



Synthèse et étude de l'activité biologique de nouveaux analogues du N-acétylcolchinol

Virginie Colombel

► To cite this version:

Virginie Colombel. Synthèse et étude de l'activité biologique de nouveaux analogues du N-acétylcolchinol. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. <NNT : 2009LYO10294>. <tel-00654345>

HAL Id: tel-00654345

<https://theses.hal.science/tel-00654345v1>

Submitted on 21 Dec 2011

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.



HAL Authorization



N° d'ordre : 294 – 2009

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Thèse présentée pour l'obtention du grade de

Docteur en Chimie Organique de l'Université de Lyon 1

par

Virginie COLOMBEL

Synthèse et étude de l'activité biologique
de nouveaux analogues du *N*-acétylcolchinol

le 11 décembre 2009

Travaux effectués sous la direction du Professeur Olivier Baudoin

JURY :

M. le Professeur Peter GOEKJIAN, Président

M. le Docteur Mouad ALAMI, Rapporteur

M. le Docteur Frederic LEROUX, Rapporteur

M. le Professeur Olivier BAUDOIN, Directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université	M. le Professeur L. COLLET
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur J.F. MORNEX
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur J. LIETO
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur D. SIMON
Secrétaire Général	M. G. GAY

SECTEUR SANTE

Composantes

UFR de Médecine Lyon-Est	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
UFR de Médecine Lyon-Sud	Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY
UFR d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. le Professeur F. LOCHER
Institut Techniques de Réadaptation	Directeur : M. le Professeur MATILLON
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Professeur P. FARGE

SECTEUR SCIENCES

Composantes

UFR de Physique	Directeur : Mme. le Professeur S. FLECK
UFR de Biologie	Directeur : M. le Professeur C. GAUTIER
UFR de Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
UFR de Génie Electrique et des Procédés	Directeur : M. le Professeur G. CLERC
UFR Sciences de la Terre	Directeur : M. le Professeur P. HANTZPERGUE
UFR de Mathématiques	Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN
UFR d'Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
UFR de Chimie Biochimie	Directeur : Mme. le Professeur H. PARROT
UFR STAPS	Directeur : M. C. COLLIGNON
Observatoire de Lyon	Directeur : M. le Professeur R. BACON
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon	Directeur : M. le Professeur J. LIETO
IUT A	Directeur : M. le Professeur M. C. COULET
IUT B	Directeur : M. le Professeur R. LAMARTINE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. le Professeur J.C. AUGROS

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le professeur Olivier Baudoin de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, nouveau puis anciennement LSMO. Son intérêt, son implication pour le sujet ainsi que disponibilité ont permis d'effectuer ces travaux dans des conditions idéales. Je n'oublie pas non plus sa capacité à me remotiver car la synthèse multi-étapes c'est joli mais pas si facile...

Je lui suis très reconnaissante de m'avoir proposé de participer à la demande de bourse Région qui me permet ainsi de partir vers de nouveaux horizons de façon sereine.

Je remercie les membres du jury, le docteur Mouad Alami, Directeur de Recherches à la faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry, et le docteur Frederic Leroux, Directeur de Recherches à l'Université de Strasbourg, d'avoir pris le temps de juger mes travaux de thèse ainsi que le Professeur Peter GOEKJIAN, Professeur à l'Université Claude Bernard-Lyon1 d'avoir accepté de présider le jury.

Je remercie Sylviane Thoret et Joelle Dubois d'avoir effectué les tests sur tubuline sur chaque série de molécules ainsi que Joanna Wdzieczak-Bakala et Jérôme Bignon qui ont déterminé la cytotoxicité de nos analogues méthoxylés sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses.

Merci aux personnels des centres d'analyses de masse (Nathali, Christian et le Dr. Denis Bouchu) et de RMN (Caroline, Christophe et le Dr. Bernard Fenet) ainsi qu'à Paul Lhost pour avoir pris le temps de tester mes échantillons sur HPCL et GC chirales.

Je tiens également à remercier les membres du laboratoire COSMO et plus particulièrement ceux de l'ancienne équipe LSMO.

Merci à Philippe pour sa bonne humeur et son franc-parler ainsi que pour son accueil lors de notre arrivée en 2006. Une spéciale dédicace aux « garçons Belmont », Johann et Thomas, pour leurs nombreuses idées plus originales les unes que les autres et qui m'ont permis d'exercer ma magnifique voix de soprano...

Un grand merci aux « garçons Baudoin » qui ont partagé le labo 159 avec moi. Tout d'abord Riccardo, qui a particulièrement bien supporté mon côté Monica... Puis Julien, le petit Black devenu grand dont je me souviendrai longtemps de sa façon toute particulière de dire bonjour. Enfin Michael, dont les parachèvements et autres mots du grand nord m'auront bien fait rire. Merci pour toutes les discussions tant au niveau chimie que personnelles.

Je remercie également tous les autres membres actuels du LSMO : Alice, Cathleen, Ludivine, Poe, Mathieu, Rodolphe ainsi que les anciens dont les passages furent appréciés : Carole, Jennifer, Nathalie, Aru, Florian, Julien, Martin, Pierre, les parisiens : Manon et Julien. Je tiens à dire que j'encourage fortement le mouvement girl power mené d'une poigne de fer mais dans un gant de velours par Alice et Cathleen !

Un petit clin d'œil aux envahisseurs du LSMO qui se sont bien intégrés au décor. Olivier et les thésards du CheOPS, Fanny, Marie-Aude, Emmanuel, Frédéric et Hani.

Merci à l'équipe de l'ADCL présidé par Charlène, qui ont permis de nombreuses rencontres entre les thésards : Christelle, Estelle, Stéphanie, Benoit, Bernard, Cédric, François, Fred, Manu et Olivier.

Merci aux lyonnais avec qui j'ai passé de forts bons moments au cours de ces trois ans avec une spéciale dédicace aux membres de l'équipe du Quiz, Fanny (joker vieux Lyon), Magali (joker littérature), Greg (joker téléphone) et Jérémie (joker musique). Merci à Audrey, Amandine, Delphine, Fred, Gaël et tous les « cousins », Manu, Nessim et Thomas.

Je tiens également à remercier ma famille, notamment mes parents qui ont fait le déplacement depuis la Réunion et qui malgré la distance sont présents et ont pu ressentir mon stress de nombreuses fois. Un petit coucou à mon frère grand absent du jour, mais pour de bonnes raisons, j'espère que tu réussiras ton école !

Merci aux copains de lycée et de fac qui ont fait le déplacement : Alice, Camille, Céline, Marie, Arnaud, Jérémy, Jeremy, Julien et Philippe ainsi qu'à tous les autres qui m'ont entouré pendant ces longues années d'études...

Merci à tous.

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
aq	aqueux
ATP	Adénosine triphosphate
BINOL	2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
C	IC ₅₀ colchicine
CA-4	Combrétastatine A4
CA4P	Combrétastatine A4 phosphate
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
Cy	Cyclohexyle
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
CI	Chemical Ionisation (ionisation chimique)
d	doublet
DCE	1,2-dichloroéthane
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride (hydrure de diisobutylaluminium)
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DME	Diméthyl éther
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMXAA	Acide 5,6-diméthylxanthénone acétique
dppb	1,4-bis-(diphénylphosphino)butane
dppf	bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-bis-(diphénylphosphino)propane
ed	Excès diastéréomérique
ee	Excès énantiomérique
EI	Electronic Impact (impact électronique)
EOM	Ethoxyméthyle
ESI	Electrospray Ionisation (ionisation électrospray)
FAA	Flavone acetic acid (acide flavonoïque acétique)
GDP	Guanosine diphosphate

GTP	Guanosine triphosphate
HCT116	Human colorectal cancer cell lines (cellules humaines d'un cancer du colon)
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell lines (cellules humaines de cordon ombilical)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (spectrométrie de masse haute résolution)
IC ₅₀	Concentration inhibant 50% d'un paramètre (taux d'assemblage de la tubuline, croissance des cellules) par rapport au contrôle
IR	Infrared (infrarouge)
m	multiplet
Mp	Melting point (point de fusion)
LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry (spectrométrie de masse basse résolution)
MAPs	Microtubule Associated Proteins
NAC	<i>N</i> -acétylcolchinol
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbens (Carbènes <i>N</i> -hétérocycliques)
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxide (<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (résonance magnétique nucléaire)
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>p</i> -TsOH	Acide <i>p</i> -toluène sulfonique
pin	Pinacol
q	Quadruplet
quint	Quintuplet
rd	Rapport diastéréomérique
RX	Rayons X
t	Triplet
T	Température
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane

TIPS	Tri(isopropyl)silyle
TNF	Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumorale)
TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
TTFA	Trifluoroacétate de thallium
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
VEGFR	Vascular Endothelial Factor Growth Receptor (récepteurs des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire)
VOF ₃	Trifluorooxyde de vanadium
VTA	Vascular Targeting Agent (agent ciblant la vascularisation tumorale)
XAA	Xanthenone-4-acetic acid (acide 4-xanthénone acétique)

**Synthèse et étude de l'activité biologique
de nouveaux analogues du
N-acétylcolchinol**

Table des matières

Abréviations	7
Table des matières	13
Introduction générale.....	21

Bibliographie

CHAPITRE I : AGENTS ANTICANCEREUX	25
I.1. Cycle cellulaire et anticancéreux	25
I.1.1. Description du cycle cellulaire.....	25
I.1.2. Types d'anticancéreux et modes d'action.....	26
I.1.2.1. Les antimétabolites	26
I.1.2.2. Les poisons du fuseau mitotique.....	27
I.1.2.3. Les poisons des topo-isomérases	27
I.1.2.4. Les agents alkylants	28
I.1.2.5. Les inhibiteurs de kinases	29
I.2. La tubuline et ses principaux inhibiteurs	31
I.2.1. Description de la tubuline	31
I.2.1.1. Structure et notion d'équilibre tubuline-microtubules	31
I.2.1.2. Rôle des microtubules.....	32
I.2.2. Présentation des principaux composés antimitotiques.....	33
I.2.2.1. Composés se liant au site des taxoïdes	33
I.2.2.2. Composés se liant au site des vinca-alcaloïdes.....	35
I.2.2.3. Composés se liant au site de la colchicine	35
I.3. Agents ciblant la vascularisation tumorale (VTA)	37
I.3.1. Angiogenèse.....	37
I.3.2. Agents ciblant l'angiogenèse	38
I.3.3. Stratégie ciblant la vascularisation tumorale	39
I.3.3.1. Les agents dirigés par des ligands.....	39
I.3.3.2. Les petites molécules ciblant la vascularisation tumorale	39

CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE BIARYLES PONTES PAR COUPLAGE DE SUZUKI	44
I.1. Synthèse de biaryles pontés naturels et leurs analogues	45
I.1.1. Synthèses de stéganes	46
I.1.2. Synthèse d'allocalchicinoïdes	49
I.2. Couplage croisé de type Suzuki-Miyaura	53
I.2.1. Mécanisme	53
I.2.2. Conditions réactionnelles	54
I.2.2.1. Les halogénures d'aryles	54
I.2.2.2. Les espèces boroniques	55
I.2.2.3. La base	56
I.2.2.4. Les différents types de ligands	57
I.3. Synthèses de biaryles pontés bioactifs par couplage de Suzuki-Miyaura	62
I.3.1. Synthèse de stéganes	62
I.3.2. Synthèses d'allocalchicinoïdes	63
I.3.3. Synthèses d'autres biaryles avec un cycle médian de taille inférieure à 9 chaînons	64
I.3.4. Synthèses de biaryles avec un cycle médian de taille supérieure à 9 chaînons	65

Synthèse de dibenzoxépines, analogues du *N*-acétylcolchinol

CHAPITRE I : RESULTATS OBTENUS PRECEDEMMENT AU LABORATOIRE	71
I.4. Introduction	71
I.4.1.1. Couplage en série racémique	72
I.4.1.2. Couplage en série non racémique	73
I.4.2. Synthèse de biaryles antimitotiques	73
I.4.2.1. Composés de première génération	73
I.4.2.2. Composés de deuxième génération	77
I.4.3. Design de nouveaux analogues	82

CHAPITRE III : RESULTATS PERSONNELS	85
I. Mise au point d'une nouvelle stratégie de synthèse.....	85
I.1. Introduction générale sur la synthèse d'analogues du <i>N</i> -acétylcolchinol.....	85
I.2. Détermination d'une stratégie de synthèse avec des analogues simplifiés.....	86
I.2.1. Analyse rétrosynthétique	86
I.2.2. Synthèse de nouveaux analogues de type allocolchicinoïdes	86
I.2.2.1. Synthèse du boronate 3a	86
I.2.2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura et oxydation.....	87
I.2.2.3. Variation des substituants	88
I.2.2.4. Cyclodéshydratation	90
I.2.2.5. Résumé.....	91
II. Synthèse de nouveaux analogues azotés du N-acétylcolchinol.....	92
II.1. Synthèse d'analogues azotés disubstitués ($R^2=NH_2$, $R^3=OMe$, Figure 39).....	92
II.1.1. Rétrosynthèse.....	92
II.1.2. Synthèse des analogues	92
II.1.2.1. Synthèse de l'iodure d'aryle 4Da	92
II.1.2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura et oxydation	94
II.1.2.3. Variation des substituants	95
II.1.2.4. Cyclisation et formation des sels d'ammonium	100
II.1.2.5. Comparaison des différentes voies de synthèse avec R = Méthyl.....	103
II.1.3. Résumé	105
II.1.4. Activité biologique	106
II.1.4.1. Résultats.....	106
II.1.4.2. Proposition de nouveaux analogues	108
II.2. Synthèse d'analogues azotés monosubstitués ($R^2=NH_2$, $R^3=H$, Figure 39).....	109
II.2.1.1. Rétrosynthèse.....	109
II.2.1.2. Choix de la voie de synthèse	110
II.2.1.3. Résumé	114
II.2.1.4. Activité biologique	115

III. Synthèse d'analogues oxygénés ($R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$, Figure 39)	117
III.1. Rétrosynthèse	117
III.2. Synthèse	118
III.2.1. Synthèse du bromure d'aryle 4Ba et couplage de Suzuki-Miyaura	118
III.2.2. Synthèse du biaryle ponté ($\pm$)- 1Bk	119
III.2.3. Synthèse de l'aldéhyde ($\pm$)- 1DI	120
III.2.4. Introduction des différents substituants.....	121
III.2.4.1. Synthèse d'analogues oxygénés	121
III.2.4.2. Synthèse d'analogues azotés	122
III.2.5. Résumé	125
III.3. Activité biologique	125
IV. Conclusion et perspectives	128
V. Etude de la réactivité d'alcools allyliques en présence de TFA	132
V.1. Observation d'une isomérisation en milieu acide	132
V.1.1. Introduction	132
V.1.2. Bibliographie	133
V.1.3. Propositions de mécanisme	134
V.2. Réactivité d'alcools benzyliques allyliques vis-à-vis du TFA	136
V.2.1. Etude de la réaction en version racémique	136
V.2.2. Etude de la réactivité d'alcools allyliques E et Z	137
V.2.3. Etude de la réactivité d'alcools allyliques R et S	138
V.3. Etude de ce réarrangement avec différents acides de Brønsted	140
V.3.1. De type halogénés, carboxyliques, sulfoniques.....	140
V.3.2. Acides de Brønsted chiraux.....	142
V.3.2.1. Essais de solvants	142
V.3.2.2. Quantités catalytiques.....	143
V.3.2.3. Variations des acides de Brønsted chiraux	144
V.3.3. Conclusion et perspectives.....	145
Conclusion générale	147

Partie expérimentale

General procedures.....	155
I. Boronate 3a	157
II. Synthèse des dibenzoxépines (±)- 1Ca-f	157
II.1. Synthèse des alcools (±)- 2Cb-f	158
II.2. Synthèse des dibenzoxépines (±)- 1Ca-f	163
III. Synthèse des analogues azotés disubstitués (±)- 1Da-n	168
III.1. Synthèses des alcools (±)- 2Db-e	175
III.2. Synthèse des dibenzoxépines (±)- 1Da-g	179
III.3. Synthèse des chlorhydrates d'ammonium (±)- 1Dh-n	184
IV. Synthèse des analogues azotés monosubstitués (±)- 1Ea-c	190
IV.1. Synthèse de l'alcool (±)- 2Ec	193
IV.2. Synthèse des dibenzoxépines (±)- 1Ea-b	194
IV.3. Synthèse du chlorhydrate d'ammonium 1Ec	195
V Synthèse des analogues oxygénés (±)- 1Bk-q,t	196
V.1. Synthèse de l'alcool (±)- 2Bc	197
V.2. Synthèse des dibenzoxépines (±)- 1Bk-q,t	199
VI. Partie expérimentale : réarrangements allyliques 1,3	205

Annexes

Annexe 1 : Notions d'atropoisomérisation	213
Annexe 2 : Spectres NOESY	215
Annexe 3 : Récapitulatif des molécules	219
Références bibliographiques	227

Introduction générale

Introduction générale

Depuis 2004, le cancer est devenu la cause de mortalité précoce la plus fréquente en France, dépassant ainsi le nombre de décès dus aux accidents cardio-vasculaires.

Différents modes de traitements sont possibles comme la chimiothérapie. Cette méthode présente encore des désavantages car elle a souvent besoin d'être associée à d'autres traitements pour être totalement efficace. De plus, elle engendre des effets secondaires dus au manque de sélectivité des produits ingérés. Il est donc essentiel de poursuivre la recherche dans la découverte de nouveaux anticancéreux afin d'améliorer l'efficacité de cette thérapie.

Les travaux effectués au cours de cette thèse ont porté sur la synthèse et l'évaluation biologique de molécules analogues au *N*-acétylcolchinol **B** (Figure 1). C'est un produit hémisynthétique obtenu en deux étapes à partir de la colchicine **A**.

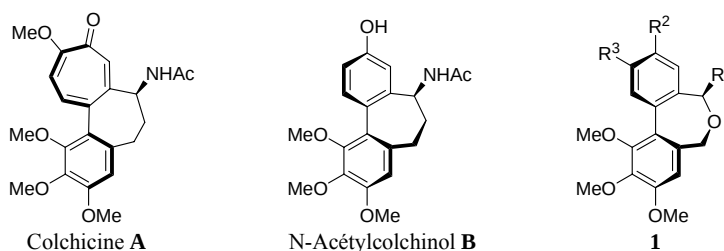


Figure 1

Ces composés permettent l'inhibition de la polymérisation de la tubuline. Cette action a pour effet de stopper le cycle cellulaire et ainsi de conduire à l'apoptose des cellules cibles. De plus, le *N*-acétylcolchinol **B** cible la vascularisation tumorale en provoquant l'obstruction des vaisseaux sanguins tumoraux.

Le travail résumé dans cette thèse présente la synthèse de dibenzoxépines variées **1** ainsi que leur activité antimitotique.

La première partie de cette thèse présente de la bibliographie qui s'articule autour de deux paragraphes. Le premier consiste en une brève description du fonctionnement du cycle cellulaire et des principaux types d'agents anticancéreux avec leurs modes d'action. Ce paragraphe présente ensuite plus en détails le rôle de la tubuline et les principales familles d'inhibiteurs de cette protéine.

Le deuxième paragraphe donne un aperçu des différentes réactions permettant la formation de liaisons biaryliques puis la synthèse de biaryles pontés par couplage de Suzuki-Miyaura.

La deuxième partie rappelle en premier lieu les travaux antérieurs réalisés au laboratoire concernant la synthèse de dibenzoxépines. Les conditions réactionnelles des étapes clés sont rapportées ainsi que les activités *in vitro* obtenues sur ces premières familles de composés.

Les résultats personnels sont ensuite exposés, ils correspondent tout d'abord à la mise au point, à partir d'analogues simplifiés ($R^2 = R^3 = H$), d'une nouvelle stratégie de synthèse plus adaptée à l'obtention d'analogues **1** possédant un groupement R^1 varié. Cette stratégie a ensuite été étendue à la synthèse de trois séries de nouvelles dibenzoxépines dont les activités sur tubuline ont ensuite été évaluées.

Une réaction secondaire a été observée lors de la mise au point de la nouvelle méthodologie de synthèse de ces molécules. Une étude concernant ce réarrangement allylique 1,3 est décrite en dernière partie.

Bibliographie

Bibliographie

Chapitre I : Agents anticancéreux

I.1. Cycle cellulaire et anticancéreux

I.1.1. Description du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire correspond à l'ensemble des étapes par lesquelles passe une cellule pour former deux cellules filles possédant le même patrimoine génétique.¹ Il est composé de deux phases principales, l'interphase I et la mitose M. Lorsque la cellule n'est pas engagée dans le cycle cellulaire, elle se trouve alors dans un état de repos appelé stade G_0 . (Figure 2).

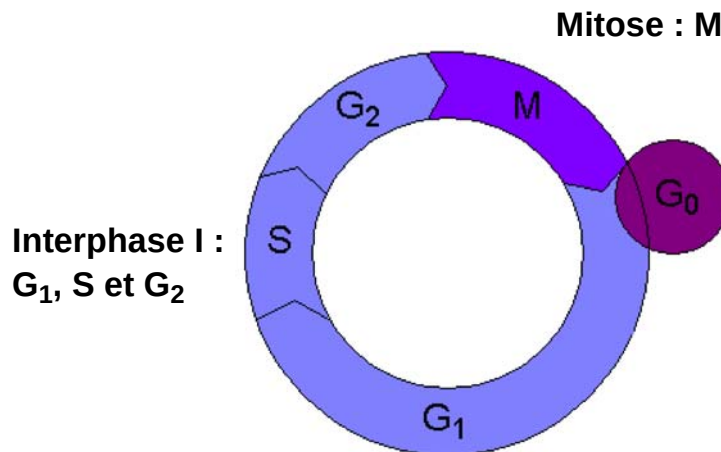


Figure 2 : cycle cellulaire

L'interphase se divise en trois parties et peut durer jusqu'à une semaine:

- la phase G_1 (Gap 1) où la cellule synthétise les matériaux nécessaires à sa division.
- la phase S (Synthèse) au cours de laquelle la cellule duplique son matériel génétique.
- la phase G_2 (Gap 2) pendant laquelle la cellule fabrique les protéines nécessaires à la division cellulaire comme la tubuline.

La mitose correspond à la division cellulaire qui s'effectue de façon beaucoup plus rapide (environ 1 heure). Elle comprend quatre phases et permet à proprement parler la formation de deux cellules filles identiques. Son processus sera détaillé dans le chapitre I.2.1.1.

¹ Karp, G. *Biologie Cellulaire et Moléculaire*. 2ème ed.; De Boeck Université: Bruxelles, 2004.

I.1.2. Types d'anticancéreux et modes d'action

Les cellules cancéreuses ont la capacité de se diviser beaucoup plus rapidement que des cellules normales. Il est donc intéressant de parvenir à limiter le processus de division cellulaire sur ces cellules mutées. Il existe différents types d'anticancéreux qui agissent au niveau de la division cellulaire. Leurs modes d'action varient en fonction de leurs propriétés structurales. Cinq types de familles de composés font l'objet d'études approfondies : les antimétabolites, les poisons du fuseau mitotiques, les agents alkylants, les poisons des topoisomérases et les inhibiteurs de kinases.²

I.1.2.1. Les antimétabolites

Ce sont des molécules cytotoxiques qui agissent en phase de synthèse S. Elles ont pour rôle d'inhiber la formation des acides nucléiques. Elles se répartissent en deux catégories :

- les inhibiteurs d'enzymes : on compte notamment les antifoliques dont le composé phare est le méthotrexate **2** (Figure 3). Ils se substituent à l'acide folique dans son rôle de co-enzyme dans la synthèse de l'ADN.

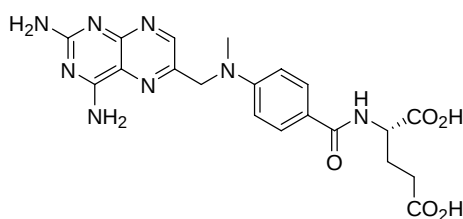


Figure 3 : méthotrexate **2**

- les médicaments leurreurs : il s'agit de molécules qui possèdent une structure proche des bases azotées, comme la 6-mercaptopurine **3** et le 5-fluorouracile **4** (Figure 4). Ils sont incorporés dans la structure des acides nucléiques et engendrent ainsi l'arrêt de leur synthèse.

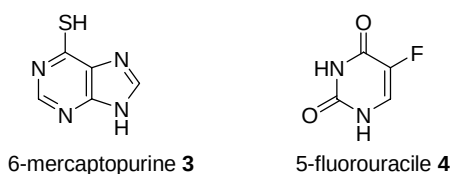


Figure 4 : composés antimétabolites, médicaments leurreurs

² (a) Hung, D.; Jamison, T.; Schreiber, S. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 623-639. (b) Heron, J. F. "Oncoprof, site de cancérologie générale, chapitre 2: prévention des cancers", **2006**, http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct02.html.

I.1.2.2. Les poisons du fuseau mitotique

Comme leur nom l'indique ce sont des molécules qui agissent au moment de la mitose. En effet, ils bloquent la division cellulaire en se liant à la tubuline. Cette classe d'anticancéreux sera présentée dans le chapitre I.2.3.

I.1.2.3. Les poisons des topo-isomérases

Les topo-isomérases sont des enzymes qui agissent au moment de la réplication de l'ADN ou de sa transcription. En effet, elles permettent l'ouverture de la structure en double hélice de l'ADN. Deux types de topo-isomérases se distinguent. Les topo-isomérases I interviennent sur un seul brin de l'ADN. Quant aux topo-isomérases II, elles agissent sur les deux brins de l'ADN. L'ensemble de ces molécules agissent donc en fin de phase G₁, en phase S et en début de phase G₂.

Les poisons des topo-isomérases empêchent le brin cassé d'être réparé, ce qui achève la synthèse de l'ADN. Parmi les médicaments actuels inhibiteurs des topoisomérases de type I, on compte notamment la camptothécine **6** (Figure 5) qui peut être administrée sous la forme d'une prodrogue³ (molécule **5**, Figure 5) et ses dérivés.⁴ Les anticancéreux inhibiteurs des topoisomérases de type II généralement prescrits actuellement sont des dérivés de la podophyllotoxine **18**,⁵ comme l'étoposide **7**⁶ (Figure 5). Ces agents anticancéreux ont pour principal effet secondaire notoire d'être toxiques au niveau hématologique.

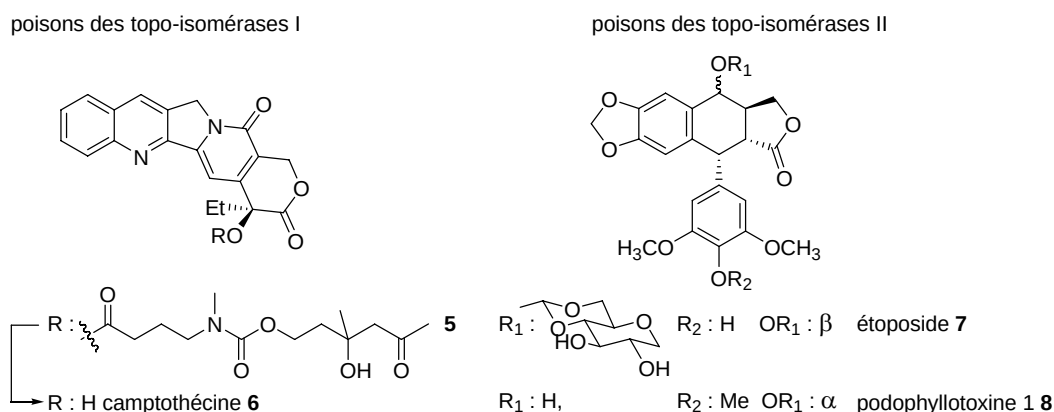


Figure 5 : poisons des topo-isomérases

³ Rader, C.; List, B. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2091-2095.

⁴ Pommier, Y. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2894-2902.

⁵ Wu, Y.; Zhao, J.; Chen, J.; Pan, C.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 597-600.

⁶ Bender, R.; Jablonksy, M.; Shadid, M.; Romaine, I.; Dunlap, N.; Anklin, C.; Graves, D. *Biochemistry.* **2008**, *47*, 4501-4509.

Il existe également des agents intercalants entrant en compétition avec les enzymes de type topo-isomérases II. Ils ont généralement une partie chromophore composée de 3 ou 4 cycles aromatiques et sont éventuellement liés à un sucre, comme par exemple, la daunorubicine **9** de la famille des anthracyclines (Figure 6). Il peut également s'agir de composés comportant un motif acridine comme l'amsacrine **10** représentée ci-dessous.

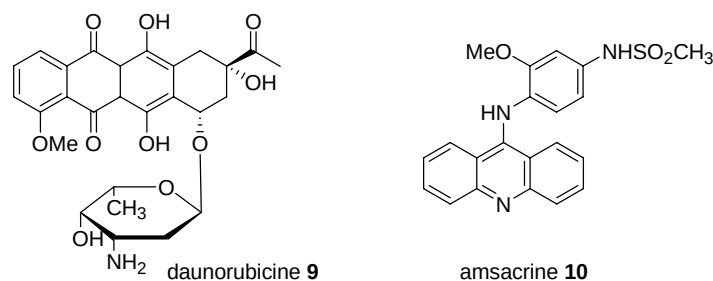


Figure 6 : agents intercalants

I.1.2.4. Les agents alkylants

Les agents alkylants sont des molécules ayant la faculté de créer de fortes liaisons covalentes avec des groupements fonctionnels contenus dans les acides nucléiques. Une fois ces liaisons formées, la double hélice de l'ADN ne peut se dérouler, la transcription est stoppée au niveau de l'agent alkylant ce qui conduit à l'arrêt de la division cellulaire. Il existe deux types d'agents alkylants.

Les agents monofonctionnels se lient à l'ADN à l'aide d'une seule liaison covalente, comme la chlorméthine **11** (Figure 7). Ils ne provoquent pas obligatoirement l'arrêt de la division cellulaire et peuvent au contraire engendrer la formation de brins d'ADN porteurs de mutations.

