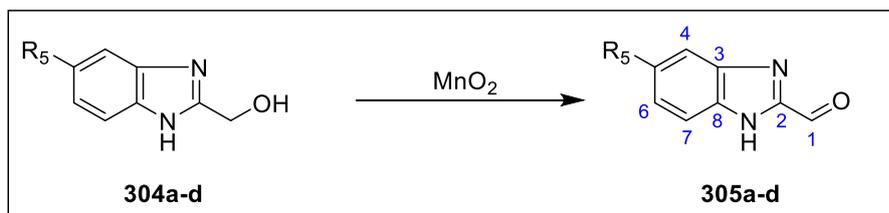
MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]: 194 (16), 193 (100), 192 (28), 147 (18).

(5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)metanol (304d) $C_{15}H_{12}N_2O_2$

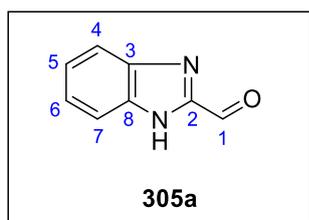
M = 252.27 g/mol

Beige solid

Yield = 97%, R_f = 0.19 (DCM/MeOH 95 :5)**¹H NMR : (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)**12.72 (br s, 1H, NH), 7.88 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₄), 7.76-7.70 (m, 2H, H₆ and H₇), 7.70-7.52 (m, 5H, H_{Ar}), 5.83 (br s, 1H, OH), 4.74 (s, 2H, H₁).**¹³C NMR : (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)**195.7 (C=O), 138.2 (2C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 130.3 (2C_{Ar}), 129.3 (2C_{Ar}), 128.3 (4C_{Ar}), 123.6 (2C_{Ar}), 57.7 (CH₂).**MS :****[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]** : 253 (20), 252 (100), 251 (14), 175 (76).**Synthesis of 1H-benzimidazole-2-carbaldehydes derivatives (305a-d)****General procedure**

To a solution of benzimidazol-2-yl methanol derivatives **304a-d** (1 eq, 1 g) in EtOH (10 mL), was added activated manganese dioxide (8.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight concentrated. Boiling DMF (20 mL) was added, filtered over a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (elution : DCM/MeOH 98 :2) to afford benzimidazole-2-carbaldehydes derivatives **305a-d**.²⁰⁰

1H-Benzimidazole-2-carbaldehyde (305a)



M = 146.15 g/mol

Yellow solid

Yield = 61%

1H NMR : (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

13.54 (br, s, 1H, NH), 9.96 (s, 1H, CHO), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H₄ and H₇), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H₅ and H₆).

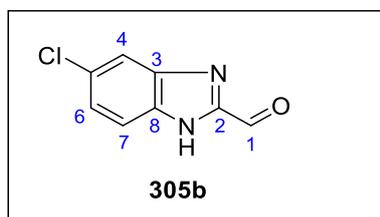
^{13}C NMR : (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

183.6 (CH=O), 141.5 (C_{Ar}), 138.9 (2C_{Ar}), 123.0 (2C_{Ar}), 115.2 (2C_{Ar})

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 147 (15), 146 (100), 145 (5), 118 (74), 117 (15).

5-Chloro-1H-benzimidazole-2-carbaldehyde (305b)



M = 180.59 g/mol

Yellow solid

Yield = 52%

1H NMR : (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

13.82 (br s, 1H, NH), 9.95 (s, 1H, CHO), 7.79-7.35 (m, 3 H, H₄, H₆ and H₇)

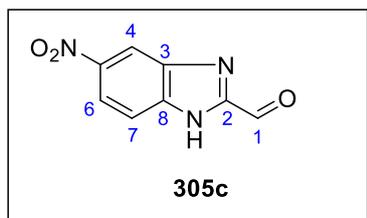
^{13}C NMR : (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

183.4 (CH=O), 141.7 (C_{Ar}), 140.6 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 123.8 (C_{Ar}), 116.3 (C_{Ar}), 115.5 (C_{Ar})

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 180 (12), 154 (28), 152 (100), 151 (11).

5-Nitro-1H-benzimidazole-2-carbaldehyde (305c)



M = 191.14 g/mol

Yellow solid

Yield = 55%

¹H NMR : (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

14.04 (br s, 1H, NH), 9.97 (s, 1H, CHO), 8.50-7.73 (m, 3H, H₄, H₆ and H₇)

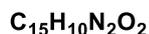
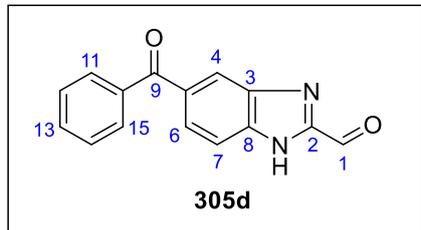
¹³C NMR : (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

183.1 (CH=O), 145.1 (C_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}), 118.3 (C_{Ar}), 116.6 (C_{Ar}), 113.0 (C_{Ar})

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]: 192 (16), 191 (100), 190 (28), 145 (18).

