



Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde : évaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires

Kelly Maurent

► To cite this version:

Kelly Maurent. Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde : évaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Chimie organique. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2017. Français. NNT : 2017TOU30255 . tel-01978809

HAL Id: tel-01978809

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01978809>

Submitted on 11 Jan 2019

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

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



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Kelly Maurent

Le vendredi 10 novembre 2017

Titre :

Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde. Evaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires.

ED SDM : Chimie, Biologie, Santé - CO 042

Unité de recherche :

UMR 5068 - Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique

Directeur(s) de Thèse :

Dr Florence Bedos-Belval - Université Toulouse 3 Paul Sabatier

Rapporteurs :

Pr Pascale Moreau - Université Clermont Auvergne

Pr Marc Le Borgne - Université Lyon 1 Claude Bernard

Autre(s) membre(s) du jury :

Pr Fabienne Alary - Université Toulouse 3 Paul Sabatier (Présidente de jury)

Dr Marc Rolland - Université de Montpellier (Examineur)

Dr Florence Bedos-Belval - Université Toulouse 3 Paul Sabatier (Directrice de thèse)

Sommaire

SOMMAIRE.....	1
REMERCIEMENTS	4
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	5
INTRODUCTION GENERALE	6
CHAPITRE 1 : L'ATHEROSCLEROSE	8
I. L'athérosclérose	9
I.1. Introduction	9
I.2. Classification des lésions	11
I.3. Initiation de l'athérogénèse	12
I.3.a. Endothélium et stress oxydant	12
I.3.b. Dysfonction endothéliale	12
I.3.c. Oxydation des LDL.....	13
I.3.d. Recrutement et internalisation des monocytes circulants	16
I.3.e. Formation des cellules spumeuses	17
I.3.f. Recrutement des cellules musculaires lisses.....	18
II. Traitements actuels.....	18
III. Stress oxydant et antioxydants.....	20
III.1. Qu'est-ce qu'un antioxydant ?.....	22
III.2. Antioxydants naturels	22
III.2.a. Les antioxydants enzymatiques endogènes	22
III.2.b. Les antioxydants non-enzymatiques	23
III.3. Antioxydants synthétiques.....	26
III.4. Limitation et controverse des antioxydants	27
IV. L'inflammation dans l'athérosclérose	28
CHAPITRE 2 : LES MACROCYCLES.....	30
I. Les macrocycles : composés d'intérêt biologique prometteurs	31
I.1. Introduction	31
I.2. Structure macrocyclique versus structure linéaire.....	33
II. Les macrocycles diarylheptanoïdes	36
II.1. Généralités	36
II.2. Biosynthèse des diarylheptanoïdes	37
II.3. Propriétés pharmacologiques des macrocycles diaryléthers heptanoïdes	40
II.4. Chiralité et atropoisomérisation.....	42
II.5. Le tédarène A.....	44

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE DIARYLHEPTANOÏDES MACROCYCLIQUES	47
I. Stratégies de synthèse des diaryléthers heptanoïdes macrocycliques	48
I.1. Formation du lien diaryléther	49
I.2. La condensation de Ullmann	53
I.2.a. Mécanisme de la condensation de Ullmann	53
I.2.b. Mode d'activation : thermique ou micro-ondes	56
I.3. Cyclisation par la voie A	58
I.4. Cyclisation par la voie B	62
I.5. Structure du 1,7-diarylheptanoïde linéaire	64
II. Synthèse du tédarène A	65
II.1. Première voie de synthèse	65
II.1.a. Préparation de l'alcyne 34	66
II.1.b. Préparation de l'aldéhyde 35	68
II.1.c. Préparation du diarylheptanoïde linéaire 33	70
II.2. Deuxième voie de synthèse	72
II.2.a. Préparation de l'alcyne 46	73
II.2.b. Préparation de l'aldéhyde 45	74
II.2.c. Préparation du diarylheptanoïde linéaire 43	75
II.2.d. Intérêt des diarylheptanoïdes linéaires diphenoliques	77
II.2.e. Méthodes de déméthylation	78
II.2.f. Préparation du diarylheptanoïde 52	79
II.2.g. Macrocyclisation intramoléculaire	79
II.2.h. Formation du système diénique	81
II.2.i. La déméthylation finale	86
III. Synthèse des analogues	95
III.1. Analogue possédant un motif amide sur la chaîne heptanoïde	98
III.1.a. Préparation de l'amine 61	99
III.1.b. Généralités sur la formation du lien amide	100
III.1.c. Préparation du diarylheptanoïde linéaire 62	101
III.1.d. Accès au macrocycle 63	102
III.2. Analogue possédant un motif « tyrosine »	104
III.2.a. Préparation du diarylheptanoïde linéaire 70	104
III.2.b. Accès au macrocycle 69	106
III.3. Analogue possédant une hydantoïne sur la chaîne heptanoïde	108
III.3.a. Préparation des synthons 61 et 73	108
III.3.b. Préparation du diarylheptanoïde linéaire 75	109
III.3.c. Accès au macrocycle 76	111
III.4. Analogue possédant un triazole sur la chaîne heptanoïde	112
III.4.a. Préparation des synthons 80 et 46	113
III.4.b. Généralités sur la cycloaddition de Huisgen	113
III.4.c. Préparation du diarylheptanoïde linéaire 81	115
III.4.d. Accès au macrocycle 82	116
IV. Conclusion	118
CHAPITRE 4 :	120
EVALUATIONS BIOLOGIQUES	120
I. Rappels des molécules testées	121

II. Cytotoxicité.....	122
II.1. Principe de la technique utilisée	122
II.2. Résultats.....	122
III. Mesure des ERO intracellulaires	123
III.1. Technique utilisée.....	124
III.2. Détermination du temps optimal d'incubation	124
III.3. Mesure de l'inhibition des ERO intracellulaires par les molécules	125
IV. Evaluation des propriétés anti-inflammatoires.....	128
IV.1. Les nitrites.....	128
IV.1.a. Technique utilisée	128
IV.1.b. Les résultats	129
IV.2. Inhibition de IL-6 et IL-1 β	130
IV.2.a. Technique utilisée	130
IV.2.b. Résultats pour IL-1 β	131
IV.2.c. Résultats pour IL-6.....	132
V. Conclusion	133
CONCLUSION GENERALE.....	134
PARTIE EXPERIMENTALE	137
I. Protocoles expérimentaux et caractérisation des molécules	139
II. Biologie : Matériels et méthodes.....	184
II.1. Culture cellulaire.....	184
II.2. Test de viabilité cellulaire au MTT.....	184
II.3. ERO intracellulaires.....	184
II.4. RT-qPCR	185
II.5. Mesure de la concentration en nitrites	186
II.6. Analyses statistiques	186
ANNEXES	188
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	210

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les professeurs Pascale Moreau, Fabienne Alary et Marc Le Borgne et le docteur Marc Rolland pour avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse.

Je voudrais également remercier les deux directeurs successifs du laboratoire, Michel Baltas et Yves Génisson pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire et de l'équipe PNASM.

Mes plus vifs remerciements vont à Florence Bedos-Belval et Corinne Vanucci-Bacqué pour m'avoir fait confiance durant ces trois ans. Grâce à vous j'ai pu réaliser une thèse dont le sujet était celui dont je rêvais en master 2. J'ai énormément appris auprès de vous ! J'ai passé trois années formidables à vos côtés.

Tessa, merci pour tous tes conseils et nos longues discussions de midi à refaire le monde ! Tony, courage pour la suite, nos discussions et rigolades du midi vont me manquer ! Laura, Anthony, merci pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble ! Anne Rouch, merci pour tes précieux conseils au début de ma thèse ! Léa, ma première stagiaire, je te remercie pour ta bonne humeur et pour m'avoir fait partager ton univers !!

Je souhaiterais également remercier tous ceux du second étage pour ces trois années passées dans une ambiance conviviale !

Enfin, merci à tous les membres du laboratoire !

Merci à Anne Nègre-Salvayre et Nathalie Augé pour m'avoir accueilli à l'INSERM et pour avoir répondu à toutes mes interrogations. Nancy Geoffre, merci pour tous tes conseils !

Je souhaite remercier mes parents sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir soutenue pendant ces huit années d'études ! Eliott, merci pour ton soutien inconditionnel, je te passe le flambeau ! Ju, merci d'être présent au quotidien (désolée pour les nuits agitées à te parler d'histogrammes et de réactions chimiques) !

Abréviations et acronymes

ADN : acide désoxyribonucléique	INF- γ : interféron- γ
ARN : acide ribonucléique	IR : infra-rouge
Boc : <i>tert</i> -butoxycarbonyl	LDA : diisopropylamidure de lithium
CCM : chromatographie sur couche mince	LDL : low density lipoprotein
CuBr-DMS : complexe de bromure de cuivre-diméthylsulfure	LPS : liposaccharide
DCC : <i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide	min : minute
DCI : désorption par ionisation chimique	MW : microwaves (micro-ondes)
DMAP : 4-diméthylaminopyridine	NF- κ B : nuclear factor κ B
DMF : <i>N,N</i> -diméthylformamide	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
DMSO : diméthylsulfoxyde	p : valeur-p (lié aux tests statistiques)
DMSO- <i>d</i> 6 : diméthylsulfoxyde deutéré	Pf : point de fusion
EDC : <i>N</i> -éthyl, <i>N'</i> -(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide	PSA : polar surface area
eNOS : NO syntase endothéliale	Rdt : rendement
éq : équivalent	Rf : rapport frontal
EP : éther de pétrole	RMN : résonance magnétique nucléaire
ERN : espèces réactives de l'azote	RT-qPCR : quantitative reverse transcription chain polymerase reaction
ERO : espèces réactives de l'oxygène	SET : single electron transfer
h : heure	SMHR : spectrométrie de masse haute résolution
HAT : halogen atom transfer	TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
HDL : high density lipoprotein	TBDMS : <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
HOBt : hydroxybenzotriazole	TBDMSCl : chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
HPLC : high performance liquid chromatography	THF : tetrahydrofurane
IBX : acide 2-iodoxybenzoïque	TNF- α : tumor necrosis factor α
ICAM-1 : intercellular adhesion molecule 1	VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule 1

Introduction générale

L'athérosclérose est une des premières causes de mortalité dans les pays industrialisés. Elle est à l'origine de nombreux incidents cliniques tels que les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde, pour ne citer que les deux principaux. Le stress oxydant et l'inflammation sont les deux facteurs clés responsables de l'initiation et du développement de cette pathologie. L'oxydation des lipoprotéines de basse densité dans la paroi artérielle est considérée comme la première étape de l'athérogénèse. L'inflammation intervient ensuite avec l'infiltration des monocytes dans la paroi vasculaire, initiant alors la formation de la plaque d'athérome. A ce jour, aucun médicament n'existe pour traiter efficacement cette pathologie. L'inhibition de la plaque d'athérome par des antioxydants s'étant révélée infructueuse *in vivo*, une des stratégies envisagées actuellement consiste à découvrir un agent capable d'inhiber conjointement le stress oxydant et l'inflammation. Ce travail de thèse s'inscrit dans cette problématique.

Dans ce but, nous nous sommes intéressés aux diarylheptanoïdes phénoliques macrocycliques qui sont des molécules naturelles isolées principalement de plantes. Bien qu'elles possèdent de nombreuses propriétés biologiques (antioxydantes, anti-cancéreuses, anti-inflammatoires, ...), elles sont encore peu explorées et constituent donc un point de départ original pour la recherche de nouvelles entités présentant des activités antioxydantes et anti-inflammatoires. Parmi ces macrocycles diaryléthers heptanoïdes naturels, nous nous sommes intéressés plus particulièrement au tédarène A, qui montre des capacités d'inhibition de la production d'ions nitrites, un marqueur de l'inflammation.

Dans ce manuscrit, le premier chapitre décrit l'athérosclérose, son développement au cours du temps et les rôles joués par le stress oxydant et l'inflammation.

Le deuxième chapitre reporte une mise au point bibliographique concernant les macrocycles d'intérêt biologique et plus particulièrement les macrocycles diaryléthers heptanoïdes à travers leur biosynthèse, leurs propriétés biologiques, leurs caractéristiques chimiques et leur synthèse. Le tédarène A y est décrit.

Dans le troisième chapitre, la première synthèse totale du tédarène A et les différentes stratégies de synthèse mises en œuvre pour y parvenir sont détaillées. La conception et la synthèse d'analogues macrocycliques du tédarène A sont ensuite développées.

Le quatrième chapitre concerne les tests biologiques réalisées sur les différents diarylheptanoïdes synthétisés. Après vérification de leur cytotoxicité éventuelle, ces derniers ont été évalués pour leur capacité à inhiber la production d'espèces réactives oxygénées intracellulaires (stress oxydant), ainsi que celle d'interleukines et d'ions nitrites (inflammation). Les méthodes employées et les résultats obtenus sont présentés dans ce chapitre.

La partie expérimentale et la bibliographie sont rassemblées en fin de manuscrit.

Chapitre 1 : L'athérosclérose

I. L'athérosclérose

I.1. Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 17,5 millions le nombre de décès dus aux maladies cardiovasculaires, soit 31% de la mortalité/morbidité dans le monde. Parmi ces 17,5 millions, 7,4 millions de décès sont dus aux cardiopathies coronariennes et 6,7 millions aux accidents cérébrovasculaires (Chiffres 2012, OMS). Ces maladies ne sont pas seulement présentes dans les pays développés, elles sont également très présentes dans les pays en voie de développement ainsi que dans les pays pauvres. A l'origine de ces maladies cardiovasculaires se trouve l'athérosclérose.

En 1958, l'athérosclérose a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé de la façon suivante : « L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts de calcium ; le tout accompagné de modifications de la média ».

Les principaux facteurs de risques liés à l'athérosclérose peuvent être répartis en facteurs de risques modifiables et non-modifiables.

☞ Facteurs de risques non-modifiables : l'âge, l'hérédité, la ménopause, les antécédents personnels.

☞ Facteurs de risques modifiables :

- Génétiques : le cholestérol LDL (taux élevé), le cholestérol HDL (taux faible), l'hypertension artérielle, l'insulinorésistance, la surcharge pondérale, l'homocystéine, les facteurs thrombogènes.
- Comportementaux : le tabac, les apports lipidiques alimentaires, l'alcool, la sédentarité.

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire chronique et évolutive qui touche principalement les artères de gros et moyens calibres. Elle se développe au stade du fœtus et évolue silencieusement et lentement jusqu'à ce que, à l'âge adulte, elle se manifeste par des accidents cliniques dont elle est à l'origine (accidents vasculaires cérébraux (AVC), infarctus, maladies coronariennes).

Le processus inflammatoire fait son apparition dès le début de l'athérogénèse avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules endothéliales suite à l'activation de l'endothélium par le stress oxydant. Ce phénomène est entretenu tout au long de l'évolution de la plaque d'athérome.

Pour comprendre comment se forme une plaque d'athérome, il faut savoir que la paroi artérielle est composée de trois couches successives : l'intima, la média et l'adventice (respectivement de la lumière vasculaire vers l'extérieur de l'artère) (Figure 1).

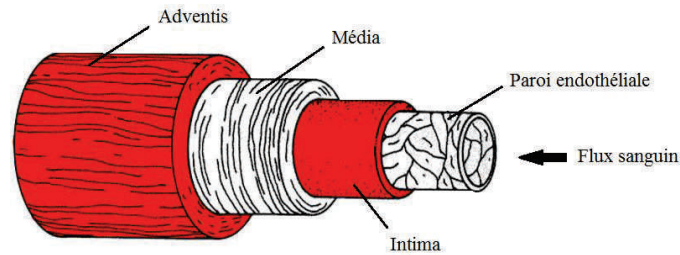


Figure 1 : Schéma d'une artère.¹

Au commencement de cette pathologie se trouvent deux phénomènes : un dysfonctionnement de l'endothélium et un contexte hyperlipidémique qui favorise l'infiltration des LDL (lipoprotéine de basse densité) circulantes dans l'espace sous-intimal.

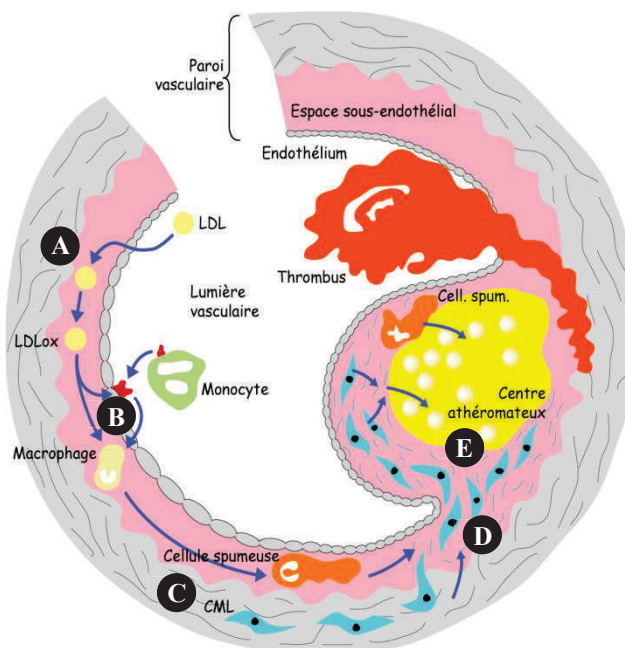


Figure 2 : Schéma récapitulatif du processus athérosclérotique.

Une fois infiltrées, les LDL sont retenues par la matrice extracellulaire, ce qui favorise leur oxydation par les ERO (espèces réactives oxygénées) générées par les cellules de la lésion ou les

enzymes pro-oxydantes présentes sur le site (myéloperoxydase) (Figure 2, *étape A*). Ceci provoque alors le recrutement des monocytes circulants du flux sanguin. Une fois dans l'espace sous-intimal, ils se différencient en macrophages afin d'éliminer les LDL oxydées (Figure 2, *étape B*). Les macrophages éliminent les LDL soit par phagocytose soit par leur captation non-régulée par des récepteurs dits « scavengers ». Ceci aboutit au stockage de ces lipides sous forme de gouttelettes intracellulaires d'esters de cholestérol conduisant à la transformation de ces macrophages en cellules spumeuses. L'accumulation de ces dernières conduit aux stries lipidiques caractéristiques des étapes précoces de l'athérosclérose (Figure 2, *étape C*). La lésion évolue ensuite avec la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses de la média vers l'intima (Figure 2, *étape D*). La lyse des cellules spumeuses libère le contenu lipidique de ces cellules. Celui-ci forme alors le centre nécrotique de la plaque d'athérome tandis que les cellules musculaires lisses qui ont migré et proliféré, produisent des composants de la matrice extracellulaire, permettant la formation d'une chape fibreuse qui entoure le cœur nécrotique en vue de le stabiliser (Figure 2, *étape E*). La plaque d'athérome est ainsi formée. La lésion va devenir symptomatique avec l'érosion, l'expansion ou la rupture de la plaque.

1.2. Classification des lésions

Au cours de son développement, la plaque d'athérome passe par différents stades qui ont été classifiés par l'American Heart Association.²⁻⁶

La lésion de type I correspond au recrutement des monocytes circulants dans le flux sanguin, à leur conversion en macrophages puis en cellules spumeuses chargées en LDL oxydées.

La lésion de type II, également appelée strie lipidique, correspond à l'agrégation des cellules spumeuses et des cellules musculaires lisses chargées en LDL oxydées. A ce stade, le processus est encore réversible : il peut régresser et disparaître ou, au contraire, évoluer vers une lésion de type III.

Cette dernière, également appelée pré-athérome, correspond au stade II complété par l'apparition de gouttelettes lipidiques extracellulaires suite à l'apoptose des cellules spumeuses.

Les deux premiers stades sont asymptomatiques et peuvent apparaître dans les dix premières années de la vie d'un humain. La lésion de type III se manifeste chez le jeune adulte (20 ans). Elle évolue ensuite vers le stade IV, caractérisé par la formation d'un cœur nécrotique composé de lipides, puis vers le stade V, avec l'élargissement de la lésion par la formation de la chape fibreuse. Il s'agit de la plaque d'athérome mature décrite par l'OMS dans la définition de l'athérosclérose. Enfin

le dernier stade (VI) correspond à l'apparition de complications qui conduisent souvent aux infarctus du myocarde ou aux accidents vasculaires cérébraux, révélant ainsi subitement la pathologie.

1.3. Initiation de l'athérogénèse

L'apparition des lésions athéromateuses est liée principalement à deux événements majeurs : d'une part le dysfonctionnement des cellules endothéliales entraînant l'activation de l'endothélium, et d'autre part la présence de LDL oxydées dans l'espace sous-intimal.

1.3.a. Endothélium et stress oxydant

L'endothélium vasculaire, constitué d'une monocouche de cellules endothéliales recouvrant la surface interne des vaisseaux sanguins, a longtemps été considéré comme une simple barrière physique séparant le flux sanguin des tissus sous-jacents. En réalité, il est responsable de la sécrétion de molécules impliquées dans la régulation du tonus vasculaire, dans la réponse inflammatoire et dans la coagulation sanguine.⁷ L'endothélium participe au maintien de l'homéostasie vasculaire et à la synthèse de médiateurs endocrines. Il sécrète également de nombreuses substances vasoactives comme l'oxyde nitrique (NO) synthétisé de façon constitutive par la NO syntase endothéliale (eNOS) dont l'activité est stimulée par les forces de cisaillement. Le NO participe à la relaxation et au maintien de la tonicité des vaisseaux (effet vasodilatateur, anti-thrombotique, inhibiteur de molécules d'adhésion ou de chémokines, mitogène et anti-oxydant). Ainsi, dans une artère saine, l'endothélium sert de barrière entre les constituants de la paroi artérielle et ceux du sang circulant. Il produit également des molécules vasoactives et anti-thrombotiques, régule le tonus vasculaire et limite la réponse inflammatoire.

A l'état basal, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERN) sont également présentes en faible quantité dans l'endothélium. Elles sont, entre autres, des régulateurs des voies de signalisation et de l'expression des gènes au niveau des cellules vasculaires.⁸

1.3.b. Dysfonction endothéliale

Il existe un fragile équilibre d'oxydo-réduction entre la production et l'élimination des ERO et des ERN. Cet équilibre peut être rompu en présence de différents facteurs tels que des facteurs

environnementaux (pollution, tabagisme, alcoolisme, sédentarité) ainsi que des facteurs pathologiques (hyper-cholestérolémie, diabète, hypertension, ...) et physiologiques (perturbations hémodynamiques). Ceci va générer un stress oxydant avec une production très élevée de ERO/ERN.^{5,9-17}

Ce stress oxydant-nitrosant peut être de courte durée. L'équilibre d'oxydo-réduction physiologique peut être restauré grâce aux antioxydants endogènes et/ou exogènes. Lorsque cet équilibre est perturbé de façon prolongée en faveur de l'oxydation, le stress oxydant devient permanent et chronique.

Le dysfonctionnement est également lié à une diminution de la biodisponibilité du NO. Il entraîne une vasoconstriction, une augmentation de la perméabilité endothéliale et facilite la pénétration des lipoprotéines présentes dans la circulation. De plus, une inflammation de l'endothélium se manifeste par l'augmentation de l'expression d'intégrines et de molécules d'adhésion telles que les VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) ou les ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule) à la surface de l'endothélium. Ceci induit l'adhésion puis la pénétration des monocytes dans l'espace sous-intimal.^{6,18-21}

Enfin, les lésions athérosclérotiques ont davantage tendance à se former au niveau des bifurcations ou des courbures des artères. En effet, dans ces zones, le flux sanguin est perturbé. Des zones de turbulences, de stagnation et des forces de cisaillement apparaissent, diminuant alors la résistance des cellules endothéliales et augmentant leur perméabilité.

1.3.c. Oxydation des LDL

La première étape de l'athérogénèse est l'oxydation des LDL dans l'intima de l'artère.

Les LDL sont des macromolécules complexes composées de lipides et de protéines. Elles permettent le transport, vers les tissus périphériques, de différentes molécules dont le cholestérol. Les HDL (lipoprotéines de haute densité), quant à elles, réalisent l'action inverse : elles récupèrent le cholestérol dans les tissus et organes périphériques pour le transporter vers le foie où il sera excrété. Pour qu'un organisme soit considéré comme sain, le taux de cholestérol LDL dans le sang doit se trouver en-dessous de 5 mM. Une hausse de 2 mM augmente de 50% la probabilité de maladies cardiovasculaires.²²

En temps normal, les LDL interagissent avec les cellules endothéliales afin de faciliter les échanges et le transport du cholestérol. Il existe un équilibre dynamique entre les flux d'entrée et de sortie des LDL qui évite l'accumulation massive de LDL dans l'intima. Cependant, une cholestérolémie élevée et l'activation de l'endothélium favorisent l'accumulation des LDL au niveau

des zones lésées de celui-ci. En effet, les cellules endothéliales activées produisent des protéoglycanes qui interagissent avec les LDL et ainsi les retiennent dans l'intima. Le flux d'entrée des LDL va alors être supérieur au flux de sortie et provoquer leur accumulation dans l'intima.

Suite à la présence de ERO et de la dysfonction endothéliale, ces LDL subissent une oxydation de la partie lipidique qui les constituent. Cette oxydation est une réaction radicalaire qui se déroule en trois étapes : l'initiation, la propagation et la terminaison.²³⁻²⁵ A l'origine de ce processus se trouve la transformation de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) en radical hydroxyle $OH^{\cdot}$.⁶ Elle peut être réalisée par tous les types cellulaires.

La première étape, l'initiation (Schéma 1), débute par l'action des ERO sur les acides gras polyinsaturés des LDL. Les principaux radicaux libres mis en jeu dans cette étape sont les radicaux hydroxyles ($OH^{\cdot}$) et hydroperoxydes ($HOO^{\cdot}$). L'autoxydation des acides gras polyinsaturés par l'oxygène conduit à la formation de LOOH (lipides hydroperoxylés) et de LOH (lipides hydroxylés), l'oxygène se fixant directement sur les doubles liaisons.

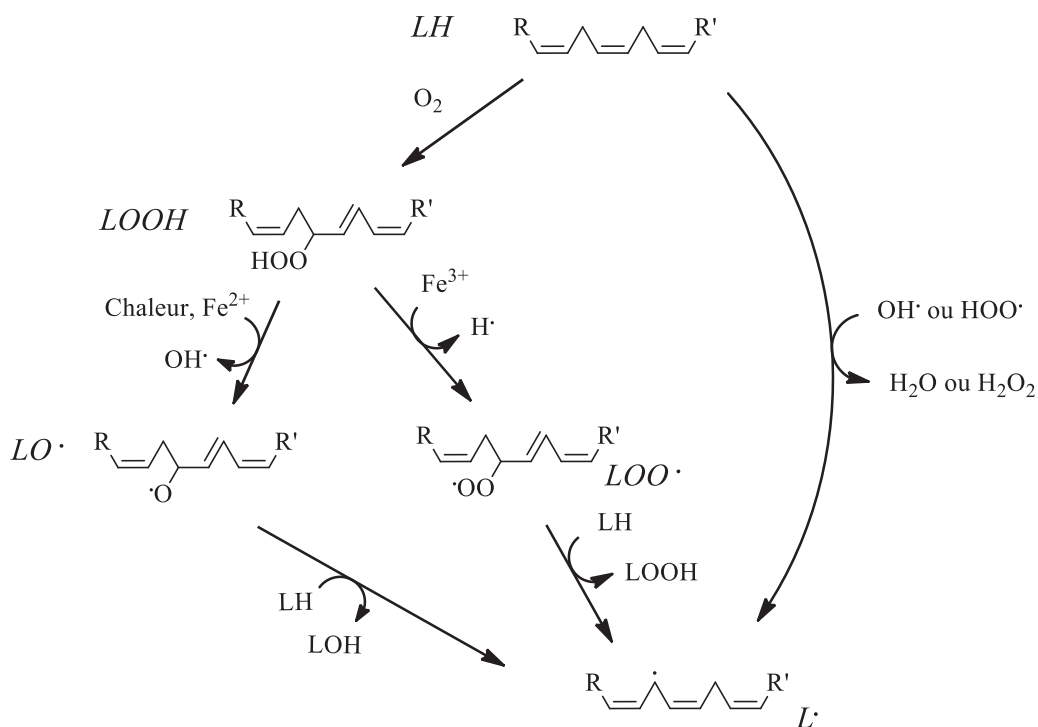


Schéma 1 : Etape d'initiation de la peroxydation lipidique.

La seconde étape de la peroxydation des lipides est la propagation. Le radical alkyle ($L^{\cdot}$) va réagir très rapidement avec O_2 pour former un radical peroxy ($LOO^{\cdot}$). De nombreux isomères sont formés (isomères de position et stéréoisomérisation). Des peroxydes cycliques sont également synthétisés, conduisant par la suite à la formation d'isoprostanes. (Schéma 2)

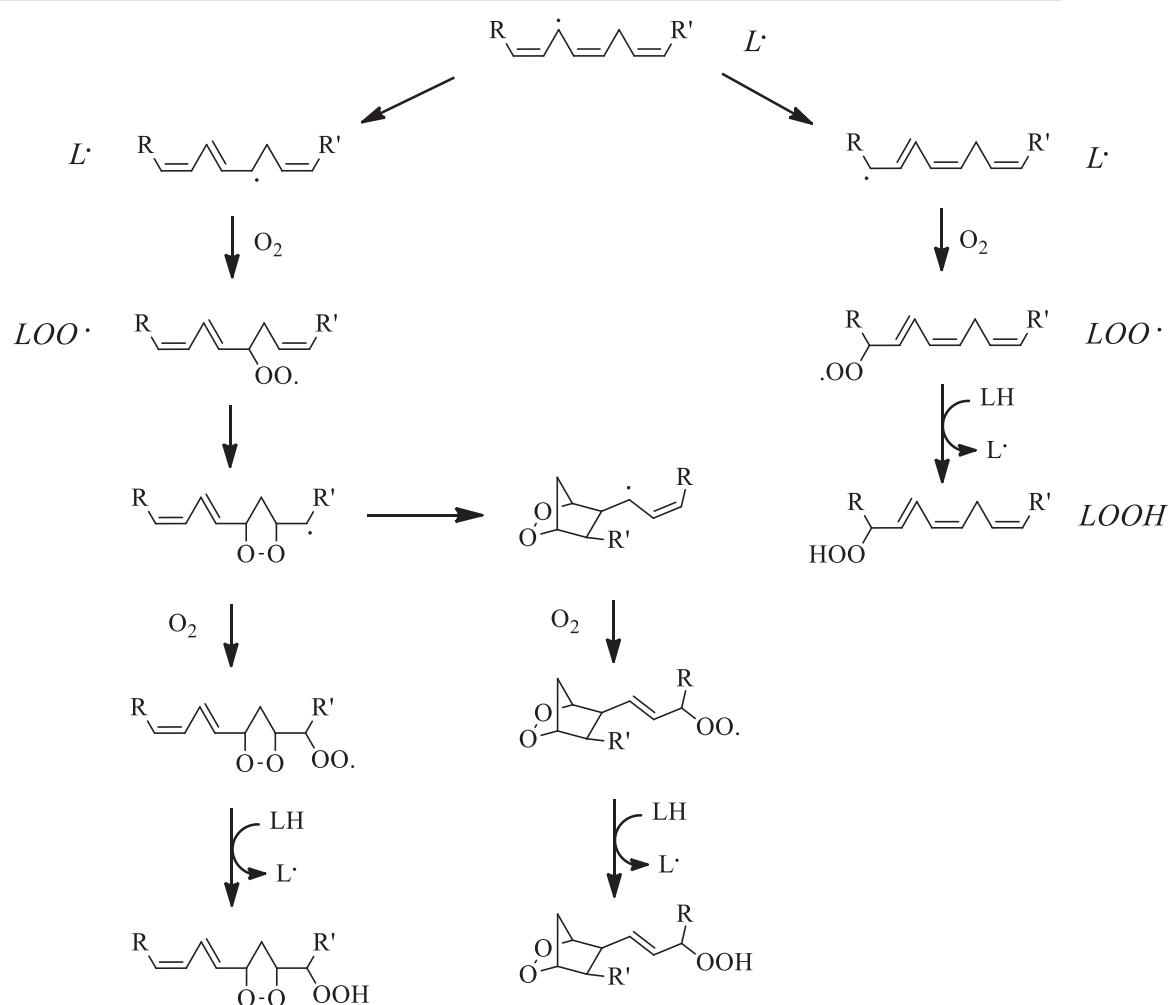


Schéma 2 : Etape de propagation de la peroxydation lipidique.

L'étape finale de cette peroxydation lipidique est la terminaison. Au cours de cette phase, la neutralisation des radicaux libres permet l'arrêt de la réaction de peroxydation. Celle-ci s'effectue par dimérisation des radicaux des acides gras poly-insaturés pour donner des espèces non-radicalaires. La présence d'antioxydants peut également terminer la propagation radicalaire en piégeant les radicaux peroxydes. On les appelle alors « chain breaking ».

L'accumulation et la formation des LDL oxydées constituent les principales causes de l'initiation du mécanisme inflammatoire dans l'athérosclérose en participant à l'entretien du stress oxydant et au dysfonctionnement des cellules endothéliales. Ainsi débute véritablement la formation de la plaque d'athérome.

1.3.d. Recrutement et internalisation des monocytes circulants

Les monocytes font partie de la famille des leucocytes (globules blancs). Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires du système immunitaire inné. Ils ont la capacité de se différencier en macrophages lorsque cela est nécessaire. Ces derniers jouent un rôle d'éboueurs dans l'organisme. Une hypercholestérolémie provoque une augmentation du taux de monocytes circulants.²⁶

Les monocytes participent à la formation des lésions : leur recrutement se fait par leur interaction avec des molécules d'adhésion, exprimées par les cellules endothéliales activées. Les monocytes sont ralentis au niveau des zones lésées par le flux sanguin modifié. Des interactions avec les sélectines (molécules d'adhésion) de la surface de l'endothélium ralentissent également la circulation des monocytes et favorisent leur roulement à la surface de l'endothélium. Dans leur parcours, les monocytes rencontrent ensuite une autre catégorie de molécules d'adhésion : les intégrines. Celles-ci vont les stopper dans leur parcours (Figure 3). Les récepteurs à intégrines LFA-1, CD11B et VLA-4 des monocytes sont reconnus par les ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1) et les VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) endothéliales dont l'expression est augmentée par la présence de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α (tumor necrosis factor α), l'INF- γ (interferon γ) et les interleukines 1, 2, 6, 8 et 18)⁶ et des LDL oxydées.^{8,26-31}

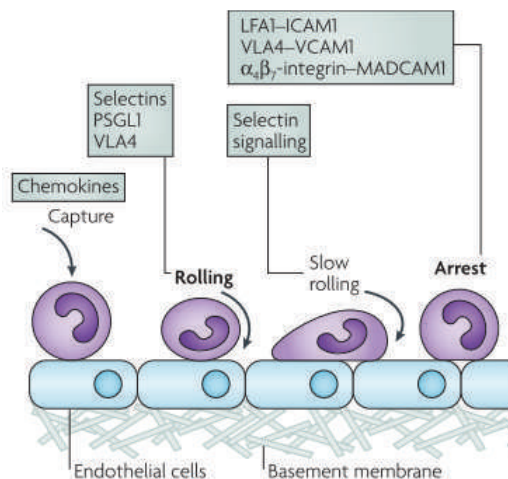


Figure 3 : Recrutement et phase de roulement des monocytes.²⁸

Les monocytes pénètrent alors dans l'intima. Leur migration dans l'espace sous-intimal est activée par deux cytokines, IL-8 et MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1). L'accumulation dans l'intima des monocytes, et par la suite des macrophages, amplifie le phénomène inflammatoire de la lésion. En effet, la présence de cytokines pro-inflammatoires dans l'intima stimule la production de chimiokines par les cellules endothéliales qui favorise la différenciation des

monocytes en macrophages. Les macrophages produisent ces cytokines pro-inflammatoires enrichissant ainsi le phénomène.

1.3.e. Formation des cellules spumeuses

Le schéma suivant résume le processus de formation des cellules spumeuses décrit par la suite (Figure 4).

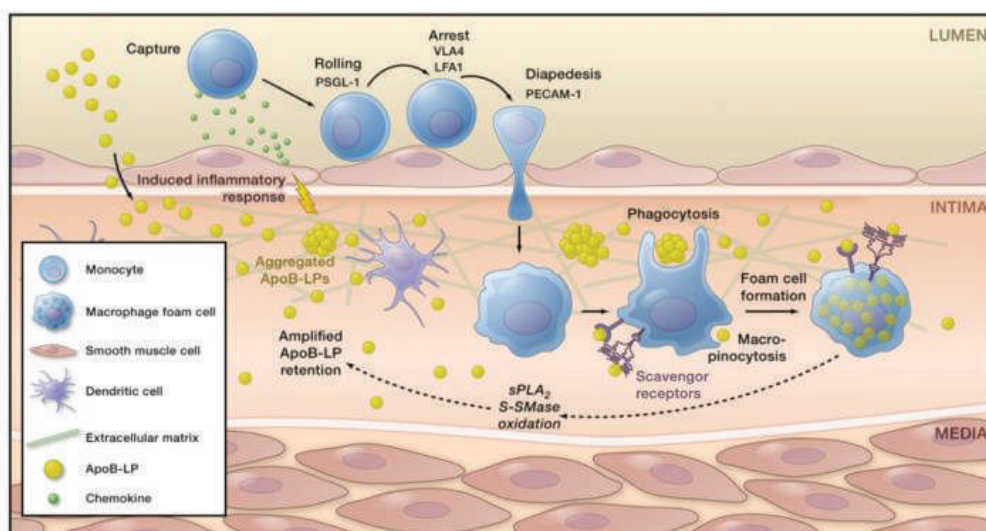


Figure 4 : Internalisation des monocytes circulants, conversion en macrophages puis en cellules spumeuses.

Les monocytes « patrouilleurs », une fois internalisés dans l'intima, se différencient en macrophages *via* l'action du M-CSF (macrophage colony stimulating factor) et d'autres facteurs de différenciation.³² Les macrophages présentent de nombreux récepteurs permettant la capture des LDL natives (normales) et oxydées. Dans le cas des LDL natives, la capture s'effectue par des récepteurs « scavengers » et un mécanisme de rétrocontrôle est mis en place afin d'éviter la surcharge du macrophage en cholestérol. Les LDL oxydées ne peuvent pas se lier à ces récepteurs du fait des modifications structurales qu'elles ont subies. Elles se lient au macrophage par d'autres récepteurs « scavengers ». Cependant, aucun mécanisme de régulation n'est mis en place. Les macrophages se chargent alors en LDL oxydées qui s'accumulent dans la cellule sous forme d'esters de cholestérol, provoquant la transformation de leur phénotype. Ils deviennent alors des macrophages spumeux (ou cellules spumeuses), leur présence étant caractéristique de la lésion de type I. L'accumulation non-régulée entraîne la mort de ces cellules par apoptose qui libèrent alors leur contenu dans la lésion.^{5,6,8,11,16,20,32-37}

La mort des macrophages par apoptose est un processus qui doit être envisagé avec prudence dans le contexte de l'athérosclérose. Celle-ci intervient dans tous les stades de développement de la plaque d'athérome. Lors de l'installation des lésions précoces, elle pourrait contribuer à retarder la progression de la maladie en diminuant la réponse inflammatoire et le recrutement des cellules dans l'espace sous-endothélial. Cependant, la mort des macrophages, qui ne peuvent alors plus épurer la lésion des LDL oxydées et des cellules mortes par phagocytose, aboutit, dans les stades les plus avancés de la maladie, au développement et à l'amplification de la réponse inflammatoire.^{17,36}

1.3.f. Recrutement des cellules musculaires lisses

La plaque évolue ensuite par le développement d'une chape fibreuse dont la formation résulte de la migration des cellules musculaires lisses (CML) de la média vers l'intima sous l'influence de différents facteurs (cytokines, facteurs de croissance et LDL oxydées).³⁸ Cette chape fibreuse est indispensable à la stabilisation du cœur lipidique. Les CML de phénotype contractile, présentes dans la média, produisent une matrice extracellulaire riche en collagène de type I et II. Cette matrice est dégradée par les métalloprotéases, produites par les macrophages, et favorise la migration des CML. La présence de macrophages et de CML dans l'espace sous-intimal est caractéristique des lésions de type III.

A ce stade, la plaque d'athérome est formée par un cœur nécrotique-lipidique entouré d'une chape fibreuse. Les étapes suivantes correspondent à l'accroissement de la plaque d'athérome puis à la diminution de sa stabilité. L'instabilité de la plaque d'athérome provoquée par différents facteurs (fragilisation de la chape fibreuse, expansion du cœur lipidique) conduit à l'obstruction totale ou partielle de l'artère ou à la libération d'un embolus dans la circulation sanguine.^{5,20,39} La conséquence directe de ces événements est l'apparition de complications cliniques telles que l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, l'artérite des membres inférieurs ou l'anévrisme abdominal.

II. Traitements actuels

La prévention reste le meilleur moyen de limiter l'apparition des lésions d'athérosclérose (consommation modérée d'alcool, arrêt du tabagisme, alimentation saine, pratique d'une activité sportive régulière).

Deux traitements médicamenteux utilisés dans le cas de l'athérosclérose sont les antiagrégants plaquettaires et les statines.

Les antiagrégants plaquettaires ont pour but de diminuer les risques de formation d'un caillot une fois que la plaque d'athérome est formée. Ils agissent en inhibant l'activation plaquettaire par différentes voies. Le premier d'entre eux, l'aspirine est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase-1, enzyme liée à la production de thromboxane A2 (activateur de l'agrégation plaquettaire) (Figure 5).⁴⁰

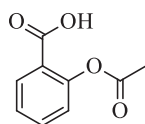


Figure 5 : Structure chimique de l'aspirine.

Le ticlopidine, le clopidogrel et le pasugrel sont des inhibiteurs de l'adénosine diphosphate en se fixant de façon irréversible sur le récepteur P2Y₁₂ de la plaquette (Figure 6). Ces trois composés sont des prodrogues, inactives *in vitro*, et qui sont activés dans l'organisme par le cytochrome P450. Il existe également des antagonistes réversibles tel que le ticagrelor (Figure 6).⁴⁰

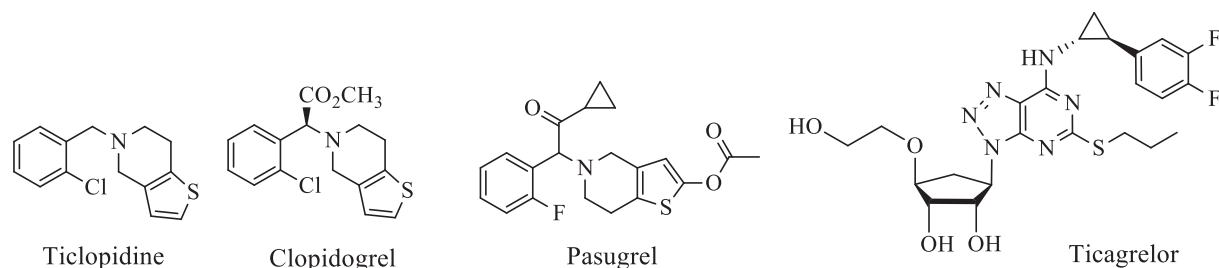


Figure 6 : Structures chimiques du ticlopidine, du clopidogrel, du pasugrel et du ticagrelor.

Le cilostazol inhibe l'activation plaquettaire en se fixant de façon réversible sur la phosphodiesterase III (Figure 7).⁴⁰

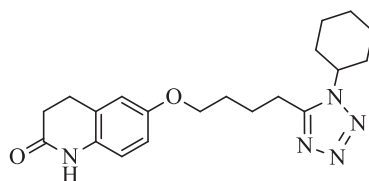


Figure 7 : Structure chimique du cilostazol.

Enfin, un dernier type d'antiagrégants plaquettaires, les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa. Nous pouvons citer l'abciximab, inhibiteur non-compétitif, qui est une protéine, plus précisément le fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique humain-murin 7E3.⁴⁰

Les statines sont des inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl Co-enzyme A réductase (HMG-CoA réductase), enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol. Elles visent à diminuer le taux de cholestérol-LDL dans le sang et aident ainsi à stabiliser l'évolution de la plaque. Elles sont utilisées chez les personnes présentant un haut risque cardiovasculaire (présence ou risque important d'une maladie cardiovasculaire, taux supérieur à 1,9 g/L de cholestérol-LDL dans le sang, diabète). Nous pouvons citer l'atorvastatine (Tahor[®], Lipitor[®]) et la simvastatine (Lodales[®], Zocor[®]) (Figure 8).

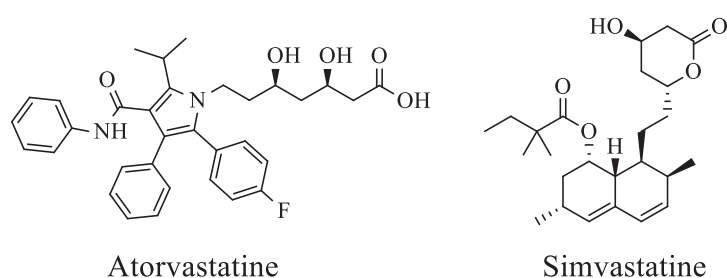


Figure 8 : Structures chimiques de l'atorvastatine et de la simvastatine.

Lorsque la survie d'un organe ou d'un membre est compromise, un traitement chirurgical est mis en place. Le plus courant est l'angioplastie avec la pose d'un stent au niveau de la plaque d'athérome. L'artère peut être également désobstruée par endartériectomie dont le principe est d'enlever le bouchon en ne laissant que l'adventice de l'artère. Un pontage peut être réalisé pour contourner l'obstruction créée par la plaque d'athérome.

A ce jour, et aux meilleurs de nos connaissances, il n'existe pas de traitements commerciaux efficaces ciblant le facteur clé à l'origine de la formation de la plaque d'athérome : l'oxydation des LDL.

III. Stress oxydant et antioxydants

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN), radicalaires ou non-radicalaires, sont produites en permanence par les différents types cellulaires constituant la paroi

vasculaire. Elles participent à tous les stades du développement de la lésion. Leur génération est due à l'action de différents systèmes enzymatiques comme les NADPH oxydases, les NO syntases et la chaîne respiratoire mitochondriale. Les principaux ERO présents dans l'organisme sont les suivants : anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, ... (Schéma 3).

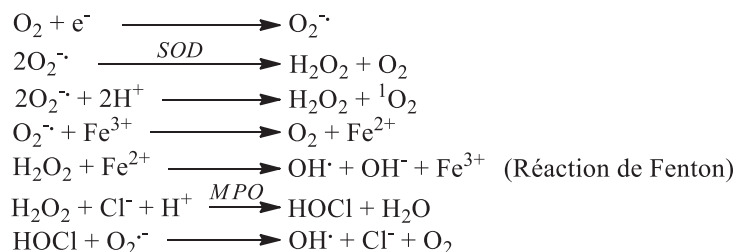


Schéma 3 : Principaux ERO présents dans l'organisme.

(SOD = superoxyde dismutase ; MPO = myeloperoxidase)

A l'état physiologique, les ERO modulent des voies de signalisation participant ainsi à l'homéostasie vasculaire. Les macrophages, par la génération d'ERO, exercent leur action bactéricide.

La production d'ERO est contrebalancée par l'existence de systèmes de détoxification (enzymatiques ou non-enzymatiques) qui régulent l'équilibre entre leur production et leur neutralisation par les antioxydants (enzymatiques et non-enzymatiques).

Lorsque des circonstances physiopathologiques rompent cet équilibre dans la paroi vasculaire, on parle alors de stress oxydant délétère. Plusieurs facteurs de risques comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou le diabète favorisent ce déséquilibre. En effet, ceux-ci sont à l'origine de stimuli entraînant une production anormale d'ERO (notamment par l'activation des NADPH oxydases et de la chaîne respiratoire mitochondriale) et une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote. Le déséquilibre pro-oxydant participe aux différentes étapes de l'athérosclérose, entraînant la formation de LDL oxydées et de multiples dysfonctionnements cellulaires : dysfonction endothéliale, production de facteurs pro-inflammatoires, mitogènes et angiogéniques, ou encore de facteurs favorisant la mort par apoptose et/ou nécrose.^{8,41}

Le stress oxydant représente donc une cible de choix dans la prévention de l'athérosclérose.

III.1. Qu'est-ce qu'un antioxydant ?

Un antioxydant est une molécule naturelle ou synthétique qui est capable d'inhiber l'oxydation d'autres molécules en intervenant à différents stades du processus d'oxydation. Il peut agir de différentes façons : piéger les composés qui initient la réaction radicalaire, piéger les ions métalliques tel que Fe^{2+} , neutraliser l'anion superoxyde pour éviter la formation de peroxydes, terminer la réaction de propagation dans la réaction radicalaire mise en place ou réduire la concentration en O_2 .⁴² Les antioxydants les plus efficaces agissent en terminant la réaction radicalaire en chaîne. Les polyphénols, naturels ou non, peuvent libérer un radical $\text{H}^\cdot$, en formant un radical phénoxy stabilisé par résonnance, pour terminer la propagation de l'oxydation lipidique.

III.2. Antioxydants naturels

Les antioxydants naturels sont divisés en deux grands groupes : les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non-enzymatiques (Schéma 4).

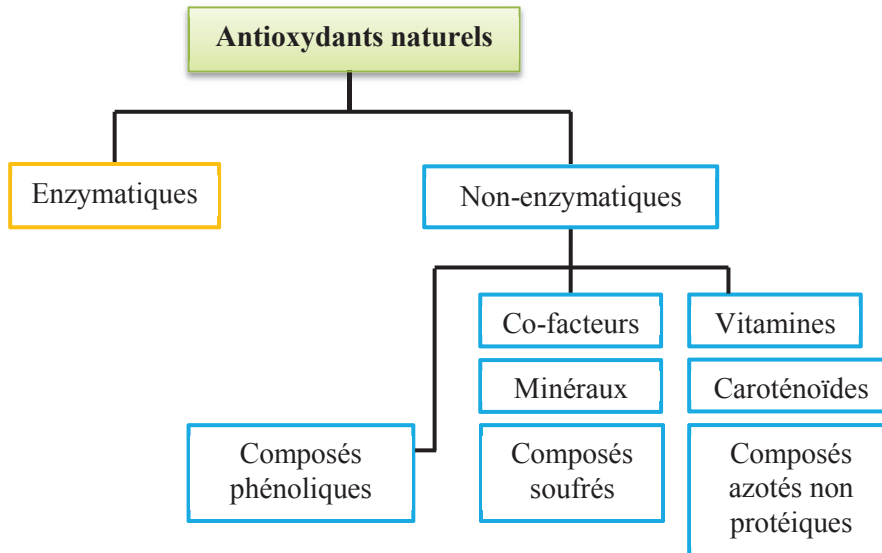


Schéma 4 : Les familles d'antioxydants naturels.

III.2.a. Les antioxydants enzymatiques endogènes

Cette catégorie présente les enzymes produites par l'organisme humain et ayant une action antioxydante. Nous pouvons citer la glutathione peroxydase, la catalase et la superoxyde dismutase.

La glutathione peroxydase réduit les peroxydes en sélénols, la catalase transforme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en eau et en oxygène moléculaire tandis que la superoxyde dismutase transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, substrat pour la catalase (Schéma 5).

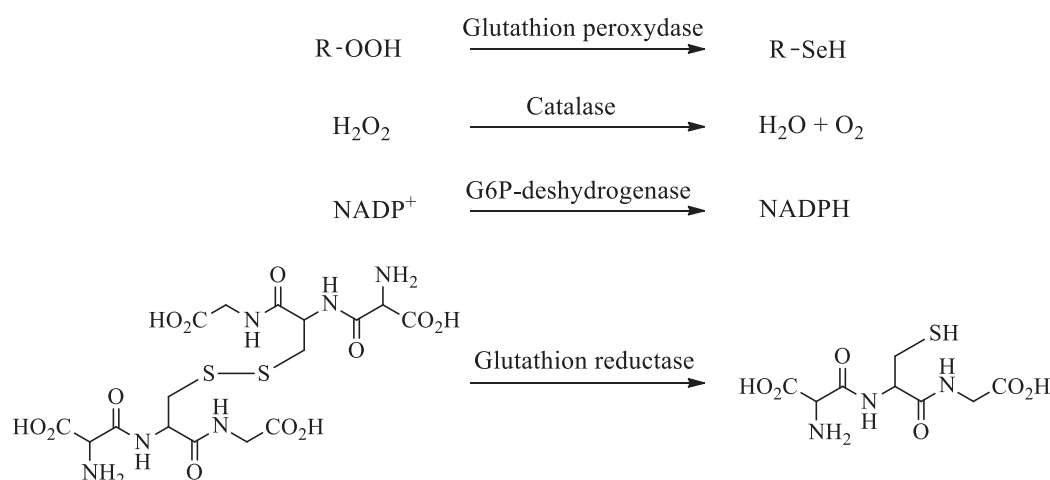


Schéma 5 : Rôle antioxydant des enzymes.

La glutathion réductase réduit le glutathion sous forme oxydée en glutathion sous sa forme réduite ainsi que la glucose-6-phosphate déshydrogénase qui régénère le NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène) en créant un environnement réducteur (Schéma 5). Ces deux derniers types d'enzymes n'agissent pas directement sur l'oxydation mais viennent en support aux autres antioxydants.⁴³

III.2.b. Les antioxydants non-enzymatiques

Les antioxydants non-enzymatiques sont nombreux et de divers types. Commençons par les vitamines qui sont des antioxydants exogènes, c'est-à-dire extérieurs à l'organisme. La vitamine C est un piègeur de radicaux libres. La vitamine A s'associe aux radicaux peroxydes pour éviter la propagation de la peroxydation lipidique. Elle existe sous trois formes : le rétinol, le rétinal et l'acide rétinoïque. La vitamine E peut stopper la réaction radicalaire en chaîne.⁴³⁻⁴⁶ La forme la plus active de la vitamine E est l' α -tocophérol (Figure 9).

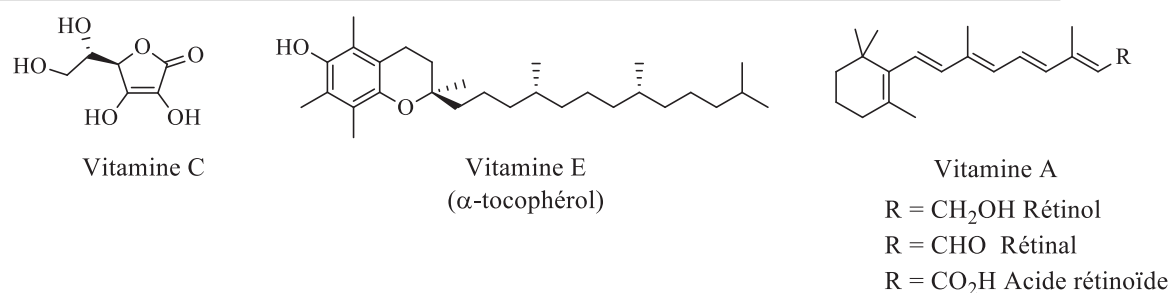


Figure 9 : Structures chimiques des vitamines C, E et A.

Les composés azotés non-protéiques et les caroténoïdes sont également des antioxydants. Parmi les composés azotés non-protéiques se trouve l'acide urique, antioxydant endogène (produit par l'organisme), qui est un piègeur de l'oxygène singulet, des radicaux peroxydes et hydroxydes. Il protège également les érythrocytes de la peroxydation lipidique (Figure 10).^{43,44}

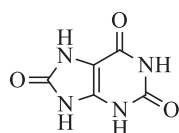


Figure 10 : Structure chimique de l'acide urique.

Dans la famille des caroténoïdes, le β-carotène, le lycopène, les xanthophylles (hydroxy-caroténoïdes) telles que la lutéine et la zéaxanthine, sont des antioxydants exogènes piègeurs de radicaux libres (Figure 11).^{43,46}

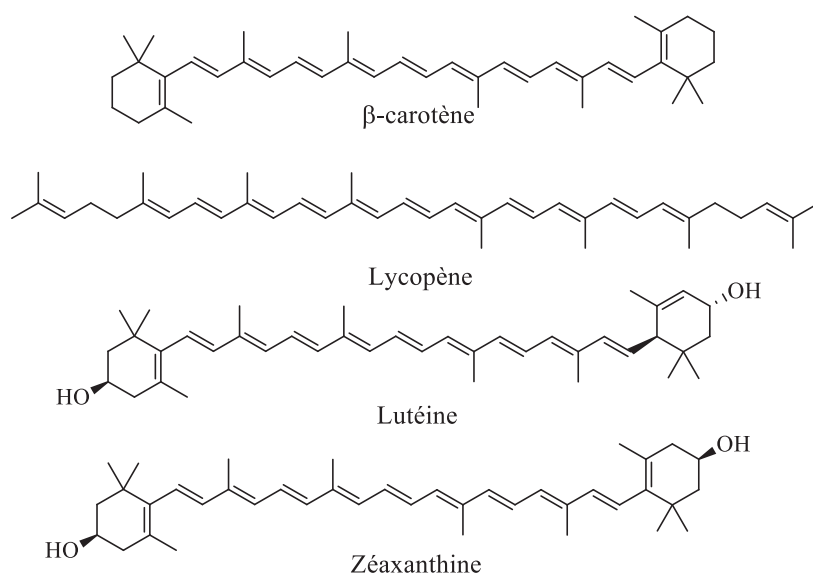


Figure 11 : Exemples de caroténoïdes.

Les flavonoïdes comportent de nombreux sous-types comme les flavones, les flavanones, les flavonols, les isoflavones et les anthocyanidines. A titre d'exemples, nous pouvons citer la naringénine (flavanone), la quercétine (flavonol) et la nasunine de la famille des anthocyanidines (Figure 14).⁴²⁻⁴⁶

La naringénine se trouve dans les agrumes, en particulier dans le pamplemousse. Elle présente de nombreuses activités biologiques dont les deux principales sont une activité antioxydante et anti-inflammatoire.⁴⁷ Elle possède une activité antiathérosclérotique car elle diminue le taux de cholestérol-LDL dans le sang et l'adhésion des monocytes sur la paroi endothéliale. De plus, elle inhibe la transformation des macrophages en cellules spumeuses et la prolifération des cellules musculaires lisses.⁴⁸

La quercétine, un des flavonoïdes les plus actifs, est un métabolite secondaire de nombreux végétaux. Elle est reconnue pour ses pouvoirs antioxydant et anti-inflammatoire.⁴⁹

La nasunine qui donne sa couleur pourpre à l'aubergine, est également un puissant antioxydant. Elle inhibe la peroxydation lipidique et piège les radicaux libres.⁵⁰

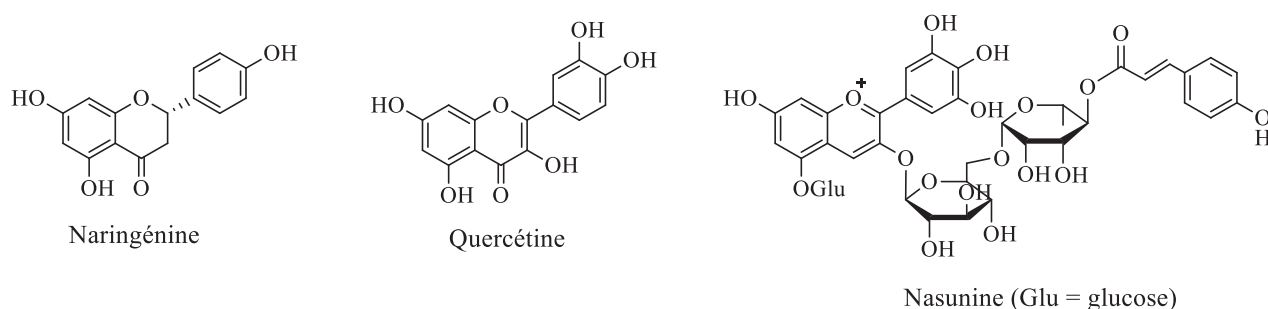


Figure 14 : Structures chimiques de quelques flavonoïdes.

III.3. Antioxydants synthétiques

Il existe de nombreuses molécules synthétiques possédant un caractère antioxydant. La plupart sont des composés phénoliques. Parmi les molécules les plus couramment utilisées, nous pouvons évoquer dans un premier temps le Trolox® dont la structure est représentée en figure 15.

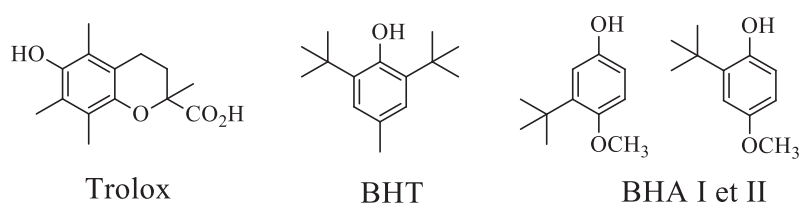


Figure 15 : Structures chimiques du Trolox®, BHT, BHA I et II.

Le Trolox[®], ou acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylique, est un analogue de la vitamine E. Il possède un fort potentiel antioxydant et sert souvent d'antioxydant de référence lors des tests biologiques.⁵¹

Le 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphénol, plus connu sous le nom de BHT (Figure 15) est un antioxydant utilisé comme conservateur dans l'industrie agro-alimentaire. Le BHA (Figure 15) est également utilisé dans ce domaine et possède deux isomères : le 3-*tert*-butyl-4-méthoxyphénol (I) et le 2-*tert*-butyl-4-méthoxyphénol (II). L'isomère II a une activité antioxydante plus élevée que l'isomère I.⁴²

III.4. Limitation et controverse des antioxydants

L'oxydation des LDL est à l'origine du processus athérosclérotique. Il a été postulé que l'utilisation d'antioxydants pour empêcher l'oxydation des LDL permettrait de lutter plus efficacement contre la formation de la plaque d'athérome. Cependant, les études actuelles utilisant les antioxydants s'avèrent décevantes, notamment en ce qui concerne leur capacité à limiter le développement de l'athérosclérose chez l'Homme. En effet, certains antioxydants donnant de très bons résultats *in vitro* se révèlent décevant *in vivo*.^{45,47}

De plus, certaines études pointent un effet inverse de l'effet attendu. Par exemple, la vitamine C est pro-oxydante quand elle est en faible concentration ou si les radicaux libres sont présents en très grande quantité. Elle se combine avec des ions Fe³⁺ ou Cu³⁺ pour donner des ions Fe²⁺ ou Cu²⁺ lesquels réduisent par la suite le peroxyde d'hydrogène en radical hydroxyle.^{43,44,52} La vitamine E est également pro-oxydante à dose élevée.⁴³

Les composés phénoliques sont également pro-oxydants quand ils sont présents à de fortes concentrations ou en présence de métaux.⁵³ Par exemple, la quercétine (Figure 13) présente un caractère antioxydant quand elle est utilisée à des concentrations entre 0,1 µM et 20 µM. Toutefois, des études faites à 50 µM ont montré, qu'à cette concentration, la quercétine promeut la génération de ERO et cause des dommages à l'ADN.⁵⁴

La présence de métaux, en particulier Fe³⁺ et Cu²⁺, affecte l'activité des antioxydants (Schéma 6).⁵⁴

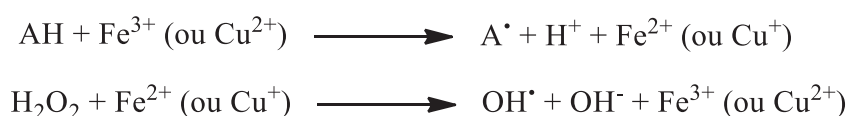


Schéma 6 : Effet des métaux sur les antioxydants.

En présence de Fe^{3+} , à pH 7,40 et à une concentration de 100 mM, la quercétine (Figure 12) participe à la formation de radicaux hydroxyles à partir de H_2O_2 . Des études sur le kaempférol (Figure 16) montrent qu'il provoque des dommages à l'ADN et la peroxydation lipidique dans le foie de rat.⁴⁴ Le resvératrol (Figure 13) est aussi pro-oxydant ; *in vitro*, il est par exemple capable de dégrader l'ADN par un processus oxydatif à partir d'une concentration de 100 μM dans les milieux de culture cellulaire.⁵⁵

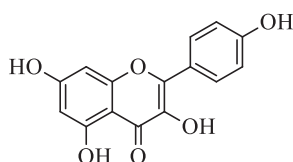


Figure 16 : Structure chimique du kaempférol.

Les caroténoïdes ne dérogent pas la règle puisqu'ils se révèlent également pro-oxydants. Le β -carotène et le lycopène sont antioxydants *in vitro* à des concentrations inférieures à 3 μM en milieu cellulaire et se montrent pro-oxydants à des concentrations supérieures à 4 μM en milieu cellulaire.^{56,57}

Une molécule antioxydante n'est donc pas suffisante pour bloquer le processus athérosclérotique. Cependant, une molécule qui agirait à la fois sur le stress oxydant et sur les voies de signalisation pro-athérogènes représenterait une voie prometteuse pour lutter contre l'athérosclérose.

IV. L'inflammation dans l'athérosclérose

Le foyer inflammatoire est localisé dans l'espace sous-intimal. Le premier agent entraînant cette réaction est le cholestérol-LDL sous une forme oxydée (LDL oxydées). Par la suite, l'inflammation intervient à tous les stades de l'athérosclérose : formation de stries lipidiques riches en macrophages spumeux, développement de lésions fibro-musculaires conduisant à l'apparition de la chape fibreuse, déstabilisation de la plaque par activation des métalloprotéinases matricielles et complications de la lésion (rupture de plaque, formation de thrombus occlusif) entraînant des accidents coronariens aigus. Il est important de noter qu'au-delà des LDL oxydées, plusieurs acteurs de l'inflammation seraient impliqués dans l'athérosclérose. On y retrouve le LPS (lipopolysaccharide), des cytokines, des interleukines ou encore des facteurs lipidiques.

Dans un premier temps, l'infiltration, la rétention des LDL et leur oxydation dans l'espace sous-endothélial, activent les cellules endothéliales. Tout cela se traduit par une réaction inflammatoire conduisant à l'activation de l'endothélium et à l'initiation de la formation de la plaque. Les cellules endothéliales activées expriment alors des molécules d'adhésion et plusieurs types de chimiokines comme la chimiokine MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) ou la cytokine IL-8 (Interleukine-8) qui stimulent la migration des cellules inflammatoires vers le sous-endothélium. Le blocage pharmacologique ou génétique de ce processus induit une diminution significative de la taille des lésions d'athérosclérose.

La réaction inflammatoire est également entretenue par les lymphocytes et les macrophages au niveau de la lésion. L'inhibition de la prolifération des macrophages induit une résistance au développement de l'athérosclérose, même en présence d'un taux de cholestérol circulant très élevé, suggérant le rôle majeur de ces derniers dans le développement des lésions. De plus, en captant les LDL oxydées *via* leurs récepteurs « scavengers » (SR-AI, SR-AII, CD36, ...), ces macrophages se transforment en cellules spumeuses. Leur lyse, entraînant le déversement de leur contenu cellulaire dans la lésion, entretient la présence d'un contexte inflammatoire. Elles produisent également des cytokines telles que l'IL-12 (activateur des lymphocytes T CD4⁺ pathogènes), des ERO et des métalloprotéinases matricielles qui participent à la déstabilisation de la plaque. Ceci est corroboré par des études anatomo-pathologiques montrant une infiltration importante des macrophages, et une diminution d'éléments stabilisants comme les cellules musculaires lisses et le collagène dans les zones de rupture de plaque. Enfin, en fonction de leur polarisation M1 (phénotype pro-inflammatoire) ou M2 (phénotype anti-inflammatoire), les macrophages induisent des réponses différentes qui orientent l'évolution de la lésion.^{58,59}

Nous venons de voir, dans ce chapitre, que l'initiation et le développement de l'athérosclérose sont intimement liés à deux phénomènes que sont le stress oxydant et l'inflammation. La recherche d'agents possédant des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires prend maintenant tout son sens.

Nous pouvons donc supposer qu'en bloquant le stress oxydant et l'inflammation, deux facteurs étroitement liés, il est possible de limiter l'apparition ou l'évolution d'une plaque athéromateuse. Il serait donc intéressant d'avoir une molécule possédant des propriétés antioxydantes ainsi qu'un caractère anti-inflammatoire.

Le but de mon projet de thèse a consisté à synthétiser de nouvelles molécules prévenant l'athérosclérose en limitant à la fois la génération d'ERO et l'inflammation afin de limiter la progression de l'athérosclérose.

Chapitre 2 : Les macrocycles

I. Les macrocycles : composés d'intérêt biologique prometteurs

I.1. Introduction

Il convient tout d'abord de définir ce qu'est un macrocycle : il s'agit d'une molécule contenant au moins une structure cyclique composée de 12 atomes ou plus. Leur masse molaire est souvent comprise entre 300 g.mol⁻¹ pour les petits macrocycles et 900 g.mol⁻¹ pour les plus gros. Les macrocycles occupent une place unique dans l'espace chimique même si cette classe de molécules est sous-représentée dans les médicaments. Leur structure complexe les rend difficile à synthétiser et le *screening* haut débit, développé depuis les années 1990, fait la part belle aux petites molécules facile d'accès et respectant les règles de Lipinski-Veber. Les macrocycles, très souvent d'origine naturelle ou inspirés par la nature, sont considérés comme une classe de molécules qui ne possèdent pas les propriétés pharmacologiques requises pour être de bons candidats-médicaments. En effet, ils sont souvent considérés comme n'étant pas *drug-like*. Pour la plupart, ils ne respectent pas les règles de Lipinski.

Rappels des règles établis par Lipinski⁶⁰ :

- Une masse molaire inférieure ou égale à 500 g.mol⁻¹.
- Un nombre de donneurs de liaisons hydrogène inférieur ou égal à 5.
- Un nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène inférieur ou égal à 10.
- Un CLogP inférieur ou égal à 5.
- Les quatres règles précédentes sont des multiples de cinq.

Une molécule respectant ces règles a de bonnes chances d'être active par voie orale. Cependant ces règles ne tiennent pas compte des produits naturels et des transporteurs biologiques. Un complément a été réalisé par l'équipe de Veber qui a inclu les critères suivants⁶¹ :

- Un nombre de liaisons chimiques avec libre rotation inférieur ou égal à 10.
- Une PSA (polar area surface) inférieure ou égale à 140 Å².
- Un nombre total de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogènes inférieur à 12 (contre 15 pour Lipinski).

Toutefois, Veber s'accorde à dire que la rigidité moléculaire est plus complexe qu'un simple nombre de liaisons chimiques avec libre rotation, en particulier pour les cas de systèmes cycliques.

Bien que les macrocycles se trouvent souvent à la limite de ces différentes règles, ceux utilisés comme médicaments présentent de bonnes propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques : bonnes solubilité, lipophilie, perméabilité membranaire, stabilité métabolique ainsi qu'une bonne biodisponibilité. Malgré ces précieuses caractéristiques et le succès éprouvé de plus de cent médicaments macrocycliques commercialisés dérivés de produits naturels, cette classe structurale est encore peu explorée pour la recherche de nouveaux médicaments. Toutefois, malgré le non-respect des règles de Lipinski-Veber, les macrocycles déjà impliqués dans des traitements se révèlent très efficaces. Par exemple, la cyclosporine A (Figure 17), macrocycle peptidique issu d'un micro-champignon, est utilisée comme immunosuppresseur dans le domaine de la transplantation d'organes (Sandimmun[®], Neroal[®]). Elle peut être administrée par voie intra-veineuse en milieu hospitalier lors d'une intervention chirurgicale, ou par voie orale. La cyclosporine A sous forme Sandimmun[®] présente une biodisponibilité orale de 20 à 50 % et de 50 à 80% sous forme Neroal[®].

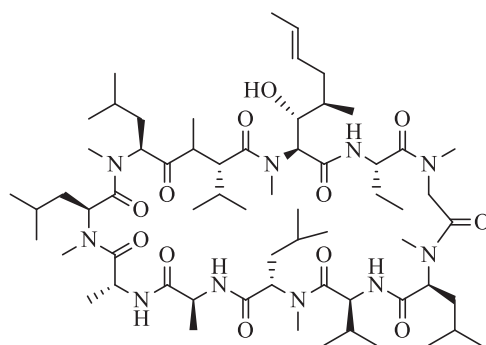


Figure 17 : Structure chimique de la cyclosporine A.

Elle viole plusieurs des règles établies précédemment : sa masse molaire est de 1202,6 g.mol⁻¹ ; sa PSA est égale à 279 Å² ; ses liaisons chimiques avec libre rotation sont au nombre de 15 ; elle possède cinq atomes donneurs et douze atomes accepteurs de liaisons hydrogènes ; son CLogP est égal à 14,4.⁶²

Quelques exemples non exhaustifs sont donnés ci-dessous (Figure 18).

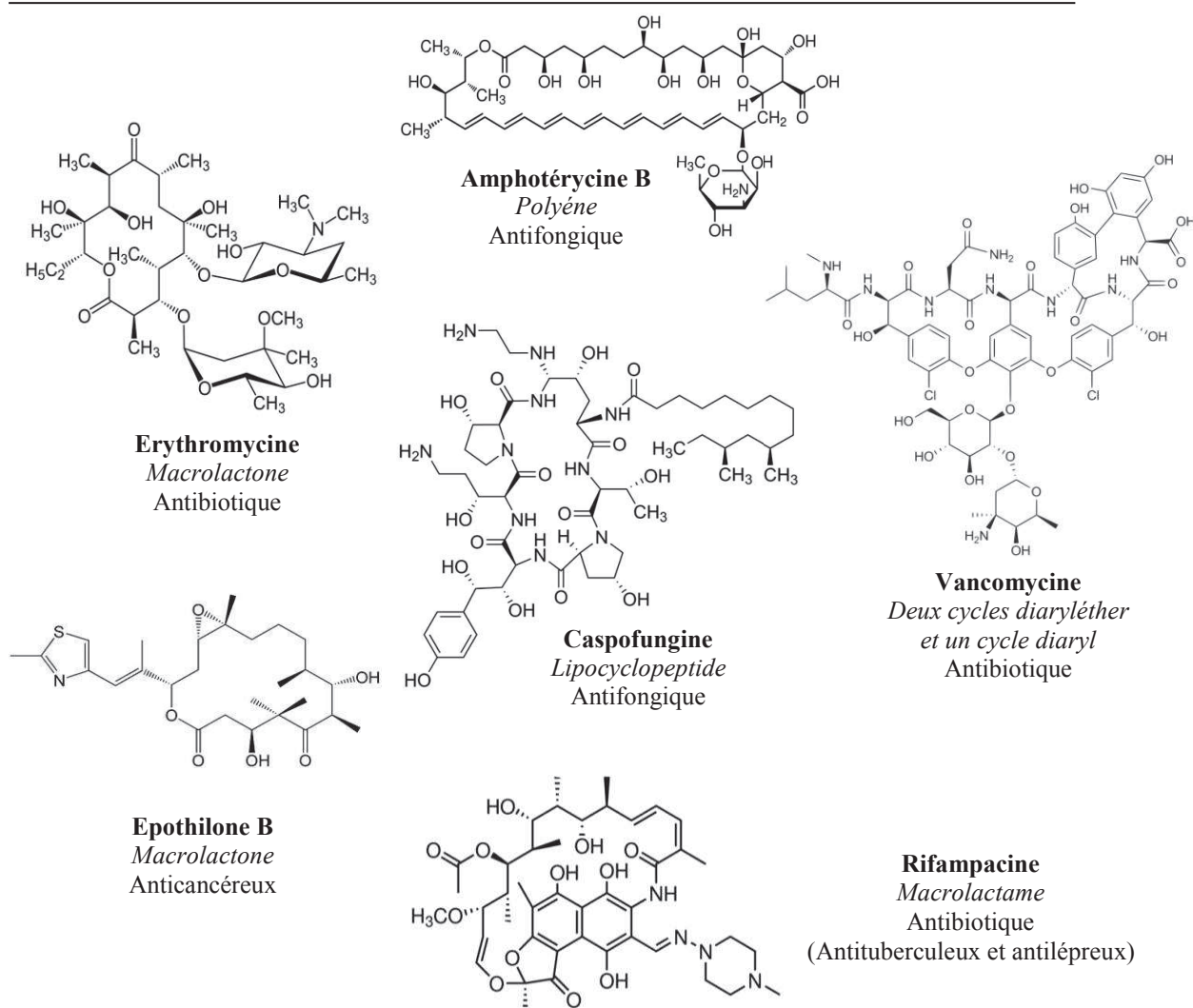


Figure 18 : Exemples de principes actifs de structure macrocyclique.

Les macrocycles présentent de nombreuses activités biologiques telles que : antifongique, anticancéreuse, antibiotique, antituberculeuse, immunosuppressive (Cyclosporine A, Figure 17), antibactérienne. Cette classe de molécules possède également une grande diversité de fonctionnalités telles que des lactones, des lactames, des peptides cycliques (Cyclosporine A, Figure 17), des motifs diaryls et diaryléthers (Figure 18).

1.2. Structure macrocyclique versus structure linéaire

Une autre caractéristique de ces macrocycles concerne leur pré-organisation structurale. Malgré la contrainte conformationnelle les macrocycles ne sont pas totalement rigides. Ils représentent un bon compromis entre une pré-organisation et une flexibilité suffisante qui peut

faciliter les interactions avec la protéine cible. Par leur topologie, les macrocycles sont capables de couvrir de grandes surfaces tout en présentant peu de liberté conformationnelle par rapport aux molécules acycliques de même poids moléculaires. Cette caractéristique les rend particulièrement adaptés aux cibles protéiques ayant des sites de liaisons peu profonds.

Différents exemples montrent que la cyclisation intramoléculaire d'une molécule linéaire améliore l'affinité pour la cible. En effet, pour se lier au site de liaison de la protéine, la molécule acyclique doit adopter une certaine conformation. La limitation du nombre de conformations possibles de la molécule d'intérêt lors de la liaison avec sa cible, provoque une importante perte d'entropie qui est défavorable à une bonne affinité. Les macrocycles ont, de par leur pré-organisation structurelle, un nombre de conformations restreint. Leur perte d'entropie au moment de la liaison avec la cible est alors minimisée, ce qui entraîne un gain d'affinité. Toutefois ce gain d'affinité n'est présent que si les groupements fonctionnels du macrocycle se liant au site conservent leur orientation spatiale.^{63,64}

L'inhibiteur de type pipérazinone de la farnésyltransférase **1** est un composé linéaire présentant une conformation repliée, celle-ci suggérant qu'il peut être cyclisé. Une fois synthétisé, le macrocycle **2** s'est révélé vingt fois plus puissant que le composé acyclique **1** et cinquante-cinq fois plus puissant que son analogue acyclique direct **3** (Figure 19).

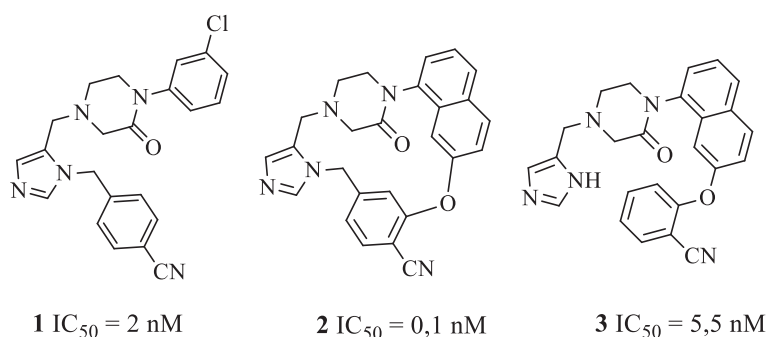


Figure 19 : Impact de la cyclisation d'un inhibiteur de type pipérazinone de la farnésyltransférase sur son IC_{50} .^{63,64}

Du fait du nombre restreint de conformations, la macrocyclisation permet également d'augmenter la sélectivité vis-à-vis d'une cible. Par exemple, l'inhibiteur de l'adénylation des aminoacides (**4**), qui inhibe également les synthétases d'aminoacyl-tRNA, a été cyclisé pour donner le macrocycle **5**. Ce dernier présente une activité inhibitrice contre l'adénylation des acides aminés mais contrairement à son analogue linéaire, il n'inhibe pas l'activité des synthétases d'aminoacyl-tRNA (Figure 20).^{63,64}

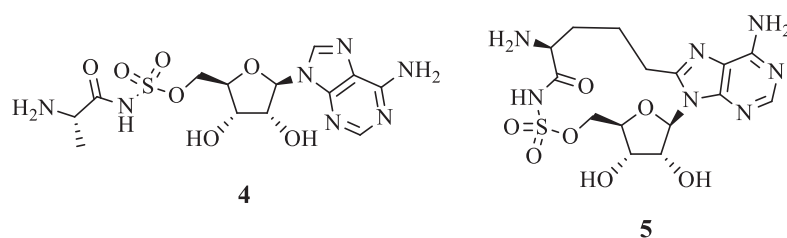


Figure 20 : Inhibiteur de l'adénylation des acides aminés non-sélectif 4 et son analogue macrocyclique 5.