Les agents bifonctionnels permettent la formation de ponts entre différentes parties de l'ADN. On compte parmi ces molécules le *cis*-platine **12** (Figure 7). Son utilisation reste cependant limitée car ce complexe est toxique envers les reins.⁷



Figure 7 : agents alkylants

Il est à noter que certains anticancéreux agissent selon plusieurs modes d'action du fait de leur structure mixte, comme le PT-ACRAMTU **13** (Figure 8) qui présente le noyau acridine de

⁷ Wong E.; Giandomenico C.M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2451-2466.

l'amsacrine **10** et une partie dérivée du *cis*-platine **12**. Ce composé possède donc des propriétés alkylantes et intercalantes.⁸

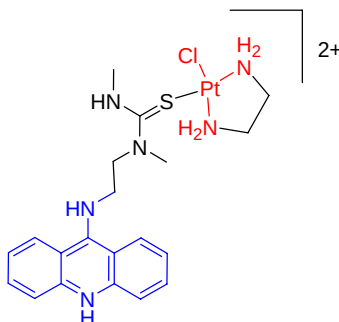


Figure 8 : PT-ACRAMTU **13**

I.1.2.5. Les inhibiteurs de kinases⁹

Les kinases sont des enzymes de phosphorylation. Le génome humain en comprend 518. Elles permettent le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP sur une protéine contenant généralement un acide aminé tel que la sérine, la tyrosine ou la thréonine. C'est une réaction qui peut être réversible sous l'action d'une autre enzyme appelée phosphatase.

Les kinases interviennent dans de nombreux processus tels que la migration, la prolifération, la différenciation et la survie des cellules. De part leur abondance et leur rôle clé dans l'organisme, ces enzymes représentent un fort intérêt en chimiothérapie. La plupart des inhibiteurs de kinases sont des molécules qui entrent en compétition avec l'ATP.

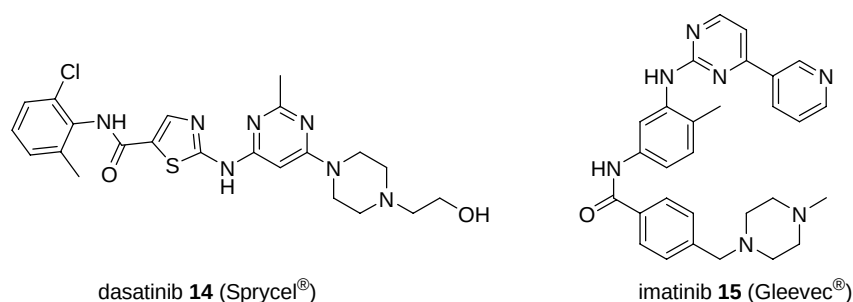


Figure 9 : inhibiteurs de kinases de type 1 et de type 2

Il existe quatre types d'inhibiteurs de kinases. Les inhibiteurs de type 1 et 2 agissent respectivement sur la conformation active et inactive de la kinase cible en formant des liaisons hydrogènes avec des acides aminés, ce qui empêche l'ATP de se fixer sur la kinase. Plusieurs molécules sont commercialisées comme anticancéreux (Figure 9). Comme

⁸ Guddneppanavar, R.; Bierbach, U. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, 7, 125-138.

⁹ Zhang, J.; Yang, P. L.; Gray, N. S. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, 9, 28-39.

inhibiteurs de kinases de type 1, on trouve le dasatinib **14** (Sprycel[®], Bristol-Myers Squibb) et de type 2 l'imatinib **15** (Gleevec[®], Novartis).

Il existe également les inhibiteurs allostériques et les inhibiteurs covalents qui forment une liaison stable avec le site actif de la kinase en réagissant le plus souvent avec un résidu de type cystéine.

Les anticancéreux décrits précédemment montrent des activités diverses qui agissent à des moments bien précis du cycle cellulaire (Figure 10). Celui-ci peut donc être stoppé à différents stades suivant le composé utilisé.

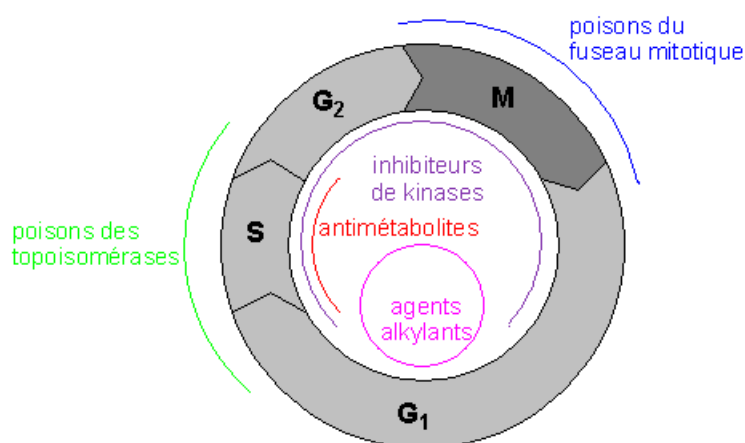


Figure 10 : moment d'action des anticancéreux durant le cycle cellulaire

On s'intéressera plus particulièrement aux composés qui agissent comme poisons du fuseau mitotique ainsi qu'à leur mode d'action que l'on s'emploiera à décrire dans le chapitre I.2.2.

I.2. La tubuline et ses principaux inhibiteurs

I.2.1. Description de la tubuline

I.2.1.1. Structure et notion d'équilibre tubuline-microtubules

La tubuline est une protéine hétérodimérique, c'est-à-dire qu'elle est constituée de deux sous-unités, α et β (environ 50kDa chacune). Ces dimères forment des protofilaments qui après élongation conduisent à la formation de microtubules (13 protofilaments). Ces polymères linéaires sont des tubes creux de 25 nm de diamètre et qui peuvent aller jusqu'à quelques μm de longueur (Figure 11).¹⁰

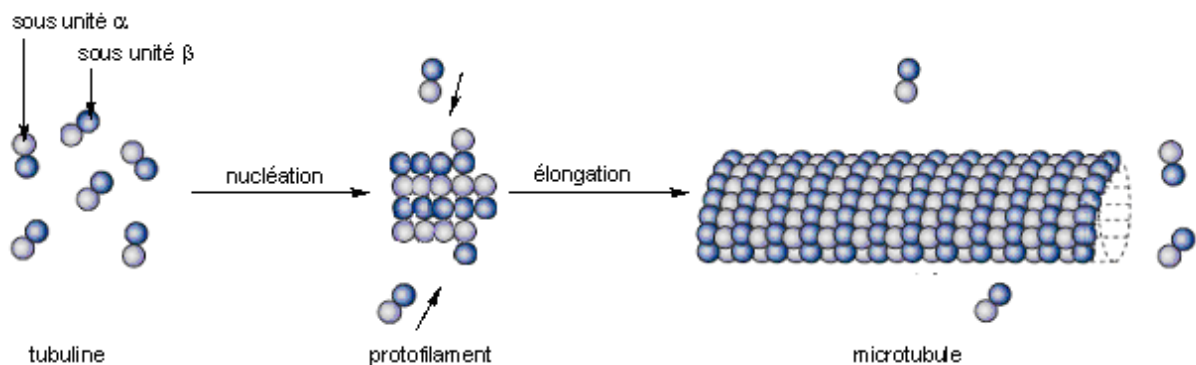


Figure 11 : formation des microtubules

Ils sont dans un état de flux assemblage / désassemblage qualifié d'instabilité dynamique. De plus, les microtubules sont des structures polaires qui présentent une extrémité (+) et une extrémité (-). L'assemblage et le désassemblage se font plus rapidement sur l'extrémité (+).

Chaque monomère de tubuline se lie à une molécule de guanosine triphosphate (GTP). La fixation de cette molécule de GTP est irréversible uniquement sur la sous-unité α . Quand un dimère de tubuline s'ajoute au microtubule, une molécule de GTP est hydrolysée en guanosine diphosphate (GDP) et phosphate inorganique P_i . Ceci a pour effet d'affaiblir les liaisons entre les dimères de tubuline pour que le microtubule puisse plus tard se dépolymériser. Quand l'addition de nouvelles molécules de tubuline est plus rapide que ne peut l'être l'hydrolyse du GTP, on a formation à l'extrémité (+) d'une « coiffe de GTP » qui stabilise le microtubule et favorise son élongation. Quand la vitesse de polymérisation ralentit, la coiffe est hydrolysée et le microtubule tend à se dépolymériser. (Figure 12).

¹⁰ Nogales, E.; Whittaker, W.; Miligan, R.; Downing, K. *Cell* **1999**, 96, 79-88.

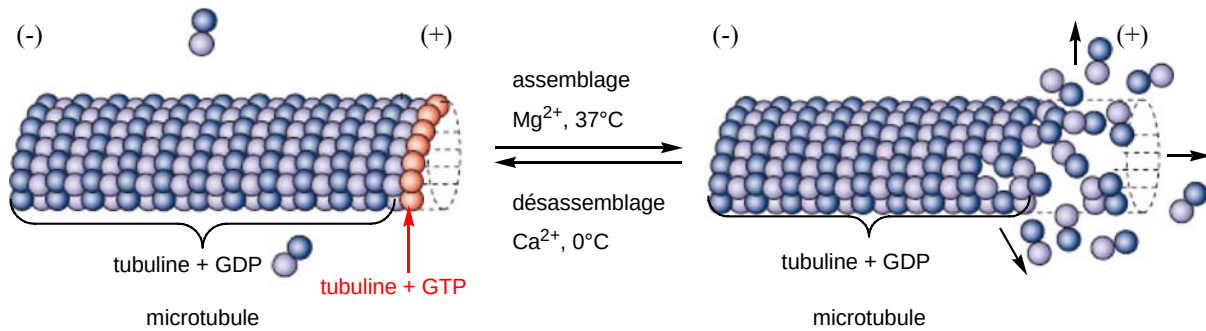


Figure 12 : instabilité dynamique des microtubules

Certaines conditions permettent de favoriser l'assemblage ou le désassemblage comme la température et la présence de cations dans le milieu. En effet, l'assemblage du microtubule se fait préférentiellement à $37^{\circ}C$ et en présence de Mg^{2+} tandis qu'à basse température et en présence d'ion Ca^{2+} , c'est le processus de désassemblage qui s'opère plus facilement. D'autres facteurs permettent également de favoriser la formation des microtubules comme les MAPs (Microtubule Associated Proteins).

I.2.1.2. Rôle des microtubules

Du fait de leur instabilité dynamique, les microtubules possèdent de multiples fonctions cellulaires. Ils jouent notamment le rôle de vecteur cellulaire et sont ainsi essentiels au processus de division cellulaire qui comprend principalement quatre phases.^{11, 12}

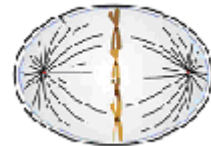
▪ la prophase

Il s'agit de l'étape pendant laquelle les chromosomes se condensent sous forme de 2 brins appelés chromatides. Il y a également formation du centrosome sur lequel se fixent les microtubules.



▪ la métaphase

Durant cette phase, l'enveloppe nucléaire disparaît (prométaphase). Les chromosomes se retrouvent dans le cytoplasme. Ils se lient aux microtubules par une protéine appelée kinétochore puis s'alignent sur le plan équatorial de la cellule.

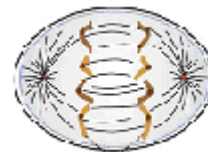


¹¹ Clos, J.; Coumans, M.; Muller, Y. « Cycle, différenciation et mort cellulaire chez les animaux et les végétaux » *Biologie Cellulaire et Moléculaire*. Ellipses Edition: Paris, **2003**; 1.

¹² Jordan, M.-A.; Wilson, L. *Nature Review* **2004**, 4, 253-264.

- *l'anaphase*

C'est à ce moment que les deux chromatides se séparent et migrent chacun vers un pôle de la cellule à l'aide des microtubules kinétochoriens qui rétrécissent tandis que les microtubules polaires s'étirent donnant une forme allongée à la cellule.



- *la télophase*

Les microtubules kinétochoriens disparaissent. Deux enveloppes nucléaires se forment autour des chromosomes fils. Les autres microtubules s'allongent jusqu'à la formation de deux cellules filles.



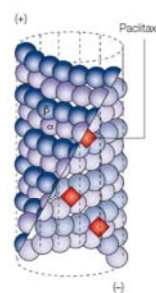
Les microtubules sont donc des éléments clés de la cellule. La perturbation de leur instabilité dynamique a pour conséquence de bloquer la division cellulaire en métaphase et ainsi de conduire à l'apoptose de la cellule. Il est donc intéressant d'un point de vue médical de synthétiser des molécules pouvant agir sur cet équilibre.¹³

I.2.2. Présentation des principaux composés antiméitotiques

On compte trois sites de fixation principaux de petites molécules sur la tubuline, celui des taxoïdes, celui des vinca-alcaloïdes et celui de la colchicine A.¹⁴ En raison de leur fort intérêt thérapeutique, la synthèse ou l'hémisynthèse d'analogues de ces molécules fait encore aujourd'hui, l'objet de nombreuses recherches.¹⁵

I.2.2.1. Composés se liant au site des taxoïdes

Les molécules qui se fixent sur la tubuline au site des taxoïdes sont des composés qui stabilisent les microtubules et empêchent ainsi leur dépolymérisation, ce qui a pour effet de stopper le processus de la division cellulaire entre la métaphase et l'anaphase. Cette action ne conduit pas obligatoirement à la mort de la cellule. Ces composés se lient sur la sous-unité β à l'intérieur du tube que forment les microtubules.¹⁶



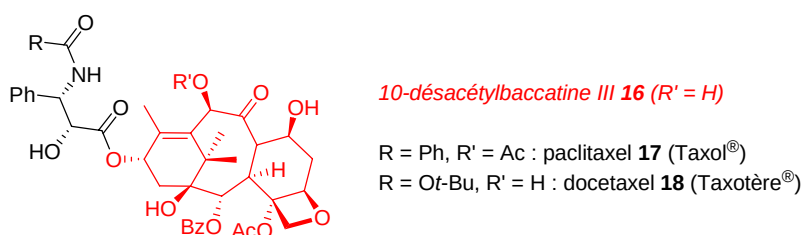
¹³ Luch, A. *ChemBioChem* **2002**, 3, 506-516.

¹⁴ (a) Hamel, E. *Med. Res. Rev.* **1996**, 16, 207-231. (b) Kingston, D. J. *Nat. Prod.* **2009**, 72, 507-515.

¹⁵ Beckers, T.; Mahboodi, S. *Drugs of the future*, **2003**, 28, 767-785.

¹⁶ (a) Dabydeen, D.; Florence, G.; Paterson, I.; Hamel, E. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2004**, 53, 397-403.

(b) Altmann, K.-H.; Gertsch, J. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 327-357.

Figure 13 : le Taxol® **17** et ses dérivés

Le Taxol® **17** est un diterpène qui a été découvert en 1971 (Figure 13).¹⁷ Il s'agit d'un composant du tronc de l'if du pacifique *Taxus brevifolia*. Son mode d'action sur les microtubules a été démontré pour la première fois en 1979 par Suan Horwitz et ses collaborateurs.¹⁸ Ce composé a reçu l'accord de la FDA pour être utilisé contre le cancer du sein en 1992 puis son utilisation s'est étendue aux traitements pour les cancers des ovaires ou encore des poumons. Du fait de sa faible abondance naturelle, son hémisynthèse est réalisée à partir de la 10-désacétylbaccatine III **16** présente dans les aiguilles d'ifs.

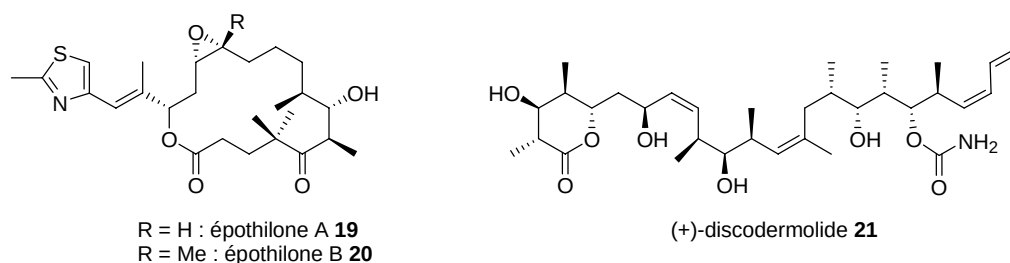


Figure 14 : composés agissant au site des taxoïdes

Une autre famille de composés se liant au site des taxoïdes, les épothilones, a été découverte à la fin des années 1980 suite à une expérience visant à trouver de nouveaux composés antifongiques. L'épothilone B **20** est la molécule naturelle la plus active, elle est actuellement développée chez Novartis sous le nom d'EPO906 et se trouve en phase clinique III.¹⁹

Le (+)-discodermolide **21** a été isolée pour la première fois en 1990 à partir de l'éponge marine *Discodermia dissoluta* (Figure 14). D'après les tests biologiques effectués, le (+)-discodermolide se lie au même site que le Taxol® **17** sur la tubuline. Il a également pour effet de stabiliser les microtubules mais plus rapidement que le Taxol® **17**. Il est aussi actif sur certaines cellules cancéreuses (colon, ovaires) qui sont résistantes aux composés de type Taxol®. Le (+)-discodermolide **21** pourrait donc représenter un bon candidat pour un

¹⁷ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

¹⁸ Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, *277*, 665-667.

¹⁹ Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014-2045.

traitement anticancéreux. Cependant, il est peu accessible par extraction du produit naturel (0,002% en masse) et suscite donc un fort intérêt au niveau synthétique.²⁰

Il a été observé des mutations de la sous-unité β de la tubuline lors de certains traitements de cancer par des composés comme le Taxol[®] **17**, ce qui engendre des phénomènes de résistance. Il est donc important de continuer la synthèse de nouveaux anticancéreux stabilisateurs des microtubules afin de palier ces mutations.

I.2.2.2. Composés se liant au site des vinca-alcaloïdes

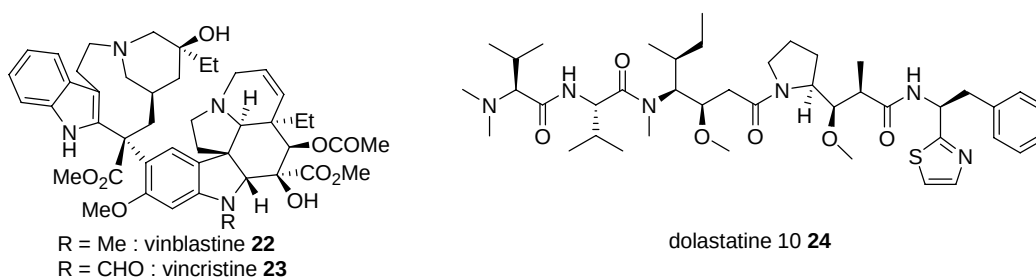
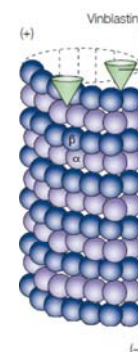


Figure 15 : composés se fixant au site des vinca-alcaloïdes

La vinblastine **22**²¹ et la vincristine **23** sont deux alcaloïdes bis-indoliques tous deux isolés à partir de *Catharanthus roseus* (Figure 15). Ce sont deux composés antiméiotiques qui ont pour action d'inhiber la polymérisation de la tubuline en se liant sur la sous-unité β au niveau du pôle (+). Afin d'augmenter leur activité de nombreux analogues ont été synthétisés.

D'autres produits naturels se fixent également au même site sur la tubuline, comme la dolastatine 10 **24** (Figure 15).

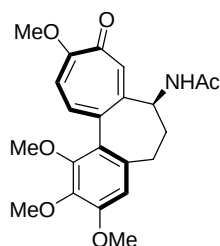


I.2.2.3. Composés se liant au site de la colchicine

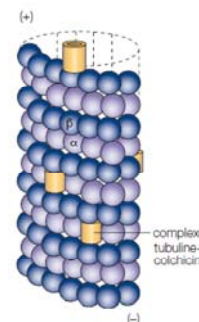
La colchicine **A** est le premier composé antiméiotique naturel à avoir été découvert (Figure 16). Cette molécule est extraite d'une plante, *Colchicum autumnale*. A cause de sa toxicité trop élevée elle ne peut être utilisée comme agent anticancéreux.

²⁰ (a) Kalesse, M. *ChemBioChem* **2000**, 1, 171-175. (b) Smith A.; Freeze B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 261-298.

²¹ Gigant, B.; Wang, C.; Ravelli, R. B. G.; Roussi, F.; Steinmetz, M. O.; Curmi, P. A.; Sobel, A.; Knossow, M. *Nature* **2005**, 435, 519-522.

Figure 16 : la colchicine **A**

Le site d'action de la colchicine sur la tubuline se trouve sur la sous-unité β à l'interface avec la sous-unité α .²² La colchicine forme un complexe avec des dimères de tubuline à l'intérieur de la matrice des microtubules ce qui a pour effet de bloquer la polymérisation de la tubuline en microtubules.



Plusieurs familles de composés naturels sont connues pour se lier sur le même site que la colchicine **A** (Figure 17).²³ La famille des combrétastatines dont la combrétastatine A-4 **25** est l'une des molécules les plus actives, les allocolchicinoïdes comme le *N*-acétylcolchinol **B**, les podophyllotoxines²⁴ ou encore la famille des stéganes dont la stéganacine **28** a fait l'objet d'études *in vitro*.

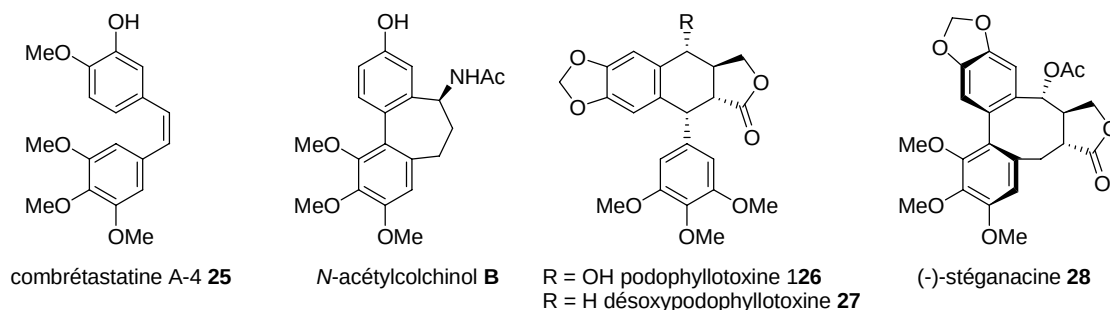


Figure 17 : composés agissant au site de la colchicine

²² (a) Boyé, O.; Getahun, Z.; Grover, S.; Hamil, E.; Brossi, A. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1993**, 33, 293-299. (b) Ravelli, R.; Giant, B.; Curmi, P.; Jourdain, I.; Lachkar, S.; Sobel, A.; Knossov, M. *Nature* **2004**, 428, 198-202.

²³ Sackett, D. *Pharmac. Ther.* **1993**, 59, 163-228.

²⁴ Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 569-595.

I.3. Agents ciblant la vascularisation tumorale (VTA)

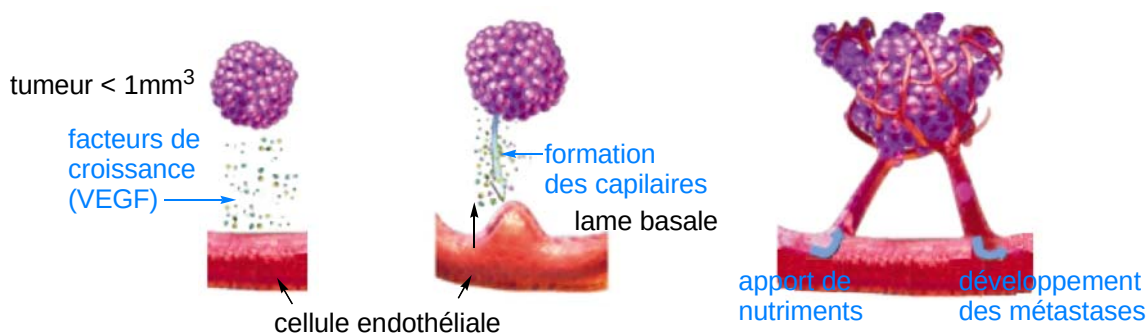
Les composés exposés précédemment possèdent tous une activité anticancéreuse basée sur le même principe. Ils agissent au cœur des cellules cancéreuses au moment de leur division cellulaire. Cette action a pour effet de bloquer ce processus qui peut conduire à la mort de ces cellules cancéreuses.

Une deuxième possibilité est de synthétiser des molécules dont l'action permet de stopper le développement des cellules tumorales en agissant sur leur système vasculaire. Pour cela deux stratégies sont envisageables. La première est une stratégie anti-angiogenèse qui consiste à inhiber la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et la seconde correspond à la destruction du système sanguin tumoral déjà en place. Pour cela, il convient de définir l'importance de l'angiogenèse dans le développement des tumeurs.

I.3.1. Angiogenèse

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins se fait par migration et prolifération de cellules endothéliales provenant de vaisseaux sanguins existants. Ce processus est appelé angiogenèse, il s'agit d'un phénomène fondamental au développement de tout être humain.²⁵

Le développement des cellules cancéreuses dépend de leur vascularisation. En effet, une tumeur de plus de 1 mm³ a besoin d'être reliée au système vasculaire pour recevoir les nutriments et l'oxygène dont elle a besoin pour sa croissance et sa multiplication. (Figure 18)



²⁵ Miller, T.; Isenberg, J.; Roberts D. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3099-3124.

Figure 18 : angiogenèse tumorale

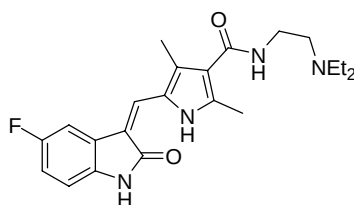
Les tumeurs produisent des facteurs de croissance endothéliale (VEFG : Vascular Endothelial Growth Factor) à l'aide desquels elles envoient des signaux aux cellules endothéliales qui forment la couche supérieure des vaisseaux sanguins. Celles-ci ont la capacité de reconnaître ces facteurs par un récepteur adapté (VEFGR). Cette reconnaissance a pour effet de rompre la lame basale des vaisseaux sanguins. Il y a migration des cellules endothéliales par un processus de bourgeonnement jusqu'à la source d'envoi du signal. Il y a ainsi formation de nouveaux vaisseaux sanguins entre la tumeur et le système vasculaire déjà en place. Une fois vascularisée, une cellule cancéreuse, peut migrer pour envahir des tissus sains, il y a alors apparition de métastases.

Les cellules cancéreuses possèdent de nombreuses différences avec les cellules normales et ont notamment la capacité de se multiplier plus rapidement.²⁶ Deux stratégies sont envisageables pour cibler ces vaisseaux sanguins par chimiothérapie. La première consiste à cibler la construction de la vascularisation tumorale en empêchant ainsi la formation d'un système vasculaire entre la tumeur et le réseau sanguin actuel. La deuxième consiste à détruire les vaisseaux sanguins tumoraux déjà construits.

I.3.2. Agents ciblant l'angiogenèse

Les molécules agissant au niveau de l'angiogenèse se répartissent en trois catégories :²⁷

- les agents qui agissent directement sur les cellules endothéliales tumorales (angiostatine, endostatine et thrombospondine),
- les inhibiteurs des VEFGR qui ciblent les cellules impliquées dans la formation du système sanguin des tumeurs,
- les molécules, comme le sunitinib **29**, qui agissent à la fois sur les cellules endothéliales tumorales et sur les cellules malignes (Figure 19).

Figure 19 : sunitinib **29**

²⁶ Denekamp, J. *Prog. Appl. Microcirc.* **1984**, 4, 28-38.

²⁷ Patterson, D.; Rustin, G. *Clinical Oncology* **2007**, 19, 443-456.

I.3.3. Stratégie ciblant la vascularisation tumorale

Il existe deux classes de molécules ciblant la vascularisation tumorale, les agents dirigés par des ligands et les petites molécules.²⁸ On s'intéressera plus particulièrement à cette deuxième classe de composés.²⁹

I.3.3.1. Les agents dirigés par des ligands

Ces molécules sont constituées de deux parties, une partie effectrice et un ligand par lequel elles vont pouvoir se lier sélectivement aux cellules endothéliales des vaisseaux tumoraux. Ces deux parties peuvent être reliées par une liaison peptidique.³⁰

Le ligand est présent sous la forme d'un peptide ou d'un anticorps qui se lie à un récepteur spécifique ou encore d'un facteur de croissance qui reconnaît sélectivement un récepteur surexprimé par les vaisseaux tumoraux.

La partie effectrice est constituée par une immunotoxine ou encore un agent induisant l'apoptose des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins tumoraux ce qui a pour effet de conduire à leur occlusion.

I.3.3.2. Les petites molécules ciblant la vascularisation tumorale

Deux familles de composés ciblant la vascularisation tumorale se distinguent. Les molécules qui appartiennent à la famille des flavonoïdes et les agents antimitotiques qui seront décrits plus en détails.

I.3.3.2.a. Composés de la famille des flavonoïdes

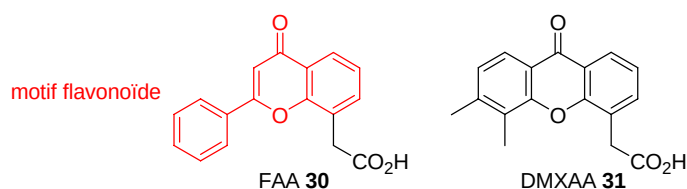


Figure 20 : composés de la famille des flavonoïdes

²⁸ Pilat, M.; LoRusso, P. *J. Cell. Biochem.* **2006**, *99*, 1021-1039.

²⁹ (a) Lippert, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 605-615. (b) Cai, S. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **2007**, *2*, 79-101.

³⁰ Thorpe, E. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 415-427.

Le développement de composés antitumoraux de type flavonoïdes, qui ciblent le TNF- α (Tumor Necrosis Factor), a débuté avec la découverte du FAA **30** (Flavone Acetic Acid). Lors d'études réalisées sur des chauves-souris, ce composé a montré une forte activité en provoquant une baisse sélective du taux de vaisseaux sanguins tumoraux. Malheureusement, il s'est retrouvé nettement moins actif chez l'homme. La suite des études a porté sur son analogue tricyclique, le XAA, également actif. Cette molécule peut conduire à la synthèse de nombreux analogues dont le DMXAA **31** (Vadimezan[®]). Ce composé est actuellement en essais cliniques de phase III (Figure 20).³¹

I.3.3.2.b. Composés antimitotiques

Mode d'action

Un mécanisme a été proposé concernant le mode d'action des molécules antimitotiques qui agissent en ciblant la vascularisation tumorale (Figure 21). D'après ce mécanisme, le composé pénètre dans les vaisseaux sanguins tumoraux, joue son rôle d'inhibiteur de la polymérisation de la tubuline (stade 1). La dépolymérisation du cytosquelette de la tubuline entraîne ainsi un changement de la forme des cellules endothéliales. Ces cellules modifiées viennent à encombrer les vaisseaux sanguins tumoraux et ainsi à diminuer le flux sanguin (stade 2). Les cellules cancéreuses commencent alors à être privées d'oxygène et de nutriments. Cela induit un début de nécrose (stade 3). Les cellules endothéliales modifiées parviennent à bloquer totalement le vaisseau sanguin tumoral. Les cellules cancéreuses se trouvent ainsi privées de tout apport d'oxygène et de nutriments et tendent à mourir. La tumeur se résorbe (stade 4).