5-Benzoyl-1H-benzimidazole-2-carbaldehyde (305d)



M = 250.25 g/mol

Yellow solid

Yield = 57%

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

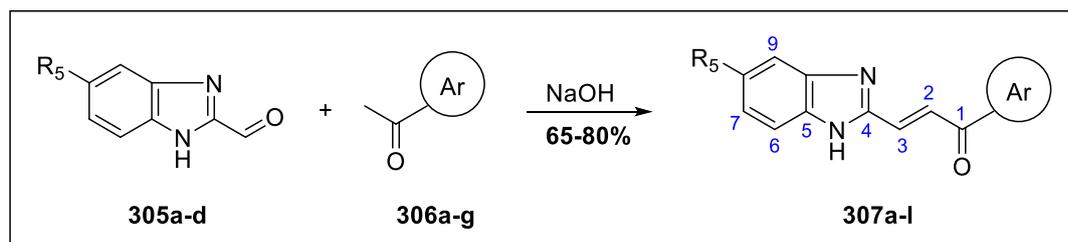
13.83 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, CHO), 7.80-7.75 (m, 3H, H_{Ar}), 7.72-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.57 (m, 3H, H_{Ar}).

¹³C NMR : (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

194.0 (C=O), 183.6 (CH=O), 142.6 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.3 (2C_{Ar}), 128.4 (2C_{Ar}), 124.1 (C_{Ar}), 119.0 (C_{Ar}), 114.9 (C_{Ar})

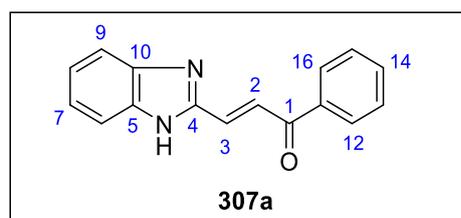
MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]: 251 (19), 250 (100), 249 (14), 173 (82), 145 (17).

Synthesis of (*E*)-3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-arylprop-2-en-1-one derivatives (307a-l)

General procedure

To a solution of NaOH (7.5 eq) in ethanol (10 mL), were added benzimidazole-2-carbaldehyde derivatives **305a-d** (1 eq, 500 mg) and appropriate acetophenone **306a-g** (1 eq). The mixture was stirred at room temperature overnight then quenched with acetic acid 20% at 0 °C. The crude was collected by filtration, dried and purified by flash-chromatography on silica gel (DCM/MeOH 95 :5) to afford 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-arylprop-2-en-1-one derivatives **307a-l**.

(E)-3-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-1-phénylprop-2-en-1-one (307a)C₁₆H₁₂N₂O

M = 248.28 g/mol

Yellow solid

mp = 218-220 °C

Yield = 79%

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

13.04 (br s, 1H, NH), 8.23 (d, $J_{3-2} = 15.8$ Hz, 1H, H₃), 8.16-8.07 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78-7.71 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66-7.61 (m, 4H, 4H_{Ar}), 7.62 (d, $J_{2-3} = 15.8$ Hz, 1H, H₂), 7.28 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_{Ar}).

¹³C NMR : (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

188.6 (C=O), 148.6 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 132.0 (2C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 128.4 (2C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 123.2 (2C_{Ar}), 121.1 (2C_{Ar}), 118.8 (C_{Ar}).

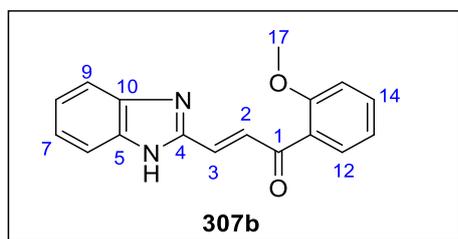
HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₆H₁₃N₂O [M + H]⁺ : 249.1028, found : 249.1021

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3487.6 (N-H), 3070.2 (=C-H), 1672.6 (C=O), 1554.2 (C=N), 1260.8 (C-N).

(E)-3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1-(2-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (307b)



$C_{17}H_{14}N_2O_2$

$M = 278.31 \text{ g/mol}$

Yellow solid

mp = 174-175 °C

Yield = 80%

1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

12.98 (br s, 1H, NH), 7.76 (d, $J_{3-2} = 16.0 \text{ Hz}$, 1H, H₃), 7.69 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}), 7.62-7.51 (m, 3H, H_{Ar}), 7.42 (d, $J_{2-3} = 16.0 \text{ Hz}$, 1H, H₂), 7.33-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 7.09 (td, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}), 3.90 (s, 3H, H₁₇).

^{13}C NMR : (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

191.5 (C=O), 157.9 (C_{Ar}), 148.5 (C_{Ar}), 144.0 (C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 131.0 (CH, C₃), 130.6 (CH, C₂), 129.7 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 122.3 (C_{Ar}), 120.6 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 112.4 (C_{Ar}), 111.7 (C_{Ar}), 55.9 (CH₃).

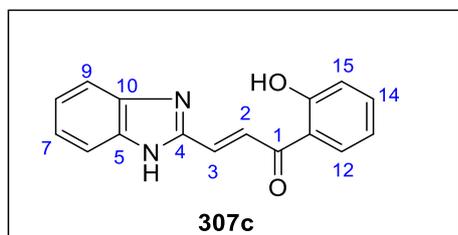
HRMS : (ES⁺)

Calculated for $C_{17}H_{15}N_2O_2$ [M + H]⁺ : 279.1134, found : 279.1132

IR : (ATR, $\nu \text{ cm}^{-1}$)

3259.9 (N-H), 1652.8 (C=O), 1585.3 (C=N), 1007.8 (C-O-C).