De nombreux exemples montrent que la macrocyclisation permet également de moduler les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de la molécule. C'est particulièrement vrai dans le cas des peptides cycliques. En effet, les peptides acycliques présentant, entre autres, une instabilité métabolique et une pauvre perméabilité membranaire, leur cyclisation permet d'améliorer ces propriétés.^{63,64} Prenons l'exemple d'un composé peptidomimétique inhibiteur de la déformylase peptidique. L'analogue macrocyclique 7 est plus puissant que la molécule linéaire 6 et présente une stabilité accrue contre la dégradation protéolytique (pas de détection de dégradation après 5 heures dans du plasma de rat contrairement au dérivé linéaire 6) (Figure 21).⁶³

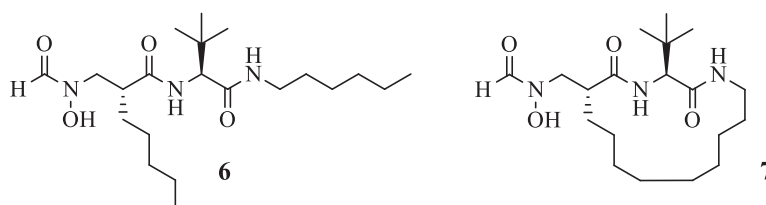


Figure 21 : Inhibiteurs acyclique et cyclique de la déformylase peptidique.

En résumé, les macrocycles représentent une classe de molécules d'intérêt pour la découverte de nouvelles molécules bioactives bien qu'elle soit encore peu exploitée. Les macrocycles présentent généralement de bonnes activités, affinité et sélectivité vis-à-vis de leur cible. De plus, ils affichent souvent de meilleures propriétés pharmacochimiques et pharmacocinétiques (stabilité métabolique et protéolytique, solubilité, pénétration cellulaire, biodisponibilité orale) que leurs analogues acycliques.

Dans le cadre de notre projet, nous nous sommes donc orientés vers cette catégorie de molécules. Parmi les nombreux types de macrocycles existants, les diarylheptanoïdes macrocycliques et phénoliques, présents à l'état naturel, montrent des propriétés biologiques intéressantes et sont peu explorés à ce jour. Le paragraphe suivant décrit les diarylheptanoïdes

macrocycliques naturels sachant que nous nous concentrerons plus particulièrement sur les diaryléthers heptanoïdes macrocycliques pour la suite de nos travaux.

II. Les macrocycles diarylheptanoïdes

II.1. Généralités

Les macrocycles diarylheptanoïdes sont des métabolites secondaires issus principalement des plantes. Ils sont divisés en deux familles :

Les macrocycles diarylheptanoïdes de type biphényle présentent un lien diaryle et une chaîne à sept atomes reliant ces deux mêmes cycles comme le montrent les exemples ci-dessous (Figure 22) :

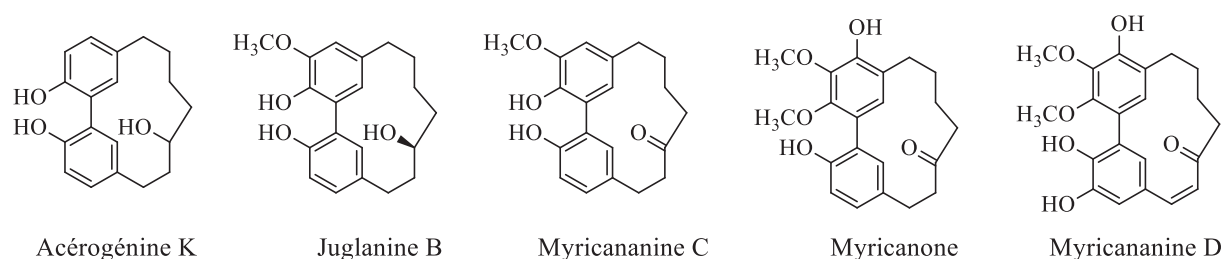


Figure 22 : Structures de macrocycles diarylheptanoïdes de type biphényl naturels.

Les macrocycles diarylheptanoïdes de type diphényléther sont constitués de deux noyaux aromatiques reliés d'une part par un pont éther et d'autre part par une chaîne à sept atomes (Figure 23). Ils possèdent une architecture 2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzèneoxacyclodécaphane. A notre connaissance, il n'existe aucun diaryléther heptanoïde macrocyclique *méta-méta* naturel.

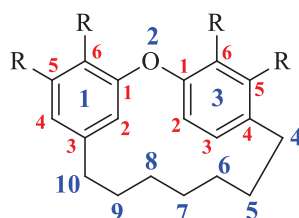


Figure 23 : Structure générale et numérotation des macrocycles diaryléthers heptanoïdes naturels.

La numérotation IUPAC est représentée en bleue et rouge sur la Figure 23. La numérotation en bleue correspond à la numérotation principale de la molécule. Les cycles aromatiques sont considérés comme des « superatomes » et sont numérotés comme des atomes classiques. La numérotation en rouge est celle interne à chaque noyau aromatique.

Différentes variations fonctionnelles peuvent être observées sur la chaîne heptanoïde. On retrouve principalement des insaturations, des fonctions alcools ou cétones. Ces molécules sont donc constituées de carbone, d'hydrogène et d'oxygène (Figure 24).

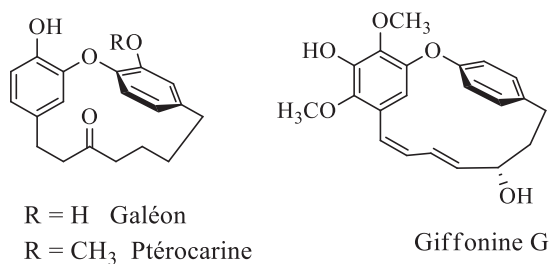


Figure 24 : Exemples de modulations sur la chaîne heptanoïde des macrocycles.

Des modulations peuvent être également présentes sur les noyaux aromatiques. Ce sont principalement un ou plusieurs groupements hydroxy et/ou méthoxy (Figure 25).

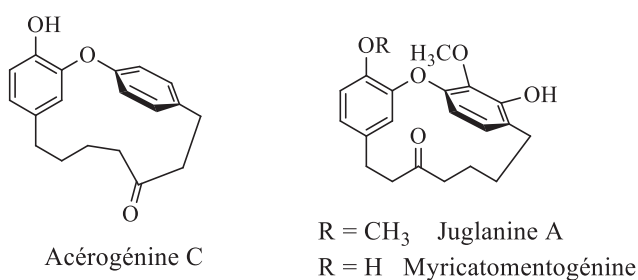


Figure 25 : Exemples de modulations sur les noyaux aromatiques de macrocycles de type diaryléthers heptanoïdes naturels.

II.2. Biosynthèse des diarylheptanoïdes

Comme mentionné dans le paragraphe précédent, les macrocycles diaryléthers heptanoïdes font partis de la famille des diarylheptanoïdes dans laquelle on les retrouve soit sous forme cyclique soit acyclique. La biosynthèse de la curcumine, 1,7-diarylheptanoïde linéaire, est la première à avoir

été explorée. La curcumine est très connue pour ses nombreuses propriétés biologiques telles que : antioxydante, anti-inflammatoire, antibactérienne, antifongique, antivirale et anticancéreuse.⁶⁵⁻⁷¹ La première hypothèse à avoir été proposée concernant sa voie de biosynthèse est la suivante (Schéma 7) :

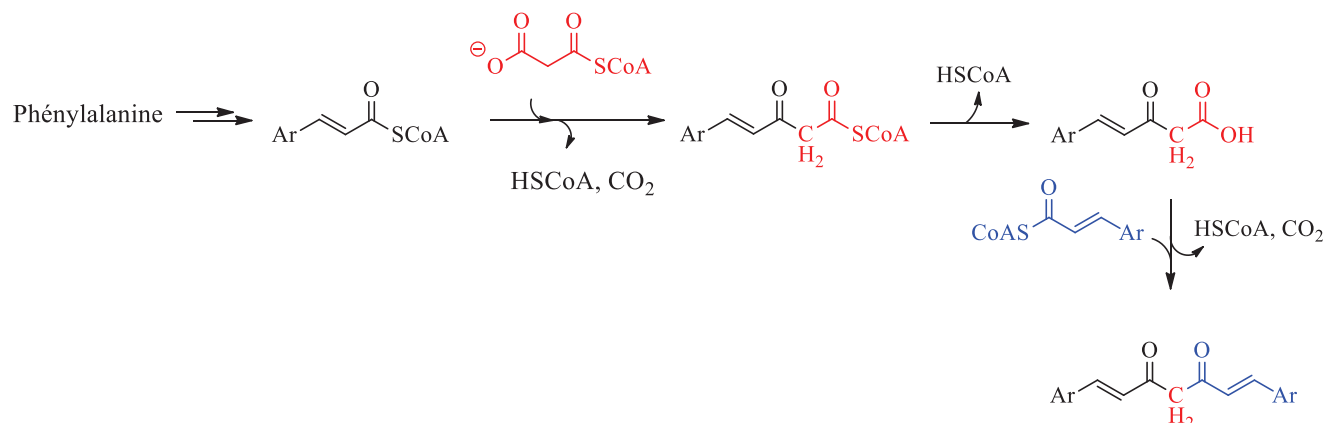


Schéma 7 : Première voie de biosynthèse de la curcumine.⁷²

En 1971, P. J. Roughley et D. A. Whiting ont proposé une voie de biosynthèse alternative (Schéma 8). Celle-ci a été mise en évidence grâce au marquage isotopique de la phénylalanine, d'acétate et de malonate de Coenzyme A qui ont ensuite été administrés sur une période de six jours à du *Curmuna longa*.

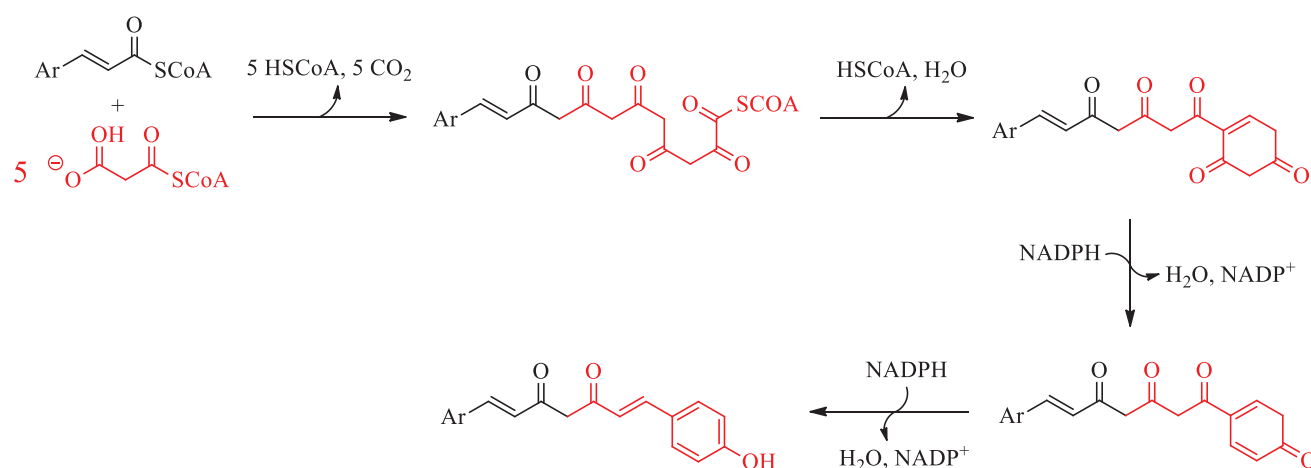


Schéma 8 : Biosynthèse alternative de la curcumine.⁷²

La biosynthèse de l'acérogénine A, diaryléther heptanoïde cyclique, a également été explorée. L'acérogénine A serait biosynthétisée à partir de l'ester de CoEnzyme A de l'acide coumarique, en

passant par la formation du (-)-centrololol qui subit ensuite une cyclisation (Schéma 9). Cette dernière étape n'est pas explicitée par les auteurs.⁷³

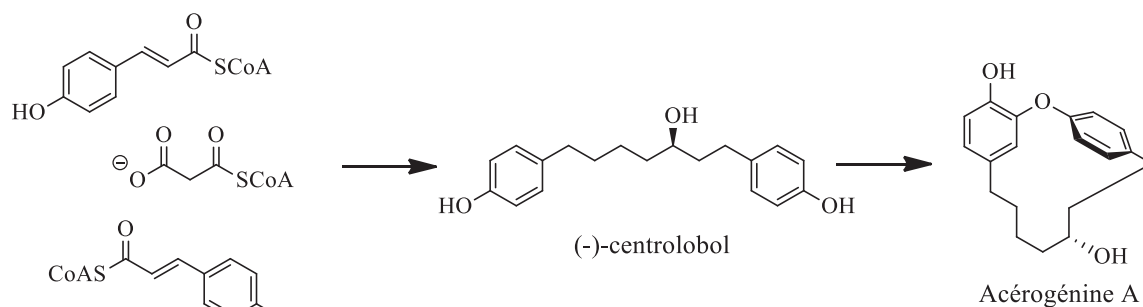


Schéma 9 : Biosynthèse de l'acérogénine A.⁷³

La cyclisation finale du (-)-centrololol pourrait faire intervenir un couplage phénolique oxydant qui conduirait à la formation du pont *méta-para* (Schéma 10).

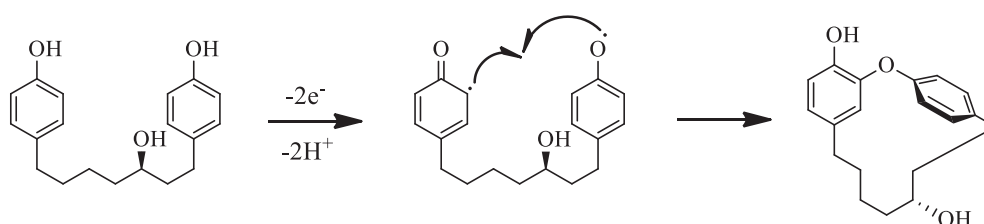


Schéma 10 : Proposition de mécanisme pour la cyclisation du (-)-centrololol.

Un couplage radicalaire C-C expliquerait la formation des diarylheptanoïdes de type biphenyles macrocycliques tels que l'acérogénine K (Schéma 11).

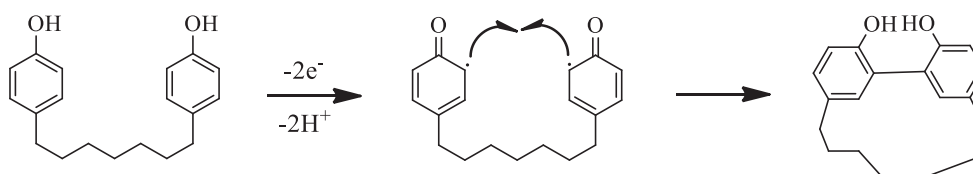


Schéma 11 : Proposition de mécanisme pour la biosynthèse de diarylheptanoïdes de type biphenyles macrocycliques.

II.3. Propriétés pharmacologiques des macrocycles diaryléthers heptanoïdes

Les macrocycles diaryléthers heptanoïdes présentent des propriétés biologiques très variées. Ils ont des activités ostéogéniques, anticancéreuses, antibactériennes, antioxydantes, anti-inflammatoires.

Dans un premier temps, nous pouvons prendre l'exemple de cinq macrocycles diaryléthers heptanoïdes isolés de l'écorce de l'érable *Acer nikoense* (Figure 26).

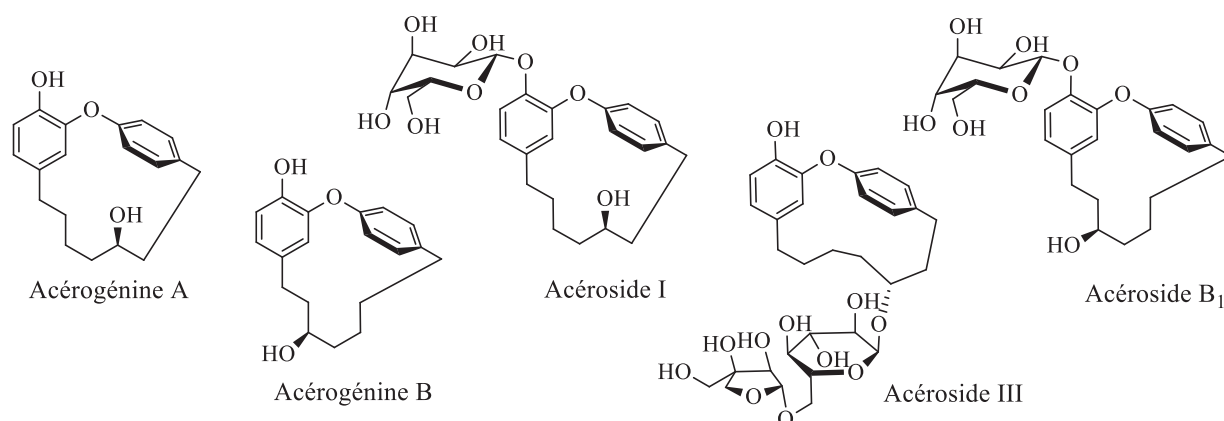


Figure 26 : Diaryléthers macrocycliques extraits de l'érable *Acer nikoense*.

Ces cinq macrocycles stimulent *in vitro* la différenciation des ostéoblastes entraînant alors une augmentation de la production de l'hormone protéique ostéocalcine et de la minéralisation osseuse.⁷⁴

Les macrocycles diaryléthers heptanoïdes présentent également des activités anti-cancéreuses. En effet, l'acérogénine B, la 9-oxoacérogénine A, les acérosides I, III, IV et B₁ (Figures 26 et 27) montrent, à 10 μ M *in vitro*, une activité inhibitrice de la mélanogénèse supérieure à celle de l'arbutine, utilisée de nos jours comme inhibiteur de la production de mélanine, tout en ayant une cytotoxicité inférieure.⁷⁵

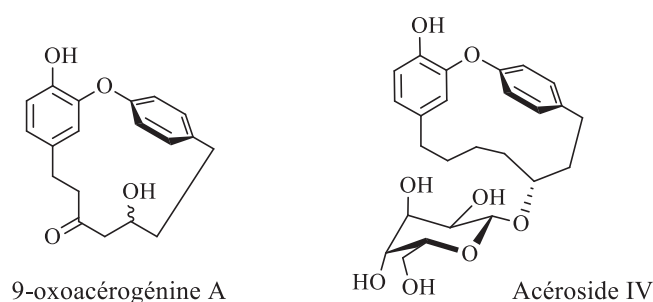


Figure 27 : Structures chimiques de la 9-oxoacérogénine A et de l'acéroside IV.

Les macrocycles 11-*O*-acétylacérogénine A, 9-*O*-acétylacérogénine B et 2,9-di-*O*-acétylacérogénine B (Figure 28) présentent également une activité cytotoxique contre la lignée cellulaire cancéreuse CRL1579 (impliquée dans le mélanome). Ils montrent des IC_{50} entre 10,1 et 10,4 μM contre 21,1 μM pour le cisplatine et supérieur à 100 μM pour le 5-fluorouracile (molécules utilisées en chimiothérapie).⁷⁵

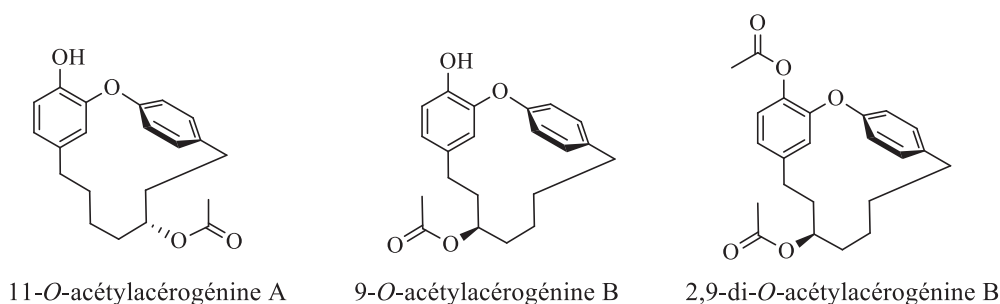


Figure 28 : Structures chimiques de la 11-*O*-acétylacérogénine A, de la 9-*O*-acétylacérogénine B et de la 2,9-di-*O*-acétylacérogénine B.

Ces trois macrocycles non-naturels dérivent de macrocycles diaryléthers heptanoïdes naturels. Les diaryléthers heptanoïdes cycliques analogues de produits naturels peuvent montrer de bonnes activités biologiques voire présenter une amélioration de celles déjà existantes chez le produit naturel. C'est le cas de ces trois composés, l'acérogénine A et B ne présentant qu'une cytotoxicité négligeable contre la même lignée cellulaire ($IC_{50} > 100 \mu M$).

Nous pouvons également citer l'ovalifoliolatine A, macrocyle extrait de l'arbre *Boswellia ovalifoliolata*, pour son activité anti-bactérienne contre *Staphylococcus aureus* et *Chromobacterium violaceum*, pouvant être responsables de graves infections⁷⁶ (Figure 29).

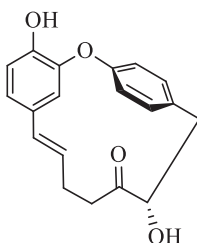


Figure 29 : Structure chimique de l'ovalifoliolatine A.

Enfin, nous pouvons prendre deux derniers exemples intéressants pour notre thématique : deux macrocycles possédant des propriétés antioxydantes et deux autres présentant une activité anti-inflammatoire (Figure 30).

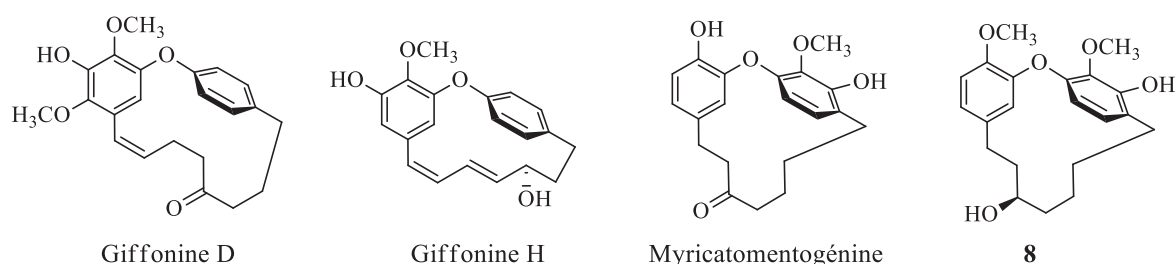


Figure 30 : Macrocycles diaryléthers heptanoïdes présentant une activité anti-inflammatoire ou antioxydante.

Les giffonines D et H sont extraites des feuilles du noisetier *Corylus avellana* L.. A 10 μM , ces deux macrocycles inhibent d'environ 60% la peroxydation lipidique induite par $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$, démontrant ainsi leur propriétés antioxydantes⁷⁷ (Figure 30).

La myricatomentogénine et le macrocycle **8** sont extraits de l'écorce de l'aulne *Alnus hirsuta*. Ils ont été testés pour une activité inhibitrice de NF- κ B. Ce dernier est un facteur de transcription impliqué dans l'activation de l'expression de différents acteurs de l'inflammation tels que les cytokines IL-1 β et IL-2. La myricatomentogénine et le diaryléther heptanoïde **8** présentent une bonne activité anti-inflammatoire avec des IC_{50} respectives de 9,4 et 9,2 μM pour l'inhibition de NF- κ B (Figure 30).⁷⁸

Nous venons donc de voir que les macrocycles diaryléthers heptanoïdes naturels et synthétiques présentent des propriétés biologiques intéressantes dans différents domaines. Ils démontrent également dans certains cas des propriétés optiques inattendues.

II.4. Chiralité et atropoisomérisation

Dans la plupart des molécules, la chiralité est due à l'existence d'un centre stéréogénique. Cependant la majorité des diaryléthers heptanoïdes macrocycliques naturels ne possèdent pas de stéréocentre mais présentent une activité optique non nulle. Par exemple, la garugamblin I a un pouvoir rotatoire spécifique de $+48^\circ$ (30°C , $c = 0,2$, CHCl_3) ; la ptérocaryne possède un pouvoir rotatoire spécifique de $+60,5^\circ$ (27°C , $c = 1,0$, CHCl_3) (Figure 31). Ceci est dû à l'existence d'une chiralité planaire.⁷⁹

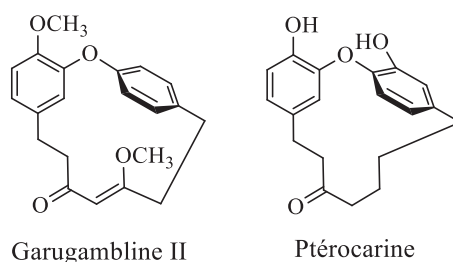


Figure 31 : Structures chimiques de la garugamblin et de la ptérocaine.

La chiralité planaire est issue de l'arrangement des groupements de la molécule concernée autour d'un plan, appelé plan chiral. Ce plan est relié au reste de la molécule par une ou des liaisons imposant une torsion au reste de la structure de telle façon que ces deux parties ne se retrouvent pas dans un même plan de symétrie.

Les macrocycles diaryléthers heptanoïdes, du fait de la contrainte stérique inhérente à la présence du cycle, peuvent exister sous forme d'atropoisomères. L'atropoisomérisation correspond à un blocage de rotation autour d'une liaison simple dû à un encombrement stérique. L'interconversion entre deux formes atropoisomères limites est liée à la barrière énergétique existant entre ces deux formes. Si elle est suffisamment faible, l'interconversion est rapide et le macrocycle diaryléther heptanoïde est achiral. Dans certains cas, l'interconversion est suffisamment lente à température ambiante pour que les deux formes atropoisomères existent sous forme d'un mélange racémique (donc un pouvoir rotatoire nul) ou non-racémique et dans ce cas, un pouvoir rotatoire non-nul est mesuré.

Certains diaryléthers heptanoïdes macrocycliques naturels sont isolés optiquement inactifs. L'acérogénine L et l'ovalifolioline B (Figure 32) ont un pouvoir rotatoire spécifique nul, respectivement à 27°C et 25°C. Dans ce cas, il n'est pas clairement établi si ces macrocycles sont achiraux ou bien présents sous forme d'un mélange racémique à l'état naturel ou encore si leur racémisation a eu lieu pendant leur extraction.

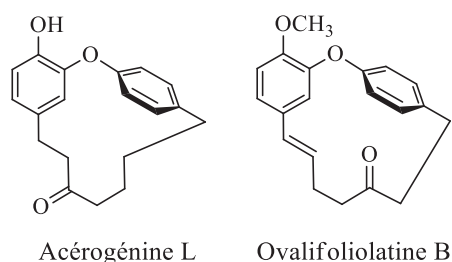


Figure 32 : Structures chimiques de l'acérogénine L et de l'ovalifolioline B.

II.5. Le tédarène A

Les macrocycles diaryléthers heptanoïdes sont connus depuis 1976 avec la découverte de l'acérogénine A.⁸⁰ Les équipes spécialisées dans l'extraction de nouvelles molécules naturelles découvrent régulièrement de nouveaux diaryléthers heptanoïdes. En 2012, l'équipe de E. Fattorusso a élucidé la structure du tédarène A qui a attiré notre attention pour ses propriétés biologiques.⁸¹

Le tédarène A est un des rares diaryléthers heptanoïdes macrocycliques extrait d'une éponge marine, *Tedania ignis* (plus communément appelée éponge de feu) vivant dans la mer des Caraïbes. Sa structure est la suivante (Figure 33) :



Figure 33 : *Tedania ignis* et la structure chimique du tédarène A.

Ce macrocycle existe sous deux conformations majoritaires. Ces deux conformères sont chiraux, énantiomères et interconvertibles. Des calculs de dynamique moléculaire donnent les conformations suivantes (Figure 34).

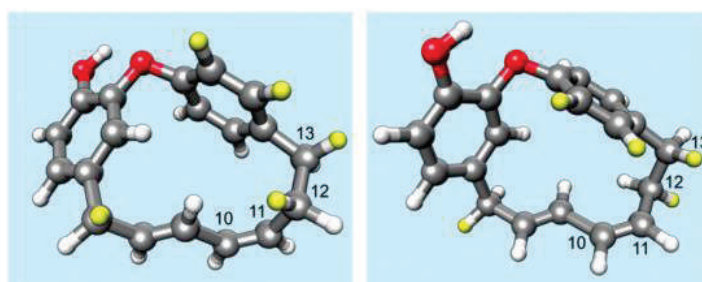


Figure 34 : Les deux conformères du tédarène A.⁸¹

Les signaux des protons du noyau aromatique B et des protons benzyliques en position 13 n'apparaissent pas en RMN ^1H et ^{13}C à température ambiante (Figure 35 et 36). Ceci suggère la présence d'un équilibre entre les deux conformères. En règle générale, si cet équilibre est plus rapide que le temps d'acquisition en RMN, un signal unique et moyen apparaît pour les deux formes. Si la

vitesse de cet équilibre est plus lente que le temps d'acquisition en RMN, des signaux nets et séparés apparaissent. Dans le cas où la vitesse d'échange entre les deux conformères se trouvent entre ces deux extrêmes, un signal large et pouvant se confondre avec la ligne de base du spectre apparaît, c'est ce qu'on appelle la coalescence.

Pour le tédarène A, l'interconversion entre ses deux conformères se fait de façon lente à -40°C permettant l'apparition des signaux bien définis et séparés pour les protons en position 15, 16, 19, 18 et 13. A 80°C, l'équilibre est rapide, les signaux de ces mêmes protons sont regroupés. La température ambiante correspondant à une région de coalescence pour ces protons : ils apparaissent sous forme de signaux très larges et se confondant avec la ligne de base du spectre (Figure 35 et 36).

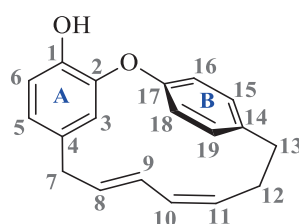


Figure 35 : Tédarène A et sa numérotation correspondante à la partie expérimentale.

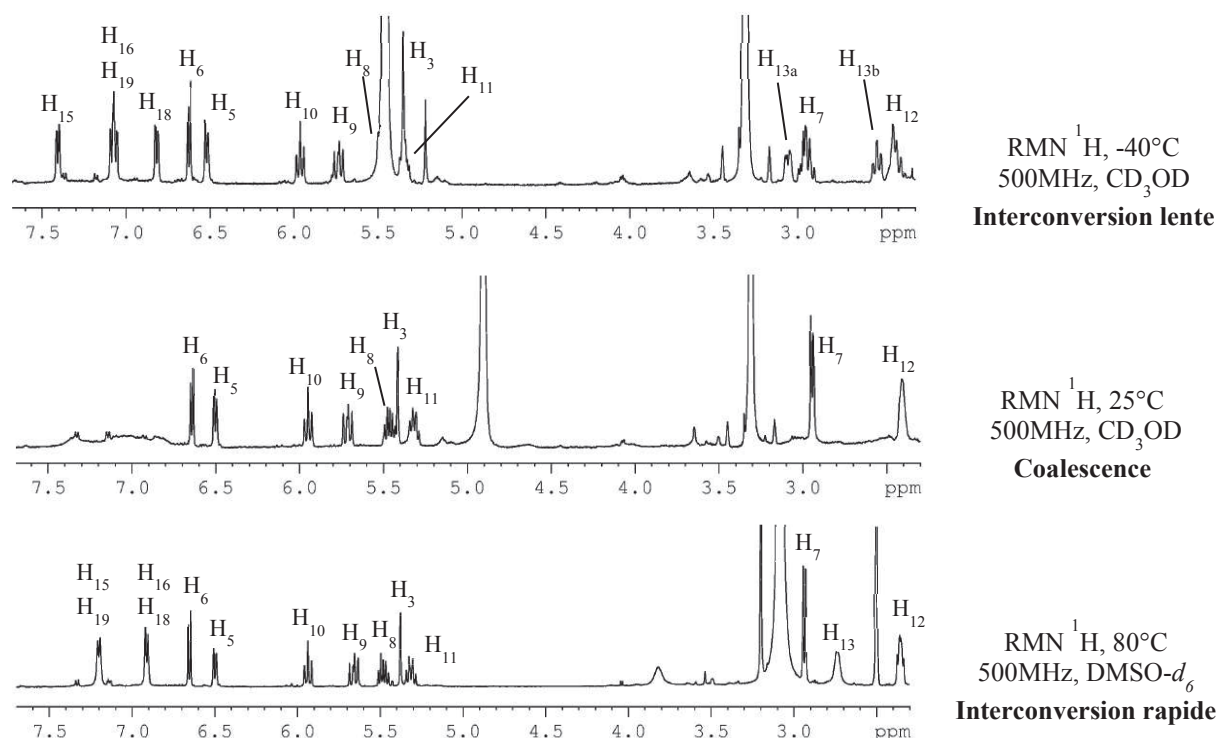


Figure 36 : Spectres RMN ^1H du tédarène A à -40°C, 25°C et 80°C.⁸¹

Après les études de détermination structurale, le tédarène A a été évalué en biologie. Un test de viabilité cellulaire a tout d'abord été réalisé. Après 24 heures de contact avec les cellules *J774* (mélange de monocytes/macrophages murins), aucune cytotoxicité n'est observée à des concentrations de 3, 10 et 30 μM . Le tédarène A a ensuite été testé, à différentes concentrations, pour l'inhibition de la production d'ions nitrites (NO_2^-) induite par le LPS (lipopolysaccharide) sur la lignée cellulaire *J774*. Les ions nitrites sont des métabolites stables issus entre autres de la réaction du NO, produit par les macrophages, avec de l'oxygène moléculaire. Une grande quantité de NO est donc un indicateur de l'inflammation. La Figure 37 montre que le tédarène A inhibe significativement, à 10 μM et à 30 μM , la production d'ions nitrites.

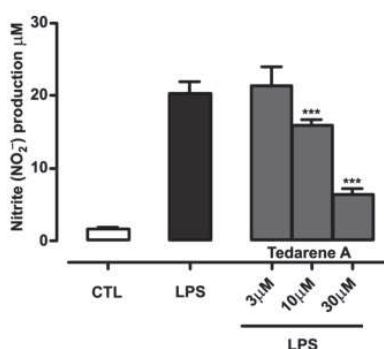


Figure 37 : Effet du tédarène A à différentes concentrations sur la production de NO_2^- par les macrophages *J774* stimulés avec 1 $\mu\text{g/mL}$ de LPS.⁸¹

Ses propriétés inhibitrices laissent penser qu'il pourrait également posséder des propriétés anti-inflammatoires. Sa structure phénolique suggère également une potentielle propriété antioxydante. Ce macrocycle est donc un point de départ intéressant dans la recherche de molécules possédant une activité duale visant les deux facteurs clés de l'athérosclérose : l'oxydation et l'inflammation.

Le tédarène A n'étant pas disponible (non-commercial et extrait en très petite quantité (2 mg)) et sa synthèse n'ayant jamais été réalisée, nous avons, dans un premier temps, effectué la synthèse totale de celui-ci pour pouvoir en disposer pour les tests biologiques réalisés en fin de thèse. De plus, la synthèse de ce macrocycle représente un défi synthétique. En effet, le tédarène A possède un enchaînement de doubles liaisons *E,Z*, non-conjuguées aux noyaux aromatiques. Il faut donc introduire ces insaturations tout en contrôlant leur stéréochimie.

Dans un deuxième temps, nous avons préparé une série d'analogues du tédarène A pour améliorer les interactions avec les systèmes biologiques et ainsi identifier de nouvelles structures originales possédant des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Les possibilités de modulations étant très larges, nous avons choisi de restreindre celles-ci à la chaîne heptanoïde et de conserver la partie diaryléther heptanoïde identique à celle du tédarène A.

*Chapitre 3 : Synthèse de
diarylheptanoïdes macrocycliques*

Ce troisième chapitre concerne la synthèse des diarylheptanoïdes préparés au cours de ce travail de thèse. Les différentes stratégies de synthèse seront d'abord exposées. L'une d'entre-elles sera choisie pour la préparation de nos macrocycles et sera commune à toutes les synthèses. Nous détaillerons ensuite la première synthèse totale du tédarène A puis la préparation des différents analogues, avec l'introduction de modulations chimiques sur la chaîne à sept atomes en remplacement des deux doubles liaisons conjuguées.

I. Stratégies de synthèse des diaryléthers heptanoïdes macrocycliques

Notre objectif étant de synthétiser le tédarène A (et par la suite des analogues macrocycliques de ce composé), nous nous sommes penchés sur les différentes possibilités de synthèse des diaryléthers macrocycliques. La synthèse des macrocycles consiste en deux grandes étapes : la création d'une chaîne linéaire puis sa cyclisation pour former le macrocycle souhaité (Schéma 12).

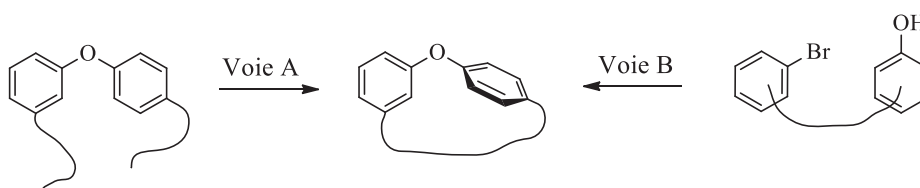


Schéma 12 : Les deux voies possibles de cyclisation.

Deux voies sont possibles :

- La formation d'une chaîne linéaire en connectant deux synthons par un pont diaryléther suivie d'une cyclisation intramoléculaire au niveau de la chaîne heptanoïde (Voie A, Schéma 12).
- La formation d'un 1,7-diarylheptanoïde linéaire suivie d'une cyclisation intramoléculaire par la formation d'un pont diaryléther (Voie B, Schéma 12).

La synthèse du macrocycle nécessite la formation d'un pont diaryléther quelque soit la voie de synthèse utilisée.

I.1. Formation du lien diaryléther

Différentes méthodes peuvent être mises en œuvre pour former la liaison C_{sp2}-O du diaryléther :

- ❖ La première est l'utilisation d'acides arylboroniques comme donneurs d'aryles. Ce couplage dit de Chan Lam est réalisé en présence de Cu(OAc)₂ et d'une base (triéthylamine, pyridine ou DMAP) (Schéma 13).⁸²

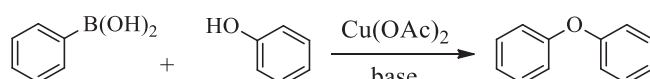


Schéma 13 : Formation d'une liaison diaryléther à partir d'un acide boronique.

Cependant, lorsque l'arylboration est substitué en position *ortho*, les rendements de réaction sont faibles, ce qui serait notre cas si nous utilisions cette méthode. De plus, il faudrait préparer un acide boronique substitué en *ortho* par un méthoxy. Or, la préparation des acides boroniques est souvent difficile à cause de problème de solubilité et de purification.

- ❖ Il est également possible d'utiliser une réaction de type Buchwald-Hartwig entre un halogénure d'aryle et un phénol, en présence de Pd(OAc)₂, d'un ligand et de K₃PO₄, par exemple (Schéma 14). Cependant à notre connaissance, il n'existe aucun exemple d'utilisation de ce type de transformation pour la formation de diaryléthers macrocycliques.^{82,83}

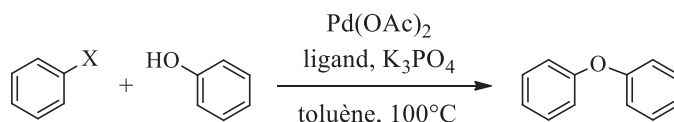


Schéma 14 : Formation d'un diaryléther par une réaction de Buchwald-Hartwig.

- ❖ Une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) entre un phénol et un aryle substitué par un atome de fluor et un groupement nitro en *ortho*. Cette réaction est réalisée à température ambiante dans le DMF ou le DMSO, en présence d'une base telle que NaH, K₂CO₃ ou CsF. Cependant la S_NAr ne peut être utilisée qu'avec un noyau aromatique fortement appauvri en

électrons grâce à la présence de groupements électroattracteurs tels que le groupement nitro ou un atome de fluor. Ceci limite donc les possibilités de fonctionnalisation des noyaux aromatiques.

Cette méthode a été utilisée avec succès pour la synthèse de diaryléthers heptanoïdes macrocycliques tels que les acérogénines A, B, C et L avec des rendements de 80% à 95%.⁸⁴ Ci-dessous est représentée la synthèse des acérogénines A et C (Schéma 15). Le produit de cyclisation **9** est obtenu avec un excellent rendement. Toutefois, plusieurs étapes (réduction du groupement nitro, déamination puis *O*-déméthylation) sont nécessaires pour accéder au macrocycle souhaité en fin de synthèse.

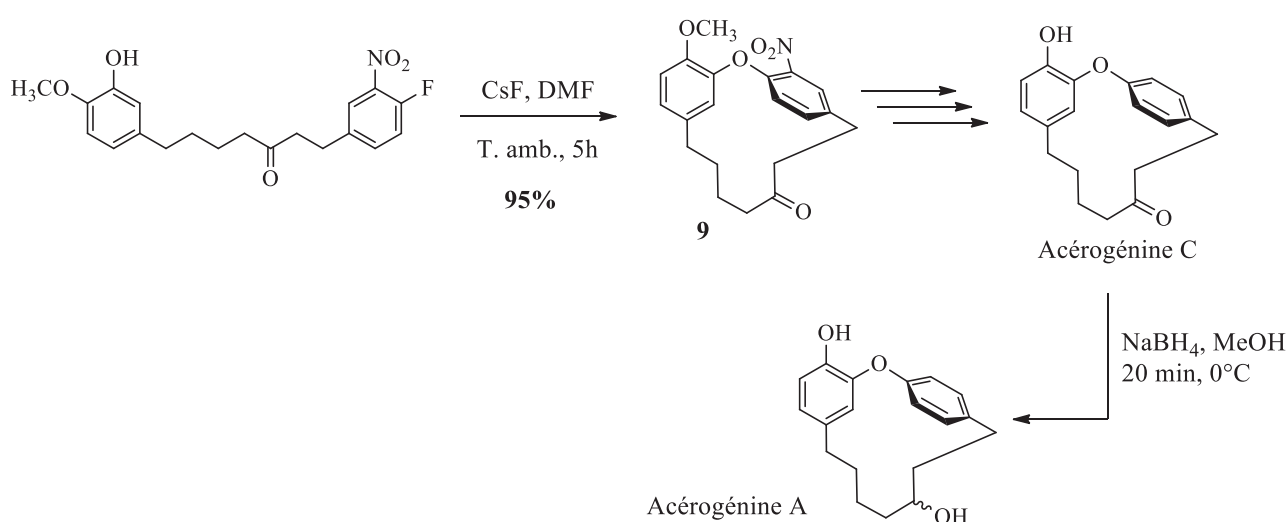


Schéma 15 : Synthèse des acérogénines A et C par S_NAr .

Récemment, les synthèses énantiosélectives de la (-)-ptéocarine et du (-)-galéon ont été réalisées par l'équipe de Q. Cai. Le diarylheptanoïde linéaire **10** a été cyclisé en présence d'un agent de transfert de phase chiral pour conduire au macrocycle **11** avec un rendement correct et un très bon excès énantiomérique (Schéma 16).⁸⁵

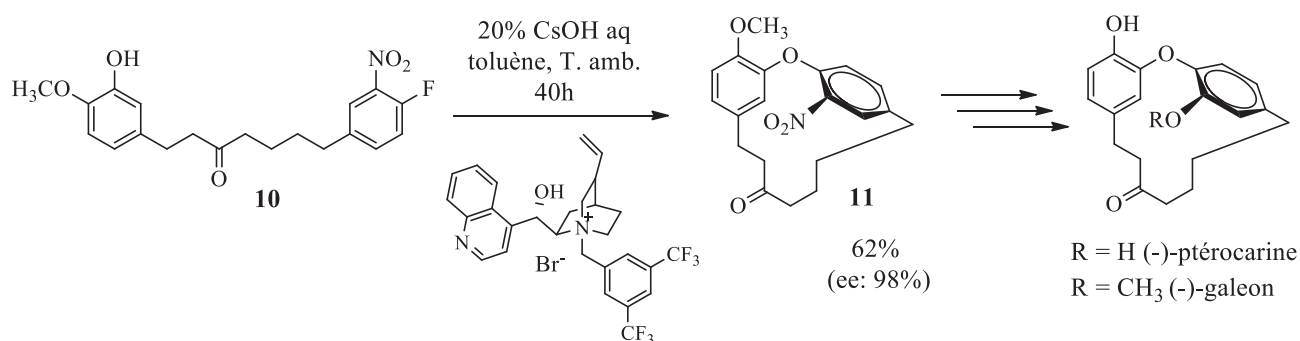


Schéma 16 : Synthèse de la (-)-ptéocarine et du (-)-galéon.

La substitution nucléophile aromatique conduit à de bons résultats. Cependant, la préparation des précurseurs de type nitro-aryle et l'élimination de ce groupement nitro en fin de synthèse augmente considérablement le nombre d'étapes.^{82,85}

- ❖ Une substitution nucléophile aromatique en présence d'un complexe arènes/métal en particulier avec du ruthénium. La réaction se fait en présence d'une base, dans le THF à 0°C ou à -78°C. La décomplexation est réalisée par photochimie dans l'acétonitrile. Cependant, l'utilisation du complexe en quantité stoechiométrique et les difficultés de purification en fin de synthèse représentent des inconvénients non-négligeables.^{82,86,87}

Il existe peu d'exemples dans la littérature pour la synthèse de diaryléthers macrocycliques avec cette méthode. Nous pouvons citer l'exemple suivant qui concerne la cyclisation du diaryléther nonanoïde macrocyclique **12** qui conduit par la suite au macrocycle naturel OF4949-III, inhibiteur de l'aminopeptidase B (Schéma 17).⁸⁸

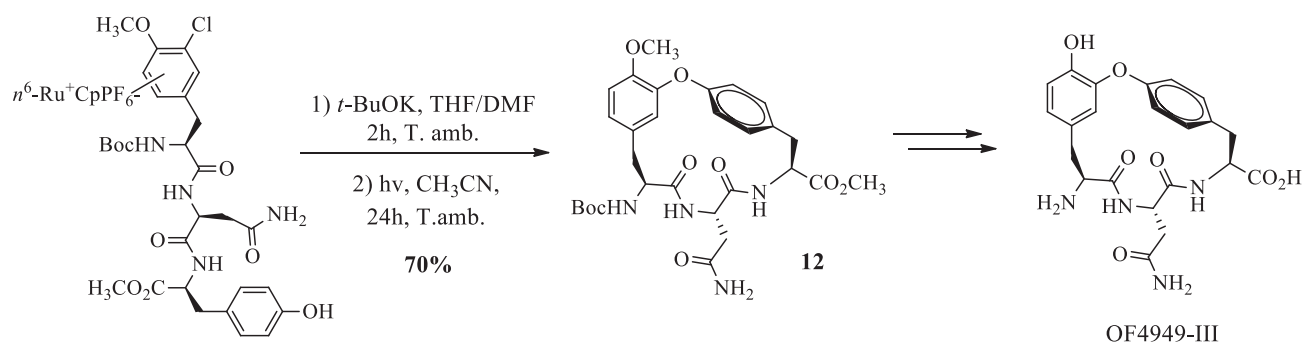


Schéma 17 : Synthèse de OF4949-III.

- ❖ Il est également possible d'utiliser un sel de diaryl iodonium et un phénolate pour former le diaryléther correspondant. Le diaryléther est généralement obtenu avec de bons rendements (Schéma 18).^{82,89-92}

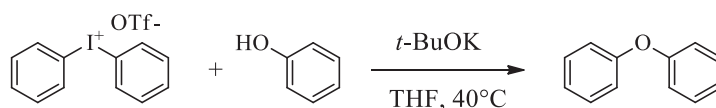


Schéma 18 : Formation d'un diaryléther *via* un iodonium d'aryle.

La plupart du temps, les sels de diaryliodonium utilisés sont symétriques. Les noyaux aromatiques ne sont pas ou peu substitués et ces sels sont les seuls disponibles commercialement.⁸⁹ Au vu des structures que nous envisageons, l'utilisation de réactifs commerciaux apparaît difficile.

L'iode hypervalent peut également être utilisé.⁹⁰ Par cette méthode les rendements varient selon les substrats (Schéma 19).

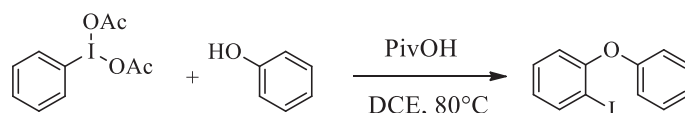


Schéma 19 : Formation d'un diaryléther en passant par un benzyne intermédiaire.

Pour cette réaction il est nécessaire de travailler avec un composé possédant un noyau aromatique désactivé. Ceci limite donc les possibilités de modulation sur le noyau aromatique. De plus, la présence de l'iode nécessite une étape supplémentaire en fin de réaction pour l'éliminer.

- ❖ Un couplage phénolique oxydant. Il s'agit d'une méthode utilisant des phénols halogénés en *ortho*. Si l'une des positions *ortho* n'est pas substituée, la réaction ne se fait pas. Ceci limite les possibilités de modulations des substituants sur le noyau aromatique. Des sels de thallium, tels que le nitrate de thallium(III) ou le trifluoroacétate de thallium(III) sont utilisés. Certains d'entre eux étant toxiques, une alternative consiste à utiliser du nitrate d'ammonium et de cérium (CAN) ou des enzymes peroxidases. Dans la plupart des cas, cette réaction doit être suivie d'une réaction de réduction pour obtenir le diaryléther souhaité, le produit direct du couplage étant une hydroquinone. Deux étapes sont donc nécessaires pour obtenir le produit souhaité (Schéma 20).⁸²

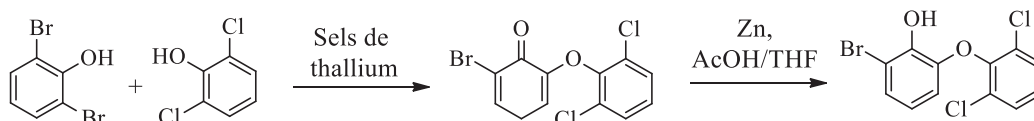


Schéma 20 : Formation d'un diaryléther par un couplage phénolique oxydant.

- ❖ La condensation de Ullmann est la réaction la plus utilisée pour former des diaryléthers macrocycliques. Elle met en jeu une source de cuivre et une base dans la pyridine à reflux (Schéma 21).

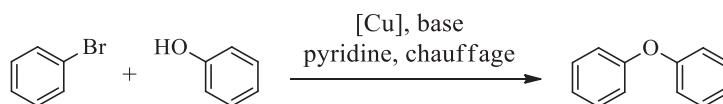


Schéma 21 : Formation d'un diaryléther par condensation de Ullmann.

I.2. La condensation de Ullmann

En 1901, Fritz Ullmann observe la capacité de certains composés cuivrés à catalyser la formation de liaisons diaryles *via* le couplage entre deux composés aryles halogénés.⁹¹ Cette réaction est maintenant appelée du nom de son inventeur : la réaction de Ullmann. F. Ullmann appliqua par la suite cette réaction à différents types de couplage pour la formation de diarylamine ou de diaryléthers (réaction de condensation de Ullmann).⁹² Ce dernier nous intéresse tout particulièrement pour la construction des macrocycles d'intérêts.

Cette condensation met en jeu une source de cuivre, une base et depuis récemment, un ligand peut également être ajouté.⁹³ Cette réaction est très utilisée pour la formation de liens diaryléthers dans les diaryléthers heptanoïdes macrocycliques.

Différentes sources de cuivre peuvent être utilisées : Cu[0], Cu[I] et Cu[II]. Cependant, de nombreuses études ont montré que l'espèce active dans la formation des diaryléthers est principalement le Cu[I]. L'utilisation de cuivre de degré d'oxydation 0 ou II ne pose pas de problèmes puisque qu'il va subir des réactions d'oxydo-réduction, qui le ramènera au degré d'oxydation I, comme nous le verrons par la suite.^{92,94,95}

I.2.a. Mécanisme de la condensation de Ullmann

Le mécanisme de cette réaction n'est toujours pas clairement établi. Différents mécanismes ont été proposés :⁹⁵⁻¹⁰²

- Une substitution nucléophile aromatique où le Cu[I] se coordine (*via* une interaction π) avec le cycle aromatique du dérivé aryle halogéné créant ainsi une position aromatique halogénée plus électrophile et donc plus susceptible de réagir par substitution. Dans ce cas, le cuivre reste au degré d'oxydation I (Schéma 22).

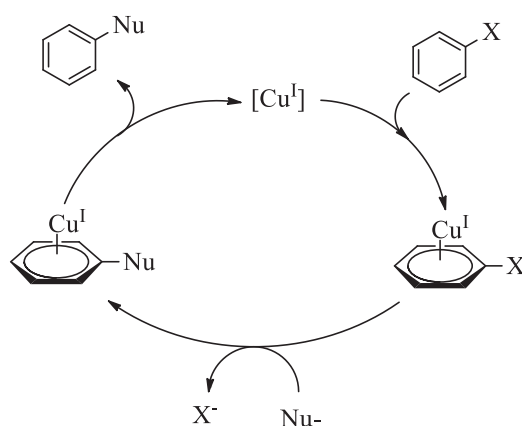


Schéma 22 : Condensation de Ullmann par substitution nucléophile aromatique avec complexation de Cu[I].

- Un mécanisme par transfert d'un électron (single electron transfert, SET) ou d'un atome d'halogène (halogen atom transfert, HAT). Ce mécanisme a été désigné sous le nom de SNR1 (substitution nucléophile radicalaire de type 1) par Bunnett (Schéma 23).⁹⁸



Mécanisme SET



Mécanisme HAT

Schéma 23 : Mécanisme SET et HAT pour la condensation de Ullmann.

Pour le mécanisme SET, la première étape est le transfert d'un électron sur le substrat ArX. Le radical anion obtenu se dissocie ensuite pour donner un radical aryle Ar[•] et un anion X⁻. Ce radical aryle va se coupler avec le nucléophile pour former un nouveau radical anion ArNu^{•-}. Un transfert d'électron entraîne la formation d'un radical anion sur le substrat ArX et de ArNu.

Le mécanisme HAT débute avec le transfert du nucléophile sur le complexe de cuivre. Il va ensuite y avoir un transfert d'un atome d'halogène de ArX vers CuNu, ce qui va donner CuNuX et un radical aryle. Puis le nucléophile est transféré du complexe de cuivre vers le radical aryle pour donner ArNu.

- Une réaction de métathèse *via* un intermédiaire à quatre centres. Dans ce cas, le cuivre reste au degré d'oxydation I. La première étape est la formation de l'espèce Cu-Nu qui interagit ensuite avec l'halogénure d'aryle pour former un intermédiaire à 4 centres. La coordination est orientée par l'électronégativité de l'halogène et la charge partielle présente sur le cuivre Cu^+ . La polarisation créée sur la liaison C-X provoque alors l'apparition d'une charge positive partielle sur le carbone *ipso* et favorise ainsi la substitution par le nucléophile (Schéma 24).

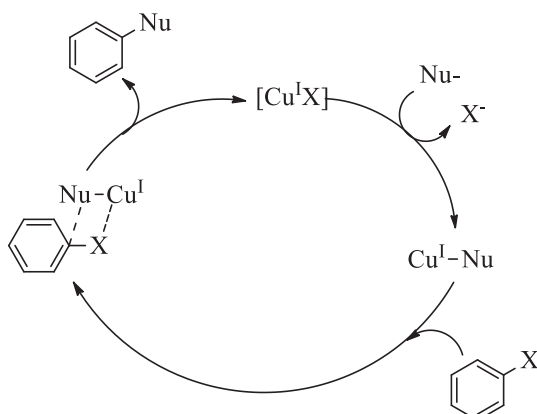


Schéma 24 : Condensation de Ullmann par un mécanisme de métathèse par liaison C. ¹⁰¹

- Un mécanisme passant par une réaction d'addition oxydante et d'élimination réductrice. Deux voies ont été envisagées, une mettant en jeu une espèce Cu[I] et l'autre un intermédiaire Cu[III] (Schéma 25).

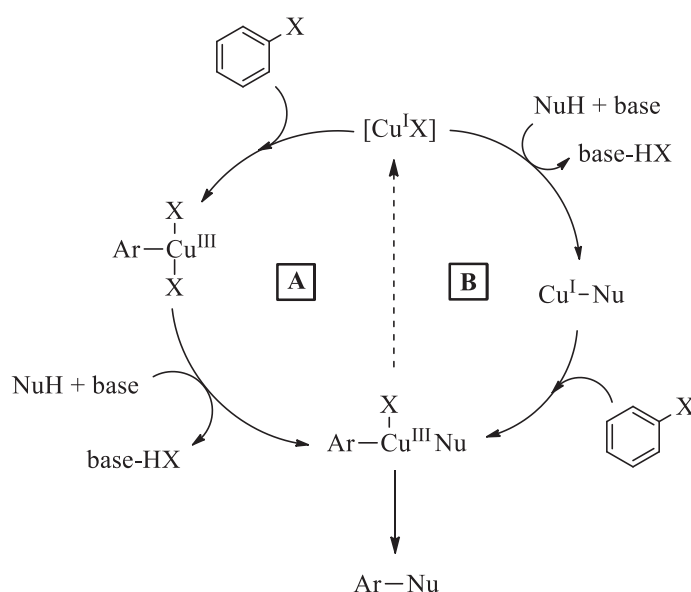


Schéma 25 : Mécanisme de la condensation de Ullmann par une addition oxydante et une élimination réductrice. ¹⁰¹

Le mécanisme A commence avec l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle ArX sur le cuivre pour former un complexe intermédiaire Cu[III]. L'halogène est ensuite échangé par le nucléophile. Il s'ensuit une élimination réductrice permettant la formation du produit de couplage ArNu et la régénération du complexe de Cu[I]. Un deuxième mécanisme (B, Schéma 25) est possible. Les premières étapes y sont inversées : l'échange halogène-nucléophile est suivi par l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle ArX pour former un complexe Cu[III]. L'ordre des deux premières étapes reste encore incertain dans le cas de la condensation de Ullmann.

Malgré les nombreuses hypothèses, deux voies semblent faire consensus pour les considérer comme les plus probables : celle passant par une addition oxydante et une élimination réductrice et celle mettant en jeu un mécanisme SET ou un mécanisme HAT.

1.2.b. Mode d'activation : thermique ou micro-ondes

La condensation de Ullmann nécessite un apport énergétique important. Les premières réactions ont été faites en conditions thermiques. Le choix d'un solvant avec un point d'ébullition élevé (pyridine, DMF, dioxane) permet d'atteindre les températures nécessaires. Les conditions réactionnelles relativement drastiques (températures élevées, temps de chauffage long) ont conduit les chimistes à utiliser les micro-ondes comme source d'énergie afin de diminuer le temps de réaction.

L'utilisation des micro-ondes permet un chauffage à cœur, en évitant les surchauffes locales et le gradient de température (de l'extérieur vers l'intérieur) dû au chauffage thermique.

Des macrocyclisations de diarylheptanoïdes, dans un premier temps *méta-méta*, sous-irradiation micro-ondes, ont été réalisées par l'équipe de D. Sun (Schéma 26).¹⁰³

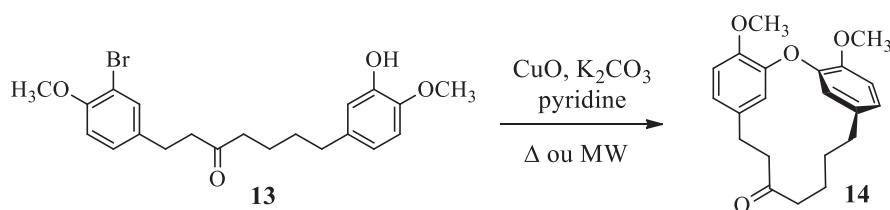


Schéma 26 : Cyclisation du diarylheptanoïde 13 pour former le macrocycle 14.

Entrée	Chauffage	Température (°C)	Temps de réaction	Rendement (%)
1	Reflux	150	20h	33
2	Tube scellé	175	4h30	52
3	Micro-ondes	220	35 min	85

Tableau 1 : Condensation de Ullmann avec chauffage thermique ou irradiations micro-ondes.¹⁰³

Dans cette étude, l'équipe de D. Sun a réalisé la cyclisation du 1,7-diarylheptan-3-one linéaire **13** par une condensation de Ullmann dans différentes conditions de chauffage : dans un premier temps avec un chauffage thermique puis sous irradiation micro-ondes. La réaction avec un chauffage à reflux (150°C) a donné un rendement de 33% avec un temps de réaction de 20 heures (Tableau 1, entrée 1). Elle a ensuite été menée en tube scellé, à 175°C pendant 4h30 pour donner le macrocycle **14** avec un rendement de 52% (Tableau 1, entrée 2). L'utilisation des micro-ondes a permis d'obtenir le macrocyle **14** avec un rendement de 85%, en 35 minutes à 220°C (Tableau 1, entrée 3). Cette réaction a donc vu son rendement augmenter de 52% avec un temps de réaction bien moindre (35 minutes au lieu de 20 heures au reflux) avec un chauffage sous irradiation micro-ondes.¹⁰³

L'équipe de D. Sun a validé l'utilisation des micro-ondes pour la cyclisation, en conditions de Ullmann, de diarylheptanoïdes linéaires *méta-para* différemment substitués sur les noyaux aromatiques (Schéma 27).

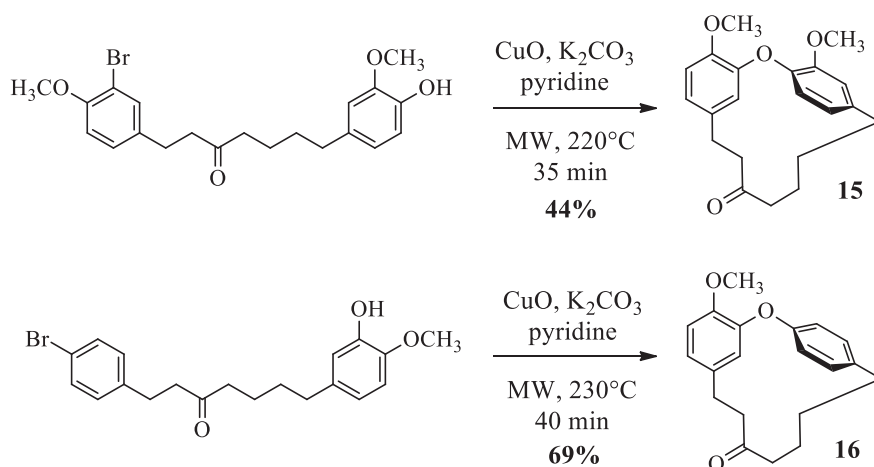


Schéma 27 : Cyclisation par condensation de Ullmann des diaryléthers heptanoïdes 15 et 16.

Le macrocyle **15** a été cyclisé sous irradiation micro-ondes. Au bout de 35 minutes à 220°C, le macrocyle **15** a été obtenu avec un rendement de 44%.¹⁰³ La même réaction réalisée par l'équipe de

A. Natarajan, en tube scellé (30 heures, $> 200\text{ }^{\circ}\text{C}$) a conduit à l'obtention du macrocycle **15** avec un rendement de 12%.¹⁰⁴ Le macrocycle **16** a été obtenu avec un rendement de 69% après 40 minutes à 230°C sous irradiation micro-ondes.¹⁰³ La même réaction en tube scellé (175°C , 18 heures) a conduit au macrocycle **16** avec un rendement de 50% (réalisé par l'équipe de A. Natarajan).¹⁰⁵

L'utilisation du chauffage par irradiation micro-ondes permet donc d'optimiser la condensation de Ullmann en augmentant le rendement et en diminuant le temps de réaction. Ce moyen de chauffage pourra donc être appliqué au cours de la synthèse des macrocycles que nous envisageons de préparer.

Maintenant que nous avons vu la formation du pont diaryléther, intéressons-nous aux différentes possibilités de cyclisation. Comme nous l'avons vu précédemment, elles sont au nombre de deux : par la chaîne heptanoïde (voie A) ou en connectant les noyaux aromatiques (voie B).

1.3. Cyclisation par la voie A

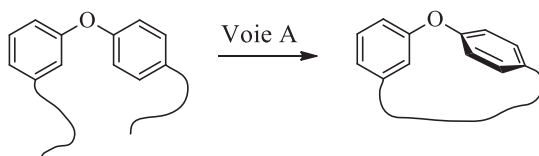


Schéma 28 : Cyclisation par la chaîne heptanoïde (voie A).

Nous avons vu précédemment que deux voies de cyclisation étaient possibles pour l'obtention d'un macrocycle diaryléther heptanoïde. Nous allons nous intéresser, dans un premier temps, à la voie A, c'est-à-dire à une cyclisation par la chaîne heptanoïde (Schéma 28).

Il existe peu d'exemples utilisant cette stratégie de cyclisation. Le premier exemple concerne la synthèse de la garuganine III réalisée par G. Keserü et M. Nógrádi (Schéma 29).¹⁰⁶

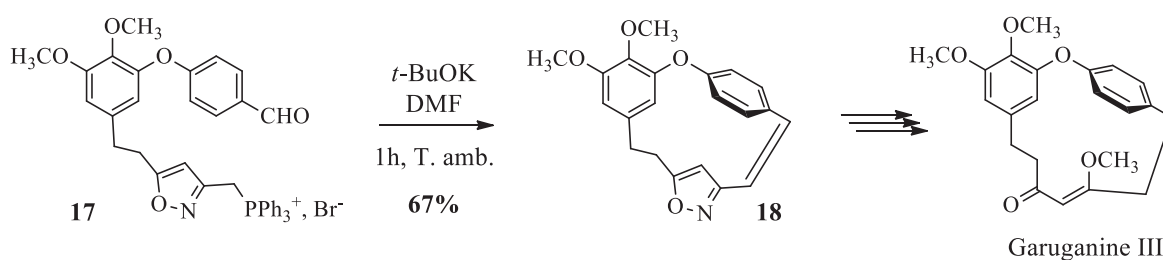


Schéma 29 : Synthèse de la garuganine III.

Lors de la synthèse du précurseur acyclique **17**, les auteurs ont tout d'abord introduit un motif isoxazole substitué par un groupement triphénylphosphine. La cyclisation a été réalisée par une réaction intramoléculaire de Wittig, en présence de *t*-BuOK dans le DMF. Le macrocycle **18** a été obtenu avec un rendement de 67%, la présence du cycle isoxazole permettant une pré-organisation de la molécule qui favorise la réaction intramoléculaire.

La même année, ces mêmes auteurs ont également publié la synthèse de la garugambline 1 à partir d'un précurseur acyclique (**19**) possédant un cycle isoxazole préalablement synthétisé (Schéma 30).¹⁰⁷

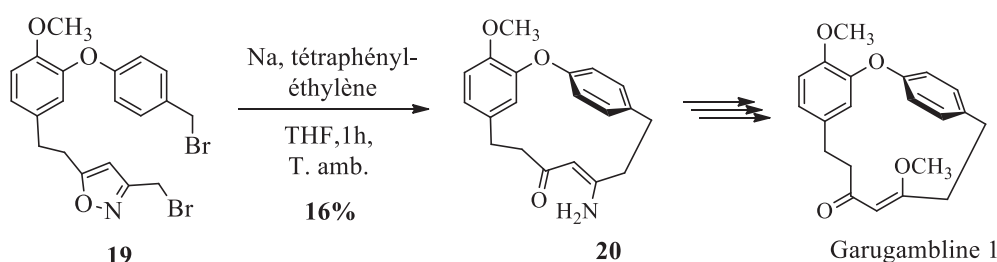


Schéma 30 : Synthèse de la garugambline 1.

Celui-ci a ensuite été cyclisé par une réaction de Wurtz en présence de sodium métal, de tétraphényléthylène dans le THF pour conduire au macrocycle **20** avec un rendement de 16%.

Ces deux exemples de synthèses réussies sont contre-balancés par de nombreux échecs de cyclisation. Ainsi, en 1998, G. Keserü et M. Nógrádi ont tenté de synthétiser les acérogénines A et C en utilisant, pour la cyclisation, une réaction intramoléculaire de Wittig comme lors de la synthèse de la garuganine III présentée dans le Schéma 29. Cependant, contrairement à la synthèse de la garuganine III, seule la formation d'un dimère a été observée par les auteurs. Dans ce même article, les auteurs ont cherché à synthétiser l'acérogénine C en cyclisant la molécule linéaire (Schéma 31) par une condensation intramoléculaire de Claisen. Malgré différentes conditions de réactions testées (méthanolate de sodium à T. amb., *n*-BuLi dans le THF, éthanolate de sodium à reflux), aucun produit de cyclisation n'a été formé (Schéma 31).¹⁰⁸

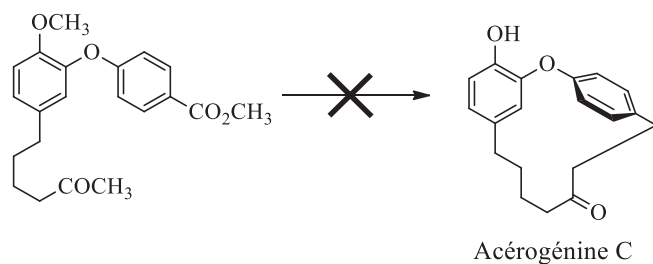


Schéma 31 : Cyclisation par une condensation de Claisen.

Ces mêmes auteurs ont alors tenté de préparer l'acérogénine C en utilisant une réaction de Wittig-Horner pour former le macrocycle. Là encore, le produit de cyclisation n'a pas été obtenu. Les auteurs ont observé la formation de polymères et d'un dimère qu'ils ont pu identifier (Schéma 32).¹⁰⁸

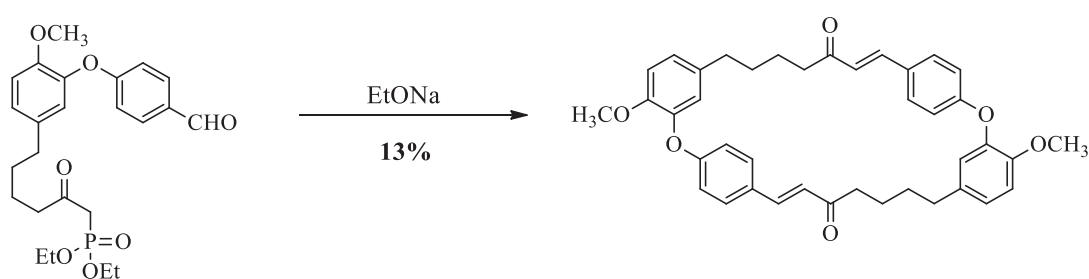


Schéma 32 : Cyclisation par une réaction de Wittig-Horner.

Cette voie de synthèse a également été explorée par l'équipe de D. L. Boger. Lors de la synthèse totale de la combrestatine D-2, cette équipe a d'abord synthétisé le diarylheptanoïde linéaire **21** avant de tenter sa cyclisation par macrolactonisation (Schéma 33).¹⁰⁹

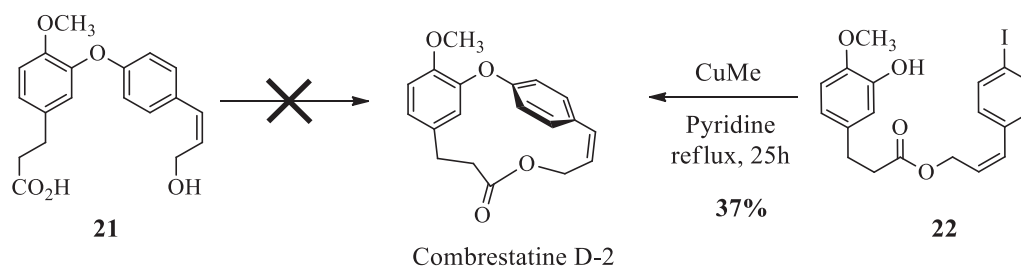


Schéma 33 : Synthèse de la combrestatine D-2.

Différents types de réactifs ont été employés tels que le disulfure de 2,2'-dipyridyle en présence de triphénylphosphine dans le xylène à reflux pendant 10, 20 ou 30h,¹¹⁰ le DCC en présence de DMAP et de DMAP-HCl à reflux dans l'éthanol pendant 16h¹¹¹ ou encore l'azodicarboxylate de diéthyle en présence de triphénylphosphine dans le benzène à reflux pendant 2 jours.¹¹² Malgré leurs

nombreuses tentatives, la cyclisation du diaryléther **21** a échoué. Ils ont pu accéder avec succès à la combrestatine D-2 en changeant de stratégie de synthèse. L'équipe de D. L. Boger a préparé la molécule linéaire **22** qui a ensuite été cyclisée par une réaction de condensation de Ullmann pour conduire avec succès à la combrestatine D-2 (Schéma 33).¹⁰⁹

En 2008, G. Kumar et A. Natarajan ont réalisé la synthèse totale de l'ovalifoliolatine B, un macrocycle diaryléther heptanoïde naturel (Schéma 34).¹⁰⁵

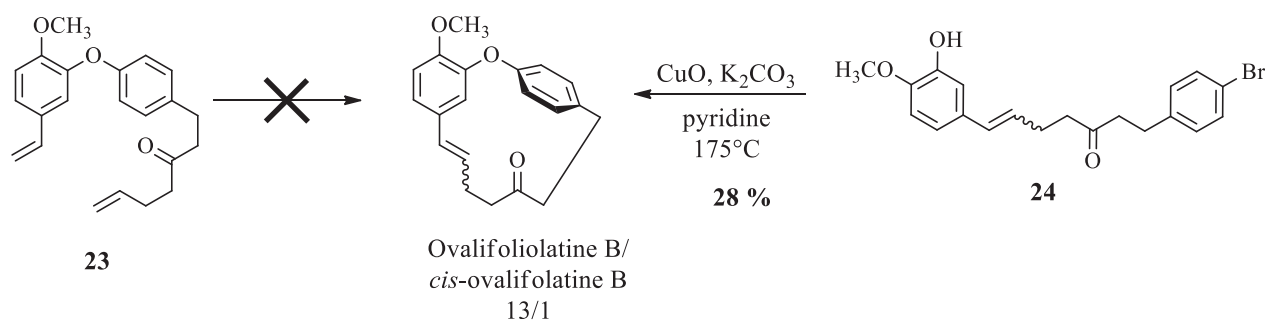


Schéma 34 : Synthèse de l'ovalifoliolatine B.

Une fois le composé linéaire **23** synthétisé, ils ont tenté de le cycliser par une réaction de métathèse par fermeture de cycle. Ils ont utilisé différents catalyseurs (Grubbs I et II, Hoveyda-Grubbs I et II), différents solvants (THF, dichlorométhane, benzène, toluène). Ils ont également fait varier la concentration du milieu (2, 4 et 8 mM) et la température de réaction (température ambiante, reflux, 150-170°C (toluène, probablement en tube scellé)). Malgré les nombreuses conditions de réactions testées, aucunes n'a permis l'obtention du macrocycle souhaité. Ils ont alors réalisé la métathèse pour obtenir le précurseur diarylheptanoïde linéaire **24** qu'ils ont ensuite cyclisé dans les conditions de la condensation de Ullmann. Dans ce cas, ils ont obtenu l'ovalifoliolatine B en mélange avec son isomère *cis* dans un rapport respectif de 13/1 et un rendement global de 28% (Schéma 34).

Nous pouvons donc noter que cette stratégie de synthèse n'a pas toujours conduit aux macrocycles souhaités. Nous en avons conclu qu'elle n'était pas pertinente et ne permettait pas l'accès aux macrocycles avec de bons rendements. Les changements de stratégie de synthèse ont, à l'inverse, permis l'obtention des macrocycles. Nous nous sommes alors intéressés à la deuxième stratégie de synthèse.

I.4. Cyclisation par la voie B

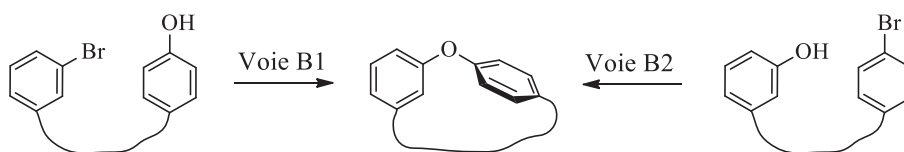


Schéma 35 : Les deux possibilités de cyclisation par la voie B.

Cette deuxième possibilité consiste à préparer un diarylheptanoïde linéaire puis à le cycliser *via* une fermeture intramoléculaire au niveau des noyaux aromatiques (Schéma 35). Comme nous l'avons vu précédemment, cette voie de synthèse permet d'accéder aux macrocycles diaryléthers heptanoïdes quand leur accès par la première stratégie n'est pas possible. Cette méthode permet également des cyclisations intramoléculaires avec, souvent, de bons rendements et sans observation de produits de dimérisation. Il est à noter que deux possibilités apparaissent dans la littérature pour l'introduction du brome : en *méta* (voie B1) ou en *para* (voie B2).

L'équipe de C. M. Beaudry a mené à bien la synthèse totale de macrocycles diaryléthers heptanoïdes en utilisant cette stratégie⁷⁹ (Schéma 36).