³¹ (a) Tozer, G.; Kanthou C.; Baguley, B. *Nature Reviews* **2005**, 5, 423-435. (b) Barbera, M.; Caputo, A.; Zampiron, A.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Bisi, A.; Carrara, M. *Oncology Reports* **2008**, 19, 187-196.

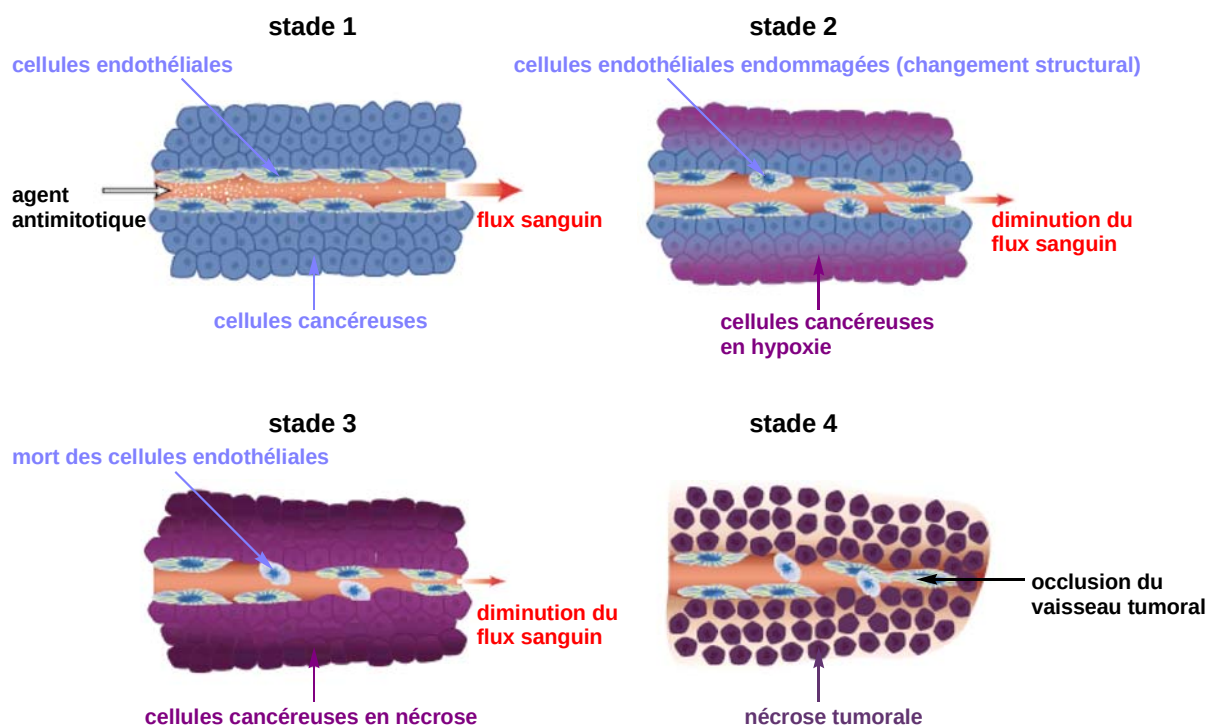


Figure 21 : mécanisme des composés ciblant la vascularisation tumorale

Cependant, ce traitement n'est pas totalement efficace car quelques cellules ne sont pas touchées par ces composés antimitotiques (combrétastatine A-4 **25**, *N*-acétylcolchicol **B**). Ce faible taux de cellules survivantes est suffisant pour repeupler la tumeur et ainsi annuler l'effet produit lors du traitement.

Pour que le traitement anticancéreux soit totalement satisfaisant, il faut que ces agents soient couplés avec d'autres agents anticancéreux ou d'autres types de traitements comme la radiothérapie.

Composés antimitotiques agissant en tant que VTA

La colchicine **A** a été reconnue en tant qu'inhibiteur de la polymérisation de la tubuline en 1932 (Figure 16). Plusieurs essais concernant son mode d'administration ont été réalisés (oralement puis de façon intra-musculaire). Des tests comparatifs entre son utilisation seule ou en thérapie combinée (radiothérapie) ont également été effectués avant que la colchicine soit déterminée comme trop toxique pour être utilisée en chimiothérapie. Elle reste cependant prescrite dans le traitement pour la goutte.

Depuis une vingtaine d'année, de nombreuses recherches ont été effectuées afin de trouver des analogues à la colchicine qui seraient encore plus efficaces et surtout moins cytotoxiques. On compte principalement deux familles d'analogues qui sont actuellement en essais cliniques : les combrétastatines et les allocolchicinoïdes.

▪ Les combrétastatines

La combrétastatine A-4 **25** est une molécule naturelle issue de l'arbre *Combretum Caffrum* et est actuellement en tests de phase clinique III. Elle fait partie des composés antimitotiques les plus actifs. Cependant, son utilisation induit des effets secondaires cardiovasculaires (tachycardie, hypertension) ou encore des symptômes neurologiques (migraine, ataxie).³² De nombreux analogues ont été synthétisés et certains montrent également des activités intéressantes *in vivo* (Figure 22).

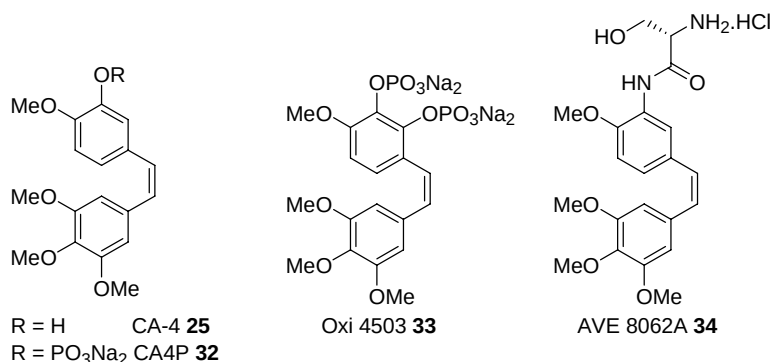


Figure 22 : composés de la famille des combrétastatines

La combrétastatine A-4 phosphate **32** (CA4P) est une prodrogue de la CA-4 **25**. Elle a la particularité d'être soluble dans l'eau. Elle est transformée en combrétastatine A-4 **25** par des phosphatases endogènes non spécifiques qui se trouvent dans le plasma et dans les cellules endothéliales. La CA4P **32** possède un effet cytotoxique long et est actuellement en phase clinique III. Elle est plus active combinée avec d'autres traitements cytotoxiques comme la radio(immuno)thérapie ou la thermothérapie. Elle peut également être associée avec d'autres agents anticancéreux, notamment le *cis*-platine **12**, celui devant être administré en premier afin d'augmenter davantage les effets du traitement.²⁸

La combrétastatine A-4 diphosphate **33** (Oxi4503 ou CA1P) est un composé de seconde génération (Figure 22). Il s'est montré très actif sur des études *in vivo* réalisées sur des souris. En effet, la dose administrée est quatre fois moins importante que celle nécessaire pour la CA4P **32** et l'effet réversible est beaucoup long.³³

L'AVE8062A **34** correspond à un acide aminé (sérine) présent sous forme de chlorhydrate afin de rendre ce composé hydrosoluble (Figure 22). Cette molécule a montré une bonne activité cytotoxique *in vitro* et est actuellement en phase d'essais cliniques II.²⁸

³² Tron, G.; Pirali, T.; Sorba, G.; Pagliai, F.; Busacca, S.; Geanzani A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3033-3044.

³³ Salmon, H.; Siemman, D. *Clin Cancer Res* **2006**, *12*, 4090-4094.

▪ Les allocolchicinoïdes

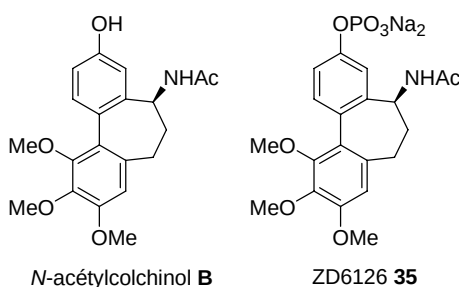


Figure 23 : les dérivés du N-acétylcolchinol **B**

Le ZD6126 **35**³⁴ est la prodrogue phosphatée du N-acétylcolchinol **B** qui est un composé hémisynthétique obtenu en deux étapes à partir de la colchicine **A**.³⁵ *In vitro*, il est actif rapidement et à des doses inférieures à la DMT, mais son action se limite uniquement aux cellules endothéliales en cours de développement. Il n'agit pas sur les cellules qui sont à l'état de repos G₀.²⁸ Il peut être associé avec le *cis*-platine **12**, le Taxol® **17** ou encore avec de la radiothérapie afin d'augmenter son activité, il induit toutefois des effets secondaires de type cardiovasculaires, ce qui a provoqué la suspension des essais cliniques en phase II.

Ces composés ayant un mode d'action analogue à la colchicine **A** montrent pour la plupart une activité prometteuse en tant qu'anticancéreux. Néanmoins, leur effet réversible ainsi que l'accroissement du phénomène de résistance de certaines tumeurs entraînent le développement de traitements utilisant soit plusieurs molécules soit de la chimiothérapie combinée à d'autres thérapies.³⁶ De plus, de nombreux effets secondaires sont liés à leur utilisation.³⁷

Il est donc important de continuer la recherche sur la synthèse de nouveaux analogues en essayant d'augmenter leur activité, supprimer leur effets réversibles et limiter aux maximum leurs effets secondaires.

³⁴ (a) Blakey, D.; Westwood, F.; Walker, M.; Hughes G.; Davis P.; Ashton S.; Ryan, A. *Clinical Cancer Research* **2002**, 8, 1974-1983. (b). McCarty, M.-F.; Takeda, A.; Stoeltzing, O.; Liu, W.; Fan, F.; Reinmuth, N.; Akagi, M.; Bucana, C.; Mansfield P.-F.; Ryan, A.; Ellis L.-M. *Br. J. Cancer* **2004**, 90, 705-711.

³⁵ (a) Cech, J.; Santavy, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1949**, 14, 532-539. (b) Dougherty, G. Angiogene Pharmaceuticals Ltd.; patent WO 9902166, **1999**.

³⁶ Conklin, K. *Nutrition and Cancer* **2000**, 37, 1-18

³⁷ Eckford, P.; Sharom, F. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2989-3011.

Chapitre II : Synthèse de biaryles pontés par couplage de Suzuki

Le motif biarylique est souvent présent dans les molécules naturelles et certains de ces bicycles peuvent être pontés par un cycle à six, sept ou huit chaînons voire plus (Figure 24).³⁸

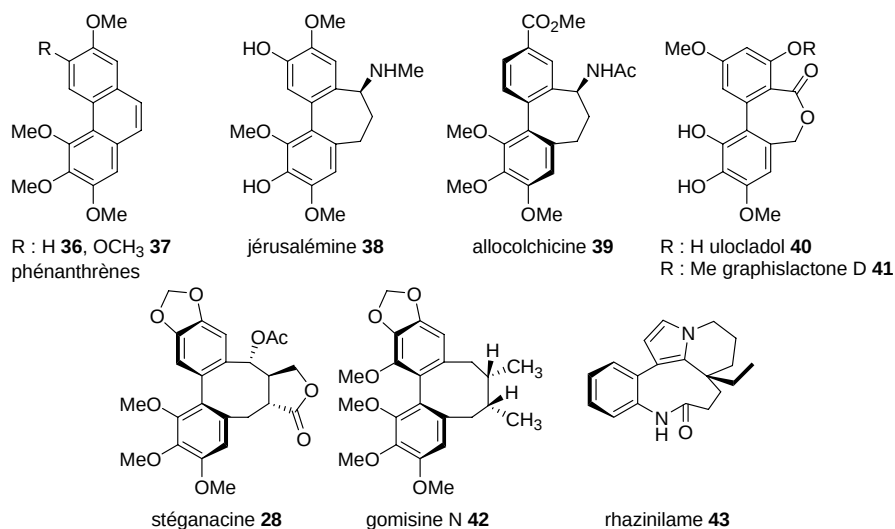


Figure 24 : exemples de molécules naturelles contenant un motif biarylique

Les phénanthrènes **36** et **37** sont des analogues des combrétastatines également issus de l'arbre *Combretum caffrum*. Ils présentent une activité antimittotique sur différentes lignées humaines.³⁹

La jérusalémine **38** et l'alcolchicine **39** sont des molécules naturelles provenant d'espèces de colchiques tout comme la colchicine **A**. Elles sont respectivement isolées de la *Colchicum decaisnei* et de la *Colchicum cornigerum*. La jérusalémine **38**, contrairement à l'alcolchicine **39** ne présente pas d'activité antimittotique.

Certaines molécules présentent la particularité de posséder un cycle médian de type lactone à sept chaînons comme la graphislactone D **41** qui est une molécule extraite du lichen *Graphis*

³⁸ (a) Bringmann, G. "Bridged biaryls" *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2001**, 82, 134-154, Werz, W.; Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R.E (Springer Chemistry). (b) Baudoin, O.; Guéritte, F. dans *Studies in Natural Product Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2003**; 29, 355-417.

³⁹ Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; He, H.-M.; Lin, C. M.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2293-2306.

scripta var. *pulverulenta*.⁴⁰ L'ulocladol **40** est un inhibiteur de tyrosine kinase qui provient quant à lui d'un champignon, l'*Ulocladium botrytis*.⁴¹

La stéganacine **28** est un lignane de type lactone isolée d'une plante, la *Steganataenia araliacea* Hochest., ce composé a présenté une activité antimitotique *in vitro*.⁴²

Les gomisines sont issues de plantes nommées *Schizandraceae* qui sont couramment utilisées dans la médecine traditionnelle chinoise. La plupart des molécules de cette famille présentent des propriétés biologiques, notamment la gomisine N **42** qui possède des propriétés antitumorales.⁴³

Le rhazinilame **43** a été isolé pour la première fois d'une plante *Apocynaceae*.⁴⁴ Ce composé possède une activité antimitotique. *In vitro*, il inhibe à la fois la formation des microtubules et leur dépolymérisation.⁴⁵

I.1. Synthèse de biaryles pontés naturels et leurs analogues

Diverses réactions ont permis la formation de biaryles depuis la découverte de la réaction d'Ullmann en 1901 (Figure 25).⁴⁶ Notamment des couplages oxydants réalisés avec du trifluorooxyde de vanadium (VOF₃),⁴⁷ de l'iode hypervalent,⁴⁸ du trifluoroacétate de thallium (TTFA)⁴⁹ ou encore la cyclisation de Umezawa qui utilise de l'acétate de plomb et de l'acide

⁴⁰ Altemöller, M.; Gehring, T.; Cudaj, J.; Podlech, J.; Goesmann, H.; Feldmann, C.; Rothenberger, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2130-2140.

⁴¹ (a) Höller, U.; König, G. M.; Wright, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2949-2955. (b) Aly, A. H.; Edrada-Ebel, R.; Dewi Indriani, I.; Wray, V.; Müller, W.; Totzke, F.; Zirrgiebel, U.; Schächtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Lin, W. H.; Proksch, P.; Ebel, R. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 972-980.

⁴² Wang, R. W.-J.; Rebhun, L. I.; Kupchan, S. M. *Cancer Res.* **1997**, *37*, 3071-3079.

⁴³ Min, H.-Y.; Park, E.-J.; Hong, J.-Y.; Kang, Y.-J.; Kim, S.-J.; Chung, H.-J.; Woo, E.-R.; Hung, T. M.; Youn, U. J.; Kim, Y. S.; Kang, S. S.; Bae, K.; Lee, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 523-526.

⁴⁴ Linde, H. H. A. *Helv Chim. Acta* **1965**, *48*, 1822-1843.

⁴⁵ Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333-341.

⁴⁶ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem Ber.* **1901**, *34*, 2174-2244.

⁴⁷ Kupchan, S. M.; Liepa, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4062-4064.

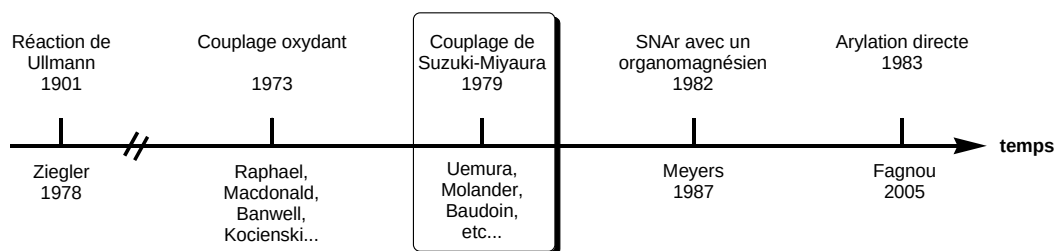
⁴⁸ Vargolis, A. *Chem. Rev. Soc.* **1981**, 377-407.

⁴⁹ Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; Rall, J. H.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6513-6519.

trifluoroacétique (TFA).⁵⁰ Une alternative aux couplages oxydants est la méthode des oxazolines de Meyers.⁵¹

Une autre manière d'obtenir ce motif est de former la liaison C-C entre les parties aryles à l'aide d'un couplage croisé utilisant un métal de transition, comme l'arylation directe⁵² et le couplage de type Suzuki-Miyaura, méthode qui sera développée dans le paragraphe suivant.

Réactions clés permettant la formation de biaryles



Applications à la synthèse de biaryles pontés

Figure 25 : évolution des réactions permettant la synthèse de biaryles

Parmi les synthèses de biaryles pontés utilisant ces méthodes, quelques exemples peuvent être cités. Nous nous attacherons plus particulièrement à décrire les méthodes de formation de l'axe biarylique utilisées dans ces synthèses.

I.1.1. Synthèses de stéganes

Réaction d'Ullmann :

Le couplage d'Ullmann fut largement utilisé jusqu'à la découverte de méthodes plus récentes.⁵³ En 1997, le groupe de Brown a réalisé la synthèse de la (-)-stéganone **47** en passant ainsi par un intermédiaire de type biarylique **46**.⁵⁴ Les deux halogénures d'aryles **44** et **45** ci-dessous sont couplés à 210°C en présence d'un large excès de cuivre. Après 20 minutes, le biaryle attendu **46** est obtenu avec 70% de rendement (Schéma 1).

⁵⁰ Hara, H.; Shinoki, H.; Hoshino, O.; Umezawa, B. *Heterocycles* **1983**, 20, 2155.

⁵¹ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 879-881.

⁵² Ames, D.E.; Opalko, A. *Synthesis* **1983**, 234-235.

⁵³ (a) Ziegler, F.E.; Fowler, K. W.; Sinha, N. D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2767-2770. (b) Ziegler, F. E.; Chliwner, I.; Fowler, K. W.; Kanfer, S. J.; Kuo, S. J.; Sinha, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 790-798.

⁵⁴ (a) Brown, E.; Robin, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 2015-2018. (b) Robin, J.-P.; Gringore, O.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2709-2712.

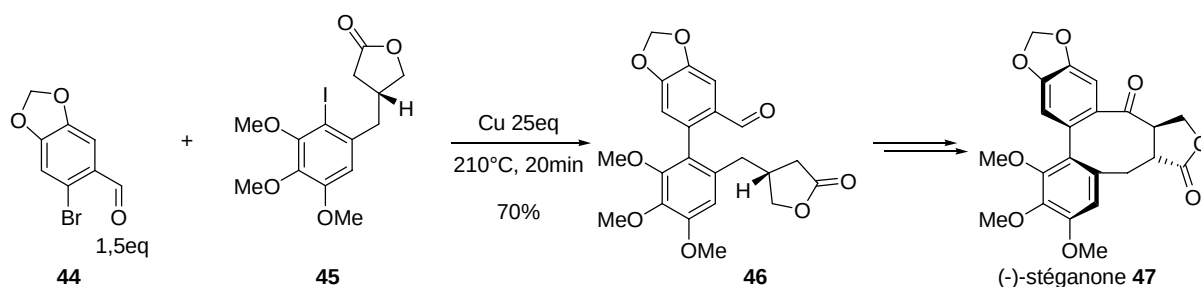


Schéma 2 : synthèse de la (-)-stéganone 47

Couplage oxydant :

De nombreux analogues azotés de stéganes ont été synthétisés suivant des méthodes bien différentes, notamment des couplages oxydants intramoléculaires et des couplages de Suzuki-Miyaura intermoléculaires (chapitre I.3.1).⁵⁵ Parmi les types de métaux utilisés pour les couplages oxydants, le trifluorooxyde de vanadium (V) en présence de TFA dans le dichlorométhane à -42°C permet la formation de la stégane attendue **49** à partir du composé **48** avec 98% de rendement dans un rapport de 60/1 en faveur du diastéréoisomère souhaité *aR*. Les deux diastéréoisomères **49** ont montré une activité cytotoxique *in vitro* et *in vivo* sur des cellules de souris, le diastéréoisomère de configuration relative *aR* étant le plus actif des deux.⁵⁶

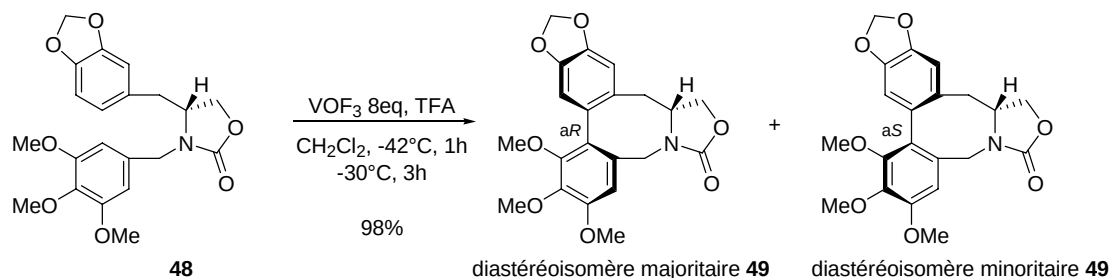


Schéma 3 : synthèse d'aza-stéganes

⁵⁵ Appukkuttan, P. W.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5867-5886.

⁵⁶ (a) Tomioka, K.; Kubota, Y.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2949-2952. (b) Kubota, Y.; Kawasaki, H.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3081-3090.

Photochimie :

Le groupe de Raphael a réalisé la synthèse de la (±)-stéganacine **28** en 1976, à partir d'un intermédiaire de type phénanthrène **51** et par photochimie.⁵⁷ L'énamine **50** est placée dans l'azote liquide en présence de *tert*-butylate de potassium et sous irradiation (125W). Il se produit alors une cyclisation conrotatoire suivie d'une élimination de HBr. Le phénanthrène **51**, intermédiaire clé dans cette synthèse est alors obtenu avec 65% de rendement (Schéma 4).

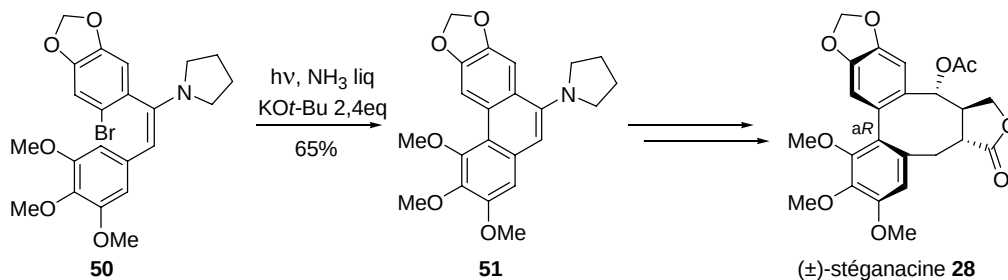


Schéma 4 : synthèse de la (±)- stéganacine **28** par Raphael et coll.

Substitution nucléophile aromatique : *SNAr*

En 1987, le groupe de Meyers a publié une synthèse de la (-)-stéganone **47**.⁵⁸ L'axe biarylique est formé par une réaction de substitution nucléophile de type *SNAr* d'un organomagnésien sur l'aryle **52** portant un groupement méthoxy (Schéma 5). La présence sur l'aryle **53** d'un groupement oxazoline en *ortho* du groupement méthoxy est essentielle pour la régiosélectivité de la réaction. De plus, le fait qu'il soit chiral conduit à la formation d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 7/1 en faveur du composé **54** présentant un axe biarylique de configuration *aR*.

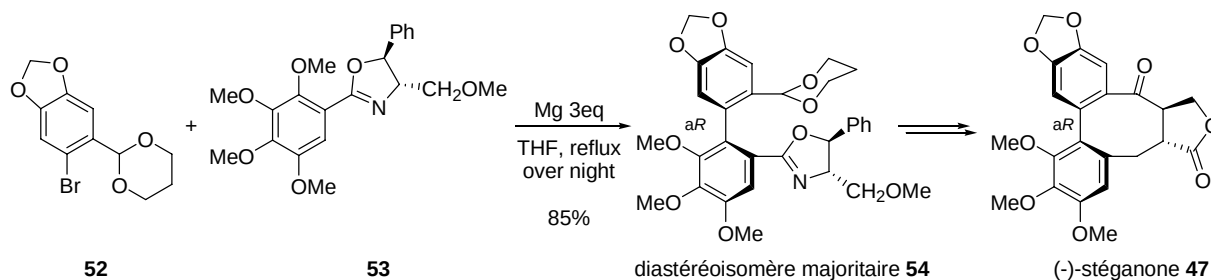


Schéma 5 : synthèse de la (-)-stéganone **47** par Meyers et coll.

⁵⁷ (a) Hughes, L. R.; Raphael, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1543-1546. (b) Becker, D.; Hughes, L. R.; Raphael, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1977**, 1674-1681.

⁵⁷ Appukkuttan, P. W.; Van der Eycken, E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5867-5886.

⁵⁸ Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5446-5462.

I.1.2. Synthèse d'alcochicinoïdes*Réaction d'Ullmann*

Le groupe de Seitz qui a réalisé une synthèse d'alcochicinoïdes **58** en utilisant un couplage de Ziegler-Ullmann (

Schéma 6).⁵⁹ Il y a tout d'abord échange halogène-lithium puis transmétallation sur l'aryle **55** portant le brome. L'intermédiaire obtenu réagit ensuite avec l'iodure d'aryle **56**. Le produit de couplage obtenu est directement hydrolysé pour former le dialdéhyde intermédiaire **57**.

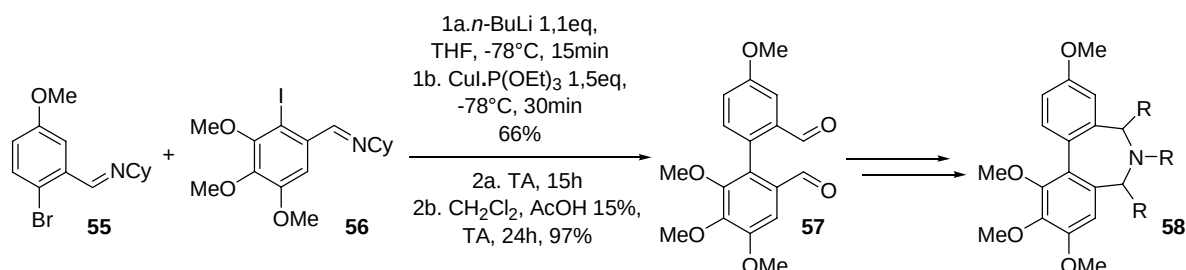


Schéma 6 : synthèse d'alcochicinoïdes **60** par Seitz et coll.

Réaction radicalaire

Les cyclisations radicalaires sont également utilisées dans la formation de biaryles. Ainsi, le groupe de Rapoport a publié une synthèse du (±)-méthoxy colchinol **61** en 1951 comprenant une cyclisation de Pschorr.⁶⁰ Le sel de diazonium est d'abord formé, puis le radical correspondant est formé *in situ* lors de la deuxième étape, ce qui entraîne la formation du phénanthrène **60** avec un rendement de 63% (Schéma 7). Après plusieurs étapes, le (±)-méthoxy colchinol **61** est finalement obtenu.

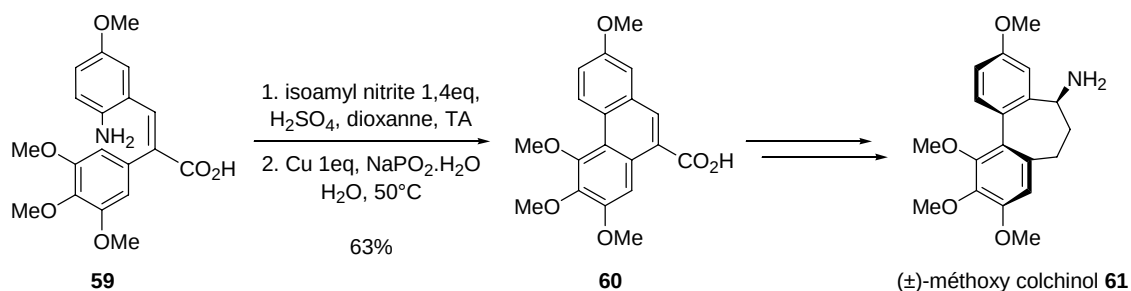


Schéma 7 : synthèse du méthoxy colchinol **61** par Rapoport et coll.

⁵⁹ Büttner, F.; Bergemann, S.; Guénard D.; Gust, R.; Seitz, G.; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3497-3511.

⁶⁰ (a) Rapoport, H.; Williams, A. R.; Cisney, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1414-1421. (b) Cassaday, J. T.; Bogert, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2461-2463. (c) Pschorr R. *Dtsch. Chem. Ber.* **1896**, *29*, 496-501.

Couplages oxydants

Le groupe de Macdonald a réalisé une synthèse du ($\pm$)-*N*-acétylcolchinol **B** en 1988.⁶¹ L'étape de formation de la liaison biarylique correspond à un couplage oxydant (Schéma 8). Cette réaction a lieu de façon intramoléculaire sur le composé **62** avec du trifluoroacétate de thallium (III) dans un mélange anhydride trifluoroacétique (TFAA) et acide trifluoroacétique (TFA) et en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Il a été montré que la cyclisation s'effectue selon un couplage oxydant non phénolique et que la déprotection du groupement phénol a lieu après formation du produit cyclisé. Cette méthode a été reprise pour la synthèse du (-)-*N*-acétylcolchinol **B** par Chong et son groupe en 2006.⁶²

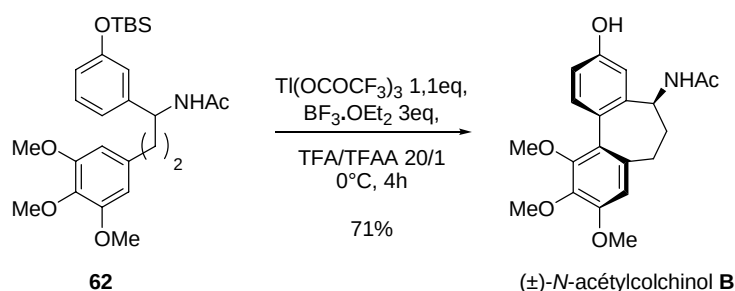


Schéma 8 : synthèse du ($\pm$)-*N*-acétylcolchinol **B** par Macdonald et coll.