(E)-3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (307c)



$C_{16}H_{12}N_2O_2$

$M = 264.28 \text{ g/mol}$

Yellow solid

mp = 109-110 °C

Yield = 74%, mp = 109-110 °C

1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

11.91 (br s, 1H, NH), 8.40 (d, $J_{3-2} = 15.8$ Hz, 1H, H₃), 8.02 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.74 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.66 (d, $J_{2-3} = 15.8$ Hz, 1H, H₂), 7.61-7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40 (dd, $J = 3.1$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.08-7.04 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C NMR : (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

191.9 (C=O), 161.2 (C_{Ar}), 147.5 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.6 (2C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 121.4 (2C_{Ar}), 119.5 (2C_{Ar}), 117.8 (2C_{Ar}), 115.1 (C_{Ar}).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]: 264 (100), 235 (68), 143 (35), 121 (55).

[CI, NH₃, m/z] : 264 [M]⁺, 265 [M + H]⁺

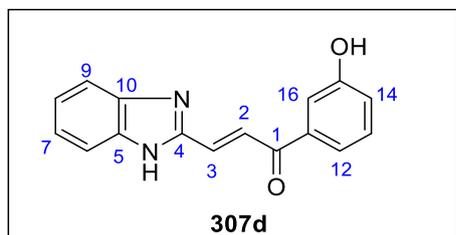
HRMS : (ES+)

Calculated for C₁₆H₁₃N₂O₂ [M + H]⁺ : 265.0977, found : 265.0979

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3489.6 (N-H et O-H), 3069.0 (=C-H), 1642.6 (C=O), 1574.2 (C=N), 1488.0 (C=C).

(*E*)-3-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-1-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (307d)



C₁₆H₁₂N₂O₂

M = 264.28 g/mol

Yellow solid

mp = 138-140 °C

Yield = 72%

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

12.83 (br s, 1H NH), 9.99 (br s, 1H, OH), 8.63 (d, $J_{3-2} = 15.8$ Hz, 1H, H₃), 7.83 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.68 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 (d, $J_{2-3} = 15.8$ Hz, 1H, H₂), 7.53 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR : (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

187.7 (C=O), 158.0 (C_{Ar}), 146.5 (C_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 130.2 (2C_{Ar}), 125.8 (2C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 121.4 (2C_{Ar}), 119.9 (2C_{Ar}), 114.7 (C_{Ar}).

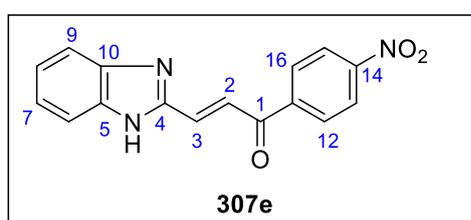
HRMS : (ES+)

Calculated for $C_{16}H_{13}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 265.0977, found : 265.0975

IR : (ATR, ν cm^{-1})

3437.9 (O-H), 3233.8 (N-H), 1671.9 (C=O), 1447.1 (C-N).

(E)-3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one (307e)



$C_{16}H_{11}N_3O_3$

M = 293.28 g/mol

Yellow solid

mp = 228-230 °C

Yield = 67%

1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

13.24 (br s, 1H, NH), 8.13 (d, $J_{3-2} = 15.8$ Hz, 1H, H₃), 8.10-8.07 (m, 2H, H_{Ar}), 8.01 (d, $J_{2-3} = 15.8$ Hz, 1H, H₂), 7.27-7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.08-7.04 (m, 4H, H_{Ar}).

^{13}C NMR : (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

187.9 (C=O), 156.9 (C_{Ar}), 150.0 (C_{Ar}), 141.8 (2C_{Ar}), 133.1 (2C_{Ar}), 129.7 (2C_{Ar}), 126.0 (2C_{Ar}), 124.0 (2C_{Ar}), 122.2 (2C_{Ar}), 114.8 (C_{Ar}).

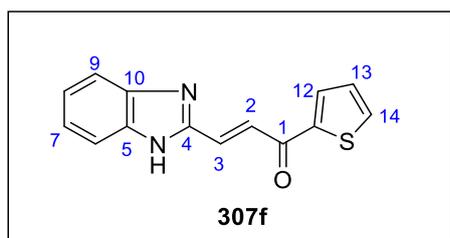
HRMS : (ES+)

Calculated for $C_{16}H_{12}N_3O_3$ $[M + H]^+$: 294.0879, found : 294.0873.

IR : (ATR, ν cm^{-1})

3202.1 (N-H), 2604.8 (C=C), 1675.2 (C=O), 1587.9 (C=N), 1345.2 (C-H).

(E)-3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (307f)



$C_{14}H_{10}N_2OS$

$M = 254.31 \text{ g/mol}$

Yellow solid

mp = 136-138 °C

Yield = 65%

1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

13.45 (br s, 1H, NH), 8.16 (d, $J_{3-2} = 15.8 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 7.85-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.81 (d, $J_{2-3} = 15.8 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 7.73 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23 (t, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar})

^{13}C NMR : (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

180.9 (C=O), 148.8 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 136.2 ($2C_{Ar}$), 133.7 (C_{Ar}), 131.5 ($2C_{Ar}$), 129.1 (C_{Ar}), 126.2 ($2C_{Ar}$), 123.1 (C_{Ar}), 115.8 ($2C_{Ar}$).