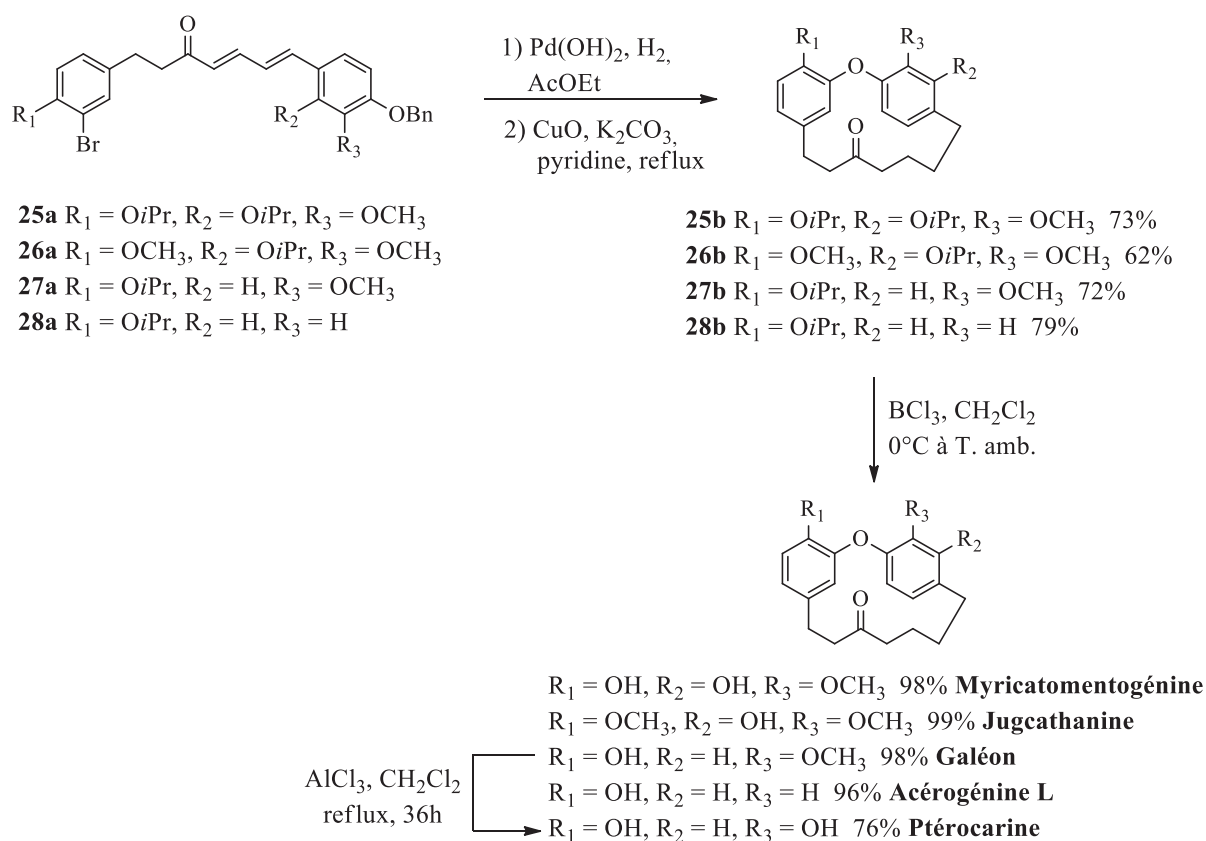


Schéma 36 : Synthèse de la myricatomentogénine, de la jugcathanine, du galéon, de l'acérogénine L et de la ptérocarine.

Pour la synthèse totale de la myricatomentogénine et de la jugcathanine, les auteurs ont synthétisé les précurseurs linéaires diarylheptanoïdes **25a** et **26a** qu'ils ont cyclisés dans les conditions de Ullmann pour obtenir les macrocycles **25b** et **26b**, qui ont conduit après déméthylation à la myricatomentogénine et de la jugcathanine avec des rendements de 62% et 73% sur deux étapes. Les auteurs ont également décrit la synthèse totale du galéon, de la ptérocarine et de l'acérogénine L (Schéma 36). Les précurseurs macrocycliques isopropylés **27b** et **28b** du galéon, de la ptérocarine et de l'acérogénine L ont également été obtenus avec de bons rendements sur deux étapes (72% et 79%).⁷⁹

En utilisant les mêmes conditions, l'équipe de C. M. Beaudry a également préparé le macrocycle non-naturel **30** (Schéma 37).

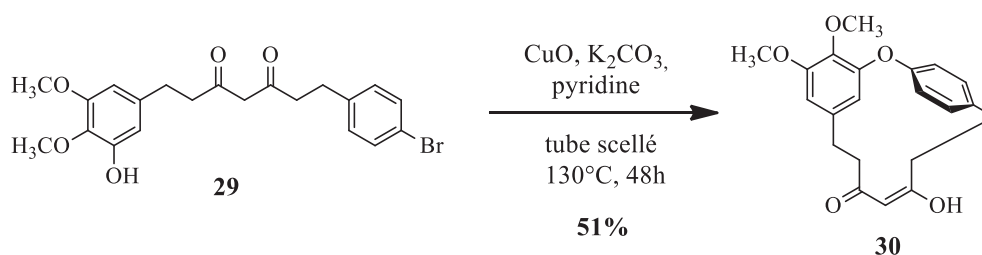


Schéma 37 : Synthèse du diaryléther heptanoïde macrocyclique 30.

Le précurseur acyclique **29**, préalablement synthétisé en trois étapes, a été cyclisé en présence d'oxyde de cuivre, de carbonate de potassium dans la pyridine, à 130°C en tube scellé pendant 48 heures pour conduire au macrocycle **30** avec un rendement de 51%.¹¹³

La littérature concernant les voies de cyclisation (A et B) pour l'obtention de macrocycles de type diaryléther heptanoïde nous a donc incité à utiliser la stratégie B qui implique la formation préalable des 1,7-diarylheptanoïdes linéaires en vue de leur cyclisation pour conduire aux différents macrocycles souhaités.

Notre choix s'est alors porté sur la stratégie suivante : 1) formation d'un 1,7-diarylheptanoïde linéaire comportant un phénol et un bromo-aryle ; 2) cyclisation dans les conditions de Ullmann.

Il reste alors à définir la structure de ce 1,7-diarylheptanoïde linéaire.

1.5. Structure du 1,7-diarylheptanoïde linéaire

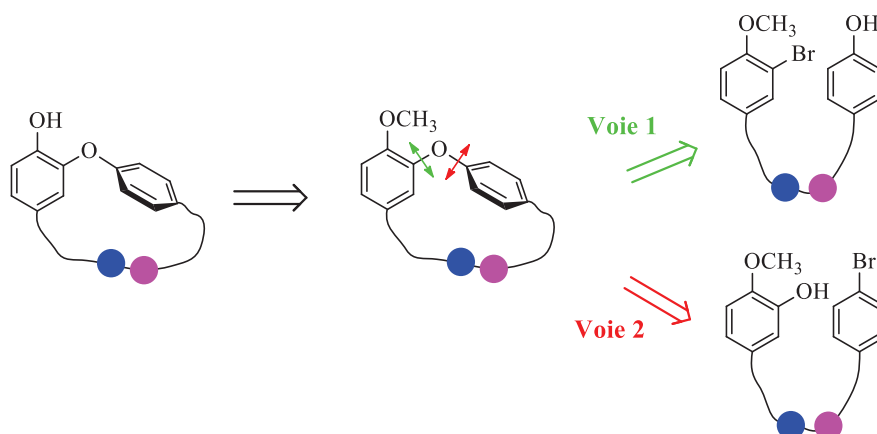


Schéma 38 : Voies possibles pour la stratégie de synthèse.

Deux possibilités s'offrent à nous, la voie 1 et la voie 2 (Schéma 38) :

- ♦ Voie 1 : le précurseur linéaire comporte un noyau aromatique portant un *mé*ta-bromo-*para*-méthoxyphényle, et un *para*-bromophényle.
- ♦ Voie 2 : le précurseur linéaire possède un noyau aromatique de type *mé*ta-hydroxy-*para*-méthoxyphényle, et un second noyau aromatique de type *para*-bromophényle.

Des exemples de synthèse de macrocycle existent selon ces deux stratégies (cf Chapitre 3, I.4). Basé sur l'expérience de l'équipe concernant la synthèse de diaryléthers, notre choix s'est porté sur la voie 1.

Voyons maintenant comment nous avons utilisé la stratégie établie pour la synthèse totale du tédarène A.

II. Synthèse du tédarène A

II.1. Première voie de synthèse

Le tédarène A est, comme nous l'avons vu précédemment, un macrocycle diaryléther heptanoïde naturel. Celui-ci est composé de deux noyaux aromatiques, dont un phénol, reliés entre eux par un pont éther et une chaîne heptanoïde comportant un enchaînement de deux doubles liaisons de stéréochimie *E* et *Z*, non-conjuguées aux noyaux aromatiques. Les points clés de la synthèse concernent donc la formation du lien diaryléther et l'introduction de façon stéréocontrôlée des doubles liaisons du système diénique, sachant que celui-ci est adjacent à une position benzylique.

La première stratégie de synthèse envisagée a consisté à obtenir le tédarène A par déshydratation stéréocontrôlée d'un alcool allylique macrocyclique **31** de stéréochimie *E*, lui-même obtenu à partir de son équivalent linéaire bromé **32** *via* une cyclisation intramoléculaire de Ullmann. L'alcool allylique linéaire **32** serait obtenu par réduction partielle de l'alcool propargylique **33** en alcool allylique ; ce dernier résultant de la condensation de l'alcyne **34** sur l'aldéhyde **35** (Schéma 39).

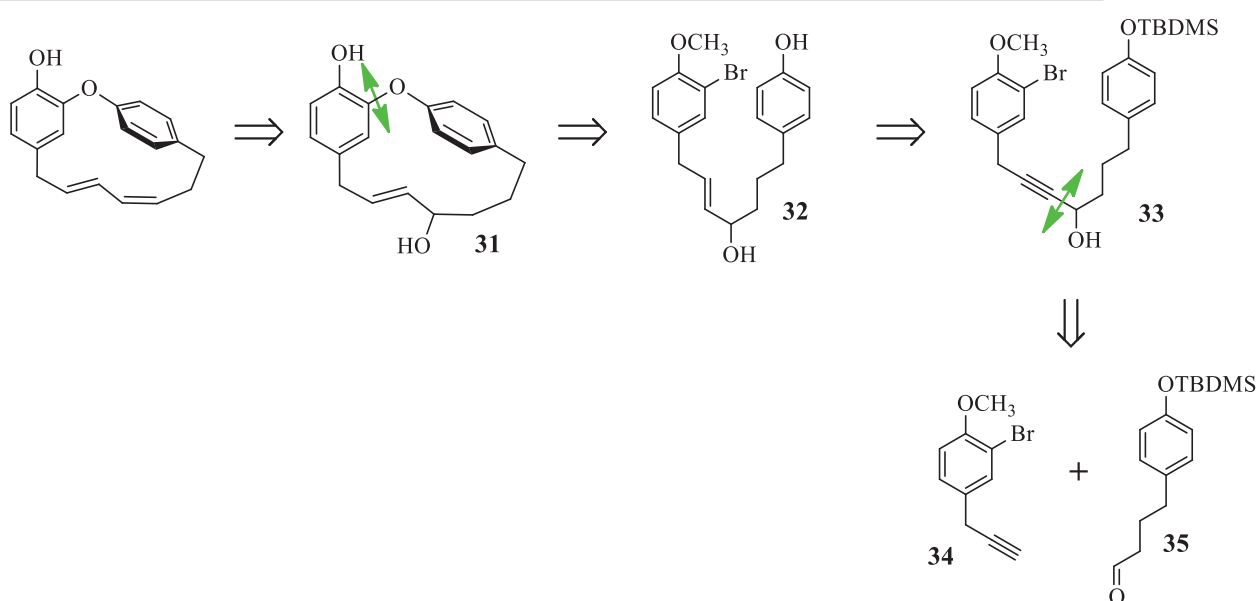


Schéma 39 : Rétrosynthèse de la première stratégie.

II.1.a. Préparation de l'alcyne 34

La synthèse de l'alcyne **34** a débuté par une éthynylation du 3-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde commercial. Dans un premier temps, l'anion acétylure a été formé à partir du triméthylsilylacétylène en présence de *n*-butyllithium. Il a ensuite été condensé sur le 3-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde pour conduire au composé **36** avec un rendement de 95%, après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 40).^{114,115}

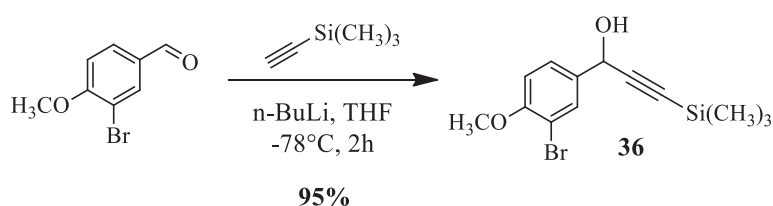


Schéma 40 : Synthèse de l'alcool propargylique **36**.

L'alcool propargylique **36** a été ensuite désoxygéné en présence d'acide 12-tungstophosphorique $H_3[PW_{12}O_{40}].nH_2O$ et de triéthylsilane dans le dichloroéthane.¹¹⁶ L'acide 12-tungstophosphorique est un hétéropolyacide commercial faisant partie de la classe Keggin (structure de type $H_n[XM_{12}O_{40}]$). Les hétéropolyacides sont des acides forts et de puissants agents d'oxydo-réduction. L'acide 12-tungstophosphorique considéré comme le plus stable et le plus acide¹¹⁷ a été

utilisé dans la déshydroxylation ci-dessous pour son caractère acide ; le triéthylsilane jouant le rôle de donneur d'hydrure.

Nous avons obtenu l'alcyne d'intérêt **37a** en mélange avec l'alcyne possédant un groupement triéthylsilyle **37b** avec un rendement global, après chromatographie sur colonne, de 91% et un rapport respectif de 75/25, calculé par RMN ^1H sur le proton H_7 (Schéma 41). La formation de ce triéthylsilyl-alcyne **37b**, due à la présence du donneur d'hydrure Et_3SiH , est inattendue. Cependant, la présence de cet alcyne **37b** ne gêne pas la poursuite de la synthèse, l'étape suivante étant une désilylation pour obtenir l'alcyne vrai correspondant.

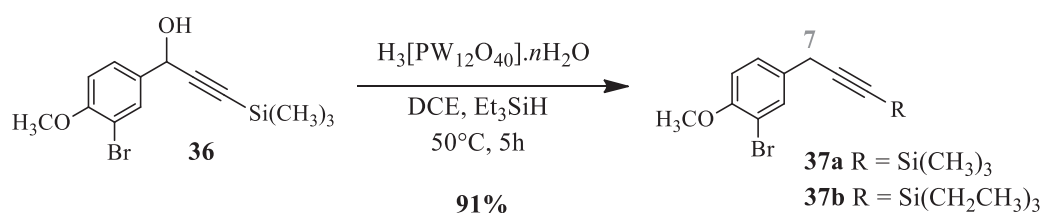


Schéma 41 : Synthèse des alcynes 37a et 37b.
La numérotation correspond à celle de la partie expérimentale.

Le mélange des alcynes **37a** et **37b** a donc été mis en réaction en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le THF, à 0°C , pour cliver la protection silylée ; ce qui conduit à la formation quasi-instantanée de l'allène **38** avec un rendement de 97% sans purification (Schéma 42).

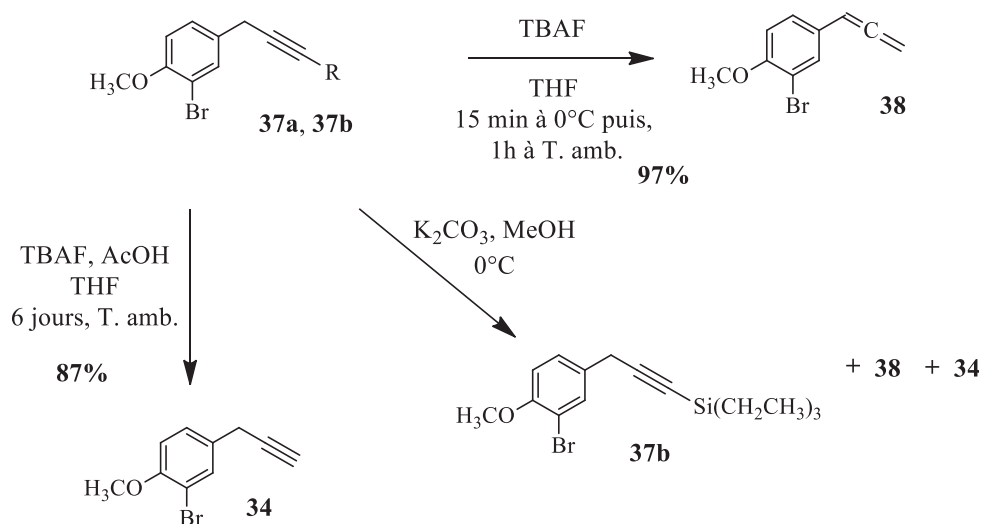


Schéma 42 : Différents essais réalisés pour la synthèse de l'alcyne 34.

La formation de cet allène **38** est due à la présence d'un proton benzylique qui se trouve en position α d'une triple liaison. Il est très acide et peut être facilement arraché pour conduire à la formation de l'allène qui est stable.¹¹⁸ Le fluorure de tétrabutylammonium est toujours contaminé par des ions hydroxyles car il n'est jamais totalement anhydre. La présence de ces ions hydroxyles lui confère une basicité préjudiciable dans notre cas. Nous avons alors changé d'agent de déprotection en utilisant le carbonate de potassium dans le méthanol à 0°C.^{119,120} Nous avons obtenu un mélange de l'alcyne **34** souhaité, de l'allène **38** et du substrat non-déprotégé **37b** dans des proportions respectives de 60/20/20 (Schéma 42).

Une dernière méthode de déprotection a alors été envisagée : le mélange d'alcyne protégés **37a/37b** a été désilylé avec du fluorure de tétrabutylammonium en présence d'acide acétique¹²¹ afin de neutraliser la basicité de ce dernier, permettant ainsi la formation de l'alcyne **34**. Après optimisation des conditions de réaction : trois additions successives réparties sur 6 jours de 2 équivalents de TBAF et de 3 équivalents d'acide acétique, nous avons obtenu l'alcyne **34** avec un rendement de 87% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 42).

L'alcyne souhaité **34** a été obtenu avec succès. Il restait maintenant à préparer le synthon aldéhydique **35**.

II.1.b. Préparation de l'aldéhyde 35

La synthèse de l'aldéhyde **35** a débuté par une déméthylation de l'acide 4-(4-méthoxyphényl)butanoïque en présence d'acide bromhydrique dans l'acide acétique.¹²² L'acide **39** est obtenu brut avec un rendement de 96% (Schéma 43).

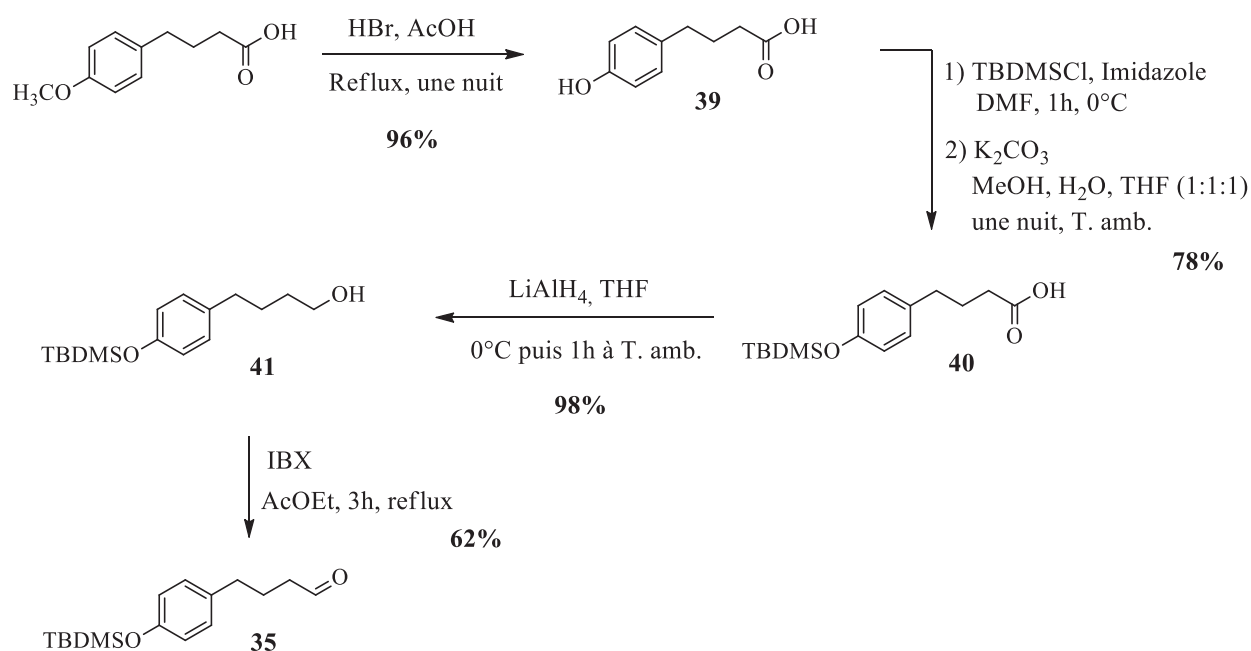


Schéma 43 : Préparation de l'aldéhyde 35.

La fonction phénol de l'acide **39** a ensuite été protégée par la méthode de Grieco.¹²³ Le groupement protecteur *tert*-butyldiméthylsilyle est introduit sur les fonctions phénol et acide carboxylique. La protection de l'acide carboxylique est ensuite clivée sélectivement en milieu basique.

L'acide **39** a été mis en réaction avec du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane en présence d'imidazole dans le DMF, à 0°C pendant 1 heure. L'acide doublement silylé a ensuite été mis en présence de carbonate de potassium dans un mélange eau/méthanol/THF (1:1:1), pendant une nuit à température ambiante.^{123,124} L'acide monosilylé **40** a été obtenu brut avec un rendement de 78% (Schéma 43).

Pour obtenir l'aldéhyde **35**, il restait à réduire partiellement la fonction acide carboxylique en aldéhyde. Nous avons alors préféré travailler en deux étapes : réduction totale de l'acide en alcool puis réoxydation ménagée de ce dernier en aldéhyde à l'aide d'un oxydant doux.

L'acide **40** a été mis en présence d'hydruure d'aluminium (LiAlH₄) dans le THF.¹²⁵ Après 1 heure de réaction à température ambiante, l'alcool **41** a été obtenu brut avec un rendement de 98%. Celui-ci a ensuite été oxydé en présence d'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) dans AcOEt à reflux pendant 3 heures.¹²⁶ L'aldéhyde **35** souhaité a été obtenu avec un rendement de 62% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 43).

II.1.c. Préparation du diarylheptanoïde linéaire **33**

L'étape suivante a concerné l'addition de l'acétylure du dérivé **34** sur l'aldéhyde **35**. Plusieurs méthodes étaient à disposition.

Tout d'abord, l'utilisation de *n*-butyllithium, très décrit dans la littérature pour ce type de réaction. L'équipe de Y. C. Ling a formé l'acétylure d'un alcyne similaire au nôtre en présence de *n*-BuLi (Schéma 44).¹²⁷

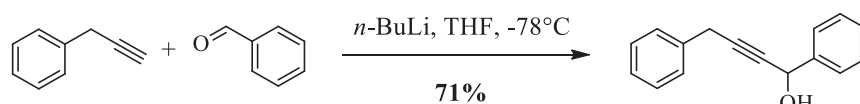


Schéma 44 : Formation d'un acétylure en présence de *n*-BuLi.¹²⁷

Cette méthode a permis aux auteurs d'obtenir le produit d'addition avec un rendement de 71%. Cependant, dans notre cas, la présence de l'atome de brome en position *mé*ta augmente l'acidité des protons benzyliques de l'alcyne **34**. Comme nous l'avons vu précédemment, la basicité du TBAF est suffisante pour former l'allène, ceci nous a alors incité à éviter l'utilisation du *n*-butyllithium.

Le diisopropylamidure de lithium (LDA, pKa = 36) constitue une première alternative. Cette base est suffisamment forte pour arracher le proton de l'alcyne (pKa = 25) et son encombrement stérique devrait limiter la formation de l'allène **38**. Comme le montre l'exemple suivant (Schéma 45), l'équipe de P. W. Chan a formé un acétylure en présence de LDA dans le THF à -78°C ; celui-ci a ensuite été condensé sur la cyclopropylcétone ci-dessous pour conduire au composé à l'alcool allylique souhaité.¹²⁸

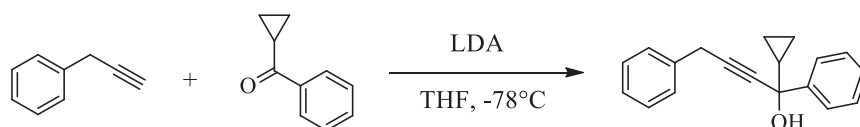


Schéma 45 : Formation d'un acétylure en présence de LDA.¹²⁸

En 2010, l'équipe Y.-M. Liang a utilisé du bromure d'éthyle magnésium (EtMgBr, pKa = 29) dans le THF, à température ambiante, pour une transformation similaire mettant en jeu un alcyne lié à une position benzylique (Schéma 46).¹²⁹

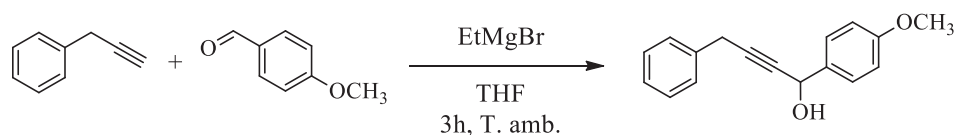


Schéma 46 : Addition d'un alcyne sur un aldéhyde par une réaction de Grignard.

Enfin, la réaction de Carreira représente une dernière alternative à l'utilisation de *n*-butyllithium pour former un alcynure. Elle met en jeu du triflate de zinc. Dans l'exemple ci-dessous (Schéma 47), l'équipe de J. Ortiz a utilisé cette méthode pour obtenir le produit d'addition d'un alcool propargylique sur l'aldéhyde ci-dessous avec un rendement de 99%.¹³⁰ A notre connaissance, il n'existe pas d'exemples sur des alcynes en position benzylique d'un noyau aromatique substitué tel que nous l'envisageons. Cependant, la méthode de Carreira utilise des conditions douces adaptées à des acétylènes sensibles aux conditions basiques.¹³⁰⁻¹³²

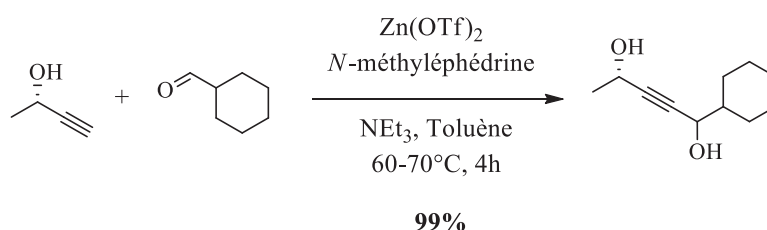


Schéma 47 : Addition d'un alcyne sur un aldéhyde par une réaction de Carreira.

Dans notre cas, le premier essai d'addition a été réalisé en présence de bromure d'éthyle magnésium dans le THF anhydre, une nuit à reflux.^{129,133} Toutefois l'aldéhyde **35** et l'alcyne **34** ont été retrouvés inchangés.

Nous avons alors mis en oeuvre les conditions de Carreira en présence de triflate de zinc et de diisopropyléthylamine dans du dichlorométhane anhydre, à température ambiante, pendant une nuit.¹³⁴ Aucune transformation n'a été observée, les substrats **34** et **35** ont été récupérés en totalité (Schéma 48).

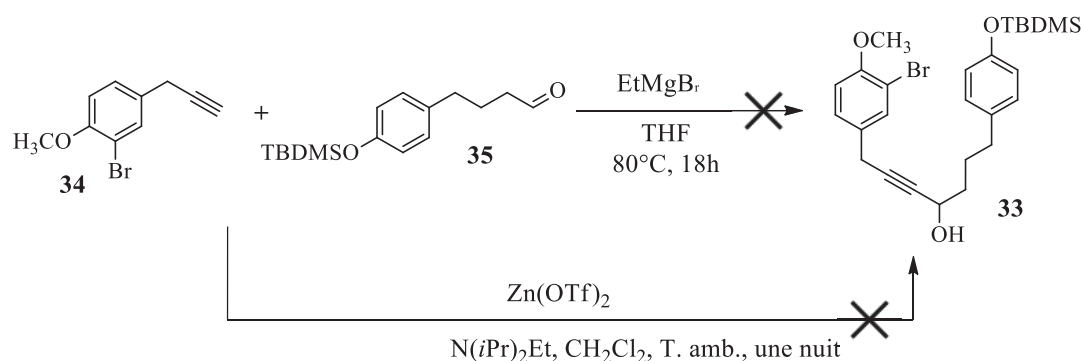


Schéma 48 : Synthèse de l'alcool propargylique 33.

La réaction de Carreira est connue pour être « capricieuse » : le lot de triflate de zinc a une influence importante sur le succès et la reproductibilité de la réaction. Ceci pourrait expliquer nos échecs.¹³⁵

Nous avons donc décidé de former l'acétylure en utilisant du diisopropylamide de lithium. La réaction a été menée à -78°C dans le THF en condition anhydre (Schéma 49).¹³⁶

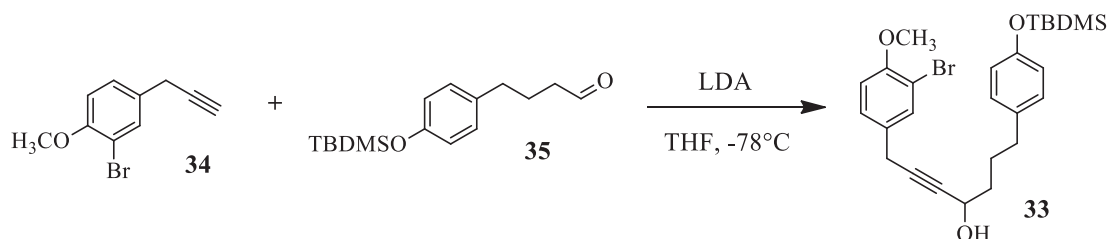


Schéma 49 : Synthèse de l'alcool propargylique 33.

L'alcool propargylique 33 a été obtenu une première fois avec un rendement de 27% après purification par chromatographie sur gel de silice. Cependant, nous n'avons pas pu reproduire cette réaction. Tous les essais ultérieurs n'ont conduit qu'à la formation de traces de l'alcool 33 en mélange avec l'allène 38.

L'alcyne 34 se montrant difficile à utiliser, nous avons revu notre stratégie de synthèse.

II.2. Deuxième voie de synthèse

La deuxième voie de synthèse repose également sur une cyclisation de Ullmann réalisée à partir d'un diarylheptanoïde acyclique. Cependant, comparé à la première stratégie, l'ordre d'introduction des doubles liaisons de stéréochimie *Z* et *E*, est inversé. L'alcène *E* du tédarène A est

formé par déshydratation de l'alcool allylique cyclique **42** lui-même obtenu par cyclisation intramoléculaire de Ullmann de l'alcool allylique linéaire correspondant **43**. Ce dernier résulte de l'hydrogénation ménagée de l'alcool propargylique **44** lui-même synthétisé par condensation de l'alcyne **46** sur l'aldéhyde **45** (Schéma 50).

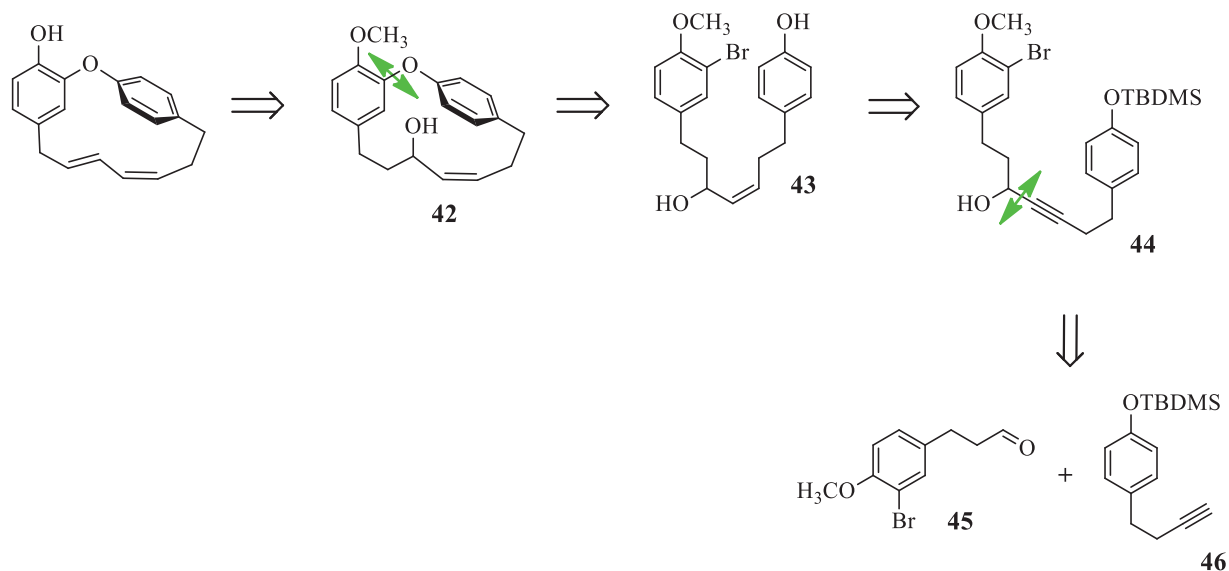


Schéma 50 : Rétrosynthèse de la seconde stratégie.

II.2.a. Préparation de l'alcyne **46**

La synthèse de l'alcyne a été réalisée suivant le protocole déjà connu de M. Lautens.¹³⁷ La fonction phénol du 4-hydroxybenzaldéhyde (commercial) a été protégée sous forme d'éther silylé dans les conditions standards (TBDMSCl et imidazole dans le DMF). Après 1h30 à 0°C, l'aldéhyde **47** a été obtenu avec un rendement de 80% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 51).

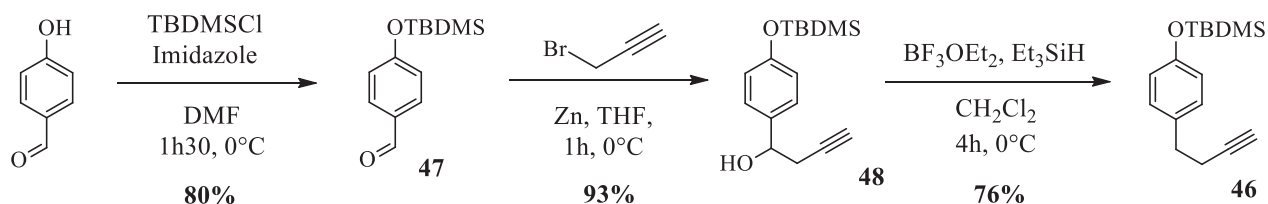


Schéma 51 : Synthèse de l'alcyne **46**.

Celui-ci a ensuite été engagé dans une réaction de Barbier avec du bromure de propargyle en présence de zinc activé pour donner l'alcool secondaire **48** avec un rendement de 93% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 51).

Ce dernier a alors été désoxygéné en présence d'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) et de triéthylsilane dans le CH_2Cl_2 . Après 4 heures de réaction à 0°C , l'alcyne **46** a été obtenu avec un rendement de 76% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 51).

Ce premier synthon a été obtenu sans difficulté. Il restait à préparer le partenaire de type aldéhyde en vue de la condensation pour former le diarylheptanoïde linéaire.

II.2.b. Préparation de l'aldéhyde **45**

La synthèse de l'aldéhyde **45** a débuté par la réduction du 3-(4-méthoxyphényl)propanoate de méthyle en alcool, suivie d'une bromation du noyau aromatique puis d'une oxydation pour conduire à l'aldéhyde **45** souhaité. Nous avons choisi cette séquence réactionnelle afin d'éviter tout risque de débromation lors de la réduction de l'ester. En effet, lorsque la réduction de l'ester par LiAlH_4 a été réalisée après l'introduction du brome en position *ortho* du groupement méthoxy, nous avons observé une débromation partielle.

Après 1 heure de réaction, en présence de LiAlH_4 dans le THF à température ambiante,¹²⁵ l'alcool **49** est obtenu brut avec un rendement de 97% (Schéma 52).

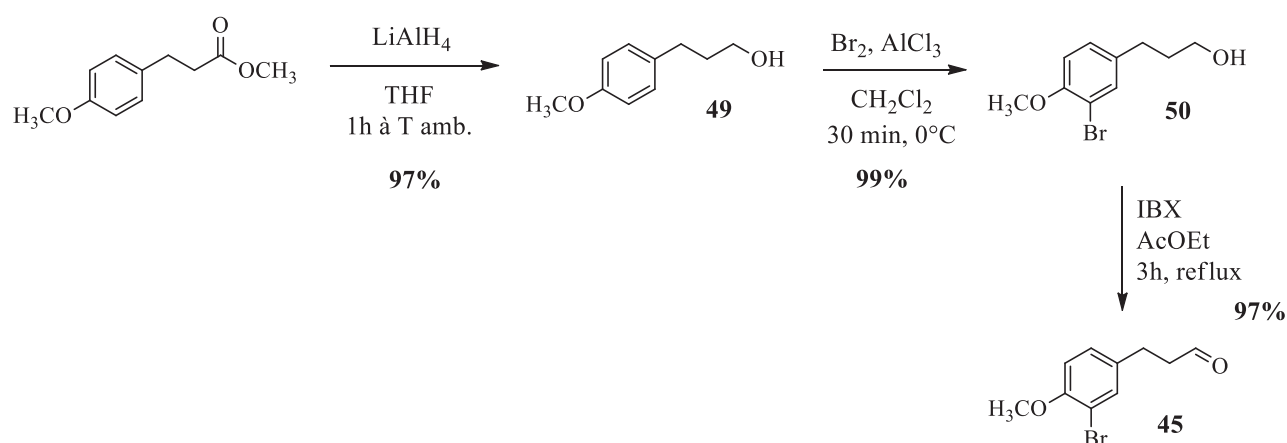


Schéma 52 : Synthèse de l'aldéhyde **45**.

L'alcool **49** a ensuite été monobromé, régiosélectivement en position *ortho* du groupement méthoxy, avec du dibrome en présence de trichlorure d'aluminium (AlCl_3) dans le CH_2Cl_2 .¹³⁸ Après 30 minutes de réaction à 0°C , l'alcool bromé **50** est obtenu brut avec un rendement de 99% (Schéma 52).

Ce dernier a alors été oxydé en utilisant de l'acide 2-iodoxybenzoïque dans de l'acétate d'éthyle à reflux pendant 3 heures.¹²⁶ L'aldéhyde désiré **45** est obtenu brut avec un rendement de 97% (Schéma 52).

Nous avons maintenant en notre possession les deux synthons nécessaires à la poursuite de la synthèse. Les étapes suivantes concernent la formation du diarylheptanoïde linéaire, qui sera ensuite cyclisé.

II.2.c. Préparation du diarylheptanoïde linéaire **43**

L'alcynure du composé **46**, généré par l'action du *n*-butyllithium, a été additionné sur l'aldéhyde **45** dans le THF pour conduire à l'alcool propargylique **44** avec un rendement de 87%, après optimisation des conditions de température et de temps de réaction (Schéma 53).¹³⁹

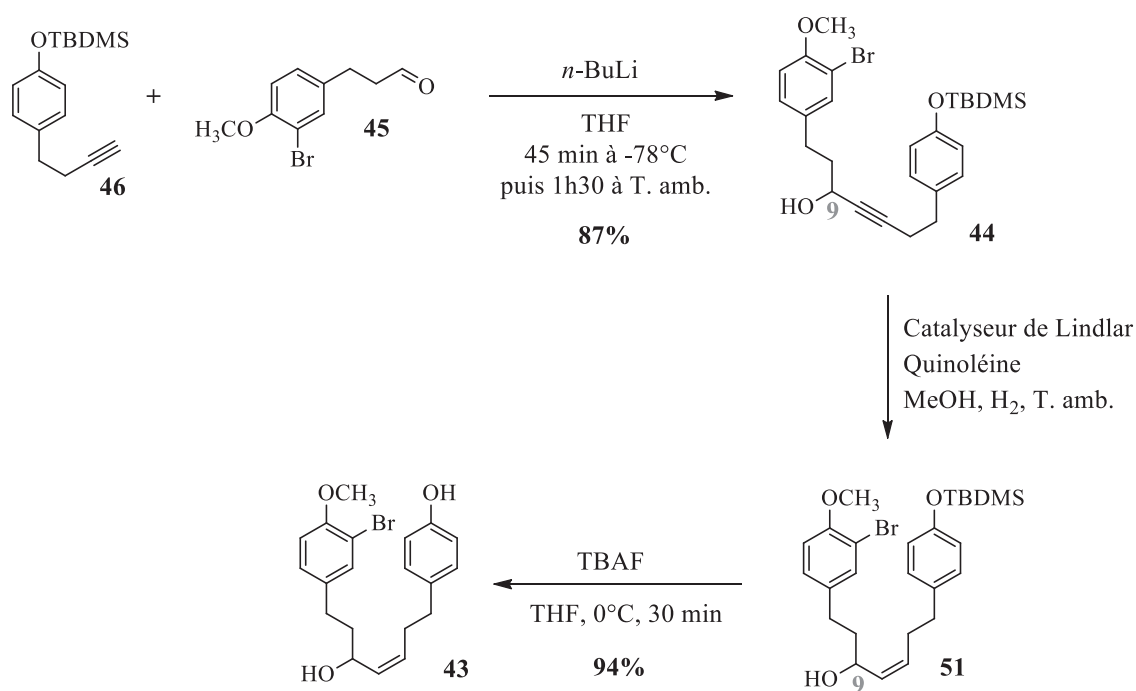


Schéma 53 : Synthèse du diarylheptanoïde acyclique **43**.

L'alcool propargylique linéaire **44** a été réduit en alcool allylique correspondant **51** par hydrogénation ménagée, en utilisant le catalyseur de Lindlar (Schéma 53). Dans un premier temps, la réaction a été réalisée sous une atmosphère d'hydrogène en présence de 15% de catalyseur de Lindlar désactivé avec 6% de quinoléine dans le méthanol, pendant une nuit à température ambiante, comme décrit par Shibuya.¹⁴⁰ Cependant, l'alcyne **44** a été récupéré intégralement (Tableau 2, entrée 1).

Entrée	Catalyseur de Lindlar	Quinoléine	H ₂ (Atm)	Temps de réaction	Taux de conversion ^a
1	15%	6%	1	18h	-
2	15%	-	1	18h	31%
3	15%	-	1	24h ou 90h	50%
4	30%	-	1	90h	50%
5	15% × 2	-	1	24h × 2	quantitatif
6	15%	-	6	18h	quantitatif

Tableau 2 : Synthèse de l'alcool allylique 51.

^a Le taux de conversion a été mesuré par RMN ¹H sur le proton H₉ (pour la numérotation, voir Schéma 53)

Nous avons alors utilisé les mêmes conditions en l'absence de quinoléine. L'alcool allylique **51** a été obtenu avec un taux de conversion non-satisfaisant de 31% (Tableau 2, entrée 2).

Nous avons ensuite entrepris une optimisation des conditions d'hydrogénation (Tableau 2, entrée 3). L'allongement du temps de réaction à 24 heures a permis d'augmenter le rendement à 50%. Toutefois, un temps de réaction de 90 heures n'a pas permis de dépasser les 50% de conversion obtenus en 24 heures (Tableau 2, entrée 3). L'augmentation de la quantité de catalyseur (jusqu'à 30%) n'a pas non plus permis d'obtenir le produit réduit avec un meilleur taux de conversion (Tableau 2, entrée 4).

La conversion complète en alcool allylique **51** a été observée lorsque nous avons réalisé l'hydrogénation ménagée en deux étapes successives. Tout d'abord, l'alcool propargylique **44** a été mis en réaction avec 15% de catalyseur de Lindlar pendant 24 heures, puis le catalyseur a été éliminé par filtration. Le brut réactionnel a ensuite été remis en réaction 24 heures dans les mêmes conditions avec du catalyseur neuf (Tableau 2, entrée 5).

Enfin, l'hydrogénation réalisée sous 6 atmosphères d'hydrogène, pendant une nuit, a conduit à l'obtention de l'alcool allylique **51** avec un rendement quantitatif après simple filtration (Tableau 2,

entrée 6). Lors de l'analyse du spectre RMN ^1H , une constante de couplage de 10,8 Hz entre les deux protons de la double liaison a été mesurée, confirmant la présence d'une double liaison de stéréochimie *Z* sur la molécule **51**.

La protection silylée de l'alcool propargylique de géométrie *Z* **51** a ensuite été clivée par traitement avec du fluorure de tétrabutylammonium, dans le THF à 0°C pendant 30 minutes. Ceci a conduit à l'alcool propargylique phénolique **43** avec un rendement de 94%, après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 53).

Nous disposons maintenant du diarylheptanoïde linéaire **43** prêt pour la cyclisation.

II.2.d. Intérêt des diarylheptanoïdes linéaires diphénoliques

Au vu de notre choix de stratégie de cyclisation, nous pouvons noter que les structures intermédiaires de la synthèse des macrocycles sont des 1,7-diarylheptanoïdes linéaires. Ces molécules sont également des produits naturels d'origine végétale et peuvent présenter des activités biologiques intéressantes. Nous pouvons illustrer ceci en prenant l'exemple de l'hirsutanonol, extrait de l'aulne *Alnus hirsuta* (Figure 38).

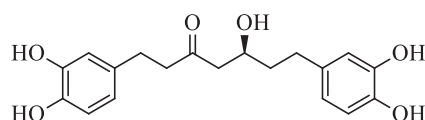


Figure 38 : Structure chimique de l'hirsutanonol.

Ce diarylheptanoïde acyclique présente une forte activité d'inhibition de NF- κ B avec une IC_{50} de 9,9 μM . Il présente également une bonne inhibition de la production de $\text{TNF}\alpha$ (tumor necrosis factor α) et de NO, deux médiateurs connus de l'inflammation, avec des IC_{50} respectives de 23,7 μM et 19,3 μM .⁷⁸

Enfin, nous ne pouvons pas évoquer les diarylheptanoïdes sans citer la curcumine (Figure 39).



Figure 39 : Curcumine.

Ce diarylheptanoïde est très connu pour ses nombreuses propriétés biologiques telles que : antioxydante, anti-inflammatoire, antibactérienne, antifongique, antivirale et anticancéreuse.⁶⁵⁻⁷¹

Les diarylheptanoïdes acycliques naturels peuvent donc présenter de bonnes activités biologiques vis-à-vis de différentes cibles. Lors de l'évaluation biologique des molécules synthétisées, nous testerons donc également les précurseurs linéaires diarylheptanoïdes.

II.2.e. Méthodes de déméthylation

Ainsi, nous avons déméthylé le diarylheptanoïde linéaire diphénolique **43**, dans le but d'obtenir son équivalent diphénolique de façon à pouvoir le tester en biologie ultérieurement. Pour cela, plusieurs méthodes s'offraient à nous. Tout d'abord, les méthodes courantes avec les acides de Lewis ou les acides de Brønsted. Parmi les acides de Lewis les plus utilisés, nous retrouvons par exemple le tribromure de bore et le trichlorure d'aluminium (Schéma 54).¹⁴¹⁻¹⁴³

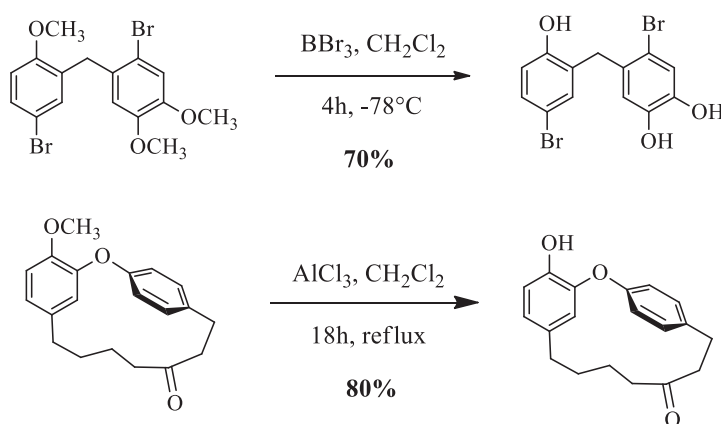


Schéma 54 : Exemples de déméthylation en présence de BBr_3 et AlCl_3 .^{141,143}

Parmi les acides de Brønsted, nous pouvons citer l'acide bromhydrique.¹²² Cependant, une déméthylation avec ces acides en présence de doubles liaisons n'est pas conseillée. En effet, une double liaison carbone-carbone est un site très réactif pouvant donner lieu à des réactions d'addition par ouverture de la double liaison.

Une dernière méthode de déméthylation utilise le thioéthanolate de sodium. Celle-ci est décrite pour effectuer la déméthylation d'un composé phénolique possédant plusieurs doubles liaisons dont un système diénique conjugué avec le noyau aromatique, ce qui n'est pas notre cas (Schéma 55).¹⁴⁴

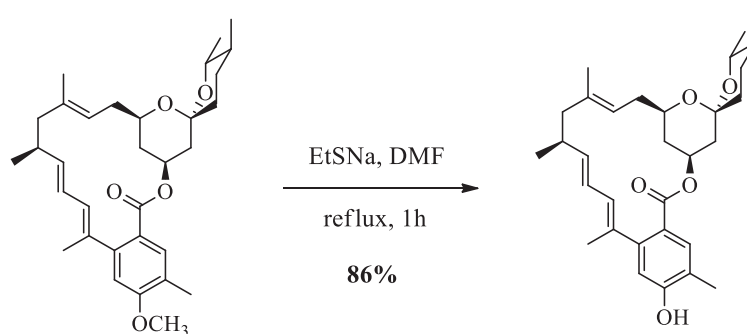


Schéma 55 : Déméthylation en présence de EtSNa pour obtenir la milbemycine-β3.¹⁴⁴

II.2.f. Préparation du diarylheptanoïde **52**

Le dérivé **43** a donc été déméthylé en présence de thioéthanolate de sodium (EtSNa) au reflux du DMF pendant 1h30 pour conduire au diphénol **52** avec un rendement de 72% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 56).

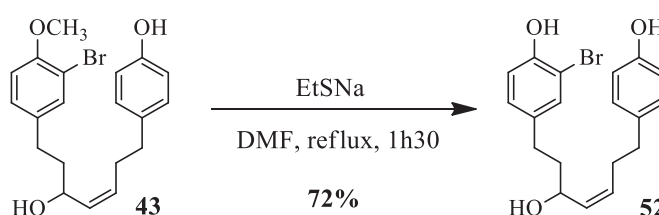


Schéma 56 : Synthèse du diarylheptanoïde diphéolique **52**.

II.2.g. Macrocyclisation intramoléculaire

La cyclisation de l'alcool allylique linéaire **43** a été réalisée dans les conditions de Ullmann. Dans un premier temps, le diarylheptanoïde **43** a été mis en réaction en présence d'oxyde de cuivre et de carbonate de potassium dans la pyridine à reflux, pendant 48 heures.¹⁴⁵ Le macrocycle **42** a alors été obtenu avec un rendement de 70% après purification sur gel de silice. Dans le but de réduire le temps de réaction et sachant que les cyclisations de ces structures par condensation de Ullmann sous irradiation micro-ondes ont déjà été rapportées dans la littérature (Chapitre 2), cette cyclisation a été réalisée dans les mêmes conditions expérimentales en remplaçant le chauffage à reflux par une irradiation micro-ondes.

Après 4 heures de réaction sous irradiation micro-ondes, à 150°C, le macrocycle **42** a été obtenu avec un rendement de 81% après chromatographie sur gel de silice (Schéma 57).

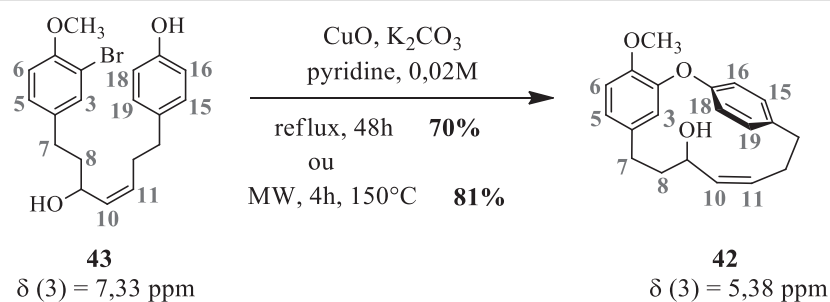


Schéma 57 : Synthèse du composé cyclique 42.
(La numérotation correspond à celle de la partie expérimentale)

La confirmation de la cyclisation intramoléculaire a été obtenue grâce à l'analyse du spectre RMN ^1H . En effet, la formation du macrocycle à partir du diarylheptanoïde linéaire correspondant provoque le blindage du proton en position 3, celui-ci se trouvant dans le cône d'anisotropie du second cycle aromatique.¹⁴⁶ La valeur du déplacement chimique en RMN ^1H est décalée à 5,38 ppm, contre 7,33 ppm pour le composé linéaire **43** (Figure 40).

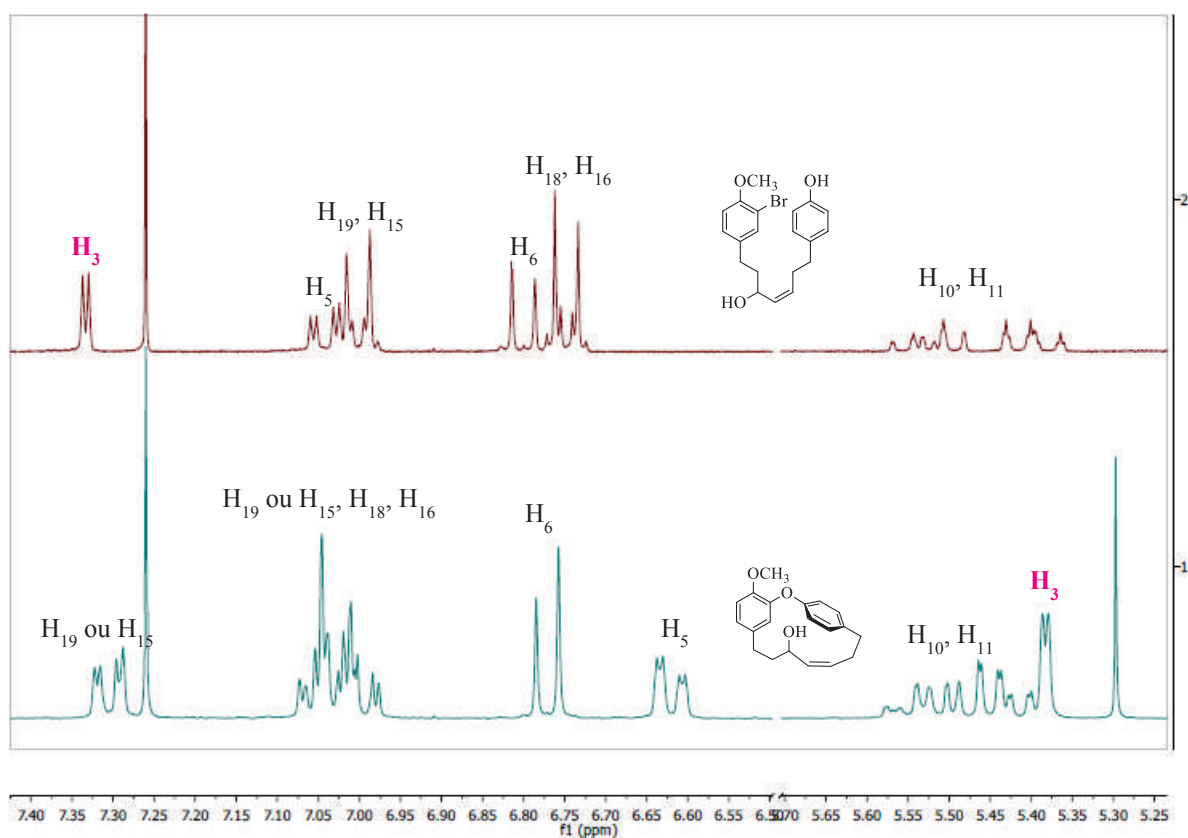


Figure 40 : Spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) des deux diarylheptanoïdes 42 et 43 montrant le blindage du proton en position 3.

L'utilisation des micro-ondes a permis un gain de temps considérable (4 heures contre 48 heures par chauffage conventionnel) et une augmentation de rendement de 10% environ.

II.2.h. Formation du système diénique

Une fois le macrocycle obtenu, nous nous sommes intéressés à l'introduction de la double liaison de géométrie *E* du tédarène A par déshydratation de l'alcool allylique **42**. Plusieurs méthodes de déshydratation sont répertoriées dans la littérature telles que :

- ☞ L'utilisation du réactif de Burgess qui permet d'obtenir sélectivement des alcènes de géométrie *Z* comme le montre l'exemple ci-dessous et qui ne correspond pas à notre objectif (Schéma 58).¹⁴⁷

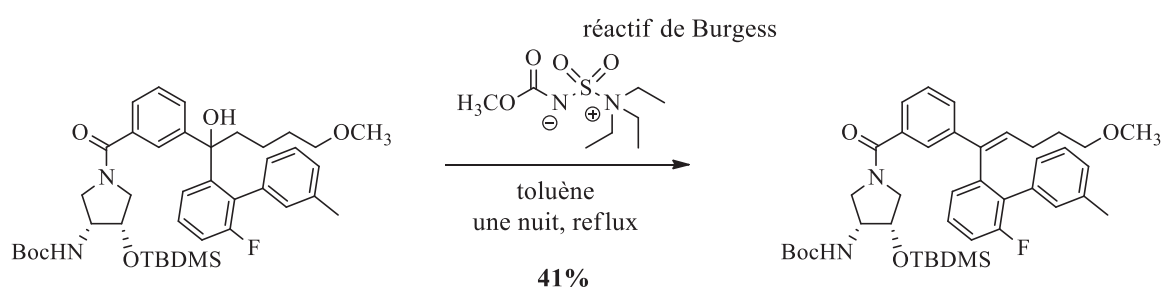


Schéma 58 : Exemple de déshydratation avec le réactif de Burgess.¹⁴⁷

- ☞ L'emploi du sulfurane de Martin qui permet la formation d'une double liaison de géométrie *E* par une élimination de type E2 dans le cas des alcools secondaires (Schéma 59).¹⁴⁸

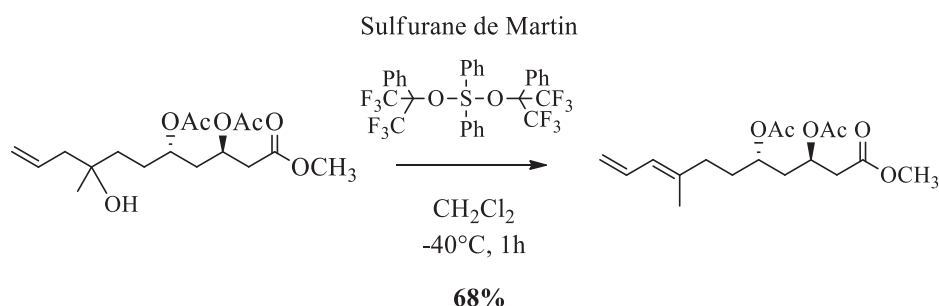


Schéma 59 : Exemple de déshydratation avec le sulfurane de Martin.¹⁴⁹

☞ Cette déshydratation peut être également réalisée en conditions acides ou en passant par un intermédiaire de type ester sulfinique. La formation d'un mésylate ou d'un tosylate, pour les plus utilisés, est réalisée en présence d'une base (triéthylamine ou DMAP par exemple) en excès qui permet de piéger l'acide chlorhydrique généré au cours de la réaction et de réaliser la déprotonation nécessaire à l'obtention de l'alcène. Nous avons privilégié cette dernière méthode pour ses conditions douces de mise en œuvre (Schéma 60).¹⁵⁰

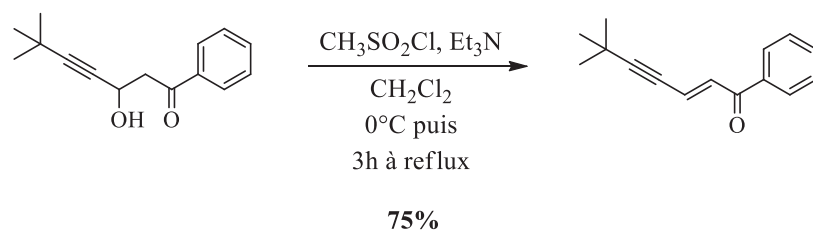


Schéma 60 : Exemple de déshydratation en présence de chlorure de mésyle.¹⁵⁰

Le macrocycle **42** a alors été mis en réaction en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane.¹⁵¹ Le mésylate correspondant a été formé à 0°C puis éliminé à température ambiante. Un mélange de deux produits d'élimination, **53** et **54**, a été obtenu avec respectivement un rapport de 60/40, évalué par RMN ^1H sur H_7 (Schéma 61).

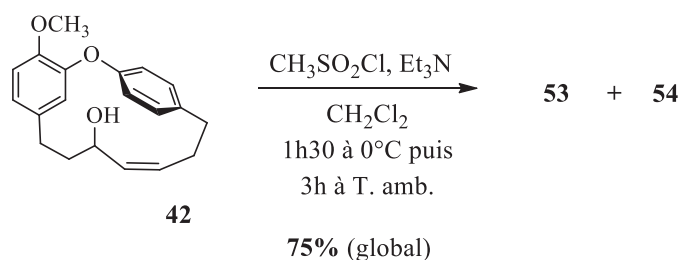


Schéma 61 : Synthèse de **53 et **54**.**

Les pics moléculaires, des composés **53** et **54**, obtenus lors des analyses par spectrométrie de masse se sont révélés identiques et correspondants à celui du produit d'élimination attendu. Nous avons donc à faire à des isomères.

Nous avons alors cherché à séparer les isomères **53** et **54**. La chromatographie sur gel de silice en colonne ouverte, ou en utilisant une colonne pré-conditionnée avec un système de chromatographie flash automatisée s'est révélée infructueuse. Nous avons alors cherché des conditions de séparation en HPLC analytique. La très faible polarité des composés à séparer nous a orienté vers l'utilisation

de l'HPLC en phase normale. Nous avons trouvé des conditions de séparation acceptables en utilisant une colonne chirale (IA for SFC used, ChiralPak[®]) dont l'équivalent en colonne préparative était disponible au laboratoire. Après séparation, leur rendement isolé est de 44% pour le composé **53** et de 13% pour le composé **54**.

Le spectre RMN ¹H du composé **53** pur présente une grande similitude avec la description du spectre RMN ¹H du tédarène A publiée par E. Fattorusso,⁸¹ excepté la présence d'un singulet à 3,94 ppm intégrant pour trois protons correspondant au CH₃ du groupement méthoxy (Figure 41/42, tableau 3).

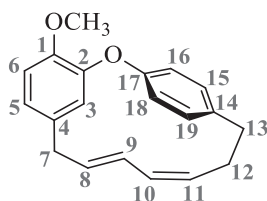


Figure 41 : Numérotation du tédarène A.
Elle suit celle de la partie expérimentale.

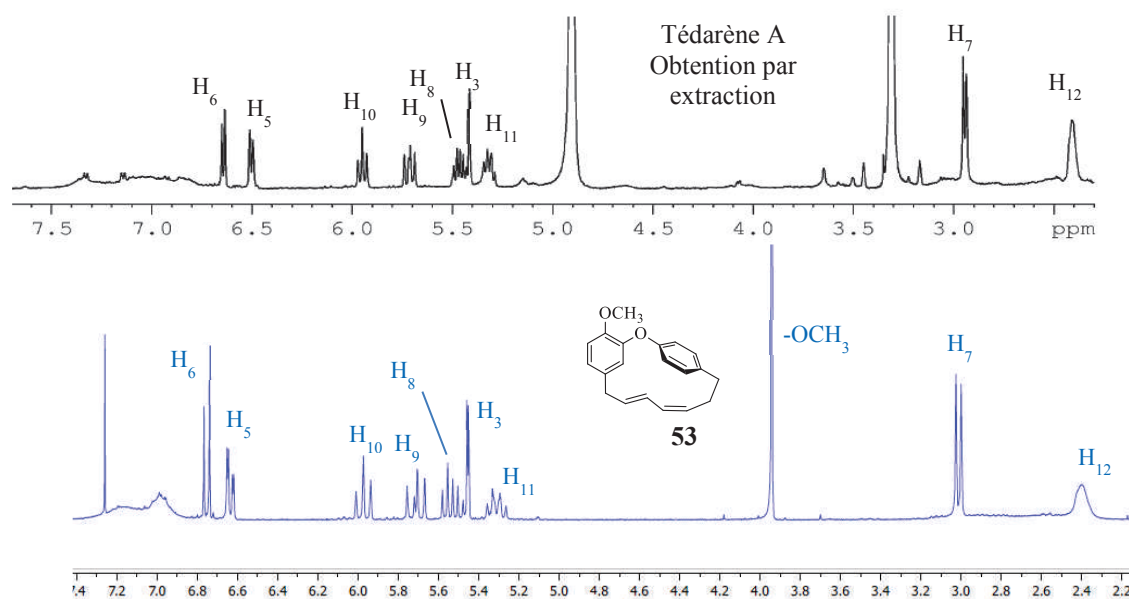


Figure 42 : Spectres RMN ¹H du tédarène A (CD₃OD, 500MHz, 25°C) et du macrocycle **53 (CDCl₃, 300 MHz, 25°C).**

		H ₆	H ₅	H ₁₀	H ₈	H ₃	H ₁₁	H ₇	H ₁₂
Tédarène A	δ (ppm)	6,65	6,5	5,95	5,7	5,4	5,3-5,4	2,95	2,4
	Multiplicité	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>dd</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>d</i>	<i>sl</i>
53	δ (ppm)	6,75	6,64	5,97	5,53	5,45	5,31	3,01	2,4
	Multiplicité	<i>d</i>	<i>dd</i>	<i>dd</i>	<i>dt</i>	<i>d</i>	<i>dt</i>	<i>d</i>	<i>sl</i>

Tableau 3 : Valeurs des déplacements chimiques (en ppm) et multiplicité des signaux en RMN ¹H pour le macrocycle 53 (CDCl₃, 25°C) et le tédarène A (CD₃OD, 25°C) obtenu par extraction. (*d* = doublet ; *dd* = doublet dédoublé ; *t* = triplet ; *dt* = triplet dédoublé ; *m* = multiplet ; *sl* = singulet large).

Comme nous l'observons dans le tableau 3, les valeurs des déplacements chimiques et la multiplicité des signaux en RMN ¹H du tédarène A et du composé **53** sont sensiblement identiques. Les signaux des protons en positions 13, 15, 16, 18 et 19, à 25°C, n'apparaissent ni sur le spectre RMN ¹H du tédarène A naturel ni sur celui du composé **53**. L'absence de ces signaux à 25°C en RMN est due à la présence d'une lente interconversion de deux atropoisomères énantiomériques comme nous l'avons vu dans le Chapitre 2.

Toutes ces données nous laissent donc penser que la structure du macrocycle **53** est semblable à celle du tédarène A. De plus, la constante de couplage entre les protons H₈ et H₉ est de 15,0 Hz et celle entre les protons H₁₀ et H₁₁ est de 11,1 Hz. Le macrocycle **53** possède donc bien un enchaînement de doubles liaisons *E* et *Z* identique à celui du tédarène A.

Nous en avons déduit que le macrocycle **53** est l'équivalent méthylé du tédarène A (Figure 43).

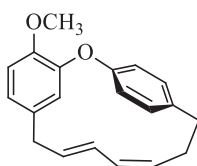


Figure 43 : Structure du macrocycle 53.

Les spectres RMN ¹H des isomères **53** et **54**, relativement semblables à première vue, ont montré des différences pour les signaux des protons éthyléniques. Une analyse des constantes de couplage a permis d'établir une constante de 14,7 Hz entre les protons H₈ et H₉ et de 14,4 Hz entre les protons H₁₀ et H₁₁, témoignant d'un système diénique *E,E*. La molécule inconnue **54** a donc été identifiée comme étant l'isomère *E,E* du macrocycle **53** soit l'isotédarène A méthylé (Figure 44).

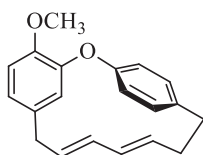


Figure 44 : Structure de l'isotédarène A méthylé (54).

Pour tenter de rationaliser la formation de l'isomère **54**, nous avons supposé une compétition entre les mécanismes E1 et E2 lors de l'étape d'élimination après la formation du mésylate sur l'alcool secondaire, pourtant connue pour privilégier le mécanisme d'élimination E2. Les conditions de solvant aprotique utilisées (CH_2Cl_2) favorisent également le mécanisme d'élimination E2 (Schéma 62).

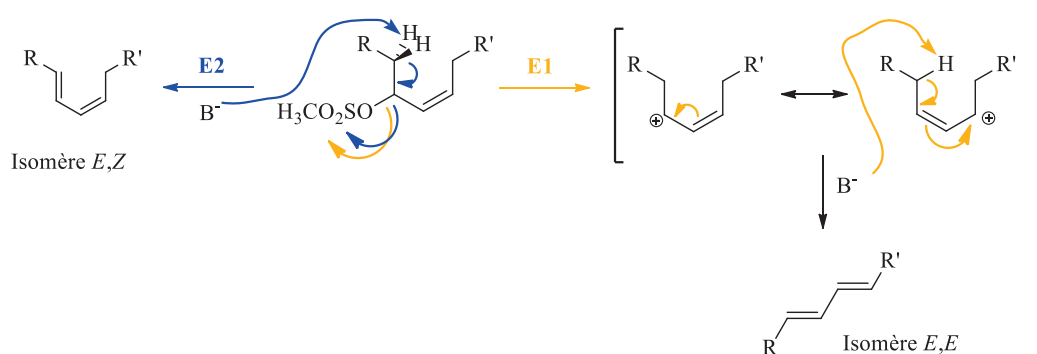


Schéma 62 : Proposition de mécanisme de formation des systèmes diéniques *E,Z* et *E,E*.

Dans le but de confirmer les structures établies par RMN ^1H des macrocycles **53** et **54**, nous avons essayé de les cristalliser. Après de nombreux efforts, des cristaux exploitables de chacun des macrocycles ont été obtenus. Ceci nous a alors permis de réaliser des analyses de cristallographie par diffraction des rayons X (Figure 45).

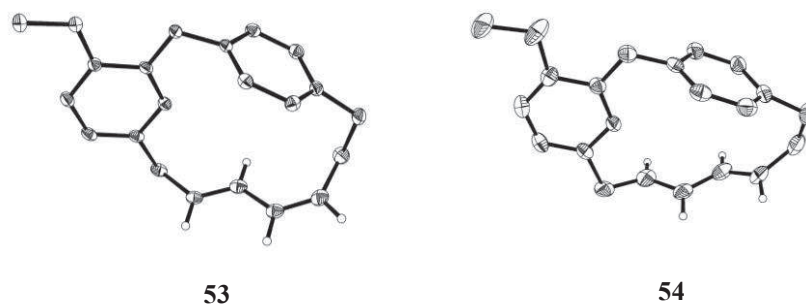


Figure 45 : Structure cristallographique des macrocycles **53** et **54**.

Les ellipses représentent les niveaux de probabilité de 30%. Un seul des deux atropoisomères est représenté ici. Pour plus de clarté, tous les H ont été enlevés hormis ceux des systèmes diéniques et du phénol.

Les structures cristallographiques obtenues confirment les structures établies par RMN ^1H pour les diaryléthers heptanoïdes **53** et **54**. Le macrocycle **53** est donc bien l'équivalent méthylé du tédarène A et le macrocycle **54** correspond à l'isotédarène A méthylé.

II.2.i. La déméthylation finale

La dernière étape pour accéder au tédarène A est une *O*-déméthylation. Comme lors de la déméthylation du diarylheptanoïde linéaire monophénolique **43**, pour obtenir le diphenol **52** (Schéma 56 p.78), nous avons utilisé le thioéthanolate de sodium dans le DMF au reflux pour déméthylé le mélange de macrocycles **53** et **54** (60/40)¹⁵² afin d'obtenir les phénols correspondants attendus **55** et **56**. Toutefois, l'apparition d'un troisième produit a été observée (composé **57**). Les composés **55**, **56** et **57** ont été obtenus, respectivement, avec un rapport 26/32/42, établi par RMN ^1H sur le proton H₇ (Schéma 63).

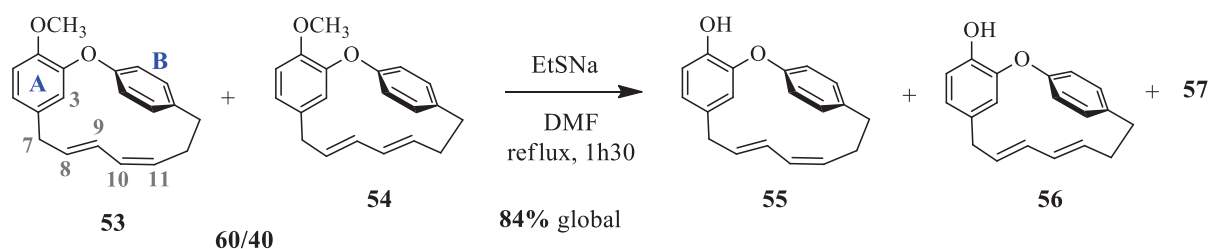


Schéma 63 : Synthèse des macrocycles **55, **56** et **57**.**

La numérotation suit celle de la partie expérimentale. Elle est identique pour tous les macrocycles.

Deux tâches distinctes étant visibles en CCM, nous avons tenté de séparer ces composés. Une chromatographie flash sur colonne de silice a permis d'isoler le composé **57** pur avec un rendement de 24%. Dans ces conditions, le mélange des composés **55** et **56** s'est révélé inséparable. Nous en avons conclu que le composé **57** possédait une structure suffisamment éloignée des deux autres pour lui conférer un comportement chromatographique différent. Le spectre RMN ^1H du mélange des diaryléthers heptanoïdes **55** et **56** a montré qu'il s'agissait des produits de déméthylation respectifs des macrocycles **53** et **54** et donc du tédarène A et de l'isotédarène A.

Une analyse par spectrométrie de masse a montré un pic moléculaire pour le dérivé **57** identique à celui du mélange des produits **55** et **56** indiquant que le composé **57** est un isomère de **55/56**. Une analyse du spectre RMN ^1H du dérivé **57** a indiqué que cette molécule était un macrocycle : nous

avons retrouvé le signal d'un proton aromatique à 6,07 ppm, caractéristique du déplacement chimique du proton en position 3 (Figure 46).

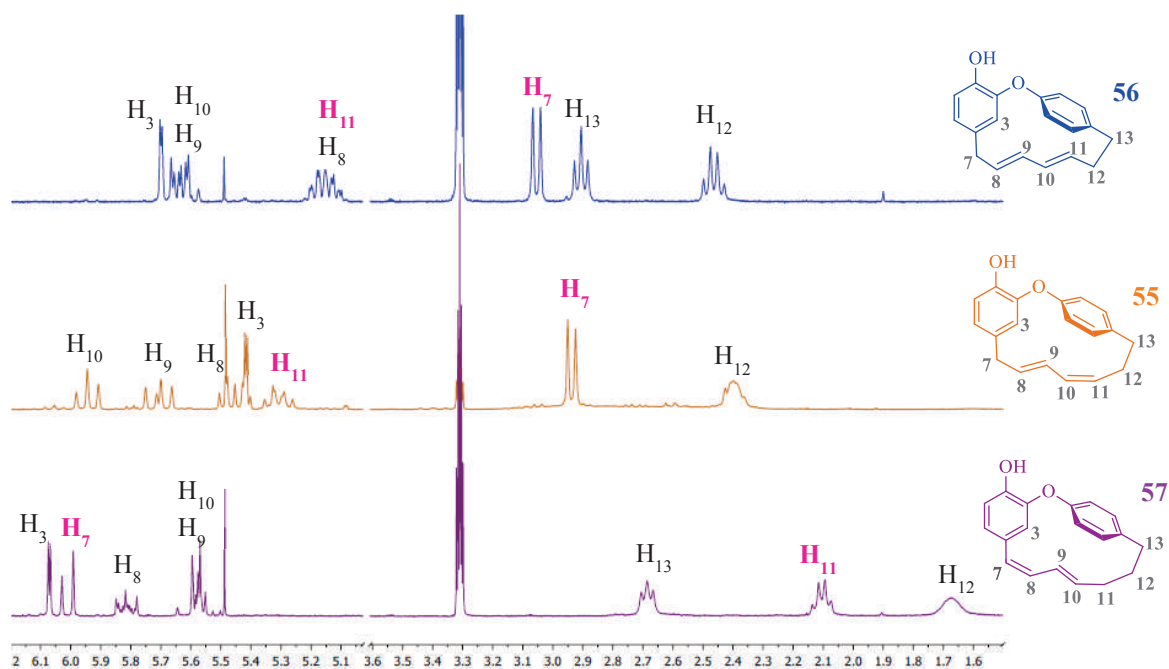


Figure 46 : Spectres RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) des macrocycles **55, **56** et **57**.**
La numérotation correspond à celle utilisée en partie expérimentale.

De plus, le spectre RMN ^1H a montré la présence d'un système diénique sur la chaîne heptanoïde. La disparition du signal benzylique de H_7 et la disparition d'un signal éthylénique pour H_{11} , suggère que les doubles liaisons ont migrées vers le noyau aromatique **A** (Schéma 63). Des constantes de couplage de 11,3 Hz entre les protons 7 et 8 et de 15,2 Hz entre les protons 9 et 10 ont été mesurées. De plus ces signaux intègrent chacun pour un proton et leur déplacement chimique se situe entre 6,01 et 5,53 ppm (Figure 46). Nous en avons conclu que le macrocycle **57** possède un système diénique *Z,E* conjugué avec le cycle aromatique phénolique **A**. Sa structure est donc la suivante (Figure 47) :

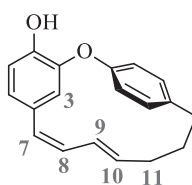


Figure 47 : Structure du macrocycle **57.**
La numérotation correspond à celle de la partie expérimentale.

Le composé **57** est probablement obtenu suite à une déprotonation de la position benzylique située entre les doubles liaisons et le noyau aromatique adjacent par le thioéthanolate de sodium ($pK_a = 10,6$). Il s'ensuit une migration des doubles liaisons pour obtenir un système diénique conjugué avec le noyau aromatique ; ce qui augmente la stabilité de la molécule (Schéma 64).

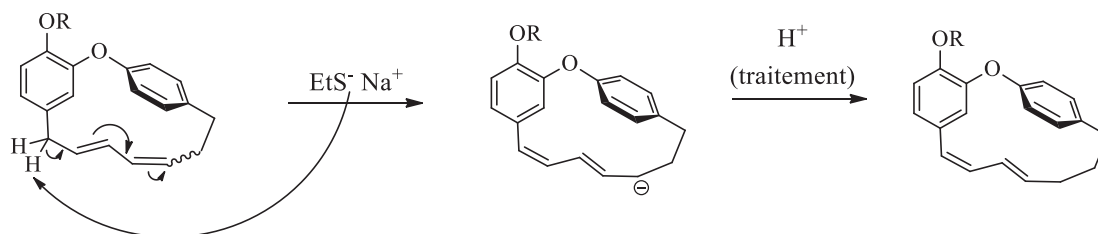


Schéma 64 : Proposition de mécanisme de migration des doubles liaisons.

Dans le but d'éviter la formation du macrocycle diénique conjugué **57**, nous avons modifié l'ordre des étapes réactionnelles. Nous avons réalisé la *O*-déméthylation avant l'étape de déshydratation de l'alcool allylique **42**, pour éviter l'arrachement problématique d'un proton benzylique.

Les conditions de déprotection utilisées précédemment (EtSNa dans le DMF) ayant donné de bons résultats, celles-ci ont été reconduites. Le phénol **58** a été obtenu, après 3 heures de réaction au reflux, avec un rendement de 79% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 65).

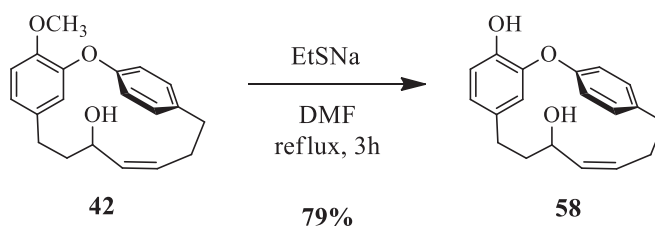


Schéma 65 : Préparation du macrocycle phénolique **58** par déméthylation.

Il reste maintenant à déshydrater l'alcool allylique **58** pour obtenir le tédarène A. Nous avons précédemment choisi de déshydrater en passant par une étape de mésylation intermédiaire de l'alcool allylique car les conditions de réaction sont douces. Reconduire cette stratégie à partir de l'alcool allylique **58** implique la mésylation inévitable de l'hydroxyle phénolique ; et les autres méthodes de déshydratation mettent en oeuvre des conditions plus drastiques (utilisation d'acides) ou plus onéreuse (réactif de Martin).