Le groupe de Kocienski a également réalisé la synthèse du (-)-*N*-acétylcolchinol **B** en 2006.⁶³ La formation de l'axe biarylique a également lieu par couplage oxydant intramoléculaire à partir du même intermédiaire clé **62** (Schéma 9). L'agent oxydant employé ici est un réactif d'iode hypervalent, le iodobenzènebis(trifluoroacétate). Il est utilisé en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, dans un mélange dichlorométhane, TFA et TFAA. Le (-)-*N*-acétylcolchinol **B** est obtenu avec un rendement moyen (Schéma 9).

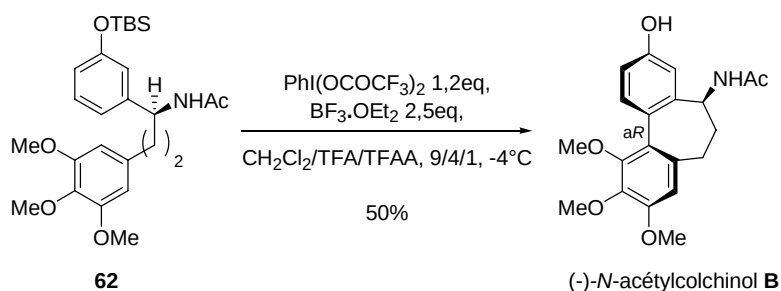


Schéma 9 : synthèse du (-)-*N*-acétylcolchinol **B** par Kocienski et coll.

⁶¹ Sawyer, J. S.; Macdonald, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4839-4842.

⁶² Wu, T. R.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 15-18.

⁶³ Besong, G.; Jarowicki K.; Kocienski, P. J.; Sliwinski, E.; Boyle, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2193-2207.

Une synthèse formelle de la ($\pm$)-jérusalémine **38** a été publiée en 1994 par le groupe de Banwell au moyen d'une cyclisation d'Umezawa.⁶⁴ Cette réaction permet de former l'axe biarylique de façon intramoléculaire en deux étapes (Schéma 10). La molécule **63** est mise en présence d'acétate de plomb. L'intermédiaire non isolable **64** ainsi obtenu réagit ensuite avec l'acide trifluoroacétique pour donner le biaryle ponté **65** qui conduit en plusieurs étapes à la jérusalémine **38**.

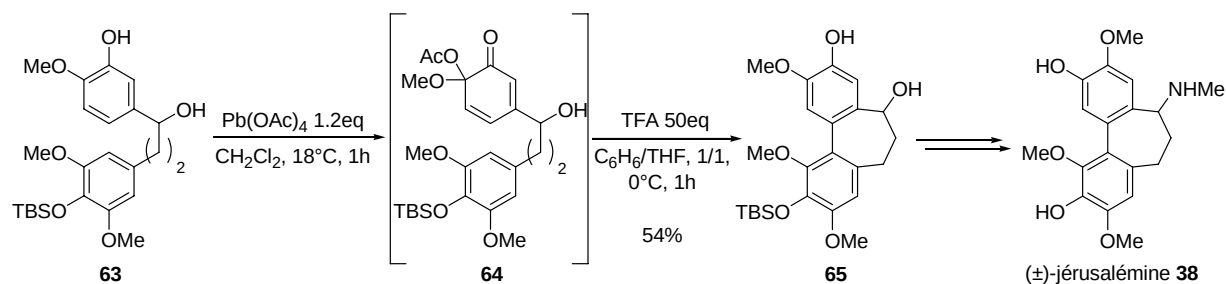


Schéma 10 : synthèse de la ($\pm$)-jérusalémine **38** par Banwell et coll.

Arylation directe

En 2005, Fagnou et son groupe ont réalisé une synthèse de la ($\pm$)-alcolchicine **39** en utilisant une réaction d'arylation directe intramoléculaire.⁶⁵ Cette réaction permet de former une liaison biarylique entre une position non fonctionnalisée située sur un premier aryle et un halogénure d'aryle ce qui est non négligeable en terme d'économie d'atomes (Schéma 11). Le système catalytique est très comparable à celui utilisé pour des réactions de Suzuki-Miyaura effectuées sur des composés similaires. L'optimisation des conditions a montré que le rapport des quantités catalyseur/ligand est important pour l'amélioration de la conversion du substrat de départ **66** en produit cyclisé **67**. Après optimisation, le produit **67** est obtenu sous forme d'un mélange d'atropoisomères dans un rapport de 10/1 en faveur du composé de configuration relative *S/aR*.

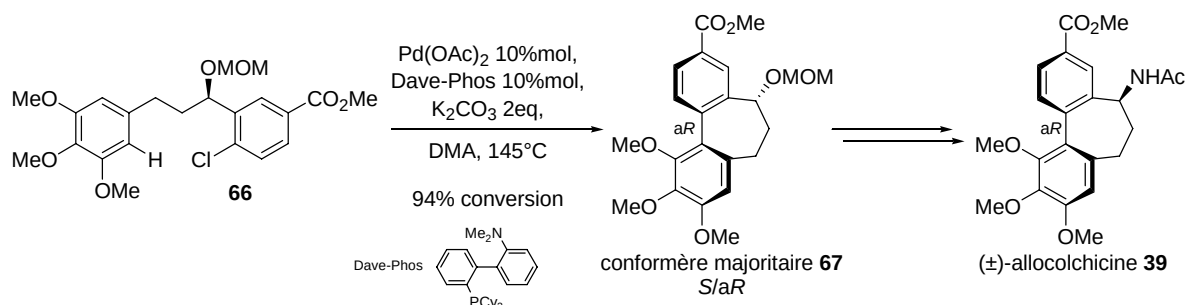


Schéma 11 : synthèse de la ($\pm$)-alcolchicine **39** par Fagnou et coll

⁶⁴ Banwell, M. G.; Fam, M.-A.; Gable, R. W.; Hamel, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2647-2649.

⁶⁵ Leblanc, M.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2849-2852.

Ces exemples montrent l'intérêt porté à la synthèse de biaryles pontés ainsi que la continue recherche de nouvelles méthodes permettant leur formation. On retiendra notamment que ces biaryles sont accessibles par couplage oxydant, par substitution nucléophile aromatique et encore par arylation directe (Schéma 12).

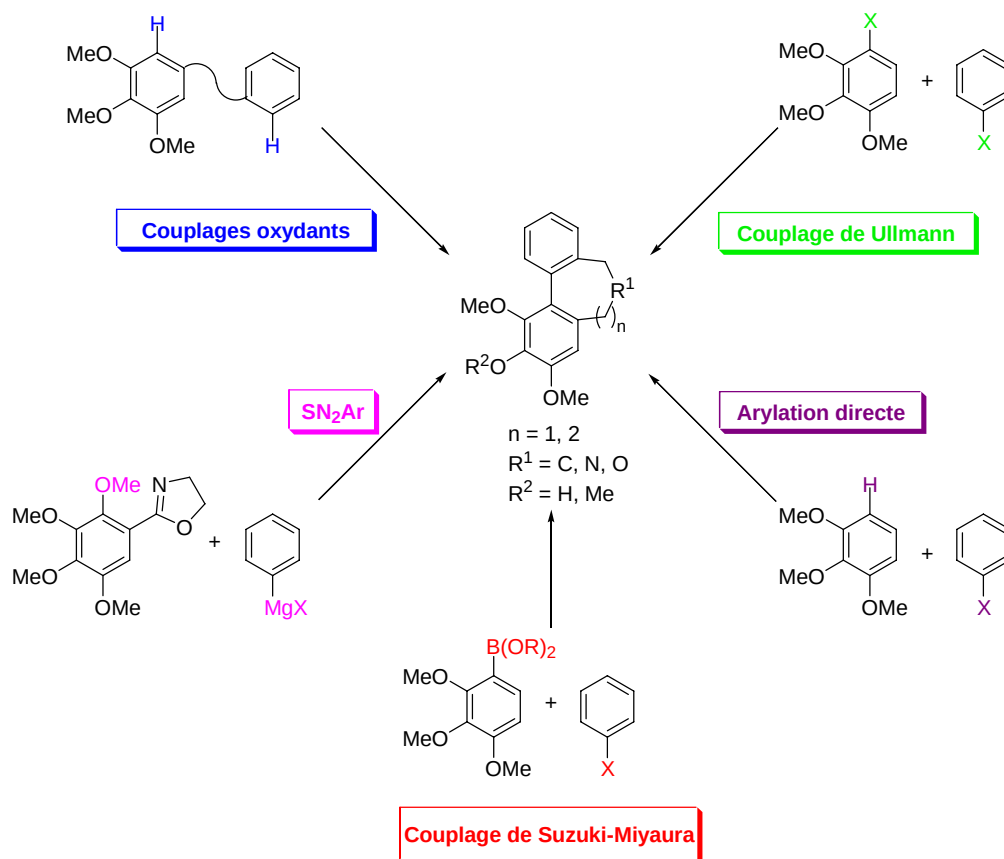


Schéma 12 : méthodes permettant la synthèse de biaryles pontés

Parmi ces méthodes, le couplage de Suzuki-Miyaura semble montrer la meilleure généralité pour la synthèse de molécules naturelles ou d'analogues portant ce motif biarylique (chapitre I.3).

I.2. Couplage croisé de type Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura a été rapporté pour la première fois en 1979.⁶⁶ Il met en jeu une espèce halogénée **68** et une espèce boronique **69**. Le système catalytique est constitué par un complexe au palladium au degré d'oxydation 0 généralement formé *in situ* en présence de ligands. De plus, la réaction requiert généralement une base (Schéma 13).

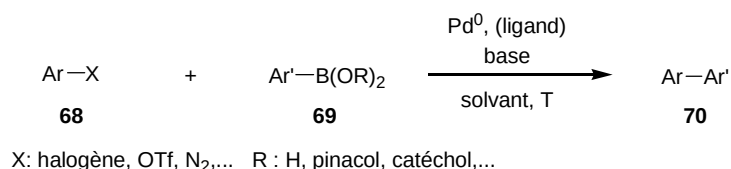


Schéma 13 : couplage de Suzuki-Miyaura

I.2.1. Mécanisme

Cette réaction a fait l'objet de nombreuses études et plusieurs mécanismes ont été proposés⁶⁷ Celui rapporté par Soderquist en 1998 est couramment utilisé pour expliquer la formation de biaryles (Schéma 14).⁶⁸

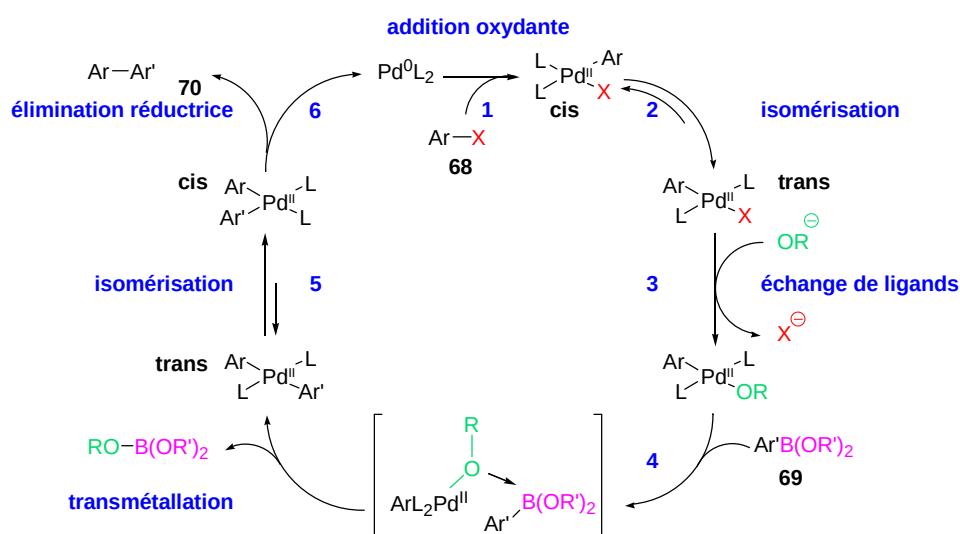


Schéma 14 : mécanisme du couplage de Suzuki-Miyaura

En premier lieu, une addition oxydante se produit (étape 1, Schéma 14). Le palladium passe du degré d'oxydation 0 au degré d'oxydation II. Un complexe plan carré de géométrie *cis*

⁶⁶ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437-3440.

⁶⁷ (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168. (b) Aliprantis, A.O.; Canary, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985-6986.

⁶⁸ Matos, K.; Soderquist, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461-470.

est alors obtenu, il s'isomérise ensuite pour adopter une configuration plus stable, *trans* (étape 2, Schéma 14).

Lors de la troisième étape, la base se coordine au palladium par échange avec un ligand X pour faciliter la transmétallation (étape 4, Schéma 14). La dernière partie du cycle catalytique est une étape d'élimination réductrice. Pour qu'elle s'effectue, il faut que les deux aryles prennent une configuration *cis* sur le complexe plan carré (étape 5, Schéma 14). L'équilibre entre les formes *cis* et *trans* est donc déplacé en faveur de la forme *cis*. Il y a alors couplage des groupements aryles pour former le composé souhaité **70** et régénération du complexe de palladium de degré d'oxydation 0 (étape 6, Schéma 14).

I.2.2. Conditions réactionnelles

I.2.2.1. Les halogénures d'aryles

La vitesse d'insertion du palladium dans la liaison Ar-X dépend de la nature du groupement partant X soit généralement de son caractère électrophile (Figure 26).⁶⁹

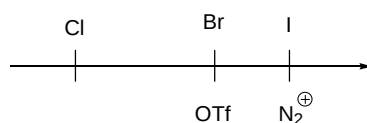


Figure 26 : réactivité de l'espèce halogénée **68**

Ces dérivés peuvent être coûteux et parfois peu stables, particulièrement les composés iodés. Afin de palier ces deux inconvénients, le groupement halogéné peut être remplacé par un groupement trifluométhanesulfonate, diazonium, mésylate ou encore tosylate. Les composés -OTf, utilisés depuis le début des années 1990, ont en général la même réactivité que les bromures d'aryles. Ils tolèrent de nombreux groupements fonctionnels comme les groupements nitro, cyano, ester ou encore carbonyles. Les sels de diazonium sont stables, résistants à l'eau et facilement isolables. Ils sont très réactifs et leur utilisation ne requiert pas la présence d'une base. De plus, la réaction peut s'effectuer à plus basse température que lors de l'emploi d'une autre espèce halogénée, voire à température ambiante.⁷⁰

Depuis 2003,⁷¹ des composés tosylés sont aussi utilisés pour des couplages de Suzuki-Miyaura. Leur utilisation est rendue possible grâce à une biaryldialkylphosphine trisubstituée

⁶⁹ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.

⁷⁰ Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857- 3860.

⁷¹ Nguyen, H. N.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818-11819.

telle que la X-Phos et la Brett-Phos (Figure 30, p60).⁷² Ces substrats peuvent être encombrés en position *ortho*. Ce sont des molécules plus stables et moins coûteuses que leurs analogues triflates. Des aryles mésylés se sont également montrés efficaces dans la formation de liaisons biaryliques.⁷³

I.2.2.2. Les espèces boroniques

Elles peuvent se présenter sous la forme d'un acide boronique, d'un ester boronique ou d'un trifluoroborate de potassium.

Les acides et les esters sont plus couramment utilisés. Les acides boroniques présentent quelques désavantages. Ils sont difficiles à purifier et doivent généralement être utilisés en excès. De plus, ils peuvent dimériser voire trimériser pour former des anhydrides ou des boroxines. L'utilisation d'esters boroniques engendre une faible économie d'atomes, mais ils sont plus facilement purifiables que les acides correspondants.

Les trifluoroborates de potassium⁷⁴ correspondent à la famille d'espèce boronique la plus réactive. Ce sont généralement des solides stables à l'air qui ne craignent pas l'humidité. Ils tolèrent un grand nombre de groupements fonctionnels mais nécessitent la présence d'une base.

La réaction de borylation utilisée dans cette thèse permet l'accès à toutes sortes d'arylboronates **69** (Schéma 15). Il s'agit d'une réaction catalysée au palladium mettant en jeu un halogénure d'aryle **71** et un borane **72** en présence d'une base.

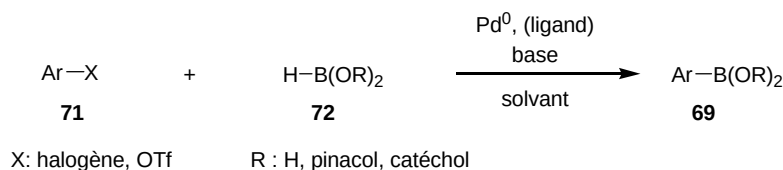


Schéma 15 : borylation

Parmi les boranes utilisés **72** pour cette réaction, le 4,4,5,5-tétraméthyl[1,3,2]dioxaborolane (pinacolborane) est l'un des plus utilisés car il est peu coûteux et très réactif. Les premières réactions de borylation mettant en jeu cette espèce boronique ont été effectuées par Masuda

⁷² (a) Zhang, L.; Meng T.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9346-9349. (b) Bahyana, B.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *Org Lett* **2009**, 11, 3954-3957.

⁷³ So C. M.; Lau C. P.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8059-8063.

⁷⁴ (a) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3020-3027. (b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275-286.

(Schéma 16).⁷⁵ Le catalyseur utilisé est Pd(dppf)Cl₂ en présence de triéthylamine dans le dioxanne à 80°C.

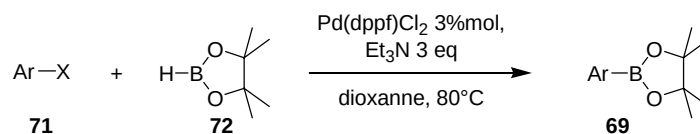


Schéma 16 : conditions de borylation mise au point par Masuda et coll.

Au cours du couplage de Suzuki-Miyaura, l'espèce boronique **69** peut subir une réaction de déborylation pour conduire à la formation de l'aryle correspondant hydrogéné **73** (Schéma 17).

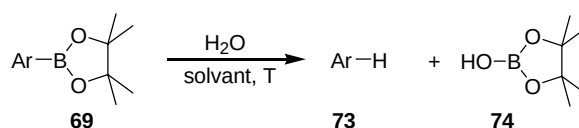


Schéma 17 : réaction de déborylation

Cette réaction secondaire a généralement pour effet de diminuer le rendement du couplage de Suzuki-Miyaura. L'arylboronate **69** est donc souvent introduit en excès afin de diminuer l'impact de cette réaction parasite.

I.2.2.3. La base⁷⁶

La base utilisée pour ce type de couplage est en générale une base minérale (K₂CO₃, Cs₂CO₃, CsF, NaOH, TlOH...) mais la triéthylamine⁷⁷ peut également être utilisée. La base la plus répandue est le carbonate de sodium Na₂CO₃ cependant elle est peu efficace dans le cas de substrats encombrés. L'utilisation de Ba(OH)₂ ou du phosphate de potassium K₃PO₄ est alors généralement plus appropriée. Les sels de fluorures comme le fluorure de césium CsF et le fluorure de tétrabutylammonium NBu₄F sont souvent utilisés pour des substrats dits peu sensibles aux bases.⁷⁸

L'emploi d'une base favorise l'étape de transmétallation en facilitant l'approche de l'espèce boronique. L'étape 3 dans laquelle se forme l'espèce intermédiaire PhL₂PdOH est donc déterminante (Schéma 14).

⁷⁵ (a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458-6459. (b) Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164-168.

⁷⁶ Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.

⁷⁷ Klingensmith, L. M.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 765-768.

⁷⁸ Wright, S. W.; Hagerman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095-6097.

I.2.2.4. Les différents types de ligands

Les ligands les plus efficaces pour réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura biarylique se répartissent en cinq catégories : les diphosphines **75**, les palladacycles **76**, les trialkylphosphines **77**, les biaryldialkylphosphines **78** et les carbènes N-hétérocycliques (NHC) **79** (Figure 27). Les biaryldialkylphosphines **78** dites phosphines de Buchwald seront plus particulièrement détaillées dans ce paragraphe.

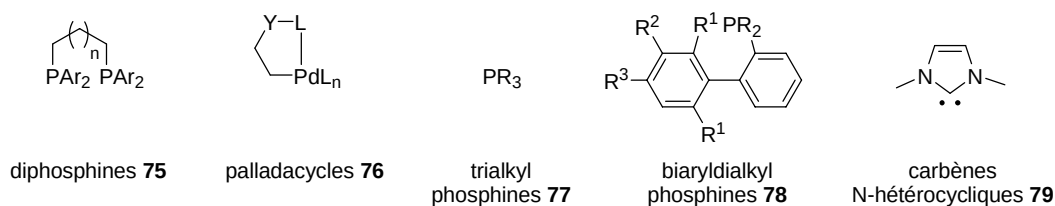


Figure 27 : catégories de ligands développés dans ce paragraphe

I.2.2.4.a. Les diphosphines

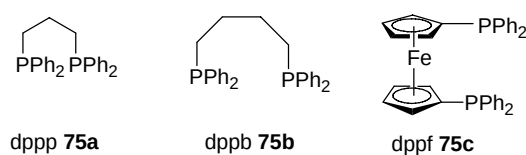


Figure 28 : exemples de diphosphines **75**

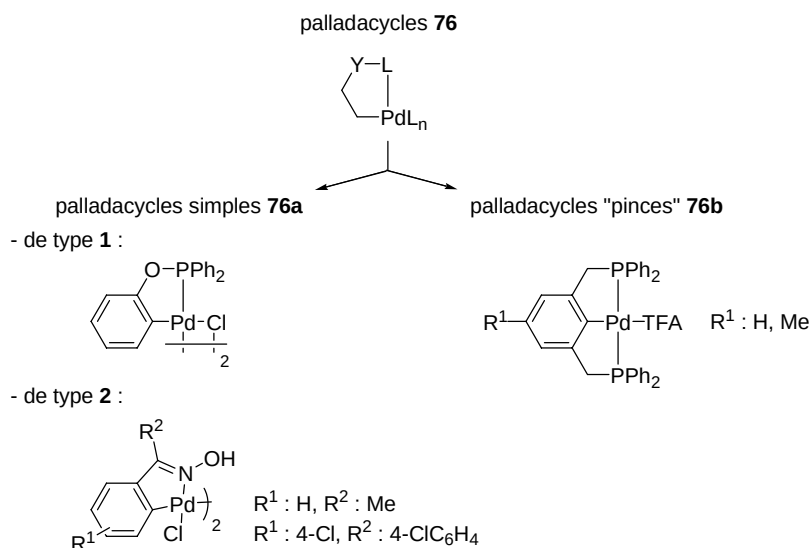
Parmi les diphosphines **75** les plus connues, on compte les bis(diphénylphosphino)alcanes, notamment le 1,3-bis-(diphénylphosphino)propane (dppp) **75a** et le 1,4-bis-(diphénylphosphino)butane (dppb) **75b** (Figure 28). La dppp **75a** s'est révélée être efficace en combinaison avec de l'acétate de palladium (II) dans le cas de substrats portant des groupements électroattracteurs en *ortho* ou en *para*⁷⁹ tandis que l'utilisation de la dppb **75b** conduit à de bons rendements dans le cas de couplages de Suzuki-Miyaura impliquant un aryle et un hétéroaryle.⁸⁰

Une autre diphosphine est également souvent employée, le bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) **75c**. Elle peut conduire à formation de biaryles pouvant être jusqu'à trisubstitués en position *ortho* de l'axe biarylique. Ces réactions ont lieu généralement dans le toluène ou dans le dioxanne en présence d'une base telle que K₃PO₄ ou KF.⁸¹

⁷⁹ Shen, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5575-5578.

⁸⁰ Mitchell, M. B.; Wallbank, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2273-2276.

⁸¹ Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. K.; Hartwig J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553-5566.

I.2.2.4.b. Les palladacycles⁸²Figure 29 : exemples de palladacycles **76**

L'intérêt porté aux palladacycles **76** a commencé en 1995, lors de leur utilisation comme catalyseur dans la réaction de Heck par le groupe de Herrmann.⁸³ Ce sont des complexes palladium-ligand ayant subi une cycloméallation et sont composés d'un « linker » Y et d'un groupement donneur L (PR₂, NR, NR₂, SR). Ils sont stables et faciles à synthétiser. Ces catalyseurs se répartissent en deux catégories, les palladacycles simples et ceux appelés catalyseurs « pinces » (Figure 29).

Les palladacycles simples sont avantageux au niveau de la proportion palladium/ligand (1/1). Pour les molécules **76a** de type **1**, le catalyseur est d'autant plus actif si la densité électronique du palladium est élevée. Les palladacycles simples **76a** de type **2** tolèrent de nombreux groupements fonctionnels comme des alcools, des aldéhydes, des acides carboxyliques, des amines, des amides ou encore des nitriles. En présence d'un catalyseur de transfert de phase (TBAB), le couplage peut avoir lieu dans l'eau ou en mélange biphasique (DMF/H₂O).⁸⁴

Les palladacycles pinces **76b** sont stables à l'air et à l'humidité. Ils sont efficaces dans le cas de bromures d'aryles encombrés et électroniquement désactivés. En revanche, ils sont peu actifs avec des chlorures d'aryles.⁸⁵

⁸² Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787-1796.

⁸³ Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Ofele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1848.

⁸⁴ Botella, L.; Najera, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 179-181.

⁸⁵ Bedford, R. B.; Draper, S. M.; Scully, P. N.; Welch S. L. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745-747.

I.2.2.4.c. Les trialkylphosphines

Les phosphines de ce type les plus employées sont la tricyclohexylphosphine PCy_3 **77a** et la tri(*tert*-butyl)phosphine $\text{P}t\text{-Bu}_3$ **77b**.⁸⁶ Elles sont le plus souvent utilisées dans des couplages de Suzuki-Miyaura entre un chlorure d'aryle et un acide boronique. PCy_3 possède un plus fort caractère électronneur que la triphénylphosphine PPh_3 et facilite ainsi l'étape d'addition oxydante. La phosphine **77a** peut être utilisée avec des substrats mono, di ou trisubstitués en *ortho*. Le rapport des quantités entre le catalyseur et la phosphine est important. En effet, pour un rapport optimum de 1/1,5, il y a stabilisation du catalyseur ce qui diminue la précipitation des sels de palladium dans le milieu réactionnel.

Le couplage peut également être réalisé dans des conditions plus douces, notamment à température ambiante, en utilisant la phosphine **77b** avec 5%mol de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 3,3 équivalents de fluorure de potassium dans le THF.⁸⁷

Il a également été rapporté que le couplage de Suzuki-Miyaura peut être totalement chimiosélectif suivant la trialkylphosphine **77** employée (Schéma 18).⁸⁸ En effet, avec la phosphine PCy_3 **77a** la réaction a lieu uniquement sur le carbone portant le groupement -OTf tandis que l'utilisation de la phosphine $\text{P}t\text{-Bu}_3$ **77b** permet de réaliser la réaction sur le carbone substitué par le chlore. Cette dernière est pourtant moins favorisée puisque le caractère électrophile d'un chlorure d'aryle est moins fort que celui d'un triflate d'aryle (Figure 26).

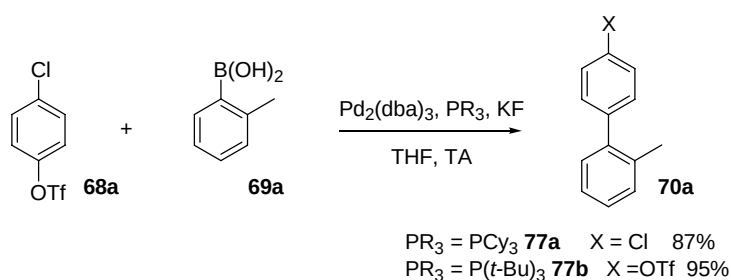


Schéma 18 : chimiosélectivité du couplage de Suzuki-Miyaura en fonction de PR_3

⁸⁶ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387-3388.

⁸⁷ Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.

⁸⁸ Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555-1564.

I.2.2.4.d. Les phosphines de Buchwald

Depuis 1998, les phosphines de type biarylique **78** sont très utilisées dans la formation de liaisons C-C, C-N et C-O catalysées au palladium.^{89,90} Ces composés sont cristallins, stables à l'air, en solution ainsi qu'à haute température et sont pour la plupart commerciales.

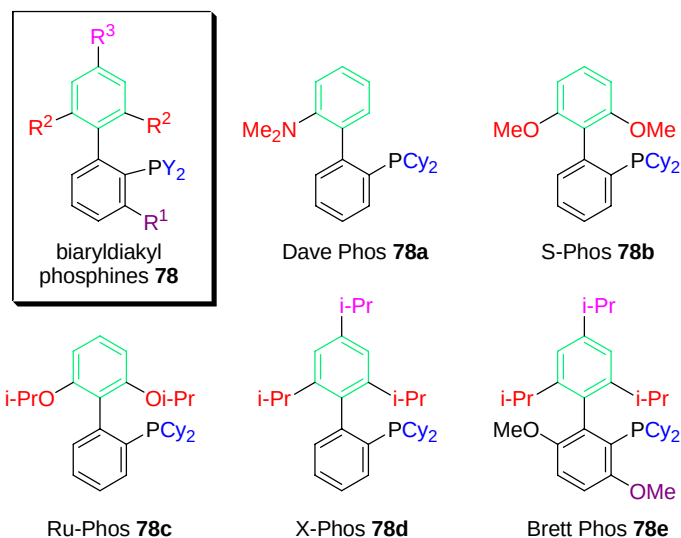


Figure 30 : exemples de phosphines de Buchwald

Ces phosphines sont très efficaces dans des réactions de type Suzuki-Miyaura et ont structuellement été optimisées afin d'améliorer au mieux le rendement et la vitesse de réaction.

La nature du groupement Y (en bleu) influence la vitesse de l'addition oxydante. Celle-ci est améliorée si la densité électronique du phosphore est augmentée par un groupement Y = alkyle. Ce groupement joue également sur le TON de l'espèce catalytique. En effet, plus Y est volumineux, plus l'élimination réductrice se fait rapidement et plus le TON est grand.

Le fait de posséder un groupement aryle (en vert) favorise également la vitesse de la dernière étape du cycle catalytique et permet à la phosphine de diminuer une possible oxydation du catalyseur par le dioxygène de l'air.