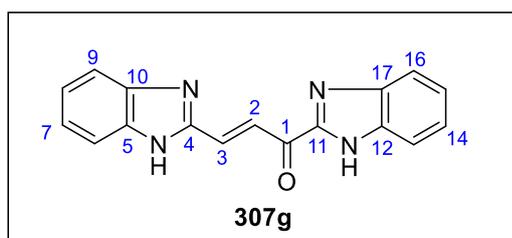
HRMS : (ES+)

Calculated for $C_{14}H_{11}N_2OS$ [$M + H$] $^+$: 255.0592, found : 255.0585.

IR : (ATR, $\nu \text{ cm}^{-1}$)

3422.2 (N-H), 3083.9 (C=C), 1647.9 (C=O), 1583.8 (C=N), 1255.3 (C-N).

(E)-1,3-bis(1H-Benzimidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (307g)



$C_{17}H_{12}N_4O$

$M = 288.30 \text{ g/mol}$

Yellow solid

mp > 266

Yield = 80%

1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

12.51 (br s, 1H, NH), 11.96 (br s, 1H, NH), 8.51 (d, $J_{3-2} = 16.2 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 7.84 (d, $J_{2-3} = 16.2 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 7.74 (dd, $J = 3.2 \text{ Hz}$, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.65 (dd, $J = 3.2 \text{ Hz}$, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.37 (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.28 (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}).

^{13}C NMR : (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

180.9 (C=O), 149.5 (C_{Ar}), 148.7 (C_{Ar}), 132.0 (2C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.4 (2C_{Ar}), 125.8 (2C_{Ar}), 124.3 (2C_{Ar}), 123.2 (2C_{Ar}), 116.5 (C_{Ar}), 114.8 (2C_{Ar}).

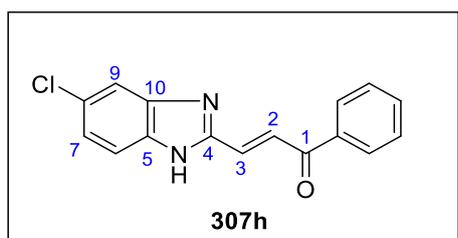
HRMS : (ES+)

Calculated for C₁₇H₁₃N₄O [M + H]⁺ : 289.1089, found : 289.1081.

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3425.3 (N-H), 2923.5 (=C-H), 1670.1 (C=O), 1520.1 (C=N), 1427.2 (C=C).

(E)-3-(5-Chloro-1H-benzimidazol-2-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one (307h)



C₁₆H₁₁ClN₂O

M = 282.72 g/mol

Yellow solid

mp = 158-160 °C

Yield = 71%

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

12.04 (br s, 1H, NH), 8.50 (d, *J*₃₋₂ = 15.8 Hz, 1H, H₃), 8.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.80-7.72 (m, 3H, H₂ and 2H_{Ar}), 7.65-7.59 (m, 3H, H_{Ar}), 7.40 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR : (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

188.2 (C=O), 149.0 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 129.5 (2C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 124.7 (C_{Ar}), 116.5 (C_{Ar}), 114.8 (C_{Ar}).

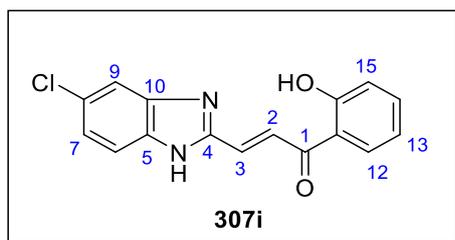
HRMS : (ES+)

Calculated for C₁₆H₁₂N₂OCl [M + H]⁺ : 283.0638, found : 283.0634.

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3453.2 (N-H), 2919.1 (=C-H), 1673.1 (C=O), 1441.9 (C=C), 710.9 (C-Cl).

(E)-3-(5-Chloro-1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (307i)



$C_{16}H_{11}ClN_2O_2$

$M = 298.72$ g/mol

Yellow solid

mp = 116-118 °C

Yield = 69%

1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

11.94 (s, 1H, NH), 8.26 (d, $J_{3-2} = 15.2$ Hz, 1H, H₃), 8.00 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.72-7.52 (m, 5H, 4H_{Ar} and H₂), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.06-7.02 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C NMR : (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

192.2 (C=O), 170.2 (C_{Ar}), 161.0 (C_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.4 (2C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 121.4 (C_{Ar}), 119.4 (2C_{Ar}), 117.7 (C_{Ar}), 113.5 (C_{Ar}).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 299 (23), 298 (100)

[CI, NH₃, m/z] : 299 [M + H]⁺

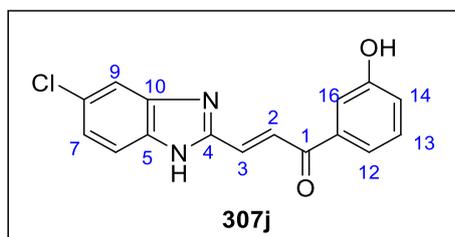
HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₆H₁₂N₂O₂³⁵Cl [M + H]⁺ : 299.0587, found : 299.0579.

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3425.4 (O-H), 2922.7 (=C-H), 1647.4 (C=O), 1583.0 (C=N), 748.7 (C-Cl).