Aussi, après avoir vérifié dans la littérature qu'il est possible de cliver un groupement mésyle en position phénolique dans des conditions douces (pour éviter la migration des doubles liaisons observées précédemment), nous avons opté pour la stratégie passant par une étape de double mésylation. Après réaction en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine¹⁵¹ jusqu'à disparition complète du substrat **58**, un mélange des macrocycles **59** et **60** a été obtenu avec un rendement global de 80% après purification et avec un rapport de 60/40, établi par RMN ¹H sur le proton H₇ (Schéma 66).

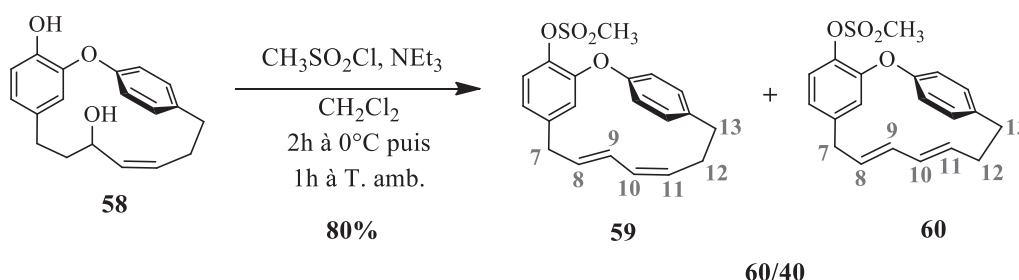


Schéma 66 : Synthèse des macrocycles **59 et **60**.**

Les numérotations correspondent à celles utilisées en partie expérimentale.

Le spectre de masse haute résolution du mélange **59/60** ne présente qu'un seul pic moléculaire à 357,1156 (C₂₀H₂₁O₄S, DCI/CH₄). Celui correspond au pic moléculaire attendu pour le produit d'élimination souhaité. Les macrocycles **59** et **60** n'ont pas pu être séparés. Nous avons alors analysé le spectre RMN ¹H du mélange pour mesurer les constantes de couplages des protons éthyléniques afin de définir la géométrie des doubles liaisons.

Concernant le macrocycle **59**, les protons 8 et 9 présentent une constante de couplage de 15,2 Hz et la constante de couplage entre les protons 10 et 11 est de 11,1 Hz. Le macrocycle **60** possède donc le système, *E,Z* attendu. Il s'agit donc bien de l'équivalent mésylé du tédarène A.

Concernant le macrocycle **60**, la détermination des constantes de couplage des protons 8/9 et 10/11 s'est avérée impossible à cause de la superposition des signaux. Toutefois, par comparaison du spectre RMN ¹H du mélange **59/60** avec le spectre de l'isotédarène A méthylé **54**, au niveau des signaux des protons 7, 12 et 13, nous avons conclu que le macrocycle **60** était l'équivalent mésylé de l'isotédarène A (Figure 48 et 49, Tableau 4).

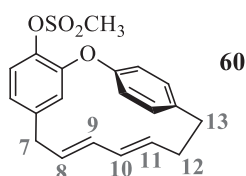


Figure 48 : Structure chimique du macrocycle 60 et sa numérotation.

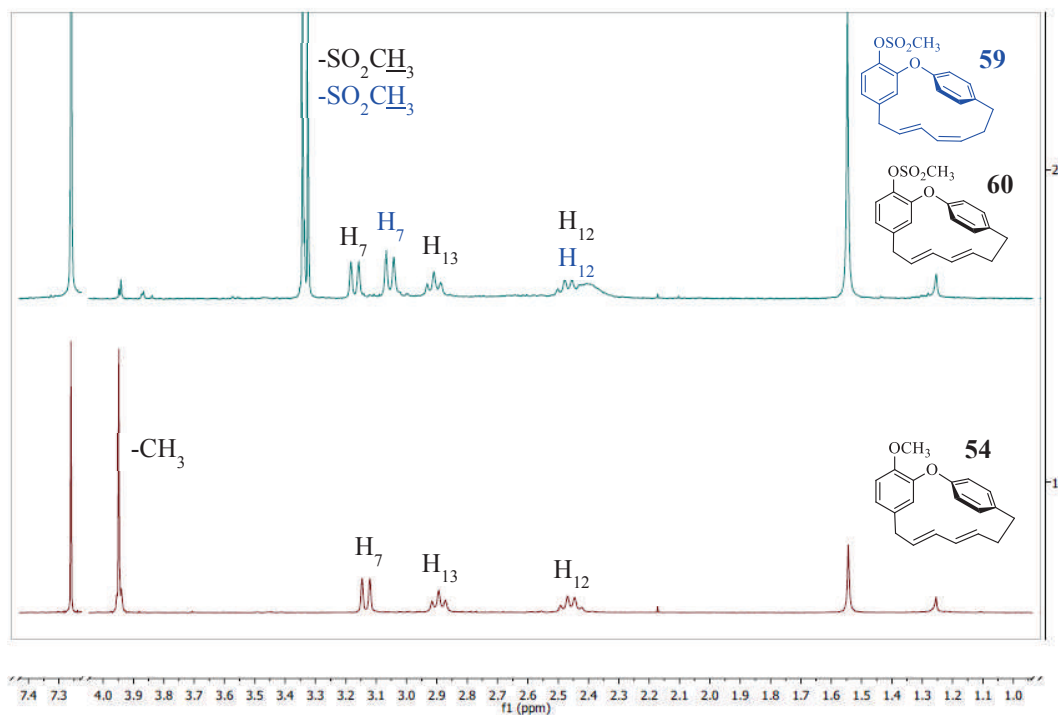


Figure 49 : Comparaison des spectres RMN ^1H (300 MHz, 25°C, CDCl_3) du mélange de macrocycles 59/60 et de l'isotédarène A méthylé 54.

La numérotation de l'isotédarène A méthylé 54 est identique à celle du macrocycle 60.

Le Tableau 4 résume la comparaison de ces signaux.

	H ₇			H ₁₂			H ₁₃		
	δ (ppm)	Mult.	J (Hz)	δ (ppm)	Mult.	J (Hz)	δ (ppm)	Mult.	J (Hz)
60	3,17	d	7,9	2,46	q	6,9	2,91	t	6,7
54	3,13	d	7,5	2,46	q	6,9	2,89	t	6,6

Tableau 4 : Tableau comparatif des signaux des macrocycles 60 et 54.
(Mult. = multiplicité; d = doublet; q = quintuplet; t = triplet)

Après identification des macrocycles 59 et 60, nous avons poursuivi la synthèse.

L'étape de déshydratation ayant donné lieu à la mésylation inévitable du phénol, l'étape finale a consisté à cliver la protection phénolique des composés **59** et **60**. Pour réaliser cette démésylation, il fallait trouver des conditions permettant d'éviter la migration du système diénique, mise en évidence précédemment, et conserver la géométrie des doubles liaisons de ce même système.

Lors d'un premier essai, cette déprotection a été réalisée en présence d'une solution aqueuse de soude à 20% dans un mélange dioxane/eau 1:1 comme rapporté dans la littérature.¹⁵³ Cependant, le mélange des macrocycles **59/60** s'est révélé peu soluble dans ce solvant, entraînant une hétérogénéité du milieu réactionnel défavorable à la transformation.

Des essais de solubilisation du mélange des dérivés **59** et **60** dans le dioxane d'une part et dans l'eau d'autre part ont été réalisés. Les macrocycles sont solubles dans le dioxane et pas dans l'eau. Nous avons donc cherché à remplacer l'eau par un solvant présentant des propriétés proches en terme de proticité et de polarité. Notre choix s'est alors porté sur le méthanol dans lequel les macrocycles **59/60** sont totalement solubles.

La démésylation a alors été réalisée, avec de la soude à 20%, dans un mélange dioxane/méthanol 1:1. Après 2 heures de réaction à 60°C, la conversion est totale. Les macrocycles **55** et **56** sont obtenus dans un rapport de 60/40 (calculé par RMN ¹H sur le proton H₇) et un rendement global de 67% après purification par chromatographie sur gel de silice. Le produit conjugué **57**, issu de la migration des doubles liaisons, n'est pas observé, ce qui valide notre stratégie (Schéma 67).

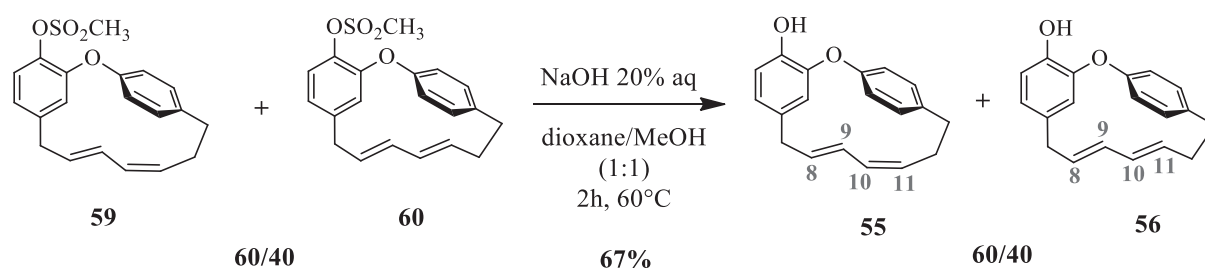


Schéma 67 : Synthèse des macrocycles **55 et **56**.**

Les numérotations correspondent à celles utilisées en partie expérimentale.

Le mélange des macrocycles **55/56** étant toujours inséparable par chromatographie sur colonne de gel de silice, ils ont été séparés par HPLC préparative en phase normale avec une colonne chirale (IA for SFC used, ChiralPak[®]). Le rendement isolé est de 39% pour le dérivé **55** et de 23% pour le dérivé **56**.

Le spectre RMN ^1H à 25°C du composé **55** a montré la présence d'un système diénique *E,Z*. En effet, la constante de couplage mesurée entre les protons 8 et 9 est de 15,4 Hz et de 11,4 Hz entre les protons 10 et 11. De plus, les données spectrales obtenues pour le macrocycle **55** sont en accord avec celles publiées par l'équipe de E. Fattorusso.⁸¹ En effet, nous avons réalisé les analyses RMN ^1H et ^{13}C du composé **55** dans les mêmes conditions de solvant (CD_3OD) et de température (-40°C et 25°C) que celles décrites dans la littérature pour le tédarène A (Figure 50 et 51). Le phénomène de coalescence des signaux (H_{13} , H_{15} , H_{16} , H_{18} , H_{19}), observé dans le cas du composé **53**, est également présent dans le cas du diarylheptanoïde cyclique **55**. Nous avons donc bien synthétisé le tédarène A.

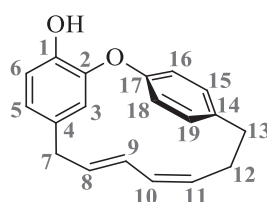


Figure 50 : Numérotation du tédarène A.
Elle suit celle de la partie expérimentale.

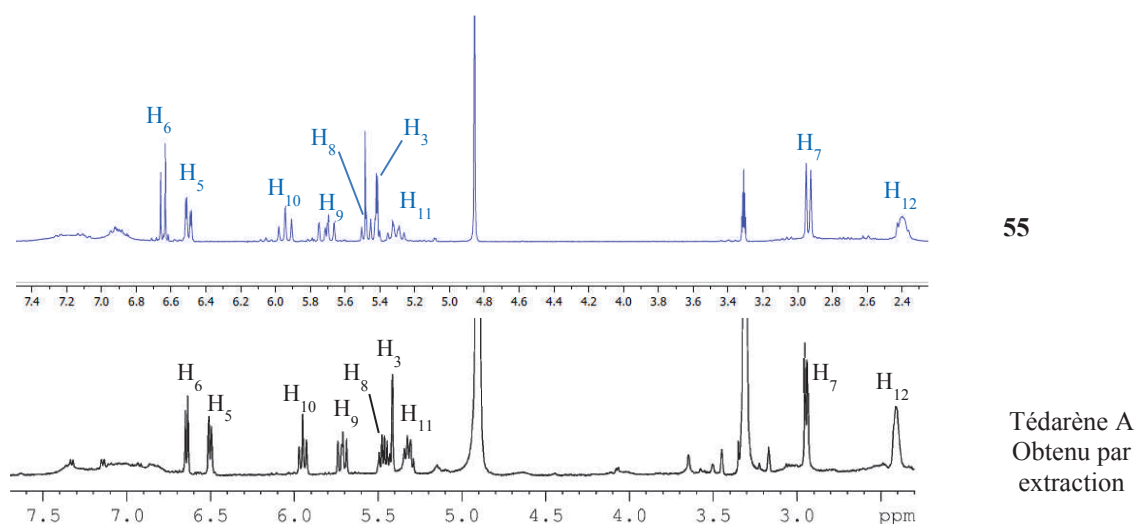


Figure 51 : Spectres RMN ^1H (CD_3OD , 25°C) du tédarène A synthétisé **55 et de celui obtenu par extraction à partir de l'éponge *Tedania ignis*.**

Concernant le macrocycle **56**, le spectre RMN ^1H est très complexe dans la zone des protons éthyléniques, rendant impossible la mesure des constantes de couplage H_8/H_9 et $\text{H}_{10}/\text{H}_{11}$. Comme dans le cas du macrocycle **60**, nous avons travaillé par comparaison entre les signaux des protons H_7 , H_{12} et H_{13} avec les signaux de ces mêmes protons pour le dérivé **54** (Figure 52, Tableau 5).

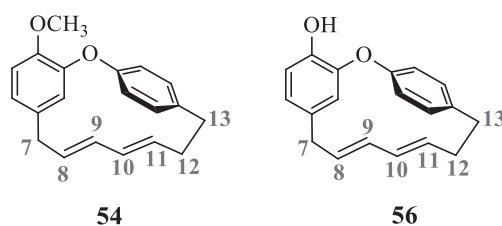


Figure 52 : Structures des macrocycles 54 et 56.
La numérotation suit celle de la partie expérimentale.

	H ₇			H ₁₂			H ₁₃		
	δ (ppm)	Mult.	J (Hz)	δ (ppm)	Mult.	J (Hz)	δ (ppm)	Mult.	J (Hz)
56	3,05	d	7,5	2,46	q	6,9	2,91	t	6,6
54	3,13	d	7,5	2,46	q	6,9	2,89	t	6,6

Tableau 5 : Tableau comparatif des signaux RMN ¹H des macrocycles 54 et 56.
Mult. = multiplicité; d = doublet; q = quintuplet; t = triplet

Cette comparaison laisse supposer que nous sommes en présence de l'isotédarène A. De plus, le spectre de masse haute résolution (DCI/CH₄) du macrocycle **56** présente un pic moléculaire de 279,1396 (C₁₉H₁₉O₂) montrant qu'il s'agit bien d'un isomère du tédarène A. Nous avons donc un faisceau de preuves pour confirmer que le macrocycle **56** est l'isotédarène A (système diénique *E,E*).

Enfin, des essais de cristallisation des deux macrocycles ont été effectués en parallèle. Après de nombreuses tentatives, des cristaux exploitables ont été obtenus. Une analyse par cristallographie de diffraction des rayons X confirme les structures supposées par RMN et par spectrométrie de masse (Figure 53).

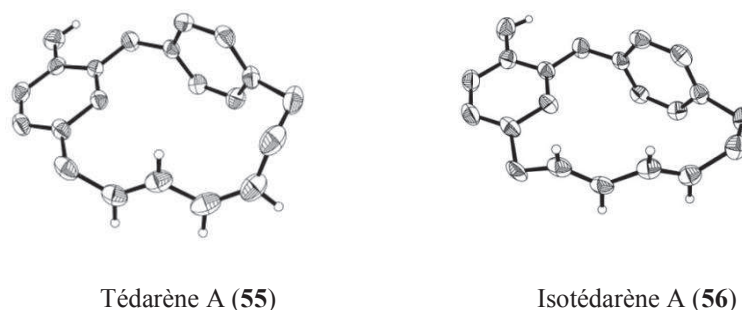


Figure 53 : Structure cristallographie du tédarène A et de l'isotédarène A.
Les ellipses représentent les niveaux de probabilité de 30%. Un seul des deux atropoisomère est représenté ici. Pour plus de clarté, tous les H ont été enlevés hormis ceux des systèmes diéniques et du phénol.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques du tédarène A et de l'isotédarène A ont été obtenus dans le méthanol à 20°C et sont respectivement de $-2,58^\circ$ ($c = 0,09$) et de $-8,07^\circ$ ($c = 0,06$). Le tédarène A est donc présent sous forme de deux atropoisomères, comme évoqués au Chapitre 2 (II.5., p.44), en mélange non-racémique. L'isotédarène A ayant également un pouvoir rotatoire spécifique non-nul, celui-ci existe également sous forme d'un mélange non-racémique d'atropoisomères.

Après un long travail, le tédarène A a été synthétisé avec succès pour la première fois. Il a été obtenu à l'issue de neuf étapes de synthèse à partir du 3-(4-méthoxyphényl)-propan-1-ol et avec un rendement global de 15,3%. Son pouvoir rotatoire spécifique a été évalué. Celui-ci servira d'agent de référence lors des études biologiques réalisées sur les analogues dont nous allons voir la conception et la synthèse dans les prochaines pages.

III. Synthèse des analogues

Pour synthétiser des analogues du tédarène A, les possibilités de modulations sont multiples et laissent une grande place à la créativité du chimiste organicien. Pour débiter ce travail et en préciser le cadre, nous avons choisi de conserver le squelette du tédarène A, c'est-à-dire : un diaryléther *méta-para*, un seul OH phénolique et une chaîne heptanoïde (Figure 54).

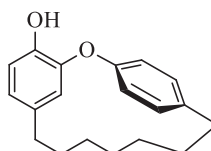


Figure 54 : Squelette du tédarène A et des analogues.

Les modifications ont donc été introduites au niveau de la chaîne à sept atomes, pour remplacer le système diénique, celui-ci présentant l'inconvénient d'être difficile à synthétiser et d'être sujet aux réactions radicalaires en milieu biologique. Cela permettrait de moduler la lipophilie et d'introduire des groupements donneurs/accepteurs de liaisons hydrogènes.

Quatre modulations de la chaîne heptanoïde ont été réalisées au cours de ce travail, nous pouvons les regrouper en deux classes. La première catégorie d'analogues présente un lien amide simple ou un lien amide additionné d'une fonction amine exocyclique (grâce à l'utilisation d'une tyrosine comme substrat de départ). La deuxième classe de molécules regroupe des diarylheptanoïdes sur lesquels nous avons introduit un cycle supplémentaire sur la chaîne heptanoïde, dans le but de modifier les contraintes du macrocycle. Pour cela, nous avons ajouté un motif imidazolidine-2,4-dione (appelé par la suite hydantoïne) ou un triazole.

☞ Motif amide simple : Les liaisons amides sont les principales liaisons au sein de certaines structures telles que les enzymes et les protéines. De nombreux macrocycles peptidiques présentent des activités intéressantes. Nous pouvons prendre l'exemple de l'hirsutellide A (Figure 55), cyclohexadepsipeptide extrait de *Hirsutella kobayashii* BCC 1660, qui possède des activités antimycobactérienne (concentration minimum inhibitrice = 6-12 µg/mL) et antimalarial ($IC_{50} = 2,8 \text{ µg/mL}$).¹⁵⁴ L'insertion d'un lien amide sur la chaîne heptanoïde du macrocycle permet ainsi un accès facile et rapide à une première série d'analogues.

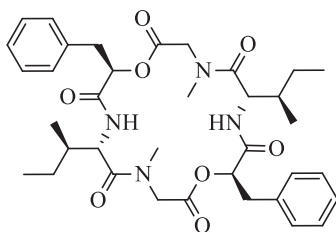


Figure 55 : Structure chimique de l'hirsutellide A.

☞ Motif basé sur une tyrosine : Par la présence de cette tyrosine, nous voulons introduire un lien amide associé à une amine primaire exocyclique. Cette dernière permet d'ajouter un groupement supplémentaire donneur de liaisons hydrogènes. Dans la classe des diaryles phénoliques, qu'ils soient linéaires ou cycliques, certains possèdent, dans leur structure, des acides aminés. On peut citer l'exemple de la myxochéline A^{155,156} qui est un diaryle phénolique linéaire possédant un motif pseudo-lysine sur sa chaîne carbonée. Elle présente une bonne activité inhibitrice de la 5-lipoxygénase (effet antiprolifératif) (Figure 56).

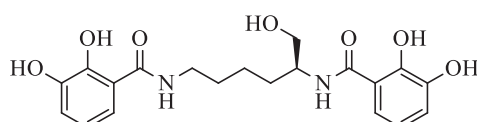


Figure 56 : Structure chimique de la myxochéline A.

La cycloisodityrosine (sous-unité de la bouvardine et de ses analogues RA-IV, RA-V, RAVII), la RP-66453 (antagoniste du récepteur à la neurotensine), le renieramide (métabolite naturel issu de l'éponge *Vanuatu riniera*) et le K-13 (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1) possèdent tous un motif tyrosine (Figure 57).⁸²

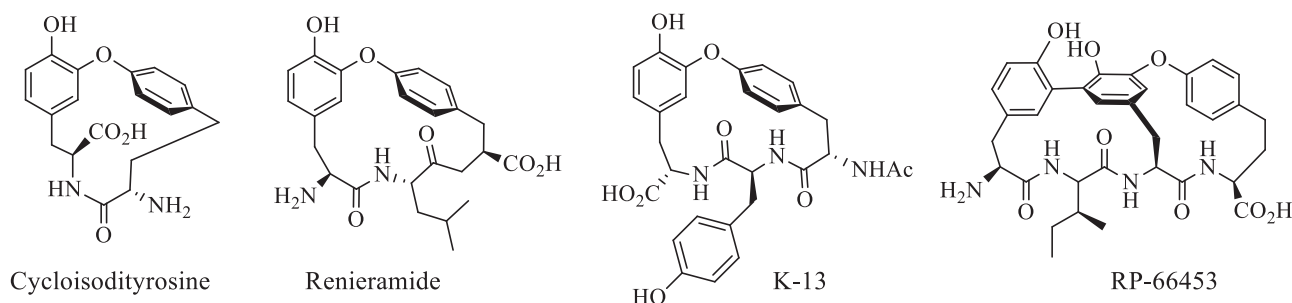


Figure 57 : Exemples de macrocycles diaryléthers avec un motif tyrosine.

☞ Motif imidazolidine-2,4-dione ou hydantoïne : Les hydantoïnes sont très présentes dans les molécules d'origine naturelles et dans les molécules-médicaments. La première apparition d'une hydantoïne dans une molécule à visée thérapeutique remonte à 1916. Il s'agit du nirvanol découvert par Wernecke. Il possède des propriétés anticonvulsives et est utilisé dans le traitement de la maladie de Huntington (Figure 58).¹⁵⁷

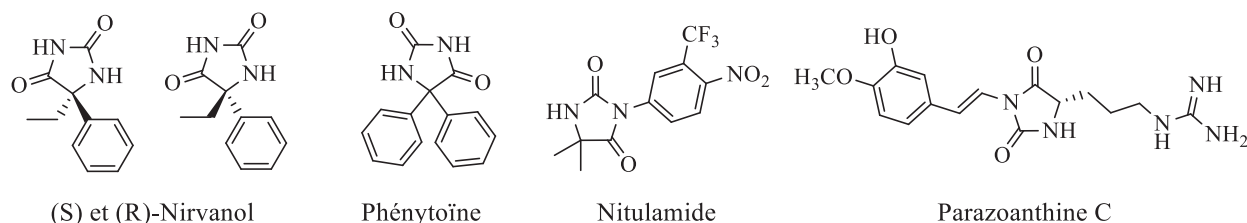


Figure 58 : Exemples de composés d'intérêts possédant un motif hydantoïne.

La phénytoïne est un anti-épileptique,¹⁵⁸ le nitulamide possède une activité anti-androgène dans les cas de cancers avancés de la prostate,^{159,160} la parazoanthine C est extraite d'une anémone de la mer Méditerranée et présente une activité cytotoxique contre les lignées cancéreuses MDA-MB-231, HT-29 et A-54 ($EC_{50} = 1,64 \mu M$).¹⁶¹

☞ Motif 1,2,3-triazole : Le 1,2,3-triazole est un motif intéressant pour les molécules à visée biologique puisqu'il apporte la possibilité de liaisons hydrogènes, d'interactions dipôle-dipôle et de π -stacking avec les cibles biologiques. Il se lie généralement à sa cible avec une très haute affinité. Le 1,2,3-triazole est un bioisostère de liens peptidiques, de cycles aromatiques, de doubles liaisons et d'imidazole.^{162,163} Pour toutes ces qualités, les 1,2,3-triazoles sont très utilisés en chimie médicinale et sont présents dans de nombreuses molécules impliquées dans différents types de traitement, comme par exemple, contre l'inflammation.¹⁶⁴ Nous pouvons citer un exemple intéressant pour notre thématique : un analogue 1,2,3-triazole du Darapladib (Figure 59) qui est un bon inhibiteur de la Lp-PLA₂, enzyme cruciale dans le développement de l'athérosclérose.¹⁶⁵

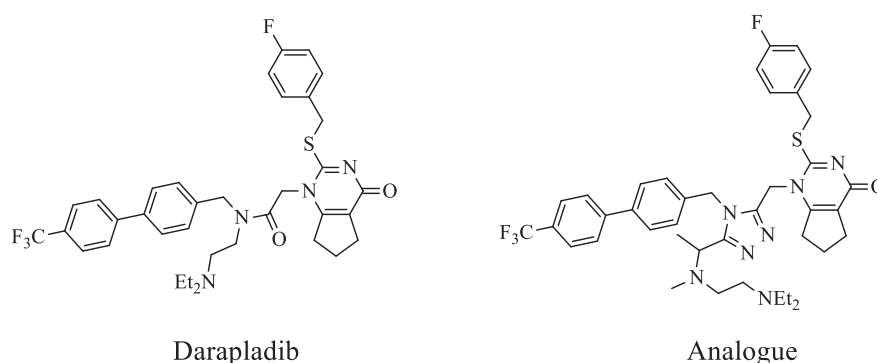


Figure 59 : Structures chimiques du Darapladib et d'un de ses analogues.

Suite au succès de la synthèse du tédarène A et au vu de notre volonté de tester biologiquement les molécules linéaires analogues des macrocycles (discuté au Chapitre 3, I.2.d), les stratégies de synthèse des analogues macrocycliques du tédarène A sont toutes basées sur le même schéma de synthèse : 1) formation d'un 1,7-diarylheptanoïde linéaire ; 2) cyclisation par formation d'un pont diaryléther pour obtenir le macrocycle souhaité.

La première synthèse décrite est celle du macrocycle possédant une fonction amide sur la chaîne heptanoïde. Nous verrons ensuite la synthèse du macrocycle basé sur un motif tyrosine. Nous présenterons enfin la synthèse des deux macrocycles possédant un cycle à cinq chaînons sur leur chaîne heptanoïde.

III.1. Analogue possédant un motif amide sur la chaîne heptanoïde

La synthèse du macrocycle **63** commence par un couplage peptidique entre l'amine **61** et l'acide 3-(4-hydroxyphényl)propanoïque commercial. La molécule linéaire **62** obtenue est ensuite cyclisée par une condensation de Ullmann puis déméthylée pour obtenir le macrocycle souhaité **63** (Schéma 68).

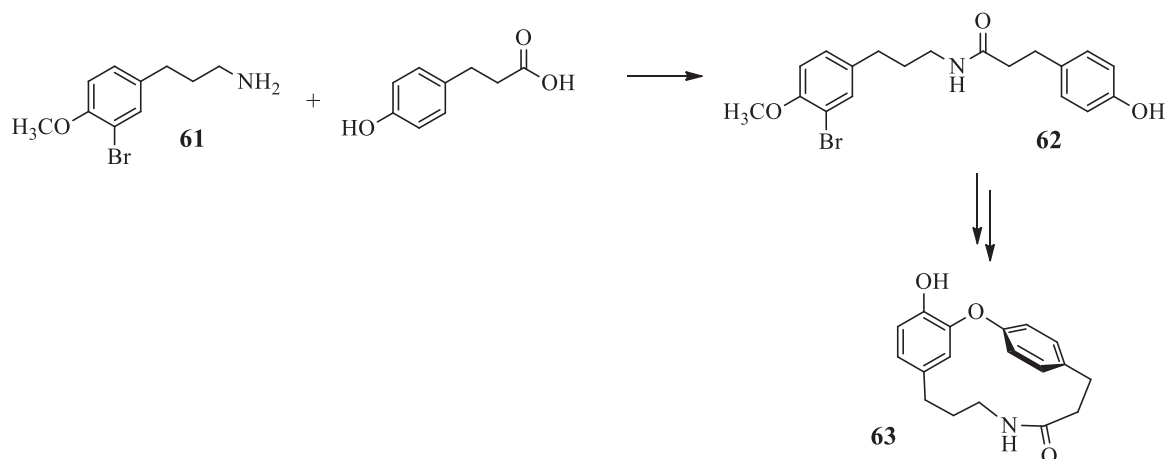


Schéma 68 : Voie de synthèse de l'analogue amide **63**.

L'amine **61** n'étant pas commerciale, nous l'avons préalablement préparée.

III.1.a. Préparation de l'amine **61**

La synthèse de l'amine **61** a été réalisée en trois étapes. Les deux premières sont déjà décrites dans la littérature.¹⁶⁶ Le 4-méthoxycinnamonitrile commercial, a été réduit par de l'hydruure d'aluminium lithium en présence de trichlorure d'aluminium à température ambiante pendant une nuit (Schéma 69).

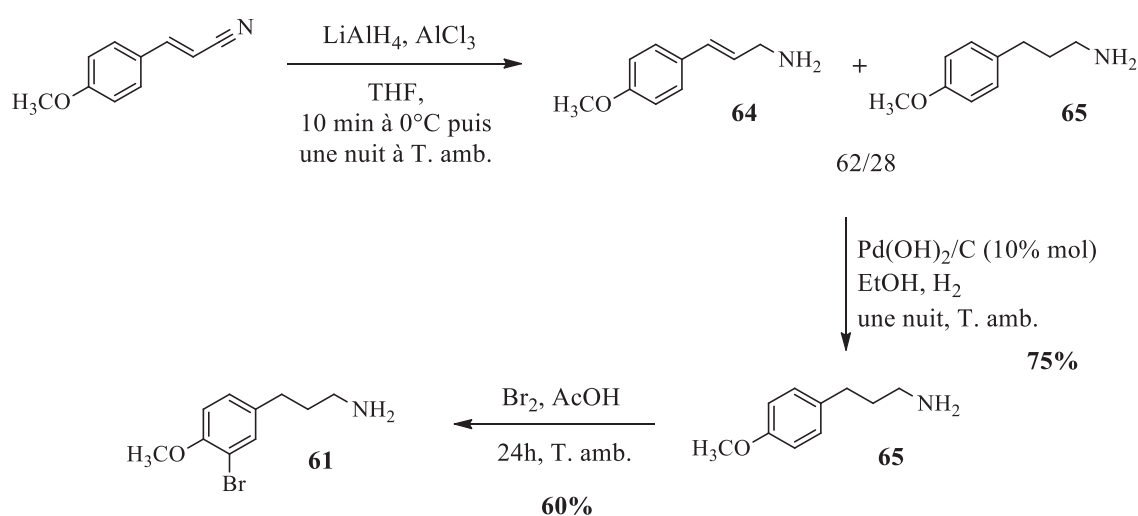


Schéma 69 : Synthèse de l'amine **61**.

En fin de réaction, le spectre RMN ^1H du brut réactionnel a montré un mélange de deux produits de réduction identifiés comme étant le produit de réduction complète **65** et celui issu de la réduction partielle **64**. Le mélange **64/65**, obtenu avec un rapport 62/28 (calculé par RMN ^1H sur H_8) a été utilisé sans purification dans l'étape suivante d'hydrogénation catalytique de la double liaison. Celle-ci a été réalisée avec de l'hydroxyde de palladium sur charbon sous une atmosphère d'hydrogène pendant une nuit. L'amine saturée **65** est obtenue propre après filtration avec un rendement de 75% (Schéma 69).

Cette dernière a ensuite été bromée par substitution électrophile aromatique pour obtenir le synthon **61** souhaité. La bromation a été réalisée avec du dibrome dans l'acide acétique à température ambiante pendant 24 heures¹⁶⁷ pour conduire à l'amine bromée **61** avec un rendement de 60% (Schéma 69).

III.1.b. Généralités sur la formation du lien amide

Pour obtenir le diarylheptanoïde acyclique souhaité, il est nécessaire de réaliser un couplage de type peptidique. Pour cela, il existe de nombreuses méthodes. Nous allons nous concentrer sur la formation *in situ* d'esters activés par l'utilisation de carbodiimides, de sels de phosphonium ou de sels d'uronium. Parmi les carbodiimides, nous pouvons citer le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIPC) et le *N*-éthyl,*N'*-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC). Les deux premiers présentent un inconvénient : les urées correspondantes retrouvées en fin de réaction sont difficiles à éliminer même par chromatographie. L'EDC, au contraire, présente l'avantage de produire une urée soluble en milieu aqueux, ce qui permet son élimination par simple lavage.

D'autres réactifs de couplage sont également utilisés tels que les sels de phosphonium et d'uronium. Dans la famille des sels de phosphoniums nous pouvons citer le BOP (hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris-(diméthylamino) phosphonium) et PyBOP (hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris-(pyrrolidino)phosphonium). Le BOP est un excellent agent de couplage, cependant il dégage un sous-produit, l'hexaméthylphosphoramide (HMPA), ayant un haut point d'ébullition (235°C) ce qui complique son élimination. De plus ce dernier est cancérigène et mutagène (classement produit dangeureux de la liste Seveso). Le PyBOP représente une bonne alternative à celui-ci car il n'entraîne pas le dégagement de ce sous-produit. BOP et PyBOP sont utilisés en présence de deux équivalents de base et d'un équivalent d'un dérivé

hydroxylamine tel que l'hydroxybenzotriazole (HOBt). Ce sont des sels très réactifs qui réagissent à faibles températures.

Les sels d'uronium sont efficaces et peu toxiques. Nous pouvons citer l'HATU (hexafluorophosphate de 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxyde), l'HBTU (hexafluorophosphate de O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium). Cependant une des limitations de leur utilisation est due à leur réaction avec l'amine substrat pour former une guanidine, ce qui termine le couplage. Ceci est dû à une préactivation trop lente de l'acide carboxylique ou d'un trop grand excès de sels d'uronium.^{168,169}

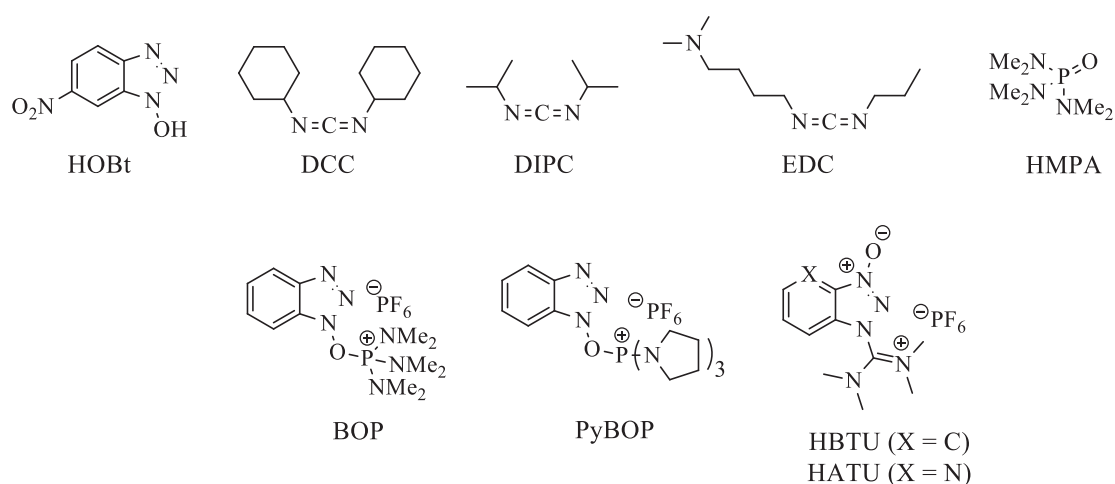


Figure 60 : Structures des agents de couplage peptidique décrits.

L'EDC étant déjà disponible au laboratoire, nous l'avons utilisé comme agent de couplage.

III.1.c. Préparation du diarylheptanoïde linéaire **62**

L'amine **61** préparée précédemment et l'acide 3-(4-hydroxyphényl)propanoïque commercial ont été couplés en présence d'EDC, d'HOBt et de triéthylamine dans le THF à température ambiante.¹⁷⁰ Après une nuit de réaction, l'amide linéaire **62** a été obtenu avec un rendement de 75% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 70).

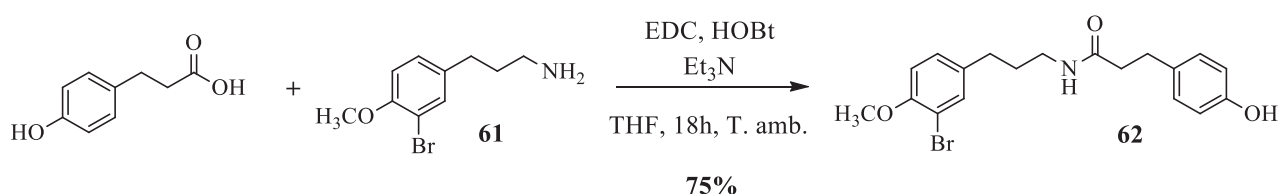


Schéma 70 : Synthèse de l'amide linéaire 62.

Cet amide linéaire **62** est déméthylé pour obtenir le diarylheptanoïde linéaire diphénolique qui sera testé en biologie. Dans un premier temps, la déprotection est réalisée avec cinq équivalents de trichlorure d'aluminium dans le CH₂Cl₂ anhydre à reflux pendant 18 heures.¹⁴⁵ La totalité de l'amide **62** est récupérée inchangée. Nous avons alors tenté une déméthylation en présence d'un autre acide de Lewis plus fort : le tribromure de bore dans le CH₂Cl₂, à -78°C pendant 3 heures.¹⁴¹ Le diphénol libre attendu (**66**) a été obtenu avec un rendement de 53% après purification par chromatographie sur gel de silice. Cette réaction, réalisée sur une petite quantité, n'a pas été optimisée (Schéma 71).

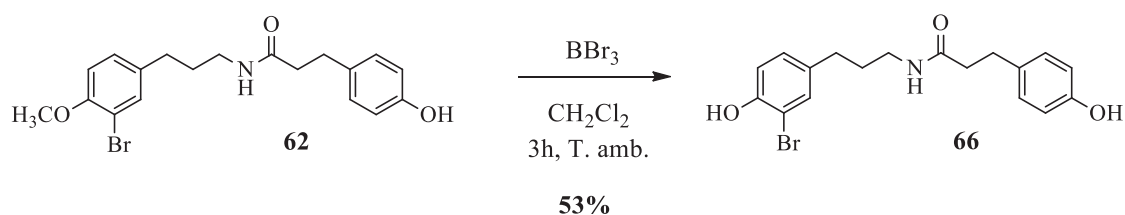


Schéma 71 : Synthèse de l'amide diphénolique 66.

Maintenant que nous avons synthétisé la chaîne linéaire **62**, il faut la cycliser pour obtenir le macrocycle souhaité.

III.1.d. Accès au macrocycle 63

L'amide linéaire **62** est engagé dans une réaction de cyclisation de Ullmann. Le choix des conditions s'est porté sur celles déjà exploitées dans la synthèse du tédarène A. L'utilisation d'oxyde de cuivre et de carbonate de potassium dans la pyridine à reflux, pendant 48 heures, a conduit à l'obtention du macrocycle souhaité **67** avec un rendement de 57%, après purification par chromatographie sur gel de silice.

En vue d'optimiser la cyclisation, nous avons remplacé le chauffage thermique par une irradiation micro-ondes. Après 5 heures de réaction, à 150°C en présence des mêmes réactifs (CuO, K₂CO₃, pyridine), le macrocycle **67** est obtenu avec un rendement de 80% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 72). Les micro-ondes ont permis d'augmenter le rendement de 23% et de réduire considérablement le temps de réaction (5 heures au lieu de 48 heures).

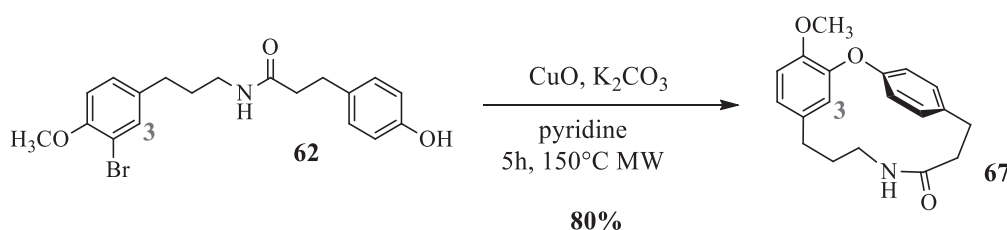


Schéma 72 : Synthèse de l'amide cyclique 67.

La numérotation suit celle de la partie expérimentale.

L'obtention du macrocycle **67** est confirmée en RMN ¹H par la valeur du déplacement chimique du proton en position 3. En effet, celle-ci est de 5,48 ppm pour l'amide macrocyclique **67** contre 7,33 ppm pour l'amide linéaire **62**.

L'étape de déméthylation suivante a été réalisée en présence de tribromure de bore dans le CH₂Cl₂, à -78°C, comme pour l'obtention de l'amide diphenolique linéaire **66** (Schéma 68). Le milieu réactionnel a ensuite été ramené et agité à température ambiante pendant 2 heures.¹⁴¹ Le macrocycle désiré **63** a été obtenu, sans optimisation, avec un rendement de 50% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 73).

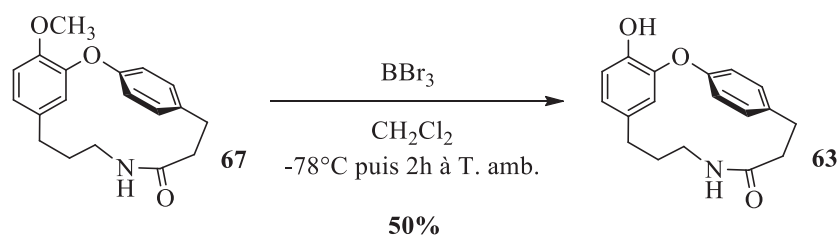


Schéma 73 : Synthèse du macrocycle amide 63.

Le tédarène A et l'isotédarène A présentant un pouvoir rotatoire spécifique non-nul, nous avons également déterminé celui du macrocycle **63**. Celui-ci est de +0,85° dans le méthanol à 20°C (c =

0,48). Ce pouvoir rotatoire spécifique, certes très faible prouve que le macrocycle **63** est chiral. Il existe probablement sous la forme d'un mélange non-racémique d'atropoisomères.

La première série d'analogues a été obtenue avec succès. Le paragraphe suivant décrit la synthèse des diarylheptanoïdes possédant un lien α -amino-amide.

III.2. Analogue possédant un motif « tyrosine »

La synthèse du macrocycle **69** débute par un couplage peptidique entre la (*L*)-tyrosine, dans la fonction amine est protégée par un groupement Boc (*tert*-butoxycarbonyle), et l'amine **61**. Ceci permet d'obtenir le diarylheptanoïde linéaire **68** qui conduira, par une cyclisation dans les conditions de Ullmann, au macrocycle d'intérêt **69** (Schéma 74).

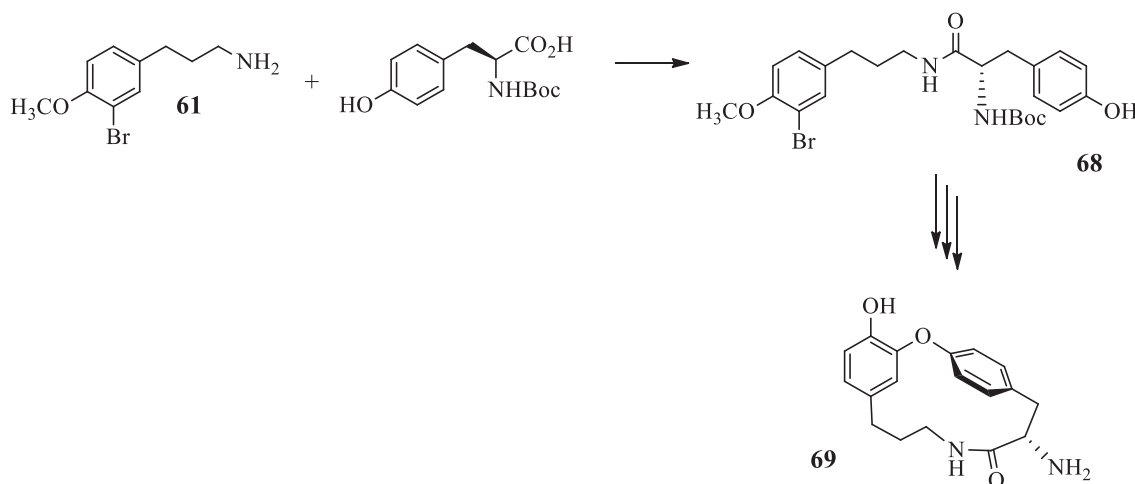


Schéma 74 : Voie de synthèse de l'analogue avec un motif tyrosine.

Cette synthèse présente l'avantage d'utiliser l'amine **61** précédemment synthétisée (Chapitre 2, II.1.). La (*L*)-Boc-Tyr-OH est commerciale.

III.2.a. Préparation du diarylheptanoïde linéaire 70

La (*L*)-Boc-Tyr-OH et l'amine **61** sont couplées, par un couplage de type peptidique en présence d'EDC, d'HOBt et de triéthylamine dans le THF.¹⁷⁰ Après 5 heures de réaction à

température ambiante, le produit linéaire souhaité **68** est obtenu brut avec un rendement de 83% (Schéma 75).

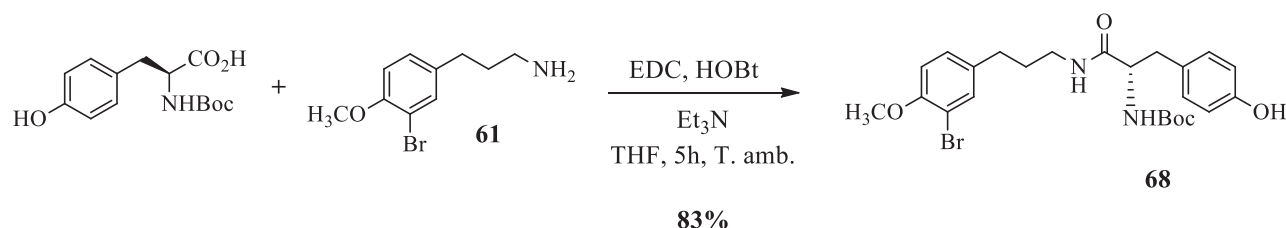


Schéma 75 : Synthèse de l'amide linéaire 68.

Le diarylheptanoïde linéaire **68** doit être cyclisé pour obtenir le macrocycle souhaité. Les conditions de Ullmann sont drastiques : il est nécessaire d'utiliser une base et de chauffer fortement le milieu réactionnel. Or, le groupement Boc est connu pour donner lieu à la formation d'une hydantoïne en milieu basique. Celle-ci a en effet été observée par l'équipe de D.L. Boger. Pour ce type de réaction, ce dernier obtient le produit cyclisé souhaité en mélange avec l'équivalent hydantoïne cyclique et linéaire de leur composé (Schéma 76).^{171,172}

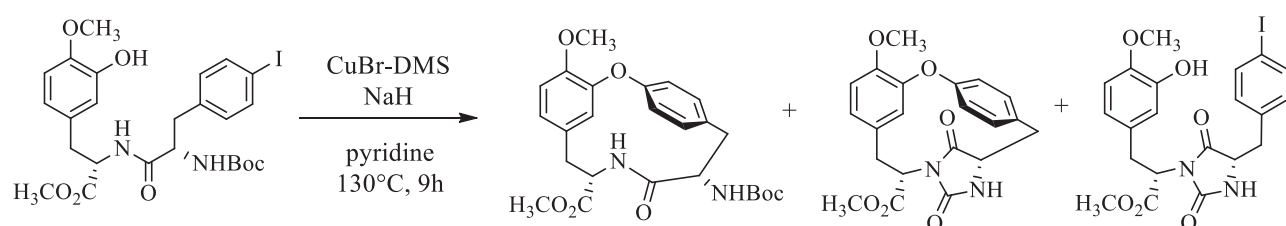


Schéma 76 : Formation non-souhaitée d'une hydantoïne par D.L. Boger.¹⁷²

Nous avons donc préféré déprotéger la fonction amine avant de tenter la cyclisation dans les conditions de Ullmann déjà expérimentées. Le groupement Boc a alors été clivé en utilisant une solution d'acide chlorhydrique (12M) dans du dioxane (1:2), à 45°C pendant 30 minutes. L'amine linéaire **70** a alors été obtenue propre sans purification avec un rendement de 93% (Schéma 77).

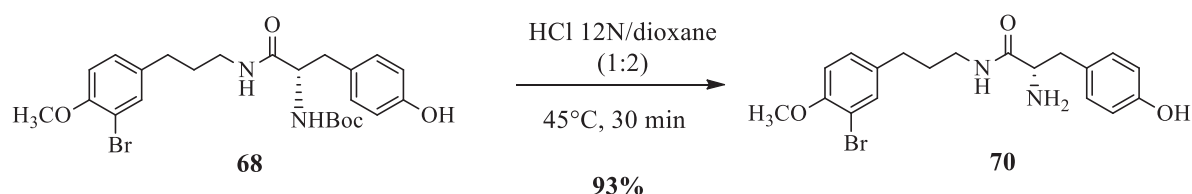


Schéma 77 : Synthèse de l'amine 70.

De façon à pouvoir comparer l'influence de la présence d'un ou de deux noyaux phénoliques sur l'activité biologique, le composé diphenolique **71** a été synthétisé. Il a été obtenu par déméthylation de la molécule **70** avec du tribromure de bore, dans le CH_2Cl_2 pendant 3 heures à 0°C , avec un rendement de 83% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 78).¹⁴¹

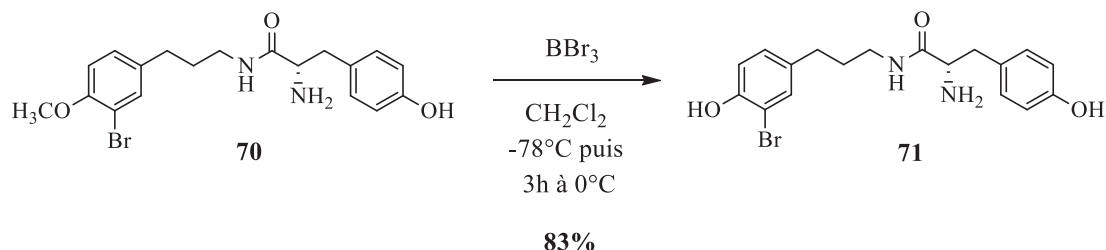


Schéma 78 : Synthèse du diphenol **71**.

Nous avons synthétisé le produit linéaire **70** nécessaire à la formation du macrocycle. Il faut maintenant le cycliser puis le déméthylé.

III.2.b. Accès au macrocyle 69

Comme précédemment, nous avons terminé la synthèse par la fermeture du composé linéaire en vue d'obtenir le diaryléther heptanoïde macrocyclique désiré. Pour cela, nous avons utilisé les conditions de Ullmann déjà mises en œuvre pour la préparation du tédarène A et du premier analogue. La réaction a été réalisée en conditions thermiques en présence d'oxyde de cuivre et de carbonate de potassium dans la pyridine à reflux pendant 2 jours.¹⁴⁵ Le produit de cyclisation **72** n'a alors été obtenu qu'à l'état de trace. En vue d'améliorer le rendement de cette cyclisation et étant donné les bons résultats obtenus précédemment en remplaçant le chauffage thermique par une irradiation micro-ondes, la cyclisation a été tentée dans les mêmes conditions réactionnelles sous une irradiation micro-ondes. Après 1 heure de réaction à 150°C , nous avons observé la disparition du produit de départ par suivi CCM. Le composé macrocyclique **72** a cependant été obtenu avec un rendement de 40% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 79). Ce faible rendement peut être expliqué par des difficultés lors du traitement.

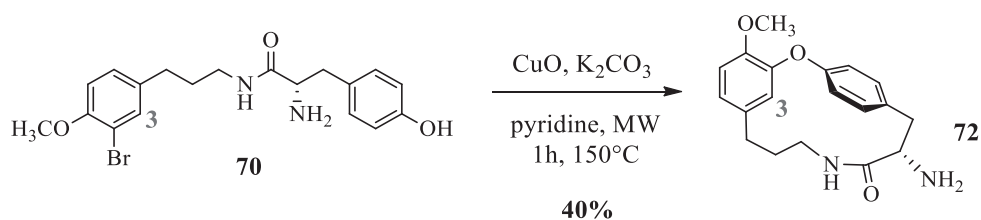


Schéma 79 : Synthèse du macrocycle 72.

La numérotation suit celle de la partie expérimentale.

L'obtention du diaryléther héptanoïde **72** a été confirmée, en RMN ^1H , par la valeur du déplacement chimique du proton en position 3. En effet, celle-ci est de 5,6 ppm pour le composé **72** contre 7,34 ppm pour le diarylhéptanoïde linéaire **70**.

Le macrocycle **72** a ensuite été déméthylé en présence de tribromure de bore dans le CH_2Cl_2 .¹⁴¹ Après 2 heures de réaction à 0°C , le phénol **69** a été obtenu avec un rendement de 68% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 80).

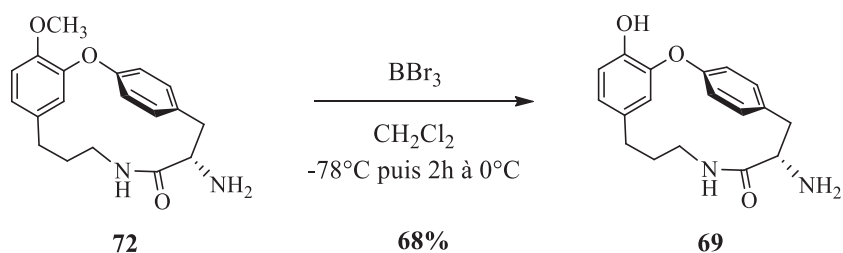


Schéma 80 : Synthèse du macrocycle phénolique 69.

Les macrocycles **69** et **72** possédant un centre stéréogène, nous avons déterminé le pouvoir rotatoire spécifique de ces deux macrocycles. Ce dernier est de $-43,9^\circ$ (20°C , MeOH , $c = 1$) pour **72** et de $-38,4^\circ$ (20°C , MeOH , $c = 1$) pour le macrocycle **69**. Ces pouvoirs rotatoires élevés et attendus sont dus à la présence d'un carbone asymétrique. Dans ces deux cas, il est cependant impossible de conclure sur la présence possible d'un mélange racémique ou non-racémique d'atropoisomères.

Un deuxième analogue macrocyclique a été synthétisé avec succès. Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse des macrocycles possédant un cycle à cinq chaînons sur leur chaîne héptanoïde.

III.3. Analogue possédant une hydantoïne sur la chaîne heptanoïde

Cette synthèse débute avec un couplage de type peptidique entre l'amine **61**, déjà préparée, et la Boc-Tyr(OTBDMS)-OH (**73**) pour conduire à un premier amide linéaire **74** dont la fonction amine primaire est protégée par un groupement Boc. Celui-ci sera mis en présence d'anhydride triflique puis la protection phénolique sera clivée pour obtenir l'hydantoïne linéaire **75**. Le macrocycle **76** sera formé par une cyclisation de Ullmann suivie d'une déméthylation à partir de **75** (Schéma 81).

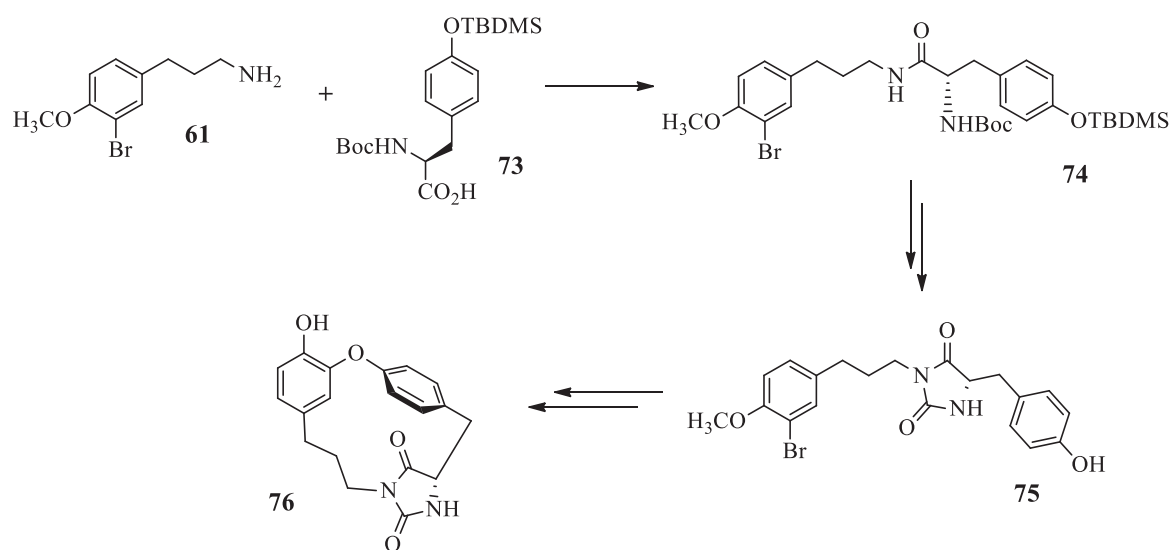


Schéma 81 : Voie de synthèse du macrocycle possédant un motif « hydantoïne ».

III.3.a. Préparation des synthons **61** et **73**

La synthèse de l'amine **61** est décrite précédemment (Cf Chapitre 3, II.1.). Le composé **73** correspond à la (*L*)-tyrosine protégée sur la fonction amine par un groupement Boc et sur le OH phénolique par une protection silylée. Cette dernière permet d'éviter la réaction de la fonction phénol avec l'anhydride triflique lors de l'étape ultérieure de formation de l'hydantoïne.

Pour cette synthèse, la Boc-Tyr-OH a été doublement protégée (sur le phénol et sur l'acide carboxylique) par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle, selon la méthode de Grieco, puis déprotégée sélectivement par saponification de l'ester silylé.^{123,124} La Boc-Tyr(OTBDMS)-OH a été obtenue brute avec un rendement de 75% (Schéma 82).

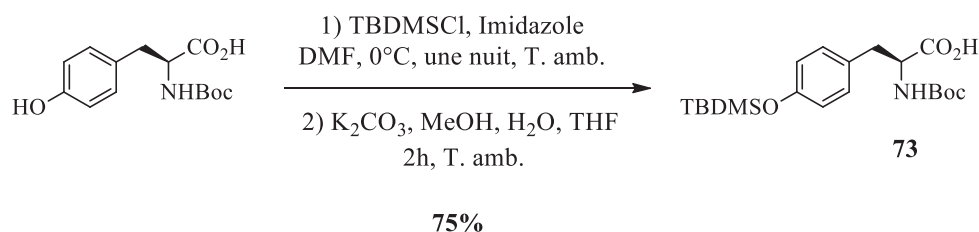


Schéma 82 : Synthèse de la tyrosine protégée 73.

III.3.b. Préparation du diarylheptanoïde linéaire 75

Le composé linéaire **74** a été obtenu par un couplage de type peptidique entre l'amine **61** et la Boc-Tyr(OTBDMS)-OH (**73**). Cette réaction a été réalisée en présence d'EDC, d'HOBt et de triéthylamine, dans le DMF, pendant une nuit à température ambiante.¹⁷³ La molécule **74** a été obtenue, après purification par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement de 51% sans optimisation (Schéma 83).

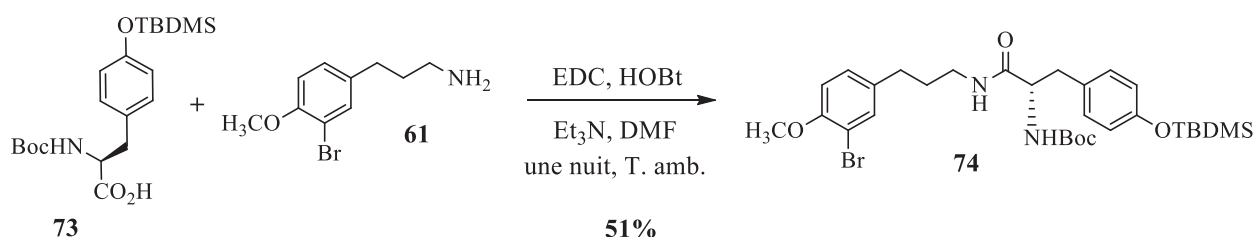


Schéma 83 : Synthèse du diarylheptanoïde linéaire 74.

Le dérivé linéaire **74**, dont l'amine primaire est protégée par un groupement Boc, a ensuite été mis en réaction avec de l'anhydride triflique et de la pyridine dans le CH₂Cl₂ afin d'obtenir l'hydantoïne linéaire **77** souhaitée avec un rendement de 81% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 84).¹⁷⁴

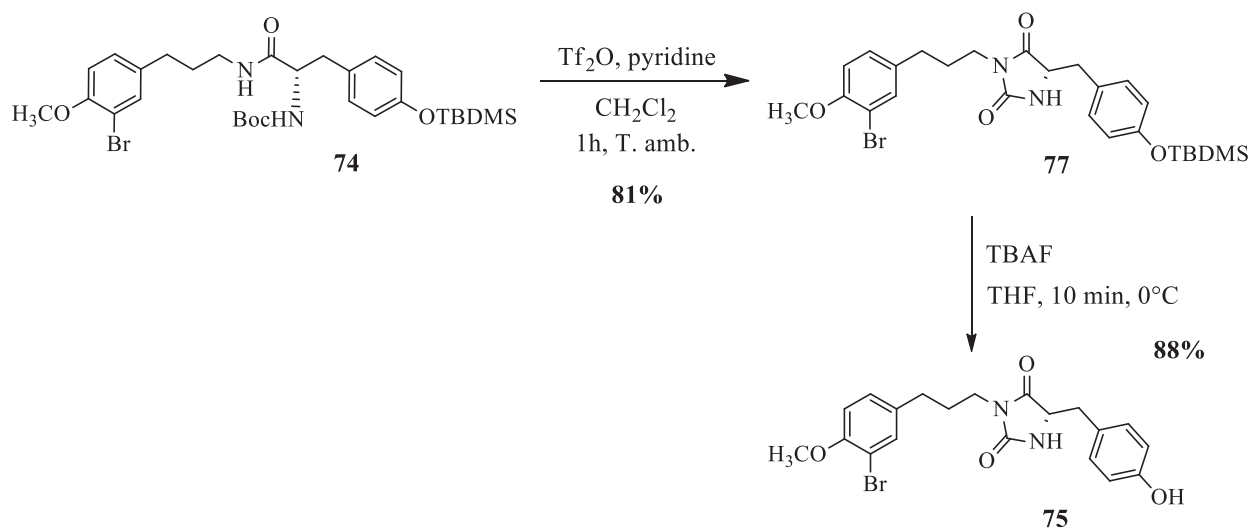


Schéma 84 : Synthèse de l'hydantoïne linéaire 75.

La protection silylée du composé 77 a ensuite été clivée avec du fluorure de tétrabutylammonium, dans le THF à 0°C pendant 10 minutes. Le phénol correspondant 75 a été obtenu avec un rendement de 88% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 84).

En vue des tests biologiques ultérieurs, l'hydantoïne linéaire diphenolique 78 a été préparée par *O*-déméthylation du composé 75, en présence de tribromure de bore dans le CH₂Cl₂ (Schéma 85).¹⁴¹

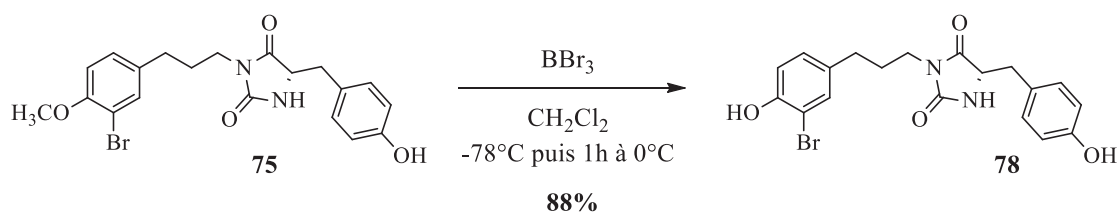
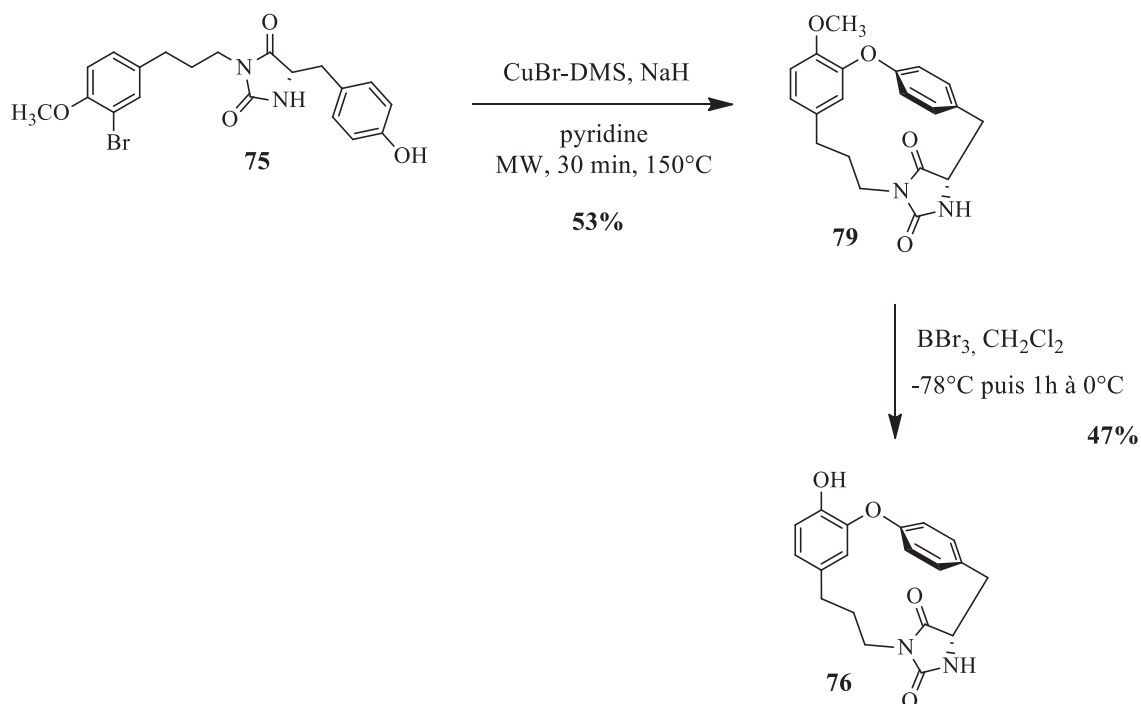


Schéma 85 : Synthèse de la molécule diphenolique 78.

Le diarylhéptanoïde linéaire 75 synthétisé, il faut maintenant le cycliser pour obtenir le macrocycle 76 désiré.

III.3.c. Accès au macrocycle 76

Une macrocyclisation intramoléculaire par condensation de Ullmann du diarylheptanoïde **75** a été mise en oeuvre. Toutes les cyclisations précédentes ayant vu leur rendement augmenter sous irradiation micro-ondes, la cyclisation du composé **75** a été réalisée sous irradiations micro-ondes sans essai préalable par chauffage conventionnel. Le diarylheptanoïde linéaire **75** a donc été mis en réaction avec de l'oxyde de cuivre et du carbonate de potassium dans la pyridine, selon les conditions précédemment utilisées pour les macrocyclisations lors de la préparation du tédarène A et de son analogue amide **63**.¹⁰³ Après 1 heure de réaction à 150°C (observation de la disparition du produit de départ par suivi CCM) sous irradiations micro-ondes, le macrocycle **75** a été obtenu au mieux avec un rendement de 10%, malgré différents essais d'optimisation. Ce faible rendement nous a incité à changer de source de cuivre. En effet, D.L. Boger a montré que l'utilisation du complexe CuBr-DMS en présence d'hydroxyde de sodium permettait de réaliser des macrocyclisations difficiles dans les conditions que nous avons utilisées de façon standard (CuO, K₂CO₃ dans la pyridine).^{175,176} Nous avons alors réalisé la macrocyclisation du phénol **75** en présence du complexe CuBr-DMS, d'hydrure de sodium dans la pyridine, sous irradiation micro-ondes pendant 30 minutes à 150°C (disparition du produit de départ par suivi CCM). Ceci conduit à l'obtention du macrocycle **79** avec un rendement de 53% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 86). La source de cuivre semble jouer un rôle clé dans la cyclisation du dérivé hydantoïne **75**.

Schéma 86 : Synthèse du diaryléther heptanoïde macrocyclique **76**.

La déméthylation finale du macrocycle **79** a été réalisée avec du tribromure de bore dans le CH_2Cl_2 pendant 1 heure à 0°C .¹⁴¹ Le macrocycle phénolique **76** a été obtenu avec un rendement de 47% après purification (Schéma 86).

Les pouvoirs rotatoires spécifiques des macrocycles **79** et **76** sont respectivement de $+63,8^\circ$ (20°C , MeOH, $c = 0,32$) et de $+35^\circ$ (20°C , CH_2Cl_2 , $c = 1$). Ceci est principalement dû à la présence du centre stéréogène ; toutefois la présence d'atropoisomères n'est à pas exclure même s'il est impossible de conclure dans ce cas.

La présence du motif hydantoïne a rendu l'accès au macrocycle d'intérêt un peu plus complexe, toutefois celui-ci a été synthétisé avec succès.

III.4. Analogue possédant un triazole sur la chaîne heptanoïde

La dernière modification structurale envisagée concerne l'introduction d'un cycle à cinq atomes de type 1,2,3-triazole. Ce motif est un isostère de liaisons amides (développées dans le cadre de la synthèse de l'analogue **63**). Malgré un moment dipolaire et des distances entre les substituants différents, ses caractéristiques structurales permettent un bon recouvrement avec le lien amide et induisent une différence de flexibilité. Toutes ces propriétés peuvent influencer les activités biologiques.

L'accès au macrocycle **82** comportant un motif 1,2,3-triazole débute par une réaction de Huisgen entre l'azoture **80** et l'alcyne **46** suivi d'une déprotection du phénol masqué sous forme d'éther de silyle. Le diarylheptanoïde **81** obtenu a été cyclisé puis déméthylé pour conduire au macrocycle **82** attendu (Schéma 87).

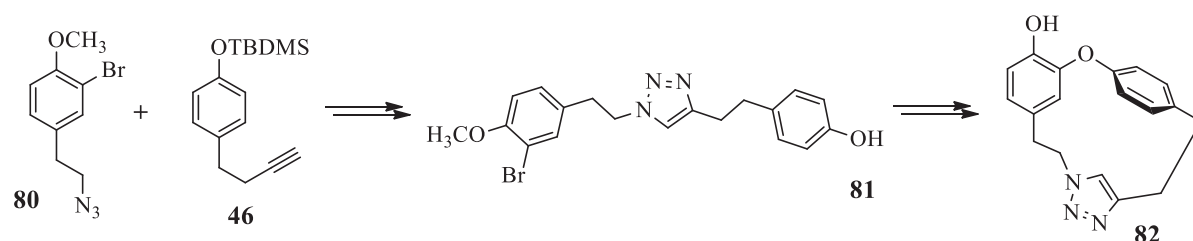


Schéma 87 : Voie de synthèse du macrocycle avec un motif triazole.

III.4.a. Préparation des synthons 80 et 46

Lors de cette synthèse, nous avons utilisé l'alcyne **46**, décrit précédemment lors de la synthèse du tédarène A (Chapitre 2, I.2.a), et l'azoture **80** dont la synthèse est déjà connue et décrite.¹⁷⁷

Cette dernière démarre par une bromation du 2-(4-méthoxyphényl)-éthanol commercial en présence de dibrome et de trichlorure d'aluminium, dans le dichlorométhane à 0°C durant 3 heures. Le composé bromé **83** a été alors obtenu brut avec un rendement quantitatif. Ce dernier a ensuite été mésylé sur la fonction alcool de façon à former un bon groupe partant lors de l'attaque nucléophile de l'azoture de sodium. La première étape a été réalisée en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine, dans le dichlorométhane, à 0°C pendant 1 heure. Après traitement, le mésylate intermédiaire a été obtenu est mis en réaction avec de l'azoture de sodium, de l'éther 18-couronne-6 dans un mélange acétonitrile/DMSO 3:1. L'éther couronne présent dans la réaction permet de chélater le cation sodium. Le milieu réactionnel a été porté à reflux pendant une nuit pour obtenir l'azoture **80** correspondant avec un rendement de 86% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 88).

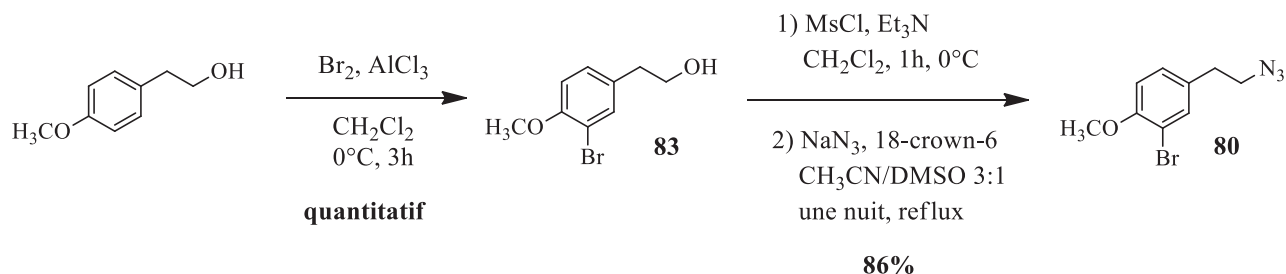


Schéma 88 : Synthèse de l'azoture **80**.

Nous avons maintenant à disposition les deux synthons nécessaires à la formation du diarylheptanoïde acyclique.

III.4.b. Généralités sur la cycloaddition de Huisgen

Celle-ci nécessite, dans un premier temps, la mise en œuvre d'une cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen.

Il s'agit d'une réaction mettant en jeu un dipolarophile (l'alcyne) et un composé 1,3-dipolaire (l'azoture) conduisant à la formation d'un hétérocycle à cinq atomes. Les premières conditions développées par Huisgen impliquaient l'utilisation de températures élevées, des temps de réactions longs et conduisaient généralement à un mélange des régio-isomères 1,4 et 1,5 disubstitués (Schéma 89).¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

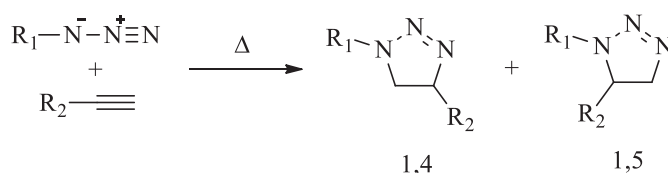


Schéma 89 : Cycloaddition de Huisgen.

En 2002, M. Meldal¹⁸¹ et K. B. Sharpless¹⁸² ont proposé l'utilisation d'une espèce catalytique, le Cu[I]. La présence du Cu[I] permet de réaliser la réaction à température ambiante et de diminuer le temps de réaction. De plus, la présence de Cu[I] permet d'obtenir régiosélectivement le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué. Des sels de Cu[I] tels que CuI, CuBr et Cu(PPh₃)₃Br peuvent être utilisés en présence d'une base telle que la triéthylamine, la 2,6-lutidine, la *N,N*-diisopropyléthylamine ou la *N,N,N',N'',N'''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine. Cependant, les sels de Cu[I] étant sujet à l'oxydation, une méthode alternative a été développée : la réduction *in situ* de Cu[II] en Cu[I]. Les réactifs les plus utilisés sont le sulfate de cuivre pentahydraté, CuSO₄·5H₂O, en présence d'ascorbate de sodium (agent réducteur). Le solvant employé est généralement un mélange constitué d'eau et de *tert*-butanol ou de THF. Toutefois, d'autres solvants tels le DMF, le DMSO, l'acétone, le chloroforme ou encore l'acétonitrile peuvent être utilisés. L'eau permet de stabiliser les acétylures de cuivre tandis que le co-solvant améliore la solubilité des substrats.^{178,181-185}

Le cycle catalytique de la cycloaddition de Huisgen est le suivant (Schéma 90) :

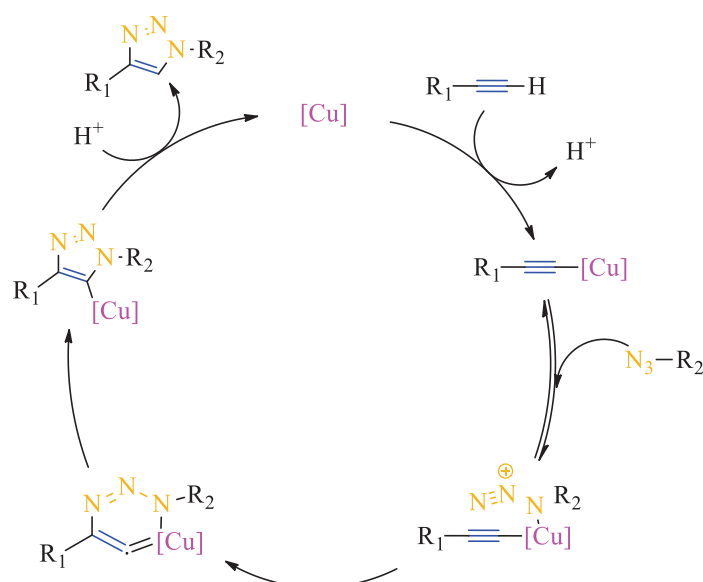


Schéma 90 : Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen catalysé par du cuivre.

III.4.c. Préparation du diarylheptanoïde linéaire **81**

Le couple cuivre/réducteur que nous avons utilisé pour la cycloaddition est le sulfate de cuivre pentahydraté et l'ascorbate de sodium.¹⁸⁵ Nous avons ainsi obtenu le triazole acyclique **84** avec un rendement de 83% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 91).

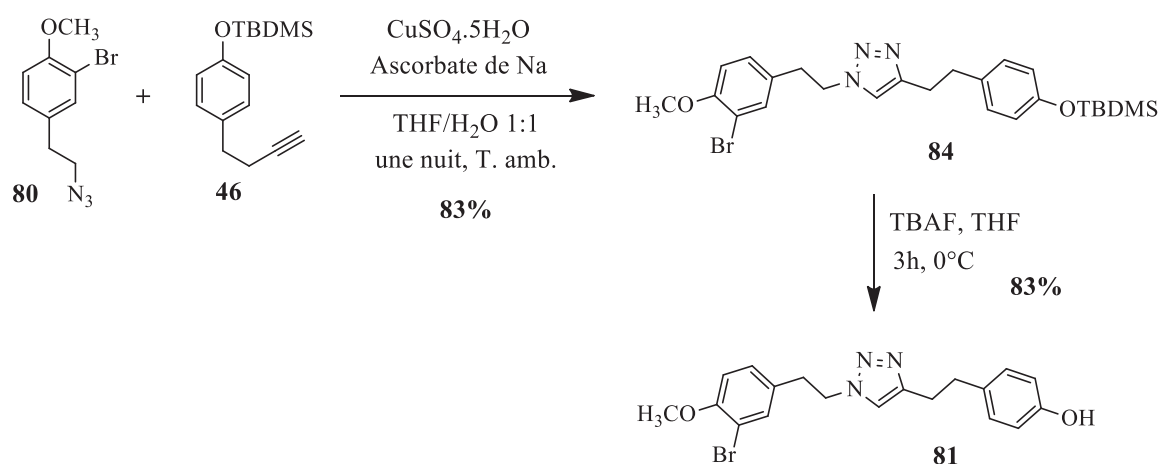


Schéma 91 : Synthèse du diarylheptanoïde phénolique linéaire **81**.