La présence d'un groupement R¹ (en violet) permet de fixer la conformation de -PR₂ et ainsi d'augmenter la vitesse de l'élimination réductrice tandis que les groupements R³ (en rose) n'ont à priori pas d'influence sur la molécule. Ils permettent néanmoins de faciliter la synthèse des ligands, comme dans le cas de la phosphine X-Phos **78d** et de la Brett Phos **78e**.

⁸⁹ Miyaura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2201-2203.

⁹⁰ Martin, R.; Buchwald, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461-1473.

Les groupements R^2 (en rouge) qui se trouvent sur le cycle en vert permettent d'augmenter la stabilité du complexe de palladium (Figure 31). Leur présence engendre des interactions $\eta^1-\pi$ entre le carbone C_1 et le Pd ce qui augmente la durée de vie du catalyseur. Dans le cas où ces groupements correspondent à des hydrogènes, c'est une interaction $\eta^1-\pi$ entre le carbone C_2 et le palladium qui se forme. Il y a alors cyclopalladation ce qui diminue le temps de demi-vie du catalyseur (Figure 31).

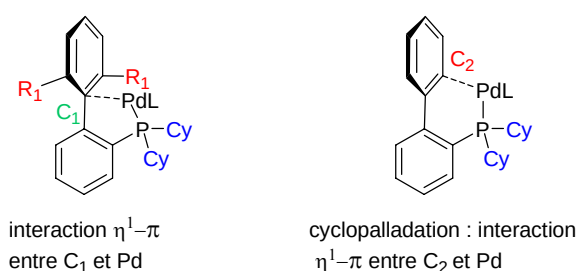


Figure 31 : différentes interactions possibles entre le palladium et le cycle en vert

De plus, lorsque ces groupements ont un caractère coordinant, dû à la présence d'hétéroatomes comme un oxygène (S-Phos **78b**⁹¹, Ru-Phos **78c**) ou un azote (Dave Phos **78a**⁹²), les doublets non liants de ces atomes peuvent se lier au palladium afin de stabiliser davantage le complexe.

I.2.2.4.e. Les ligands NHC

Depuis leur découverte en 1968 par Öfele,⁹³ les ligands **79** ont fait l'objet de nombreuses études, principalement ces dix dernières années.⁹⁴ Les NHC **79** sont assimilables à des phosphines **77** de type PR_3 riches en électrons. Ce sont des composés neutres, forts σ -donneurs, possédant un faible caractère rétro-accepteur.⁹⁵

Ces ligands **79** permettent d'effectuer cette réaction la plupart du temps à température ambiante. Des dérivés chlorés, habituellement peu réactifs, peuvent être utilisés. De bons

⁹¹ (a) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876, (b) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.

⁹² Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 789-794.

⁹³ Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43.

⁹⁴ (a) Herrmann, W.; Reisinger, C.-P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93-96. (b) Diez-Gonzalez, D.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.

⁹⁵ Herrmann, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.

rendements sont obtenus même dans le cas de substrats disubstitués en *ortho* (Schéma 19).⁹⁶ Cependant une augmentation de la température de réaction est parfois nécessaire pour arriver à obtenir des rendements satisfaisants.⁹⁷

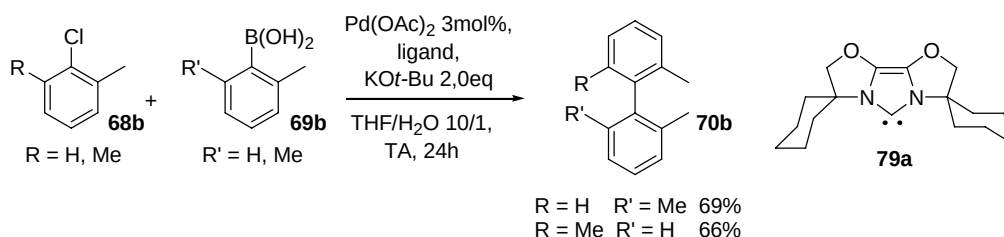


Schéma 19 : exemple de réactions de Suzuki-Miyaura avec le ligand NHC 79

I.3. Synthèses de biaryles pontés bioactifs par couplage de Suzuki-Miyaura

I.3.1. Synthèse de stéganes

Plusieurs composés de la famille des stéganes ont été synthétisés au moyen d'un couplage de Suzuki-Miyaura, notamment la (-)-stéganone 47.

Une synthèse formelle de la (-)-stéganone 47 a été rapportée par Uemura et son groupe.⁹⁸ le couplage de Suzuki-Miyaura s'effectue en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et de NaHCO_3 de façon diastéréosélective sur le bromure d'aryle 68c pour donner le composé 70c avec un bon rendement et une totale diastéréosélectivité (Schéma 20).

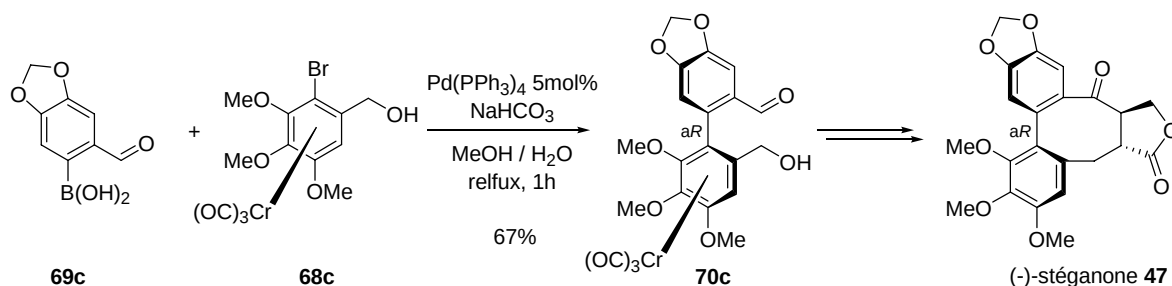


Schéma 20 : synthèse formelle de la (-)-stéganone 47 par Uemura et coll.

En effet, la complexation de celui-ci à $\text{Cr}(\text{CO})_3$ lui confère une chiralité planaire. Le chrome tricarbonyle peut ensuite être éliminé par une simple démétallation photooxydante. Le groupe de Molander a repris la synthèse du composé 47 en proposant une cyclisation originale avec du SmI_2 .⁹⁹

⁹⁶ Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3690-3693.

⁹⁷ Diebolt, O.; Braunstein, P.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3190-3192.

⁹⁸ Uemura, M.; Daimon, A.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1943-1944.

⁹⁹ Monovich, L. G.; Le Huérou, Y.; Rönn, M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 52-57.

I.3.2. Synthèses d'alcolchicinoïdes

A partir des conditions expérimentales proposées par Fürstner pour le couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 23), le groupe de Green a synthétisé des alcolchicinoïdes **80** dont le ($\pm$)-*N*-acétylcolchinol **B** (Schéma 21).¹⁰⁰

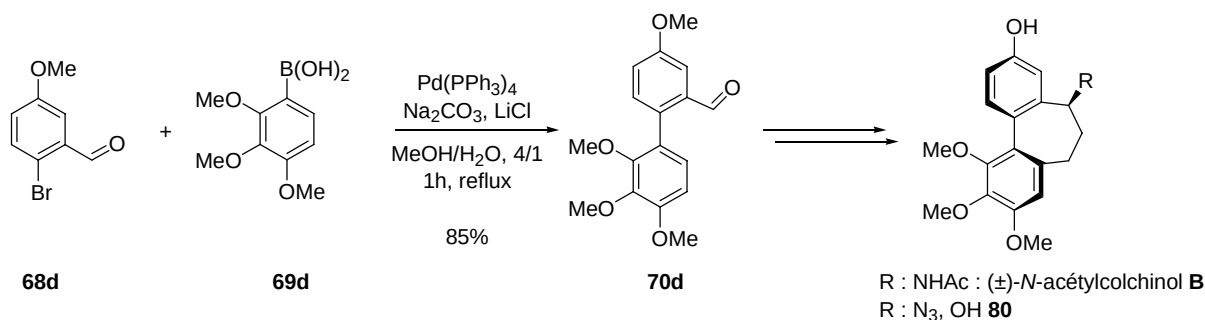


Schéma 21 : synthèse d'alcolchicinoïdes par Green et coll.

En 2008, une autre synthèse du ($\pm$)-*N*-acétylcolchinol **B** a été publiée par le groupe de Kocienski (Schéma 22).¹⁰¹ Le fluorure de césium et l'hydroxyde de barium sont des bases qui sont généralement efficaces dans le cas de couplage de Suzuki-Miyaura mettant en jeu des substrats encombrés. Cependant, leur utilisation à la place du carbonate de sodium a, dans ce cas précis, pour effet de conduire à la formation de produits secondaires.

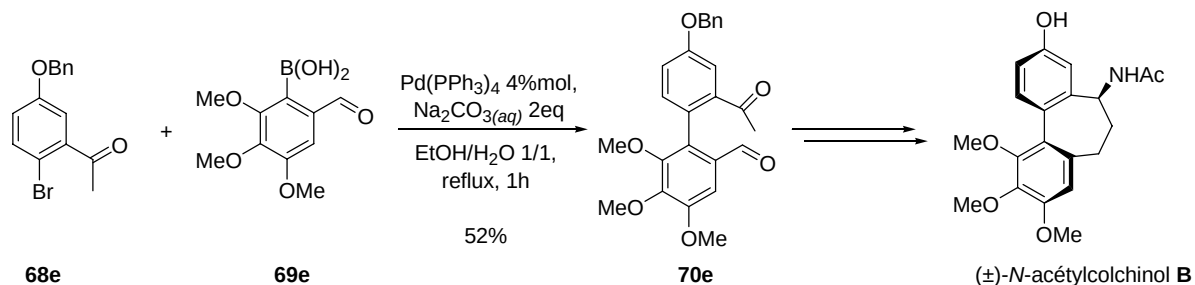


Schéma 22 : synthèse du ($\pm$)-*N*-acétylcolchinol **B** par Kocienski et coll.

¹⁰⁰ Djurdjevic, S.; Green, J. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5505-5508.

¹⁰¹ Besong, G.; Billen, D.; Dager, I.; Kocienski, P.; Sliwinski, E.; Ren Tai, L.; Boyle, F. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4700-4710.

I.3.3. Synthèses d'autres biaryles avec un cycle médian de taille inférieure à 9 chaînons

En 2004, le groupe de Fürstner a réalisé la synthèse d'une série de phénanthrènes, dont le composé naturel **36** issu d'une fleur de type *bulbophyllum* (Schéma 23). Ces composés sont obtenus par couplage de Suzuki-Miyaura en présence de $\text{Pd(PPh}_3)_4$, de Na_2CO_3 et de LiCl dans un mélange DME/ H_2O à 80°C .¹⁰²

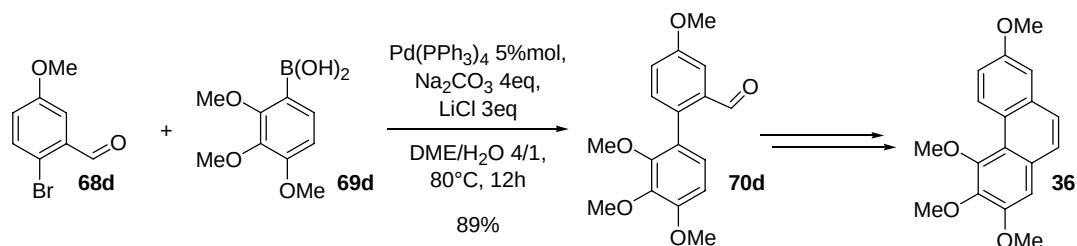


Schéma 23 : synthèse de phénanthrènes par Fürstner et coll.

Récemment, le groupe de Podlech a décrit la synthèse de biaryllactones naturelles comme la graphislactone D **41** et l'ulocladol **40**.¹⁰³ Elle utilise un système catalytique plus adapté aux substrats encombrés avec l'utilisation de Pd(OAc)_2 comme source de palladium et la phosphine de Buchwald, la S-Phos **78b**. Cette synthèse permet de former l'axe biarylique en même temps que la fermeture du cycle médian.

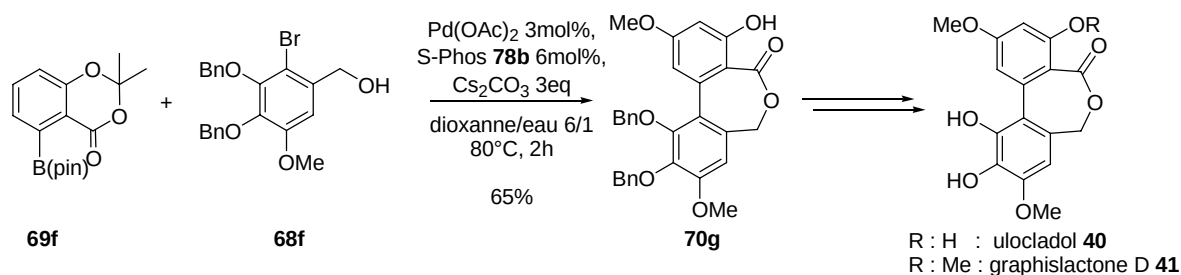


Schéma 24 : synthèse des biaryle-lactones naturelles **40** et **41** réalisée par le groupe de Podlech et coll.

Le couplage de Suzuki-Miyaura peut également être réalisé par chauffage aux micro-ondes.¹⁰⁴ Cette technique peut permettre de diminuer le temps de réaction et également d'obtenir un meilleur rendement. Van der Eycken et son groupe ont rapporté la synthèse d'analogues de la

¹⁰² Maumane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.

¹⁰³ Atlemöller, M.; Gehring, T.; Cudaj, J.; Podlech, J.; Goesmann, H.; Feldmann, C.; Rothenberger, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2130-2140.

¹⁰⁴ Revue sur l'intérêt des micro-ondes en synthèse organique : Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127-1139.

buflavine **81** en utilisant cette méthode.¹⁰⁵ La buflavine **81** est un alcaloïde qui a été isolé de la *Boophane flava*, une plante de la famille des Amaryllidaceae.¹⁰⁶ Le couplage a donc lieu aux micro-ondes avec une puissance maximale de 150W et à une température de 150°C. La réaction s'effectue en 15 minutes et l'intermédiaire biarylique **70h** est obtenu avec un très bon rendement de 91% (Schéma 25).

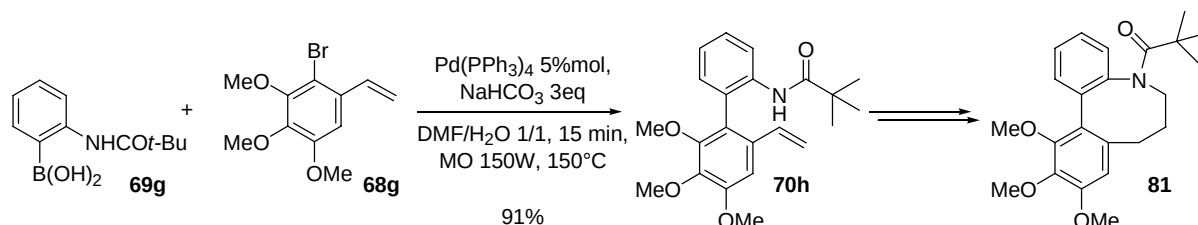


Schéma 25 : synthèse d'analogues de la buflavine **81** par Van der Eycken et coll.

I.3.4. Synthèses de biaryles avec un cycle médian de taille supérieure à 9 chaînons

Le couplage de Suzuki-Miyaura peut aussi s'appliquer à la synthèse de biaryles pontés possédant un cycle médian de taille supérieure à neuf chaînons.

Le groupe de Van der Eycken s'est également attaché à décrire la synthèse de composés azotés **82** avec un cycle médian à 11 chaînons.¹⁰⁷ Le couplage de Suzuki-Miyaura est réalisé dans des conditions similaires à celles décrites précédemment (Schéma 25). Le biphényle **70i** est obtenu avec un rendement de 94% (Schéma 26).

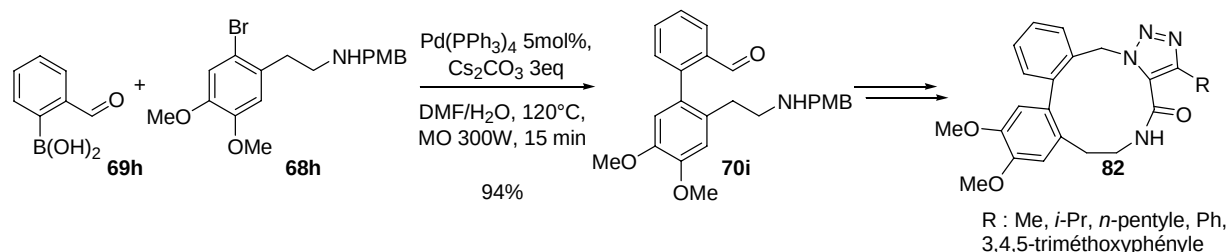


Schéma 26 : synthèse d'analogues azotés de lignanes par Van der Eycken et coll.

Le rhazinilame **43** est un composé antimitotique possédant un cycle médian lactame à 9 chaînons, certains analogues ont été synthétisés au moyen d'un couplage de Suzuki-Miyaura. Notamment des molécules de type biphényles par le groupe d'O. Baudoin (Schéma 27). On note dans ce cas que la borylation et le couplage de Suzuki-Miyaura ont lieu en *one pot*, grâce à l'emploi de la Ba(OH₂).8H₂O comme base pour le couplage. La borylation se fait sur la 2-

¹⁰⁵ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2723-2726.

¹⁰⁶ Viladomat, F.; Bastida, J. E.; Codina, C.; Campbell, W. E.; Mathee, S. *Phytochemistry* **1995**, 40, 307-311.

¹⁰⁷ Donets, P. A.; Van der Eycken, E. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1239-1242.

iodoaniline **69i**. Après refroidissement du milieu réactionnel le deuxième composé halogéné **68i** est additionné en solution dans le dioxanne, avec la base et l'eau. La réaction est alors chauffée à 100°C, le produit attendu **70j** est formé en 1 heure avec 78% de rendement.¹⁰⁸

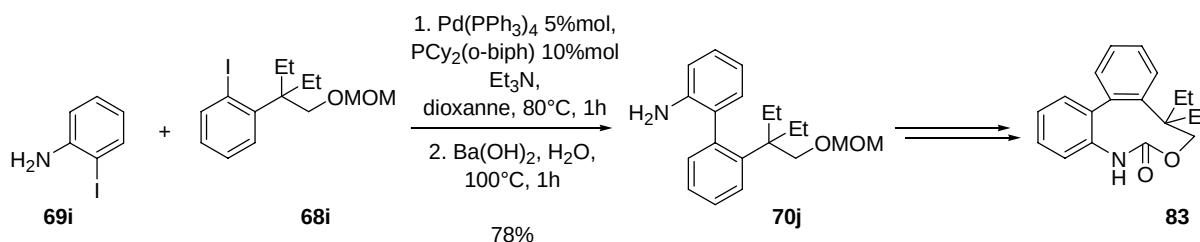


Schéma 27 : synthèse d'analogues biphenyliques **83** du rhazinilame par Baudoin et coll.

Le diazonamide A **84** est un composé antimétabolite qui se lie à la tubuline au niveau du site des vinca-alcaloïdes. Nicolaou et son groupe ont réalisé une synthèse de ce composé en 2004.¹⁰⁹ Le motif bis-indolique est obtenu par couplage de Suzuki-Miyaura entre le bromure d'aryle **68j** et le boronate indolique **69j** ci-dessous. On note l'utilisation de Pd(dppf)Cl_2 comme catalyseur (Schéma 28).

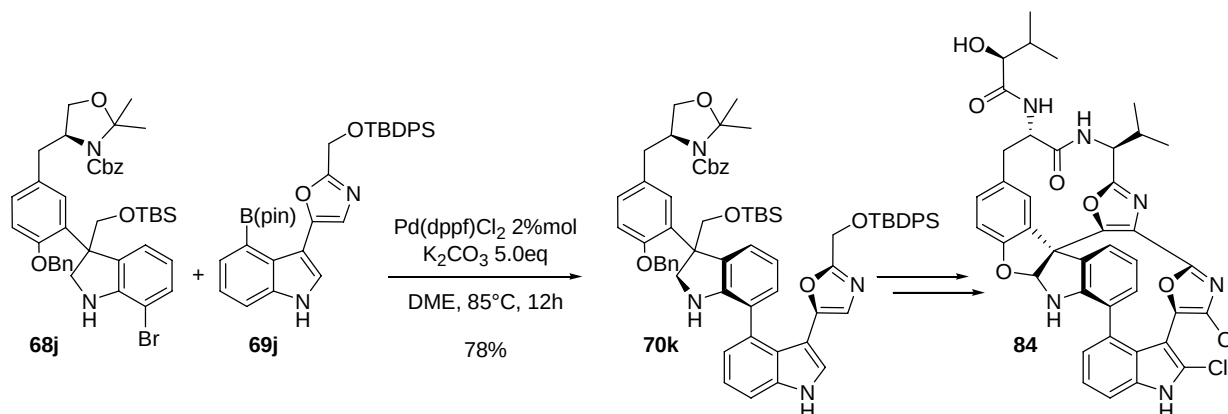


Schéma 28 : synthèse du diazonamide A **84** par Nicolaou et coll.

La vancomycine **85** a été synthétisée par le groupe de Nicolaou en 1998.¹¹⁰ Ce peptide est prescrit comme antibiotique depuis plusieurs décennies. Il agit contre les bactéries à Gram positif comme les staphylocoques et les streptocoques. Dans cette synthèse, le couplage de

¹⁰⁸ Baudoin, O.; Claveau, F.; Thoret, S.; Herrbach, A.; Guénard, D.; Guéritte, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3395-3400.

¹⁰⁹ Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Bheema Rao, R.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y.-K.; Brenzovich, W. E.; Guisseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897-12906.

¹¹⁰ Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708-2714.

Suzuki-Miyaura se fait entre le composé iodé **68k** et l'acide boronique **69k** qui présentent tous les deux une stéréochimie établie. Le couplage a lieu de façon atroposélective, il conduit majoritairement à l'intermédiaire **70l** de configuration naturelle avec un excès diastéréomérique de 33% (Schéma 29).¹¹¹

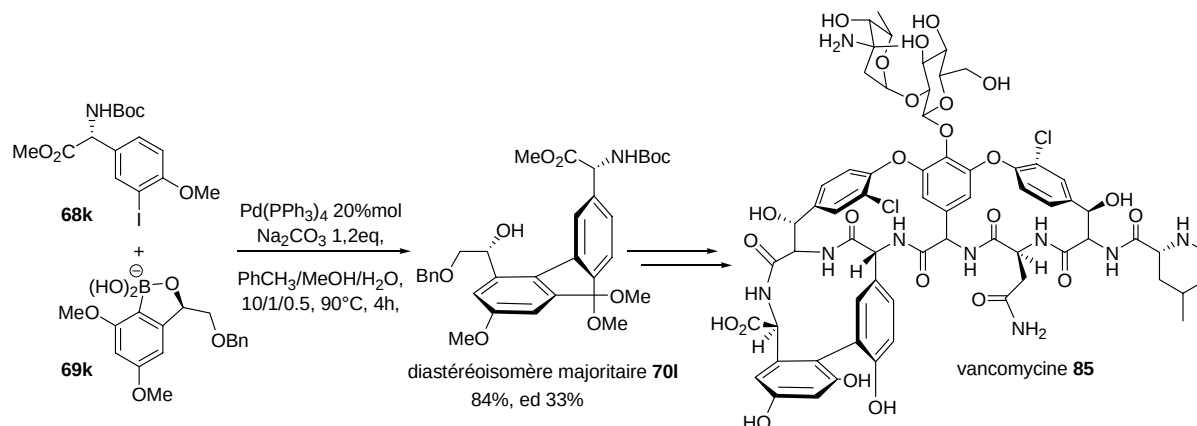


Schéma 29 : synthèse de la vancomycine **85** par Nicolaou et coll.

Le couplage de Suzuki-Miyaura peut également être réalisé de façon intramoléculaire, comme dans la synthèse de la biphénomycine B **88**, un peptide tricyclique isolé de bactéries *Streptomyces filipinensis* ou de *Streptomyces griseorubuginosus* (Schéma 30). Cette molécule présente une activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif tout comme la vancomycine **85**.

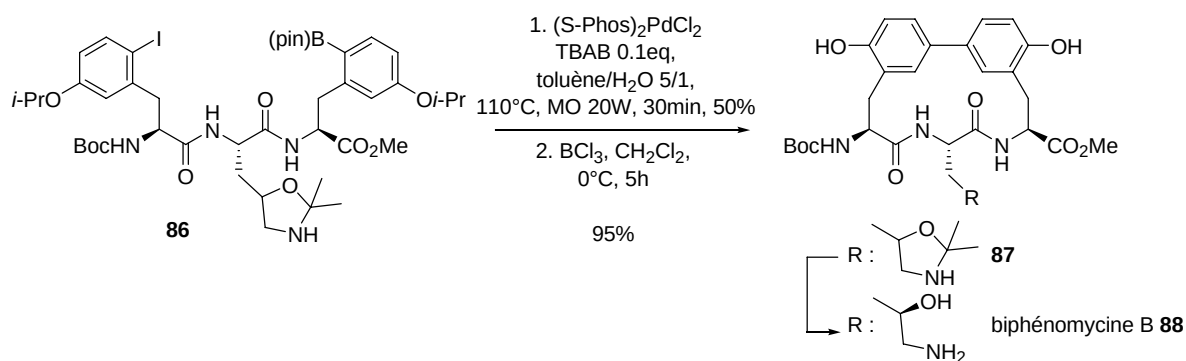


Schéma 30 : synthèse de la biphénomycine B **88** par Zhu et coll.

Cette réaction est effectuée en micro-ondes, à partir de l'intermédiaire **86** présentant à la fois un phényle substitué par un iode et un phényle présentant un ester boronique. Après optimisation, le biaryle tricyclique **87** est obtenu avec un rendement de 50%.¹¹²

¹¹¹ (a) Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223-4229. (b) Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 145-157.

¹¹² Lépine, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2981-2984.

Le couplage de Suzuki-Miyaura est une méthode adéquate pour la formation de liaisons C-C encombrées, notamment de biaryles pontés dans la synthèse de molécules naturelles et de leurs analogues bioactifs. Cette réaction a fait l'objet d'études approfondies au laboratoire afin de réaliser une bibliothèque d'analogues de type allocolchicinoïdes.

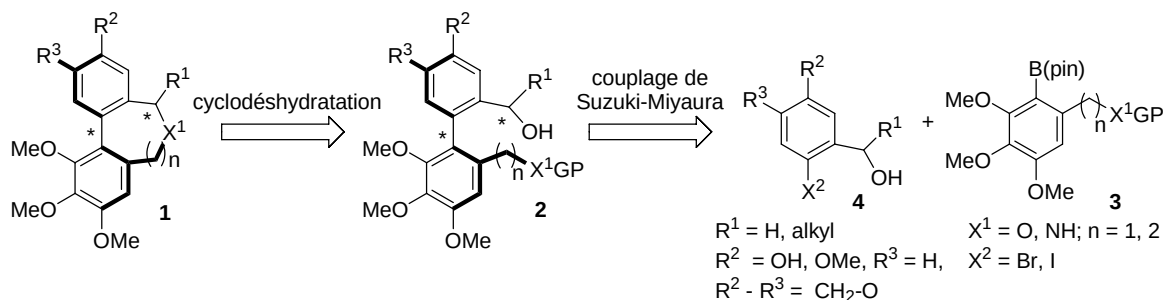
Synthèse de dibenzoxépines,
analogues du *N*-acétylcolchinol

Synthèse de dibenzoxépines, analogues du *N*-acetylcolchinol

Chapitre I : Résultats obtenus précédemment au laboratoire

I.4. Introduction

Depuis plusieurs années, le laboratoire réalise la synthèse de composés analogues aux stéganes et aux allocolchicinoïdes **1**^{*}, tout en établissant une relation structure-activité sur chacune des séries vis-à-vis de leur inhibition de la polymérisation de la tubuline en microtubules. Ces synthèses comprennent deux étapes clés, un couplage de Suzuki Miyaura et une cyclodéshydratation (Schéma 31).^{113,114}



* Pour des raisons pratiques, les molécules sont renumérotées à partir de **1** : exemple $\alpha\beta\gamma$

$\alpha = 1$: dibenzoxépines, **2** : alcools benzyliques intermédiaires, **3** : boronate, **4** : halogénure d'aryle nécessaire au couplage de Suzuki-Miyaura, etc...

$\beta =$ numéro de la série de dibenzoxépines A : $R^2\text{-}R^3 = \text{CH}_2\text{-O}$, B : $R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$,

C : $R^2 = R^3 = \text{H}$, D : $R^2 = \text{NHBoc}$, $R^3 = \text{OMe}$, E : $R^2 = \text{NHBoc}$, $R^3 = \text{H}$

$\gamma = \text{a, b, c, ...}$: numéro de la molécule

numérotation inchangée pour les molécules références (colchicine **A**, NAC **B**)

¹¹³ Thèse de Anne Décor : « Synthèse et étude de l'activité biologique d'analogues du rhazinilame et de nouveaux analogues biaryles à chiralité axiale ». Université Paris XI, **2004**, N°832.

¹¹⁴ Thèse de Agnès Joncour : « Synthèse et étude de l'activité biologique de nouveaux biaryles antimitotiques à chiralité axiale ». Université Paris XI, **2006**, N°8448.

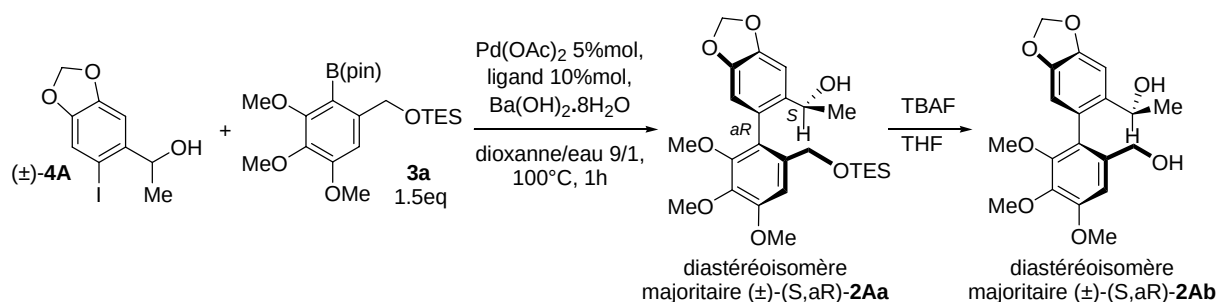
I.4.1. Couplage de Suzuki-Miyaura¹¹⁵I.4.1.1. Couplage en série racémique

Schéma 32 : couplage de Suzuki-Miyaura et isolement des diastéréoisomères

Les conditions du couplage de Suzuki-Miyaura actuellement utilisées au laboratoire ont été déterminées à partir d'une étude réalisée sur le couplage entre le dérivé iodé (±)-**4A** et le boronate **3a** ci-dessus (Schéma 32). L'iode est placé sur l'aryle portant le dioxolane car dans le cas contraire les produits de déshalogénéation et de déboronation sont principalement observés.