(E)-3-(5-Chloro-1H-benzimidazol-2-yl)-1-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (307j)



$C_{16}H_{11}ClN_2O_2$

$M = 298.72$ g/mol

Yellow solid

mp = 210-212 °C

Yield = 63%

1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

12.01 (br s, 1H, NH), 8.52 (d, $J_{3-2} = 15.7$ Hz, 1H, H₃), 7.84 (s, 1H, H_{Ar}), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68-7.55 (m, 3H, H₂ and 2H_{Ar}), 7.53-7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 7.15 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR : (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

187.9 (C=O), 158.0 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.3 (2C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 121.2 (2C_{Ar}), 119.8 (2C_{Ar}), 116.4 (C_{Ar}), 114.6 (2C_{Ar}).

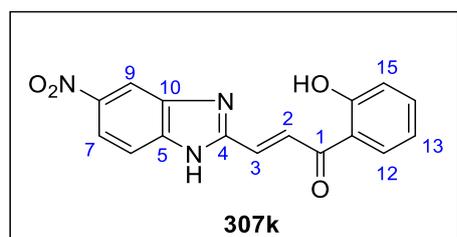
HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₆H₁₂N₂O₂³⁵Cl [M + H]⁺ : 299.0587, found : 299.0583.

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3321.4 (O-H), 2920.6 (=C-H), 1653.6 (C=O), 1585.0 (C=N), 778.4 (C-Cl).

(*E*)-3-(5-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (307k)



C₁₆H₁₁N₃O₄

M = 309.28 g/mol

Yellow solid

mp = 225-226 °C

Yield = 77%

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

11.90 (br s, 1H, NH), 8.47 (d, $J_{3-2} = 15.2$ Hz, 1H, H₃), 8.21 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.95-7.77 (m, 5H, 4H_{Ar} and H₂), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.52-7.40 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C NMR : (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

195.5 (C=O), 184.7 (C_{Ar}), 158.9 (C_{Ar}), 150.3 (C_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 129.5 (2C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 125.0 (2C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 115.7 (C_{Ar}).

MS :

[Cl, NH₃, m/z] : 309 [M]⁺, 310 [M + H]⁺

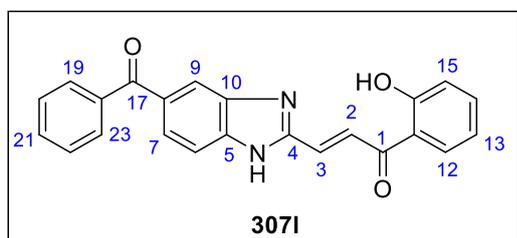
HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₁₆H₁₂N₃O₄ [M + H]⁺ : 310.0828, found : 310.0824

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3102.1 (O-H), 1670.2 (C=O), 1587.5 (C=N), 1340.1 (-NO₂).

(E)-3-(5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (307I)



C₂₃H₁₆N₂O₃

M = 368.39 g/mol

Yellow solid

mp = 195-196 °C

Yield = 65%

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

11.91 (s, 1H, NH), 8.52 (d, *J*₃₋₂ = 15.8 Hz, 1H, H₃), 8.08-8.05 (m, 1H, H_{Ar}), 8.03 (s, 1H, H_{Ar}), 7.90-7.57 (m, 9H, H_{Ar}), 7.69 (d, *J*₂₋₃ = 15.8 Hz, 1H, H₂), 7.08-7.03 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C NMR : (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm)

195.3 (C=O), 192.0 (C=O), 161.0 (C_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 130.6 (2C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.6 (2C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 121.5 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 118.3 (2C_{Ar}), 117.8 (C_{Ar}), 115.1 (2C_{Ar}), 114.3 (C_{Ar}).

MS :

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)] : 369 (35), 368 (100), 367(16)

[CI, NH₃, m/z] : 368 [M]⁺, 369 [M + H]⁺

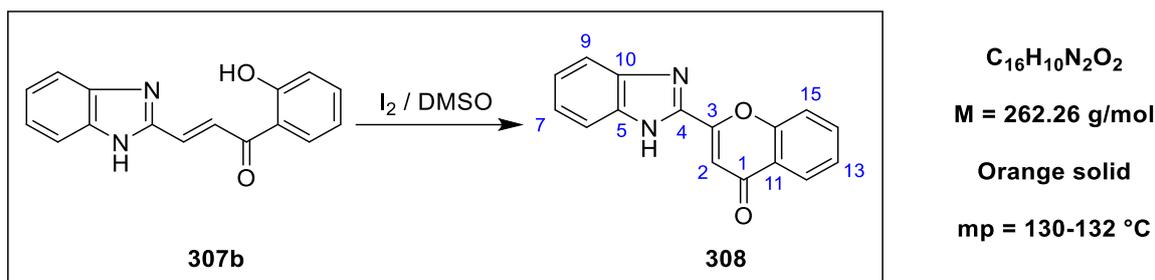
HRMS : (ES⁺)

Calculated for C₂₃H₁₇N₂O₃ [M + H]⁺ : 369.1239, found : 369.1241.

IR : (ATR, ν cm⁻¹)

3287.4 (O-H), 3171.2 (N-H), 1682.6 (C=O), 1564.7 (C=N), 1478.1 (C=C).

Synthesis of 2-(1H-benzimidazol-2-yl)4H-chromen-4-one (308)



A mixture of **307b** (50 mg, 0.189 mmol, 1 eq) and iodine (2.4 mg, 0.009 mmol, 5% mol) in DMSO (3 mL) was refluxed for 1 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was carefully poured onto crushed ice (10 g). The precipitate was filtered and washed several times with an aqueous saturated solution of $Na_2S_2O_3$. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel (elution Hexane/AcOEt 70 : 30) to afford **308** as orange solid (30.7 mg, 62%).