L'étape suivante a consisté à cliver la protection silylée dans les conditions classiques déjà mises en œuvre, c'est-à-dire en présence de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF, à 0°C

pendant 3 heures. Le triazole acyclique monophénolique **81** a alors été obtenu brut avec un rendement de 83% (Schéma 91).

Comme pour les séries précédentes d'analogues, nous avons synthétisé l'équivalent diphénolique du diarylheptanoïde **81**. Un premier essai de déméthylation a été réalisé en présence de tribromure de bore dans le dichlorométhane à 0°C.¹⁴¹ Après 1h30 de réaction, le composé **85** n'a été obtenu qu'avec 25% de rendement après purification par chromatographie sur gel de silice. Ce faible rendement peut être expliqué par une faible solubilité du produit de départ dans le dichlorométhane. Ceci nous a alors incité à changer de méthode de déméthylation. Nous avons donc opté pour l'utilisation du thioéthanolate de sodium dans le DMF à reflux.¹⁵² Après 3 heures de réaction, le produit linéaire **85** a été obtenu avec un rendement de 62%, après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 92).

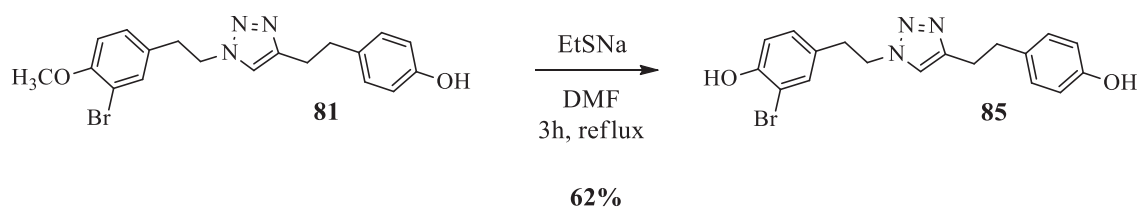


Schéma 92 : Synthèse du diarylheptanoïde diphénolique **85**.

Le diarylheptanoïde monophénolique **81** doit maintenant être cyclisé en vue de former le macrocycle correspondant.

III.4.d. Accès au macrocycle **82**

Comme dans le cas de l'hydantoïne **76**, le diarylheptanoïde **81** contient un cycle supplémentaire à cinq atomes, au niveau de la chaîne heptanoïde, qui modifie la flexibilité de celle-ci. Lors de la cyclisation de l'hydantoïne **76**, l'irradiation micro-ondes s'étant révélée plus efficace pour obtenir le macrocycle d'intérêt, nous avons opté pour ce type d'activation, dans les conditions standards, pour cycliser le diarylheptanoïde monophénolique **81**.¹⁰³ Ce dernier a donc été placé sous irradiation micro-ondes, en présence d'oxyde de cuivre et de carbonate de potassium dans la pyridine, pendant 5 heures à 150°C, pour conduire au macrocyle **86** avec un rendement de 80% après

purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 93). La présence du triazole ne gêne pas la macrocyclisation malgré la contrainte stérique supplémentaire qu'elle induit.

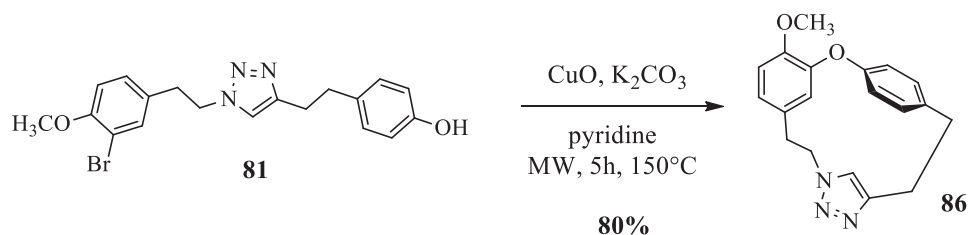


Schéma 93 : Synthèse du composé 86.

Il reste maintenant à cliver le méthyléther **86** pour obtenir le macrocycle phénolique avec un motif triazole inséré sur la chaîne heptanoïde. Comme pour le macrocycle **79**, possédant un motif hydantoïne, la déméthylation a été réalisée dans un premier temps en présence de thioéthanolate de sodium dans le DMF à reflux. Après 3 heures de réaction, la totalité du macrocycle *O*-méthylé a été récupérée. La déméthylation en conditions basiques s'étant révélée infructueuse, nous l'avons tenté en conditions acides, malgré les difficultés rencontrées lors de la déméthylation du composé linéaire correspondant **81**. L'utilisation du tribromure de bore dans le dichlorométhane à 0°C pendant 1 heure, a permis d'obtenir le macrocycle phénolique **82** sans purification avec un rendement de 80% (Schéma 94).

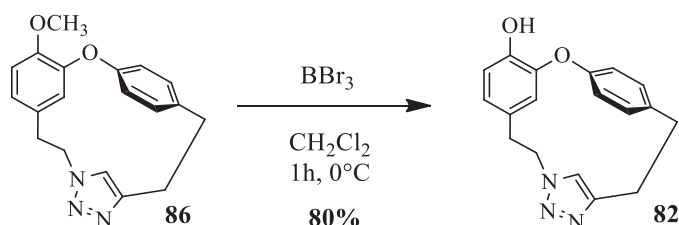


Schéma 94 : Synthèse du macrocycle 82.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques des macrocycles **86** et **82** ont été déterminés et sont respectivement de +3,98° (20°C, MeOH, *c* = 0,4) et de +2,5° (20°C, MeOH, *c* = 0,5). Dans ces deux cas, la présence d'un triazole apporte une contrainte stérique supplémentaire qui laisse supposer que la barrière énergétique pour passer d'un rotamère à l'autre est élevée. Ces deux macrocycles sont donc chiraux. On ne peut cependant pas conclure sur la composition du mélange d'atropoisomères.

Le macrocycle avec un motif « triazole » a donc été synthétisé avec succès.

IV. Conclusion

La première synthèse totale du tédarène A a été réalisée avec succès en neuf étapes avec un rendement global de 15,3%. Une première stratégie a été envisagée mais celle-ci n'a pas permis d'aller au bout de la synthèse puisque l'étape clé de la formation de la chaîne linéaire s'est avérée non-reproductible. Une deuxième stratégie a alors été mise en oeuvre. Malgré les difficultés liées au contrôle de la stéréochimie des doubles liaisons et à la déméthylation du macrocycle, cette voie de synthèse a conduit à l'obtention du tédarène A.

Dans un second temps, nous avons synthétisé quatre séries d'analogues du tédarène A et leur équivalents en chaîne ouverte, considérés comme des analogues de la curcumine, aussi appelés curcuminoïdes. Les analogues macrocycliques conservent le motif diaryléther monophénolique présent dans le tédarène A. Les modifications ont été introduites sur la chaîne aliphatique à sept atomes. Le système diénique a été remplacé avec succès par un lien amide, α -amino-amide, imidazolidine-2,4-dione et 1,2,3-triazole. L'existence d'une chiralité planaire pour chacun des macrocycles a été prouvée par la détermination de leur pouvoir rotatoire spécifique non-nul.

Nous avons donc synthétisé dix nouveaux macrocycles diaryléthers heptanoïdes et onze curcuminoïdes (six monophénoliques et cinq diphénoliques). L'ensemble de ces nouveaux diarylheptanoïdes a été testé par la suite pour leurs activités antioxydantes et leurs propriétés anti-inflammatoires. Leur absence de cytotoxicité a également été vérifiée. Les résultats de leur évaluation biologique sont rapportés dans le chapitre suivant.

Chapitre 4 :

Evaluations biologiques

Les macrophages jouent un rôle important dans les maladies inflammatoires car ils libèrent des facteurs proinflammatoires tels que des espèces réactives oxygénées (ERO), des espèces réactives de l'azote (ERN) et des cytokines impliquées dans la réponse immunitaire. La production de ces médiateurs macrophagiques a été observée dans de nombreux tissus inflammatoires, après une exposition à des stimulants immunitaires tels que l'endotoxine bactérienne lipopolysaccharide (LPS) et l'interféron- γ (IFN- γ). Une exposition prolongée à ces stimuli pourrait être responsable de pathologies variées incluant l'athérosclérose. Ainsi, l'inhibition de la production de médiateurs inflammatoires représente une stratégie thérapeutique pour prévenir ces maladies inflammatoires. Dans le cadre de notre étude, nous avons réalisé les différents tests sur la lignée de monocytes/macrophages issue de souris *Mus musculus* (RAW 264.7 ATCC® TIB-71™) qui est une lignée cellulaire stable et souvent utilisée lors de la recherche des propriétés anti-inflammatoires de nouveaux composés.

Après avoir synthétisé une famille de diarylheptanoïdes différemment substitués, nous avons recherché les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des différents agents. Dans un premier temps, nous avons vérifié la non-toxicité des agents vis-à-vis des cellules macrophagiques par un test colorimétrique de viabilité cellulaire au MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium). Dans un second temps, l'activité antioxydante a été évaluée à travers la capacité des molécules synthétisées à inhiber la production des ERO intracellulaires induite par le LPS. Enfin, les agents non-cytotoxiques et inhibiteurs de la production des ERO ont été testés pour déterminer leur activité anti-inflammatoire potentielle. Dans ce but, leur capacité à inhiber la production de nitrites et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β et IL-6) a été éprouvée.

Pour chacun des tests, nous avons utilisé deux références : la curcumine et le tédarène A.

- La curcumine est un diarylheptanoïde très étudié possédant d'excellentes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Les nombreuses données disponibles dans la littérature ont ainsi permis de valider la robustesse des tests effectués dans cette étude.
- Le tédarène A a servi de point de départ pour la conception de nouveaux macrocycles parce qu'il possède des propriétés inhibitrices de la production de nitrites lorsqu'il est utilisé à une concentration minimum de 30 μ M (75% par rapport au témoin traité avec 1 μ g/mL de LPS).¹⁸⁶ Tous les tests ont donc été effectués avec les différents agents à une concentration de 30 μ M.

I. Rappels des molécules testées

Lors des tests biologiques, nous avons souhaité tester les diaryléthers heptanoïdes macrocycliques mono-phénoliques et *O*-méthylés en position phénolique, et les diarylheptanoïdes linéaires mono-et di-phénoliques. Pour chaque macrocycle et ses précurseurs, nous avons attribué une couleur pour une meilleure lisibilité des histogrammes par la suite : elles correspondent à celles des barres des histogrammes. Les molécules testées sont présentées ci-dessous (Figure 61).

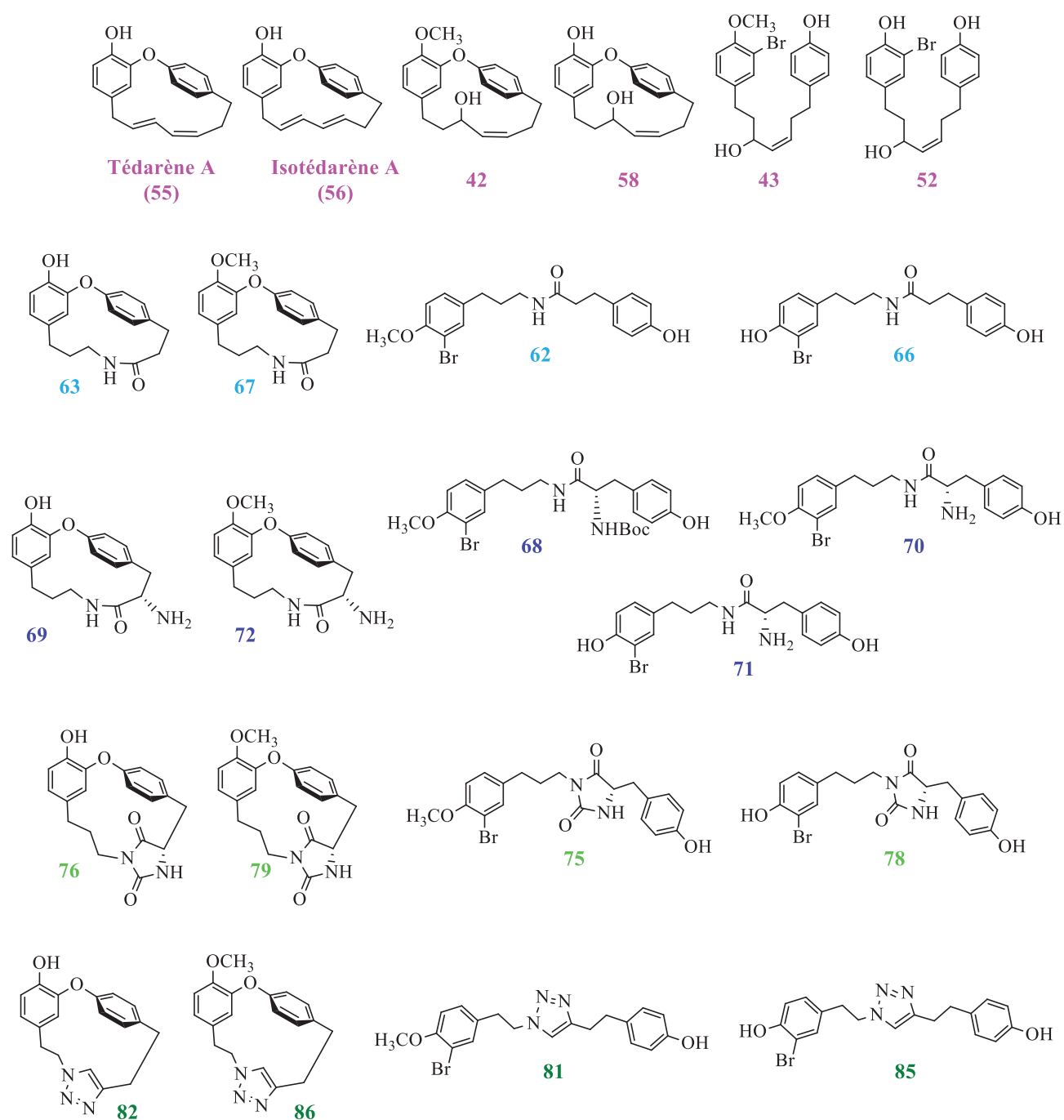


Figure 61 : Molécules testées pour leurs propriétés antioxydante et anti-inflammatoire.

II. Cytotoxicité

II.1. Principe de la technique utilisée

Dans un premier temps, la cytotoxicité des molécules a été évaluée par un test au MTT. Ce test colorimétrique permet d'évaluer la viabilité des cellules au sein d'un échantillon. Le MTT ou bromure de 3-(2,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium est jaune et soluble. Lorsqu'il est mis en contact avec des cellules vivantes, il diffuse à travers la membrane cellulaire. Il est alors réduit en formazan, cristaux de couleur violette, par l'enzyme mitochondriale succinate hydroxygénase (Schéma 95).¹⁸⁷ La quantité de cristaux de formazan formé est proportionnelle à la quantité de cellules vivantes (et également à l'activité métabolique de chaque cellule).

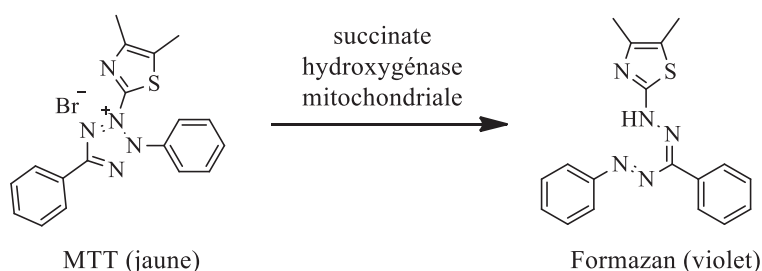


Schéma 95 : Réduction du MTT par l'enzyme mitochondriale succinate hydroxygénase.

Une coloration violette plus ou moins intense est observée en fonction du nombre de cellules vivantes. La lecture se fait par spectroscopie UV-visible à 570 nm. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules vivantes résiduelles par rapport au contrôle positif (cellules RAW 264.7 seules, soit 100 % de viabilité).

II.2. Résultats

La cytotoxicité induite par les molécules a été évaluée après une nuit d'incubation des cellules RAW264.7 en présence des différents agents à 37°C. Les résultats ont été regroupés sous forme d'un histogramme dans la Figure 62. Les barres quadrillées correspondent aux macrocycles et les barres pleines aux diarylheptanoïdes linéaires.

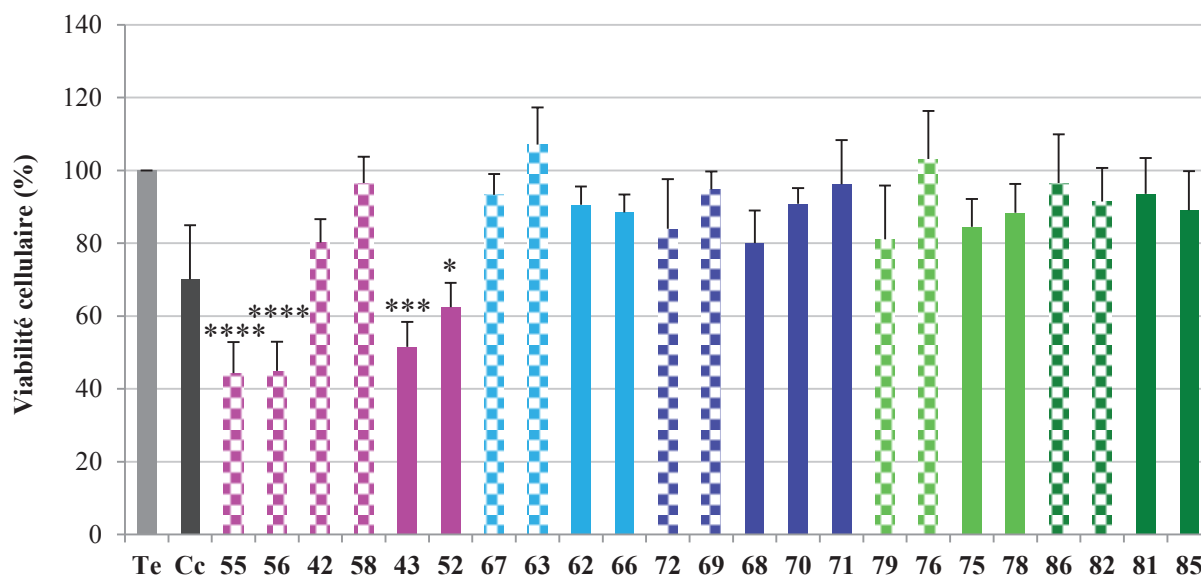


Figure 62 : Cytotoxicité induite par les diarylheptanoïdes au bout de 24h.
 (Te = témoin ; Cc = curcumine ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$)
 55 = Tédarène A ; 56 = isotédarène A

Le tédarène A (**55**) et l'isotédarène A (**56**) ont provoqué la mort de 55% des cellules présentes initialement. Ce résultat est surprenant car le tédarène A a été présenté comme non-cytotoxique à une concentration de 30 μM vis-à-vis d'un mélange murin de monocytes/macrophages *J774* par l'équipe de E. Fattorusso.¹⁸⁶ La viabilité cellulaire a été annoncée supérieure à 95% après 24 heures d'incubation en présence du tédarène A par les auteurs. La cytotoxicité du tédarène A et de son isomère a donc été vérifiée au cours de sept essais différents sur la lignée cellulaire RAW 264.7. Il apparaît difficile d'expliquer cette différence de résultats si ce n'est à cause du changement de lignée cellulaire utilisée.

Concernant tous les autres diarylheptanoïdes synthétisés exceptés les composés **43** et **52**, ils sont considérés comme non-cytotoxiques vis-à-vis des cellules macrophagiques RAW264.7, la viabilité cellulaire étant située entre 80% et 100%.

III. Mesure des ERO intracellulaires

Le lipopolysaccharide (LPS) est un composant de la face externe de la membrane des bactéries à Gram négatif. C'est un agent d'inflammation puissant et un inducteur de la production de radicaux libres, utilisé couramment pour provoquer l'inflammation de lignées cellulaires

macrophagiques. Nous avons déterminé l'effet des molécules synthétisées au cours de ce travail sur la production des ERO provoquée par la présence de LPS dans les macrophages RAW 264.7.

III.1. Technique utilisée

La capacité des molécules à inhiber les ERO intracellulaires a été mesurée par fluorescence ($\lambda_{\text{Ex}}/\lambda_{\text{Em}}$ (pH>6) = 504/529 nm) en utilisant le diacétate de 2',7'-dichlorodihydrofluorescéine (H₂DCFDA). Cette sonde, initialement non-fluorescente, pénètre dans les cellules où elle est déacétylée et oxydée par l'action des ERO présents, pour donner la 2',7'-dichlorodihydrofluorescéine, qui est hautement fluorescente (Schéma 96).

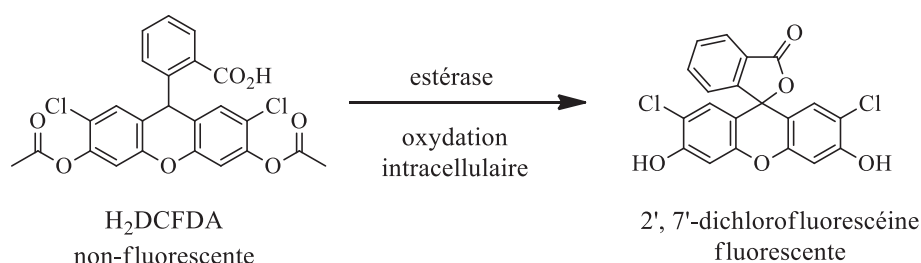


Schéma 96 : Oxydation et estérification intracellulaire de H₂DCFDA.

III.2. Détermination du temps optimal d'incubation

Dans un premier temps, une cinétique a été réalisée pour déterminer le temps nécessaire au LPS pour induire une production de ERO significative (Figure 63). Ceci a permis ensuite de travailler à un temps optimal lors de l'évaluation des agents d'intérêt.

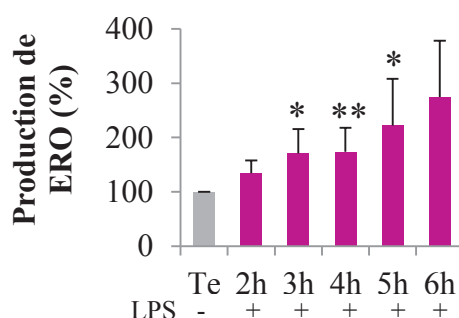


Figure 63 : Production de ERO par les cellules stimulées avec 20 ng/mL de LPS pendant 2h, 3h, 4h, 5h et 6h. (*p<0,05 ; **p<0,01 ; Te = témoin)

Les cellules RAW 264.7 ont été stimulées avec du LPS à une concentration de 20 ng/mL et incubées pendant différentes durées : de 2 à 6 heures. Cette concentration de LPS a été choisie par expérience pour s'affranchir des effets d'exposition aux fortes doses de LPS (une toxicité apparaît dès 100 ng/mL). Les résultats obtenus sont présentés en Figure 63. Après 2 heures d'incubation en présence de LPS, la production de ERO par les cellules macrophagiques est trop peu différente du niveau de production de ERO par les cellules en l'absence de LPS (témoin). Au contraire, après 5 ou 6 heures d'incubation en présence de LPS, la quantité de ERO produite par les macrophages RAW 264.7 est trop élevée : en effet, dans le cas où les agents auraient un très léger effet, celui-ci ne serait pas visible. Après 3 ou 4 heures d'incubation en présence de LPS, la production de ERO dans les macrophages a augmenté d'environ 70%. Les résultats étant hautement significatifs au bout de 4 heures d'incubation, nous avons retenu ce temps d'incubation pour la suite des essais.

III.3. Mesure de l'inhibition des ERO intracellulaires par les molécules

Les cellules macrophagiques ont été mises en contact pendant 30 minutes avec les différents agents ; le LPS (20 ng/mL) a ensuite été ajouté au milieu de culture et les cellules ont été incubées pendant 4 heures à 37°C. Il est à noter que la viabilité des cellules après 4 heures d'incubation a été vérifiée et confirmée comme excellente par observation au microscope ; puis la lecture par fluorescence a été réalisée pour obtenir les résultats de la Figure 64.

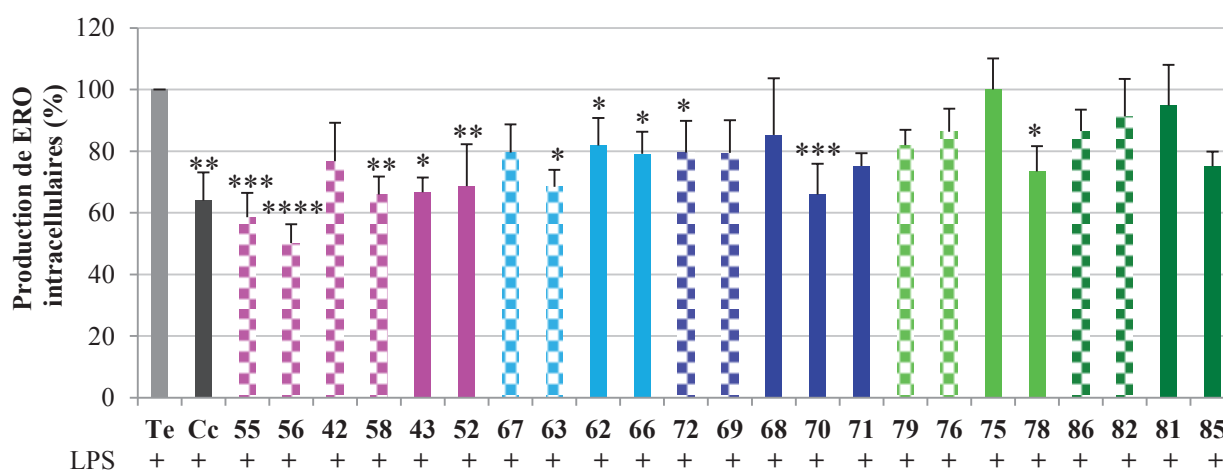


Figure 64 : Mesure de l'inhibition des ERO par les diarylheptanoïdes.
 (Cc = curcumine ; Te = témoin ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$)
 55 = Tédarène A ; 56 = isotédarène A

Tous les composés testés, excepté le diarylheptanoïde **75**, ont présenté une inhibition de la production de ERO intracellulaires. L'inhibition la plus forte a été observée pour le tédarène A et l'isotédarène A (qui sont non-toxiques après 4 heures d'incubation en présence des cellules RAW264.7) avec respectivement 40% et 50% d'inhibition.

Dans la famille comprenant le tédarène A et ses précurseurs (alcools allyliques) (barres roses dans l'histogramme de la Figure 65), la comparaison des effets inhibiteurs de la production des ERO intracellulaires des diarylheptanoïdes linéaires **43** et **52** montre que la présence de deux motifs phénoliques n'induit pas d'amélioration de l'effet recherché. La comparaison deux à deux des formes ouvertes *versus* formes macrocycliques **43/42** et **52/58** ne permet pas de conclure sur l'influence du macrocycle. Pour les deux macrocycles présentant un alcool allylique (**58** et **42**), la présence d'un phénol libre induit une meilleure capacité inhibitrice de la molécule. Concernant les quatre macrocycles **42**, **58**, tédarène A (**55**) et isotédarène A (**56**), la présence d'un alcool allylique à la place du système diénique n'améliore pas l'effet inhibiteur recherché.

Dans la série des diarylheptanoïdes possédant un motif amide sur la chaîne à sept atomes (barres bleues claires dans l'histogramme de la Figure 65), comme dans la série précédente concernant les diarylheptanoïdes linéaires, la présence de deux motifs phénoliques **66** (*versus* **62**) n'améliore pas le caractère antioxydant (20% d'inhibition). Pour les deux macrocycles correspondants, l'inhibition est de 32% pour **63** et de 20% pour **67** ; la présence d'un phénol libre (**63**) augmente l'activité inhibitrice. La comparaison macrocycle *versus* molécule linéaire correspondante **63/66** et **67/62** ne permet toujours pas de conclure sur l'intérêt de la macrocyclisation pour les propriétés antioxydantes.

Concernant les diarylheptanoïdes dérivés de la tyrosine (barres bleues marines dans l'histogramme de la Figure 65), le composé acyclique **68** possédant un seul phénol et une fonction amine protégée par un groupement Boc, présente une faible activité inhibitrice de 15% peu différente de son analogue **62** en série amide. La présence d'une amine exocyclique protégée n'influe pas sur l'activité. Par contre, la présence d'une amine exocyclique libre (**70**) permet une augmentation significative de l'activité antioxydante. De façon inattendue, l'effet inhibiteur du composé monophénolique **70** (32% d'inhibition) est bien meilleur que celui du diphenol **71** (22% d'inhibition). La présence de la fonction amine exocyclique contrarie la tendance observée pour les 2 premières séries. Encore une fois, la comparaison macrocycle *versus* diarylheptanoïde linéaire correspondant (**72/70** et **69/71**), ne permet pas de conclure sur l'apport de la cyclisation pour l'activité recherchée. En comparant l'activité antioxydante des macrocycles « amides » et de leur équivalent en série « tyrosine » (**62/70** et **66/71**), on remarque que la fonction amine exocyclique induit une augmentation de la capacité antioxydante.

Dans la famille des dérivés « hydantoïnes diarylheptanoïdes » (barres vertes claires dans l'histogramme de la Figure 65), aucune inhibition des ERO intracellulaires n'est observée pour le composé acyclique monophénolique **75**. L'inhibition augmente de 28% lorsque cette molécule acyclique est diphenolique (**78**). Les deux macrocycles **79** et **76** présentent une activité est quasiment identique (14 et 19%) signifiant que la présence d'un groupement méthoxyphényle *versus* un phénol libre a peu d'influence. Par comparaison de la capacité antioxydante des diarylheptanoïdes acycliques *versus* les macrocycles correspondants **75/79** et **78/76**, on s'aperçoit que la cyclisation induit une baisse l'activité dans le cas **78/76** (respectivement 27% et 14% d'inhibition) et une augmentation de l'activité antioxydante dans le cas de **75/79** (aucune inhibition pour **75** et 18% d'inhibition pour **79**). Il est donc encore impossible de conclure sur l'apport du macrocycle pour l'activité recherchée.

Les diarylheptanoïdes possédant un motif triazole (barres vertes foncées dans l'histogramme de la Figure 65) présentent une capacité à inhiber la production de ERO intracellulaires négligeable, excepté le diphenol acyclique **85** (25% d'inhibition) qui montre une capacité antioxydante supérieure à celle du dérivé acyclique monophénolique **81** correspondant (6% d'inhibition). Les deux macrocycles monophénolique **82** et non-phénolique **86** montrent une activité peu différente. La présence d'un phénol libre n'influe donc pas sur la capacité antioxydante (9% d'inhibition pour **82** et 14% pour **86**). La comparaison des résultats « macrocycle *versus* diarylheptanoïde acyclique correspondant » **86/81** et **82/85** ne permet pas de conclure sur l'apport de la cyclisation pour les propriétés antioxydantes, les effets étant contradictoires selon le couple de molécules considérés.

Ce screening a montré que sept agents nouvellement synthétisés (tédarène A, isotédarène A **43**, **52**, **58**, **63** et **70**) sont, au moins, aussi significativement efficaces que la curcumine utilisée comme référence connue dans ce test (38% d'inhibition). Seul l'isotédarène A qui montre une cytotoxicité élevée, présente une meilleure capacité antioxydante que le tédarène A lui-même meilleur que la curcumine. Les quatre composés **62**, **66**, **72** et **78** présentent une activité significative de 20-25%.

Parmi ces onze molécules, six d'entre elles sont cycliques. L'intérêt de la présence d'un macrocycle pour l'activité inhibitrice de la production des ERO intracellulaires n'a pas été démontré lors de cette étude.

IV. Evaluation des propriétés anti-inflammatoires

IV.1. Les nitrites

L'oxyde nitrique (NO) est une molécule importante dans les réactions de défense de l'hôte contre divers agents pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Dans des conditions physiologiques normales, le NO joue un rôle important dans la régulation de divers processus physiopathologiques tels que la communication neuronale, la vasodilatation et la neurotoxicité. Cependant sa surproduction provoque des dommages cellulaires et tissulaires. Cette molécule est un médiateur intercellulaire produit dans diverses cellules mammifères, par trois formes de nitrique oxyde synthétase : celle spécifique à l'endothélium (eNOS), neuronale (nNOS) et la NO synthétase inductible (iNOS). Le NO synthétisé par les macrophages contribue à leur activité cytotoxique contre les bactéries. Une grande quantité de NO est donc un indicateur de l'inflammation. Le NO réagit rapidement avec l'eau et l'oxygène pour former des ions nitrites (NO_2^-). Une mesure de ces derniers donne une indication fiable de la production initiale de NO par les macrophages.

IV.1.a. Technique utilisée

La quantité d'ions nitrites (NO_2^-) dans un milieu de culture cellulaire est déterminée par un test de Griess.¹⁸⁸

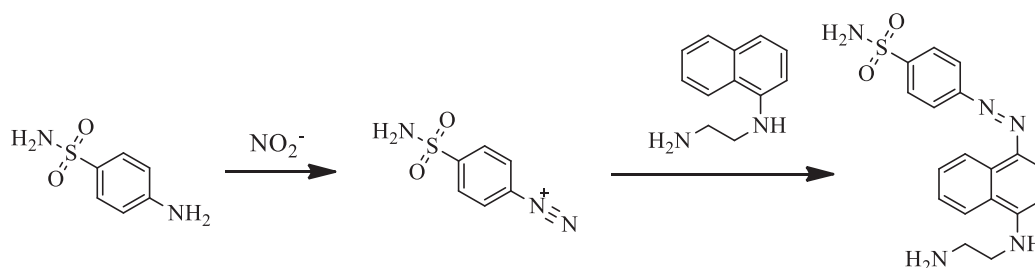


Schéma 97 : Réaction de Griess permettant de mesurer la quantité d'ions nitrites dans un milieu cellulaire.

L'ion nitrite forme un sel de diazonium avec le 4-aminobenzène sulfonamide. Celui-ci réagit ensuite avec le N-(1-naphtyl)éthylènediamine dichlorohydraté pour conduire à un adduit de couleur rose-

rouge (Schéma 97). L'intensité de la coloration mesurée par spectrophotométrie visible à 540 nm est directement proportionnelle à la quantité d'ions nitrites présents dans le milieu de culture cellulaire.

IV.1.b. Les résultats

La mesure de la production des ions nitrites induite par une exposition des macrophages au LPS n'a été réalisée que sur certains agents. Comme nous recherchons des molécules duales possédant une activité antioxydante et une activité anti-inflammatoire, les agents sélectionnés sont donc tous significativement (d'un point de vue statistique) antioxydants (au moins 20% d'inhibition de la production des ERO intracellulaires). Ensuite, nous avons écarté les diarylheptanoïdes **43**, **52** et l'isotédarène A (**56**) jugés trop toxiques. Cependant, étant à la base de la conception des différents agents, le tédarène A est conservé dans la suite de l'étude comme référence.

Les macrophages ont été mis en contact pendant 30 minutes avec les différents agents. Puis le LPS (20 ng/mL) a été ajouté au milieu de culture. Les cellules macrophagiques ont été incubées pendant 4 heures à 37°C puis les milieux de culture ont été récupérés afin de doser la quantité d'ions nitrites présente par spectrophotométrie visible à 540 nm. Les résultats sont présentés dans la Figure 65.

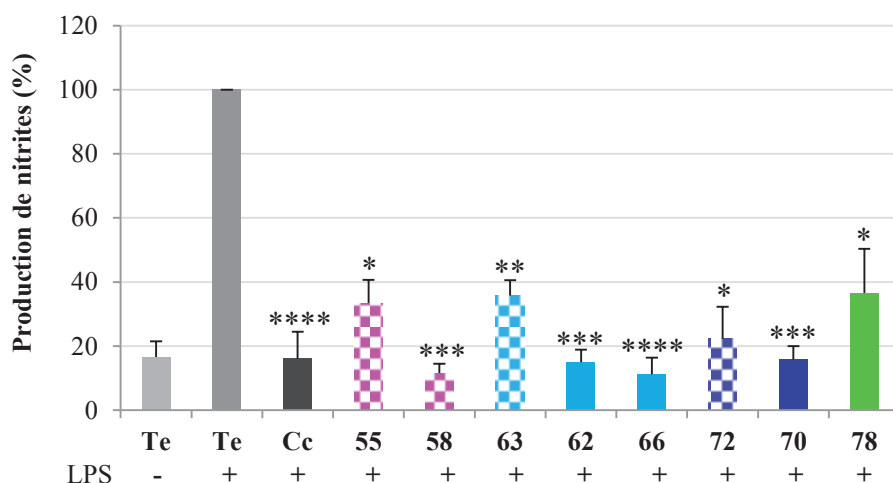


Figure 65 : Mesure de la quantité d'ions nitrites dans les milieux cellulaires.
 (Cc = curcumine ; Te = témoin ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$)
 55 = Tédarène A

Sur les huit diarylheptanoïdes testés, quatre d'entre-eux (**58**, **62**, **66** et **70**) présentent une inhibition de la production d'ions nitrites, par les cellules, similaires voire aussi forte que celle de la

curcumine (85-90% d'inhibition par rapport au témoin traité avec le LPS). Parmi ces quatre inhibiteurs, trois d'entre eux (**62**, **66** et **70**) sont des diarylheptanoïdes acycliques. Seuls les composés **58** et **70** présentent un caractère antioxydant marqué (environ 40%) ; les molécules **62** et **66** sont environ deux fois moins antioxydantes. Cela laisse supposer que leur propriété inhibitrice de la production d'ions nitrites n'est pas le résultat direct de leur capacité antioxydante. Pour rappel, les ions nitrites sont formés par l'action des ERO ($O_2^{\cdot-}$) sur le NO produit par les macrophages lors de leur stimulation par le LPS.

Le tédarène A, les macrocycles **63** et **72**, et le diarylheptanoïde **78** donnent de moins bons résultats. Ils inhibent tout de même la production d'ions nitrites d'environ 65% (en comparaison avec le témoin traité au LPS).

Par comparaison des résultats concernant les trois macrocycles évalués (**58**, **63** et **72**), on constate que le remplacement du système diénique du tédarène A par un motif alcool allylique ou amide induit une augmentation significative de la capacité inhibitrice des agents.

Concernant les diarylheptanoïdes possédant un lien amide (**62**, **63**, **66** et **70**), la présence d'un macrocycle entraîne une nette baisse du caractère inhibiteur de la production d'ions nitrites. Par contre, la présence d'un ou deux groupes phénoliques (**62** *versus* **66**), tout comme l'ajout d'une fonction amine primaire exocyclique (**70**), n'influence pas l'activité recherchée.

L'ajout d'un cycle à cinq chaînons (**78**) entraîne une perte significative d'activité (par comparaison avec **62**, **66** et **70**). La flexibilité de la chaîne à sept atomes semble donc être importante pour cette capacité à inhiber la production d'ions nitrites.

IV.2. Inhibition de IL-6 et IL-1 β

La stimulation des macrophages par le LPS provoque la réponse inflammatoire en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le tumor necrosis factor α (TNF- α), l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 1 β (IL-1 β).

IV.2.a. Technique utilisée

Les cellules macrophagiques RAW 264.7 ont été incubées avec les différents agents à une concentration de 30 μ M pendant 30 minutes. Le LPS (20 ng/mL) a ensuite été ajouté au milieu

de culture. Les cellules ont alors été incubées pendant 4 heures à 37°C. Le milieu de culture a été éliminé et l'ARN des cellules a été extrait. Cet ARN a ensuite été transcrit en ADN complémentaire et les séquences correspondantes aux gènes que nous avons souhaités étudier (IL-1 β et IL-6) ont été amplifiées puis mesurées.

IV.2.b. Résultats pour IL-1 β

IL-1 β appartient à la famille des cytokines interleukine 1. Cette cytokine est produite par des macrophages activés sous la forme d'une pro-protéine qui est clivée par la caspase 1 (CASP1 / ICE) pour devenir active. IL-1 β est un marqueur clé de l'inflammation.

Les résultats des tests d'inhibition de IL-1 β par les différents agents obtenus sont présentés ci-dessous (Figure 66).

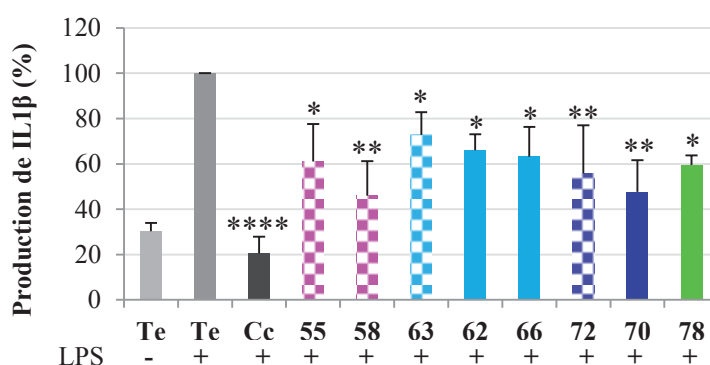


Figure 66 : Mesure de la production de IL-1 β par les cellules RAW 264.7 après 4h de contact avec le LPS et les diarylheptanoïdes.

(Te = témoin ; Cc = curcumine ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$)

55 = Tédarène A

L'ensemble des agents évalués inhibent la production de IL-1 β de 30% à 50% par rapport au témoin traité avec du LPS même s'ils sont moins efficaces que la curcumine (80% d'inhibition). Le tédarène A, le macrocycle **72** et les diarylheptanoïdes acycliques **66** et **78** présentent un effet inhibiteur d'environ 40%. Le macrocycle **58** et le diarylheptanoïde linéaire **70** sont plus efficaces que le tédarène A avec une inhibition respective de 55 et 53% par rapport au témoin traité avec du LPS.

Comme précédemment, la présence d'un alcool allylique sur la chaîne à sept atomes du macrocycle (**58**) à la place d'un système diénique (tédarène A), joue favorablement sur l'effet recherché. On remarque une augmentation très nette de l'inhibition de la production de IL-1 β et donc du caractère anti-inflammatoire.

En série « amide » (**62**, **63** et **66**), aucunes des variations structurales proposées n'influent sur la propriété évaluée. Par contre, la présence d'une fonction amine primaire exocyclique sur la chaîne à sept atomes (**70** comparé à **62** et **66**) induit une forte inhibition de la production de IL-1 β .

Enfin, concernant les deux analogues dérivés de la tyrosine **72** et **70**, la cyclisation provoque une baisse de 8% de l'inhibition de la production IL-1 β .

IV.2.c. Résultats pour IL-6

L'interleukine 6 (IL-6) est une interleukine qui agit à la fois comme une cytokine pro-inflammatoire et une myokine anti-inflammatoire. L'interleukine 6 est sécrétée par les macrophages pour stimuler la réponse immunitaire, pendant une infection ou après un traumatisme, en particulier dans le cas des brûlures ou d'autres lésions tissulaires entraînant une inflammation. Les cellules musculaires lisses produisent également l'IL-6 comme une cytokine pro-inflammatoire. Les résultats sur l'inhibition de la production d'IL-6 par les différents agents sont présentés ci-dessous (Figure 67).

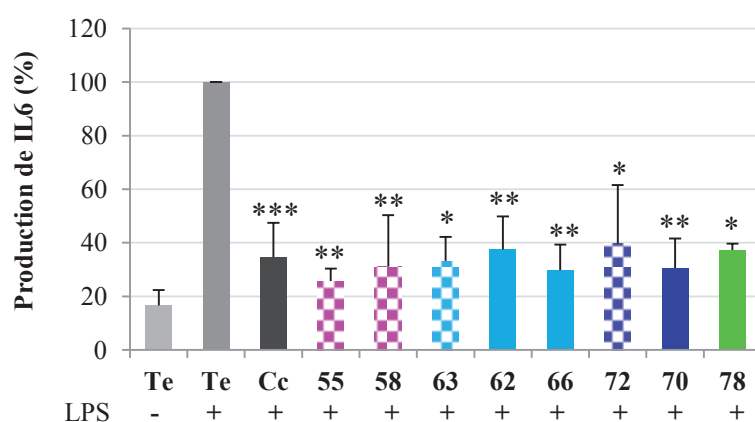


Figure 67 : Mesure de la production de IL-6 par les cellules RAW264.7 après 4h de contact avec le LPS et les diarylheptanoïdes.

(Te = témoin ; Cc = curcumine ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)
55 = tédarène A

Les huit diarylheptanoïdes testés inhibent la production d'IL-6 entre 60 et 75% par rapport au témoin traité avec du LPS. Le tédarène A, les diarylheptanoïdes **66** et **70** ont une activité inhibitrice meilleure que celle de la curcumine (65% par rapport au témoin traité avec du LPS).

Contrairement à ce qui a été observé lors des tests d'inhibition de la production des ions nitrites et de l'interleukine 1 β , la présence d'un alcool allylique (**58**), en remplacement du système diénique présent dans le tédarène A, influence peu l'activité inhibitrice des agents vis-à-vis d'IL-6.

Les différences étant peu marquées d'un agent testé à l'autre, il est difficile de retirer des informations de structure-activité dans le cadre de ce test. On notera malgré tout que la présence du macrocycle entraîne une diminution de l'activité sur IL-6 d'environ 10% lorsqu'on compare le macrocycle **72** et son analogue linéaire **70**.

V. Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons dans un premier temps, testé vingt-cinq diarylheptanoïdes pour rechercher leur capacité à inhiber la production de ERO intracellulaires et donc leur activité antioxydante. Tous, excepté l'hydantoïne acyclique monophénolique **77**, ont présenté un caractère antioxydant plus ou moins marqué. Parmi eux, onze ont révélé une activité antioxydante significative. Parallèlement, la cytotoxicité des différentes molécules synthétisées au cours de ce travail a été évaluée. Ainsi, en croisant les résultats de toxicité et l'effet antioxydant, nous avons sélectionné huit antioxydants parmi les onze retenus initialement pour rechercher leurs capacités anti-inflammatoires à travers trois tests : l'inhibition de la production des ions nitrites (comme accès indirect à l'inhibition de la production du radical NO), l'inhibition de la production des interleukines IL1- β et IL-6. Le NO, les IL-1 β et IL-6 sont des marqueurs reconnus de l'inflammation utilisés classiquement pour la découverte de nouveaux anti-inflammatoires. De façon générale, toutes les molécules présentent un caractère anti-inflammatoire plus ou moins marqué vis-à-vis des ions nitrites, de IL-1 β et IL-6. Les tests concernant la production des ions nitrites et d'IL-1 β se sont révélés discriminants contrairement au test sur IL-6 qui n'a pas montré de différences significatives.

Cette étude a permis d'identifier le diarylheptanoïde acyclique dérivé de la tyrosine **70** et l'alcool allylique macrocyclique **58** comme les meilleurs agents antioxydants et anti-inflammatoires. Ces deux molécules possèdent des propriétés anti-inflammatoires supérieures à celle du tédarène A.

Conclusion générale

L'athérosclérose est une pathologie multi-factorielle de la paroi des artères. Elle consiste en la formation d'une plaque d'athérome entraînant par la suite divers événements cliniques majeurs tels que les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde. Deux facteurs importants en sont à l'origine : le stress oxydant et un processus inflammatoire. Nous souhaitons donc concevoir des molécules ayant une activité duale visant ces deux acteurs clés.

Au cours de ces travaux de thèse nous nous sommes intéressés aux diaryléthers heptanoïdes macrocycliques, ces composés étant peu exploités et présentant des propriétés biologiques intéressantes. Dans un premier temps nous nous sommes penchés sur le tédarène A, macrocycle diaryléther heptanoïde naturel, jamais synthétisé auparavant, présentant une propriété anti-inflammatoire et une potentielle activité antioxydante. Nous avons entrepris sa synthèse totale et le tédarène A a été obtenu avec succès et avec un rendement global de 15,3%. Ensuite, nous avons exploré un peu plus cette famille de molécules en synthétisant quatre analogues macrocycliques. Les modulations apportées sur ces analogues concernaient la chaîne heptanoïde : nous y avons introduit un lien amide, un α -amino-amide, une imidazolidine-2,4-dione et un 1,2,3-triazole.

Les macrocycles synthétisés, ainsi que leurs précurseurs linéaires, ont ensuite été testés en biologie pour évaluer leurs propriétés antioxydantes à travers leur capacité à inhiber la production d'espèces réactives oxygénées intracellulaires. Le but étant d'obtenir des molécules ayant une double propriété (antioxydante et anti-inflammatoire), nous avons conduit les tests d'inhibition de l'inflammation pour les molécules démontrant une propriété antioxydante. Pour démontrer les activités anti-inflammatoires de nos composés, nous avons étudié la capacité des diarylheptanoïdes à inhiber la production d'oxyde nitrique et des interleukines IL-1 β et IL-6, acteurs de l'inflammation. Tous les diarylheptanoïdes, excepté un, ont montré une activité antioxydante. Parmi eux, huit ont été retenus pour évaluer leurs propriétés anti-inflammatoires. Ces derniers ont été sélectionnés en recoupant les meilleurs antioxydants et ceux ne présentant pas de toxicité pour la lignée cellulaire utilisée. Ces huit agents ont démontré une capacité à inhiber la production d'ions nitrites et des interleukines 1 β et 6. Suite à ces tests, deux diarylheptanoïdes sont apparus comme étant les meilleurs vis-à-vis de l'oxydation et de l'inflammation : le diarylheptanoïde linéaire monophénolique possédant un motif tyrosine **70** et le macrocycle monophénolique possédant un alcool allylique sur sa chaîne heptanoïde **58**.

Il faudrait maintenant pousser les évaluations biologiques pour ces deux agents afin de déterminer sur quelle voie de signalisation ils agissent et à terme pouvoir préciser leur cible enzymatique. Ainsi, une fois cette cible identifiée, nous pourrions étudier précisément leur mode

Conclusion générale

d'action et concevoir de nouvelles molécules plus efficaces et moins toxiques pour peut-être découvrir la molécule antiathérogène qui pourra être testée *in vivo* chez la souris Apo E -/- (mutée génétiquement pour développer des plaques d'athéromes).

Partie expérimentale

I. Protocoles expérimentaux et caractérisation des molécules

Les analyses RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisées sur un Bruker Avance300 ou un Bruker Avance500. Lorsque la température n'est pas précisée, les spectres ont été réalisés à température ambiante. La multiplicité des signaux est donnée sous forme d'abréviation : s = singulet ; sl = singulet large ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; q^t = quintuplet ; m = multiplet ; dd = doublet dédoublé ; dt = doublet détriplé ; td = triplet dédoublé ; ddd = doublet de doublet dédoublé ; ddt = doublet de doublet détriplé ; dtd = doublet de triplet dédoublé ; dddd = doublet de doublet de doublet dédoublé.

Les analyses par spectrométrie de masse haute résolution ont été réalisées sur un Waters GCT Premier Mass Spectrometer.

Les points de fusion ont été mesurés avec un Metler Toledo MP50. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Jasco P-2000 possédant une lampe à sodium ($\lambda = 589 \text{ nm}$). Les spectres infrarouges ont été réalisés à l'aide d'un Nexus ThermoNicolet.

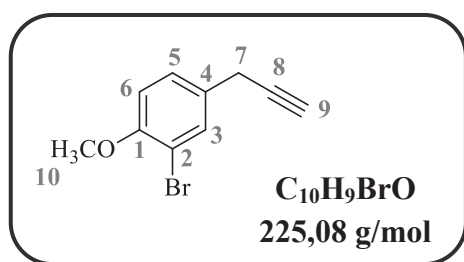
Les chromatographies flash automatisées ont été réalisées à l'aide d'un appareillage Interchim Puriflash 430. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄ Macherey-Nagel.

L'appareillage utilisé pour les HPLC préparatives est un Systemcontroller Waters 4000 et Waters 486 pour le détecteur UV. Pour les HPLC analytiques, nous avons utilisé un Waters 2695-Separations Module et Waters 996-Photodiode Array Detector.

Les réactions sous irradiations micro-ondes ont été réalisées à l'aide d'un CEM Discover 908010.

Les ClogP ont été calculés avec Chemdraw Ultra 12.0

2-Bromo-1-méthoxy-4-(prop-2-ynyl)benzène (34) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, le mélange 73/27 de **37a/37b** (1,3 g; 1 éq) est dissous dans 40 mL de THF anhydre. AcOH (1,2 mL; 20,4 mmol; 5 éq) puis une solution de TBAF (1 M dans du THF; 16,3 mL; 16,3 mmol; 4 éq) sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant six jours. Deux ajouts supplémentaires d'AcOH (0,7 mL; 12,2 mmol; 2 éq) et de TBAF (1 M dans du THF; 8,15 mL; 8,15 mmol; 3 éq) sont réalisés à 48h et 96h. La réaction est ensuite hydrolysée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (trois fois), de l'eau (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/Ether de pétrole 5/95) pour obtenir 772 mg de produit pur.

Aspect : huile jaune

Rdt : 87%

Rf : 0,4 (AcOEt/EP 1/9)

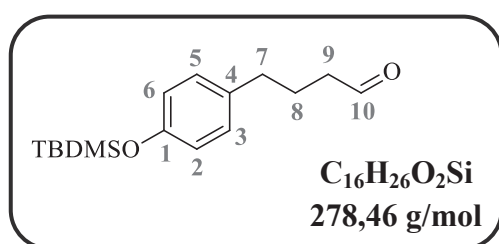
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : δ 7,54 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,24 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 6,84 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 3,87 (s; 3H; H₁₀); 3,53 (d; 2H; *J*₇₋₉ = 2,7 Hz; H₇); 2,20 (t; 1H; *J*₉₋₇ = 2,7 Hz; H₉)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : δ 154,8 (C₁); 132,8 (C₃); 129,7 (C₄); 127,9 (C₅); 112,0 (C₆); 111,8 (C₂); 81,7 (C₈); 70,9 (C₉); 56,4 (C₁₀); 23,7 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ : 224,9915 trouvée : 224,9912

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 3271 (C-H alcyne)

4-(4-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)phényl)butanal (35) :



A température ambiante et sous agitation magnétique, l'alcool **41** (1,27 g; 4,53 mmol; 1 éq) est dissous dans 30 mL d'AcOEt. IBX¹⁸⁹ (2,54 g; 9,01 mmol; 2 éq) est ajouté. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3h puis ramené à température ambiante et filtré sur un tampon de Celite[®]. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt/EP 1/9) pour obtenir 787 mg de produit pur.

Aspect : huile incolore

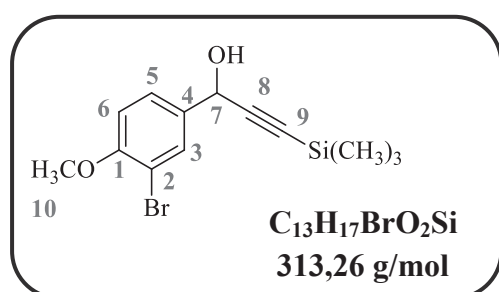
Rdt : 62%

Rf : 0,4 (AcOEt/EP 5/95)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 9,75 (t; 1H; $J_{10-9} = 1,7$ Hz; H_{10}); 7,01 (d; 2H; J_{5-6} et $3-2 = 8,4$ Hz; H_5 ; H_3); 6,76 (d; 2H; J_{6-5} et $2-3 = 8,4$ Hz; H_6 ; H_2); 2,59 (t; 2H; $J_{7-8} = 7,5$ Hz; H_7); 2,43 (td; 2H; $J_{9-8} = 7,5$ Hz; $J_{9-10} = 1,7$ Hz; H_9); 1,92 (q † ; 2H; J_{8-7} et $8-9 = 7,5$ Hz; H_8); 0,98 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,18 (s; 6H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

Les données physiques et spectrales sont en accord avec la littérature.¹⁹⁰

1-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)-3-(triméthylsilyl)prop-2-yn-1-ol (36) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, le triméthylsilylacétylène (0,85 mL; 6 mmol; 1,3 éq) est dissous dans 30 mL de THF anhydre. *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane; 3,8 mL; 6 mmol; 1,3 éq) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité, à -78°C , pendant 45 min. Une solution de 3-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde (1 g;

4,7 mmol; 1 éq) dans du THF anhydre (10 mL) est alors ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel. Ce dernier est agité 1h30 à -78°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (trois fois), de l'eau (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/Ether de pétrole 1/9) pour obtenir 1,39 g de produit pur.

Aspect : huile jaune pâle

Rdt : 95%

Rf : 0,4 (AcOEt/EP 2/8)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,73 (d; 1H; $J_{3-5} = 1,8$ Hz; H_3); 7,44 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 1,8$ Hz; H_5); 6,89 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,4$ Hz; H_6); 5,38 (d; 1H; $J_{7-(\text{OH})} = 6$ Hz; H_7); 3,90 (s; 3H; H_{10}); 2,23 (d; 1H; $J_{(\text{OH})-7} = 6$ Hz; $-\text{OH}$); 0,21 (s; 9H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm): 156,0 (C_1); 134,1 (C_4); 132,0 (C_3); 127,1 (C_5); 111,8 (C_6); 111,7 (C_2); 104,7 (C_9); 92,0 (C_8); 63,9 (C_7); 56,4 (C_{10}); -0,1 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

SMHR (DCI/CH_4) : $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 295,0150 (masse calculée : 295,0154)

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3370 ($-\text{OH}$), 2170 ($\text{C}\equiv\text{C}$)

(3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)prop-1-ynyl)triméthylsilane (37a) et (3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)prop-1-ynyl)éthylsilane (37b):

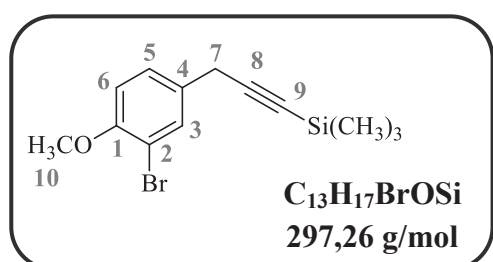
A température ambiante et sous agitation magnétique, l'alcool propargylique **36** (1,2 g; 3,85 mmol; 1 éq) est dissous dans 12 mL de 1,2-dichloroéthane. $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (0,1 g; 0,04 mmol; 1% mol) puis le triéthylsilane (0,92 mL; 5,77 mmol; 1,5 éq) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 5h puis ramené à température ambiante et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (trois fois), de l'eau (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/Ether de pétrole 3/97) pour obtenir 950 mg d'un mélange inséparable d'alcynes **37a** et **37b** (73/27 rapport calculé par RMN ^1H).

Aspect : huile incolore

Rdt : 91%

Rf : 0,7 (AcOEt/EP 2/8)

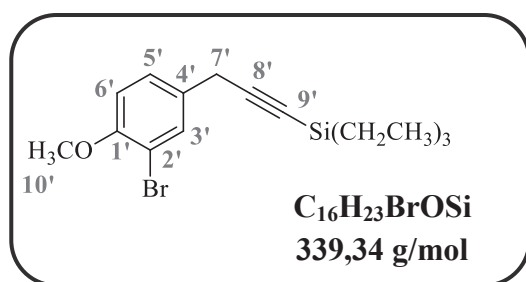
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2170 ($\text{C}\equiv\text{C}$)



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,51 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,2$ Hz; H_3); 7,24 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 2,2$ Hz; H_5); 6,85 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,4$ Hz; H_6); 3,88 (s; 3H; H_{10}); 3,57 (s; 2H; H_7); 0,19 (s; 9H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) : δ 154,7 (C_1); 132,8 (C_3); 130,0 (C_4); 127,9 (C_5); 112,0 (C_6); 111,7 (C_2); 104,0

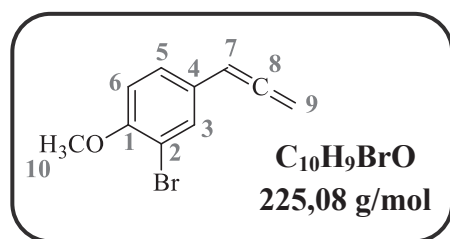
(C_9); 87,4 (C_8); 56,4 (C_{10}); 25,1 (C_7); 0,2 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : δ 7,55 (d; 1H; $J_{3-5'} = 2,2$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 7,24 (dd; 1H; $J_{5'-6'} = 8,4$ Hz; $J_{5'-3'} = 2,2$ Hz; $\text{H}_{5'}$); 6,85 (d; 1H; $J_{6'-5'} = 8,4$ Hz; $\text{H}_{6'}$); 3,88 (s; 3H; $\text{H}_{10'}$); 3,60 (s; 2H; $\text{H}_{7'}$); 1,01 (t; 9H; $J_{(-\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3)-(-\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3)} = 7,8$ Hz; $-\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$); 0,62 (q; 6H; $J_{(-\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3)-(-\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3)} = 7,8$ Hz; $-\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) : δ 154,7 ($\text{C}_{1'}$); 132,8 ($\text{C}_{3'}$); 130,2 ($\text{C}_{4'}$); 127,8 ($\text{C}_{5'}$); 111,9 ($\text{C}_{6'}$); 111,6 ($\text{C}_{2'}$); 104,9 ($\text{C}_{9'}$); 84,8 ($\text{C}_{8'}$); 56,4 ($\text{C}_{10'}$); 25,1 ($\text{C}_{7'}$); 7,6 ($-\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$); 4,6 ($-\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$)

2-Bromo-1-méthoxy-4-(propa-1,2-diényl)benzène (38) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, le mélange 73/27 de **37a/37b** (0,232 g; 1 éq) est dissous dans 10 mL de THF anhydre. Une solution de TBAF (1M dans du THF; 1,6 mL; 1,6 mmol; 2éq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel, devenu rouge-noir instantanément, est ramené à température ambiante puis agité pendant 1h. Il est ensuite hydrolysé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (tois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 190 mg de produit propre.

Aspect : huile jaune

Rdt : 97%

Rf : 0,3 (AcOEt/EP 5/95)

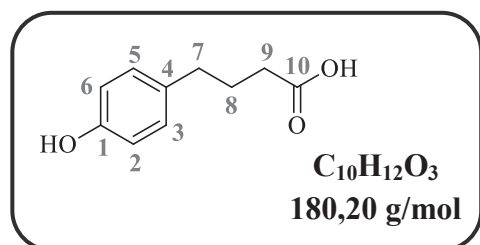
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): δ 7,49 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,17 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 6,83 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,06 (t; 1H; *J*₇₋₉ = 6,6 Hz; H₇); 5,16 (d; 2H; *J*₉₋₇ = 6,6 Hz; H₉) 3,88 (s; 3H; H₁₀)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : δ 209,5 (C₈); 154,9 (C₁); 131,4 (C₃); 127,9 (C₄); 126,8 (C₅); 112,2 (C₂); 112,1 (C₆); 92,6 (C₇); 79,4 (C₉); 56,4 (C₁₀)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ : 223,9837 trouvée : 223,9846

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 1941 (C=C=C)

Acide 4-(4-hydroxyphényl)butanoïque (39) :



A température ambiante et sous agitation magnétique, l'acide 4-(4-méthoxyphényl)butanoïque (200 mg; 1 mmol; 1 éq) est dissous dans 1 mL d'acide acétique. Une solution d'acide bromhydrique concentrée (1mL) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à 150°C pendant une nuit puis ramené à température ambiante et repris dans AcOEt. La phase aqueuse est ramenée à pH 6 par addition d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 178 mg de produit propre.

Aspect : solide beige

Rdt : 96%

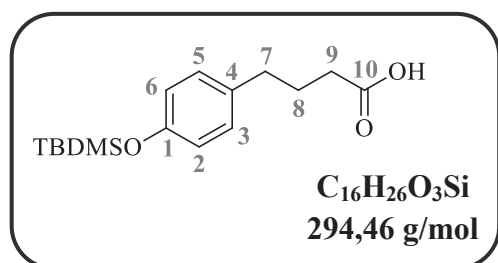
Rf : 0,25 (AcOEt/EP 4/6)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : δ 7,00 (d; 2H; $J_{5-6 \text{ et } 3-2} = 8,7$ Hz; H₅; H₃); 6,69 (d; 2H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{6-5 \text{ et } 2-3} = 8,7$ Hz; H₆; H₂); 2,55 (t; 2H; $J_{7-8} = 7,5$ Hz; H₇); 2,27 (t; 2H; $J_{9-8} = 7,5$ Hz; H₉); 1,85 (q[†]; 2H; $J_{8-7 \text{ et } 8-9} = 7,5$ Hz; H₈)

SMHR (ESI) : calculée pour [M-H]⁻ : 179,0708 trouvée : 179,0712

Les données physiques et spectrales sont en accord avec la littérature.¹⁹¹

Acide 4-(4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)phényl)butanoïque (40) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, l'acide **39** (100 mg; 0,56 mmol; 1 éq) est dissous dans 5 mL de DMF anhydre. L'imidazole (227 mg; 3,33 mmol; 6 éq) puis le TBDMSCl (251 mg; 1,66 mmol; 3 éq) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1h à 0°C, puis ramené à

température ambiante et hydrolysé avec une solution aqueuse de KHSO₄ à 1M. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de KHSO₄ à 1M (trois fois), avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite.

Ce brut réactionnel est repris dans un mélange d'eau (1,5 mL), de méthanol (1,5 mL) et de THF (1,5 mL). K₂CO₃ (115 mg; 0,83 mmol; 1,5 éq) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ (trois fois). Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec AcOEt (trois fois). La phase aqueuse est acidifiée par ajout d'HCl concentré puis extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 128 mg de produit pur.

Aspect : huile jaune

Rdt : 78%

Rf : 0,3 (AcOEt/EP 2/8)

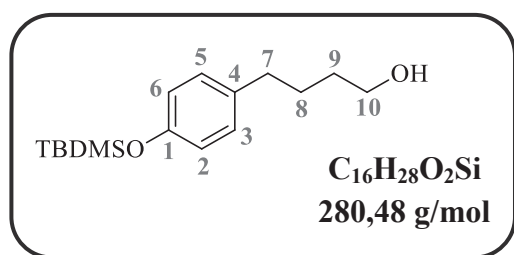
Partie expérimentale

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : δ 7,05 (d; 2H; $J_{5-6 \text{ et } 3-2} = 8,7$ Hz; H_5 ; H_3); 6,75 (d; 2H; $J_{6-5 \text{ et } 2-3} = 8,7$ Hz; H_6 ; H_2); 2,58 (t; 2H; $J_{7-8} = 7,5$ Hz; H_7); 2,28 (t; 2H; $J_{9-8} = 7,5$ Hz; H_9); 1,87 (q^t; 2H; $J_{8-7 \text{ et } 8-9} = 7,5$ Hz; H_8); 0,99 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,18 (s; 6H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

SMHR (ESI) : calculée pour $[\text{M}-\text{H}]^-$: 293,1573 trouvée : 293,1572

Les données physiques et spectrales sont en accord avec la littérature.¹⁹²

4-(4-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)phényl)butan-1-ol (41):



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, LiAlH_4 (33 mg; 0,87 mmol; 2 éq) est dissous dans 5 mL de THF anhydre. Une solution d'acide **40** (128 mg; 0,44 mmol; 1 éq) dans 5 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ramené

à température ambiante, agité pendant 1h et hydrolysé avec une solution aqueuse d'HCl 3M. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite pour donner 119 mg de produit propre.

Aspect : huile jaune pâle

Rdt : 98%

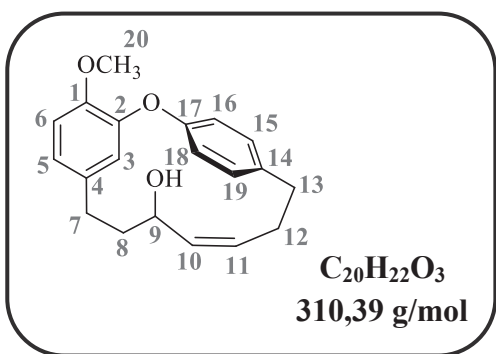
Rf : 0,3 (AcOEt/EP 2/8)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,02 (d; 2H; $J_{5-6 \text{ et } 3-2} = 8,4$ Hz; H_5 ; H_3); 6,74 (d; 2H; $J_{6-5 \text{ et } 2-3} = 8,4$ Hz; H_6 ; H_2); 3,65 (t; 2H; $J_{10-9} = 6,2$ Hz; H_{10}); 2,57 (t; 2H; $J_{7-8} = 7,2$ Hz; H_7); 1,69-1,57 (m; 4H; H_8 ; H_9); 1,33 (sl; 1H; $-\text{OH}$); 0,98 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,18 (s; 6H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

SM (DCI/ NH_4) : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 298,2$

Les données physiques et spectrales sont en accord avec la littérature.¹⁹²

(Z)-1⁶-Méthoxy-2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphan-6-èn-8-ol (42) :



Par chauffage thermique : Sous atmosphère inerte et sous agitation magnétique, l'alcool allylique **43** (406 mg; 1,04 mmol; 1 équ) est dissous dans 53 mL de pyridine fraîchement distillée. K₂CO₃ (287 mg; 2,08 mmol; 2 équ) est ajoutée. Le milieu réactionnel est chauffé jusqu'à 90°C puis CuO (207 mg; 2,6 mmol; 2,5 équ) est ajouté. Le milieu est porté à reflux pendant 48h puis ramené à température ambiante et

concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est repris avec AcOEt et hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHSO₃ à 10%. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de NaHSO₃ à 10% (trois fois), de l'eau (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/Pentane 3/7) pour obtenir 226 mg de produit pur (rendement : 70%).

Par chauffage micro-ondes : Dans un réacteur à micro-ondes, l'alcool allylique **43** (31 mg; 0,08 mmol; 1 équ), K₂CO₃ (22 mg; 0,16 mmol; 2 équ) et CuO (16 mg; 0,2 mmol; 2,5 équ) sont dissous dans 4 mL de pyridine fraîchement distillée. Le milieu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 5h sous irradiation micro-ondes. Il est ensuite traité comme précédemment pour obtenir, après purification sur colonne de silice, 20 mg de produit pur (rendement : 81%).

Aspect : solide pâteux jaune pâle

Rf : 0,2 (AcOEt/EP 3/7)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,31 (dd; 1H; *J*_{15/19-16/18} = 8,1 Hz; *J*_{15/19-19/15} = 2,1 Hz; H₁₅ ou H₁₉); 7,07-6,98 (m; 3H; H₁₆; H₁₈; H₁₅ ou H₁₉); 6,77 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,62 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,1 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 5,53 (ddd; 1H; *J*₁₁₋₁₀ = 11,1 Hz; *J*_{11-12a} = 10,8 Hz; *J*_{11-12b} = 4,8 Hz; H₁₁); 5,43 (dd; 1H; *J*₁₀₋₁₁ = 10,8 Hz; *J*₁₀₋₉ = 7,1 Hz; H₁₀); 5,38 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 3,94 (s; 3H; H₂₀); 3,59 (ddd; 1H; *J*_{9-8a} = 9,9 Hz; *J*₉₋₁₀ = 7,2 Hz; *J*_{9-8b} = 2,7 Hz; H₉); 3,04 (ddd; 1H; *J*_{13a-13b} = 12,9 Hz; *J*_{13-12a} = 5,7 Hz; *J*_{13-12b} = 2,1 Hz; H_{13a}); 2,67 (dd; 1H; *J*_{7a-7b} = 16,2 Hz; *J*_{7a-8} = 9,3 Hz; H_{7a}); 2,71-2,50 (m; 4H; H_{12a}; H_{12b}; H_{7b}; H_{13b}); 1,74 (dddd; 1H; *J*_{8a-8b} = 14,7 Hz; *J*_{8a-7a} = 8,7 Hz; *J*_{8a-9} = 10,2 Hz; *J*_{8a-7b} = 1,8 Hz; H_{8a}); 1,49-1,25 (m; 1H; H_{8b})

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 151,8 (C₁₇); 151,7 (C₂); 146,3 (C₁); 139,8 (C₁₄); 135,3 (C₄); 134,0 (C₁₀); 133,4 (C₁₁); 130,8 (C₁₅ ou C₁₉); 130,7 (C₁₅ ou C₁₉); 124,6 (C₁₆ ou C₁₈); 123,2 (C₁₆ ou C₁₈); 121,2 (C₅); 115,7 (C₃); 111,7 (C₆); 66,5 (C₉); 56,3 (C₂₀); 38,7 (C₈); 34,8 (C₁₃); 32,9 (C₁₂); 27,7 (C₇)

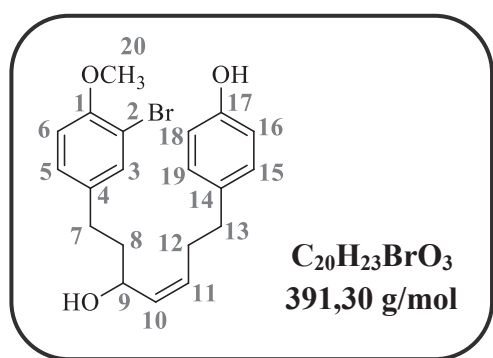
Partie expérimentale

MSHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ = 310,1569 trouvée = 310,1561

IR (pur) ν (cm⁻¹): 3400 (-OH), 1590 (C=C)

ClogP : 5,16 (Chemdraw)

Z)-1-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-7-(4-hydroxyphényl)hept-4-èn-3-ol (43) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, l'alcool allylique **51** (698 mg; 1,38 mmol; 1 éq) est dissous dans 15 mL de THF anhydre. Une solution de TBAF à 1M dans le THF (2,8 mL; 2,76 mmol; 2 éq) est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel. Ce dernier est agité 30 min à 0°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (trois

fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (trois fois), de l'eau (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (1% de MeOH dans CH₂Cl₂) pour obtenir 508 mg de produit pur.

Aspect : pâte incolore

Rdt : 94%

Rf : 0,22 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,33 (d; 1H; J_{3-5} = 2,1 Hz; H₃); 7,04 (dd; 1H; J_{5-6} = 8,4 Hz; J_{5-3} = 2,4 Hz; H₅); 7,00 (d; 2H; J_{19-18} et $15-16$ = 8,7 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,80 (d; 1H; J_{6-5} = 8,4 Hz; H₆); 6,75 (d; 2H; J_{18-19} et $16-15$ = 8,7 Hz; H₁₈; H₁₆); 5,53 (dt; 1H; J_{11-10} = 10,8 Hz; J_{11-12} = 7,7 Hz; H₁₁); 5,40 (dd; 1H; J_{10-11} = 11,1 Hz; J_{10-9} = 9 Hz; H₁₀); 4,21-4,14 (m; 1H; H₉); 3,87 (s; 3H; H₂₀); 2,71-2,47 (m; 4H; H₁₃; H₇); 2,36-2,28 (m; 2H; H₁₂); 1,76 (ddt; 1H; J_{8a-8b} = 13,4 Hz; J_{8a-9} = 8,6 Hz; J_{8a-7} = 6,9 Hz; H_{8a}); 1,59-1,48 (m; 1H; H_{8b})

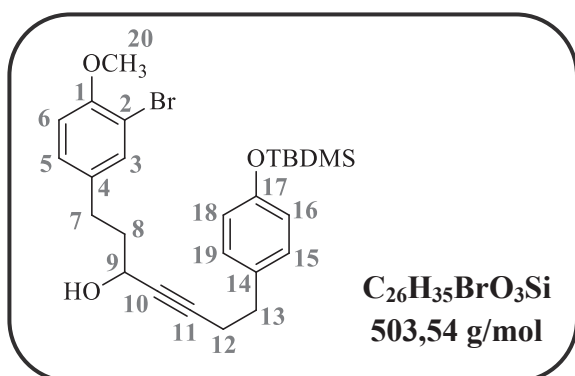
RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 154,5 (C₁); 154,1 (C₁₇); 135,6 (C₄); 133,3 (C₃); 133,2 (C₁₄); 133,0 (C₁₀); 131,8 (C₁₁); 130,0 (C₁₉ et C₁₅); 128,4 (C₅); 115,3 (C₁₈ et C₁₆); 112,1 (C₆); 111,5 (C₂); 66,8 (C₉); 56,4 (C₂₀); 38,2 (C₈); 34,6 (C₁₃); 30,4 (C₇); 30,1 (C₁₂)

MSHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ = 390,0831 trouvée = 390,0838

IR (pur) ν (cm⁻¹): 3315 (-OH), 1610 (C=C)

ClogP : 4,77 (Chemdraw)

1-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)-7-(4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)phényl)hept-4-yn-3-ol (44) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, l'alcyne **46** (385 mg; 1,48 mmol; 1 éq) est dissous dans 15 mL de THF anhydre. Une solution de *n*-BuLi à 1,6 M dans l'hexane (1,1 mL; 1,78 mmol; 1,2 éq) est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel. La solution résultante est agitée 45 min à -78°C puis l'aldéhyde **45** (359 mg; 1,48 mmol; 1 éq),

préalablement dissous dans 5 mL de THF anhydre, est ajouté. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 1h30. Il est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (trois fois), de l'eau (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/Ether de pétrole 1/9) pour obtenir 648 mg de produit pur.

Aspect : huile jaune pâle

Rdt : 87%

Rf : 0,4 (AcOEt/EP 3/7)

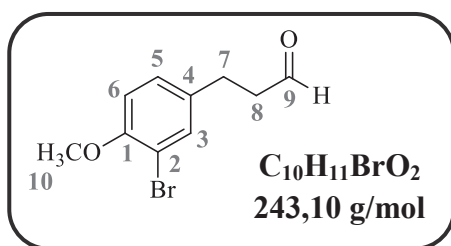
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,38 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,07 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 7,07 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,7 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,54 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,76 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,7 Hz; H₁₈; H₁₆); 4,31 (tt; 1H; *J*₉₋₈ = 6,3 Hz; *J*₉₋₁₂ = 1,9 Hz; H₉); 3,87 (s; 3H; H₂₀); 2,76 (t; 2H; *J*₁₃₋₁₂ = 7,5 Hz; H₁₃); 2,66 (t; 2H; *J*₇₋₈ = 7,8 Hz; H₇); 2,48 (td; 2H; *J*₁₂₋₁₃ = 7,5 Hz; *J*₁₂₋₉ = 1,8 Hz; H₁₂); 1,98-1,87 (m; 2H; H₈); 0,97 (s; 9H; -C(CH₃)₃); 0,17 (s; 6H; -Si(CH₃)₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 154,1 (C₁ ou C₁₇); 154,1 (C₁ ou C₁₇); 135,1 (C₄ et C₁₄); 133,2 (C₃); 129,3 (C₁₉ et C₁₅); 128,4 (C₅); 119,9 (C₁₈ et C₁₆); 111,9 (C₆); 111,5 (C₂); 85,5 (C₁₁); 81,6 (C₁₀); 61,8 (C₉); 56,3 (C₂₀); 39,5 (C₈); 34,2 (C₁₃); 30,1 (C₇); 25,7 (-C(CH₃)₃); 21,1 (C₁₂); 18,2 (-C(CH₃)₃); -4,4 (-Si(CH₃)₂)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M-H]⁺ = 501,1461 trouvée = 501,1442

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3390 (-OH)

3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)propanal (45) :



A température ambiante et sous agitation magnétique, l'alcool bromé **50** (2 g; 8,16 mmol; 1 éq) est dissous dans 75 mL d'AcOEt. IBX¹⁸⁹ (8 g; 28,6 mmol; 3,5 éq) est ajouté à cette solution. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3h. Il est ensuite ramené à température ambiante et filtré sur un

tampon de Célite®. Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite pour obtenir 1,92 g de produit propre.