Les conditions réactionnelles optimisées correspondent à 5%mol de Pd(OAc)₂, 10%mol de phosphine, 1,1 équivalent de Ba(OH)₂.8H₂O, pour une concentration en iodure d'aryle de 1 M dans un mélange de solvants dioxanne/eau 9/1 à 100°C. Deux phosphines ont été retenues, la Dave Phos et S-Phos (Tableau 1). La Dave Phos permet d'obtenir un rendement plus élevé tandis que l'utilisation de la S-Phos permet une meilleure diastéréosélectivité. En effet, le rendement global sur les deux étapes est respectivement de 55% (entrée 1) et de 41% (entrée 2) pour la Dave Phos et pour la S-Phos. Le rapport diastéréomérique a été établi à partir des spectres RMN ¹H des produits bruts **2Aa** issus de chaque couplage, il est de 87/13 en faveur du diastéréoisomère (*S,aR*)-**2Aa** dans le cas où la phosphine Dave Phos est utilisée (entrée 1) et de 92/8 toujours en faveur du diastéréoisomère (*S,aR*)-**2Aa** lors de l'utilisation de la S-Phos (entrée 2). La configuration du diastéréoisomère majoritaire a été établie par diffraction des rayons X du diol **2Ab**.

	ligand (0.1eq)	rendement (%) ^[a]	rd
1	Dave Phos	55	87/13
2	S-Phos	41	92/8

[a] rendement sur les deux étapes
rd : rapport diastéréomérique

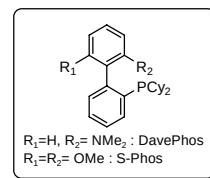


Tableau 1 : couplages de Suzuki-Miyaura avec variation des ligands

¹¹⁵ Baudoin, O.; Décor, A.; Cesario, M., Guéritte, F. *Synlett* **2003**, 2009-2012.

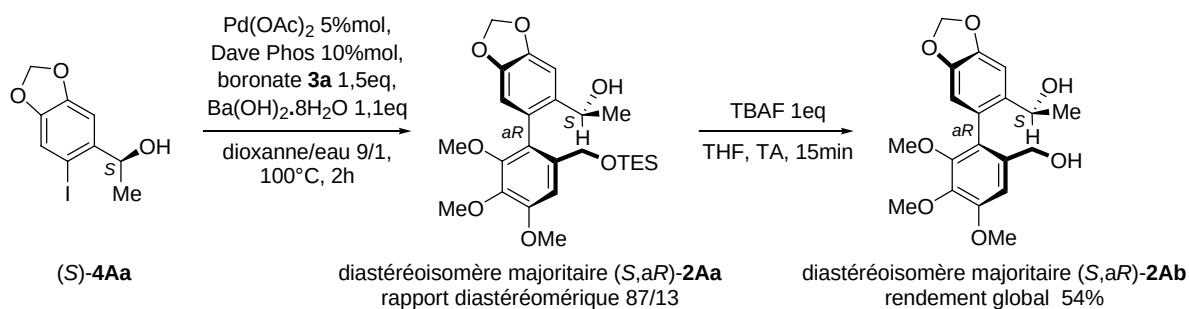
I.4.1.2. Couplage en série non racémique¹¹⁶

Schéma 33 : couplage atroposélectif de Suzuki-Miyaura

Le composé (S)-**4A** est engagé dans un couplage de Suzuki-Miyaura avec le boronate **3a** selon les conditions optimisées précédemment, afin d'obtenir l'énantiomère (S,aR)-**2Ab** après déprotection (Schéma 33) avec un rendement global de 54%.

De la même façon, le composé (R)-**4A** permet également la formation de l'énantiomère (R,aS)-**2Ab** avec un rendement de 34% sur ces deux étapes.

I.4.2. Synthèse de biaryles antimitotiquesI.4.2.1. Composés de première générationI.4.2.1.a. Synthèse

La dernière étape de la synthèse correspond à une cyclodéshydratation effectuée en présence d'un acide de Brønsted, soit après optimisation, l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane (Schéma 34).

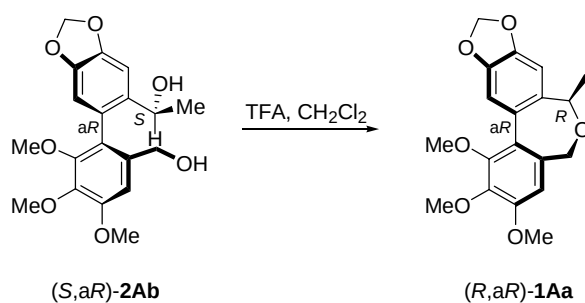


Schéma 34 : cyclodéshydratation de (±)-(S,aR)- en présence de TFA

¹¹⁶ (a) Joncour, A.; Décor, A.; Thoret, S.; Chiaroni, A.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4149-4152. (b) Joncour, A.; Décor, A.; Liu, J.-M.; Tran, Huu Dau, M.-E.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5450-5465.

A partir de l'énantiomère (*S,aR*)-**2Ab** (ee = 90%), la réaction effectuée à 20°C ou à 0°C conduit à l'énantiomère (*R,aR*)-**1Aa** avec un excès énantiomérique de 74% (entrées 1 et 2, Tableau 2). Par contre si on diminue la température à -40°C, l'excès énantiomérique augmente à 88% en faveur du composé (*R,aR*)-**1Aa** (entrée 3).

Après optimisation de la synthèse du précurseur (*S*)-**4A**, en version énantiosélective, le composé (*S,aR*)-**2Ab** est obtenu avec un excès énantiomérique de 97%. A -40°C, en présence de TFA dans le dichlorométhane, cet énantiomère conduit à la formation de la dibenzoxépine correspondante (*R,aR*)-**1Aa** avec un très bon excès énantiomérique de 96% (entrée 4).

entrée	ee (<i>S,aR</i>)- 2Ab	température	Rendement	ee (<i>R,aR</i>)- 1Aa
1	90%	20°C	93%	74%
2	90%	0°C	83%	74%
3	90%	-40°C	99%	88%
4	97%	-40°C	99%	96%

Tableau 2 : effet de la température sur l'excès énantiomérique obtenu pour la cyclodéshydratation

Si l'excès énantiomérique dépend de la température à laquelle la réaction est effectuée, cela conduit à penser qu'il y a racémisation partielle pour une température supérieure ou égale à 0°C. La réaction se fait donc selon un mécanisme de type S_N1 (Schéma 35).

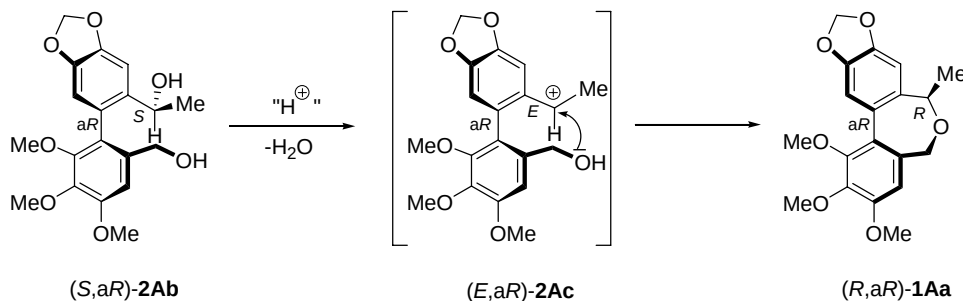


Schéma 35 : mécanisme proposé pour la cyclodéshydratation

La formation de la dibenzoxépine **1Aa** passe par l'intermédiaire d'un carbocation stabilisé à la fois par le caractère mésomère donneur du phényle et l'effet inducteur donneur du groupement méthyle. Le carbocation s'oriente de façon à réduire au maximum les tensions allyliques 1,3, la liaison C(+)-H se place donc parallèlement à l'axe biarylique. L'intermédiaire cationique **2Ac** a donc pour configuration relative (*E,aR*). Cette configuration conduit à la formation du biaryle ponté **1Aa** avec inversion de configuration au niveau du carbone asymétrique, soit (*R,aR*).

Cette voie de synthèse a été appliquée pour la formation de dibenzoxépines avec un cycle médian oxygéné à 8 chaînons (Schéma 36). Le couplage de Suzuki-Miyaura a été réalisé entre l'iodure d'aryle ($\pm$)-**4A** et le boronate **3b**. Le biaryle ($\pm$)-**2Ad** ainsi obtenu est ensuite déprotégé puis engagé dans une étape de cyclodéshydratation pour obtenir la dibenzoxépine correspondante ($\pm$)-**1Ac**.

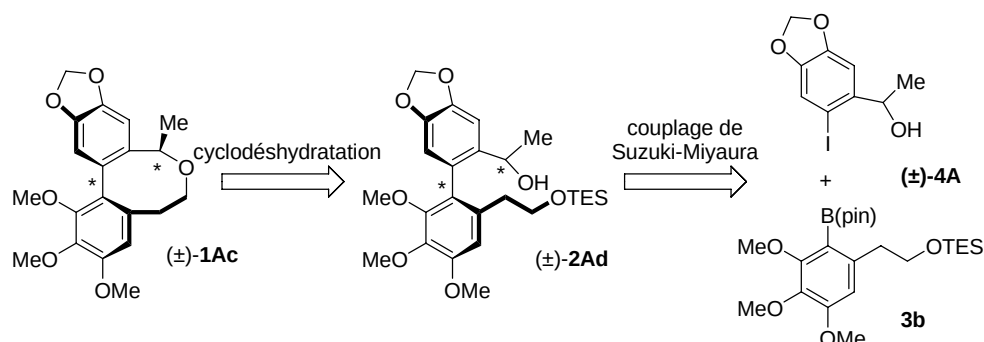


Schéma 36 : rétrosynthèse du composé ($\pm$)-**1Ac**

Des analogues possédant un cycle médian azoté à sept chaînons ont également été synthétisés via cette voie de synthèse (Schéma 37). L'iodure d'aryle ($\pm$)-**4A** est couplé avec le boronate **3c** dans les conditions optimisées précédemment. Une étape de cyclodéshydratation est ensuite effectuée pour permettre la formation des biaryles pontés **1Ae** et **1Ag**. Une étape de méthylation est encore nécessaire pour obtenir la dibenzoxépine **1Af** à partir du composé **1Ae**.

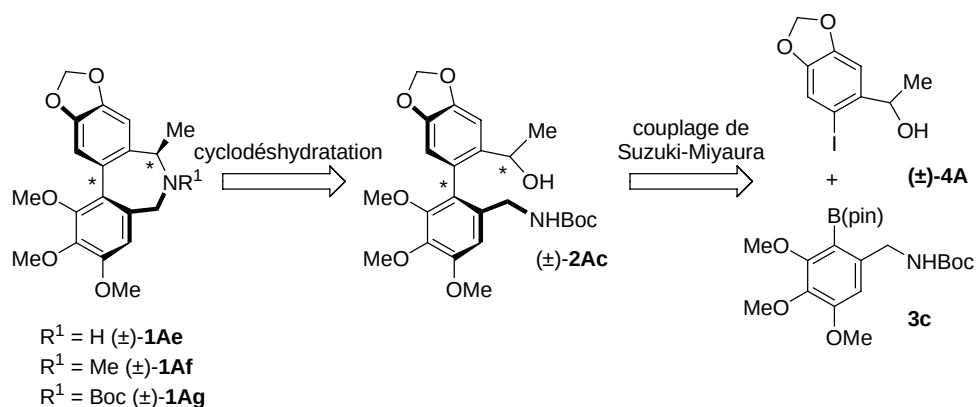


Schéma 37 : rétrosynthèse des composés ($\pm$)-**1Ae-g**

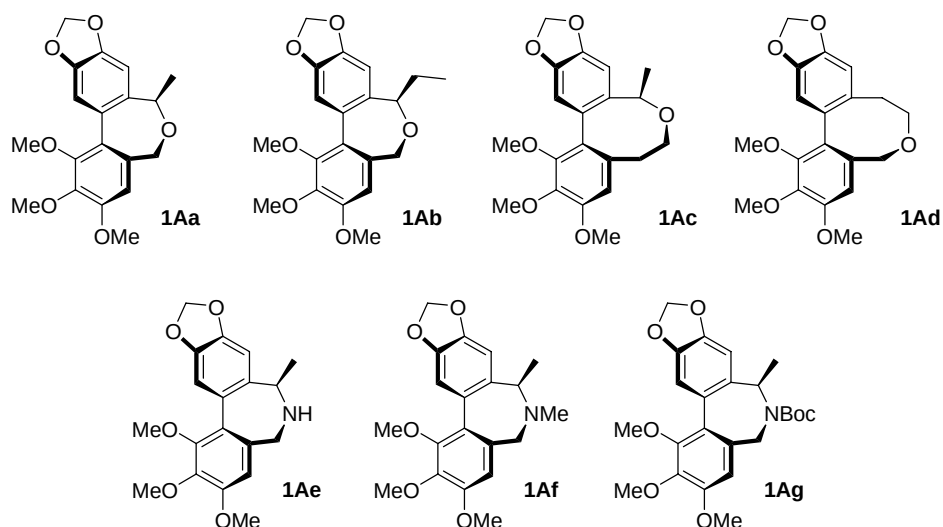
I.4.2.1.b. Activité biologique

Figure 32 : analogues hydribes stéganes/allocolchicinoïdes

Parmi la première série d'analogues synthétisés (Figure 32), les composés oxygénés **1Aa-d** se sont révélés être actifs contrairement à leurs analogues azotés **1Ae-g** qu'ils soient testés en mélange racémique ou non. Ces dibenzoxépines ou dibenzoxocines inhibent la polymérisation de la tubuline en microtubules avec des valeurs d' IC_{50} comprises entre 0,6C et 3,1C. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 3 ci-dessous. L' IC_{50} correspond à la concentration minimum nécessaire pour inhiber de 50% la vitesse de polymérisation de la tubuline et l' IC_{50} de la colchicine **A** est utilisée comme référence.

Pour les composés possédant un cycle à sept chaînons, les valeurs des IC_{50} du mélange racémique ou de l'énantiomère (*R,aR*) sont similaires, tandis que l'énantiomère (*S,aS*) s'est montré inactif comme la plupart des allocolchicinoïdes ayant cette configuration.

Les analogues avec un cycle médian à huit chaînons présentent des valeurs d' IC_{50} égales à 1,8C pour le composé ($\pm$)-**1Ad** et à 3,1C pour le composé ($\pm$)-**1Ac**. Ce dernier est moins actif que son analogue à sept chaînons (1,6C pour **1Aa**). Cependant, l'énantiomère (*R,aR*)-**1Ac** montre une valeur beaucoup plus proche de celle obtenue pour le (*R,aR*)-**1a**.

Le composé le plus actif correspond à l'analogue **1Ab** possédant un groupement éthyle sur le cycle médian. La valeur obtenue est proche mais supérieure à celle du *N*-acétylcolchinol **B**.

	colchicine A	NAC B	(±)- 1Aa	(<i>R,aR</i>) -1Aa	(±)- 1Ab	(<i>R,aR</i>) -1Ab	(±)- 1Ac	(<i>R,aR</i>) -1Ac	(±)- 1Ad
IC ₅₀ Polymérisation tubuline ^[a]	C	0,3C ^[b]	1,6C ^[b]	1,5C ^[b]	0,7C ^[b]	0,6C ^[b]	3,1C ^[b]	1,3C ^[b]	1,8C ^[b]
Moyenne IC ₅₀ ^[c] sur 6 lignées de cellules ^[d]	0,042	0,28	2,7	1,24	1,8	1,39	5,35	3,1	-

[a] IC₅₀ = concentration minimum nécessaire pour inhiber de 50% vitesse de polymérisation de la tubuline

[b] C = IC₅₀ colchicine = 8,2.10⁻⁶M.

[c] IC₅₀ = concentration minimum nécessaire pour inhiber 50% de la croissance des cellules après 72H d'incubation. Les valeurs sont exprimées en µM.

[d] cellules cancéreuses B16F10 (mélanome murin), HCT116 (cancer colorectal humain), A549 (cacinome poumon humain), U87 (cancer cerveau humain), MDA-MB 435 et MDA-MB 231 (cancers du sein)

Tableau 3 : évaluation biologique des composés de 1^{ère} génération

Les composés qui se sont révélés inactifs sur l'assemblage de la tubuline en microtubules ne sont pas cytotoxiques sur cellules cancéreuses (ligne 2, Tableau 3). On note cependant une plus grande différence entre les valeurs obtenues pour les composés racémiques et celles obtenues pour leurs analogues énantiomériquement purs que dans le test réalisé sur tubuline. La dibenzoxépine (*R,aR*)-**1Ab** est le composé le plus cytotoxique sur la majorité des cellules étudiées, mais elle est moins active que le NAC **B**.

I.4.2.2. Composés de deuxième génération

I.4.2.2.a. Synthèse

Les composés de première génération ont montré de bonnes activités sur tubuline ainsi que sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses. Ils sont cependant moins actifs que le *N*-acetylcolchinol **B**. Afin d'essayer d'augmenter l'activité de nos molécules, nous avons pensé synthétiser de nouveaux analogues sur lesquels le groupement dioxolane a été remplacé par un groupement phénol en *para* de l'axe biarylique, par analogie au *N*-acetylcolchinol **B**. Les composés possédant un cycle médian azoté n'ayant pas montré d'activité particulière sur tubuline, seuls des composés avec un cycle oxépine (oxygéné à sept chaînons) ont été synthétisés (Figure 33).

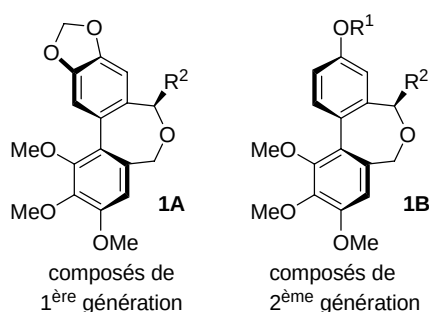


Figure 33

Pour cette série de composés, il a paru intéressant d'effectuer la déprotection du phénol en même temps que la cyclisation. Pour le composé **2Ba**, le TFA conduit bien à la formation du cycle médian, mais la déprotection du phénol n'a pas lieu ce qui nous a conduit à utiliser un autre acide de Brønsted, l'acide fluorhydrique HF dans l'acétonitrile. Au bout de 48h, le composé **1Ba** est obtenu avec 82% de rendement (Schéma 38).

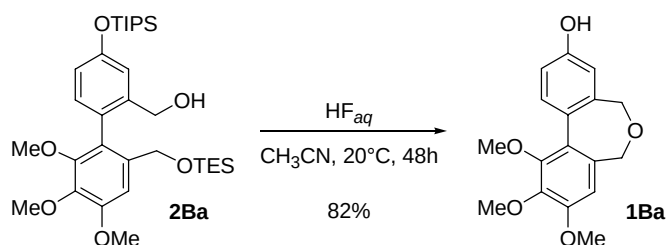
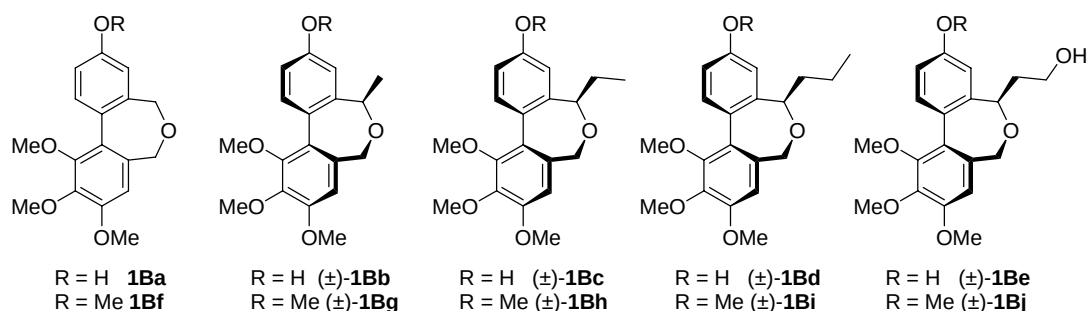


Schéma 38 : cyclodéshydratation en présence de HF

Une fois l'ensemble de ces dibenzoxépines synthétisées, elles ont été testées vis-à-vis de leur activité sur l'assemblage de la tubuline en microtubules. La cytotoxicité de plusieurs d'entre elles a également été évaluée sur cellules cancéreuses.¹¹⁷

I.4.2.2.b. Activité biologique

Figure 34 : alkolchicinoides de deuxième génération (±)-**1B** synthétisés au laboratoire

¹¹⁷ Joncour, A.; Liu, J.-M.; Décor, A.; Thoret, S.; Wdzieczak-Bakala, J.; Bignon, J.; Baudoin, O. *ChemMedChem* **2008**, 3, 1731-1739.

Sur tubuline, les composés présentant un groupement méthoxy ($\pm$)-**1Bf-j** sont tous plus actifs que leurs analogues phénoliques ($\pm$)-**1Ba-e** (Figure 34, Tableau 4). De même que lors de la série précédente sur les analogues hydrides, les molécules ($\pm$)-**1Bc** et ($\pm$)-**1Bh** portant un groupement R = Et possèdent les plus fortes activités, se rapprochant ainsi de l'activité du *N*-acetylcolchinol **B**. L'allongement de la chaîne latérale par un groupement propyle n'améliore pas l'activité sur tubuline (composés ($\pm$)-**1Bd** et ($\pm$)-**1Bi**) tandis que la présence d'un groupement hydroxy en bout de chaîne diminue l'activité, les valeurs d'IC₅₀ obtenues sont respectivement de 6,0C et de 1,7C pour les composés ($\pm$)-**1Be** et ($\pm$)-**1Bj**.

Composé	IC ₅₀ assemblage tubuline ^[a]	IC ₅₀ cellules HCT116 [μ m] ^[c]	IC ₅₀ cellules HUVEC [μ m] ^[c]
colchicine A	C ^[b]	0,04 $\pm$ 0,005	0,03 $\pm$ 0,004
NAC B	0,3C ^[b] $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,01
OH-H 1Ba	12C ^[b] $\pm$ 4	3,0 $\pm$ 0,15	-
OH-Me ($\pm$)- 1Bb	2,4C ^[b] $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,12	-
OH-Et ($\pm$)- 1Bc	0,9C ^[b] $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,10	-
OH- <i>n</i> -Pr ($\pm$)- 1Bd	3,1C ^[b] $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,17	-
OH-CH ₂ CH ₂ OH ($\pm$)- 1Be	6,0C ^[b]	-	-
OMe-H ($\pm$)- 1Bf	1,0C ^[b] $\pm$ 0,2	0,55 $\pm$ 0,05	0,35 $\pm$ 0,03
OMe-Me ($\pm$)- 1Bg	1,0C ^[b] $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,12	-
OMe-Et ($\pm$)- 1Bh	0,5C ^[b] $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,09	0,4 $\pm$ 0,05
OMe- <i>n</i> -Pr ($\pm$)- 1Bi	0,7C ^[b] $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,08	-
OMe-CH ₂ CH ₂ OH ($\pm$)- 1Bj	1,7C ^[b]	-	-

[a] IC₅₀ = concentration minimum nécessaire pour inhiber de 50% vitesse de polymérisation de la tubuline

[b] C = IC₅₀(colchicine) = 8,2.10⁻⁶M

[c] IC₅₀ = concentration minimum nécessaire pour inhiber 50% de la croissance des cellules après 72H d'incubation (moyenne sur trois expériences)

HCT116 (cancer colorectal humain), HUVEC (cellules endothéliales de cordon ombilical humain)

Tableau 4 : évaluation biologique des composés de 2^{ème} génération

Une partie de ces molécules ont été testées *in vitro* sur deux lignées de cellules HCT116 et HUVEC. Les valeurs d'IC₅₀ de ces composés ont été calculées après 72h d'incubation. Les molécules testées présentent toutes une activité mais les IC₅₀ sont supérieures à celle calculée pour le NAC **B** (colonnes 2 et 3, Tableau 4).

Les deux analogues **1Bf** et ($\pm$)-**1Bh** ont été mis en contact pendant 40 minutes avec les cellules HUVEC à une concentration de 10⁻⁶M. Après lavage et coloration, des photos ont pu être prises au bout de 1h et 3h (Figure 35). Elles montrent à un temps égal à 1h que nos

analogues engendrent le même effet morphologique que le *N*-acetylcolchinol **B**, les cellules ayant une forme plus arrondie que sur la photo de contrôle (réduction de surface d'environ 50%). Par contre, au bout de 3h, on voit nettement que l'effet a disparu. Le tapis cellulaire endothélial retrouve sa composition d'origine et les cellules couvrent 92% et 86% de la surface par rapport au contrôle pour les tests réalisés sur les composés **1Bf** et ($\pm$)-**1Bh**.

Le test réalisé à partir de la colchicine **A** ne présente pas les mêmes résultats. En effet, son action n'est pas réversible, après un temps de 3h, les cellules couvrent 61% de la surface par rapport au contrôle. Ces résultats sont probablement dus à la différence de mode de liaison de nos composés et de la colchicine **A** avec le site de fixation sur la tubuline, la colchicine **A** se liant de façon irréversible contrairement aux allocolchicinoïdes.¹¹⁸

Ce test a été réalisé à une dose et un temps d'incubation pour lesquels le NAC **B** et nos composés ne montrent pas de cytotoxicité ce qui prouve que l'effet morphologique observé est dissocié de la toxicité. Par contre, la colchicine **A** a un effet morphologique uniquement à des doses pour lesquelles elle est cytotoxique. Cette observation suggère que nos composés pourraient être utiles en tant qu'agents ciblant la vascularisation tumorale à des doses non toxiques.

¹¹⁸ (a) G.-J. Kang, Z. Getahun, A. Muzaffar, A. Brossi, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 10255-10259.
(b) Davis, P. D.; Dougherty, G. J.; Blakey, D. C.; Galbraith, S. M.; Tozer, G. M.; Holder, A. L.; Naylor, M. A.; Nolan, J.; Stratford, M. R. L.; Chaplin, D. J.; Hill, S. A. *Cancer Res.* **2002**, 62, 7247-7253.

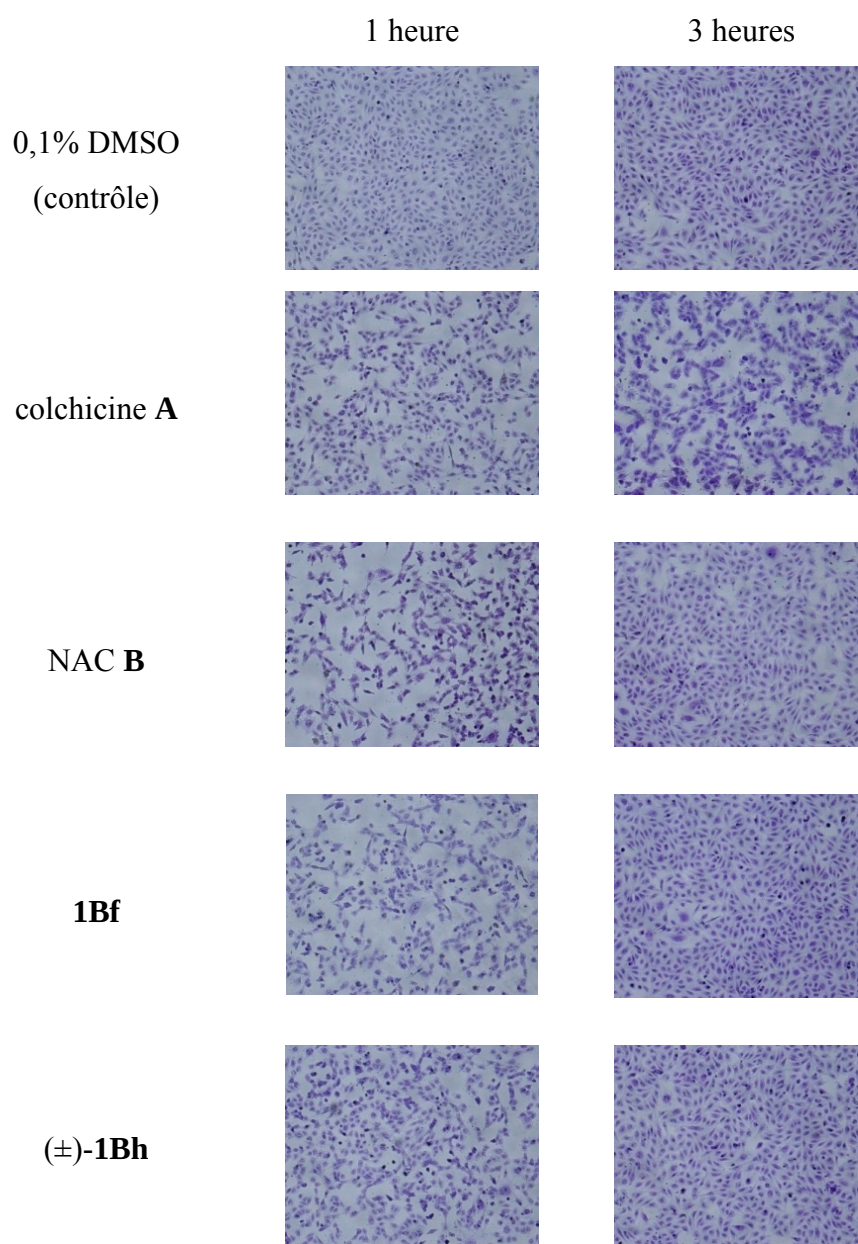


*Figure 35 : réversibilité des effets morphologiques sur des cellules endothéliales engendrés par les composés **1Bf** et (±)-**1Bh***

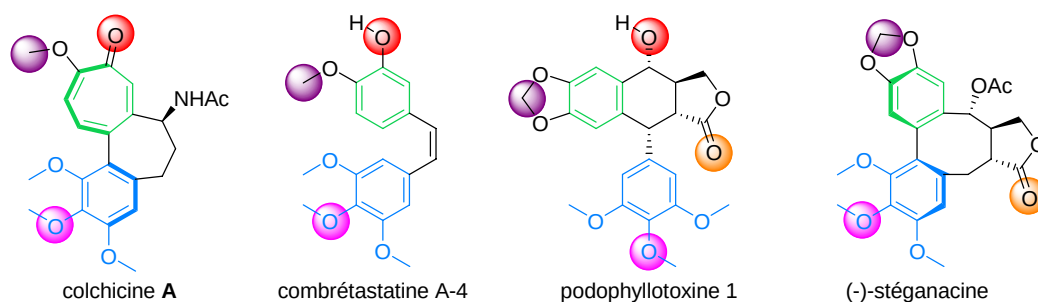
I.4.3. Design de nouveaux analogues

Figure 36 : points d'ancrage à tubuline de différents inhibiteurs

En 2005, un pharmacophore commun a été établi à partir des différents inhibiteurs se liant au site de la colchicine A d'après une étude cristallographique (Figure 36).^{119,120} Sept caractéristiques structurales ont été trouvées : trois sites accepteurs de liaison hydrogène (en rouge, rose et orange), un site donneur de liaison hydrogène (non représenté ci-dessus), deux centres hydrophobes (en bleu et violet) et un élément plan (en vert).