1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

7.91-7.85 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.88 (s, 1H, H_2).

^{13}C NMR : (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

183.4 (C=O), 165.7 (C_{Ar}), 150.1 (C_{Ar}), 148.2 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 138.3 (2 C_{Ar}), 124.6 (C_{Ar}), 124.4 (2 C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 120.7 (C_{Ar}), 115.7 (2 C_{Ar}), 113.3 (C_{Ar}), 100 (C_{Ar}).

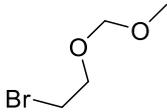
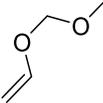
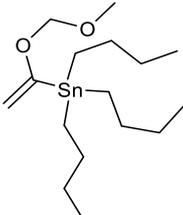
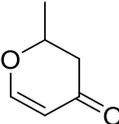
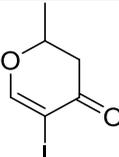
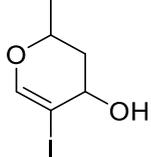
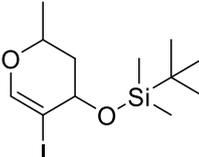
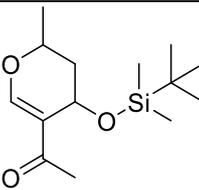
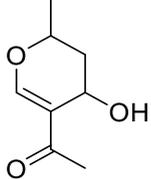
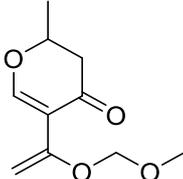
HRMS : (ES+)

Calculated for $C_{16}H_{11}N_2O_2$ [$M + H$] $^+$: 263.0821, found : 263.0815.

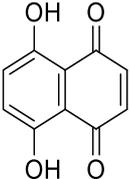
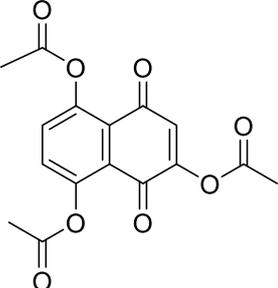
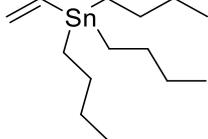
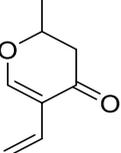
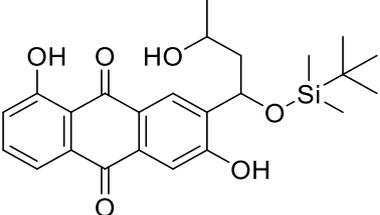
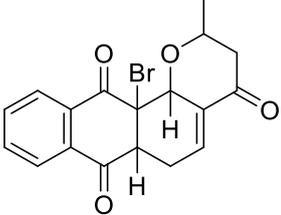
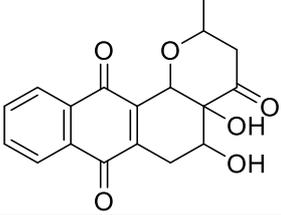
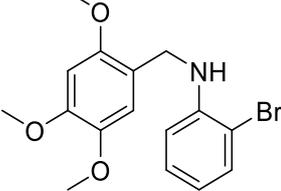
IR : (ATR, ν cm^{-1})

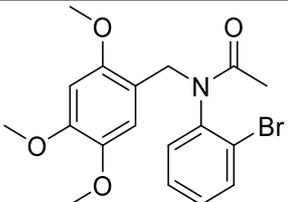
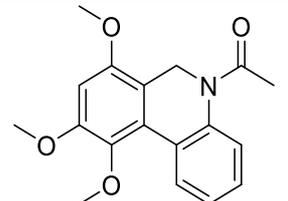
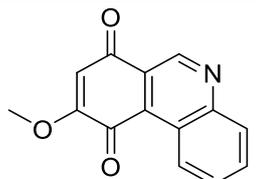
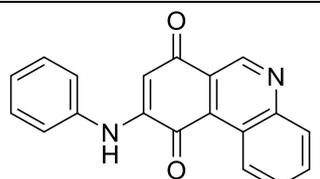
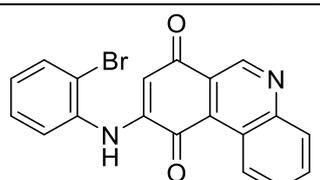
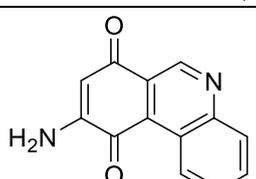
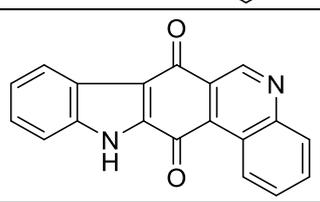
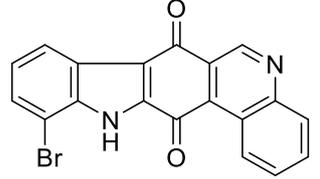
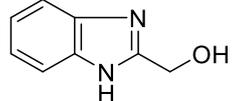
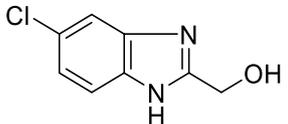
3078.7 (N-H), 1692.3 (C=O), 1574.5 (C=N), 1355.8 (C-H).