Aspect : huile incolore

Rdt : 97%

Rf : 0,4 (AcOEt/EP 3/7)

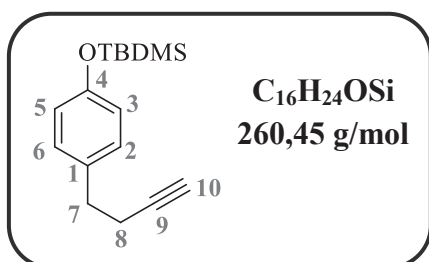
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9,80 (t; 1H; $J_{9-8} = 1,2$ Hz; H₉); 7,37 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H₃); 7,09 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 2,4$ Hz; H₅); 6,82 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,4$ Hz; H₆); 3,86 (s; 3H; H₁₀); 2,90-2,85 (m; 2H; H₇); 2,78-2,72 (m; 2H; H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 201,3 (C₉); 154,5 (C₁); 134,1 (C₄); 133,1 (C₃); 128,4 (C₅); 112,1 (C₆); 111,7 (C₂); 56,4 (C₁₀); 45,4 (C₈); 26,9 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour $[M+H]^+ = 243,0021$ trouvée = 243,0022

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 1720 (C=O aldéhyde)

1-(4-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)phényl)but-3-yne (46) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, l'alcool **48** (4,2 g; 15,2 mmol; 1 éq) est dissous dans 80 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Et₃SiH (7,3 mL; 45,5 mmol; 3 éq) puis BF₃.OEt₂ (5,6 mL; 45,5 mmol; 3 éq) sont ajoutés goutte à goutte.

Le milieu réactionnel est agité pendant 4h à 0°C puis neutralisé, à 0°C, avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'eau (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/Ether de pétrole 1/9) pour obtenir 3,02 g de produit pur.

Aspect : huile incolore

Rdt : 76%

Rf : 0,5 (AcOEt/EP 1/9)

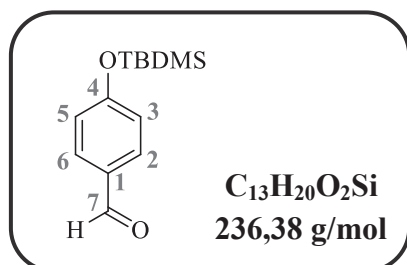
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,07 (d; 2H; $J_{6-5 \text{ et } 2-3} = 8,7 \text{ Hz}$; H_6 ; H_2); 6,76 (d; 2H; $J_{5-6 \text{ et } 3-2} = 8,7 \text{ Hz}$; H_5 ; H_3); 2,78 (t; 2H; $J_{7-8} = 7,5 \text{ Hz}$; H_7); 2,44 (td; 2H; $J_{8-7} = 7,6 \text{ Hz}$; $J_{8-10} = 2,7 \text{ Hz}$; H_8); 1,98 (t; 1H; $J_{10-8} = 2,7 \text{ Hz}$; H_{10}); 0,98 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,18 (s; 6H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) : 154,2 (C_4); 133,3 (C_1); 129,4 (C_6 ; C_2); 120,0 (C_5 ; C_3); 84,1 (C_9); 68,9 (C_{10}); 34,3 (C_7); 25,8 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20,9 (C_8); 18,3 ($(-\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); -4,3 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

SMHR (DCI/ CH_4) : calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,1675$ trouvée = 261,1679

Les données physico-chimiques et spectrales sont en accord avec la littérature.¹⁹³

4-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde (47) :



Sous atmosphère inerte, sous agitation magnétique et à 0°C , le 4-hydroxybenzaldéhyde (2 g; 16,4 mmol; 1 éq) est dissous dans 30 mL de DMF anhydre. L'imidazole (1,45 g; 21,3 mmol; 1,3 éq), la DMAP (1,6 g; 13,1 mmol; 0,8 éq) et le TBDMSCl (3,21 g; 21,3 mmol; 1,3 éq) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ramené à

température ambiante et agité pendant 1h30 puis neutralisé avec une solution aqueuse de NaHCO_3 à 5%. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de NaHCO_3 à 5% (trois fois), de l'eau (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt/Ether de pétrole 1/9) pour obtenir 3 g de produit pur.

Aspect : huile jaune pâle

Rdt : 77%

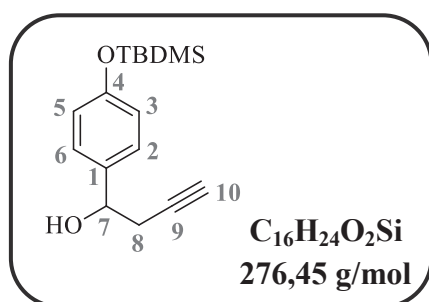
Rf : 0,3 (AcOEt/EP 5/95)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 9,89 (s; 1H; H_7); 7,79 (d; 2H; $J_{6-5 \text{ et } 2-3} = 8,7 \text{ Hz}$; H_6 ; H_2); 6,94 (d; 2H; $J_{5-6 \text{ et } 3-2} = 8,4 \text{ Hz}$; H_5 ; H_3); 0,99 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,25 (s; 6H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

SMHR (DCI/ CH_4) : calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237,1311$ trouvée : 237,1301

Les données physico-chimiques et spectrales sont en accord avec la littérature.¹³⁷

1-(4-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)phényl)but-3-yn-1-ol (48) :



Sous atmosphère inerte, à -30°C et sous agitation magnétique, le zinc activé (3,3 g; 50,8 mmol; 3 éq) est dissous dans 60 mL de THF anhydre. Le bromure de propargyle (7,5 mL; 50,8 mmol; 3 éq) est ajouté goutte à goutte très lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 10 min puis une solution de l'aldéhyde **47** (4 g; 16,9 mmol; 1 éq), dissous dans 20 mL de

THF anhydre, est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ramené progressivement à 0°C puis agité 1h à 0°C. Il est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées de l'eau (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée avec Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/Ether de pétrole 2/8) pour obtenir 4,33 g de produit pur.

Aspect : huile jaune pâle

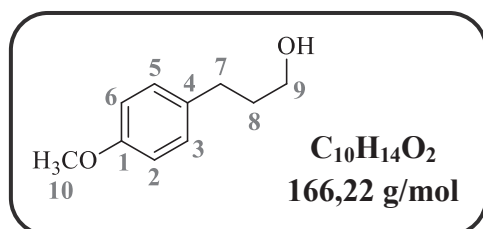
Rdt : 93%

Rf : 0,3 (AcOEt/EP 15/85)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,25 (d; 2H; *J*_{6-5 et 2-3} = 8,7 Hz; H₆; H₂); 6,82 (d; 2H; *J*_{5-6 et 3-2} = 8,4 Hz; H₅; H₃); 4,82 (td; 1H; *J*₇₋₈ = 6,3 Hz; *J*_{7-(OH)} = 2,7 Hz; H₇); 2,62 (dd; 2H; *J*₈₋₇ = 6,2 Hz; *J*₈₋₁₀ = 2,5 Hz; H₈); 2,29 (d; 1H; *J*_{-(OH)-7} = 3,3 Hz; -OH); 2,07 (t; 1H; *J*₁₀₋₈ = 2,5 Hz; H₁₀); 0,98 (s; 9H; -C(CH₃)₃); 0,19 (s; 6H; -Si(CH₃)₂)

Les données physico-chimiques et spectrales sont en accord avec la littérature.^{137,193}

3-(4-Méthoxyphényl)propanol (49) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, LiAlH₄ (1,2 g; 30,9 mmol; 2 éq) est dissous dans 45 mL de THF anhydre. Le 3-(4-méthoxyphényl)propanoate de méthyle (3 g; 15,4 mmol; 1 éq), préalablement dissous dans 15 mL THF anhydre, est ajouté goutte à goutte. Le milieu

réactionnel est agité pendant 5 min à 0°C puis 1h à température ambiante. Il est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse d'HCl 3M. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse d'HCl 3M (trois fois), de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est

Partie expérimentale

séchée avec Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 2,45 g de produit propre.

Aspect : huile jaune pâle

Rdt : 96%

Rf : 0,2 (AcOEt/EP 2/8)

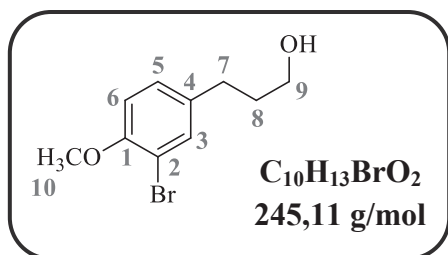
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,12 (d; 2H; $J_{5-6 \text{ et } 3-2} = 8,7$ Hz; H₅; H₃); 6,83 (d; 2H; $J_{6-5 \text{ et } 2-3} = 8,7$ Hz; H₆; H₂); 3,79 (s; 3H; H₁₀); 3,67 (t; 2H; $J_{9-8} = 6,3$ Hz; H₉); 2,66 (t; 2H; $J_{7-8} = 7,6$ Hz; H₇); 1,91-1,82 (m; 2H; H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 157,9 (C₁); 134,0 (C₄); 129,4 (C₅; C₃); 113,9 (C₆; C₂); 62,3 (C₉); 55,4 (C₁₀); 34,5 (C₈); 31,2 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 167,1072 trouvée = 167,1077

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3300 (-OH)

3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)propanol (50) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, l'alcool **49** (4,4 g; 26,5 mmol; 1 éq) est dissous dans 100 mL de CH₂Cl₂ anhydre. AlCl₃ (3,5 g; 26,5 mmol; 1 éq) puis Br₂ (1,35 mL; 26,5 mmol; 1 éq) sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min, à 0°C, puis hydrolysé avec

de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 6,45 g de produit propre.

Aspect : huile jaune pâle

Rdt : 99%

Rf : 0,2 (AcOEt/EP 4/6)

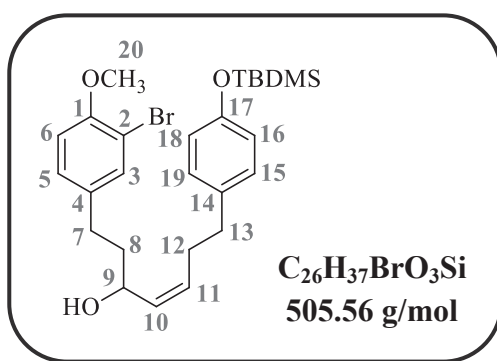
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,39 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H₃); 7,09 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H₅); 6,82 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,1$ Hz; H₆); 3,87 (s; 3H; H₁₀); 3,66 (t; 2H; $J_{9-8} = 6,3$ Hz; H₉); 2,64 (t; 2H; $J_{7-8} = 7,5$ Hz; H₇); 1,90-1,81 (m; 2H; H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 154,2 (C₁); 135,6 (C₄); 133,3 (C₃); 128,5 (C₅); 112,1 (C₆); 111,6 (C₂); 62,1 (C₉); 56,4 (C₁₀); 34,3 (C₈); 30,9 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 245,0177 trouvée = 245,0162

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3300 (-OH)

(Z)-1-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)-7-(4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)phényl)hept-4-èn-3-ol (51) :



Sous agitation magnétique, à température ambiante, l'alcool propargylique **44** (1,25 g; 2,47 mmol; 1 équ) est dissous dans 40 mL de méthanol. Le catalyseur de Lindlar (19 mg; 15%) est ajouté. Le milieu réactionnel est placé sous 6 bars d'hydrogène pendant 18h. Il est ensuite filtré sur Célite®. Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite pour obtenir 1,24 g de produit propre.

Aspect : huile jaune pâle

Rdt : 99%

Rf : 0,3 (AcOEt/EP 2/8)

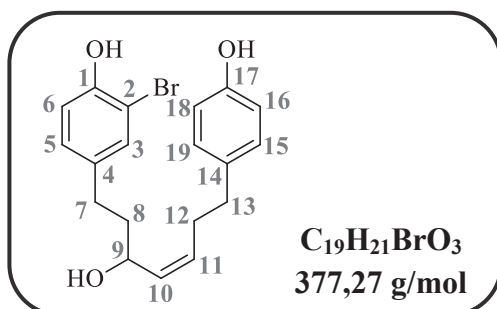
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,35 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H₃); 7,05 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,1$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H₅); 6,99 (d; 2H; J_{19-18} et $15-16 = 8,7$ Hz; H₁₉, H₁₅); 6,80 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,4$ Hz; H₆); 6,76 (d; 2H; J_{18-19} et $16-15 = 8,4$ Hz; H₁₈, H₁₆); 5,52 (dtd; 1H; $J_{11-10} = 10,8$ Hz; $J_{11-12} = 7,8$ Hz; $J_{11-9} = 0,9$ Hz; H₁₁); 5,39 (ddt; 1H; $J_{10-11} = 10,8$ Hz; $J_{10-9} = 8,4$ Hz; $J_{10-12} = 1,2$ Hz; H₁₀); 4,25-4,18 (m; 1H; H₉); 3,87 (s; 3H; H₂₀); 2,69-2,45 (m; 4H; H₁₃, H₇); 2,41-2,25 (m; 2H; H₁₂); 1,79 (ddt; 1H; $J_{8a-8b} = 13,5$ Hz; $J_{8a-9} = 8,4$ Hz; $J_{8a-7} = 6,9$ Hz; H_{8a}); 1,64-1,52 (m; 1H; H_{8b}); 0,97 (s; 9H; -C(CH₃)₃); 0,18 (s; 6H; -Si(CH₃)₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 154,0 (C₁ ou C₁₇); 153,8 (C₁ ou C₁₇); 135,6 (C₄); 134,1 (C₁₄); 133,16 (C₃ ou C₁₀); 133,15 (C₃ ou C₁₀); 131,1 (C₁₁); 129,5 (C₁₉ et C₁₅); 128,3 (C₅); 119,9 (C₁₈ et C₁₆); 111,9 (C₆); 111,4 (C₂); 66,5 (C₉); 56,2 (C₂₀); 38,6 (C₈); 34,9 (C₁₃); 30,4 (C₇); 29,8 (C₁₂); 25,8 (-C(CH₃)₃); 18,2 (-C(CH₃)₃); -4,4 (-Si(CH₃)₂)

MSHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ = 504,1695 trouvée = 504,1682

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3360 (-OH), 1610 (C=C aromatique et alcène)

(Z)-1-(3-Bromo-4-hydroxyphényl)-7-(4-hydroxyphényl)hept-4-èn-3-ol (52) :



Sous atmosphère inerte, à température ambiante et sous agitation magnétique, l'alcool allylique **43** (102 mg; 0,26 mmol; 1 équ) est dissous dans 5 mL de DMF anhydre. Le thioéthanolate de sodium (69 mg; 0,82 mmol; 3,1 équ) est ajouté. Le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 1h30. Il est ensuite ramené à température ambiante, puis

hydrolysé, à 0°C, avec une solution aqueuse de HCl à 5%. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt

Partie expérimentale

(trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 5/5) pour obtenir 92 mg de produit pur.

Aspect : pâte incolore

Rdt : 93%

Rf : 0,2 (AcOEt/EP 4/6)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,23 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H₃); 6,99 (d; 2H; J_{19-18} et $15-16 = 8,4$ Hz; H₁₉; H₁₅); 6,97 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H₅); 6,90 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,4$ Hz; H₆); 6,74 (d; 2H; J_{18-19} et $16-15 = 8,4$ Hz; H₁₈; H₁₆); 5,54 (dt; 1H; $J_{11-10} = 10,8$ Hz; $J_{11-12} = 7,2$ Hz; H₁₁); 5,39 (dd; 1H; $J_{10-11} = 10,8$ Hz; $J_{10-9} = 9$ Hz; H₁₀); 4,18 - 4,11 (m; 1H; H₉); 2,68 (dt; 1H; $J_{13a-13b} = 13,2$ Hz; $J_{13a-12} = 6,5$ Hz; H_{13a}); 2,56-2,45 (m; 3H; H_{13b}; H₇); 2,35-2,27 (m; 2H; H₁₂); 1,76 (ddt; 1H; $J_{8a-8b} = 13,8$ Hz; $J_{8a-9} = 8,4$ Hz; $J_{8a-7} = 7,2$ Hz; H_{8a}); 1,60-1,48 (m; 1H; H_{8b})

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 154,4 (C₁₇); 150,5 (C₁); 135,6 (C₄); 133,3 (C₁₄); 133,0 (C₁₀); 131,8 (C₁₁ et C₃); 130,0 (C₁₉ et C₁₅); 129,3 (C₅); 116,0 (C₆); 115,4 (C₁₈ et C₁₆); 110,0 (C₂); 66,8 (C₉); 38,3 (C₈); 34,7 (C₁₃); 30,5 (C₇); 30,1 (C₁₂)

MSHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ = 376,0674 trouvée = 376,0675

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3296 (-OH), 1610 (C=C)

ClogP : 4,29 (Chemdraw)

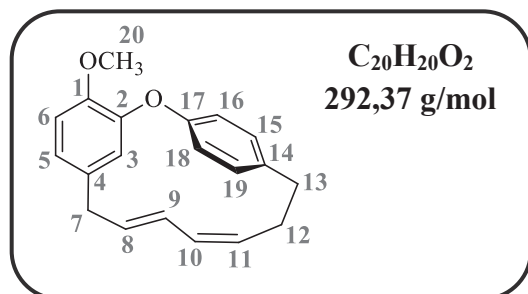
(6Z,8E)-1⁶-Méthoxy-2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphane-6,8-diène (53) et (6E,8E)-1⁶-méthoxy-2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphane-6,8-diène (54) :

Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, l'alcool allylique macrocyclique **42** (227 mg; 0,73 mmol; 1 équ) est dissous dans 10 mL de CH₂Cl₂ anhydre. NEt₃ (0,31 mL; 2,19 mmol; 3 équ) puis CH₃SO₂Cl (0,07 mL; 0,88 mmol; 1,2 équ) sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1h30 à 0°C puis ramené à température ambiante et agité pendant 3h. Il est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (trois fois), H₂O (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/Pentane 3/7) pour obtenir 161 mg (75% de rendement global) d'un mélange (6Z,8E) et (6E,8E) de produit cyclisé pur. Le mélange est ensuite séparé par HPLC préparative (colonne : IA for SFC used, ChiralPak[®],

Partie expérimentale

250*20 mm, 5 μ m ; débit : 15 mL/min) avec un éluant heptane/CH₂Cl₂ 95/5 pour obtenir 94 mg de produit cyclisé (6Z,8E) et 38 mg de produit cyclisé (6E,8E).

(6Z,8E)-1⁶-méthoxy-2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzénacyclodécaphane-6,8-diène (53) :



Aspect : solide blanc

Rdt : 44%

Pf > 200°C

Rf : 0,3 (CH₂Cl₂/pentane 2/8)

RX : Voir annexe 1

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,23-6,88 (sl; 4H;

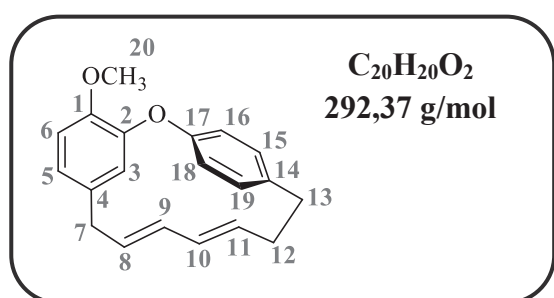
H₁₅; H₁₆; H₁₈; H₁₉); 6,75 (d; 1H; J_{6-5} = 8,1 Hz; H₆); 6,64 (dd; 1H; J_{5-6} = 8,1 Hz; J_{5-3} = 2,1 Hz; H₅); 5,97 (dd; 1H; J_{10-11} = 11,1 Hz; J_{10-9} = 10,8 Hz; H₁₀); 5,71 (dd; 1H; J_{9-8} = 15 Hz; J_{9-10} = 10,8 Hz; H₉); 5,53 (dt; 1H; J_{8-9} = 15,3 Hz; J_{8-7} = 7,8 Hz; H₈); 5,45 (d; 1H; J_{3-5} = 2,4 Hz; H₃); 5,31 (dt; 1H; J_{11-10} = 11,1 Hz; J_{11-12} = 8,6 Hz; H₁₁); 3,94 (s; 3H; H₂₀); 3,01 (d; 2H; J_{7-8} = 7,8 Hz; H₇); 2,96-2,48 (sl; 2H; H₁₃); 2,40 (sl; 2H; H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 155,1 (C₁₇); 151,6 (C₂); 149,5 (C₁); 139,5 (C₁₄); 132,6 (C₈); 131,6 (C₄); 130,7 (C₁₀); 128,7 (C₉); 128,4 (C₁₁); 120,4 (C₅); 116,8 (C₃); 111,3 (C₆); 56,3 (C₂₀); 36,2 (C₇); 35,2 (C₁₃); 32,1 (C₁₂)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 293,1542 trouvée = 293,1553

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 2960 (élongation C-H alcène et aromatique), 1607 et 1580 (C=C alcène)

(6E,8E)-1⁶-Méthoxy-2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzénacyclodécaphane-6,8-diène (54) :



Aspect : solide blanc

Rdt : 13%

Pf > 200°C

Rf : 0,3 (CH₂Cl₂/pentane 2/8)

RX : Voir annexe 2

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,08 (d; 2H;

$J_{16/18-15/19}$ = 8,4 Hz; H₁₆; H₁₈); 6,97 (d; 2H; $J_{15/19-16/18}$ = 8,4 Hz; H₁₅; H₁₉); 6,81 (d; 1H; J_{6-5} = 8,1 Hz; H₆); 6,70 (dd; 1H; J_{5-6} = 8,1 Hz; J_{5-3} = 2,1 Hz; H₅); 5,74 (d; 1H; J_{3-5} = 2,1 Hz; H₃); 5,71-5,58 (m; 2H; H₉; H₁₀); 5,21 (dt; 1H; J_{8-9} = 14,7 Hz; J_{8-7} = 7,5 Hz; H₈); 5,14 (dt; 1H; J_{11-10} = 14,4 Hz; J_{11-12} = 7,2 Hz; H₁₁); 3,95 (s; 3H; H₂₀); 3,13 (d; 2H; J_{7-8} = 7,5 Hz; H₇); 2,89 (t; 2H; J_{13-12} = 6,6 Hz; H₁₃); 2,46 (q; 2H; J_{12-11} et $12-13$ = 6,9 Hz; H₁₂)

Partie expérimentale

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) : 153,8 (C_{17}); 150,6 (C_2); 146,5 (C_1); 138,7 (C_{14}); 134,0 (C_9); 133,1 (C_4); 133,0 (C_8); 130,8 (C_{15} ; C_{19}); 130,8 (C_{10}); 129,8 (C_{11}); 123,5 (C_{16} ; C_{18}); 120,9 (C_5); 116,4 (C_3); 111,6 (C_6); 56,3 (C_{20}); 36,3 (C_7); 34,3 (C_{13}); 33,9 (C_{12})

SMHR (DCI/CH_4) : calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293,1542$ trouvée = 293,1554

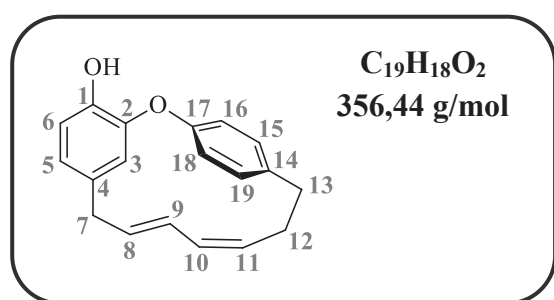
IR (pur) ν (cm^{-1}) : 2920 (élongation C-H alcène et aromatique), 1580 (C=C alcène)

Tédarène A (55) et isotédarène A (56) :

A température ambiante et sous agitation magnétique, le mélange des macrocycles **59/60** (42 mg; 0,12 mmol; 1 éq) est dissous dans 3,5 mL de dioxane. A cette solution est ajouté 3,5 mL de MeOH suivi par 9 mL d'une solution aqueuse de NaOH à 20%. Le milieu réactionnel est agité à 60°C pendant 3h. Il est ensuite hydrolysé, à 0°C, avec une solution aqueuse de HCl 3M. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de HCl 3M (trois fois), de l'eau (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2) pour obtenir 22 mg (67%) d'un mélange 60/40 d'isomères (6Z,8E) et (6E,8E).

Les deux isomères sont séparés par HPLC préparative (colonne : IA for SFC used, ChiralPak[®]; heptane/iPrOH 99/1; 20 mL/min) pour donner 12,7 mg (38,5%) de tédarène A et 7,6 mg (23%) de l'isotédarène A.

(6Z,8E)-2-Oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzénacyclodécaphane-6,8-diène-16-ol ou Tédarène A (55) :



Aspect : solide blanc

Structure RX : voir annexe 3

Pf : 121,4°C - 123,2°C

Rf : $R_f = 0,23$ (CH_2Cl_2 /pentane 5/5)

$[\alpha]_D^{20}$: -2,58° (c = 0,09; MeOH)

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz, 25°C) δ (ppm) : 7,34-

6,85 (sl; 4H; H_{15} ; H_{16} ; H_{18} ; H_{19}); 6,65 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,0$ Hz; H_6); 6,50 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,0$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H_5); 5,94 (dd; 1H; $J_{10-11} = 11,4$ Hz; $J_{10-9} = 10,8$ Hz; H_{10}); 5,72 (dd; 1H; $J_{9-8} = 15,1$ Hz; $J_{9-10} = 11,1$ Hz; H_9); 5,45 (dt; 1H; $J_{8-9} = 15,6$ Hz; $J_{8-7} = 7,6$ Hz; H_8); 5,42 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H_3); 5,31 (dt; 1H; $J_{11-10} = 11,4$ Hz; $J_{11-12} = 8,3$ Hz; H_{11}); 2,94 (d; 2H; $J_{7-8} = 7,8$ Hz; H_7); 2,88-2,48 (sl; 2H; H_{13}); 2,43 (sl; 2H; H_{12})

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz, -40°C) δ (ppm) : 7,38 (dd; 1H; $J_{19-18} = 8,3$ Hz; $J_{19-15} = 2,2$ Hz; H_{19}); 7,06-7,01 (m; 2H; H_{15} ; H_{18}); 6,79 (dd; 1H; $J_{16-15} = 8,2$ Hz; $J_{16-18} = 2,4$ Hz; H_{16}); 6,63 (d; 1H; $J_{6-5} =$

Partie expérimentale

7,8 Hz; H₆); 6,52 (dd; 1H; $J_{5-6} = 7,9$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H₅); 5,95 (t; 1H; $J_{10-11, 10-9} = 11,0$ Hz; H₁₀); 5,72 (dd; 1H; $J_{9-8} = 15,0$ Hz; $J_{9-10} = 10,9$ Hz; H₉); 5,47-5,40 (m; 1H; H₈); 5,40-5,24 (m; 1H; H₁₁); 5,35 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,0$ Hz; H₃); 3,08-2,99 (m; 1H; H_{13a}); 2,97-2,91 (m; 2H; H₇); 2,51 (td; 1H; $J_{13b-12} = 12,0$ Hz; $J_{13b-13a} = 2,5$ Hz; H_{13b}); 2,45-2,35 (m; 2H; H₁₂)

RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz, 25°C) δ (ppm) : 156,6 (C₁₇); 151,7 (C₂); 144,5 (C₁); 140,9 (C₁₄); 133,8 (C₈); 131,8 (C₁₀); 131,6 (C₁₅); 129,6 (C₉); 129,2 (C₁₁); 121,6 (C₅); 118,0 (C₃); 116,4 (C₆); 36,9 (C₇); 36,0 (C₁₃); 33,0 (C₁₂)

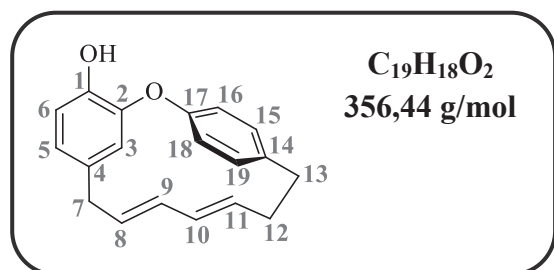
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz, -40°C) δ (ppm) : 157,0 (C₁₇); 151,5 (C₂); 144,4 (C₁); 141,0 (C₁₄); 133,8 (C₈); 133,3 (C₁₉); 131,7 (C₁₀); 131,5 (C₁₅); 131,2 (C₄); 129,6 (C₉); 129,3 (C₁₁); 125,5 (C₁₆); 123,7 (C₁₈); 121,6 (C₅); 117,6 (C₃); 116,0 (C₆); 36,9 (C₇); 35,9 (C₁₃); 33,0 (C₁₂)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ = 278,1307 trouvée = 278,1298

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3450 (-OH), 1605 (C=C)

CLogP : 6,03 (Chemdraw)

(6E,8E)-2-Oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzénacyclodécaphane-6,8-diène-16-ol ou isotédarène A (56) :



Aspect : solide blanc

Structure RX : voir annexe 4

Pf : 155,4°C - 156,9°C

Rf : R_f = 0,23 (CH₂Cl₂/pentane 5/5)

[α]_D²⁰ : -8,07° (c = 0,06; MeOH)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,13 (d; 2H;

$J_{16/18-15/19} = 8,4$ Hz; H₁₆; H₁₈); 6,92 (d; 2H; $J_{15/19-16/18} = 8,4$ Hz; H₁₅; H₁₉); 6,70 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,0$ Hz; H₆); 6,57 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,0$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H₅); 5,70 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H₃); 5,66-5,57 (m; 2H; H₉; H₁₀); 5,21-5,10 (m; 2H; H₈; H₁₁); 3,05 (d; 2H; $J_{7-8} = 7,5$ Hz; H₇); 2,91 (t; 2H; $J_{13-12} = 6,6$ Hz; H₁₃); 2,46 (q; 2H; $J_{12-13 \text{ et } 12-11} = 6,9$ Hz; H₁₂)

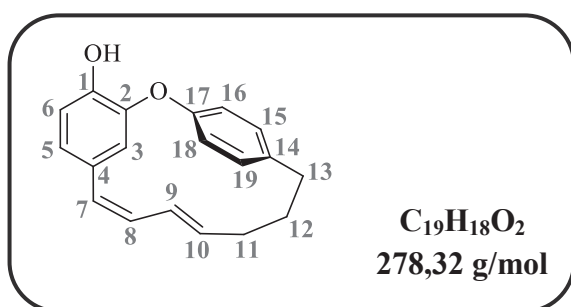
RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz) δ (ppm) : 155,2 (C₁₇); 150,6 (C₂); 144,6 (C₁); 140,1 (C₁₄); 134,8 (C₉); 134,2 (C₈); 133,0 (C₄); 132,0 (C₁₅; C₁₉); 131,6 (C₁₀); 131,0 (C₁₁); 124,3 (C₁₆; C₁₈); 122,1 (C₅); 117,5 (C₃); 116,6 (C₆); 37,0 (C₇); 35,0 (C₁₃); 34,7 (C₁₂)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 279,1385 trouvée = 279,1396

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3510 (-OH), 1590 (C=C)

CLogP : 6,03 (Chemdraw)

(7E,9Z)-2-Oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphane-7,9-diène-16-ol (57) :



A température ambiante, sous atmosphère inerte et sous agitation magnétique, le mélange de macrocycles **53/54** (rapport 60/40) (96 mg; 0,33 mmol; 1 éq) est dissous dans 5 mL de DMF anhydre. EtSNa (70 mg; 0,82 mmol; 2,5 éq) est ajouté. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 1h30. Il est ensuite refroidi

à 0°C et hydrolysé avec une solution aqueuse de HCl 5%. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de HCl 5% (trois fois), de l'eau (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 1/9) pour obtenir 77 mg (84%) d'un mélange pur de 3 isomères : le tédarène A, l'isotédarène A et un troisième isomère.

Une chromatographie flash automatisée (AcOEt/EP 1/9) permet d'isoler 22 mg (24%) de l'isomère **57** pur.

Aspect : solide jaune pâle

Structure RX : cf annexes

Pf : 46,4°C - 48,7°C

Rf : 0,2 (CH₂Cl₂/pentane 5/5)

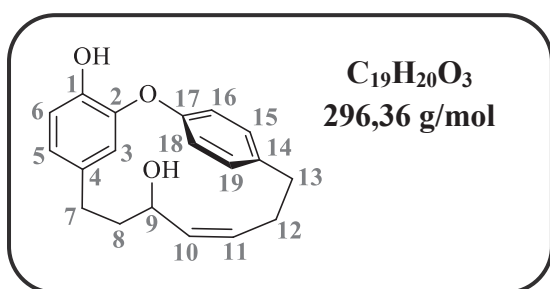
RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,38 (d; 2H; *J*_{15/19-16/18} = 8,5 Hz; H₁₅; H₁₉); 7,08 (d; 2H; *J*_{16/18-15/19} = 8,5 Hz; H₁₆; H₁₈); 6,75 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,57 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 6,07 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 6,01 (d; 1H; *J*₇₋₈ = 11,3 Hz; H₇); 5,81 (dd; 1H; *J*₈₋₇ = 11,3 Hz; *J*₈₋₉ = 8,8 Hz; H₈); 5,60 (dd; 1H; *J*₉₋₁₀ = 15,2 Hz; *J*₉₋₈ = 8,8 Hz; H₉); 5,59-5,53 (m; 1H; H₁₀); 2,69 (t; 2H; *J*₁₃₋₁₂ = 6,3 Hz; H₁₃); 2,10 (q; 2H; *J*₁₁₋₁₂ = 6,4 Hz; H₁₁); 1,68 (sl; 2H; H₁₂)

RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz) δ (ppm) : 156,4 (C₁₄); 150,5 (C₁); 146,0 (C₂); 140,9 (C₁₇); 137,5 (C₉); 132,6 (C₁₅;C₁₉); 130,7 (C₄); 128,4 (C₇); 128,2 (C₈; C₁₀); 124,7 (C₁₆; C₁₈); 123,6 (C₅); 118,7 (C₃); 116,9 (C₆); 36,4 (C₁₃); 31,6 (C₁₂); 29,6 (C₁₁)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ = 278,1307 trouvée = 278,1314

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3410 (-OH), 1593 (C=C)

(Z)-2-Oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphan-6-ène-16,8-diol (58) :



Sous atmosphère inerte et sous agitation magnétique, le macrocycle **42** (141 mg; 0,45 mmol; 1 éq) est dissous dans 7 mL de DMF anhydre. EtSNa (143 mg; 1,6 mmol; 3,5 éq) est ajouté au milieu réactionnel. Celui-ci est agité à reflux pendant 2h puis hydrolysé, à 0°C, avec une solution aqueuse de HCl à 5%. La phase aqueuse est

extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de HCl à 5% (trois fois), de l'eau (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂ + 0,2% MeOH) pour obtenir 106 mg de produit pur.

Aspect : solide blanc

Rdt : 79%

Pf > 200°C

Rf : 0,2 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,30 (dd; 1H; $J_{15/19-16/18} = 8,4$ Hz; $J_{15/19-19/15} = 2,1$ Hz; H₁₅ ou H₁₉); 7,09-7,05 (m; 1H; H₁₅ ou H₁₉); 7,02-6,96 (m; 2H; H₁₆; H₁₈); 6,81 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,1$ Hz; H₆); 6,58 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,1$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H₅); 5,53 (ddd; 1H; $J_{11-12a} = 12,1$ Hz; $J_{11-10} = 11,1$ Hz; $J_{11-12b} = 4,7$ Hz; H₁₁); 5,43 (dd; 1H; $J_{10-11} = 11,1$ Hz; $J_{10-9} = 6,6$ Hz; H₁₀); 5,37 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H₃); 3,54 (ddd; 1H; $J_{9-8b} = 9,6$ Hz; $J_{9-10} = 6,6$ Hz; $J_{9-8a} = 3$ Hz; H₉); 3,05 (ddd; 1H; $J_{13a-13b} = 12,8$ Hz; $J_{13a-12a} = 5,7$ Hz; $J_{13a-12b} = 2,4$ Hz; H_{13a}); 2,65 (dd; 1H; $J_{7a-7b} = 16,2$ Hz; $J_{7a-8a} = 9,6$ Hz; H_{7a}); 2,52-2,29 (m; 4H; H₁₂; H_{7b}; H_{13b}); 1,72 (dddd; 1H; $J_{8a-8b} = 14,7$ Hz; $J_{8a-7b} = 8,4$ Hz; $J_{8a-7a} = 9,6$ Hz; $J_{8a-9} = 2,1$ Hz; H_{8a}); 1,46 (dddd; 1H; $J_{8b-8a} = 14,7$; $J_{8b-9} = 9,6$ Hz; $J_{8b-7a/7b} = 3,3$ Hz; $J_{8b-7a/b} = 2,1$ Hz; H_{8b})

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 155, 8 (C₁₇); 149,6 (C₂); 142,7 (C₁); 140,2 (C₁₄); 134,4 (C₄); 134,0 (C₁₀); 133,6 (C₁₁); 131,0 (C₁₅ ou C₁₉); 130,6 (C₁₅ ou C₁₉); 124,4 (C₁₆ ou C₁₈); 123,1 (C₁₆ ou C₁₈); 122,1 (C₅); 115,4 (C₃); 115,1 (C₆); 66,1 (C₉); 38,6 (C₈); 34,8 (C₁₃); 33,0 (C₁₂); 27,8 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 297,1491 trouvée = 297,1480

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3432 (-OH), 1590 (C=C)

ClogP : 4,57 (Chemdraw)

(6Z,8E)-2-Oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphane-6,8-dièn-16-yl méthanesulfonate (59) et (6E,8E)-2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphane-6,8-dièn-16-yl méthanesulfonate (60) :

Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, le macrocycle phénolique **58** (59 mg; 0,2 mmol; 1 équ) est dissous dans 3 mL de CH₂Cl₂ anhydre. La triéthylamine (0,17 mL; 1,2 mmol; 6 équ) puis CH₃SO₂Cl (46 µL; 0,6 mmol; 3 équ) sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 2h, à 0°C, puis pendant 1h à température ambiante. Il est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (trois fois), H₂O (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂) pour obtenir 57 mg d'un mélange 60/40 d'isomères (6Z,8E) et (6E,8E).

Aspect : solide blanc

Rdt : 80%

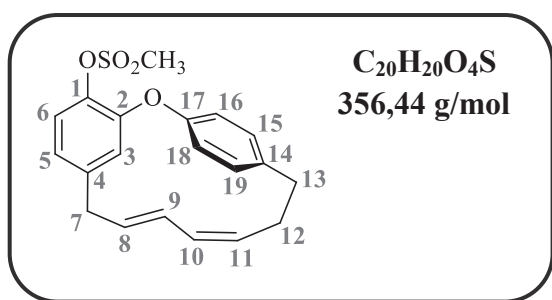
Rf : 0,2 (CH₂Cl₂/pentane 5/5)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 357,1161 trouvée = 357,1156

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 1362 (S=O élongation asymétrique), 1173 (S=O élongation symétrique)

Clog P : 5,81 (Chemdraw)

(6Z,8E)-2-Oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphane-6,8-dièn-16-yl méthanesulfonate (59):

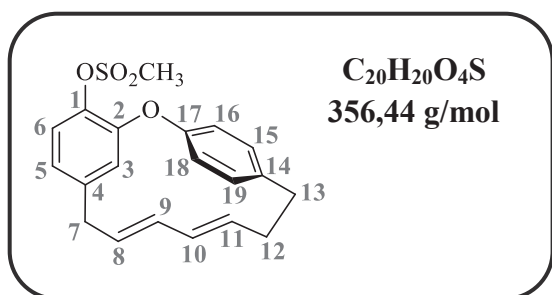


De part la présence d'un phénomène de coalescence, les H₁₃, H₁₅, H₁₆, H₁₈, H₁₉ et leur carbone correspondant ne sont pas visibles en RMN à 25 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,15 (d; 1H; J₆₋₅ = 8,1 Hz; H₆); 6,69 (dd; 1H; J₅₋₆ = 8,1 Hz; J₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 5,98 (dd; 1H; J₁₀₋₁₁ = 11,1 Hz; J₁₀₋₉ = 10,8 Hz; H₁₀); 5,70 (dd; 1H; J₉₋₈ = 15,0 Hz; J₉₋₁₀ = 10,6 Hz; H₉); 5,58 (d; 1H; J₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 5,54 (dt; 1H; J₈₋₉ = 15,2 Hz; J₈₋₇ = 7,7 Hz; H₈); 5,33 (dt; 1H; J₁₁₋₁₀ = 10,9 Hz; J₁₁₋₁₂ = 8,6 Hz; H₁₁); 3,34 (s; 3H; -SO₂CH₃); 3,05 (d; 2H; J₇₋₈ = 7,7 Hz; H₇); 2,40 (sl; H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 154,2 (C₁₇); 152,8 (C₂); 140,1 (C₁); 139,4 (C₁₄); 135,3 (C₄); 131,7 (C₈); 131,0 (C₁₀); 129,2 (C₉); 128,6 (C₁₁); 123,9 (C₅); 121,1 (C₆); 118,1 (C₃); 38,5 (-SO₂CH₃); 36,1 (C₇); 35,0 (C₁₃); 32,0 (C₁₂)

(6E,8E)-2-Oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzénacyclodécaphane-6,8-diène-16-yl méthanesulfonate (60):

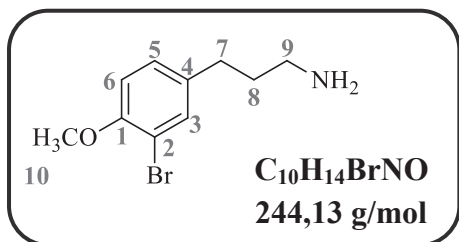


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,19 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,2 Hz; H₆); 7,10 (d; 2H; *J*_{15/19-16/18} = 8,7 Hz; H₁₅; H₁₉); 6,94 (d; 2H; *J*_{16/18-15/19} = 8,7 Hz; H₁₆; H₁₈); 6,76 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,1 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 5,85 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 5,75-5,66 (m; 2H; H₉; H₁₀); 5,25-5,10 (m; 2H; H₈; H₁₁); 3,32 (s; 3H; -SO₂CH₃); 3,17 (d; 2H;

*J*₇₋₈ = 7,9 Hz; H₇); 2,91 (t; 2H; *J*₁₃₋₁₂ = 6,7 Hz; H₁₃); 2,46 (q; 2H; *J*_{12-13 et 12-11} = 6,9 Hz; H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 153,4 (C₁₇); 152,5 (C₂); 140,1 (C₁); 139,4 (C₁₄); 135,4 (C₄); 134,4 (C₉); 132,7 (C₈); 131,0 (C₁₀); 130,4 (C₁₅; C₁₉); 128,8 (C₁₁); 124,0 (C₅); 121,5 (C₆); 117,5 (C₃); 38,5 (-SO₂CH₃); 36,2 (C₇); 34,1 (C₁₃); 33,6 (C₁₂)

3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)propan-1-amine (61):



L'amine **65** (1,72 g; 10,4 mmol; 1 éq) est dissoute dans 19 mL d'acide acétique. Une solution de Br₂ (0,64 mL; 12,5 mmol; 1,2 éq) dans 15 mL d'acide acétique est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec

du CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau. Les phases aqueuses sont rassemblées, basifiées par ajout de Na₂CO₃ solide, mises sous vive agitation pendant 45 min puis extraite avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique qui en résulte est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour donner 1,53 g de produit pur.

Aspect : huile jaune opaque

Rendement : 60%

Rf : 0,1 (AcOEt/MeOH 9/1 + 1% Et₃N)

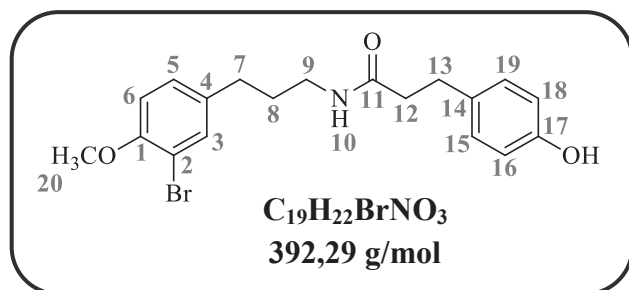
RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,37 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,13 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 6,92 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 3,82 (s; 3H; H₁₀); 2,59 (m; 4H; H₉; H₇); 1,72 (q^t; 2H; *J*_{8-7 et 8-9} = 7,5 Hz; H₈)

RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 155,5 (C₁); 137,1 (C₄); 134,0 (C₃); 129,54 (C₅); 113,6 (C₆); 112,3 (C₂); 56,7 (C₁₀); 42,0 (C₉); 35,8 (C₈); 32,92 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 244,0337 trouvée = 244,0347

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3364, 3294 (NH amide élongation), 1498 (NH amide déformation), 1021 (C-N)

N-(3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)propyl)-3-(4-hydroxyphényl)propanamide (62) :



A température ambiante et sous agitation magnétique, l'amine **61** (317 mg; 1,3 mmol; 1,1 équ) est dissoute dans 3 mL de THF. L'acide 3-(4-hydroxyphényl)propanoïque (200 mg; 1,2 mmol; 1 équ), HOBT (16 mg; 0,12 mmol; 0,1 équ) puis EDC (202 mg; 1,3 mmol; 1,1 équ) et NEt₃ (167 μ L;

1,2 mmol; 1 équ) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 97/3) pour obtenir 382 mg de produit pur.

Aspect : solide blanc

Rendement : 75%

Rf : 0,2 (CH₂Cl₂ + 3% MeOH)

Pf: 75,2°C-77,6°C

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,33 (1H; d; J_{3-5} = 2,1 Hz; H₃); 7,08 (1H; dd; J_{5-6} = 8,4 Hz; J_{5-3} = 2,1 Hz; H₅); 7,02 (2H; d; J_{15-16} et $19-18$ = 8,7 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,92 (1H; d; J_{6-5} = 8,4 Hz; H₆); 6,68 (2H; d; J_{16-15} et $18-19$ = 8,7 Hz; H₁₈; H₁₆); 3,83 (3H; s; H₂₀); 3,12 (2H; t; J_{9-8} = 6,9 Hz; H₉); 2,81 (t; 2H; J_{12-13} = 7,3 Hz; H₁₂); 2,48-2,49 (m; 4H; H₁₃; H₇); 1,68 (q^t; 2H; J_{8-9} et $8-7$ = 7,2 Hz; H₈)

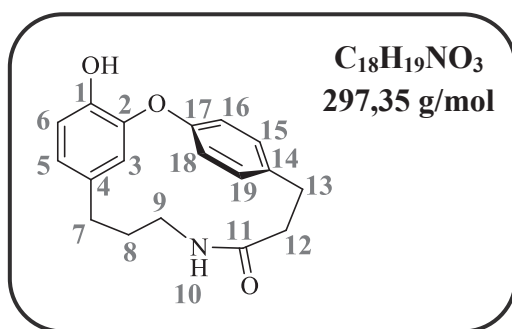
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 175,4 (C₁₁); 156,7 (C₁₇); 155,6 (C₁); 136,7 (C₄); 134,0 (C₃); 132,8 (C₁₄); 130,4 (C₁₉, C₁₅); 129,6 (C₅); 116,2 (C₁₈, C₁₆); 113,3 (C₆); 112,3 (C₂); 56,7 (C₂₀); 39,8 (C₉); 39,3 (C₁₃); 32,7 (C₇); 32,2 (C₈ ou C₁₂); 32,1 (C₈ ou C₁₂)

SMHR (DCI/CH₄) calculée pour [M]⁺ = 392,0861 trouvée = 392,0868

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 3331 (NH), 1640 (C=O), 1564 (NH)

ClogP : 3,52 (Chemdraw)

1⁶-Hydroxy-2-oxa-7-aza-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphan-6-one (63) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, le macrocycle **67** (97 mg; 0,31 mmol; 1 éq) est dissous dans 23 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Une solution de BBr₃ (1M dans de l'hexane; 3,11 mL; 3,11 mmol; 10 éq) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, agité pendant 2h,

concentré sous pression réduite puis repris dans AcOEt. La phase organique est lavée avec de l'eau (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 96/4) pour obtenir 44 mg de produit pur.

Aspect : solide beige

Rdt : 48%

Rf : 0,2 (CH₂Cl₂/MeOH 96/4)

[α]_D²⁰ : +0,85° (c = 0,48; MeOH)

Pf : > 250°C

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,24 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,7 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,99 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,7 Hz; H₁₈; H₁₆); 6,73 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,1 Hz; H₆); 6,55 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,1 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 5,48 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 2,99-2,95 (m; 2H; H₁₂); 2,71 (t; 2H; *J*₉₋₈ = 7,1 Hz; H₉); 2,50-2,46 (m; 2H; H₇); 2,44-2,39 (m; 2H; H₁₃); 1,66-1,57 (m; 2H; H₈)

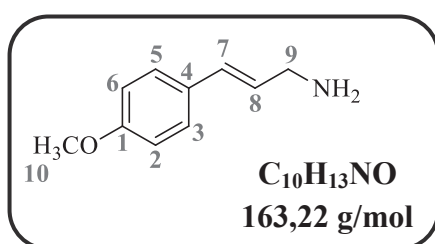
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 175,2 (C₁₁); 157,8 (C₁₇); 151,3 (C₂); 144,8 (C₁); 138,7 (C₁₄); 132,7 (C₄); 131,8 (C₁₉; C₁₅); 124,4 (C₁₈; C₁₆); 123,0 (C₅); 117,3 (C₃); 117,1 (C₆); 39,8 (C₁₃); 39,3 (C₉); 32,9 (C₁₂); 30,2 (C₇); 27,2 (C₈)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 298,1443 trouvée = 298,1438

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3300 (NH amide élongation), 1622 (C=O), 1590 (NH amide déformation)

ClogP : 3,32 (Chemdraw)

3-(4-Méthoxyphényl)prop-2-èn-1-amine (64) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, LiAlH₄ (16 mg; 4,15 mmol; 1,1 éq) est mis en suspension dans 10 mL de THF anhydre. AlCl₃ (553 mg; 4,15 mmol; 1,1 éq) puis une solution de 4-méthoxycinnamonnitrile (600 mg; 3,77 mmol; 1

Partie expérimentale

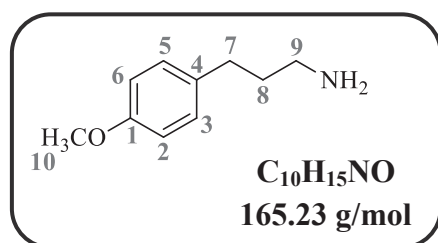
éq) dans 10 mL de THF anhydre, sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 30 min. Il est ensuite hydrolysé goutte à goutte avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de NaOH à 10% jusqu'à ce que la phase aqueuse devienne blanche. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de NaOH à 10% (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, puis concentrée sous pression réduite pour donner un mélange composé de 28% de 3-(4-méthoxyphényl)propan-1-amine (**65**) et 72% de 3-(4-méthoxyphényl)prop-2-èn-1-amine (**64**) (ratio RMN).

Aspect : huile jaune

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,32 (d; 2H; $J_{5-6 \text{ et } 3-2} = 9 \text{ Hz}$; H₅; H₃); 6,85 (d; 2H; $J_{6-5 \text{ et } 2-3} = 9 \text{ Hz}$; H₆; H₂); 6,46 (d; 1H; $J_{7-8} = 15,9 \text{ Hz}$; H₇); 6,19 (dt; 1H; $J_{8-7} = 15,9 \text{ Hz}$; $J_{8-9} = 6,3 \text{ Hz}$; H₈); 3,77 (s; 3H; H₁₀); 3,34 (dd; 2H; $J_{9-8} = 6,3 \text{ Hz}$; H₉)

Les données spectrales et physico-chimiques sont en accord avec la littérature.^{166,194}

3-(4-Méthoxyphényl)propan-1-amine (65) :



Sous atmosphère inerte, à température ambiante et sous agitation magnétique, le mélange de **64/65** (2 g; 12,2 mmol; 1 éq) est dissous dans 30 mL d'éthanol. Pd(OH)₂/C (171 mg; 8% massique) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante, sous atmosphère d'hydrogène pendant une

nuite, puis filtré sur célite et concentré sous pression réduite pour donner 1,96 g de produit pur.

Aspect : huile jaune opaque

Rendement : 99%

Rf : 0,5 (MeOH + 1% NEt₃)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,09 (d; 2H; $J_{5-6 \text{ et } 3-2} = 8,7 \text{ Hz}$; H₅; H₃); 6,81 (d; 2H; $J_{6-5 \text{ et } 2-3} = 8,7 \text{ Hz}$; H₆; H₂); 3,74 (s; 3H; H₁₀); 2,64-2,54 (m; 4H; H₉; H₇); 1,72 (q^t; 2H; $J_{8-7 \text{ et } 8-9} = 7,5 \text{ Hz}$; H₈)

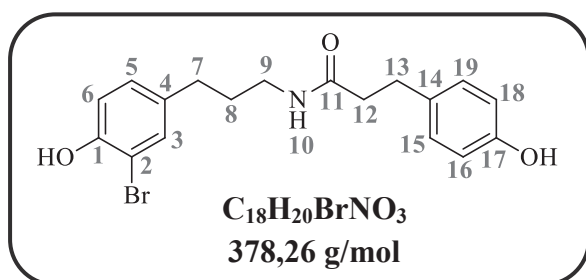
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 159,3 (C₁); 135,3 (C₄); 130,2 (C₅; C₃); 114,7 (C₆; C₂); 55,6 (C₁₀); 42,1 (C₉); 36,0 (C₈); 33,3 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 166,1232 trouvée = 166,1235

IR ν (cm⁻¹) : 3365, 3293 (NH amide élongation), 1512 (NH amide déformation), 1035 (C-N)

Les données spectrales et physico-chimiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁶

N-(3-(3-Bromo-4-hydroxyphényl)propyl)-3-(4-hydroxyphényl)propanamide (66) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, l'amide **62** (107 mg; 0,27 mmol; 1 éq) est dissous dans 11 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Une solution de BBr₃ (1M dans de l'hexane; 2,73 mL; 2,73 mmol; 10 éq) dans 3 mL de CH₂Cl₂ anhydre est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité

pendant 3h, à 0°C. Il est ensuite hydrolysé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 97/3) pour obtenir 55 mg de produit pur.

Aspect : solide blanc

Rendement : 53%

Rf : 0,2 (CH₂Cl₂ + 3% MeOH)

Pf : 145,7°C - 147,8°C

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,26 (1H; d; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,02 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,4 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,94 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 8,4 Hz; H₅); 6,79 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,1 Hz; H₆); 6,68 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,7 Hz; H₁₈; H₁₆); 3,12 (t; 2H; *J*₉₋₈ = 6,9 Hz; H₉); 2,81 (t; 2H; *J*₁₂₋₁₃ = 7,5 Hz; H₁₂); 2,45-2,39 (m; 4H; H₁₃; H₇); 1,67 (q^t; 2H; *J*_{8-9 et 8-7} = 7,2 Hz; H₈)

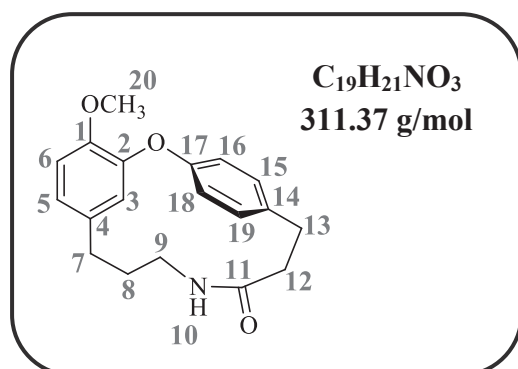
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 175,4 (C₁₁); 156,8 (C₁₇); 153,4 (C₁); 135,7 (C₄); 133,7 (C₃); 132,9 (C₁₄); 130,4 (C₁₉; C₁₅); 129,6 (C₅); 117,1 (C₆); 116,2 (C₁₈; C₁₆); 110,6 (C₂); 39,8 (C₉); 39,4 (C₁₃); 32,8 (C₇); 32,2 (C₈ ou C₁₂); 32,2 (C₈ ou C₁₂)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 378,0705 trouvée = 378,0703

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3377 (OH), 3175 (NH amide élongation), 1650 (C=O amide), 1544 (NH amide déformation)

ClogP : 3,04 (Chemdraw)

1⁶-Méthoxy-2-oxa-7-aza-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclodécaphan-6-one (67) :



Par chauffage thermique : Sous atmosphère inerte, à température ambiante et sous agitation magnétique, l'amide **62** (103 mg; 0,26 mmol; 1 éq) est dissous dans 15 mL de pyridine fraîchement distillée. K₂CO₃ (73 mg; 0,53 mmol; 2 éq) est ajouté. Le milieu réactionnel est chauffé à 90°C. CuO (52 mg; 0,66 mmol; 2,5 éq) est ajouté une fois que la température du milieu réactionnel a atteint 90°C. Ce

dernier est maintenu à reflux et sous agitation pendant 48h, puis concentré sous pression réduite et repris dans AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHSO₃ à 10% (trois fois), avec de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 99/8) pour obtenir 47 mg de produit pur (rendement : 57%).

Par chauffage sous irradiations micro-ondes : Dans un réacteur à micro-ondes, l'amide **62** (31 mg; 0,08 mmol; 1 éq), K₂CO₃ (22 mg; 0,16 mmol; 2 éq) et CuO (16 mg; 0,2 mmol; 2,5 éq) sont dissous dans 4 mL de pyridine fraîchement distillée. Le milieu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 5h sous irradiations micro-ondes. Il est ensuite traité comme précédemment pour obtenir, après purification sur colonne de silice, 20 mg de produit pur (rendement : 80%).

Aspect : solide blanc

Rf : 0,3 (CH₂Cl₂/MeOH 98/2)

Pf: 166°C - 168°C

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,25 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,4 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,97 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,4 Hz; H₁₈; H₁₆); 6,89 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,1 Hz; H₆); 6,66 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,1 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 5,48 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 3,90 (s; 3H; H₂₀); 2,99-2,95 (m; 2H; H₁₂); 2,73 (t; 2H; *J*₉₋₈ = 6,9 Hz; H₉); 2,52-2,48 (m; 2H; H₇); 2,44-2,40 (m; 2H; H₁₃); 1,62 (q[†]; 2H; *J*_{8-9 et 8-7} = 6,6 Hz; H₈)

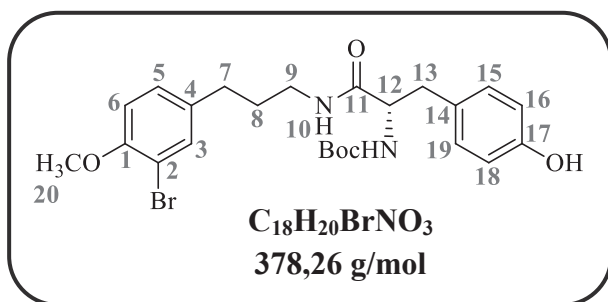
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 175,2 (C₁₁); 157,5 (C₁₇); 152,8 (C₂); 147,9 (C₁); 138,9 (C₁₄); 134,5 (C₄); 132,0 (C₁₉, C₁₅); 124,4 (C₁₈, C₁₆); 122,8 (C₅); 117,2 (C₃); 114,1 (C₆); 56,9 (C₂₀); 39,8 (C₁₃); 39,4 (C₉); 32,9 (C₁₂); 30,3 (C₇); 27,6 (C₈)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H⁺] = 312,1600 trouvée = 312,1595

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3280 (NH amide élongation), 1671 (C=O), 1636 (NH amide déformation)

ClogP : 3,91 (Chemdraw)

(S)-tert-Butyl-1-(3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)propylamino)-3-(4-hydroxyphényl)-1-oxopropan-2-ylcarbamate (68) :



A température ambiante et sous agitation magnétique, l'amine **61** (386 mg; 1,6 mmol; 1,12 éq) est dissoute dans 4 mL de THF. La Boc-Tyr-OH (394 mg; 1,4 mmol; 1 éq), HOBt (19 mg; 0,143 mmol; 0,1 éq), EDC (248 mg; 1,6 mmol; 1,12 éq) puis la NEt₃ (223 µL; 1,4 mmol; 1 éq) sont ajoutés

au milieu réactionnel. Ce dernier est agité pendant 5h à température ambiante. Il est ensuite hydrolysé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 676 mg de produit propre.

Aspect : solide pâteux jaune pâle

Rendement : 83%

Rf : 0,3 (AcOEt/EP 5/5)

[α]_D²⁰ : + 10,5° (c = 1; MeOH)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,35 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,10 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 7,04 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,7 Hz; H₁₉, H₁₅); 6,93 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,70 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,7 Hz; H₁₈, H₁₆); 4,19-4,14 (m; 1H; H₁₂); 3,83 (s; 3H; H₂₀); 3,19-3,04 (m; 2H; H₉); 2,92 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} = 13,5 Hz; *J*_{13a-12} = 6,9 Hz; H_{13a}); 2,75 (dd; 1H; *J*_{13b-13a} = 13,5 Hz; *J*_{13b-12} = 8,1 Hz; H_{13b}); 2,49-2,44 (m; 2H; H₇); 1,73-1,63 (m; 2H; H₈); 1,39 (s; 9H; -C(CH₃)₃)

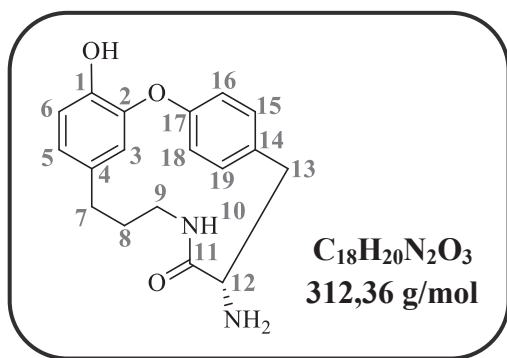
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 174,4 (C₁₁); 157,5 (C₁₇ ou -C(=O)(OtBu)); 157,3 (C₁₇ ou -C(=O)(OtBu)); 155,6 (C₁); 136,7 (C₄); 134,3 (C₃); 131,3 (C₁₉; C₁₅); 129,6 (C₅); 129,1 (C₁₄); 116,2 (C₁₈; C₁₆); 113,2 (C₆); 112,3 (C₂); 80,6 (-C(CH₃)₃); 57,9 (C₁₂); 56,7 (C₂₀); 39,7 (C₉); 38,7 (C₁₃); 32,7 (C₇); 32,1 (C₈); 28,7 (-C(CH₃)₃)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 507,1495 trouvée = 507,1470

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3340 (NH amide élongation), 1674 (C=O amide), 1653 (NH amide déformation)

ClogP : 4,44 (Chemdraw)

(S)-5-Amino-16-hydroxy-2-oxa-7-aza-1(1,3),3(1,4)-dibenzenacyclodecaphan-6-one (69) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, le macrocycle **72** (29 mg; 0,089 mmol; 1 éq) est dissous dans 4 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Une solution de BBr₃ (1M dans l'hexane; 890 µL; 0,89 mmol; 10 éq) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Ce dernier est agité 10 min à -78°C puis 2h à 0°C. Il est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃.

Le CH₂Cl₂ est évaporé et le milieu réactionnel est repris dans AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (trois fois), avec de l'eau (une fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 88/12) pour obtenir 19 mg de produit pur.

Aspect : solide jaune pâle pâteux

Rendement : 68%

Rf : 0,1 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1)

[α]_D²⁰ : -38,42° (c = 1; MeOH)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,35 (dd; 1H; *J*_{19/15-18/16} = 8,4 Hz; *J*_{19/15-15/19} = 2,1 Hz; H₁₉ ou H₁₅); 7,19 (dd; 1H; *J*_{18/16-19/15} = 8,4 Hz; *J*_{18/16-16/18} = 2,6 Hz; H₁₈ ou H₁₆); 7,10 (dd; 1H; *J*_{19/15-18/16} = 8,4 Hz; *J*_{19/15-15/19} = 2,1 Hz; H₁₉ ou H₁₅); 6,81 (dd; 1H; *J*_{18/16-19/15} = 8,4 Hz; *J*_{18/16-16/18} = 2,4 Hz; H₁₈ ou H₁₆); 6,75 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,1 Hz; H₆); 6,57 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,1 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 5,52 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 3,59-3,54 (m; 1H; H₁₂); 3,18 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} = 12,3 Hz; *J*_{13a-12} = 5,4 Hz; H_{13a}); 3,07 (dt; *J*_{9a-9b} = 13,5 Hz; *J*_{9a-8a et 9a-8b} = 7,8 Hz; H_{9a}); 2,71 (dd; 1H; *J*_{13b-13a} = 11,9 Hz; *J*_{13b-12} = 10,7 Hz; H_{13b}); 2,60 (ddd; 1H; *J*_{7a-7b} = 16,3 Hz; *J*_{7a-8a} = 7,9 Hz; *J*_{7a-8b} = 3,3 Hz; H_{7a}); 2,46-2,40 (m; 1H; H_{7b}); 2,36-2,28 (m; 1H; H_{9b}); 1,86-1,72 (m; 1H; H_{8a}); 1,58-1,45 (m; 1H; H_{8b})

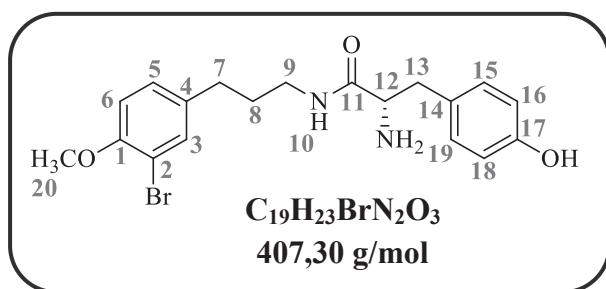
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 175,3 (C₁₁); 158,5 (C₁₇); 151,2 (C₂); 147,0 (C₁); 135,4 (C₁₄); 133,1 (C₁₉ ou C₁₅); 132,3 (C₄); 131,2 (C₁₉ ou C₁₅); 124,8 (C₁₈ ou C₁₆); 124,3 (C₁₈ ou C₁₆); 123,3 (C₅); 117,6 (C₆); 117,2 (C₃); 58,5 (C₁₂); 42,2 (C₁₃); 38,8 (C₉); 29,8 (C₇); 26,4 (C₈)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ = 312,1474 trouvée = 312,1468

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3400 (-OH), 3300 (NH₂ et NH amide élongation), 1648 (C=O amide), 1516 (NH amide déformation)

ClogP : 2,50 (Chemdraw)

(S)-2-Amino-N-(3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)propyl)-3-(4-hydroxyphényl)propanamide (70) :



A température ambiante et sous agitation magnétique, le diarylheptanoïde linéaire **68** (98 mg; 0,193 mmol; 1 éq) est dissous dans 1 mL de solution HCl 12N/dioxane (1:2). Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min, à 45°C. Il est ensuite concentré à sec et repris dans AcOEt. La

phase organique est lavée avec de l'eau (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 76 mg de produit propre.

Aspect : solide jaune pâteux

Rendement : 97%

Rf : 0,1 (CH₂Cl₂ + 4% MeOH)

[α]_D²⁰ : + 9,03° (c = 1; MeOH)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,34 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,09 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 7,03 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,7 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,93 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,71 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,7 Hz; H₁₈; H₁₆); 3,83 (s; 3H; H₂₀); 3,49 (t; 1H; *J*_{12-13a et 12-13b} = 6,9 Hz; H₁₂); 3,17 (dt; 1H; *J*_{9a-9b} = 13,2 Hz; *J*_{9a-8} = 6,9 Hz; H_{9a}); 3,08 (dt; 1H; *J*_{9b-9a} = 13,5 Hz; *J*_{9b-8} = 6,9 Hz; H_{9b}); 2,86 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} = 13,5 Hz; *J*_{13a-12} = 6,9 Hz; H_{13a}); 2,76 (dd; 1H; *J*_{13b-13a} = 13,5 Hz; *J*_{13b-12} = 6,9 Hz; H_{13b}); 2,47-2,42 (m; 2H; H₇); 1,72-1,62 (m; 2H; H₈)

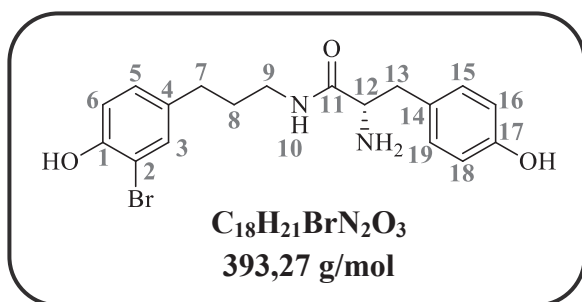
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 174,4 (C₁₁); 157,6 (C₁₇); 155,6 (C₁); 136,6 (C₄); 134,0 (C₃); 131,4 (C₁₉; C₁₅); 129,6 (C₅); 128,3 (C₁₄); 116,5 (C₁₈; C₁₆); 113,3 (C₆); 112,3 (C₂); 56,7 (C₂₀; C₁₂); 40,6 (C₁₃); 39,8 (C₉); 32,7 (C₇); 32,0 (C₈)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 407,0970 trouvée = 407,0970

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3300 (-OH), 2900 (-NH₂ et NH amide élongation), 1648 (C=O amide), 1497 (NH amide déformation)

ClogP : 2,62 (Chemdraw)

(S)-2-Amino-N-(3-(3-bromo-4-hydroxyphényl)propyl)-3-(4-hydroxyphényl)propanamide (71) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, le diarylhepatnoïde **70** (45 mg; 0,101 mmol; 1 éq) est dissous dans 5 mL de CH₂Cl₂ anhydre. BBr₃ (1,01 mL; 1,01 mmol; 10 éq) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Ce dernier est ramené 0°C et agité pendant 3h. Il est ensuite

concentré et repris avec AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 85/15) pour obtenir 33 mg de produit pur.

Aspect : solide jaune pâteux

Rendement : 97%

Rf : 0,3 (CH₂Cl₂ + 15% MeOH)

[α]_D²⁰ = +17,1° (c = 1; MeOH)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,26 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,03 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,4 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,95 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,1 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 6,80 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,1 Hz; H₆); 6,71 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,4 Hz; H₁₈; H₁₆); 3,49 (t; 1H; *J*_{12-13a et 12-13b} = 6,9 Hz; H₁₂); 3,16 (dt; 1H; *J*_{9a-9b} = 13,2 Hz; *J*_{9a-8} = 6,6 Hz; H_{9a}); 3,07 (dt; 1H; *J*_{9b-9a} = 13,5 Hz; *J*_{9b-8} = 6,6 Hz; H_{9b}); 2,46 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} = 13,3 Hz; *J*_{13a-12} = 6,9 Hz; H_{13a}); 2,75 (dd; 1H; *J*_{13b-13a} = 13,2 Hz; *J*_{13b-12} = 6,8 Hz; H_{13b}); 2,44-2,39 (m; 2H; H₇); 1,71-1,61 (m; 2H; H₈)

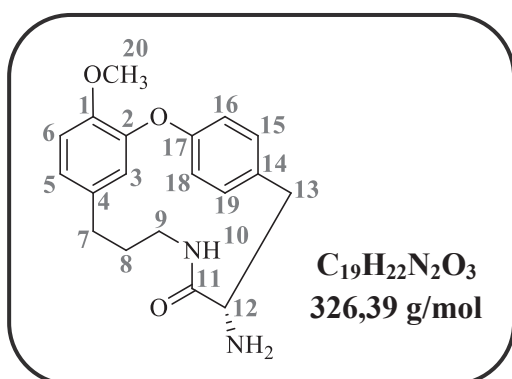
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 175,8 (C₁₁); 157,4 (C₁₇); 153,4 (C₁); 135,6 (C₄); 133,7 (C₃); 131,4 (C₁₉; C₁₅); 129,6 (C₅); 129,0 (C₁₄); 117,2 (C₆); 116,3 (C₁₈; C₁₆); 110,6 (C₂); 57,8 (C₁₂); 41,4 (C₁₃); 39,8 (C₉); 32,8 (C₇); 32,1 (C₈)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 393,0814 trouvée = 393,0829

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3300 (-OH), 2920 (-NH₂ et NH amide élongation), 1643 (C=O amide), 1513 (NH amide déformation)

ClogP : 2,14 (Chemdraw)

(S)-5-Amino-16-méthoxy-2-oxa-7-aza-1(1,3),3(1,4)-dibenzènenacyclodécaphan-6-one (72) :



Dans un réacteur à micro-ondes, à température ambiante et sous agitation magnétique, l'amine **70** (170 mg; 0,418 mmol; 1 éq) est dissoute dans 17 mL de pyridine fraîchement distillée. CuO (83 mg; 1,05 mmol; 2,5 éq) et K₂CO₃ (116 mg; 0,836 mmol; 2 éq) sont ajoutés au milieu réactionnel. Celui-ci est placé sous irradiation micro-ondes pendant 30 min à 150°C. Il est ensuite concentré à

sec et repris dans AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (trois fois), avec de l'eau (une fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 92/8) pour obtenir 47 mg de produit pur.

Aspect : solide jaune pâle pâteux

Rendement : 40%

Rf : 0,2 (CH₂Cl₂ + 8% MeOH)

[α]_D²⁰ = -43,9° (c = 1; MeOH)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,35 (dd; 1H; *J*_{19/15-18/16} = 8,1 Hz; *J*_{19/15-15/19} = 2,1 Hz; H₁₉ ou H₁₅); 7,15 (dd; 1H; *J*_{18/16-19/15} = 8,1 Hz; *J*_{18/16-16/18} = 2,6 Hz; H₁₈ ou H₁₆); 7,12 (dd; 1H; *J*_{19/15-18/16} = 8,4 Hz; *J*_{19/15-15/19} = 2,1 Hz; H₁₉ ou H₁₅); 6,91 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,79 (dd; 1H; *J*_{18/16-19/15} = 8,4 Hz; *J*_{18/16-16/18} = 2,4 Hz; H₁₈ ou H₁₆); 6,68 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 5,54 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 3,90 (s; 3H; H₂₀); 3,51 (dd; 1H; *J*_{12-13b} = 10,1 Hz; *J*_{12-13a} = 5,3 Hz; H₁₂); 3,16 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} = 12,1 Hz; *J*_{13a-12} = 5,4 Hz; H_{13a}); 3,06 (dt; *J*_{9a-9b} = 14,4 Hz; *J*_{9a-8a et 9a-8b} = 7,5 Hz; H_{9a}); 2,69 (dd; 1H; *J*_{13b-13a} = 12,3 Hz; *J*_{13b-12} = 10,5 Hz; H_{13b}); 2,60 (td; 1H; *J*_{7a-7b et 7a-8a} = 7,8 Hz; *J*_{7a-8b} = 3,4 Hz; H_{7a}); 2,49-2,43 (m; 1H; H_{7b}); 2,41-2,32 (m; 1H; H_{9b}); 1,72-1,59 (m; 1H; H_{8a}); 1,47-1,29 (m; 1H; H_{8b})

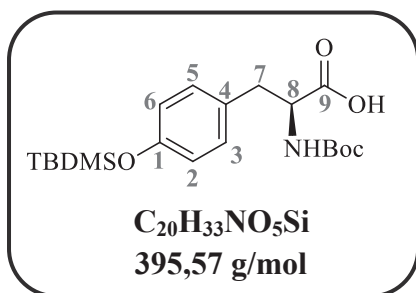
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 176,0 (C₁₁); 158,0 (C₁₇); 152,6 (C₂); 148,0 (C₁); 135,8 (C₁₄); 133, (C₄); 133,12 (C₁₉ ou C₁₅); 131,3 (C₁₉ ou C₁₅); 124,8 (C₁₈ ou C₁₆); 124,2 (C₁₈ ou C₁₆); 123,1 (C₅); 117,2 (C₃); 114,3 (C₆); 58,7 (C₁₂); 56,9 (C₂₀); 42,6 (C₁₃); 38,9 (C₉); 29,8 (C₇); 26,6 (C₈)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M]⁺ = 326,1630 trouvée = 326,1622

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3330 (NH₂ et NH amide élongation), 1658 (C=O amide), 1517 cm⁻¹ (NH amide déformation)

ClogP : 3,09 (Chemdraw)

Acide (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-((tert-butyldiméthylsilyl)oxy)phényl)propanoïque (73) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, la Boc-Tyr-OH (1 g; 3,55 mmol; 1 éq) est dissoute dans 20 mL de DMF anhydre. L'imidazole (1,45 g; 21,3 mmol; 6 éq) puis le TBDMSCl (1,6 g; 10,7 mmol; 3 éq) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 3h à 0°C, puis ramené à température ambiante et hydrolysé avec une solution aqueuse de KHSO₄ à 1M. La phase

aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse de KHSO₄ à 1M (trois fois), avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (deux fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite.

Ce brut réactionnel est repris dans un mélange d'eau (15 mL), de méthanol (15 mL) et de THF (15 mL). K₂CO₃ (736 mg; 5,33 mmol; 1,5 éq) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité 2h à température ambiante puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ (trois fois). Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec Et₂O (trois fois). Cette phase aqueuse est acidifiée par ajout d'HCl concentré puis extraite avec Et₂O (trois fois). Les phases organiques obtenues sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 1,05 g de produit pur.

Aspect : solide pâteux blanc

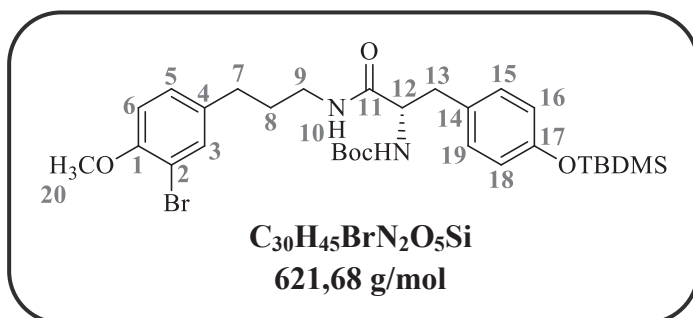
Rendement : 75%

Rf : 0,3 (AcOEt/EP 5/5)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,10 (d; 2H; *J*_{5-6 et 3-2} = 8,4 Hz; H₅; H₃); 6,75 (d; 2H; *J*_{6-5 et 2-3} = 8,4 Hz; H₆; H₂); 4,30 (dd; 1H; *J*_{8-7b} = 9 Hz; *J*_{8-7a} = 5,1 Hz; H₈); 3,09 (dd; 1H; *J*_{7a-7b} = 14,1 Hz; *J*_{7a-8} = 5,1 Hz; H_{7a}); 2,83 (dd; 1H; *J*_{7b-7a} = 13,8 Hz; *J*_{7b-8} = 9 Hz; H_{7b}); 1,38 (s; 9H; -C(O)OC(CH₃)₃); 0,98 (s; 9H; -Si(CH₃)₃); 0,18 (s; 6H; -Si(CH₃)₂)

Les données spectrales sont en accord avec la littérature.¹⁹⁵

(S)-tert-Butyl-1-(3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)propylamino)-3-(4(tert-butyldiméthylsilyloxy)phényl)-1-oxopropan-2-ylcarbamate (74) :



Sous atmosphère inerte, à température ambiante et sous agitation magnétique, la tyrosine **73** (810 mg; 2,05 mmol; 1 éq) est dissoute dans 8 mL de DMF anhydre. HOBt (305 mg; 2,26 mmol; 1,1 éq), EDC (350 mg; 2,26 mmol; 1,1 éq) puis Et₃N (572 µL; 4,1

mmol; 2 éq) sont ajoutés au milieu réactionnel. Une solution de l'amine **61** (500 mg; 2,05 mmol; 1 éq) préalablement dissoute dans 2 mL de DMF anhydre est ajoutée au mélange réactionnel. Celui-ci est agité pendant une nuit à température ambiante, puis concentré sous pression réduite et repris dans AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (trois fois), avec de l'eau (une fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 3/7) pour obtenir 654 mg de produit pur.