Les analogues synthétisés au laboratoire présentent plusieurs points du pharmacophore décrit précédemment (Figure 37a). Les deux noyaux aromatiques représentent l'élément plan (en vert) et l'élément hydrophobe (en bleu). Ils correspondent à la structure rigide de la molécule qui lui donne une conformation nécessaire pour se positionner dans le site de fixation. Les sites accepteurs de liaison hydrogène correspondent aux différents substituants oxygénés (en rouge et en rose). Le groupement hydroxy présent sur la chaîne latérale (en orange) peut éventuellement correspondre à un site donneur de liaison hydrogène. Le deuxième centre hydrophobe en violet est directement lié au site accepteur de liaison hydrogène en rouge. La proximité de ces deux points d'ancrage peut influencer l'approche de la molécule dans le site de fixation sur la tubuline et ne peut probablement pas permettre une interaction optimale avec la tubuline.

¹¹⁹ Gigant, B.; Wang, C.; Ravelli, R. B. G.; Roussi, F.; Steinmetz, M. O.; Curmi, P. A.; Sobel, A.; Knossow, M. *Nature* **2005**, 435, 519-522.

¹²⁰ Nguyen, T. L.; McGrath, C.; Hermone, A. R.; Burnett, J. C.; Zaharevitz, D. W.; Day, B. W.; Wipf, P.; Hamel, E.; Gussio, R. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6107-6116.

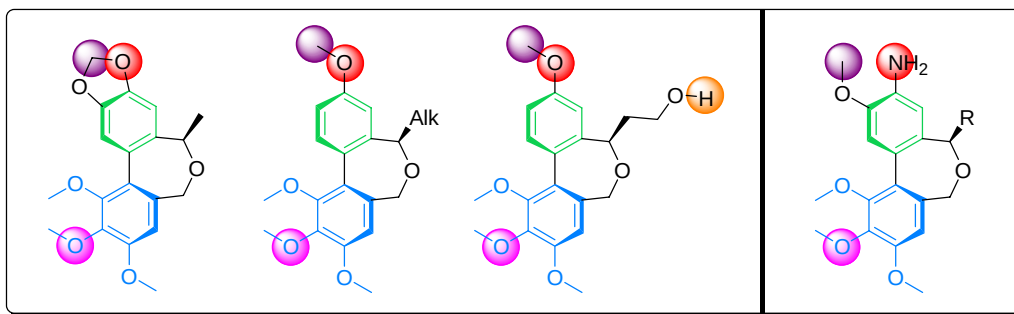


Figure 37 : évaluation des points d'ancrage de nos composés

Afin d'envisager la synthèse de nouveaux analogues plus actifs, le composé **1Bb** (en blanc) a été superposé à la colchicine **A** (en jaune) au niveau du cycle triméthoxyphényle d'après la structure cristallographique du complexe colchicine-tubuline (Figure 38). D'après l'orientation adoptée par ces molécules, il semblerait que la poche dans laquelle se situe la chaîne latérale du cycle médian soit suffisamment grande pour que des substituants plus encombrés stériquement puissent être introduits en cette position. Il serait donc envisageable de synthétiser des molécules avec une chaîne latérale plus longue ou plus ramifiée.

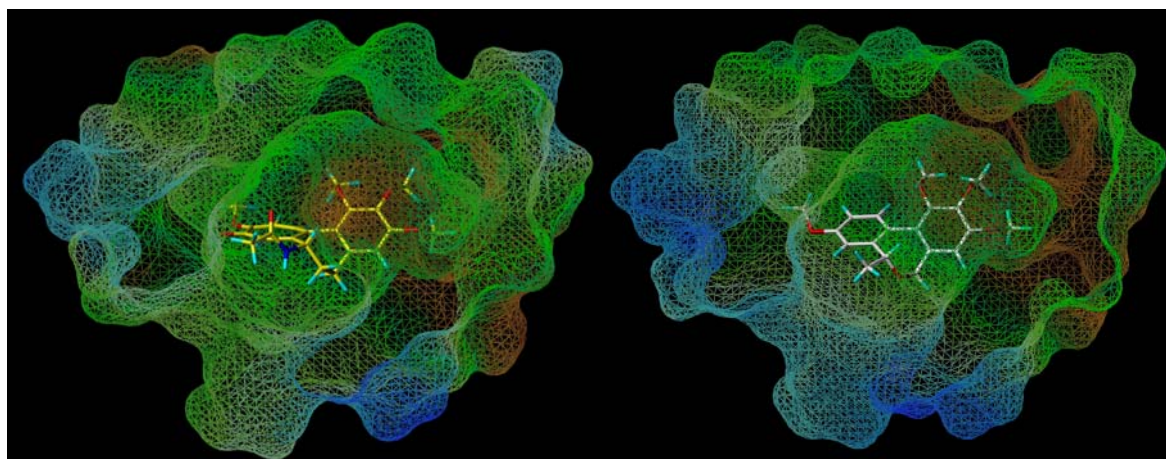


Figure 38 : modélisations moléculaires de la colchicine **A** et du composé **1Bb**
dans le site de fixation sur la tubuline

Une nouvelle série d'analogues a été envisagée dans le but d'augmenter l'activité de nos molécules *in vitro* sur l'assemblage de la tubuline (Figure 37). Le groupement hydrophobe violet sera placé cette fois en *ortho* du groupement potentiellement accepteur de liaisons hydrogène en rouge. La nature du groupement situé sur la chaîne latérale sera élargie à des substituants insaturés.

Les allocolchicinaïdes synthétisés précédemment montrent une bonne activité au niveau de l'inhibition de l'assemblage de la tubuline mais leur action sur cellules est sans doute limitée à cause de leur faible hydrosolubilité. Il est donc nécessaire de réaliser la synthèse de nouveaux

analogues en améliorant leurs propriétés pharmacocinétiques. Une des possibilités est d'obtenir ces molécules sous forme de sels afin d'augmenter leur caractère hydrosoluble. Effectivement, les prodrogues phosphatées du *N*-acetylcolchinol et de la combrétastatine A-4 (Figure 17) se sont montrées efficaces lors de tests *in vivo*.

Nous avons donc choisi de remplacer le groupement oxygéné phénolique par un groupement azoté à partir duquel il sera possible de synthétiser le sel d'ammonium correspondant par analogie avec les aza-combrétastatines synthétisées par Ohsumi.¹²¹ Nos composés pourraient gagner en hydrosolubilité tout en gardant leur activité sur tubuline et sur cellules *in vitro* ce qui devrait permettre par la suite de réaliser des tests *in vivo*.

¹²¹ Ohsumi, K.; Nakagawa, R.; Fukuda, Y.; Hatanaka, T.; Morinaga, Y.; Nihei, Y.; Ohishi, K.; Suga, Y.; Akiyama, Y.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3022-3032.

Chapitre III : Résultats personnels

I. Mise au point d'une nouvelle stratégie de synthèse

I.1. Introduction générale sur la synthèse d'analogues du *N*-acétylcolchinol

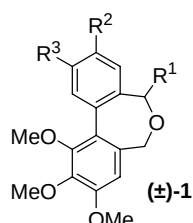


Figure 39

Concernant la synthèse de nouveaux analogues, notre choix s'est porté sur des molécules présentant un groupement R^1 varié afin de pouvoir déterminer quel type de substituant serait le plus adapté pour interagir davantage avec la poche de la tubuline qui ne semble pas entièrement remplie. Afin d'optimiser la synthèse de ces nouveaux composés nous avons pensé établir une stratégie plus adaptée à l'introduction de ces substituants. Nous avons ainsi inversé l'ordre dans lequel étaient effectués l'addition de réactifs de Grignard et le couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 39). Une étude comparative entre ces deux méthodes sera développée dans le chapitre II.1.2.5.

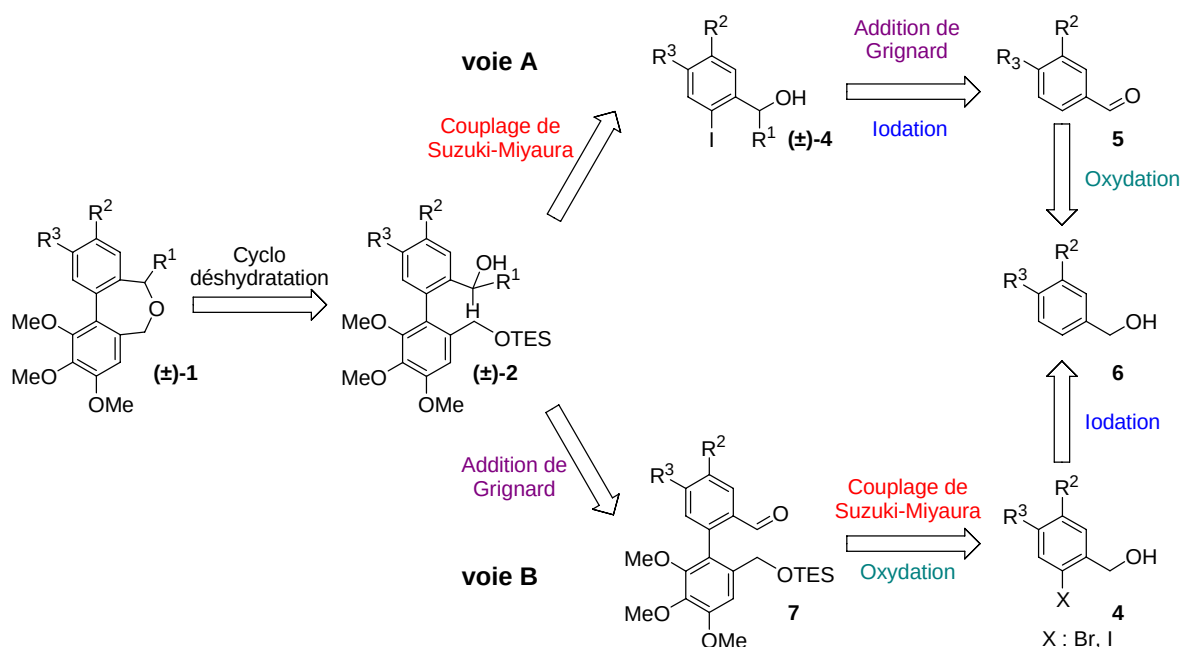


Schéma 39 : présentation des différentes voies de synthèses :

voie A : ancienne voie, voie B : nouvelle voie

Afin d'établir les conditions réactionnelles de cette nouvelle voie de synthèse, nous avons choisi d'effectuer, dans un premier lieu, la synthèse d'analogues (±)-1C possédant des groupements $R^2 = R^3 = H$.

I.2. Détermination d'une stratégie de synthèse avec des analogues simplifiés

I.2.1. Analyse rétrosynthétique

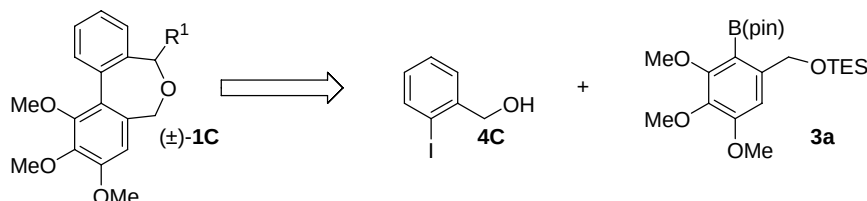


Schéma 40 : rétrosynthèse pour la série d'analogues non substitués

La nouvelle série d'analogues (±)-**1C** non substitués a été synthétisée à partir de l'iodure d'aryle **4C** et du boronate **3a**. Ces précurseurs sont facilement accessibles puisque le composé **4C** est commercialement disponible et que la synthèse du boronate **3a** est bien connue au laboratoire. Ce choix nous a permis d'établir rapidement une nouvelle stratégie de synthèse qui a été étendue à l'obtention de nouveaux analogues azotés (chapitre II).

I.2.2. Synthèse de nouveaux analogues de type allocolchicinoïdes

I.2.2.1. Synthèse du boronate **3a**

La synthèse de l'arylboronate **3a** est effectuée en trois étapes à partir l'alcool 3,4,5-triméthoxybenzoïque **8** (Schéma 41).

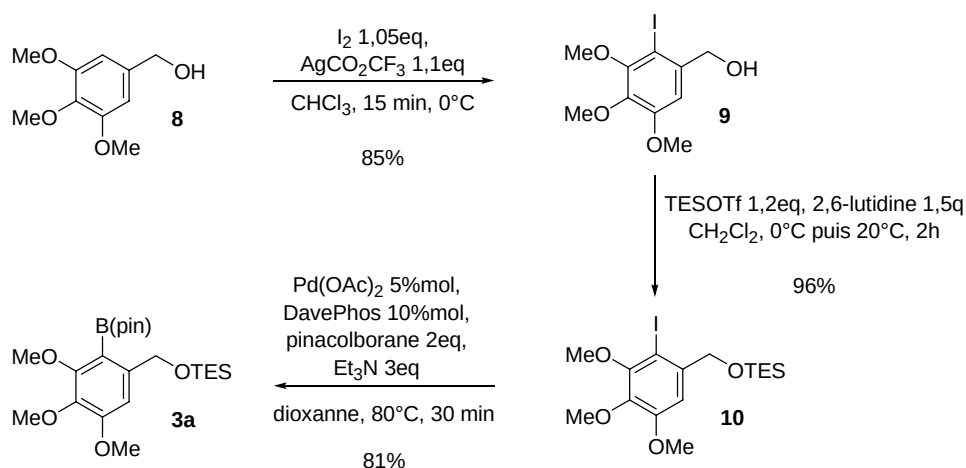


Schéma 41 : synthèse du boronate **3a**

En premier lieu, une iodation est réalisée en présence de diiode, de trifluoroacétate d'argent dans le chloroforme à 0°C. L'iodure d'aryle **9** est synthétisé avec un rendement de 85%. Le produit de bis-iodation est également observé.

La deuxième étape permet de protéger l'alcool **9** sous forme d'éther silylé en présence de trifluorométhanesulfonate de triéthylsilyle et de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane. Le composé **10** est obtenu avec un très bon rendement de 96%.

Une étape de borylation est ensuite effectuée afin d'obtenir le boronate désiré **3a**. Le produit attendu **3a** est obtenu avec un rendement de 81% selon les conditions mises au point précédemment au laboratoire (Schéma 42).¹²²

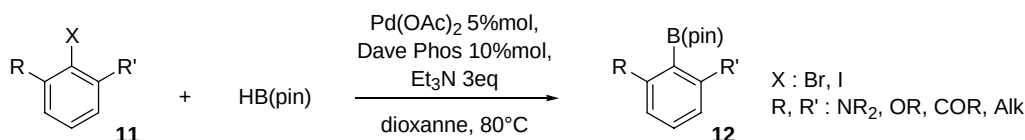


Schéma 42 : conditions de borylation

La formation du boronate s'effectue donc avec du pinacolborane en présence d'acétate de palladium, de la phosphine Dave-Phos et de triéthylamine dans le dioxanne à 80°C. Le boronate **3a** nécessaire au couplage de Suzuki-Miyaura est donc synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 66%.

I.2.2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura et oxydation

I.2.2.2.a. Couplage de Suzuki-Miyaura

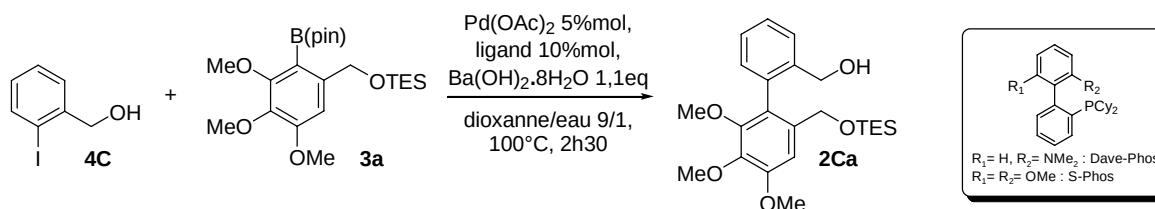


Schéma 43 : couplage de Suzuki-Miyaura en série non substituée

La méthode choisie pour former la liaison biarylique correspond à un couplage de type Suzuki-Miyaura (Schéma 43). La réaction a lieu dans un tube scellé en présence d'acétate de palladium (II), d'un ligand de Buchwald, d'une base Ba(OH)₂.8H₂O, dans un mélange dioxanne/eau 9/1 à 100°C. La faible solubilité de nos produits nous a conduit à diminuer par deux la concentration en iodure d'aryle ([**4C**] = 0,5 M) par rapport aux conditions décrites précédemment (Chapitre II :I.4.1, p72). La conversion de l'iodure d'aryle **4C** est totale après un temps de réaction de 2h30. Deux ligands ont été testés, il en ressort que la S-Phos (entrée 2, Tableau 5) est plus efficace que la Dave-Phos (entrée 1, Tableau 5). La phosphine S-Phos sera donc utilisée pour l'extension de cette méthode aux composés azotés.

¹²² Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268-9271.

entrée	phosphine	rendement
1	Dave Phos	31%
2	S-Phos	49%

Tableau 5 : couplage de Suzuki-Miyaura en série non substituée

La purification sur colonne chromatographique est relativement difficile car les différents composés ont des polarités très proches. En effet, plusieurs produits secondaires sont formés au cours de ce couplage, notamment les produits de déshalogénation, de déboronation ou encore le benzaldéhyde qui correspond au produit d'oxydation déshalogéné. Le biaryle **2Ca** est donc obtenu avec un rendement moyen de 49%.

I.2.2.2.b. Oxydation

La méthode d'oxydation établie lors d'une thèse précédente a été appliquée ici.¹¹⁴ L'alcool benzylique **2Ca** a donc été mis en présence de dioxyde de manganèse (MnO_2) dans le dichlorométhane pendant 24 heures à 20°C. L'aldéhyde attendu **7C** est alors obtenu avec un rendement quantitatif. (Schéma 44).

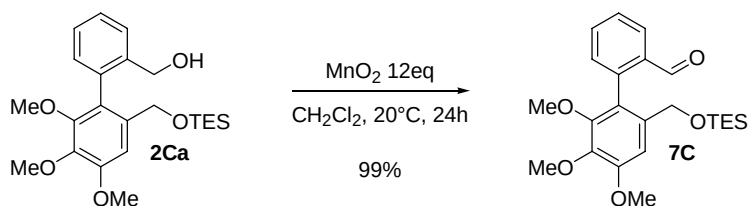


Schéma 44 : oxydation

I.2.2.3. Variation des substituants

L'aldéhyde **7C** a été mis en présence de différents organomagnésiens dans le THF à -78°C (Schéma 45).

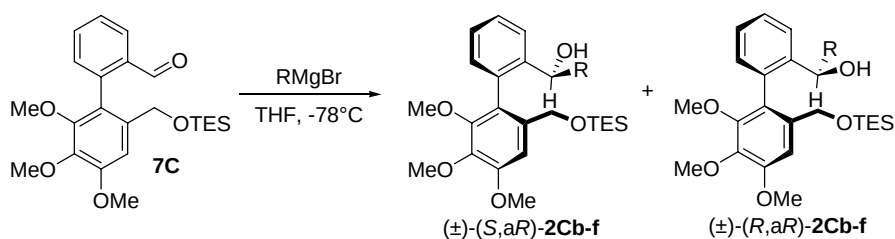


Schéma 45 : addition de réactifs de Grignard

Des réactifs contenant des groupements variés de types alkyles ((±)-**2Cb**, entrée 1, Tableau 6), aryles ((±)-**2Ce**, entrée 5) ou encore alcènes et alcynes ((±)-**2Cc**, (±)-**2Cd**, et (±)-**2Cf**, entrées 3,4 et 6,) ont ainsi pu être additionnés sur l'aldéhyde **7C**. Après purification par

chromatographie, le diastéréoisomère majoritaire ($\pm$)-(*S,aR*) est isolé et caractérisé. Cette configuration relative a été déterminée par comparaison des spectres RMN ^1H des diastéréoisomères majoritaires ($\pm$)-**2Cb-f** à celui de l'alcool benzylique majoritaire ($\pm$)-**2Dc** (*vide infra* chapitre II.1.2.3.b). En effet, les signaux des protons diastéréotopiques du CH_2 benzylique sont caractéristiques de la configuration du diastéréoisomère. Les rendements obtenus pour le diastéréoisomère majoritaire isolé ainsi que pour l'ensemble des deux diastéréoisomères sont rassemblés dans le Tableau 6 suivant. Quant au rapport diastéréomérique, il a été calculé avant purification, à partir des spectres RMN ^1H des mélanges réactionnels bruts.

entrée	substituant R		rendements (%)		rd ^[a]
			(<i>S,aR</i>)	(<i>S,aR</i>) + (<i>R,aR</i>)	
1	CH_3	($\pm$)- 2Cb	-	69	88/12
2	$\text{CH}=\text{CH}_2$	($\pm$)- 2Cc	58	75	97/03
3	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	($\pm$)- 2Cd	63	90	65/35
4	Ph	($\pm$)- 2Ce	-	39	70/30
5	$\text{C}\equiv\text{CH}$	($\pm$)- 2Cf	27	57	83/17

[a] rd : rapport des diastéréoisomères, mesuré sur le mélange brut réactionnel par RMN ^1H

Tableau 6 : addition des différents réactifs de Grignard

Afin d'introduire un groupement éthyle, l'addition du bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde a été essayée mais un composé secondaire est également observé. Il correspond au produit classique de réduction de l'aldéhyde **7C** (biaryle **2Ca**). Les deux produits sont difficilement séparables par colonne chromatographique sur gel de silice.

Afin de trouver une méthode plus adaptée, des réactifs organométalliques lithié et zincique ont alors été testés. Dans le cas du diéthylzinc, aucune réaction n'a été observée. Pour l'éthyllithium, une conversion uniquement partielle a été observée par CCM même après plusieurs jours. Ces trois essais n'ayant pas été concluants, nous avons ensuite choisi de modifier les conditions réactionnelles de l'addition du réactif de Grignard par l'emploi de sels tels que le chlorure de cérium (CeCl_3) et le chlorure de lithium (LiCl), mais seule une conversion partielle a été observée.

I.2.2.4. Cyclodéshydratation

Cette étape s'effectue en deux temps, elle permet de déprotéger la fonction alcool et de former le cycle médian à sept chaînons. Pour cela, le diastéréoisomère majoritaire ($\pm$)-**2Ca-f** est dissout dans l'acétonitrile puis mis en présence d'acide fluorhydrique (Schéma 46) selon les conditions optimisées précédemment (Chapitre II :I.4.2.2.a, p77).

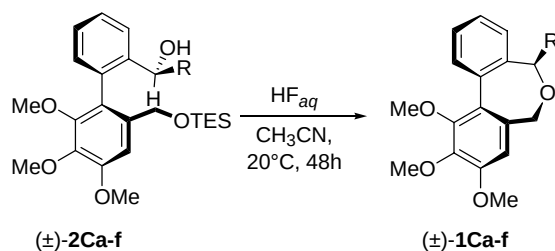


Schéma 46 : cyclodéshydratation

Suivant les fonctionnalités, des rendements de 57 à 88% sont obtenus pour les molécules ($\pm$)-**1Ca-f**.

entrée	substituant R		rendements (%)	rc (CDCl ₃)
1	H	1Ca	82	69/31
2	Me	($\pm$)- 1Cb	73	94/6
3	CH=CH ₂	($\pm$)- 1Cc	57	87/13
4	CH ₂ -CH=CH ₂	($\pm$)- 1Cd	63	89/11
5	Ph	($\pm$)- 1Ce	82	85/15
6	C $\equiv$ CH	($\pm$)- 1Cf	88	83/17

rc : rapport des conformères

Tableau 7 : cyclodéshydratation

Deux conformères sont obtenus, ils sont tous les deux visibles en RMN ¹H dans le chloroforme car la vitesse de rotation autour de l'axe biarylique est peu élevée. Le conformère majoritaire a pour configuration ($\pm$)-(*R,aR*). Cette configuration a été déterminée par comparaison des spectres RMN ¹H des composés ($\pm$)-**1Ca-f** avec celui de la dibenzoxépine ($\pm$)-**1Db** (*vide infra*).

On remarque que dans le cas où R est un groupement vinyle, différents produits sont obtenus suivant le type d'acide utilisé (Schéma 47). Lors de l'emploi de l'acide trifluoroacétique (voie B), une isomérisation de la double liaison s'effectue afin d'obtenir le produit **13a** et non le produit attendu ($\pm$)-**1Cc** comme lors de l'utilisation de l'acide fluorhydrique (voie A).

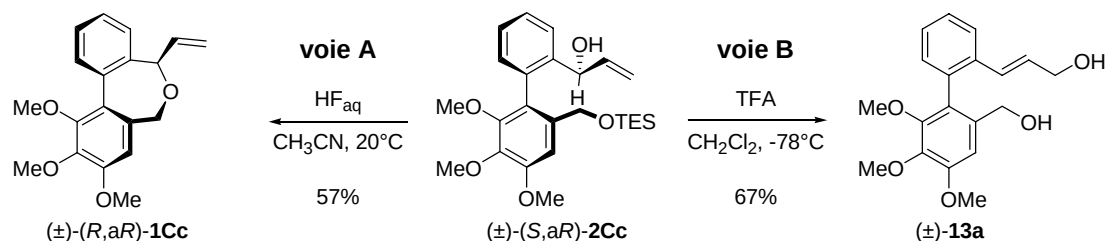


Schéma 47 : effet de l'acide sur le composé ($\pm$)-**2Cc**

Nous nous sommes intéressés au mécanisme de ce réarrangement. Pour plus de clarté, ces résultats seront présentés après les synthèses des allocolchicinoïdes dans le chapitre V.

I.2.2.5. Résumé

Les dibenzoxépines ($\pm$)-**1Ca-f** ont été synthétisées en 5 à 7 étapes à partir de l'iodure d'aryle **4C** et de l'arylborationate **3a** avec des rendements s'échelonnant de 10% à 26% (Schéma 48).

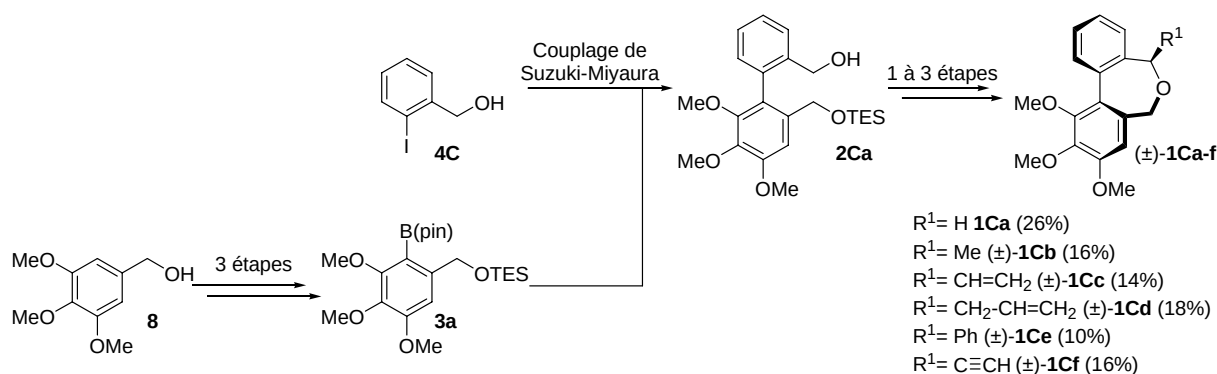


Schéma 48 : synthèse des dibenzoxépines ($\pm$)-**1Ca-f**

La synthèse de cette première série d'analogues du *N*-acétylcolchinol **B** a permis l'élaboration d'un nouveau chemin réactionnel qui sera réutilisé pour l'obtention de dibenzoxépines plus complexes, c'est-à-dire présentant des substituants R^2 et R^3 sur le cycle A (Figure 39).

II. Synthèse de nouveaux analogues azotés du *N*-acétylcolchinol

II.1. Synthèse d'analogues azotés disubstitués ($R^2=NH_2$, $R^3=OMe$, Figure 39)

II.1.1. Rétrosynthèse

La synthèse des analogues de type *N*-acétylcolchinol ($\pm$)-**1Da-g** comprend notamment un couplage de Suzuki-Miyaura dont les conditions optimisées ont été présentées précédemment (chapitre). Il a été effectué entre les deux aryles **4Da** et **3a** (Schéma 49).

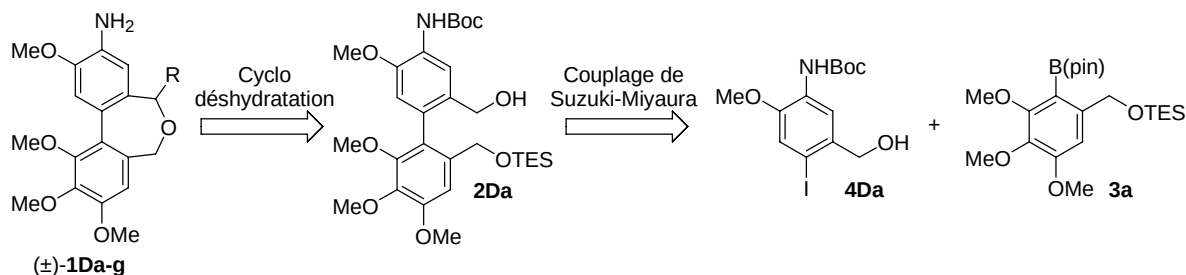


Schéma 49 : rétrosynthèse envisagée pour les analogues azotés disubstitués

Le boronate **3a** a été synthétisé comme précédemment (chapitre I.2.2.1). Quant à l'iodure d'aryle **4Da**, il a été obtenu en sept étapes à partir de l'acide 3-amino-4-hydroxybenzoïque **14**.