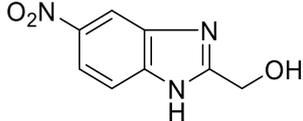
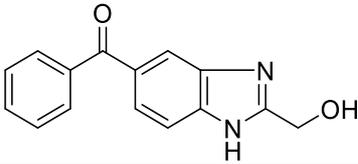
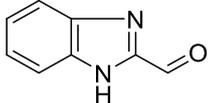
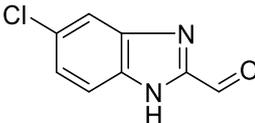
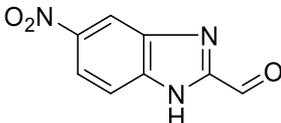
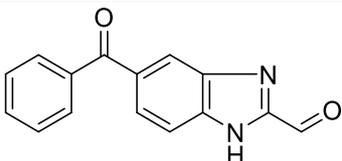
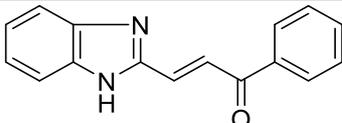
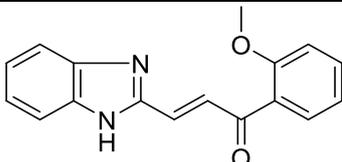
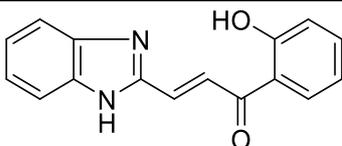
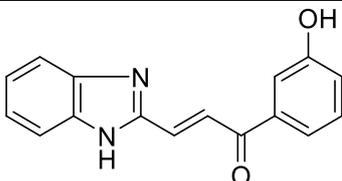
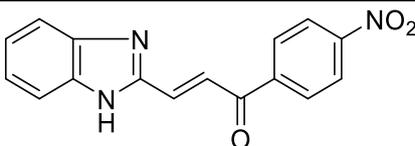
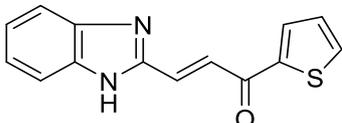
Annexe 2 : LISTE DES MOLÉCULES SYNTHÉTISÉES

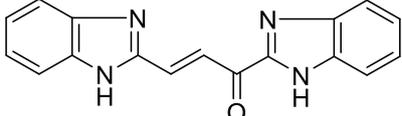
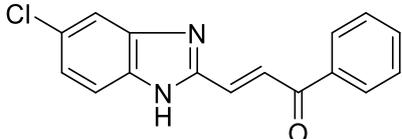
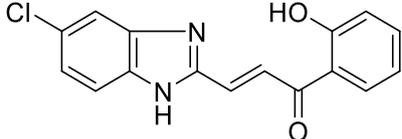
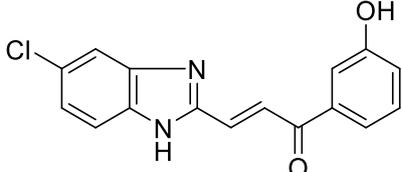
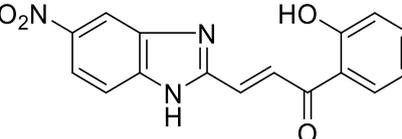
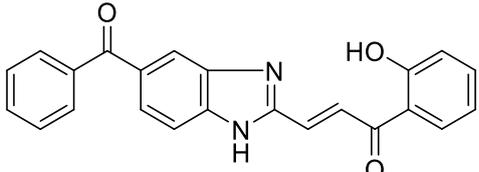
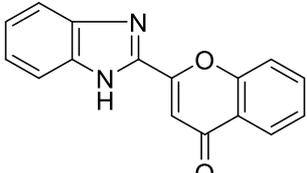
Composés	Structure	Nomenclature
77		2-Bromoethyl methoxymethyl ether
78		Methoxymethyl vinyl ether
79		Tributyl(1-(methoxymethoxy)vinyl)stannane
82		2-Methyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one
83		5-Iodo-2-methyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one
95		5-Iodo-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-4-ol
96		<i>tert</i> -Butyl(5-iodo-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl)oxydimethylsilane
99		1-(4-((<i>tert</i> -Butyl)dimethylsilyloxy)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-yl)ethan-1-one
113		1-(4-Hydroxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-yl)ethan-1-one
84		5-[1-(Methoxymethoxy)vinyl]-2-methyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one

86		2-(Chloromethyl)-5-hydroxy-4 <i>H</i> -pyran-4-one
87		5-Hydroxy-2-methyl-4 <i>H</i> -pyran-4-one
88		6-Methyl-4-oxo-4 <i>H</i> -pyran-3-yl trifluoromethanesulfonate
89		5-(1-(Methoxymethoxy)vinyl)-2-methyl-4 <i>H</i> -pyran-4-one
72		Methyl-3-methoxybut-2-enoate
1		(1,3-Dimethoxybuta-1,3-dien-1-yloxy)trimethylsilane
74		2-Chlorocyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
75		5-Hydroxy-7-methoxynaphthalene-1,4-dione
66		2,3-Dichloro-5,8-dihydroxynaphthalene-1,4-dione
67		5,8-Dihydroxy-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione

68		5,8-Dihydroxynaphthalene-1,4-dione
70		5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalene-1,4,6-tryl triacetate
106		Tributyl(vinyl)stannane
108		2-Methyl-5-vinyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one
105		7-(1-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxybutyl)-1,6-dihydroxyanthracene-9,10-dione
110		12a-Bromo-2-methyl-6,6a,12a,12b-tetrahydro-2H-naphtho[2,3- <i>h</i>]chromene-4,7,12(3H)trione
111		4a,5-Dihydroxy-2-methyl-4a,5,6,12b-tetrahydro-2H-naphtho[2,3- <i>h</i>]chromene-4,7,12(3H)-trione
234		2-Bromo- <i>N</i> -(2,4,5-trimethoxybenzyl)aniline

235		<i>N</i> -(2-Bromophenyl)- <i>N</i> -(2,4,5-trimethoxybenzyl)acetamide
167		1-(7,9,10-Trimethoxyphenanthridin-5(6 <i>H</i>)-yl)ethanone
168		9-Methoxyphenanthridine-7,10-dione
236a		9-(Phenylamino)phenanthridine-7,10-dione
236b		9-(2-Bromophenylamino)phenanthridine-7,10-dione
238		9-Aminophenanthridine-7,10-dione
119		7 <i>H</i> -Indolo[3,2- <i>j</i>]phenanthridine-7,13(12 <i>H</i>)-dione ou Calothrixine B
237		11-bromo-7 <i>H</i> -indolo[3,2- <i>j</i>]phenanthridine-7,13(12 <i>H</i>)-dione
304a		(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)metanol
304b		(5-Chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)metanol

304c		(5-Nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)methanol
304d		(5-Benzoyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)methanol
305a		1 <i>H</i> -Benzimidazole-2-carbaldehyde
305b		5-Chloro-1 <i>H</i> -benzimidazole-2-carbaldehyde
305c		5-Nitro-1 <i>H</i> -benzimidazole-2-carbaldehyde
305d		5-Benzoyl-1 <i>H</i> -benzimidazole-2-carbaldehyde
307a		(<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one
307b		(<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)-1-(2-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one
307c		(<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
307d		(<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)-1-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
307e		(<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one
307f		(<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one

307g		(E)-1,3-bis(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)prop-2-en-1-one
307h		(E)-3-(5-Chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one
307i		(E)-3-(5-Chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
307j		(E)-3-(5-Chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-1-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
307k		(E)-3-(5-Nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
307l		(E)-3-(5-Benzoyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
308		2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)4 <i>H</i> -chromen-4-one

Titre : Récentes avancées dans la synthèse de topopyrones et de calothrixines synthèse et évaluation biologique de molécules de type benzimidazolyl-chalcone

Mots clés : Topopyrones, Réaction de Diels-Alder, Calothrixines, Benzimidazole, Chalcone, Anticancéreux

Résumé : Ce travail a pour objet la synthèse et l'évaluation de molécule bioactives pouvant contribuer efficacement à la lutte contre certains germes infectieux et le cancer. Le premier volet consiste en la synthèse de composés d'origine naturelle, les topopyrones et les calothrixines. En ce qui concerne les topopyrones, cinq hétérodiènes ont été synthétisés et leurs réactivités ont été étudiées face à un diénophile de type naphthoquinone suivant une réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder. Cela a conduit l'édification d'un squelette tétracyclique proche des topopyrones. Quant aux calothrixines, nous avons exploré deux nouvelles voies qui ont abouti à la synthèse de la calothrixine B et d'un analogue bromé.

Dans le second volet, en nous basant sur le concept pharmacochimique de juxtaposition d'entités bioactives, nous avons conceptualisé puis synthétisé douze benzimidazolyl-chalcones et une chroménone. Les molécules ainsi obtenues ont fait l'objet d'une évaluation de leurs activités anticancéreuses vis-à-vis de sept lignes cellulaires cancéreuses humaines et une lignée de fibroblastes normaux de la peau humaine. Ces composés ont montré de bonnes activités anticancéreuses quelque soit la lignée. Ces activités sont supérieures à celles de la Roscoviitine mais restent inférieures à celles du Taxol. Cependant, les molécules synthétisées se sont montrées moins toxiques que la molécule de référence Taxol.

Title : Recent advances in topopyrones and calothrixins synthesis synthesis and biological evaluation of benzimidazolyl-chalcone molecule type

Keywords : Topopyrones, Diels-Ader reaction, Calothrixins, Benzimidazole, Chalcone, Anticancer

Abstract : This work aims is the synthesis and evaluation of bioactive molecules that can effectively contribute to fight against some infectious germs and the cancer. The first component consists of the synthesis of naturally occurring compounds, topopyrones and calothrixins. With regard to the topopyrones, five heterodienes were synthesized and their reactivities were studied, compared with a naphthoquinone-type dienophile following a Diels-Alder [4+2] cycloaddition reaction. This led to the construction of a tetracyclic skeleton close to topopyrones. As for calothrixins, we explored two new pathways that resulted in the synthesis of calothrixin B and an bromine analogue.

In the second part, based on the pharmacochemical concept of juxtaposition of bioactive entities, we conceptualized and synthesized twelve benzimidazolyl-chalcones and one chromenone. The molecules thus obtained were evaluated for their anticancer activities against seven human cancer cell lines and a normal fibroblast line of human skin. These compounds showed good anticancer activities regardless of the line. These activities are superior to those of Roscovitine but lower than those of Taxol. However, the synthesized molecules were less toxic than that of the Taxol reference molecule.