Aspect : solide pâteux blanc

Rendement : 51%

Rf : 0,3 (AcOEt/EP 3/7)

$[\alpha]_D^{20} = +9,9^\circ$ (c = 1; CH₂Cl₂)

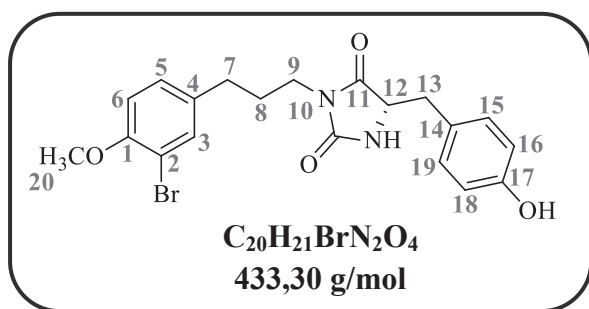
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,31 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,06 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,4 Hz; H₁₉; H₁₅); 7,02 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 6,80 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,76 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,4 Hz; H₁₈; H₁₆); 5,74 (t; 1H; *J*₁₀₋₉ = 5,7 Hz; H₁₀); 5,03 (sl; 1H; NHCO(OtBu)); 4,23-4,16 (m; 1H; H₁₂); 3,86 (s; 3H; H₂₀); 3,15 (m; 2H; H₉); 3,01 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} = 13,7 Hz; *J*_{13a-12} = 6,5 Hz; H_{13a}); 2,92 (dd; 1H; *J*_{13b-13a} = 13,7 Hz; *J*_{13b-12} = 7,7 Hz; H_{13b}); 2,46 (t; 2H; *J*₇₋₈ = 7,7 Hz; H₇); 1,71-1,61 (m; 2H; H₈); 1,41 (s; 9H; -C(O)OC(CH₃)₃); 0,96 (s; 9H; -SiC(CH₃)₃); 0,16 (s; 6H; -Si(CH₃)₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 171,5 (C₁₁); 155,6 (C₁₇ ou (-CO(OtBu))); 154,7 (C₁₇ ou (-CO(OtBu))); 154,7 (C₁); 135,0 (C₄); 133,1 (C₃); 130,4 (C₁₉, C₁₅); 129,5 (C₁₄); 128,4 (C₅); 120,3 (C₁₈, C₁₆); 112,0 (C₆); 111,6 (C₂); 80,2 (-C(O)OC(CH₃)₃); 56,3 (C₂₀; C₁₂); 38,9 (C₉); 38,0 (C₁₃); 31,8 (C₇); 31,9 (C₈); 28,4 (-C(O)OC(CH₃)₃); 25,7 (-SiC(CH₃)₃); 18,3 (-SiC(CH₃)₃); -4,4 (-Si(CH₃)₂)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 621,2359 trouvée = 621,2347

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3300 (NH amide élongation), 1678 (C=O carbamate), 1653 (C=O amide), 1510 (NH amide déformation), 1255 (Si-CH₃), 1170 (Si-O-C)

(S)-3-(3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)propyl)-5-(4-hydroxybenzyl)imidazolidine-2,4-dione (75) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, l'hydantoïne **77** (148 mg; 0,27 mmol; 1 éq) est dissous dans 6 mL de THF anhydre. Le TBAF (1M dans le THF; 541 µL; 0,54 mmol; 2 éq) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Celui-ci agité 10 min à 0°C puis hydrolysé avec une solution

aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec de AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 97/3) pour obtenir 103 mg de produit pur.

Aspect : solide pâteux jaune

Rendement : 88%

Rf : 0,2 (CH₂Cl₂/MeOH 97/3)

[α]_D²⁰ : -84,7° (c = 1; CH₂Cl₂)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,33 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,07-7,04 (m; 3H; H₁₉ ; H₁₅ ; H₅); 6,81 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 5,25 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,7 Hz; H₁₈; H₁₆); 5,21 (sl; 1H; -NH); 4,85 (sl; 1H; -OH); 4,17 (ddd; 1H; *J*_{12-13a} = 7,8 Hz; *J*_{12-13b} = 3,9 Hz; *J*_{12-NH} = 1,2 Hz; H₁₂); 3,87 (s; 3H; H₂₀); 3,52-3,41 (m; 2H; H₉); 3,14 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} = 14,1 Hz; *J*_{13a-12} = 3,9 Hz; H_{13a}); 2,81 (dd; 1H; *J*_{13b-13a} = 14,1 Hz; *J*_{13b-12} = 7,8 Hz; H_{13b}); 2,45-2,40 (m; 2H; H₇); 1,82-1,71 (m; 2H; H₈).

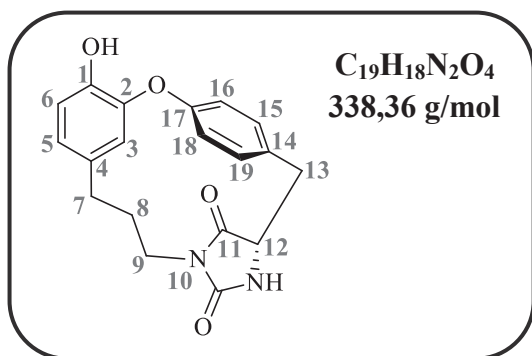
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 173,5 (C₁₁); 157,8 (-NC(O)NH); 155,4 (C₁₇); 154,2 (C₁); 134,8 (C₄); 133,1 (C₃); 130,9 (C₁₉; C₁₅); 128,4 (C₅); 126,3 (C₁₄); 115,8 (C₁₈; C₁₆); 112,1 (C₆); 111,5 (C₂); 58,5 (C₁₂); 56,4 (C₂₀); 38,3 (C₉); 36,7 (C₁₃); 31,7 (C₇); 29,4 (C₈).

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 433,0763 trouvée = 433,0756

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3300 (NH amide élongation), 1696 (C=O), 1515 (NH amide déformation)

CLogP : 3,37 (Chemdraw)

(1⁴S)-5⁶-Hydroxy-4-oxa-1(4,1)-imidazolidina-3(1,4),5(1,3)-dibenzènacyclooctaphane-1²,1⁵-dione
(76) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, le macrocycle **79** (31 mg; 0,088 mmol; 1 équ) est dissous dans 4 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Une solution de BBr₃ (1M dans de l'hexane; 88 µL; 0,88 mmol; 10 équ) est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel. Ce dernier est agité 10 min à -78°C puis ramené à 0°C. Après 1h de réaction, il est hydrolysé avec

de l'eau glacée, concentré sous pression réduite puis repris dans AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 97/3) pour obtenir 14 mg de produit pur.

Aspect : solide blanc

Rendement : 47%

Rf : 0,22 (CH₂Cl₂/MeOH 97/3)

Pf : 171,6-172,9°C

[α]_D²⁰ = +35° (c = 0,32 ; MeOH)

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) : 9,17 (s; 1H; -OH); 8,27 (s; 1H; -NH); 7,36 (dd; 1H; *J*₁₉₋₁₈ ou *J*₁₅₋₁₆ = 8,4 Hz; *J*₁₉₋₁₅ ou *J*₁₅₋₁₉ = 2,1 Hz; H₁₉ ou H₁₅); 7,19 (dd; 1H; *J*₁₉₋₁₈ ou *J*₁₅₋₁₆ = 8,4 Hz; *J*₁₉₋₁₅ ou *J*₁₅₋₁₉ = 2,1 Hz; H₁₉ ou H₁₅); 7,12 (dd; 1H; *J*₁₈₋₁₉ ou *J*₁₆₋₁₅ = 8,4 Hz; *J*₁₈₋₁₆ ou *J*₁₆₋₁₈ = 2,4 Hz; H₁₈ ou H₁₆); 6,9 (dd; 1H; *J*₁₈₋₁₉ ou *J*₁₆₋₁₅ = 8,4 Hz; *J*₁₈₋₁₆ ou *J*₁₆₋₁₈ = 2,4 Hz; H₁₈ ou H₁₆); 6,58 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 7,8 Hz; H₆); 6,41 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 7,5 Hz; *J*₅₋₃ = 1,8 Hz; H₅); 4,54 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 1,8 Hz; H₃); 4,44 (t; 1H; *J*₁₂₋₁₃ = 3,6 Hz; H₁₂); 3,28-3,16 (m; 2H; H_{9a}; H_{13a}); 3,06-2,98 (m; 2H; H_{9b}; H_{13b}); 2,43-2,27 (m; 2H; H₇); 2-1,88 (m; 1H; H_{8a}); 0,79-0,67 (m; 1H; H_{8b})

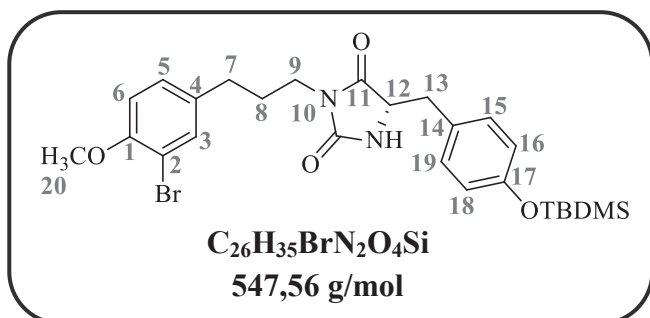
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm) : 173,2 (C₁₁); 157,2 (-NC(O)NH); 156,4 (C₁₇); 151,0 (C₂); 143,1 (C₁); 133,5 (C₄); 132,4 (C₁₉ ou C₁₅); 131,8 (C₁₄); 131,8 (C₁₉ ou C₁₅); 123,7 (C₁₈ ou C₁₆); 123,2 (C₁₈ ou C₁₆); 119,9 (C₅); 116,7 (C₃); 115,2 (C₆); 57,5 (C₁₂); 39,2 (C₉); 34,4 (C₁₃); 32,4 (C₈); 31,5 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 339,1345 trouvée = 339,1336

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3260 (NH amide élongation), 1710 (C=O), 1517 (NH amide déformation).

CLogP : 2,88 (Chemdraw)

(S)-3-(3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)propyl)-5-(4-((tert-butyldiméthylsilyl)oxy)benzyl)imidazole-2,4-dione (77) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, le diarylheptanoïde linéaire **74** (212 mg; 0,34 mmol; 1 équ) est dissous dans 4 mL de CH₂Cl₂ anhydre. La pyridine (86 µL; 1,02 mmol; 3 équ) puis l'anhydride triflique (86 µL; 0,51 mmol; 1,5 équ) sont ajoutés goutte à goutte

au milieu réactionnel. Celui-ci est ramené à température ambiante. Il est ensuite agité pendant 1h et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) pour obtenir 152 mg de produit pur.

Aspect : solide pâteux orange

Rendement : 81%

Rf : 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH 98/2)

[α]_D²⁰ : -67,9° (c = 1; CH₂Cl₂)

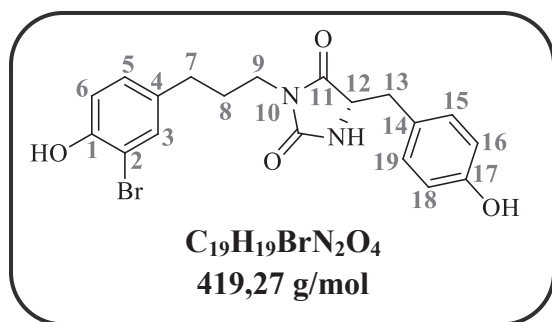
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,35 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,06 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,2 Hz; H₅); 7,04 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,7 Hz; H₁₉, H₁₅); 6,80 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,76 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,4 Hz; H₁₈, H₁₆); 5,72 (sl; 1H; -NH); 4,16 (ddd; 1H; *J*_{12-13a} = 8,1 Hz; *J*_{12-13b} = 3,9 Hz; *J*_{12-NH} = 1,2 Hz; H₁₂); 3,85 (s; 3H; H₂₀); 3,47-3,41 (m; 2H; H₉); 3,15 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} = 14,1 Hz; *J*_{13a-12} = 3,9 Hz; H_{13a}); 2,78 (dd; 1H; *J*_{13b-13a} = 14,1 Hz; *J*_{13b-12} = 8,3 Hz; H_{13b}); 2,94-2,44 (m; 2H; H₇); 1,85-1,75 (m; 2H; H₈); 0,95 (s; 9H; -C(CH₃)₃); 0,15 (s; 6H; -Si(CH₃)₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 173,3 (C₁₁); 157,2 (-NC(O)NH); 155,2 (C₁₇); 154,3 (C₁); 134,8 (C₄); 133,2 (C₃); 130,4 (C₁₉, C₁₅); 128,4 (C₅); 127,7 (C₁₄); 120,5 (C₁₈, C₁₆); 112,0 (C₆); 111,6 (C₂); 58,5 (C₁₂); 56,4 (C₂₀); 38,3 (C₉); 37,2 (C₁₃); 31,8 (C₇); 29,4 (C₈); 25,8 (-C(CH₃)₃); 18,3 (-C(CH₃)₃); -4,3 (-Si(CH₃)₂)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 547,1628 trouvée = 547,1619

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3285 (NH amide élongation), 1710 (C=O), 1510 (NH amide déformation), 1257 (Si-CH₃)

(S)-3-(3-(3-Bromo-4-hydroxyphényl)propyl)-5-(4-hydroxybenzyl)imidazolidine-2,4-dione (78) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, l'hydantoïne **75** (40 mg; 0,0092 mmol; 1 éq) est dissoute dans 4 mL de CH₂Cl₂ anhydre. BBr₃ (1M dans de l'hexane; 920 µL; 0,092 mmol; 10 éq) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Celui-ci agité 15 min à -78°C puis ramené à 0°C et agité pendant

1h. Il est ensuite hydrolysé avec de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 94/6) pour obtenir 34 mg de produit pur.

Aspect : solide pâteux jaune

Rendement : 88%

Rf : 0,1 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

[α]_D²⁰ : -38,7° (c = 1; MeOH)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,22 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 7,01 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,7 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,91 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,4 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 6,79 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,66 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,7 Hz; H₁₈; H₁₆); 4,26 (t; 1H; *J*₁₂₋₁₃ = 4,5 Hz; H₁₂); 3,35-3,22 (m; 2H; H₉); 2,96 (d; 2H; *J*₁₃₋₁₂ = 4,5 Hz; H₁₃); 2,27-2,22 (m; 2H; H₇); 1,60 (q^t; 2H; *J*_{8-9 et 8-7} = 7,2 Hz; H₈)

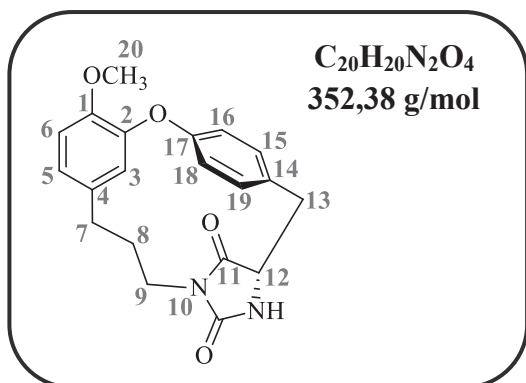
RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 175,9 (C₁₁); 159,2 (-NC(O)NH); 157,7 (C₁₇); 153,3 (C₁); 135,2 (C₄); 133,7 (C₃); 132,1 (C₁₉; C₁₅); 129,5 (C₅); 126,5 (C₁₄); 117,1 (C₆); 116,1 (C₁₈; C₁₆); 110,5 (C₂); 59,3 (C₁₂); 38,8 (C₉); 36,9 (C₁₃); 32,4 (C₇); 30,5 (C₈)

SMHR (DCI/CH₄⁺) : calculée pour [M+H]⁺ = 419,0606 trouvée = 419,0615

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3280 (NH amide élongation), 1740 (C=O), 1514 (NH amide déformation)

CLogP : 2,89 (Chemdraw)

(1⁴S)-5⁶-Méthoxy-4-oxa-1(4,1)-imidazolidina-3(1,4),5(1,3)-dibenzènenacyclooctaphane-1²,1⁵-dione
(79) :



En présence de CuO et K₂CO₃ : Dans un réacteur à micro-ondes, à température ambiante et sous agitation magnétique, l'hydantoïne monophénolique **75** (35 mg; 0,08 mmol; 1 éq) est dissoute dans 4 mL de pyridine fraîchement distillée. CuO (16 mg; 0,2 mmol; 2,5 éq) et K₂CO₃ (22 mg; 0,16 mmol; 2 éq) sont ajoutés au milieu réactionnel. Celui-ci est placé 1h sous irradiation micro-ondes à 150 °C. La pyridine est ensuite évaporée et le brut

réactionnel est repris dans AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (trois fois), de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 98/2) pour obtenir 3 mg de produit pur (rendement = 10%)

En présence de NaH et CuBr-DMS : Dans un réacteur à micro-ondes, à température ambiante et sous agitation magnétique, l'hydantoïne monophénolique **75** (35 mg; 0,08 mmol; 1 éq) est dissoute dans 4 mL de pyridine fraîchement distillée. NaH (à 60% dans l'huile ; 5 mg; 0,18 mmol; 2,3 éq) puis, après 5 min d'agitation, CuBr-DMS (164 mg; 0,8 mmol; 10 éq) sont ajoutés au milieu réactionnel. Ce dernier est placé 30 min sous irradiation micro-ondes à 150°C. La pyridine est évaporée et le brut réactionnel est repris dans AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ (trois fois), de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 98/2) pour obtenir 15 mg de produit pur (rendement = 53%).

Aspect : solide pâteux jaune

Rf : 0,3 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

[α]_D²⁰ = +63,8° (c = 1; CH₂Cl₂)

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 7,39 (dd; 1H; *J*_{19-18 ou 15-16} = 8,4 Hz; *J*_{19-15 ou 15-19} = 2,4 Hz; H₁₉ ou H₁₅); 7,30 (dd; 1H; *J*_{19-18 ou 15-16} = 8,4 Hz; *J*_{19-15 ou 15-19} = 2,4 Hz; H₁₉ ou H₁₅); 7,11 (dd; 1H; *J*_{18-19 ou 16-15} = 8,1 Hz; *J*_{18-16 ou 16-18} = 2,4 Hz; H₁₈ ou H₁₆); 6,89 (dd; 1H; *J*_{18-19 ou 16-15} = 8,4 Hz; *J*_{18-16 ou 16-18} = 2,4 Hz; H₁₈ ou H₁₆); 6,77 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,1 Hz; H₆); 6,57 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,1 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 4,73 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,4 Hz; H₃); 4,46 (dd; 1H; *J*_{12-13b} = 4,2 Hz; *J*_{12-13a} = 3,3 Hz; H₁₂); 3,89 (s; 3H; H₂₀); 3,46 (ddd; 1H; *J*_{9a-9b} = 14,1 Hz; *J*_{9a-8a} = 5,3 Hz; *J*_{9a-8b} = 2,1 Hz; H_{9a}); 3,37 (dd; 1H; *J*_{13a-13b} =

Partie expérimentale

14,1 Hz; $J_{13a-12} = 3,2$ Hz; H_{13a}); 3,23 (ddd; 1H; $J_{9b-9a} = 14$ Hz; $J_{9b-8a} = 12,8$ Hz; $J_{9b-8b} = 1,5$ Hz; H_{9b}); 3,16 (dd; 1H; $J_{13b-13a} = 14,3$ Hz; $J_{13b-12} = 4,2$ Hz; H_{13b}); 2,56 (ddd; 1H; $J_{7a-7b} = 13,8$ Hz; $J_{7a-8a} = 8,4$ Hz; $J_{7a-8b} = 2,1$ Hz; H_{7a}); 2,42 (ddd; 1H; $J_{7b-7a} = 14,4$ Hz; $J_{7b-8a} = 10,2$ Hz; $J_{7b-8b} = 8,2$ Hz; H_{7b}); 2,10-1,95 (m; 2H; H_{8a}); 0,97-0,86 (m; 2H; H_8)

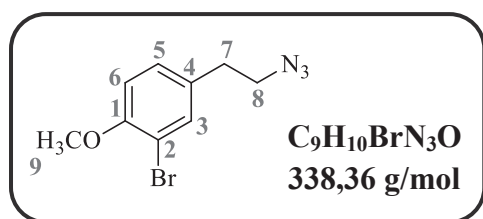
RMN ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) δ (ppm) : 175,5 (C_{11}); 159,8 ($-\text{NC(O)NH}$); 158,5 (C_{17}); 153,7 (C_2); 147,4 (C_1); 137,1 (C_4); 133,8 (C_{19} ou C_{15}); 133,1 (C_{14}); 133,0 (C_{19} ou C_{15}); 125,1 (C_{18} ou C_{16}); 124,4 (C_{18} ou C_{16}); 121,0 (C_5); 118,4 (C_3); 112,9 (C_6); 59,6 (C_{12}); 56,8 (C_{20}); 40,9 (C_9); 35,9 (C_{13}); 33,9 (C_8); 33,2 (C_7)

SMHR (DCI/CH_4) : calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353,1501$ trouvée = 353,1487

IR (pur) ν (cm^{-1}) : 3300 (NH amide élongation), 1696 (C=O), 1517 (NH amide déformation)

CLogP : 3,46 (Chemdraw)

4-(2-Azidoéthyl)-2-bromo-1-méthoxybenzène (80) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, l'alcool **83** (3 g; 13 mmol; 1 éq) est dissous dans 15 mL de CH_2Cl_2 anhydre. NEt_3 (2,5 mL; 18,5 mmol; 1,4 éq) est ajouté puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Le chlorure de mésyle (1,7 mL; 14,3 mmol; 1,1 éq) est ensuite

ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité 1h à 0°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10%. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse d' HCl à 5% (deux fois), une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10% (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel obtenu est repris dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMSO}$ (3/1). L'éther 18-couronne-6 (100 mg; 0,38 mmol; 0,03 éq) puis NaN_3 (1,75 g; 26,9 mmol; 2,05 éq) sont ajoutés au milieu réactionnel. Celui-ci est porté à reflux, agité pendant une nuit puis hydrolysé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 5/95) pour obtenir 2,78 g de produit pur.

Aspect : huile incolore

Rendement : 86%

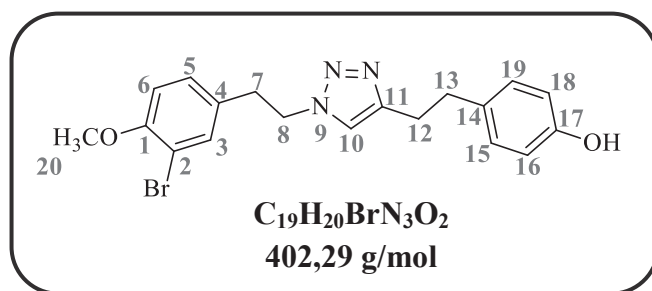
Rf : 0,7 (AcOEt/EP 1/9)

Partie expérimentale

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,41 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,4$ Hz; H_3); 7,12 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,1$ Hz; $J_{5-3} = 2,4$ Hz; H_5); 6,85 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,1$ Hz; H_6); 3,88 (s; 3H; H_9); 3,47 (t; 2H; $J_{8-7} = 7,1$ Hz; H_8); 2,81 (t; 2H; $J_{7-8} = 7,1$ Hz; H_7)

Les données spectrales et physico-chimiques sont en accord avec la littérature.¹⁷⁷

4-(2-(1-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)éthyl)phénol (81) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, le triazole **84** (890 mg; 1,72 mmol; 1 éq) dans 20 mL de THF anhydre. Le TBAF (1M dans le THF; 3,5 mL; 3,45 mmol; 2 éq) est ajouté au milieu réactionnel. Ce dernier est agité 3h à 0°C puis neutralisé avec une solution

aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (trois fois), de l'eau (deux fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par recristallisation (MeOH) pour obtenir 574 mg de produit pur.

Aspect : solide incolore

Rendement : 83%

Rf : 0,2 (AcOEt/EP 1/1)

Pf : 139°C-140 °C

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm) : 9,14 (s; 1H; -OH); 7,68 (s; 1H; H_{10}); 7,39 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H_3); 7,07 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H_5); 6,99-6,95 (m; 3H; H_6 ; H_{19} ; H_{15}); 6,66 (d; 1H; $J_{18-19 \text{ et } 16-15} = 8,4$ Hz; H_{18} ; H_{16}); 4,50 (t; 2H; $J_{8-7} = 7,2$ Hz; H_8); 3,80 (s; 3H; H_{20}); 3,05 (t; 2H; $J_{12-13} = 7,1$ Hz; H_{12}); 2,86-2,74 (m; 4H; H_7 ; H_{13})

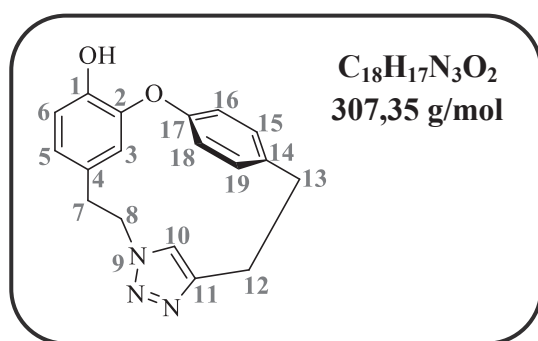
RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm) : 155,4 (C_{17}); 154,0 (C_1); 146,2 (C_4); 133,0 (C_3); 131,4 (C_{14}); 131,3 (C_{11}); 129,2 (C_5); 129,1 (C_{19} ; C_{15}); 121,9 (C_{10}); 115,0 (C_{18} ; C_{16}); 112,4 (C_6); 110,4 (C_2); 56,1 (C_{20}); 50,3 (C_8); 34,4 (C_{12}); 34,2 (C_{13}); 27,3 (C_7)

SMHR (DCI/CH_4) : calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402,0817$ trouvée = 402,0803

IR (pur) ν (cm^{-1}) : 3432 (-OH), 1614 (C=C)

CLogP : 3,81 (Chemdraw)

(Z)-6¹H-2-Oxa-6(4,1)-triazola-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclooctaphan-16-ol (82) :



Sous atmosphère inerte, à -78°C et sous agitation magnétique, le macrocycle **86** (70 mg; 0,22 mmol; 1 éq) est dissous dans 20 mL de CH₂Cl₂. BBr₃ (1M dans l'hexane; 2,2 mL; 2,2 mmol; 10 éq) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Ce dernier est agité 1h à -78°C puis hydrolysé avec de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (trois fois). Les phases

organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (trois fois), une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 97/3) pour obtenir 54 mg de produit pur.

Aspect : solide incolore

Rendement : 80%

Rf : 0,35 (AcOEt)

[α]_D²⁰ = +2,5° (c = 0,40 ; MeOH)

Pf : >200 °C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) : 7,28 (s; 1H; H₁₀); 7,09 (d; 2H; *J*_{18-19 et 16-15} = 8,4 Hz; H₁₈; H₁₆); 6,77 (d; 2H; *J*_{19-18 et 15-16} = 8,4 Hz; H₁₉; H₁₅); 6,72 (d; 1H; *J*₆₋₅ = 8,4 Hz; H₆); 6,61 (dd; 1H; *J*₅₋₆ = 8,1 Hz; *J*₅₋₃ = 2,1 Hz; H₅); 4,78 (d; 1H; *J*₃₋₅ = 2,1 Hz; H₃); 4,25-4,21 (m; 2H; H₈); 3,08-3,03 (m; 2H; H₁₂); 3,00-2,93 (m; 4H; H₇; H₁₃)

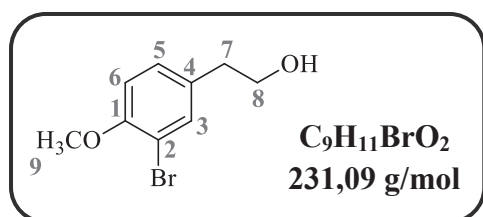
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm) : 154,3 (C₁₇); 149,7 (C₁); 144,7 (C₂); 143,7 (C₁₁); 137,8 (C₄); 131,0 (C₁₉; C₁₅); 129,8 (C₁₄); 124,7 (C₁₀); 122,9 (C₁₈; C₁₆); 122,3 (C₅); 116,1 (C₃); 115,8 (C₆); 50,8 (C₈); 32,8 (C₁₂); 32,4 (C₁₃); 25,8 (C₇)

SMHR (DCI/CH₄) : calculée pour [M+H]⁺ = 308,1399 trouvée = 308,1402

IR (pur) ν (cm⁻¹) : 3411 (OH), 1592 (C=C)

CLogP : 3,49 (Chemdraw)

2-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)éthanol (83) :



Sous atmosphère inerte, à 0°C et sous agitation magnétique, le 2-(4-méthoxyphényl)éthanol (2 g; 13,14 mmol; 1 éq) est dissous dans 50 mL de CH₂Cl₂ anhydre. AlCl₃ (1,75 g; 13,14 mmol; 1 éq) puis Br₂ (0,67 mL; 13,14 mmol; 1 éq) sont ajoutés au milieu réactionnel. Celui-ci est ramené à

Partie expérimentale

température ambiante puis agité pendant 3h. Il est ensuite hydrolysé avec de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (trois fois). Les phases organiques ont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (deux fois), une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (deux fois), de l'eau (une fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 3g de produit propre.

Aspect : solide blanc

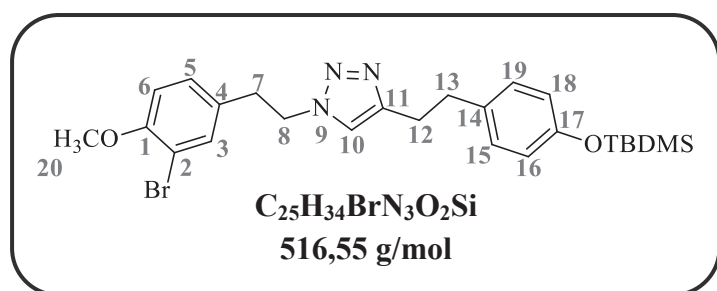
Rendement : 99%

Rf : 0,3 (AcOEt/EP 3/7)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,42 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H_3); 7,13 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H_5); 6,85 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,4$ Hz; H_6); 3,88 (s; 3H; H_9); 3,83 (t; 2H; $J_{8-7} = 6,4$ Hz; H_8); 2,79 (t; 2H; $J_{7-8} = 6,6$ Hz; H_7); 1,45 (sl; 1H; -OH)

Les données spectrales et physico-chimiques sont en accord avec la littérature.¹⁷⁷

1-(3-Bromo-4-méthoxyphénéthyl)-4-((tert-butyldiméthylsilyl)oxy)phénéthyl)-1H-1,2,3-triazole (84) :



Sous agitation magnétique et à température ambiante, l'alcyne **46** (540 mg; 2,07 mmol; 1 équ) est dissous dans 14 mL d'un mélange THF/eau (1:1). L'ascorbate de sodium (206 mg; 1,03 mmol; 0,5 équ), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (103 mg; 0,41 mmol; 0,2 équ) et une solution de

l'azoture **80** (532 mg; 2,07 mmol; 1 équ), préalablement dissous dans 4 mL de THF/eau (1:1), sont ajoutés successivement au milieu réactionnel. Ce dernier est agité une nuit à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (deux fois) puis une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 3/7) pour obtenir 892 mg de produit pur.

Aspect : solide incolore

Rendement : 83%

Rf : 0,6 (AcOEt/EP 1/1)

Pf : 102 °C

Partie expérimentale

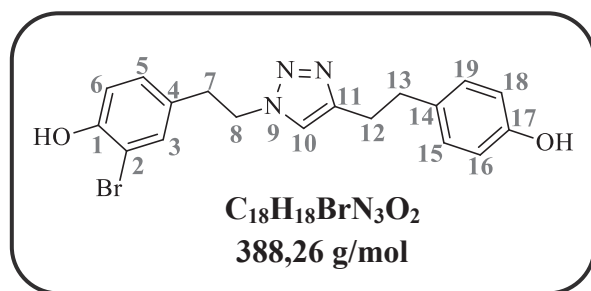
RMN ^1H (CD_3CN , 300 MHz) δ (ppm) : 7,29 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H_3); 7,22 (s; 1H; H_{10}); 7,04 (d; 2H; $J_{19-18 \text{ et } 15-16} = 8,4$ Hz; H_{19} ; H_{15}); 7,01 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H_5); 6,90 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,4$ Hz; H_6); 6,76 (d; 2H; $J_{18-19 \text{ et } 16-15} = 8,7$ Hz; H_{18} ; H_{16}); 4,47 (t; 2H; $J_{8-7} = 7,1$ Hz; H_8); 3,83 (s; 3H; H_{20}); 3,05 (t; 2H; $J_{12-13} = 6,9$ Hz; H_{12}); 2,93-2,80 (m; 4H; H_7 ; H_{13}); 0,97 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,17 (s; 6H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

RMN ^{13}C (CD_3CN , 75 MHz) δ (ppm) : 154,9 (C_{17}); 153,9 (C_1); 147,1 (C_4); 133,9 (C_{14}); 133,4 (C_3); 130,7 (C_{11}); 129,4 (C_{19} ; C_{15}); 128,8 (C_5); 121,4 (C_{10}); 120,0 (C_{18} ; C_{16}); 112,1 (C_6); 111,7 (C_2); 56,3 (C_{20}); 51,4 (C_8); 35,6 (C_{12}); 34,8 (C_{13}); 27,6 (C_7); 25,7 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18,2 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -4,4 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

SMHR (DCI/ CH_4) : calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516,1682$ trouvée = 516,1661

IR (pur) ν (cm^{-1}) : 1610 ($\text{C}=\text{C}$)

2-Bromo-4-(2-(4-(4-hydroxyphényléthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)éthyl)phénol (85) :



Sous atmosphère inerte, à température ambiante et sous agitation magnétique, le triazole **81** (200 mg; 0,5 mmol; 1 éq) est dissous dans 8 mL de DMF anhydre. EtSNa (104 mg; 1,25 mmol; 2,5 éq) est ajouté au milieu réactionnel. Ce dernier est porté à reflux et agité pendant 4h. Il est ensuite hydrolysé

avec une solution aqueuse d'HCl à 5%. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (trois fois). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse d'HCl à 5% (deux fois), de l'eau (deux fois) puis une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/pentane 75/25) pour obtenir 121 mg de produit pur.

Aspect : solide blanc

Rendement : 62%

Rf : 0,4 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5)

Pf : 49°C-50 °C

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm) : 7,34 (s; 1H; H_{10}); 7,17 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H_3); 6,95 (d; 2H; $J_{19-18 \text{ et } 15-16} = 8,7$ Hz; H_{19} ; H_{15}); 6,84 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,4$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H_5); 6,77 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,1$ Hz; H_6); 6,68 (d; 2H; $J_{18-19 \text{ et } 16-15} = 8,4$ Hz; H_{18} ; H_{16}); 4,50 (t; 2H; $J_{8-7} = 7,2$ Hz; H_8); 3,04 (t; 2H; $J_{12-13} = 7,1$ Hz; H_{12}); 2,93-2,77 (m; 4H; H_7 ; H_{13})

Partie expérimentale

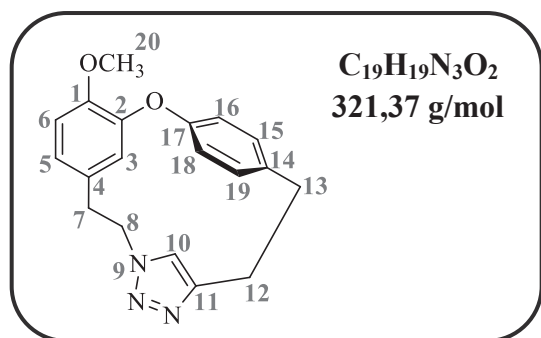
RMN ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) δ (ppm) : 156,7 (C_{17}); 154,3 (C_1); 148,3 (C_4); 134,3 (C_3); 131,4 (C_4); 133,1 (C_{14}); 130,4 (C_{11}); 131,3 (C_{19} ; C_{15}); 130,0 (C_5); 123,7 (C_{10}); 117,3 (C_6); 116,1 (C_{18} ; C_{16}); 110,8 (C_2); 52,6 (C_8); 36,3 (C_{12}); 35,9 (C_{13}); 28,6 (C_7)

SMHR (DCI/CH_4) : calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,0661$ trouvée = 388,0643

IR (pur) ν (cm^{-1}) : 3416 ($-\text{OH}$), 1611 ($\text{C}=\text{C}$)

CLogP : 3,33 (Chemdraw)

(Z)-1⁶-Méhoxy-6¹H-2-oxa-6(4,1)-triazola-1(1,3),3(1,4)-dibenzènacyclooctaphane (86) :



Dans un réacteur à micro-ondes, à température ambiante et sous agitation magnétique, le diarylheptanoïde monophénolique **81** (30 mg; 0,075 mmol; 1 éq) est dissous dans 4 mL de pyridine fraîchement distillée. K_2CO_3 (22 mg; 0,16 mmol; 2 éq) et CuO (16 mg; 0,2 mmol; 2,5 éq) sont ajoutés au milieu réactionnel. Ce dernier est chauffé à 150°C pendant 5h sous irradiations

micro-ondes. Il est ensuite concentré sous pression réduite et repris dans AcOEt . La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHSO_3 à 10% (trois fois), avec de l'eau (une fois) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (une fois). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt) pour obtenir 17 mg de produit pur.

Aspect : solide incolore

Rendement : 71%

Rf : 0,2 (AcOEt/EP 1/1)

$[\alpha]_D^{20} = +3,98^\circ$ ($c = 0,50$; MeOH)

Pf : 159°C-161 °C

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,34 (s; 1H; H_{10}); 7,09 (d; 2H; J_{18-19} et $16-15 = 8,4$ Hz; H_{18} ; H_{16}); 6,91 (d; 1H; $J_{6-5} = 8,4$ Hz; H_6); 6,76 (d; 2H; J_{19-18} et $15-16 = 8,4$ Hz; H_{19} ; H_{15}); 6,75 (dd; 1H; $J_{5-6} = 8,1$ Hz; $J_{5-3} = 2,1$ Hz; H_5); 4,80 (d; 1H; $J_{3-5} = 2,1$ Hz; H_3); 4,25-4,22 (m; 2H; H_8); 3,80 (s; 3H; H_{20}); 3,09-3,01 (m; 4H; H_7 ; H_{13}); 2,97-2,92 (m; 2H; H_{12})

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm) : 153,8 (C_{17}); 150,7 (C_1); 147,0 (C_2); 140,6 (C_{11}); 138,0 (C_4); 131,6 (C_{14}); 131,0 (C_{19} ; C_{15}); 124,5 (C_{10}); 122,7 (C_{18} ; C_{16}); 122,0 (C_5); 115,0 (C_3); 112,4 (C_6); 55,7 (C_{20}); 50,4 (C_8); 32,8 (C_{12}); 32,4 (C_{13}); 25,8 (C_7)

SMHR (DCI/CH_4) : calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322,1556$ trouvée = 322,1560

IR (pur) ν (cm^{-1}) : 1611 (C=C)

CLogP : 4,08 (Chemdraw)

II. Biologie : Matériels et méthodes

II.1. Culture cellulaire

Les macrophages murins utilisés sont des RAW 264.7 issus de ATCC. Les cellules sont régulièrement décongelées et utilisées en condition contrôle présentant un phénotype non inflammatoire. Elles sont cultivées dans un milieu DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) additionné de 10% de SVF (sérum de veau fœtal) à 37°C sous 5% de CO₂. Les cellules sont décollées mécaniquement etensemencées (environ 80% de confluence) pour adhérer au support de culture (24h d'incubation). Les cellules sont ensuite stimulées par les différents agents.

II.2. Test de viabilité cellulaire au MTT

Les cellules sontensemencées sur une plaque 48 puits. Après stimulation par les différents agents à 30 μM pendant une nuit, le milieu des cellules est remplacé par 250 μL de milieu de privation R0 (RPMI (Roswell Park Memorial Institute) medium 1640 contenant du glutamax), contenant 0,5 mg/mL de MTT. Les cellules sont laissées 30 min en contact avec ce milieu. Ce dernier est ensuite retiré et les cristaux de formazan formés sont dissous par ajout de 150 μL de DMSO. 100 μL de DMSO (blanc) et 100 μL de chacun des échantillons sont déposés dans une plaque 96 puits. La mesure de l'absorbance est faite par spectrophotométrie UV-visible à 540 nm sur un spectrophotomètre TECAN. Les absorbances des échantillons sont soustraites à celle du blanc et les moyennes des réplicats sont calculées. La moyenne obtenue est normalisée par rapport au témoin non-traité (100%).

II.3. ERO intracellulaires

Les cellules sontensemencées dans des plaques 12 puits puis stimulées pendant 4 heures avec les agents à une concentration de 30 μM (30 min de pré-incubation) en présence de LPS (20 ng/mL).

Le milieu de culture est ensuite éliminé et remplacé par 500 μL d'une solution de H_2DCFDA à 1 μM dans du milieu R0. Les cellules sont incubées pendant 30 minutes à 37°C dans 5% de CO_2 . Le milieu est retiré et les cellules sont rincées avec une solution de PBS. Les cellules sont ensuite lysées au congélateur à -80°C. 300 μL d'eau sont ajoutés à chaque puits puis ceux-ci sont grattés pour décoller les cellules lysées. 100 μL de chaque échantillons sont placés dans une plaque 96 puits. La fluorescence est mesurée avec un spectrophotomètre TECAN (em : $\lambda = 485 \text{ nm}$; ex : $\lambda = 545 \text{ nm}$).

Les fluorescences des échantillons sont soustraites à celle du blanc et les moyennes des réplicats sont calculées. La moyenne obtenue est normalisée par rapport au témoin traité avec du LPS.

II.4. RT-qPCR

Les cellules sont cultivées en boîtes de Petri 60 mm puis stimulées pendant 4 heures avec les agents à une concentration de 30 μM (30 min de pré-incubation) en présence de LPS (20 ng/mL). L'extraction est réalisée à l'aide du kit Tri-reagent RT (Euromedex RT-111-50), la rétro-transcription à l'aide du High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems 4374966) et la PCR quantitative en temps réel à l'aide du kit Fast SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems 4385612). Les ARN sont extraits par ajout de 700 μL de Tri-reagent RT et de 200 μL de bromoanisole suivi d'une centrifugation à 13300 rpm, à 4°C pendant 15 min.

La précipitation a lieu en récupérant 400 μL de la phase aqueuse obtenue et en y ajoutant 400 μL d'isopropanol. La solution obtenue est laissée pendant 10 minutes à température ambiante puis centrifugée à 13300 rpm, pendant 15 min à 4°C. Les ARN sont ensuite lavés deux fois avec 1 mL d'éthanol à 75%. Ils sont séchés puis repris dans 50 μL d'eau avant d'être dosés par spectrophotométrie sur un appareillage XPose.

Pour la rétrotranscription, 2000 ng d'ARN sont dissous dans 10 μL d'eau puis 10 μL de mix préparé selon les instructions du fournisseur (High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, Applied Biosystems 4374966) sont ajoutés à cette première solution. Ce mélange est ensuite placé dans un thermocycleur (Eppendorf) programmé pour 10 min à 25°C suivi de 2h à 37°C et enfin 5 s à 85°C.

La PCR quantitative est réalisée en mélangeant 2,5 μL d'ADNc obtenus (dilués au 1/10 dans de l'eau) et 7,5 μL de la solution suivante : 10 μL de Fast SYBR Green Master Mix, 0,6 μL de primer sens à 10 μM , 0,6 μL de primer anti-sens à 10 μM et 3,8 μL d'eau. Ceci est réalisé dans une plaque 96 puits MicroAmp Fast (Applied Biosystems 4346906). La RT-qPCR est faite dans un appareillage

Stepone programmé sur 40 cycles qui se font de la façon suivante : 20 s à 95°C, 30 s à 60°C, 15 s à 95°C puis 1 min à 60°C et enfin 15 s à 95°C.

GAPDH MF (5'-GTATGTCGTGGAGTCTACTG) MR (5'-TGCTGACAATCTTGAGTGAG)

IL-1 MF (5'-AAGCCTCGTGCTGTCGGACC) MR (5'-TCCAGCTGCAGGGTGGGTGT)

IL6 MF (5'-ATGGATGCACCAAAGTGGAT) MR (5'-TGAAGGACTCTGGCTTTGTCT)

II.5. Mesure de la concentration en nitrites

Les échantillons sur lesquels nous travaillons sont les milieux des cultures cellulaires utilisées pour la RT-qPCR.

Une gamme étalon est préparée à partir d'une solution mère de NaNO₂ à 1 mM dans l'eau. Des dilutions en série dans un milieu DMEM additionné de 10% de SVF (sérum de veau fœtal) sont réalisées pour obtenir des solutions filles de concentration à 5 µM, 10 µM, 20 µM, 50 µM et 100 µM. Le réactif de Griess est préparé en mélangeant à volume égal une solution A (solution de *N*-(1-Naphtyl)éthylènediamine dihydrochloride à 1 g/L dans de l'eau) et une solution B (solution de *p*-aminobenzène sulfonamide à 10 g/L dans une solution aqueuse de H₃PO₄ à 5%). 100 µL des étalons, 100 µL de DMEM additionné de 10% de SVF (pour le blanc), les points 0 µM et 100 µM des échantillons sont déposés dans une plaque 96 puits. Le réactif de Griess (100 µL) est ajouté dans chaque puit. La plaque est incubée pendant 15 minutes à température ambiante. L'absorbance est lue à 550 nm avec une contre-lecture à 690 nm grâce à un spectrophotomètre (Infinite® M200 PRO, Tecan).

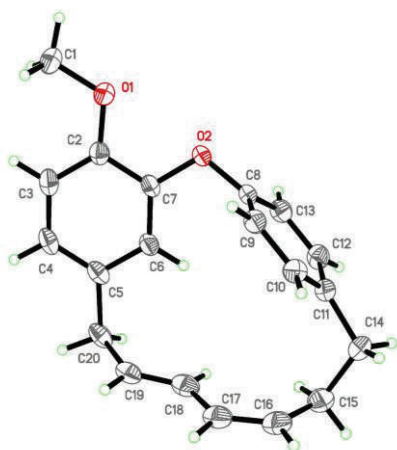
Les absorbances à 690 nm sont soustraites des absorbances à 550 nm et les moyennes des réplicats sont calculées. La moyenne du blanc est ensuite soustraite. La courbe étalon est réalisée grâce à la régression linéaire des moyennes d'absorbance en fonction de la concentration en nitrites en µM. La concentration en nitrites des échantillons est alors déterminée grâce à l'équation générée.

II.6. Analyses statistiques

L'ensemble des analyses a été réalisé sous Graphpad Prism 6. Les tests statistiques des expériences portant sur des cellules relèvent de tests paramétriques, de l'expérience du laboratoire et en concordance avec la littérature : échantillons issu d'une population à distribution normale et

variances égales. Afin de les comparer entre eux, des tests statistiques paramétriques ont été réalisés. Une correction de Bonferroni et le test ANOVA ont été appliqués à tous les tests portés sur plus de deux échantillons ou conditions.

Annexes

Annexe 1 : Données cristallographique du tédarène A méthylé (53)

Empirical formula	C ₂₀ H ₂₀ O ₂	
Formula weight	292.36	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 9.0364(3) Å	α = 90°.
	b = 8.1877(3) Å	β = 101.8600(12)°.
	c = 10.7482(3) Å	γ = 90°.
Volume	778.25(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.248 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.079 mm ⁻¹	
F(000)	312	
Crystal size	0.400 x 0.240 x 0.180 mm ³	
Theta range for data collection	3.300 to 27.468°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -10 ≤ k ≤ 10, -13 ≤ l ≤ 13	
Reflections collected	23076	
Independent reflections	3536 [R(int) = 0.0241]	
Completeness to theta = 25.242°	99.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.7197	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3536 / 1 / 200	
Goodness-of-fit on F ²	1.080	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0789	
R indices (all data)	R1 = 0.0348, wR2 = 0.0813	
Absolute structure parameter	0.0(3)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.180 and -0.147 e.Å ⁻³	

Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	9621(1)	4296(2)	5057(1)	32(1)
O(2)	7644(1)	3560(2)	2951(1)	29(1)

Annexes

C(1)	10617(2)	4573(3)	6252(2)	46(1)
C(2)	8373(2)	5273(2)	4778(2)	26(1)
C(3)	8059(2)	6565(2)	5514(2)	31(1)
C(4)	6742(2)	7482(2)	5158(2)	30(1)
C(5)	5712(2)	7131(2)	4049(2)	27(1)
C(6)	6029(2)	5829(2)	3301(2)	27(1)
C(7)	7324(2)	4903(2)	3654(2)	24(1)
C(8)	6370(2)	3059(2)	2054(2)	24(1)
C(9)	5274(2)	2137(2)	2455(2)	26(1)
C(10)	3882(2)	1917(2)	1638(2)	28(1)
C(11)	3584(2)	2599(2)	424(2)	27(1)
C(12)	4753(2)	3397(2)	15(2)	31(1)
C(13)	6153(2)	3631(2)	819(2)	28(1)
C(14)	2001(2)	2588(3)	-383(2)	36(1)
C(15)	1092(2)	4110(3)	-136(2)	40(1)
C(16)	631(2)	4078(3)	1127(2)	39(1)
C(17)	1122(2)	5015(3)	2145(2)	36(1)
C(18)	2280(2)	6265(3)	2285(2)	35(1)
C(19)	2902(2)	6967(2)	3404(2)	32(1)
C(20)	4248(2)	8078(2)	3602(2)	33(1)

Bond lengths [Å] and angles [°].

O(1)-C(2)	1.365(2)	C(18)-C(19)	1.347(3)
O(1)-C(1)	1.427(2)	C(18)-H(18)	0.9500
O(2)-C(7)	1.3974(19)	C(19)-C(20)	1.499(3)
O(2)-C(8)	1.4027(19)	C(19)-H(19)	0.9500
C(1)-H(1A)	0.9800	C(20)-H(20A)	0.9900
C(1)-H(1B)	0.9800	C(20)-H(20B)	0.9900
C(1)-H(1C)	0.9800		
C(2)-C(3)	1.385(2)	C(2)-O(1)-C(1)	116.37(15)
C(2)-C(7)	1.406(2)	C(7)-O(2)-C(8)	111.76(12)
C(3)-C(4)	1.393(3)	O(1)-C(1)-H(1A)	109.5
C(3)-H(3)	0.9500	O(1)-C(1)-H(1B)	109.5
C(4)-C(5)	1.383(3)	H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5
C(4)-H(4)	0.9500	O(1)-C(1)-H(1C)	109.5
C(5)-C(6)	1.400(2)	H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5
C(5)-C(20)	1.524(3)	H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5
C(6)-C(7)	1.381(2)	O(1)-C(2)-C(3)	125.37(16)
C(6)-H(6)	0.9500	O(1)-C(2)-C(7)	116.30(15)
C(8)-C(9)	1.382(2)	C(3)-C(2)-C(7)	118.33(16)
C(8)-C(13)	1.383(2)	C(2)-C(3)-C(4)	121.21(17)
C(9)-C(10)	1.390(2)	C(2)-C(3)-H(3)	119.4
C(9)-H(9)	0.9500	C(4)-C(3)-H(3)	119.4
C(10)-C(11)	1.393(2)	C(5)-C(4)-C(3)	120.71(16)
C(10)-H(10)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4)	119.6
C(11)-C(12)	1.389(3)	C(3)-C(4)-H(4)	119.6
C(11)-C(14)	1.513(2)	C(4)-C(5)-C(6)	118.18(17)
C(12)-C(13)	1.391(3)	C(4)-C(5)-C(20)	123.60(16)
C(12)-H(12)	0.9500	C(6)-C(5)-C(20)	118.22(16)
C(13)-H(13)	0.9500	C(7)-C(6)-C(5)	121.47(17)
C(14)-C(15)	1.545(3)	C(7)-C(6)-H(6)	119.3
C(14)-H(14A)	0.9900	C(5)-C(6)-H(6)	119.3
C(14)-H(14B)	0.9900	C(6)-C(7)-O(2)	122.74(15)
C(15)-C(16)	1.500(3)	C(6)-C(7)-C(2)	120.10(15)
C(15)-H(15A)	0.9900	O(2)-C(7)-C(2)	117.15(14)
C(15)-H(15B)	0.9900	C(9)-C(8)-C(13)	121.00(15)
C(16)-C(17)	1.335(3)	C(9)-C(8)-O(2)	118.99(15)
C(16)-H(16)	0.9500	C(13)-C(8)-O(2)	119.67(15)
C(17)-C(18)	1.449(3)	C(8)-C(9)-C(10)	119.18(16)
C(17)-H(17)	0.9500	C(8)-C(9)-H(9)	120.4

Annexes

C(10)-C(9)-H(9)	120.4	C(16)-C(15)-H(15B)	108.9
C(9)-C(10)-C(11)	120.98(16)	C(14)-C(15)-H(15B)	108.9
C(9)-C(10)-H(10)	119.5	H(15A)-C(15)-H(15B)	107.7
C(11)-C(10)-H(10)	119.5	C(17)-C(16)-C(15)	128.6(2)
C(12)-C(11)-C(10)	118.17(16)	C(17)-C(16)-H(16)	115.7
C(12)-C(11)-C(14)	120.79(17)	C(15)-C(16)-H(16)	115.7
C(10)-C(11)-C(14)	120.86(16)	C(16)-C(17)-C(18)	127.1(2)
C(11)-C(12)-C(13)	121.47(16)	C(16)-C(17)-H(17)	116.5
C(11)-C(12)-H(12)	119.3	C(18)-C(17)-H(17)	116.5
C(13)-C(12)-H(12)	119.3	C(19)-C(18)-C(17)	123.67(19)
C(8)-C(13)-C(12)	118.73(16)	C(19)-C(18)-H(18)	118.2
C(8)-C(13)-H(13)	120.6	C(17)-C(18)-H(18)	118.2
C(12)-C(13)-H(13)	120.6	C(18)-C(19)-C(20)	124.30(18)
C(11)-C(14)-C(15)	111.74(16)	C(18)-C(19)-H(19)	117.9
C(11)-C(14)-H(14A)	109.3	C(20)-C(19)-H(19)	117.9
C(15)-C(14)-H(14A)	109.3	C(19)-C(20)-C(5)	111.28(15)
C(11)-C(14)-H(14B)	109.3	C(19)-C(20)-H(20A)	109.4
C(15)-C(14)-H(14B)	109.3	C(5)-C(20)-H(20A)	109.4
H(14A)-C(14)-H(14B)	107.9	C(19)-C(20)-H(20B)	109.4
C(16)-C(15)-C(14)	113.43(18)	C(5)-C(20)-H(20B)	109.4
C(16)-C(15)-H(15A)	108.9	H(20A)-C(20)-H(20B)	108.0
C(14)-C(15)-H(15A)	108.9		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

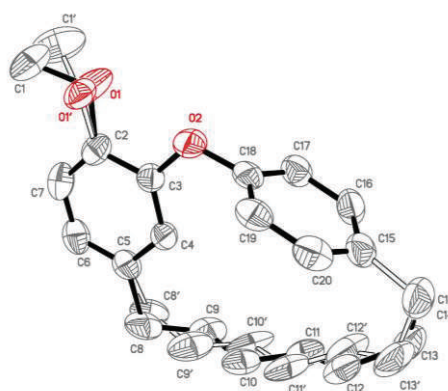
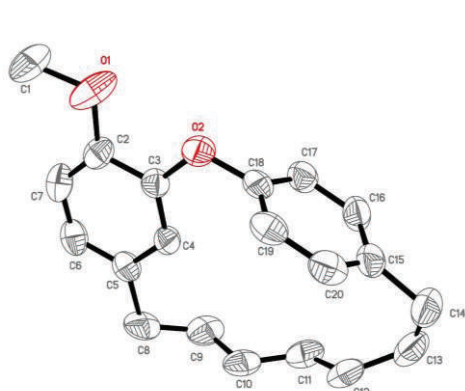
	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	27(1)	42(1)	26(1)	-7(1)	2(1)	3(1)
O(2)	24(1)	30(1)	32(1)	-13(1)	3(1)	4(1)
C(1)	36(1)	68(2)	30(1)	-13(1)	-2(1)	7(1)
C(2)	26(1)	28(1)	24(1)	-3(1)	9(1)	-4(1)
C(3)	36(1)	32(1)	26(1)	-8(1)	10(1)	-8(1)
C(4)	39(1)	24(1)	33(1)	-9(1)	17(1)	-6(1)
C(5)	31(1)	21(1)	34(1)	-3(1)	16(1)	-1(1)
C(6)	29(1)	24(1)	28(1)	-6(1)	8(1)	1(1)
C(7)	27(1)	22(1)	26(1)	-5(1)	10(1)	-2(1)
C(8)	24(1)	22(1)	25(1)	-6(1)	5(1)	3(1)
C(9)	31(1)	25(1)	23(1)	2(1)	6(1)	3(1)
C(10)	27(1)	24(1)	32(1)	2(1)	7(1)	-1(1)
C(11)	28(1)	26(1)	27(1)	-4(1)	4(1)	1(1)
C(12)	36(1)	35(1)	22(1)	2(1)	7(1)	1(1)
C(13)	30(1)	28(1)	29(1)	0(1)	11(1)	-1(1)
C(14)	30(1)	42(1)	33(1)	-7(1)	-2(1)	2(1)
C(15)	34(1)	48(1)	36(1)	0(1)	-1(1)	10(1)
C(16)	29(1)	44(1)	42(1)	5(1)	3(1)	7(1)
C(17)	30(1)	43(1)	37(1)	7(1)	9(1)	9(1)
C(18)	33(1)	35(1)	38(1)	8(1)	11(1)	11(1)
C(19)	32(1)	30(1)	37(1)	3(1)	13(1)	9(1)
C(20)	42(1)	22(1)	40(1)	-3(1)	18(1)	5(1)

Annexes

Hydrogen coordinates (x 10⁴) and isotropic displacement parameters (Å² x 10³).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	10065	4419	6939	69
H(1B)	11008	5692	6280	69
H(1C)	11460	3799	6358	69
H(3)	8755	6830	6277	37
H(4)	6549	8358	5683	36
H(6)	5338	5578	2533	32
H(9)	5470	1661	3278	32
H(10)	3122	1292	1912	33
H(12)	4593	3792	-834	37
H(13)	6946	4173	525	34
H(14A)	1466	1592	-194	43
H(14B)	2060	2555	-1292	43
H(15A)	1711	5097	-181	48
H(15B)	173	4194	-817	48
H(16)	-109	3286	1214	47
H(17)	664	4843	2854	43
H(18)	2619	6609	1547	42
H(19)	2458	6743	4114	39
H(20A)	4147	8917	4242	40
H(20B)	4284	8644	2795	40

Annexe 2 : Données cristallographique de l'isotédarène A méthylé (54)



Empirical formula
Formula weight
Temperature
Wavelength
Crystal system
Space group
Unit cell dimensions

C₂₀ H₂₀ O₂
292.36
193(2) K
0.71073 Å
Monoclinic
P2₁/n
a = 9.3466(5) Å
b = 12.3756(7) Å
c = 14.0627(7) Å

α = 90°.
β = 98.832(2)°.
γ = 90°.

Volume
Z

1607.34(15) Å³
4

Density (calculated)
Absorption coefficient
F(000)
Crystal size

1.208 Mg/m³
0.077 mm⁻¹
624
0.400 x 0.300 x 0.220 mm³

Annexes

Theta range for data collection	2.829 to 28.320°.
Index ranges	-12<= <i>h</i> <=12, -16<= <i>k</i> <=16, -18<= <i>l</i> <=18
Reflections collected	78231
Independent reflections	3990 [R(int) = 0.0540]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7415 and 0.7182
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3990 / 261 / 273
Goodness-of-fit on F ²	1.047
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0628, wR2 = 0.1658
R indices (all data)	R1 = 0.0871, wR2 = 0.1912
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.312 and -0.235 e.Å ⁻³
Atomic coordinates (x 10 ⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å ² x 10 ³). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U ^{ij} tensor.	

	x	y	z	U(eq)
O(2)	5313(2)	2713(1)	7292(1)	52(1)
C(2)	3950(2)	1853(1)	5929(1)	46(1)
O(1)	4509(13)	914(6)	6426(8)	77(2)
C(1)	4054(9)	-58(6)	5820(8)	74(2)
O(1')	4565(15)	932(7)	6253(7)	53(2)
C(1')	3926(12)	-75(8)	6319(17)	97(4)
C(3)	4372(2)	2807(1)	6433(1)	40(1)
C(4)	3855(2)	3785(1)	6066(1)	42(1)
C(6)	2471(2)	2911(2)	4718(1)	55(1)
C(7)	2999(2)	1926(2)	5072(2)	54(1)
C(5)	2882(2)	3855(2)	5206(1)	48(1)
C(15)	6118(2)	5740(2)	8572(1)	52(1)
C(8)	2395(4)	4975(3)	4829(2)	59(1)
C(9)	2284(4)	5726(3)	5633(2)	60(1)
C(10)	3355(3)	6446(2)	5944(2)	56(1)
C(11)	3510(3)	6928(2)	6875(2)	57(1)
C(12)	4759(4)	7380(2)	7314(2)	59(1)
C(13)	5043(4)	7606(3)	8373(2)	69(1)
C(14)	6258(3)	6900(2)	8893(2)	71(1)
C(8')	1901(16)	4837(11)	4961(13)	56(4)
C(9')	2818(19)	5745(13)	5335(12)	73(5)
C(10')	2757(15)	6299(10)	6168(11)	68(4)
C(11')	4025(16)	6913(12)	6557(10)	66(4)
C(12')	4168(18)	7224(14)	7495(11)	83(5)
C(13')	5509(19)	7616(12)	8087(12)	81(5)
C(14')	6258(3)	6900(2)	8893(2)	71(1)
C(16)	4980(2)	5104(2)	8775(1)	54(1)
C(17)	4731(2)	4085(2)	8380(1)	49(1)
C(18)	5633(2)	3696(2)	7771(1)	42(1)
C(19)	6813(2)	4284(2)	7605(1)	49(1)
C(20)	7045(2)	5302(2)	8005(1)	54(1)

Bond lengths [Å] and angles [°].

O(2)-C(3)	1.386(2)	C(1)-H(1A)	0.9800
O(2)-C(18)	1.401(2)	C(1)-H(1B)	0.9800
C(2)-O(1')	1.325(9)	C(1)-H(1C)	0.9800
C(2)-C(7)	1.387(3)	O(1')-C(1')	1.391(11)
C(2)-C(3)	1.402(2)	C(1')-H(1D)	0.9800
C(2)-O(1)	1.414(8)	C(1')-H(1E)	0.9800
O(1)-C(1)	1.499(9)	C(1')-H(1F)	0.9800

Annexes

C(3)-C(4)	1.374(2)	H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5
C(4)-C(5)	1.399(2)	O(1)-C(1)-H(1C)	109.5
C(4)-H(4)	0.9500	H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5
C(6)-C(7)	1.379(3)	H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5
C(6)-C(5)	1.380(3)	C(2)-O(1')-C(1')	128.7(11)
C(6)-H(6)	0.9500	O(1')-C(1')-H(1D)	109.5
C(7)-H(7)	0.9500	O(1')-C(1')-H(1E)	109.5
C(5)-C(8)	1.529(4)	H(1D)-C(1')-H(1E)	109.5
C(5)-C(8')	1.529(14)	O(1')-C(1')-H(1F)	109.5
C(15)-C(20)	1.375(3)	H(1D)-C(1')-H(1F)	109.5
C(15)-C(16)	1.388(3)	H(1E)-C(1')-H(1F)	109.5
C(15)-C(14)	1.504(3)	C(4)-C(3)-O(2)	122.78(15)
C(15)-C(14')	1.504(3)	C(4)-C(3)-C(2)	119.74(15)
C(8)-C(9)	1.480(4)	O(2)-C(3)-C(2)	117.48(15)
C(8)-H(8A)	0.9900	C(3)-C(4)-C(5)	121.62(16)
C(8)-H(8B)	0.9900	C(3)-C(4)-H(4)	119.2
C(9)-C(10)	1.362(4)	C(5)-C(4)-H(4)	119.2
C(9)-H(9)	0.9500	C(7)-C(6)-C(5)	120.82(17)
C(10)-C(11)	1.426(4)	C(7)-C(6)-H(6)	119.6
C(10)-H(10)	0.9500	C(5)-C(6)-H(6)	119.6
C(11)-C(12)	1.354(4)	C(6)-C(7)-C(2)	121.13(17)
C(11)-H(11)	0.9500	C(6)-C(7)-H(7)	119.4
C(12)-C(13)	1.499(4)	C(2)-C(7)-H(7)	119.4
C(12)-H(12)	0.9500	C(6)-C(5)-C(4)	118.13(18)
C(13)-C(14)	1.527(5)	C(6)-C(5)-C(8)	123.36(18)
C(13)-H(13A)	0.9900	C(4)-C(5)-C(8)	118.42(19)
C(13)-H(13B)	0.9900	C(6)-C(5)-C(8')	116.7(5)
C(14)-H(14A)	0.9900	C(4)-C(5)-C(8')	122.2(6)
C(14)-H(14B)	0.9900	C(20)-C(15)-C(16)	117.81(19)
C(8')-C(9')	1.462(9)	C(20)-C(15)-C(14)	121.08(19)
C(8')-H(8C)	0.9900	C(16)-C(15)-C(14)	120.9(2)
C(8')-H(8D)	0.9900	C(20)-C(15)-C(14')	121.08(19)
C(9')-C(10')	1.366(10)	C(16)-C(15)-C(14')	120.9(2)
C(9')-H(9')	0.9500	C(9)-C(8)-C(5)	110.9(3)
C(10')-C(11')	1.443(9)	C(9)-C(8)-H(8A)	109.5
C(10')-H(10')	0.9500	C(5)-C(8)-H(8A)	109.5
C(11')-C(12')	1.360(10)	C(9)-C(8)-H(8B)	109.5
C(11')-H(11')	0.9500	C(5)-C(8)-H(8B)	109.5
C(12')-C(13')	1.476(10)	H(8A)-C(8)-H(8B)	108.1
C(12')-H(12')	0.9500	C(10)-C(9)-C(8)	121.5(3)
C(13')-C(14')	1.521(10)	C(10)-C(9)-H(9)	119.3
C(13')-H(13C)	0.9900	C(8)-C(9)-H(9)	119.3
C(13')-H(13D)	0.9900	C(9)-C(10)-C(11)	122.4(3)
C(14')-H(14C)	0.9900	C(9)-C(10)-H(10)	118.8
C(14')-H(14D)	0.9900	C(11)-C(10)-H(10)	118.8
C(16)-C(17)	1.383(3)	C(12)-C(11)-C(10)	123.4(3)
C(16)-H(16)	0.9500	C(12)-C(11)-H(11)	118.3
C(17)-C(18)	1.378(3)	C(10)-C(11)-H(11)	118.3
C(17)-H(17)	0.9500	C(11)-C(12)-C(13)	122.6(3)
C(18)-C(19)	1.370(3)	C(11)-C(12)-H(12)	118.7
C(19)-C(20)	1.384(3)	C(13)-C(12)-H(12)	118.7
C(19)-H(19)	0.9500	C(12)-C(13)-C(14)	112.0(3)
C(20)-H(20)	0.9500	C(12)-C(13)-H(13A)	109.2
		C(14)-C(13)-H(13A)	109.2
C(3)-O(2)-C(18)	113.98(12)	C(12)-C(13)-H(13B)	109.2
O(1')-C(2)-C(7)	122.8(4)	C(14)-C(13)-H(13B)	109.2
O(1')-C(2)-C(3)	118.5(4)	H(13A)-C(13)-H(13B)	107.9
C(7)-C(2)-C(3)	118.55(17)	C(15)-C(14)-C(13)	112.2(2)
C(7)-C(2)-O(1)	128.4(4)	C(15)-C(14)-H(14A)	109.2
C(3)-C(2)-O(1)	112.8(4)	C(13)-C(14)-H(14A)	109.2
C(2)-O(1)-C(1)	109.1(8)	C(15)-C(14)-H(14B)	109.2
O(1)-C(1)-H(1A)	109.5	C(13)-C(14)-H(14B)	109.2
O(1)-C(1)-H(1B)	109.5	H(14A)-C(14)-H(14B)	107.9

Annexes

C(9')-C(8')-C(5)	103.4(12)	H(13C)-C(13')-H(13D)	107.0
C(9')-C(8')-H(8C)	111.1	C(15)-C(14')-C(13')	108.9(7)
C(5)-C(8')-H(8C)	111.1	C(15)-C(14')-H(14C)	109.9
C(9')-C(8')-H(8D)	111.1	C(13')-C(14')-H(14C)	109.9
C(5)-C(8')-H(8D)	111.1	C(15)-C(14')-H(14D)	109.9
H(8C)-C(8')-H(8D)	109.1	C(13')-C(14')-H(14D)	109.9
C(10')-C(9')-C(8')	126.6(14)	H(14C)-C(14')-H(14D)	108.3
C(10')-C(9')-H(9')	116.7	C(17)-C(16)-C(15)	121.42(19)
C(8')-C(9')-H(9')	116.7	C(17)-C(16)-H(16)	119.3
C(9')-C(10')-C(11')	116.7(12)	C(15)-C(16)-H(16)	119.3
C(9')-C(10')-H(10')	121.7	C(18)-C(17)-C(16)	119.13(17)
C(11')-C(10')-H(10')	121.7	C(18)-C(17)-H(17)	120.4
C(12')-C(11')-C(10')	118.0(12)	C(16)-C(17)-H(17)	120.4
C(12')-C(11')-H(11')	121.0	C(19)-C(18)-C(17)	120.42(18)
C(10')-C(11')-H(11')	121.0	C(19)-C(18)-O(2)	119.81(17)
C(11')-C(12')-C(13')	126.1(15)	C(17)-C(18)-O(2)	119.73(16)
C(11')-C(12')-H(12')	117.0	C(18)-C(19)-C(20)	119.56(18)
C(13')-C(12')-H(12')	117.0	C(18)-C(19)-H(19)	120.2
C(12')-C(13')-C(14')	118.9(10)	C(20)-C(19)-H(19)	120.2
C(12')-C(13')-H(13C)	107.6	C(15)-C(20)-C(19)	121.44(18)
C(14')-C(13')-H(13C)	107.6	C(15)-C(20)-H(20)	119.3
C(12')-C(13')-H(13D)	107.6	C(19)-C(20)-H(20)	119.3
C(14')-C(13')-H(13D)	107.6		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

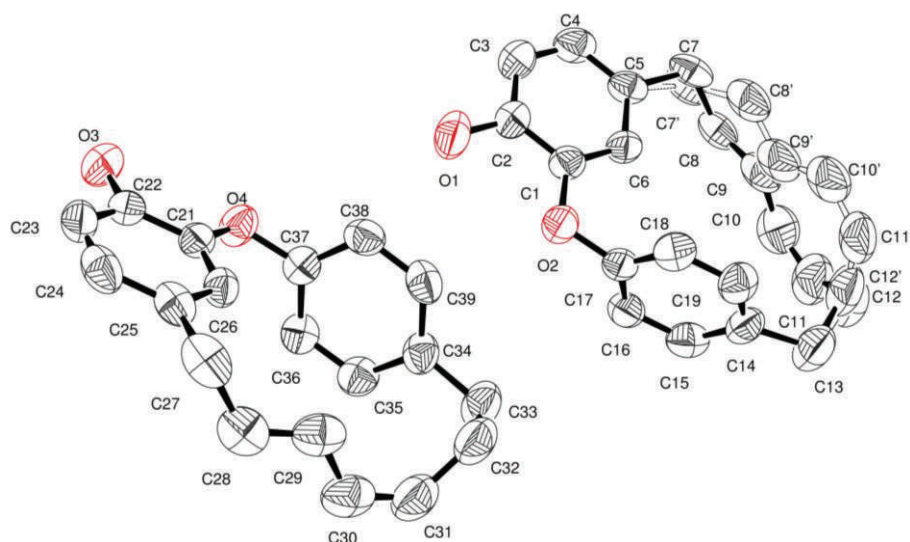
$$-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(2)	63(1)	42(1)	46(1)	5(1)	-11(1)	12(1)
C(2)	42(1)	40(1)	57(1)	-5(1)	13(1)	6(1)
O(1)	62(3)	37(2)	132(6)	-1(3)	13(4)	9(2)
C(1)	71(3)	43(2)	105(5)	-5(3)	5(3)	15(2)
O(1')	63(4)	37(3)	53(3)	-5(2)	-13(2)	11(2)
C(1')	81(5)	55(4)	152(9)	23(5)	12(6)	-16(3)
C(3)	40(1)	41(1)	36(1)	0(1)	2(1)	6(1)
C(4)	52(1)	39(1)	33(1)	-1(1)	-4(1)	2(1)
C(6)	53(1)	69(1)	38(1)	-10(1)	-3(1)	0(1)
C(7)	48(1)	59(1)	53(1)	-21(1)	6(1)	-3(1)
C(5)	53(1)	54(1)	34(1)	2(1)	-5(1)	0(1)
C(15)	59(1)	58(1)	36(1)	-3(1)	-2(1)	-18(1)
C(8)	57(2)	64(2)	48(2)	21(1)	-16(1)	-4(1)
C(9)	55(2)	51(2)	68(2)	18(1)	-14(1)	10(1)
C(10)	56(2)	42(1)	66(2)	20(1)	0(1)	5(1)
C(11)	54(2)	38(1)	80(2)	10(1)	16(1)	5(1)
C(12)	66(2)	35(1)	77(2)	2(1)	17(1)	-10(1)
C(13)	82(2)	48(2)	84(2)	-20(1)	39(2)	-26(1)
C(14)	88(2)	65(1)	60(1)	-18(1)	13(1)	-31(1)
C(8')	45(9)	62(8)	60(8)	28(6)	-1(7)	5(6)
C(9')	61(10)	53(7)	94(10)	28(7)	-20(8)	3(7)
C(10')	54(8)	29(6)	113(10)	30(6)	-12(7)	-7(6)
C(11')	53(8)	35(6)	105(9)	20(7)	-2(7)	-14(6)
C(12')	94(11)	37(7)	115(10)	2(8)	5(8)	-15(8)
C(13')	99(11)	45(7)	102(10)	-11(7)	26(8)	-39(8)
C(14')	88(2)	65(1)	60(1)	-18(1)	13(1)	-31(1)
C(16)	64(1)	62(1)	38(1)	-9(1)	14(1)	-17(1)
C(17)	51(1)	55(1)	40(1)	1(1)	4(1)	-14(1)
C(18)	45(1)	46(1)	31(1)	8(1)	-10(1)	2(1)
C(19)	44(1)	60(1)	43(1)	12(1)	3(1)	7(1)
C(20)	43(1)	67(1)	50(1)	12(1)	0(1)	-10(1)

Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	3004	-156	5769	111
H(1B)	4549	-700	6117	111
H(1C)	4310	44	5176	111
H(1D)	3604	-144	6948	145
H(1E)	4632	-643	6249	145
H(1F)	3092	-146	5808	145
H(4)	4165	4428	6404	51
H(6)	1817	2939	4131	66
H(7)	2705	1286	4723	64
H(8A)	3099	5264	4434	71
H(8B)	1442	4918	4414	71
H(9)	1446	5705	5939	72
H(10)	4023	6634	5526	67
H(11)	2696	6933	7205	68
H(12)	5483	7561	6935	70
H(13A)	4147	7474	8651	82
H(13B)	5308	8376	8478	82
H(14A)	7202	7186	8769	85
H(14B)	6244	6936	9594	85
H(8C)	1599	4902	4257	68
H(8D)	1028	4791	5278	68
H(9')	3527	5973	4962	87
H(10')	1921	6280	6477	81
H(11')	4737	7095	6170	79
H(12')	3328	7186	7797	99
H(13C)	5284	8312	8378	97
H(13D)	6217	7771	7648	97
H(14C)	7294	7099	9047	85
H(14D)	5807	7000	9479	85
H(16)	4358	5374	9194	65
H(17)	3948	3659	8527	59
H(19)	7467	3994	7217	59
H(20)	7861	5708	7885	65

Annexe 3 : Données cristallographique du tédarène A (55)



Empirical formula	C19 H18 O2
Formula weight	278.33
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 9.7921(16) Å α = 88.098(5)° b = 11.4670(18) Å β = 79.234(5)° c = 13.899(2) Å γ = 79.122(5)°
Volume	1505.6(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.228 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.078 mm ⁻¹
F(000)	592
Crystal size	0.200 x 0.180 x 0.120 mm
Theta range for data collection	2.984 to 25.027 deg.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected / unique	21644 / 12155 [R(int) = 0.0499]
Completeness to theta = 25.027	98.8 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	21644 / 165 / 444
Goodness-of-fit on F ²	1.047
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0664, wR2 = 0.1263
R indices (all data)	R1 = 0.1358, wR2 = 0.1571
Largest diff. peak and hole	0.191 and -0.202 e. Å ³

Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³).
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2067(5)	6780(4)	5067(3)	51(1)
C(2)	1719(5)	7972(5)	5260(3)	62(1)
C(3)	1298(6)	8349(5)	6221(4)	80(2)
C(4)	1247(5)	7527(5)	6972(3)	67(2)
C(6)	2041(4)	5961(4)	5820(3)	51(1)
C(5)	1613(4)	6332(5)	6788(3)	54(1)
C(13)	3466(7)	1468(5)	4268(4)	89(2)
C(7)	1494(10)	5393(8)	7599(7)	63(3)
C(8)	2723(7)	4355(7)	7405(4)	65(2)
C(9)	2740(9)	3380(8)	6885(5)	74(2)
C(10)	3907(10)	2507(8)	6603(5)	93(2)
C(11)	4073(10)	1625(7)	5968(5)	100(2)
C(12)	3075(19)	1300(16)	5396(8)	95(3)
C(7')	1890(50)	5300(30)	7530(30)	72(6)
C(8')	1220(30)	4310(20)	7265(15)	79(5)
C(9')	1940(40)	3320(30)	6760(20)	83(5)
C(10')	1400(30)	2530(20)	6412(17)	91(6)
C(11')	1860(30)	1660(20)	5771(19)	89(6)
C(12')	3330(70)	1100(70)	5360(20)	90(7)
C(14)	3251(6)	2768(5)	4040(3)	62(1)
C(15)	4347(5)	3389(5)	3955(3)	67(1)
C(16)	4105(5)	4612(5)	3915(3)	58(1)
C(17)	2756(5)	5218(4)	3946(2)	50(1)
C(18)	1662(5)	4627(5)	3956(3)	58(1)
C(19)	1920(5)	3408(5)	4003(3)	62(1)
C(21)	2147(4)	11775(4)	1032(3)	47(1)
C(22)	1876(4)	13000(4)	960(3)	53(1)
C(23)	1349(5)	13504(5)	172(3)	64(1)
C(24)	1100(5)	12814(5)	-548(3)	64(1)
C(25)	1377(4)	11591(5)	-491(3)	52(1)
C(26)	1910(4)	11081(4)	312(3)	47(1)
C(27)	1132(5)	10771(5)	-1255(3)	65(2)

Annexes

C(28)	2333(6)	9772(6)	-1535(3)	65(2)
C(29)	2454(5)	8707(6)	-1081(4)	68(2)
C(30)	3705(6)	7809(6)	-1278(4)	78(2)
C(31)	4013(6)	6810(5)	-757(4)	81(2)
C(32)	3166(6)	6365(5)	129(4)	83(2)
C(33)	3813(6)	6400(4)	1060(4)	78(2)
C(34)	3630(5)	7650(4)	1415(3)	56(1)
C(35)	4637(5)	8344(4)	1085(3)	59(1)
C(36)	4373(5)	9535(4)	1274(3)	52(1)
C(37)	3082(5)	10061(4)	1801(3)	47(1)
C(38)	2094(5)	9386(4)	2206(3)	56(1)
C(39)	2382(5)	8185(5)	2004(3)	59(1)
O(1)	1765(5)	8799(4)	4521(3)	97(1)
O(2)	2466(4)	6452(3)	4077(2)	63(1)
O(3)	2145(4)	13715(3)	1646(3)	77(1)
O(4)	2706(3)	11298(3)	1844(2)	59(1)

Bond lengths [Å] and angles [°].

C(1)-C(2)	1.368(6)	C(11')-H(11')	0.9300
C(1)-C(6)	1.382(6)	C(12')-H(12C)	0.9700
C(1)-O(2)	1.403(4)	C(12')-H(12D)	0.9700
C(2)-O(1)	1.375(6)	C(14)-C(19)	1.379(7)
C(2)-C(3)	1.381(6)	C(14)-C(15)	1.382(6)
C(3)-C(4)	1.384(7)	C(15)-C(16)	1.378(7)
C(3)-H(3)	0.9300	C(15)-H(15)	0.9300
C(4)-C(5)	1.369(7)	C(16)-C(17)	1.365(7)
C(4)-H(4)	0.9300	C(16)-H(16)	0.9300
C(6)-C(5)	1.387(5)	C(17)-C(18)	1.369(5)
C(6)-H(6)	0.9300	C(17)-O(2)	1.401(5)
C(5)-C(7)	1.537(10)	C(18)-C(19)	1.375(7)
C(5)-C(7')	1.56(3)	C(18)-H(18)	0.9300
C(13)-C(14)	1.498(7)	C(19)-H(19)	0.9300
C(13)-C(12')	1.55(3)	C(21)-C(26)	1.378(5)
C(13)-C(12)	1.557(11)	C(21)-C(22)	1.384(6)
C(13)-H(13A)	0.9700	C(21)-O(4)	1.396(5)
C(13)-H(13B)	0.9700	C(22)-C(23)	1.362(6)
C(7)-C(8)	1.516(11)	C(22)-O(3)	1.371(5)
C(7)-H(7A)	0.9700	C(23)-C(24)	1.380(6)
C(7)-H(7B)	0.9700	C(23)-H(23)	0.9300
C(8)-C(9)	1.347(9)	C(24)-C(25)	1.380(7)
C(8)-H(8)	0.9300	C(24)-H(24)	0.9300
C(9)-C(10)	1.374(10)	C(25)-C(26)	1.385(5)
C(9)-H(9)	0.9300	C(25)-C(27)	1.522(6)
C(10)-C(11)	1.331(10)	C(26)-H(26)	0.9300
C(10)-H(10)	0.9300	C(27)-C(28)	1.482(7)
C(11)-C(12)	1.47(2)	C(27)-H(27A)	0.9700
C(11)-H(11)	0.9300	C(27)-H(27B)	0.9700
C(12)-H(12A)	0.9700	C(28)-C(29)	1.352(7)
C(12)-H(12B)	0.9700	C(28)-H(28)	0.9300
C(7')-C(8')	1.50(3)	C(29)-C(30)	1.433(8)
C(7')-H(7'1)	0.9700	C(29)-H(29)	0.9300
C(7')-H(7'2)	0.9700	C(30)-C(31)	1.351(7)
C(8')-C(9')	1.36(3)	C(30)-H(30)	0.9300
C(8')-H(8')	0.9300	C(31)-C(32)	1.483(7)
C(9')-C(10')	1.28(3)	C(31)-H(31)	0.9300
C(9')-H(9')	0.9300	C(32)-C(33)	1.549(6)
C(10')-C(11')	1.31(3)	C(32)-H(32A)	0.9700
C(10')-H(10')	0.9300	C(32)-H(32B)	0.9700
C(11')-C(12')	1.47(4)	C(33)-C(34)	1.499(6)

C(33)-H(33A)	0.9700	C(13)-C(12)-H(12A)	108.4
C(33)-H(33B)	0.9700	C(11)-C(12)-H(12B)	108.4
C(34)-C(39)	1.384(6)	C(13)-C(12)-H(12B)	108.4
C(34)-C(35)	1.385(5)	H(12A)-C(12)-H(12B)	107.5
C(35)-C(36)	1.366(6)	C(8')-C(7')-C(5)	107(3)
C(35)-H(35)	0.9300	C(8')-C(7')-H(7'1)	110.2
C(36)-C(37)	1.376(6)	C(5)-C(7')-H(7'1)	110.2
C(36)-H(36)	0.9300	C(8')-C(7')-H(7'2)	110.2
C(37)-C(38)	1.379(5)	C(5)-C(7')-H(7'2)	110.2
C(37)-O(4)	1.397(5)	H(7'1)-C(7')-H(7'2)	108.5
C(38)-C(39)	1.380(6)	C(9')-C(8')-C(7')	125(3)
C(38)-H(38)	0.9300	C(9')-C(8')-H(8')	117.7
C(39)-H(39)	0.9300	C(7')-C(8')-H(8')	117.7
O(1)-H(1)	0.80(2)	C(10')-C(9')-C(8')	127(3)
O(3)-H(3A)	0.831(19)	C(10')-C(9')-H(9')	116.6
		C(8')-C(9')-H(9')	116.7
C(2)-C(1)-C(6)	120.8(4)	C(9')-C(10')-C(11')	136(3)
C(2)-C(1)-O(2)	116.3(4)	C(9')-C(10')-H(10')	112.2
C(6)-C(1)-O(2)	122.9(4)	C(11')-C(10')-H(10')	112.2
C(1)-C(2)-O(1)	121.7(4)	C(10')-C(11')-C(12')	130(4)
C(1)-C(2)-C(3)	119.0(5)	C(10')-C(11')-H(11')	115.2
O(1)-C(2)-C(3)	119.4(5)	C(12')-C(11')-H(11')	115.2
C(2)-C(3)-C(4)	120.0(5)	C(11')-C(12')-C(13)	102(3)
C(2)-C(3)-H(3)	120.0	C(11')-C(12')-H(12C)	111.3
C(4)-C(3)-H(3)	120.0	C(13)-C(12')-H(12C)	111.3
C(5)-C(4)-C(3)	121.5(4)	C(11')-C(12')-H(12D)	111.3
C(5)-C(4)-H(4)	119.3	C(13)-C(12')-H(12D)	111.3
C(3)-C(4)-H(4)	119.3	H(12C)-C(12')-H(12D)	109.2
C(1)-C(6)-C(5)	120.6(4)	C(19)-C(14)-C(15)	117.6(5)
C(1)-C(6)-H(6)	119.7	C(19)-C(14)-C(13)	120.8(5)
C(5)-C(6)-H(6)	119.7	C(15)-C(14)-C(13)	121.3(5)
C(4)-C(5)-C(6)	118.1(4)	C(16)-C(15)-C(14)	121.3(5)
C(4)-C(5)-C(7)	122.8(5)	C(16)-C(15)-H(15)	119.3
C(6)-C(5)-C(7)	119.0(5)	C(14)-C(15)-H(15)	119.3
C(4)-C(5)-C(7')	128.2(16)	C(17)-C(16)-C(15)	119.2(4)
C(6)-C(5)-C(7')	112.7(18)	C(17)-C(16)-H(16)	120.4
C(14)-C(13)-C(12')	118(3)	C(15)-C(16)-H(16)	120.4
C(14)-C(13)-C(12)	109.1(8)	C(16)-C(17)-C(18)	121.0(5)
C(14)-C(13)-H(13A)	109.9	C(16)-C(17)-O(2)	119.3(4)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.9	C(18)-C(17)-O(2)	119.4(4)
C(14)-C(13)-H(13B)	109.9	C(17)-C(18)-C(19)	119.0(5)
C(12)-C(13)-H(13B)	109.9	C(17)-C(18)-H(18)	120.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.3	C(19)-C(18)-H(18)	120.5
C(8)-C(7)-C(5)	111.2(6)	C(18)-C(19)-C(14)	121.6(4)
C(8)-C(7)-H(7A)	109.4	C(18)-C(19)-H(19)	119.2
C(5)-C(7)-H(7A)	109.4	C(14)-C(19)-H(19)	119.2
C(8)-C(7)-H(7B)	109.4	C(26)-C(21)-C(22)	120.5(4)
C(5)-C(7)-H(7B)	109.4	C(26)-C(21)-O(4)	122.9(4)
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.0	C(22)-C(21)-O(4)	116.6(4)
C(9)-C(8)-C(7)	124.7(7)	C(23)-C(22)-O(3)	119.4(5)
C(9)-C(8)-H(8)	117.6	C(23)-C(22)-C(21)	118.6(4)
C(7)-C(8)-H(8)	117.6	O(3)-C(22)-C(21)	122.0(4)
C(8)-C(9)-C(10)	125.0(8)	C(22)-C(23)-C(24)	121.1(5)
C(8)-C(9)-H(9)	117.5	C(22)-C(23)-H(23)	119.4
C(10)-C(9)-H(9)	117.5	C(24)-C(23)-H(23)	119.4
C(11)-C(10)-C(9)	128.5(9)	C(25)-C(24)-C(23)	120.9(4)
C(11)-C(10)-H(10)	115.8	C(25)-C(24)-H(24)	119.6
C(9)-C(10)-H(10)	115.8	C(23)-C(24)-H(24)	119.6
C(10)-C(11)-C(12)	130.3(10)	C(24)-C(25)-C(26)	117.9(4)
C(10)-C(11)-H(11)	114.9	C(24)-C(25)-C(27)	124.0(4)
C(12)-C(11)-H(11)	114.9	C(26)-C(25)-C(27)	118.1(4)
C(11)-C(12)-C(13)	115.3(13)	C(21)-C(26)-C(25)	121.0(4)
C(11)-C(12)-H(12A)	108.4	C(21)-C(26)-H(26)	119.5

Annexes

C(25)-C(26)-H(26)	119.5	C(32)-C(33)-H(33A)	109.5
C(28)-C(27)-C(25)	113.2(3)	C(34)-C(33)-H(33B)	109.5
C(28)-C(27)-H(27A)	108.9	C(32)-C(33)-H(33B)	109.5
C(25)-C(27)-H(27A)	108.9	H(33A)-C(33)-H(33B)	108.0
C(28)-C(27)-H(27B)	108.9	C(39)-C(34)-C(35)	117.8(4)
C(25)-C(27)-H(27B)	108.9	C(39)-C(34)-C(33)	120.7(4)
H(27A)-C(27)-H(27B)	107.8	C(35)-C(34)-C(33)	121.2(4)
C(29)-C(28)-C(27)	123.9(5)	C(36)-C(35)-C(34)	121.3(5)
C(29)-C(28)-H(28)	118.0	C(36)-C(35)-H(35)	119.3
C(27)-C(28)-H(28)	118.0	C(34)-C(35)-H(35)	119.3
C(28)-C(29)-C(30)	122.9(5)	C(35)-C(36)-C(37)	119.6(4)
C(28)-C(29)-H(29)	118.5	C(35)-C(36)-H(36)	120.2
C(30)-C(29)-H(29)	118.5	C(37)-C(36)-H(36)	120.2
C(31)-C(30)-C(29)	126.9(6)	C(36)-C(37)-C(38)	120.7(4)
C(31)-C(30)-H(30)	116.5	C(36)-C(37)-O(4)	119.8(4)
C(29)-C(30)-H(30)	116.5	C(38)-C(37)-O(4)	119.1(4)
C(30)-C(31)-C(32)	129.5(6)	C(37)-C(38)-C(39)	118.5(4)
C(30)-C(31)-H(31)	115.2	C(37)-C(38)-H(38)	120.8
C(32)-C(31)-H(31)	115.2	C(39)-C(38)-H(38)	120.8
C(31)-C(32)-C(33)	113.2(4)	C(38)-C(39)-C(34)	121.7(4)
C(31)-C(32)-H(32A)	108.9	C(38)-C(39)-H(39)	119.1
C(33)-C(32)-H(32A)	108.9	C(34)-C(39)-H(39)	119.1
C(31)-C(32)-H(32B)	108.9	C(2)-O(1)-H(1)	108(5)
C(33)-C(32)-H(32B)	108.9	C(17)-O(2)-C(1)	112.4(3)
H(32A)-C(32)-H(32B)	107.8	C(22)-O(3)-H(3A)	104(3)
C(34)-C(33)-C(32)	110.9(4)	C(21)-O(4)-C(37)	112.4(3)
C(34)-C(33)-H(33A)	109.5		

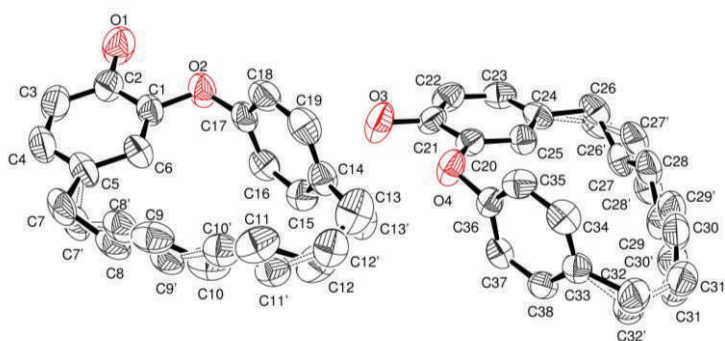
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

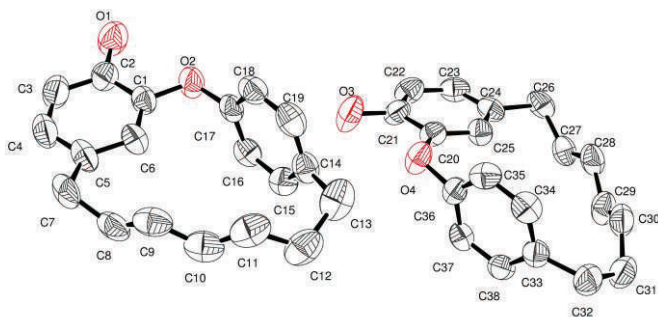
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	57(3)	54(3)	43(2)	-8(2)	-8(2)	-12(3)
C(2)	72(3)	49(4)	63(3)	-5(3)	-5(2)	-13(3)
C(3)	99(4)	57(4)	82(4)	-22(3)	6(3)	-28(4)
C(4)	67(3)	79(4)	57(3)	-26(3)	-3(2)	-24(3)
C(6)	62(3)	52(3)	40(2)	-7(2)	-6(2)	-10(3)
C(5)	51(3)	73(4)	39(2)	-12(2)	-7(2)	-17(3)
C(13)	108(5)	55(4)	101(4)	-10(3)	-19(3)	-7(4)
C(7)	56(6)	100(5)	32(4)	-1(3)	1(4)	-20(4)
C(8)	67(4)	90(5)	36(3)	20(3)	-6(3)	-20(4)
C(9)	74(5)	88(5)	55(4)	26(3)	1(4)	-16(4)
C(10)	118(6)	84(6)	77(5)	29(4)	-22(4)	-15(5)
C(11)	134(6)	68(5)	99(5)	18(4)	-27(5)	-17(5)
C(12)	124(10)	46(8)	114(6)	10(5)	-27(6)	-14(6)
C(7')	70(13)	105(11)	41(10)	14(10)	-3(10)	-23(10)
C(8')	84(9)	97(9)	51(8)	26(7)	-4(8)	-16(8)
C(9')	93(10)	92(9)	55(8)	29(7)	-1(9)	-12(9)
C(10')	102(11)	87(11)	73(10)	35(8)	-1(10)	-11(10)
C(11')	108(12)	61(11)	99(11)	30(9)	-18(11)	-21(11)
C(12')	115(13)	58(13)	102(11)	7(10)	-28(11)	-20(11)
C(14)	73(4)	50(4)	60(3)	-12(2)	-11(2)	-7(3)
C(15)	56(3)	74(4)	65(3)	-10(3)	-3(2)	-5(3)
C(16)	56(3)	63(4)	55(3)	-5(2)	-1(2)	-17(3)
C(17)	67(3)	52(3)	30(2)	-2(2)	-5(2)	-11(3)
C(18)	60(3)	66(4)	51(2)	-5(2)	-18(2)	-8(3)

C(19)	63(3)	62(4)	67(3)	-10(2)	-18(2)	-19(3)
C(21)	44(2)	45(3)	47(2)	3(2)	-5(2)	-2(2)
C(22)	48(3)	47(3)	57(3)	0(2)	5(2)	-6(3)
C(23)	54(3)	47(3)	79(3)	14(3)	6(3)	-3(3)
C(24)	47(3)	75(4)	65(3)	29(3)	-9(2)	-8(3)
C(25)	38(2)	68(4)	53(3)	15(2)	-12(2)	-12(3)
C(26)	48(2)	43(3)	51(2)	7(2)	-10(2)	-8(2)
C(27)	51(3)	98(5)	58(3)	20(3)	-27(2)	-26(3)
C(28)	66(3)	90(5)	51(3)	-3(3)	-27(2)	-27(4)
C(29)	60(3)	86(5)	62(3)	-22(3)	-14(3)	-18(4)
C(30)	71(4)	91(5)	75(4)	-33(3)	-5(3)	-30(4)
C(31)	77(4)	63(4)	103(4)	-24(3)	-6(3)	-18(4)
C(32)	76(4)	54(4)	116(4)	-22(3)	-1(3)	-21(3)
C(33)	74(3)	48(4)	104(4)	3(3)	-9(3)	-2(3)
C(34)	52(3)	47(3)	67(3)	10(2)	-15(2)	-4(3)
C(35)	45(3)	61(4)	68(3)	-1(2)	-11(2)	-4(3)
C(36)	44(3)	56(4)	60(3)	1(2)	-18(2)	-13(3)
C(37)	51(3)	51(3)	42(2)	3(2)	-23(2)	-5(3)
C(38)	55(3)	63(4)	45(2)	3(2)	-5(2)	-3(3)
C(39)	58(3)	60(4)	61(3)	17(2)	-11(2)	-15(3)
O(1)	153(4)	49(3)	81(3)	5(2)	-1(3)	-20(3)
O(2)	99(2)	50(2)	39(2)	1(1)	-9(2)	-12(2)
O(3)	100(3)	50(3)	75(2)	-11(2)	-4(2)	-11(2)
O(4)	81(2)	46(2)	53(2)	-4(1)	-22(2)	-6(2)

Annexe 4 : Données cristallographique de l'isotédarène A (56)



Asymmetric Unit



Molecule

Empirical formula	C ₁₉ H ₁₈ O ₂
Formula weight	278.33
Temperature	296(2) K

Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 14.6675(5) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 11.5099(4) Å $\beta = 104.7200(10)^\circ$ c = 18.5162(6) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	3023.34(18) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.223 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.078 mm ⁻¹
F(000)	1184
Crystal size	0.24 x 0.18 x 0.12 mm
Theta range for data collection	2.95 to 25.02 °
Limiting indices	-17<=h<=17, -13<=k<=13, -21<=l<=22
Reflections collected / unique	77472 / 5322 [R(int) = 0.0535]
Completeness to theta = 25.02	99.6 %
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.7073
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5322 / 440 / 511
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0456, wR2 = 0.1031
R indices (all data)	R1 = 0.0690, wR2 = 0.1159
Largest diff. peak and hole	0.127 and -0.143 e. Å ⁻³

Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³).

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized
U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1044(1)	-1960(2)	3921(1)	54(1)
C(2)	995(1)	-3133(2)	4064(1)	62(1)
C(3)	183(2)	-3558(2)	4211(1)	73(1)
C(4)	-574(1)	-2835(2)	4200(1)	72(1)
C(6)	294(1)	-1243(2)	3913(1)	59(1)
C(5)	-535(1)	-1665(2)	4045(1)	63(1)
C(14)	1786(1)	2003(2)	3411(1)	59(1)
C(7)	-1322(2)	-739(5)	4065(3)	72(1)
C(8)	-1289(3)	282(4)	3584(3)	64(1)
C(9)	-895(3)	1288(4)	3818(2)	60(1)
C(10)	-589(4)	2126(5)	3344(3)	61(1)
C(11)	37(3)	2961(4)	3576(2)	62(1)
C(12)	557(4)	3598(5)	3103(3)	68(1)
C(13)	1627(4)	3311(5)	3349(5)	65(2)
C(7')	-1437(7)	-1074(8)	3904(8)	81(4)
C(8')	-1166(5)	162(8)	4021(6)	70(3)
C(9')	-1098(8)	924(11)	3514(6)	74(3)
C(10')	-554(9)	1970(11)	3686(6)	75(3)
C(11')	-218(7)	2570(9)	3201(6)	79(2)
C(12')	529(9)	3483(11)	3415(8)	89(4)
C(13')	1426(10)	3203(12)	3154(11)	86(5)
C(15)	2089(1)	1543(2)	4120(1)	59(1)
C(16)	2156(1)	362(2)	4242(1)	55(1)
C(17)	1914(1)	-383(2)	3647(1)	51(1)
C(18)	1662(1)	42(2)	2932(1)	62(1)
C(19)	1606(1)	1229(2)	2819(1)	67(1)
C(20)	4905(1)	2924(1)	3842(1)	50(1)
C(21)	5050(1)	1792(1)	4100(1)	56(1)
C(22)	5962(1)	1385(2)	4322(1)	64(1)
C(23)	6711(1)	2084(2)	4282(1)	59(1)
C(25)	5651(1)	3614(2)	3799(1)	51(1)
C(24)	6575(1)	3205(2)	4019(1)	53(1)

Annexes

C(33)	3847(1)	6900(1)	3409(1)	52(1)
C(26)	7400(6)	3934(5)	3925(6)	62(2)
C(27)	7196(2)	5142(3)	4140(2)	59(1)
C(28)	6798(5)	5951(5)	3653(3)	65(1)
C(29)	6341(3)	6966(4)	3850(3)	70(1)
C(30)	5717(3)	7620(4)	3362(3)	71(1)
C(31)	5083(4)	8483(5)	3566(3)	74(1)
C(32)	4030(6)	8163(7)	3285(7)	69(2)
C(26')	7353(9)	4131(9)	4053(9)	67(2)
C(27')	7064(4)	5225(5)	3627(4)	66(1)
C(28')	6787(7)	6183(8)	3901(5)	63(2)
C(29')	6214(5)	7086(7)	3483(4)	65(2)
C(30')	5703(5)	7877(6)	3733(4)	71(2)
C(31')	4906(6)	8544(8)	3255(5)	69(2)
C(32')	3967(9)	8221(10)	3424(11)	68(2)
C(34)	3655(1)	6181(2)	2791(1)	60(1)
C(35)	3661(1)	4989(2)	2858(1)	58(1)
C(36)	3860(1)	4503(1)	3558(1)	48(1)
C(37)	3988(1)	5189(1)	4180(1)	52(1)
C(38)	3983(1)	6382(2)	4102(1)	54(1)
O(1)	1723(1)	-3870(1)	4059(1)	88(1)
O(2)	1879(1)	-1579(1)	3773(1)	67(1)
O(3)	4320(1)	1090(1)	4153(1)	87(1)
O(4)	3968(1)	3294(1)	3638(1)	66(1)

Bond lengths [Å] and angles [°].

C(1)-C(6)	1.373(2)	C(7')-C(8')	1.479(11)
C(1)-C(2)	1.381(2)	C(7')-H(7C)	0.9700
C(1)-O(2)	1.3914(19)	C(7')-H(7D)	0.9700
C(2)-O(1)	1.365(2)	C(8')-C(9')	1.306(12)
C(2)-C(3)	1.378(3)	C(8')-H(8')	0.9300
C(3)-C(4)	1.383(3)	C(9')-C(10')	1.435(12)
C(3)-H(3)	0.9300	C(9')-H(9')	0.9300
C(4)-C(5)	1.381(3)	C(10')-C(11')	1.324(12)
C(4)-H(4)	0.9300	C(10')-H(10')	0.9300
C(6)-C(5)	1.387(2)	C(11')-C(12')	1.497(13)
C(6)-H(6)	0.9300	C(11')-H(11')	0.9300
C(5)-C(7')	1.451(10)	C(12')-C(13')	1.547(14)
C(5)-C(7)	1.579(4)	C(12')-H(12C)	0.9700
C(14)-C(15)	1.381(2)	C(12')-H(12D)	0.9700
C(14)-C(19)	1.385(3)	C(13')-H(13C)	0.9700
C(14)-C(13')	1.512(13)	C(13')-H(13D)	0.9700
C(14)-C(13)	1.524(6)	C(15)-C(16)	1.377(2)
C(7)-C(8)	1.484(6)	C(15)-H(15)	0.9300
C(7)-H(7A)	0.9700	C(16)-C(17)	1.369(2)
C(7)-H(7B)	0.9700	C(16)-H(16)	0.9300
C(8)-C(9)	1.318(6)	C(17)-C(18)	1.371(2)
C(8)-H(8)	0.9300	C(17)-O(2)	1.399(2)
C(9)-C(10)	1.449(6)	C(18)-C(19)	1.382(3)
C(9)-H(9)	0.9300	C(18)-H(18)	0.9300
C(10)-C(11)	1.324(6)	C(19)-H(19)	0.9300
C(10)-H(10)	0.9300	C(20)-C(25)	1.372(2)
C(11)-C(12)	1.492(6)	C(20)-C(21)	1.385(2)
C(11)-H(11)	0.9300	C(20)-O(4)	1.3963(18)
C(12)-C(13)	1.554(6)	C(21)-O(3)	1.365(2)
C(12)-H(12A)	0.9700	C(21)-C(22)	1.377(2)
C(12)-H(12B)	0.9700	C(22)-C(23)	1.379(2)
C(13)-H(13A)	0.9700	C(22)-H(22)	0.9300
C(13)-H(13B)	0.9700	C(23)-C(24)	1.375(2)

C(23)-H(23)	0.9300	C(5)-C(4)-H(4)	119.5
C(25)-C(24)	1.394(2)	C(3)-C(4)-H(4)	119.5
C(25)-H(25)	0.9300	C(1)-C(6)-C(5)	121.56(18)
C(24)-C(26)	1.518(8)	C(1)-C(6)-H(6)	119.2
C(24)-C(26')	1.551(11)	C(5)-C(6)-H(6)	119.2
C(33)-C(34)	1.383(2)	C(4)-C(5)-C(6)	117.55(18)
C(33)-C(38)	1.383(2)	C(4)-C(5)-C(7')	114.2(4)
C(33)-C(32)	1.506(8)	C(6)-C(5)-C(7')	127.1(5)
C(33)-C(32')	1.531(11)	C(4)-C(5)-C(7)	125.7(2)
C(26)-C(27)	1.496(8)	C(6)-C(5)-C(7)	116.5(2)
C(26)-H(26A)	0.9700	C(7')-C(5)-C(7)	18.0(5)
C(26)-H(26B)	0.9700	C(15)-C(14)-C(19)	117.23(17)
C(27)-C(28)	1.324(6)	C(15)-C(14)-C(13')	130.6(8)
C(27)-H(27)	0.9300	C(19)-C(14)-C(13')	111.0(7)
C(28)-C(29)	1.439(7)	C(15)-C(14)-C(13)	117.2(3)
C(28)-H(28)	0.9300	C(19)-C(14)-C(13)	125.5(3)
C(29)-C(30)	1.343(7)	C(13')-C(14)-C(13)	16.0(9)
C(29)-H(29)	0.9300	C(8)-C(7)-C(5)	112.6(3)
C(30)-C(31)	1.474(7)	C(8)-C(7)-H(7A)	109.1
C(30)-H(30)	0.9300	C(5)-C(7)-H(7A)	109.1
C(31)-C(32)	1.545(9)	C(8)-C(7)-H(7B)	109.1
C(31)-H(31A)	0.9700	C(5)-C(7)-H(7B)	109.1
C(31)-H(31B)	0.9700	H(7A)-C(7)-H(7B)	107.8
C(32)-H(32A)	0.9700	C(9)-C(8)-C(7)	125.3(6)
C(32)-H(32B)	0.9700	C(9)-C(8)-H(8)	117.4
C(26')-C(27')	1.490(11)	C(7)-C(8)-H(8)	117.4
C(26')-H(26C)	0.9700	C(8)-C(9)-C(10)	124.3(5)
C(26')-H(26D)	0.9700	C(8)-C(9)-H(9)	117.9
C(27')-C(28')	1.320(9)	C(10)-C(9)-H(9)	117.9
C(27')-H(27')	0.9300	C(11)-C(10)-C(9)	125.6(5)
C(28')-C(29')	1.434(10)	C(11)-C(10)-H(10)	117.2
C(28')-H(28')	0.9300	C(9)-C(10)-H(10)	117.2
C(29')-C(30')	1.333(9)	C(10)-C(11)-C(12)	125.6(5)
C(29')-H(29')	0.9300	C(10)-C(11)-H(11)	117.2
C(30')-C(31')	1.489(9)	C(12)-C(11)-H(11)	117.2
C(30')-H(30')	0.9300	C(11)-C(12)-C(13)	110.6(5)
C(31')-C(32')	1.534(12)	C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(31')-H(31C)	0.9700	C(13)-C(12)-H(12A)	109.5
C(31')-H(31D)	0.9700	C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
C(32')-H(32C)	0.9700	C(13)-C(12)-H(12B)	109.5
C(32')-H(32D)	0.9700	H(12A)-C(12)-H(12B)	108.1
C(34)-C(35)	1.378(2)	C(14)-C(13)-C(12)	110.9(5)
C(34)-H(34)	0.9300	C(14)-C(13)-H(13A)	109.5
C(35)-C(36)	1.373(2)	C(12)-C(13)-H(13A)	109.5
C(35)-H(35)	0.9300	C(14)-C(13)-H(13B)	109.5
C(36)-C(37)	1.370(2)	C(12)-C(13)-H(13B)	109.5
C(36)-O(4)	1.4033(18)	H(13A)-C(13)-H(13B)	108.0
C(37)-C(38)	1.380(2)	C(5)-C(7')-C(8')	103.0(7)
C(37)-H(37)	0.9300	C(5)-C(7')-H(7C)	111.2
C(38)-H(38)	0.9300	C(8')-C(7')-H(7C)	111.2
O(1)-H(1A)	0.827(10)	C(5)-C(7')-H(7D)	111.2
O(3)-H(3A)	0.825(10)	C(8')-C(7')-H(7D)	111.2
		H(7C)-C(7')-H(7D)	109.1
C(6)-C(1)-C(2)	120.59(16)	C(9')-C(8')-C(7')	127.3(12)
C(6)-C(1)-O(2)	123.47(16)	C(9')-C(8')-H(8')	116.3
C(2)-C(1)-O(2)	115.93(15)	C(7')-C(8')-H(8')	116.3
O(1)-C(2)-C(3)	119.86(18)	C(8')-C(9')-C(10')	122.9(12)
O(1)-C(2)-C(1)	121.80(16)	C(8')-C(9')-H(9')	118.5
C(3)-C(2)-C(1)	118.35(18)	C(10')-C(9')-H(9')	118.5
C(2)-C(3)-C(4)	120.95(19)	C(11')-C(10')-C(9')	124.7(12)
C(2)-C(3)-H(3)	119.5	C(11')-C(10')-H(10')	117.7
C(4)-C(3)-H(3)	119.5	C(9')-C(10')-H(10')	117.7
C(5)-C(4)-C(3)	120.98(17)	C(10')-C(11')-C(12')	124.1(13)

C(10')-C(11')-H(11')	118.0	C(28)-C(27)-H(27)	118.1
C(12')-C(11')-H(11')	118.0	C(26)-C(27)-H(27)	118.1
C(11')-C(12')-C(13')	113.2(11)	C(27)-C(28)-C(29)	123.5(6)
C(11')-C(12')-H(12C)	108.9	C(27)-C(28)-H(28)	118.3
C(13')-C(12')-H(12C)	108.9	C(29)-C(28)-H(28)	118.3
C(11')-C(12')-H(12D)	108.9	C(30)-C(29)-C(28)	124.4(6)
C(13')-C(12')-H(12D)	108.9	C(30)-C(29)-H(29)	117.8
H(12C)-C(12')-H(12D)	107.7	C(28)-C(29)-H(29)	117.8
C(14)-C(13')-C(12')	110.4(11)	C(29)-C(30)-C(31)	124.9(6)
C(14)-C(13')-H(13C)	109.6	C(29)-C(30)-H(30)	117.6
C(12')-C(13')-H(13C)	109.6	C(31)-C(30)-H(30)	117.6
C(14)-C(13')-H(13D)	109.6	C(30)-C(31)-C(32)	113.3(6)
C(12')-C(13')-H(13D)	109.6	C(30)-C(31)-H(31A)	108.9
H(13C)-C(13')-H(13D)	108.1	C(32)-C(31)-H(31A)	108.9
C(16)-C(15)-C(14)	121.74(17)	C(30)-C(31)-H(31B)	108.9
C(16)-C(15)-H(15)	119.1	C(32)-C(31)-H(31B)	108.9
C(14)-C(15)-H(15)	119.1	H(31A)-C(31)-H(31B)	107.7
C(17)-C(16)-C(15)	119.54(16)	C(33)-C(32)-C(31)	112.4(6)
C(17)-C(16)-H(16)	120.2	C(33)-C(32)-H(32A)	109.1
C(15)-C(16)-H(16)	120.2	C(31)-C(32)-H(32A)	109.1
C(16)-C(17)-C(18)	120.32(17)	C(33)-C(32)-H(32B)	109.1
C(16)-C(17)-O(2)	119.70(16)	C(31)-C(32)-H(32B)	109.1
C(18)-C(17)-O(2)	119.90(16)	H(32A)-C(32)-H(32B)	107.9
C(17)-C(18)-C(19)	119.34(17)	C(27')-C(26')-C(24)	116.9(9)
C(17)-C(18)-H(18)	120.3	C(27')-C(26')-H(26C)	108.1
C(19)-C(18)-H(18)	120.3	C(24)-C(26')-H(26C)	108.1
C(18)-C(19)-C(14)	121.58(17)	C(27')-C(26')-H(26D)	108.1
C(18)-C(19)-H(19)	119.2	C(24)-C(26')-H(26D)	108.1
C(14)-C(19)-H(19)	119.2	H(26C)-C(26')-H(26D)	107.3
C(25)-C(20)-C(21)	120.63(14)	C(28')-C(27')-C(26')	125.2(10)
C(25)-C(20)-O(4)	123.55(14)	C(28')-C(27')-H(27')	117.4
C(21)-C(20)-O(4)	115.82(14)	C(26')-C(27')-H(27')	117.4
O(3)-C(21)-C(22)	119.86(16)	C(27')-C(28')-C(29')	126.4(9)
O(3)-C(21)-C(20)	121.78(15)	C(27')-C(28')-H(28')	116.8
C(22)-C(21)-C(20)	118.35(16)	C(29')-C(28')-H(28')	116.8
C(21)-C(22)-C(23)	120.85(17)	C(30')-C(29')-C(28')	127.6(9)
C(21)-C(22)-H(22)	119.6	C(30')-C(29')-H(29')	116.2
C(23)-C(22)-H(22)	119.6	C(28')-C(29')-H(29')	116.2
C(24)-C(23)-C(22)	121.35(15)	C(29')-C(30')-C(31')	124.8(9)
C(24)-C(23)-H(23)	119.3	C(29')-C(30')-H(30')	117.6
C(22)-C(23)-H(23)	119.3	C(31')-C(30')-H(30')	117.6
C(20)-C(25)-C(24)	121.21(16)	C(30')-C(31')-C(32')	111.4(9)
C(20)-C(25)-H(25)	119.4	C(30')-C(31')-H(31C)	109.4
C(24)-C(25)-H(25)	119.4	C(32')-C(31')-H(31C)	109.4
C(23)-C(24)-C(25)	117.61(16)	C(30')-C(31')-H(31D)	109.4
C(23)-C(24)-C(26)	120.7(3)	C(32')-C(31')-H(31D)	109.4
C(25)-C(24)-C(26)	121.5(3)	H(31C)-C(31')-H(31D)	108.0
C(23)-C(24)-C(26')	126.2(5)	C(33)-C(32')-C(31')	110.0(9)
C(25)-C(24)-C(26')	115.5(5)	C(33)-C(32')-H(32C)	109.7
C(26)-C(24)-C(26')	12.9(8)	C(31')-C(32')-H(32C)	109.7
C(34)-C(33)-C(38)	117.47(16)	C(33)-C(32')-H(32D)	109.7
C(34)-C(33)-C(32)	117.3(5)	C(31')-C(32')-H(32D)	109.7
C(38)-C(33)-C(32)	124.6(5)	H(32C)-C(32')-H(32D)	108.2
C(34)-C(33)-C(32')	127.5(8)	C(35)-C(34)-C(33)	121.69(16)
C(38)-C(33)-C(32')	115.0(8)	C(35)-C(34)-H(34)	119.2
C(32)-C(33)-C(32')	11.4(11)	C(33)-C(34)-H(34)	119.2
C(27)-C(26)-C(24)	105.4(5)	C(36)-C(35)-C(34)	119.14(16)
C(27)-C(26)-H(26A)	110.7	C(36)-C(35)-H(35)	120.4
C(24)-C(26)-H(26A)	110.7	C(34)-C(35)-H(35)	120.4
C(27)-C(26)-H(26B)	110.7	C(37)-C(36)-C(35)	120.58(15)
C(24)-C(26)-H(26B)	110.7	C(37)-C(36)-O(4)	119.69(15)
H(26A)-C(26)-H(26B)	108.8	C(35)-C(36)-O(4)	119.68(15)
C(28)-C(27)-C(26)	123.8(6)	C(36)-C(37)-C(38)	119.38(15)

Annexes

C(36)-C(37)-H(37)	120.3	C(2)-O(1)-H(1A)	109(2)
C(38)-C(37)-H(37)	120.3	C(1)-O(2)-C(17)	114.49(12)
C(37)-C(38)-C(33)	121.44(16)	C(21)-O(3)-H(3A)	109.5(18)
C(37)-C(38)-H(38)	119.3	C(20)-O(4)-C(36)	114.07(11)
C(33)-C(38)-H(38)	119.3		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	42(1)	64(1)	56(1)	0(1)	14(1)	-6(1)
C(2)	58(1)	63(1)	63(1)	-5(1)	12(1)	-8(1)
C(3)	75(1)	70(1)	74(1)	-4(1)	19(1)	-23(1)
C(4)	60(1)	98(2)	60(1)	-7(1)	22(1)	-31(1)
C(6)	46(1)	71(1)	64(1)	7(1)	21(1)	0(1)
C(5)	44(1)	94(1)	53(1)	2(1)	17(1)	-10(1)
C(14)	46(1)	64(1)	68(1)	12(1)	17(1)	3(1)
C(7)	38(2)	98(4)	91(3)	-9(3)	37(2)	-13(2)
C(8)	34(2)	88(3)	70(3)	-9(3)	14(2)	5(2)
C(9)	40(2)	79(3)	65(2)	-10(2)	20(2)	5(2)
C(10)	45(2)	70(3)	64(3)	-1(2)	8(2)	12(2)
C(11)	54(2)	64(2)	66(2)	-4(2)	12(2)	8(2)
C(12)	60(2)	62(2)	76(3)	9(2)	8(2)	5(2)
C(13)	53(2)	64(3)	75(4)	16(2)	9(3)	-1(2)
C(8')	40(4)	107(7)	68(5)	-14(5)	22(4)	1(4)
C(9')	58(6)	95(8)	65(6)	-15(5)	9(5)	19(5)
C(10')	58(5)	88(6)	73(7)	-2(6)	7(5)	28(4)
C(11')	71(6)	71(6)	83(6)	-7(5)	-4(5)	21(4)
C(12')	89(6)	57(5)	112(10)	3(7)	10(6)	19(4)
C(13')	77(7)	71(6)	94(9)	20(6)	-5(6)	4(5)
C(15)	51(1)	65(1)	59(1)	-2(1)	10(1)	3(1)
C(16)	44(1)	66(1)	55(1)	10(1)	12(1)	9(1)
C(17)	33(1)	56(1)	69(1)	6(1)	21(1)	4(1)
C(18)	49(1)	80(1)	60(1)	-10(1)	19(1)	-5(1)
C(19)	62(1)	86(1)	54(1)	18(1)	16(1)	3(1)
C(20)	37(1)	50(1)	61(1)	-6(1)	8(1)	5(1)
C(21)	49(1)	44(1)	75(1)	-10(1)	14(1)	0(1)
C(22)	58(1)	50(1)	80(1)	-3(1)	10(1)	13(1)
C(23)	45(1)	65(1)	65(1)	-5(1)	9(1)	18(1)
C(25)	40(1)	55(1)	59(1)	6(1)	11(1)	3(1)
C(24)	39(1)	72(1)	49(1)	-2(1)	13(1)	7(1)
C(33)	43(1)	53(1)	62(1)	5(1)	14(1)	6(1)
C(26)	37(2)	82(3)	72(3)	8(2)	23(2)	11(2)
C(27)	37(2)	73(2)	67(2)	6(2)	14(2)	-10(1)
C(28)	46(2)	72(3)	82(3)	9(2)	25(2)	-9(2)
C(29)	54(2)	64(2)	93(3)	4(2)	18(2)	-16(2)
C(30)	66(2)	58(2)	95(3)	12(2)	35(2)	-7(2)
C(31)	76(3)	48(2)	102(4)	5(3)	29(3)	-3(2)
C(32)	70(3)	52(2)	90(4)	11(2)	28(2)	9(2)
C(26')	40(3)	89(4)	79(5)	6(4)	26(3)	10(3)
C(27')	43(2)	83(3)	80(3)	5(3)	30(2)	-5(2)
C(28')	44(3)	72(3)	77(4)	-2(3)	22(3)	-9(3)
C(29')	49(3)	64(3)	87(4)	4(3)	26(3)	-8(2)
C(30')	60(3)	62(3)	93(4)	-1(3)	24(3)	-10(2)
C(31')	70(3)	54(3)	87(4)	5(3)	27(3)	-2(2)
C(32')	66(3)	54(4)	88(5)	10(3)	28(3)	4(3)

Annexes

C(34)	56(1)	71(1)	51(1)	10(1)	7(1)	7(1)
C(35)	47(1)	66(1)	56(1)	-13(1)	5(1)	3(1)
C(36)	28(1)	45(1)	70(1)	0(1)	9(1)	1(1)
C(37)	44(1)	60(1)	52(1)	9(1)	15(1)	0(1)
C(38)	53(1)	58(1)	55(1)	-8(1)	19(1)	-1(1)
O(1)	76(1)	58(1)	132(1)	0(1)	32(1)	2(1)
O(2)	45(1)	56(1)	108(1)	7(1)	32(1)	5(1)
O(3)	58(1)	47(1)	152(2)	5(1)	19(1)	-4(1)
O(4)	35(1)	47(1)	112(1)	1(1)	10(1)	0(1)

*Références
bibliographiques*

- (1) www.cervco.fr/fr/maladie/questions-frequentes.
- (2) Stary H. C., Chandler A. B., Dinsmore R. E., Fuster V., Glagov S., Insull W., Rosenfeld M. E., Schwartz C. J., Wagner W. D., Wissler R. W. ; *Circulation* **1995**, 92, 1355 ; [dx.doi.org/10.1161/01.ATV.15.9.1512](https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.9.1512).
- (3) Broisat A., Riou L., Fagret D., Ghezzi C. ; *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* **2005**, 29, 198-202.
- (4) Stary H. C., Chandler A. B., Dinsmore R. E., Fuster V., Glagov S., Insull W., Rosenfeld M. E., Schwartz C. J., Wagner W. D., Wissler R. W. ; *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **1995**, 15, 1512 ; [dx.doi.org/10.1161/01.ATV.15.9.1512](https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.9.1512).
- (5) Bonnet J. ; *EMC - Cardiologie-Angéiologie* **2005**, 2, 436-458 ; [dx.doi.org/10.1016/j.emcaa.2005.09.011](https://doi.org/10.1016/j.emcaa.2005.09.011).
- (6) Paula J.-L., Baudin B. ; *Revue francophone des laboratoires* **2009**, 409, 41-50.
- (7) Russo G., Leopold J. A., Loscalzo J. ; *Vascular Pharmacology* **2002**, 38, 259-269 ; [dx.doi.org/10.1016/S1537-1891\(02\)00250-1](https://doi.org/10.1016/S1537-1891(02)00250-1).
- (8) Mittal M., Rizwan Siddiqui M., Tran K., Reddy S.P., Malik A. B. ; *Antioxydants & Redox Signaling* **2014**, 20, 1126-1167 ; [dx.doi.org/10.1089/ars.2012.5149](https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149).
- (9) Gimbrone M. A., Topper J. N., Nagel T., Anderson K. R., Garcia-Cardena G. ; *Annals of the New York Academy of Sciences* **2000**, 902, 230-240 ; [dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06318.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06318.x).
- (10) Nedeljkovic Z., Gokce N., Loscalzo J. ; *Postgraduate Medical Journal* **2003**, 79, 195-200 ; [dx.doi.org/10.1136/pmj.79.930.195](https://doi.org/10.1136/pmj.79.930.195).
- (11) Bonnefont-Rousselot D., Peynet J., Beaudeux J.-L., Thérond P., Legrand A., Delattre J. ; *Nutrition clinique et métabolisme* **2002**, 16, 260-267 ; [dx.doi.org/10.1016/S0985-0562\(02\)00169-3](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(02)00169-3).
- (12) Beaudeux J.-L., Delattre J., Therond P., Bonnefont-Rousselot D., Legrand A., Peynet J. ; *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* **2006**, 21, 144-150 ; [dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2006.02.001](https://doi.org/10.1016/j.immbio.2006.02.001).
- (13) Huet O., Duranteau J. ; *Réanimation* **2008**, 17, 387-392 ; [dx.doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.03.020](https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.03.020).
- (14) Shimokawa H. ; *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **1999**, 31, 23-37 ; [dx.doi.org/10.1006/jmcc.1998.0841](https://doi.org/10.1006/jmcc.1998.0841).
- (15) Sitia S., Tomasoni L., Atzeni F., Ambrosio G., Cordiano C., Catapano A., Tramontana S., Perticone F., Naccarato P., Camici P., Picano E., Cortigiani L., Bevilacqua M., Milazzo L., Cusi D., Barlassina C., Sarzi-Puttini P., Turiel M. ; *Autoimmunity Reviews* **2010**, 9, 830-834 ; [dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.016](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.016).

- (16) Superville A. : Nouvelles voies de régulation contrôlant l'homéostasie lipidique et l'inflammation dans le macrophage humain au cours de l'athérosclérose ; Thèse ; Université Pierre et Marie Curie ; 2014.
- (17) Davignon J., Ganz P. ; *Circulation* **2004**, 109, III-27-III-32 ; dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
- (18) Broisat A., Riou L., Fagret D., Ghezzi C. ; *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* **2005**, 29, 198-202.
- (19) Davies P. F., Remuzzi A., Gordon E. J., Dewey C. F., Gimbrone M. A. ; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1986**, 83, 2114-2117.
- (20) Duriez P. ; *La revue de médecine interne* **2004**, 25, S3-S6 ; dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2004.04.010.
- (21) Heo K.-S., Fujiwara K., Abe J. ; *Molecules and Cells* **2014**, 37, 435-440 ; dx.doi.org/10.14348/molcells.2014.0078.
- (22) Ouweeneel B., Van Eck M. ; *Vascular Pharmacology* **2016**, 82, 1-10 ; dx.doi.org/10.1016/j.vph.2015.10.009.
- (23) Cillard J., Cillard P. ; *OCL* **2006**, 13, 24-29 ; dx.doi.org/10.1051/ocl.2006.6666.
- (24) Aust S. D., Svingen B. A. ; *Free radical in Biology* **1982**, 5, 1-25.
- (25) Salvayre R., Negre-Salvayre A., Camaré C. ; *Biochimie* **2016**, 125, 281-296 ; dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2015.12.014.
- (26) Moore K., Sheedy F., Fisher E. ; *Nature reviews. Immunology* **2013**, 13, 709-721 ; dx.doi.org/10.1038/nri3520.
- (27) Woollard K. J., Geissmann F. ; *Nature reviews. Cardiology* **2010**, 7, 77-86 ; dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2009.228.
- (28) Ley K., Laudanna C., Cybulsky M. I., Nourshargh S. ; *Nat Rev Immunol* **2007**, 7, 678-689 ; dx.doi.org/10.1038/nri2156.
- (29) Dunon D., Piali L., Imhof B. A. ; *Current Opinion in Cell Biology* **1996**, 8, 714-723 ; dx.doi.org/10.1016/S0955-0674(96)80114-1.
- (30) Hope S. A., Meredith I. T. ; *Internal Medicine Journal* **2003**, 33, 380-386 ; dx.doi.org/10.1046/j.1444-0903.2003.00378.x.
- (31) Hidalgo A., Peired A. J., Wild M. K., Vestweber D., Frenette P. S. ; *Immunity* **2007**, 26, 477-489 ; dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2007.03.011.
- (32) Moore K., Tabas I. ; *Cell* **2011**, 145, 341-355 ; dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005.
- (33) Yu X.-H., Fu Y.-C., Zhang D.-W., Yin K., Tang C.-K. ; *Clinica Chimica Acta* **2013**, 424, 245-252 ; dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.006.

- (34) Bobryshev V. ; *Micron* **2006**, 37, 208-222 ; dx.doi.org/10.1016/j.micron.2005.10.007.
- (35) Michael D R., Ashlin T G., Davies C S., Gallagher H., Stoneman T. W., Buckley M. L., Ramji D. P. ; *Cytokine* **2013**, 64, 357-361 ; dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2013.05.016.
- (36) McLaren J. E., Michael D. R., Ashlin T. G., Ramji D. P. ; *Progress in Lipid Research* **2011**, 50, 331-347 ; dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2011.04.002.
- (37) Yamamoto S., Narita I., Kotani K. ; *Clinica Chimica Acta* **2016**, 457, 117-122 ; dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.012.
- (38) Bennett M. R., Sinha S., Owens G. K. ; *Circulation Research* **2016**, 118, 692 ; dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
- (39) Virmani R., Kolodgie F. D., Burke A. P., Farb A., Schwartz S. M. ; *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **2000**, 20, 1262 ; dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262.
- (40) Patrono C., Andreotti F., Arnesen H., Badimon L., Baigent C., Collet J.-P., De Caterina R., Gulba D., Huber K., Husted S., Kristensen S.D., Morais J., Neumann F.-J., Rasmussen L.H., Siegbahn A., Steg P.-G., Storey R.F., Van de Werf F., Verheugt F. ; *European Heart Journal* **2011**, 32, 2922-2932 ; dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr373.
- (41) Castaneda O.A., Lee S.-C., Ho C.-T., Huang T.-C. ; *Journal of Food and Drug Analysis* **2017**, 25, 111-118 ; dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2016.11.006.
- (42) Yehye W. A., Rahman N. A., Ariffin A., Abd Hamid S. B., Alhadi A. A., Kadir F. A., Yaeghoobi M. ; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, 101, 295-312 ; dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.026.
- (43) Carocho M., Ferreira I. C. ; *Food and Chemical Toxicology* **2013**, 51, 15-25 ; dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021.
- (44) Pisoschi A., M. Pop A. ; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, 97, 55-74 ; dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
- (45) Siti H. N., Kamisah Y., Kamsiah J. ; *Vascular Pharmacology* **2015**, 71, 40-56 ; dx.doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.005.
- (46) Oroian M., Escriche I. ; *Food Research International* **2015**, 74, 10-36 ; dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2015.04.018.
- (47) Rani N., Bharti S., Krishnamurthy B., Bhatia J., Sharma C., Kamal M. A., Ojha S., Arya D. S. ; *Current pharmaceutical design* **2016**, 22, 4341-4359.
- (48) Orhan I. E., Nabavi S. F., Daglia M., Tenore G. C., Mansouri K., Nabavi S. M. ; *Current pharmaceutical biotechnology* **2015**, 16, 245-251.
- (49) Anand David A. V., Arulmoli R., Parasuraman S. ; *Pharmacognosy reviews* **2016**, 10, 84-89 ; dx.doi.org/10.4103/0973-7847.194044.
- (50) Noda Y., Kneyuki T., Igarashi K., Mori A., Packer L. ; *Toxicology* **2000**, 148, 119-123 ; dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00202-X.

- (51) Vacaresse N., Vieira O., Robbesyn F., Jürgens G., Salvayre R., Nègre-Salvayre A. ; *British Journal of Pharmacology* **2001**, 132, 1777-1788 ; dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0703981.
- (52) Yen G.-C., Duh P.-D., Tsai H.-L. ; *Food Chemistry* **2002**, 79, 307-313 ; dx.doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00145-0.
- (53) Yordi E. G., Pérez E. M., Matos M. J., Villares E. U. ; *Antioxidant and pro-oxidant effects of polyphenolic compounds and structure-activity relationship evidence* **2012**.
- (54) Bouayed J., Bohn T. ; *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2010**, 3, 228-237 ; dx.doi.org/10.4161/oxim.3.4.12858.
- (55) Ahmad A., Syed F. A., Singh S., Hadi S. M. ; *Toxicology Letters* **2005**, 159, 1-12 ; dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.04.001.
- (56) Lowe G. M., Vlismas K., Young A. J. ; *Molecular Aspects of Medicine* **2003**, 24, 363-369 ; dx.doi.org/10.1016/S0098-2997(03)00032-3.
- (57) Lowe G. M., Booth L. A., Young A. J., Bilton R. F. ; *Free radical research* **1999**, 30, 141-151 ; dx.doi.org/10.1080/10715769900300151.
- (58) Shirai T., Hilhorst M., Harrison D. G., Goronzy J. J., Weyand C.M. ; *Autoimmunity Reviews* **2015**, 48 ; dx.doi.org/10.3109/08916934.2015.1027815.
- (59) Mallat Z., Tedgui A. ; *Le Courrier de l'Arcole et de la SFA* **2001**, 3, 48-55.
- (60) Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. ; *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 46, 3-26 ; dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0.
- (61) Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H.-Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. ; *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45, 2615-2623 ; dx.doi.org/10.1021/jm020017n.
- (62) Krämer S. D., Aschmann H. E., Hatibovic M., Hermann K. F., Neuhaus C. S., Brunner C., Belli S. ; *Advanced Drug Delivery Reviews* **2016**, 101, 62-74 ; dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.02.001.
- (63) Driggers E. M., Hale S. P., Lee J., Terrett N. K. ; *Nature Reviews, Drug Discovery* **2008**, 7, 608-624 ; dx.doi.org/10.1038/nrd2590.
- (64) Mallinson J., Collins I. ; *Future Medicinal Chemistry* **2012**, 4, 1409-1438 ; dx.doi.org/10.4155/fmc.12.93.
- (65) Ak T., Gülçin İ. ; *Chemico-Biological Interactions* **2008**, 174, 27-37 ; dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2008.05.003.
- (66) Esatbeyoglu T., Huebbe P., Ernst I. M. A., Chin D., Wagner A. E., Rimbach G. ; *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51, 5308-5332 ; dx.doi.org/10.1002/anie.201107724.
- (67) Goel A., Kunnumakkara A. B., Aggarwal B. B. ; *Biochemical Pharmacology* **2008**, 75, 787-809 ; dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016.

- (68) Nagahama K., Utsumi T., Kumano T., Maekawa S., Oyama N., Kawakami J. ; *Scientific Reports* **2016**, 6, 30962 ; dx.doi.org/10.1038/srep30962.
- (69) Teymouri M., Pirro M., Johnston T. P., Sahebkar A. ; *BioFactors* **2016** ; dx.doi.org/10.1002/biof.1344.
- (70) Zorofchian Moghadamtousi S., Abdul Kadir H., Hassandarvish P., Tajik H., Abubakar S., Zandi K. ; *BioMed Research International* **2014**, 2014, 12 ; dx.doi.org/10.1155/2014/186864.
- (71) Salem M., Rohani S., Gillies R. ; *RSC Advances* **2014**, 4, 10815-10829 ; dx.doi.org/10.1039/C3RA46396F.
- (72) Roughley P. J., Whiting D. A. ; *Tetrahedron Letters* **1971**, 12, 3741-3746 ; dx.doi.org/10.1016/0040-4039(71)80017-5.
- (73) Inoue T., Kenmochi N., Furukawa N., Fujita Masao ; *Phytochemistry* **1987**, 26, 1409-1411 ; dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(00)81823-3.
- (74) Yonezawa T., Lee J.-W., Akazawa H., Inagaki M., Cha B.-Y., Nagai K., Yagasaki K., Akihisa T., Woo J.-T. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21, 3248-3251 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.041.
- (75) Akihisa T., Takeda A., Akazawa H., Kikuchi T., Yokokawa S., Ukiya M., Fukatsu M., Watanabe K. ; *Chemistry & Biodiversity* **2012**, 9, 1475-1489 ; dx.doi.org/10.1002/cbdv.201200024.
- (76) Lakshmi Niranjan Reddy V., Ravinder K., Srinivasulu M., Venkateshwar Goud T., Malla Reddy S., Srujan Kumar D., Prabhakar Rao T., Suryanarayana Murty U., Venkateswarlu Y. ; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2003**, 51, 1081-1084 ; dx.doi.org/10.1248/cpb.51.1081.
- (77) Masullo M., Cerulli A., Olas B., Pizza C., Piacente S. ; *Journal of Natural Products* **2015**, 78, 17-25 ; dx.doi.org/10.1021/np5004966.
- (78) Jin W. Y., Cai X. F., Na M. K., Lee J. J., Bae K. H. ; *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **2007**, 30, 810-813 ; dx.doi.org/10.1248/bpb.30.810.
- (79) Salih M. Q., Beaudry C. M. ; *Organic Letters* **2012**, 14, 4026-4029 ; dx.doi.org/10.1021/ol301893t.
- (80) Nagai M., Kubo M., Fujita M., Inoue T., Matsuo M. ; *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1976**, 338-339 ; dx.doi.org/10.1039/C39760000338.
- (81) Costantino V., Fattorusso E., Mangoni A., Perinu, C., Teta R., Panza E., Ianaro A. ; *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77, 6377-6383 ; dx.doi.org/10.1021/jo300295j.
- (82) Pitsinos E. N., Vidali V. P., Couladouros E. A. ; *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 2011, 1207-1222 ; dx.doi.org/10.1002/ejoc.201001520.
- (83) Burgos C. H., Barder T. E., Huang X., Buchwald S. L. ; *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45, 4321-4326 ; dx.doi.org/10.1002/anie.200601253.
- (84) Gonzalez G. I., Zhu J. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, 914-924 ; dx.doi.org/10.1021/jo981844s.

- (85) Ding Q., Wang Q., He H., Cai Q. ; *Organic Letters* **2017**, *19*, 1804-1807 ; dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00570.
- (86) Pearson A. J., Park J. G. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 1744-1752 ; dx.doi.org/10.1021/jo00032a028.
- (87) Pearson A. J., Bignan G. ; *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 735-738 ; dx.doi.org/10.1016/0040-4039(95)02301-1.
- (88) Janetka J. W., Rich D. H. ; *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 6488-6495 ; dx.doi.org/10.1021/ja970614c.
- (89) Jalalian N., Petersen T. B., Olofsson B. ; *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 14140-14149 ; dx.doi.org/10.1002/chem.201201645.
- (90) Panda N., Mattan I., Nayak D. K. ; *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 6590-6597 ; dx.doi.org/10.1021/acs.joc.5b00634.
- (91) Ullmann F., Bielecki J. ; *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, *34*, 2174-2185 ; dx.doi.org/10.1002/cber.190103402141.
- (92) Sambiagio C., Marsden S. P., Blacker A. J., McGowan P. C. ; *Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 3525-3550 ; dx.doi.org/10.1039/C3CS60289C.
- (93) Lin H., Sun D. ; *Organic preparations and procedures international* **2013**, *45*, 10.1080/00304948.00302013.00816208 ; dx.doi.org/10.1080/00304948.2013.816208.
- (94) Mansour M., Giacomazzi R., Ouali A., Taillefer M., Jutand A. ; *Chemical Communications* **2008**, 6051-6053 ; dx.doi.org/10.1039/B814364A.
- (95) Zhang S., Zhu Z., Ding Y. ; *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 13832-13840 ; dx.doi.org/10.1039/C2DT31500A.
- (96) Aalten H. L., Van Koten G., Grove D. M., Kuilman T., Piekstra O. G., Hulshof L. A., Sheldon R. A., ; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5565-5578 ; dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89502-8.
- (97) Cohen T., Cristea I. ; *Journal of the American Chemical Society* **1976**, *98*, 748-753 ; dx.doi.org/10.1021/ja00419a018.
- (98) Bunnett J. F., Kim J. K. ; *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 7463-7464 ; dx.doi.org/10.1021/ja00728a037.
- (99) Paine J. ; *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, 1496-1502 ; dx.doi.org/10.1021/ja00239a032.
- (100) Jones G. O., Liu P., Houk K. N., Buchwald S. L. ; *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 6205-6213 ; dx.doi.org/10.1021/ja100739h.
- (101) Sperotto E., van Klink G. P. M., van Koten G., de Vries J. G. ; *Dalton Transactions* **2010**, *39*, 10338-10351 ; dx.doi.org/10.1039/C0DT00674B.

- (102) Weingarten H. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, 29, 3624-3626 ; dx.doi.org/10.1021/jo01035a046.
- (103) Shen L., Simmons C. J., Sun D. ; *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 4173-4178 ; dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.142.
- (104) Bryant V. C., Kishore Kumar G. D., Nyong A. M., Natarajan A. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22, 245-248 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.025.
- (105) Kishore Kumar G. D., Natarajan A. ; *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 2103-2105 ; dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.135.
- (106) Keseru G. M., Dienes Z., Nogradi M., Kajtar-Peredy M. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58, 6725-6728 ; dx.doi.org/10.1021/jo00076a036.
- (107) Vermes B., Keseru G. M., Mezey-Vbndora G., Nogradi M., Toth G. ; *Tetrahedron* **1993**, 49, 4893-4900 ; dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80406-3.
- (108) Nogradi M., Keseru G. M., Kajtar-Peredy M., Vermes B., Thi Thu Ha N., Dinya Z. ; *SCH-Models in chemistry* **1998**, 135, 57-78.
- (109) Boger D. L., Sakya S. M., Yohannes D. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 4204-4207 ; dx.doi.org/10.1021/jo00013a024.
- (110) Corey E. J., Nicolaou K. C. ; *Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96, 5614-5616 ; dx.doi.org/10.1021/ja00824a073.
- (111) Boden E. P., Keck G. E. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50, 2394-2395 ; dx.doi.org/10.1021/jo00213a044.
- (112) Kurihara T., Nakajima Y., Mitsunobu O. ; *Tetrahedron Letters* **1976**, 17, 2455-2458 ; dx.doi.org/10.1016/0040-4039(76)90018-6.
- (113) Zhu Z.-Q., Salih M. Q., Fynn E., Bain A. D., Beaudry C. M. ; *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78, 2881-2896 ; dx.doi.org/10.1021/jo400157d.
- (114) Yamabe H., Mizuno A., Kusama H., Iwasawa N. ; *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 3248-3249 ; dx.doi.org/10.1021/ja042581o.
- (115) Pennell M. N., Unthank M. G., Turner P., Sheppard T. D. ; *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 1479-1482 ; dx.doi.org/10.1021/jo102263t.
- (116) Egi M., Kawai T., Umemura M., Akai S. ; *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77, 7092-7097 ; dx.doi.org/10.1021/jo300889p.
- (117) Huang S.-J., Yang C.-Y., Zheng A., Feng N., Yu N., Wu P.-H., Chang Y.-C., Lin Y.-C., Deng F., Liu S.-B. ; *Chemistry – An Asian Journal* **2011**, 6, 137-148 ; dx.doi.org/10.1002/asia.201000572.
- (118) Taylor R. ; *Chemical Reviews* **1967**, 67, 317-359 ; dx.doi.org/10.1021/cr60247a004.

- (119) Louvel J., Carvalho J. F. S., Yu Z., Soethoudt M., Lenselink E. B., Klaasse E., Brussee J., Ijzerman A. P. ; *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 9427-9440 ; dx.doi.org/10.1021/jm4010434.
- (120) Crouch D. ; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833-5871 ; dx.doi.org/10.1016/j.tet.2004.04.042.
- (121) Nakao Y., Shirakawa E., Tsuchimoto T., Hiyama T. ; *Journal of Organometallic Chemistry* **2004**, *689*, 3701-3721 ; dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.07.037.
- (122) Van Goor F. F., Burton W. L. ; Pyrazinecarboxamide derivatives as epithelial sodium channel inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use for the treatment of cystic fibrosis and other chronic diseases ; 2011; WO 2011050325 A1.
- (123) Grieco P. A., Perez-Medrano A. ; *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 4225-4228 ; dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(00)80460-8.
- (124) Yokokawa F., Inaizumi A., Shioiri T. ; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1459-1480 ; dx.doi.org/10.1016/j.tet.2004.12.009.
- (125) Shakya N., Roy K., Saxena K. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 830-847 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.030.
- (126) More J. D., Finney N. S. ; *Organic Letters* **2002**, *4*, 3001-3003 ; dx.doi.org/10.1021/ol026427n.
- (127) Jeevanandam A., Narkunan K., Ling Y.-C. ; *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 6014-6020 ; dx.doi.org/10.1021/jo010188k.
- (128) Rao W., Zhang X., Sze E. M. L., Chan P. W. H. ; *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 1740-1743 ; dx.doi.org/10.1021/jo8024626.
- (129) Zhu H.-T., Ji K.-G., Yang F., Wang L.-J., Zhao S.-C., Ali S., Liu X.-Y., Liang Y.-M. ; *Organic Letters* **2011**, *13*, 684-687 ; dx.doi.org/10.1021/ol1029194.
- (130) Amador M., Ariza X., Garcia J., Ortiz J. ; *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2691-2694 ; dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00395-7.
- (131) Anand N. K., Carreira E. M. ; *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 9687-9688 ; dx.doi.org/10.1021/ja016378u.
- (132) Hale K. J., Xiong Z., Wang L., Manaviazar S., Mackle R. ; *Organic Letters* **2015**, *17*, 198-201 ; dx.doi.org/10.1021/ol503222j.
- (133) Rives A., Maraval V., Saffon-Merceron N., Chauvin R. ; *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 14702-14707 ; dx.doi.org/10.1002/chem.201201555.
- (134) Frantz D. E., Fässler R., Carreira E. M. ; *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 11245-11246 ; dx.doi.org/10.1021/ja993074n.
- (135) Kirkham J. E. D., Courtney T. D. L., Lee V., Baldwin J. E. ; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219-7232 ; dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.05.034.

- (136) Castillo-Contreras E. B., Dake G. R. ; *Organic Letters* **2014**, *16*, 1642-1645 ; dx.doi.org/10.1021/ol5002945.
- (137) Keilitz J., Newman S. G., Lautens M. ; *Organic Letters* **2013**, *15*, 1148-1151 ; dx.doi.org/10.1021/ol400363f.
- (138) Bryant V. C., Kishore Kumar, G. D., Nyong A. M., Natarajan A. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 245-248 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.025.
- (139) Romero N. A., Klepser B. M., Anderson C. E. ; *Organic Letters* **2012**, *14*, 874-877 ; dx.doi.org/10.1021/ol203398e.
- (140) Shibuya G. M., Kanady J. S., Vanderwal C. D. ; *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 12514-12518 ; dx.doi.org/10.1021/ja804167v.
- (141) Zhao W., Feng X., Ban S., Lin W., Li Q. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20*, 4132-4134 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.068.
- (142) Salih M. Q., Beaudry C. M. ; *Organic Letters* **2013**, *15*, 4540-4543 ; dx.doi.org/10.1021/ol402096k.
- (143) Gonzalez G. I., Zhu J. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 914-924 ; dx.doi.org/10.1021/jo981844s.
- (144) Smith A. B., Schow S. R., Bloom J. D., Thompson A. S., Winzenberg K. N. ; *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 4015-4018 ; dx.doi.org/10.1021/ja00378a045.
- (145) Jeong B.-S., Wang Q., Son J.-K., Jahng Y. ; *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, *2007*, 1338-1344 ; dx.doi.org/10.1002/ejoc.200600938.
- (146) Pattawong O., Salih M. Q., Rosson N. T., Beaudry C. M., Cheong P. H.-Y. ; *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 3303-3309 ; dx.doi.org/10.1039/C3OB42550A.
- (147) Baldwin J. J., Claremon D. A., Tice C. M., Cacatian S., Dillard L. W., Ishchenko A. V., Yuan J., Xu Z., Mcgeehan G., Zhao W., Simpson R. D., Singh S. B., Flaherty P. T., Kallander L. S., Leach C. A., Lawhorn B., Lu Q., Terrell L. R., Ghavini-Alagha B., Zhang J., Ghirlanda D., Hou X., Semus S. ; Acylpiperidine compounds as renin inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases associated with aspartic protease activity ; 2007; WO 2007117482.
- (148) Arhart R. J., Martin J. C. ; *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 5003-5010 ; dx.doi.org/10.1021/ja00769a036.
- (149) Salunkhe V. T., Bhosale S., Punde P., Bhuniya D., Koul S. ; *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 2489-2491 ; dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.03.002.
- (150) Kuroda H., Hanaki E., Izawa H., Kano M., Itahashi Hiromi ; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1913-1920 ; dx.doi.org/10.1016/j.tet.2003.12.034.
- (151) Kozikowski A. P., Tuckmantel W. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 2826-2837 ; dx.doi.org/10.1021/jo00008a045.

- (152) Feutrill G. I., Mirrington R. N. ; *Tetrahedron Letters* **1970**, *11*, 1327-1328 ; dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)97960-2.
- (153) Tripathi S., Chan M.-H., Chen C. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 216-221 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.030.
- (154) Vongvanich N., Kittakoop P., Isaka M., Trakulnaleamsai S., Vimuttipong S., Tanticharoen M., Thebtaranonth Y. ; *Journal of Natural Products* **2002**, *65*, 1346-1348 ; dx.doi.org/10.1021/np020055+.
- (155) Schieferdecker S., König S., Koeberle A., Dahse H.-M., Werz O., Nett M. ; *Journal of Natural Products* **2015**, *78*, 335-338 ; dx.doi.org/10.1021/np500909b.
- (156) Schieferdecker S., König S., Pace S., Werz O., Nett M. ; *ChemMedChem* **2017**, *12*, 23-27 ; dx.doi.org/10.1002/cmdc.201600536.
- (157) Ware E. ; *Chemical Reviews* **1950**, *46*, 403-470 ; dx.doi.org/10.1021/cr60145a001.
- (158) Rogawski M. A., Loscher W. ; *Nature Reviews : Neuroscience* **2004**, *5*, 553-564 ; dx.doi.org/10.1038/nrn1430.
- (159) Kassouf W., Tanguay S., Aprikian A. G. ; *The Journal of Urology* **2003**, *169*, 1742-1744 ; dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000057795.97626.66.
- (160) Moguilewsky M., Bertagna C., Hucher M. ; *Journal of Steroid Biochemistry* **1987**, *27*, 871-875 ; dx.doi.org/10.1016/0022-4731(87)90162-2.
- (161) Cachet N., Genta-Jouve G., Regalado E. L., Mokrini R., Amade P., Culioli G., Thomas O. P. ; *Journal of Natural Products* **2009**, *72*, 1612-1615 ; dx.doi.org/10.1021/np900437y.
- (162) Manetsch R., Krasinski A., Radić Z., Raushel J., Taylor P., Sharpless K. B., Kolb H. C. ; *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12809-12818 ; dx.doi.org/10.1021/ja046382g.
- (163) Dheer D., Singh V., Shankar R. ; *Bioorganic Chemistry* **2017**, *71*, 30-54 ; dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010.
- (164) Jiang B., Huang X., Yao H., Jiang J., Wu X., Jiang S., Wang Q., Lu T., Xu J. ; *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 2114-2127 ; dx.doi.org/10.1039/C3OB41936C.
- (165) Wang K., Xu W., Zhang W., Mo M., Wang Y., Shen J. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 2897-2901 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.062.
- (166) McCalmont W. F., Patterson J. R., Lindenmuth M. A., Heady T. N., Haverstick D. M., Gray L. S., Macdonald T. L. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 3821-3839 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2005.03.004.
- (167) Minor D. L., Wyrick S. D., Charifson P. L., Watts V. J., Nichols D. E., Mailman R. B. ; *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37* ; dx.doi.org/10.1021/jm00051a008.
- (168) El-Faham A., Albericio F. ; *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 6557-6602 ; dx.doi.org/10.1021/cr100048w.

- (169) Valeur E., Bradley M. ; *Chemical Society Reviews* **2009**, 38, 606-631 ; dx.doi.org/10.1039/b701677h.
- (170) Itsuno S., Oonami, T., Takenaka N., Haraguchi N. ; *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, 357, 3995-4002 ; dx.doi.org/10.1002/adsc.201500539.
- (171) Boger D. L., Patane M. A., Jin Q., Kitos P. A. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1994**, 2, 85-100 ; dx.doi.org/10.1016/S0968-0896(00)82005-2.
- (172) Boger D. L., Zhou J. ; *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 11426-11433 ; dx.doi.org/10.1021/ja00077a047.
- (173) Cheung C.-M., Goldberg F. W., Magnus, P., Russell C. J., Turnbull R., Lynch V. ; *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 12320-12327 ; dx.doi.org/10.1021/ja0744448.
- (174) Liu H., Yang Z., Pan Z. ; *Organic Letters* **2014**, 16, 5902-5905 ; dx.doi.org/10.1021/ol502900j.
- (175) Boger D. L., Yohannes D. ; *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, 1427-1429 ; dx.doi.org/10.1021/ja00004a062.
- (176) Boger D.L., Yohannes D. ; *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 1763-1767 ; dx.doi.org/10.1021/jo00005a020.
- (177) Sviridov S. I., Vasil'ev A. A., Sergovskaya N. L., Chirskaya M. V., Shorshnev S. V. ; *Tetrahedron* **2006**, 62, 2639-2647 ; dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.12.026.
- (178) Elamari H. ; Etudes sur la catalyse de la réaction de Huisgen et nouvelles applications synthétiques ; 2011; Thèse ; Université Pierre et Marie Curie.
- (179) Huisgen R. ; *Angewandte Chemie International Edition in English* **1963**, 2, 565-598 ; dx.doi.org/10.1002/anie.196305651.
- (180) Wang Z.-X., Qin H.-L. ; *Chemical Communications* **2003**, 2450-2451 ; dx.doi.org/10.1039/B307084K.
- (181) Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. ; *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 3057-3064 ; dx.doi.org/10.1021/jo011148j.
- (182) Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. ; *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41, 2596-2599 ; dx.doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4
- (183) Colombo F., Tintori C., Furlan A., Borrelli S., Christodoulou M. S., Dono R., Maina F., Botta M., Amat M., Bosch J., Passarella D. ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22, 4693-4696 ; dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.078.
- (184) Le Corre L., Girard Anne-Lise, Aubertin J., Radvanyi F., Benoist-Lasselin C., Jonquoy A., Mugniery E., Legeai-Mallet L., Busca P., Le Merrer Y. ; *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, 8, 2164-2173 ; dx.doi.org/10.1039/B923882D.

- (185) Nguyen B. C. Q., Takahashi H., Uto Y., Shahinozzaman M. D., Tawata S., Maruta H. ; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 126, 270-276 ; dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.038.
- (186) Costantino V., Fattorusso E., Mangoni A., Perinu, C., Teta R., Panza E., Ianaro A. ; *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77, 6377-6383 ; dx.doi.org/10.1021/jo300295j.
- (187) Denizot F., Lang R. ; *Journal of Immunological Methods* **1986**, 89, 271-277 ; dx.doi.org/10.1016/0022-1759(86)90368-6.
- (188) Su Young C., Minhyung L., Sung Wan K., You Han B. ; *Biomaterials* **2004**, 25, 843-850 ; dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00605-7.
- (189) Frigerio M., Santagostino M., Sputore S. ; *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, 4537-4538 ; dx.doi.org/10.1021/jo9824596.
- (190) Englung E. ; Synthetic progress toward parvistemonine, spiroxins A and B, and generation of palmarumycin analogues ; 2008 ; Thèse ; University of Pittsburgh.
- (191) Boden P., Eden J. M., Hodgson J., Horwell D. C., Hughes J., McKnight A. T., Lewthwaite R. A., Pritchard M. C., Raphy J., Meecham K., Ratcliffe G. S., Suman-Chauhan N., Woodruff G. N. ; *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 39, 1664-1675 ; dx.doi.org/10.1021/jm950892r.
- (192) Trost B. M., Yeh V. S. C., Ito H., Bremeyer N. ; *Organic Letters* **2002**, 4, 2621-2623 ; dx.doi.org/10.1021/ol020077n.
- (193) Tello-Aburto R., Kalstabakken K. A., Harned A. M. ; *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, 11, 5596-5604 ; dx.doi.org/10.1039/C3OB27491H.
- (194) Ischay M. A., Lu Z., Yoon T. P. ; *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 8572-8574 ; dx.doi.org/10.1021/ja103934y.
- (195) Bruckner S., Bilitewski U., Schobert R. ; *Organic Letters* **2016**, 18, 1136-1139 ; dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00245.

Abstract

Atherosclerosis is one of the first cause of mortality in industrialized countries. It leads to cerebrovascular accident, stroke and all of the coronary heart diseases. Two key steps induce atherosclerosis : 1) an oxidative stress leading to the low density lipoproteins oxidation and initiating atherogenesis ; 2) a self-sustained inflammatory process allowing the last steps development of atherogenesis giving the atheroma plaque formation. This pathology is silent until it appears suddenly with the consequences mentioned above.

The synthetic or natural antioxidants use to fight atherosclerosis is effective *in vitro* but not *in vivo*. On the basis of these informations, one of the proposed strategies is to inhibit both oxidative stress and inflammation. Therefore, it will be interesting to design molecules with a dual activity : antioxidant and anti-inflammatory.

Natural phenolic compounds are well-known for their antioxidant activities due to the phenol moiety which is able to trap free radicals. As part of our project, we are interested in macrocyclic diaryl heptanoids which are phenolic compounds extracted from different plants and under-exploited despite interesting biological properties. Among them, tedarene A, a natural macrocycle type cyclodecaphane, extracted in 2012 from a marine sponge, *Tedania Ignis*, exhibits anti-inflammatory and antioxidant property. During this Ph.D work, the first total synthesis of tedarene A was carried out. The key steps involved the stereocontrolled introduction of the diene system (*Z,E*) not conjugated to the phenol moiety and the cyclization of the diarylheptanoid macrocycle using Ullmann conditions.

Various analogs of tedarene A were also designed and prepared. Structural changes were introduced onto the heptanoid chain part of synthesized macrocycles.

Tedarene A and the various synthesized linear and macrocyclic diarylheptanoid analogues were evaluated for their antioxidant and anti-inflammatory activities.

Résumé

L'athérosclérose est une des premières causes de mortalité dans les pays industrialisés. Elle est à l'origine de diverses pathologies telles que les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies des artères coronaires. Deux facteurs clés sont à l'origine de l'athérosclérose : 1) un stress oxydant qui conduit à l'oxydation des lipoprotéines de basse densité dans la paroi artérielle et qui constitue la première étape du processus athérosclérotique ; 2) un processus inflammatoire auto-entretenu qui permet le développement des dernières étapes de l'athérogénèse conduisant à la formation d'une plaque d'athérome. La maladie reste silencieuse jusqu'à ce qu'elle se dévoile subitement à travers les événements cités précédemment.

L'utilisation d'antioxydants synthétiques ou naturels pour lutter contre l'athérogénèse est prouvée *in vitro* mais s'avère inefficace *in vivo*. Devant ce constat, une des stratégies envisagées consiste à inhiber conjointement le stress oxydant et l'inflammation. Dans ce but, des molécules présentant la double propriété, antioxydante et anti-inflammatoire, s'avèrent intéressantes.

Les dérivés phénoliques d'origine naturelle sont connus pour leurs propriétés antioxydantes, principalement dues à leur caractère piègeur de radicaux libres grâce à la présence du noyau phénolique. Dans le cadre de notre projet, nous nous sommes intéressés aux diarylheptanoïdes macrocycliques qui sont des composés phénoliques extraits de différentes plantes et très peu exploités malgré des propriétés biologiques intéressantes. Parmi eux, le tédarène A, macrocycle naturel de type cyclodécaphane, extrait en 2012 d'une éponge marine, la *Tedania Ignis*, présente des propriétés anti-inflammatoires et un caractère antioxydant. Au cours de ce travail de thèse, la première synthèse totale du tédarène A a été réalisée. Les étapes clés ont concerné l'introduction stéréocontrôlée du système diénique (*Z,E*) non conjugué au noyau phénol et la cyclisation en conditions de Ullmann du macrocycle diarylheptanoïde. Différents analogues du tédarène A ont été également conçus et préparés. Les modifications structurelles ont été introduites au niveau de la chaîne heptanoïde des macrocycles synthétisés.

Le tédarène A et les différents analogues de type diarylheptanoïdes linéaires et macrocycliques synthétisés ont été évalués pour leurs activités antioxydante et anti-inflammatoire.