II.1.2. Synthèse des analogues

II.1.2.1. Synthèse de l'iodure d'aryle **4Da**

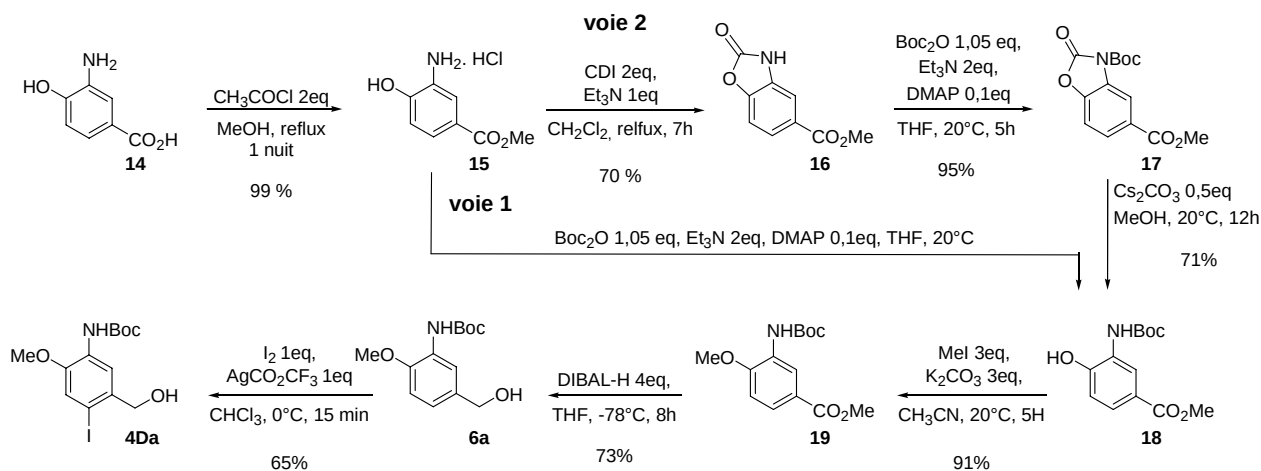


Schéma 50 : synthèse de l'iodure d'aryle **4Da**

La première étape consiste à former l'ester méthylique à partir de l'acide 3-amino-4-hydroxybenzoïque **14** et du chlorure d'acétyle dans le méthanol. Après agitation pendant une nuit au reflux, le composé **15** attendu est obtenu avec un rendement quantitatif.

La protection de la fonction amine a dans un premier temps été envisagée directement après la formation de l'ester (voie 1). Plusieurs produits secondaires de polarité proche du produit attendu **18** ont été observés rendant la purification par chromatographie flash sur colonne de silice relativement difficile. Par conséquent, nous avons pensé passer par un intermédiaire de type oxazolidinone **16** (voie 2). Ce composé est ainsi formé à partir de la réaction de l'ester **15** sur le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane avec un rendement de 70%.¹²³

Après protection de l'azote sous forme de *tert*-butylcarbamate avec du Boc₂O, de la triéthylamine, de la DMAP dans le THF à 20°C, l'ouverture de l'oxazolidinone **17** est effectuée en milieu basique avec du carbonate de césium dans le méthanol à 20°C pour former le composé **18**.¹²⁴ Le composé **17** est engagé sans purification puisque l'oxazolidinone s'ouvre partiellement sur colonne. Le rendement global sur ces deux étapes est de 67%.

Différentes protections de la fonction phénol ont été envisagées, comme des groupements silylés TIPS, TBDMS et de type éther tel que le groupement EOM. Ces essais n'ayant pas été concluants, l'alcool **18** est finalement méthylé à l'aide de l'iodure de méthyle en présence de K₂CO₃ dans l'acétonitrile pour obtenir la molécule **19** avec un rendement de 91%. La pureté du produit brut est suffisante pour l'engager directement dans l'étape suivante de réduction en présence de Dibal-H dans le THF à -78°C afin d'obtenir l'alcool benzylique **6a**. Un rendement de 73% est obtenu.

Une iodation est ensuite effectuée afin d'obtenir l'intermédiaire clé désiré **4Da** en présence de diiode et de trifluoroacétate d'argent dans le chloroforme à 0°C.¹²⁵ Cette étape est régiosélective, cela est probablement dû à l'encombrement stérique du groupement Boc et les effets électroniques donneurs du carbamate et de l'alcool benzylique. Un produit secondaire est néanmoins observé, il s'agit de l'aldéhyde non iodé. Les deux molécules ayant une polarité voisine, elles sont difficilement séparables par chromatographie flash. Un rendement moyen de 65% est ainsi obtenu.

L'iodure d'aryle **4Da** est ainsi obtenu avec un rendement global de 20% sur sept étapes.

¹²³ Close, W. J.; Tiffany, B. D.; Spielman, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1265-1268.

¹²⁴ Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4185-4188.

¹²⁵ Wilson, C. V.; Janssen, D. E.; *Organic Syntheses*; J. Wiley & Sons: New York, **1963**; Collect. Vol. IV, 547-549.

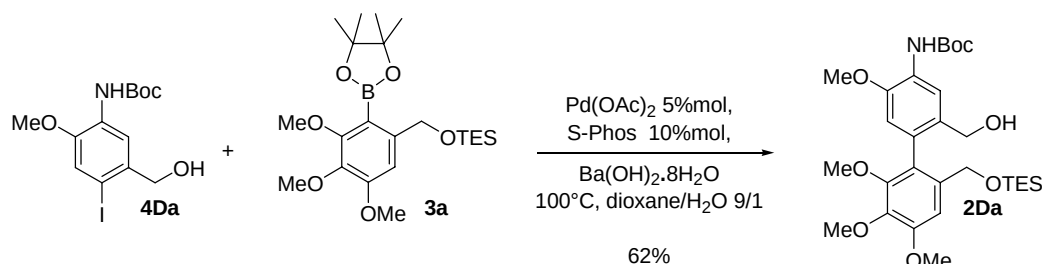
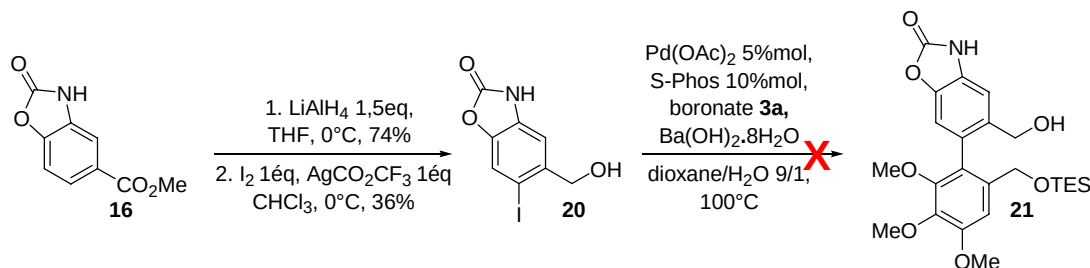
II.1.2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura et oxydationII.1.2.2.a. Couplage de Suzuki-Miyaura

Schéma 51 : couplage de Suzuki-Miyaura sur la série d'analogues disubstitués

L'iodure d'aryle **4Da** est couplé au boronate **3a** par une réaction de Suzuki-Miyaura (Schéma 51). Les conditions réactionnelles utilisées sont celles optimisées précédemment, c'est-à-dire 5%mol de Pd(OAc)₂, 10%mol de phosphine S-Phos, 1,1 équivalent de Ba(OH)₂.8H₂O, dans un mélange de solvants dioxanne/eau à 9/1 porté à 100°C, avec une concentration de 0,5 M en iodure d'aryle **4Da**. Le biaryle **2Da** est obtenu avec un rendement de 62%.

Le couplage a également été testé à partir de l'oxazolidinone iodée **20**, obtenue en deux étapes à partir de **16** (Schéma 52) mais la formation du biaryle attendu **21** n'a pas été observée et les deux produits de départ **20** et **3a** n'ont pas pu être récupérés. Nous n'avons donc pas pu écarter la voie de synthèse en conservant l'oxazolidinone comme groupement protecteur.

Schéma 52 : essai de couplage sur l'iodure d'aryle **20** protégé sous forme d'oxazolidinoneII.1.2.2.b. Oxydation

L'oxydation de l'alcool **2Da** par MnO₂ dans le dichlorométhane conduit bien au composé attendu **7D** mais montre également la présence de dialdéhyde, issu de la coupure non désirée du groupement TES, en faible quantité. Une oxydation de type Swern¹²⁶ a alors été essayée mais le produit attendu **7D** n'a pas été observé. L'emploi de l'IBX dans le DMSO a donné les

¹²⁶(a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660. (b) Ciszek, J. W.; Tour, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2801.

mêmes résultats qu'avec MnO_2 . Finalement, notre choix s'est porté sur l'utilisation du perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) avec du *N*-oxyde de *N*-morpholine (NMO) dans le dichlorométhane à 20°C.¹²⁷ Le rendement de cette oxydation est de 75% (Schéma 53).

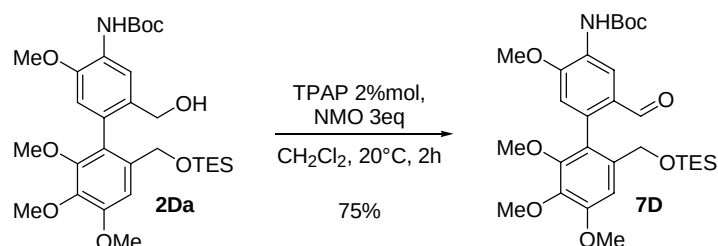


Schéma 53 : oxydation

II.1.2.3. Variation des substituants

II.1.2.3.a. Additions de magnésiens

L'addition nucléophile sur l'aldéhyde en position benzylique a été réalisée avec différents organomagnésiens dans le THF à -78°C (Schéma 54) pendant 1 à 5 heures suivant les substituants.

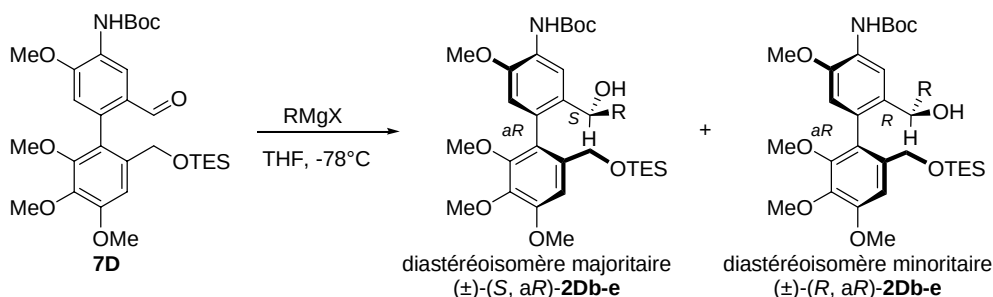


Schéma 54 : addition de réactifs de Grignard en série disubstituée

Des rendements variables de 66 à 86% ont été observés (Tableau 8). La nature du groupement R ne semble pas influencer le rendement. La diastéréosélectivité est similaire quelle que soit la nature du substituant R, ce qui implique que le mécanisme de la réaction dépend peu de l'encombrement stérique engendré par le groupement introduit. Une proposition de mécanisme sera décrite dans le chapitre II.1.2.3.c.

¹²⁷ (a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666. (b) Schomaker, J. M.; Travis, B. R.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3089-3092.

entrée	substituant R		rendement (%)		rd
			(<i>S,aR</i>)	(<i>S,aR</i>) + (<i>R,aR</i>)	
1	Me	(±)- 2Db	54	66	87/13
2	CH=CH ₂	(±)- 2Dc	43	86	86/14
3	CH ₂ -CH=CH ₂	(±)- 2Dd	51	66	87/13
4	Ph	(±)- 2De	57	61	87/13

rd : rapport des diastéréoisomères, mesuré sur le mélange brut réactionnel par RMN ¹H

Tableau 8 : addition de réactifs de Grignard

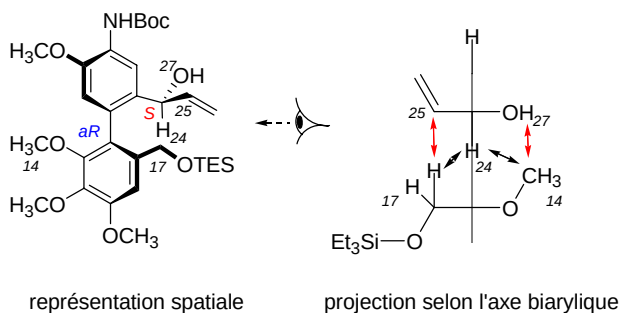
Plusieurs tentatives ont été réalisées afin d'introduire également un groupement éthyne comme dans la série des analogues non substitués (chapitre I.2.2.3) mais une conversion totale de l'aldéhyde **7D** n'a jamais été atteinte. En effet, avec le magnésien commercial correspondant, dans les conditions usuelles, aucune conversion n'est observée. L'alcool souhaité ne se forme pas non plus lors de la synthèse *in situ* du triméthylsilyléthynyl magnésien à partir de triméthylsilylacétylène et de chlorure d'isopropylmagnésium dans le THF à 0°C. Une méthode permettant de former le lithien correspondant *in situ* a également été testée à partir de triméthylsilylacétylène et de butyllithium dans le THF à 20°C. Dans ces conditions, une conversion de 50% a été observée.

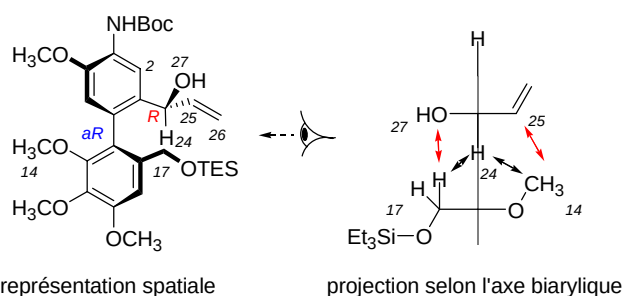
II.1.2.3.b. Détermination de la configuration relative des diastéréoisomères

On peut remarquer des similitudes entre tous les diastéréoisomères majoritaires de la série (±)-**2Db-e**. Ils sont plus polaires que les diastéréoisomères minoritaires et présentent en RMN deux doublets bien séparés correspondant aux protons diastéréotopiques du CH₂ benzylique ($\Delta\delta = 0,27$ ppm), tandis que pour les composés minoritaires le CH₂ apparaît sous la forme de deux doublets plus resserrés voire d'un singlet large.

Leurs configurations relatives ont été déterminées grâce aux tâches de corrélation visibles en NOESY à partir des composés présentant un groupement vinyle (±)-**2Dc**. (Figure 40).

diastéréoisomère majoritaire



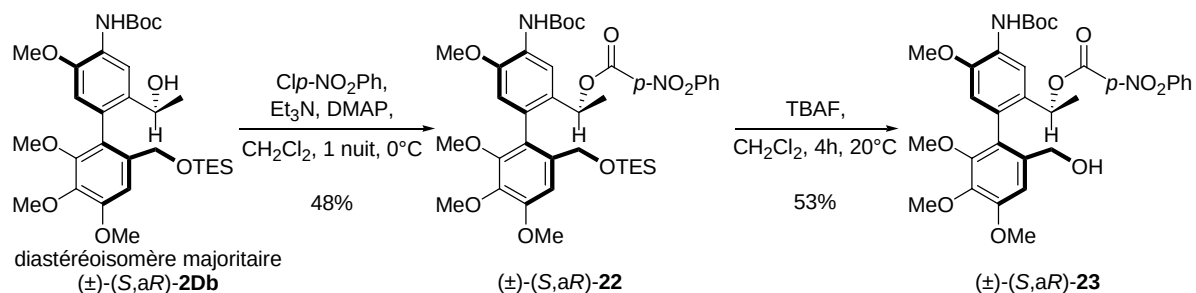
diastéréoisomère minoritaireFigure 40 : configurations relatives des deux diastéréoisomères (±)- **2Dc**

Pour le diastéréoisomère majoritaire (spectre NOESY en annexe) : on voit, d'après la projection selon l'axe biarylique, que l'hydrogène de l'alcool H_{27} corrèle avec les hydrogènes H_{14} du groupement méthoxy et que le H_{25} vinylique corrèle avec les hydrogènes H_{17} du CH_2 benzylique. L'hydrogène H_{24} corrèle à la fois avec les protons du méthyle H_{14} et avec les protons H_{17} ce qui signifie que la liaison $C-H_{24}$ serait en position éclipsée vers le bas par rapport à l'axe biarylique. Après application des règles de stéréochimie (voir annexe, p211), la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire est (±)-(S,aR).

Pour le diastéréoisomère minoritaire (spectre NOESY en annexe) : on observe à l'inverse deux tâches de corrélation entre l'hydrogène de l'alcool H_{27} et les hydrogènes H_{17} du CH_2 benzylique et que l'hydrogène H_{25} corrèle avec les hydrogènes H_{14} du groupement méthoxy. On retrouve de nouveau des tâches de corrélations entre l'hydrogène H_{24} et les protons H_{14} et H_{17} ce qui indique une même conformation entre la liaison $C-H_{24}$ et l'axe biarylique. On en déduit que la configuration relative du diastéréoisomère minoritaire est (±)-(R,aR).

La configuration relative des diastéréoisomère majoritaires formés a également été vérifiée par diffraction des rayons X sur l'ester de *para*-nitrophényle **23** correspondant au diastéréoisomère majoritaire (±)-**2Db** (Figure 41). Le composé **23** est synthétisé en deux étapes à partir de l'alcool benzylique (±)-**2Db** (Schéma 55

Schéma 55). Tout d'abord une étape d'estérification avec du chlorure de *para*-nitrophényle en présence de triéthylamine et de DMAP dans le dichlorométhane à 0°C puis une étape de déprotection de l'éther silylé **22** avec du fluorure de tétrabutylammonium dans le CH_2Cl_2 à 20°C. Le composé **23** est obtenu avec un rendement global de 25% sur ces deux étapes.

Schéma 55 : synthèse de l'ester de *para*-nitrophényle **23**

Sur la structure RX du composé **23** représentée ci-dessous,* (la majorité des atomes d'hydrogène ont été enlevés pour plus de clarté), les deux cycles aromatiques adoptent une conformation quasi perpendiculaire puisque l'angle de torsion mesuré est de 76° . L'hydrogène situé en position benzylique au pied de l'ester est en position éclipsée $A^{1,3}$, c'est-à-dire que la liaison C-H est parallèle à l'axe biarylique afin de minimiser les tensions allyliques 1,3. La configuration relative du carbone asymétrique et de l'axe biarylique est (*S,aR*) ce qui est en adéquation avec les résultats obtenus d'après les spectres NOESY réalisés sur l'alcool benzylique précurseur **2Db** (Figure 41).

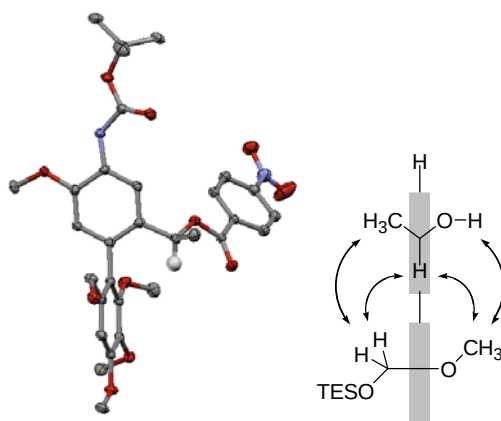


Figure 41 : structure cristallographique de ($\pm$)-**23** et corrélations observées en RMN NOESY sur le composé (*R,aR*)-**2Db**

* Analyse structurale réalisée par le Dr E. Jeanneau, CDHL, Lyon.

II.1.2.3.c. Proposition de mécanismes expliquant la diastéréosélectivité

Plusieurs additions sur des aldéhydes présents en ortho de groupements biphényles ont déjà été rapportées dans la littérature mais d'après nos connaissances la stéréosélectivité observée lors de ces additions n'a jamais été rationnalisée.^{98,128}

La liaison C(Ar)-CHO de l'aldéhyde **7D** peut se présenter sous deux conformations possibles, *s-trans* et *s-cis* (Schéma 56 et Schéma 57). La conformation *s-trans* est à priori la plus stable des deux puisqu'elle minimise les tensions allyliques 1,3 (Schéma 56). L'attaque du magnésien a lieu sur la face la moins encombrée stériquement soit dans ce cas, la face *si* (du côté du méthoxy en *ortho*). Suivant ce modèle, le diastéréoisomère majoritaire **2Db** serait alors de configuration relative (*R,aR*) or ce composé correspond expérimentalement au diastéréoisomère minoritaire obtenu.

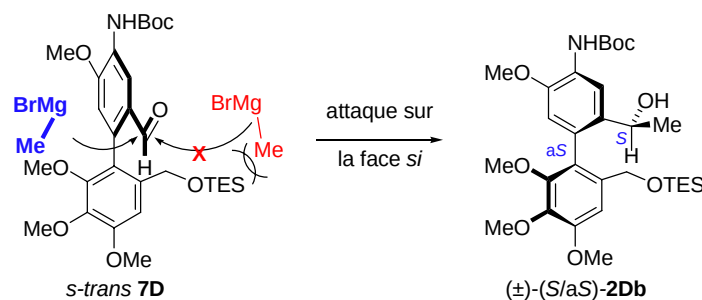


Schéma 56 : modèle non chélaté

Nous avons alors pensé à un modèle chélaté dans lequel un équivalent de magnésien se chélate aux oxygènes des groupements méthoxy ainsi qu'à celui de l'aldéhyde (Schéma 57).¹²⁹ L'aldéhyde **7D** adopte alors plutôt une conformation *s-cis*. Un deuxième équivalent de magnésien attaque sur la face la moins encombrée stériquement, soit dans ce cas la face *ré*. Le diastéréoisomère **2Db** majoritairement formé est alors de configuration relative ($\pm$)-(*S,aR*), ce qui correspond à la configuration déduite lors des analyses RMN et de diffractions des rayons X. De plus, expérimentalement, il a été vérifié que plusieurs équivalents sont nécessaires pour avoir une conversion complète de l'aldéhyde **7D** ce qui est en faveur de cette explication.

¹²⁸ (a) Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452. (b) Abe, H.; Takeda, S.; Fujita, T.; Nishioka, K.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2327-2329. (c) Takeda, S.; Abe, H.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 396-408. (d) Singidi, R. R.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3351-3354.

¹²⁹ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459-4473. (b) Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6137-6151.

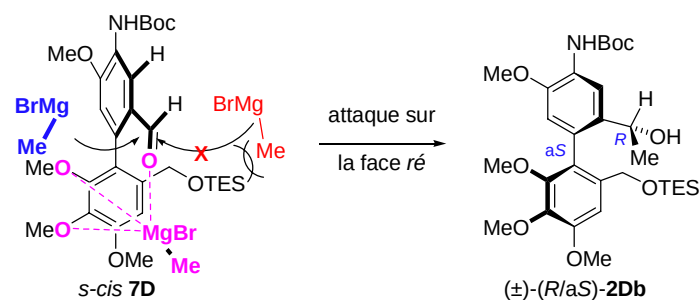


Schéma 57 : modèle chélaté

II.1.2.4. Cyclisation et formation des sels d'ammonium

II.1.2.4.a. Cyclodéshydratation

Cette étape consiste à la fois à déprotéger les fonctions amine et alcool et à former le cycle médian à sept chaîons. Les alcools benzyliques (±)-**2Da-e** sont dissous dans l'acétonitrile puis mis en présence d'acide fluorhydrique. La réaction est agitée à 20°C pendant 48 heures, les dibenzoxépines correspondantes (±)-**1Da-e** sont alors obtenues (Schéma 58).

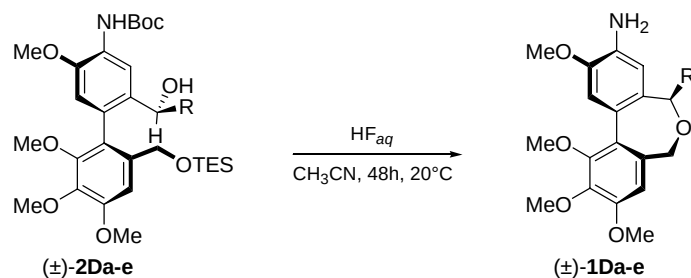


Schéma 58 : cyclodéshydratation

Les rendements s'échelonnent de 66 à 88% suivant le type de substituant présent en position benzylique (Tableau 9).

entrée	substituant R		rendement (%)	rc (CDCl ₃)
1	H	1Da	79	100/0
2	Me	(±)- 1Db	66	98/2
3	CH=CH ₂	(±)- 1Dc	70	87/13
4	CH ₂ -CH=CH ₂	(±)- 1Dd	88	90/10
5	Ph	(±)- 1De	67	87/13

rc : rapport des conformères

Tableau 9 : cyclodéshydratation

Afin de vérifier le mécanisme proposé précédemment (Chapitre II :I.4.2.2.a, p77), c'est-à-dire le passage par la formation d'un carbocation secondaire intermédiaire, cette réaction a été faite à partir de chaque diastéréoisomère pur $(\pm)$ -(*S,aR*)-**2Db** et $(\pm)$ -(*R,aR*)-**2Db** (Schéma 59). Les analyses RMN confirment que dans les deux cas le même produit $(\pm)$ -**1Db** est formé. Les composés $(\pm)$ -**1Db-e** obtenus sont présents sous forme de mélange de deux conformères $(\pm)$ -(*R,aR*) et $(\pm)$ -(*R,aS*), en effet, des tâches d'échanges indiquant un équilibre sont bien visibles sur le spectre NOESY(cf annexe 2 : spectre $(\pm)$ -**1Dc**).

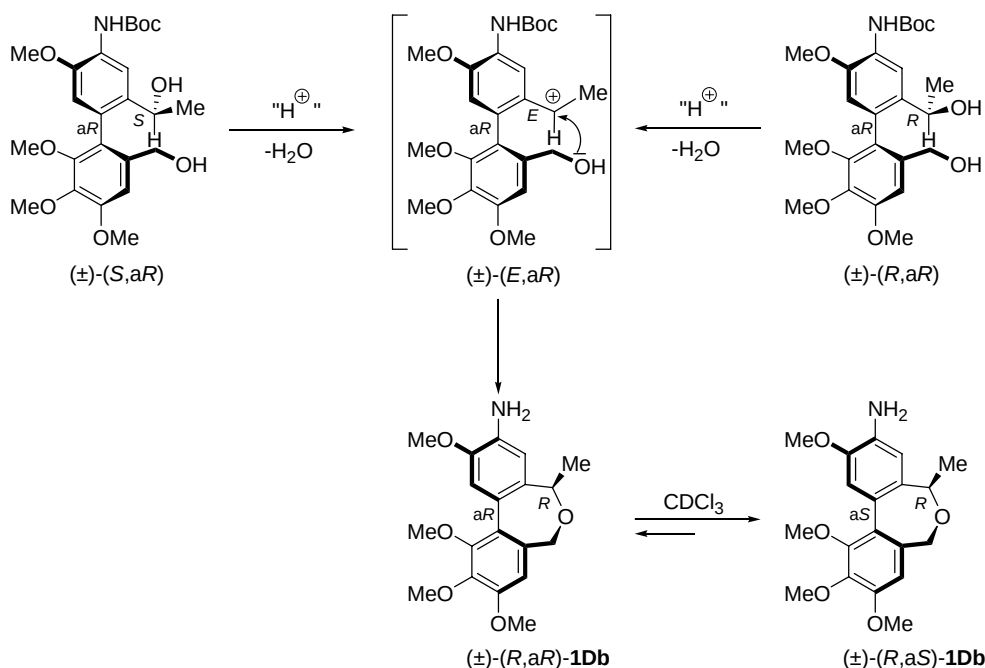


Schéma 59 : mécanisme de la cyclodéshydratation

Ces deux conformères sont visibles en RMN ^1H dans le chloroforme à température ambiante car la vitesse de rotation autour de l'axe biarylique est suffisamment faible. Dans le chloroforme, le conformère majoritaire possède la configuration $(\pm)$ -(*R,aR*) comme l'indique la corrélation Overhauser observée sur le spectre du conformère majoritaire $(\pm)$ -**1Db** (Schéma 60).

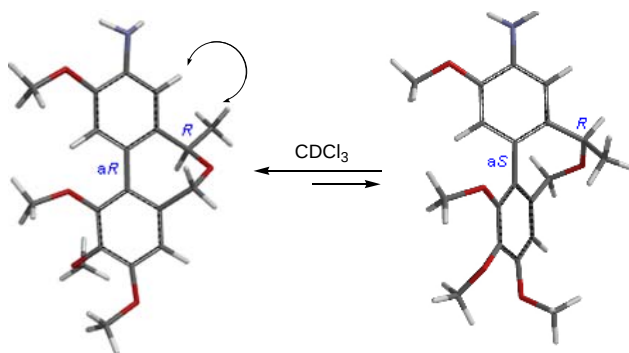


Schéma 60 : structures tridimensionnelles des conformères $(\pm)$ -**1Db** obtenues par mécanique moléculaire (Spartan, champ de force MMFF)

II.1.2.4.b. Hydrogénation

Afin d'obtenir deux analogues supplémentaires, une hydrogénation des composés $(\pm)$ -(*R,aR*)-**1Dc** et $(\pm)$ -(*R,aR*)-**1Dd** portant une fonction alcène a été réalisée (Schéma 61). Dans un premier temps, cette étape a été effectuée à température ambiante avec 10% en masse de palladium sur charbon (Pd/C) mais elle n'a donné aucun résultat. Nous avons ensuite décidé d'effectuer la réaction en chauffant à 50°C avec 50% en masse de Pd/C.

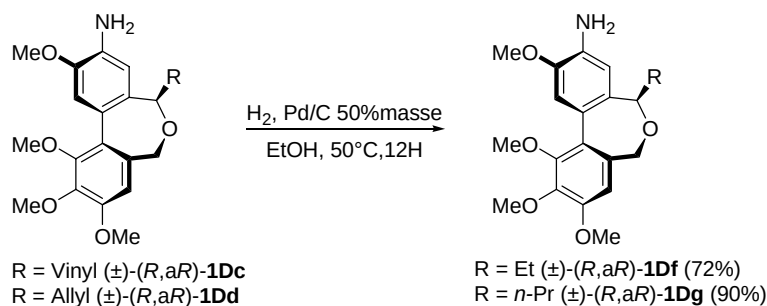


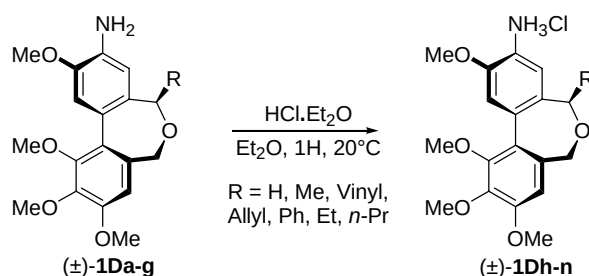
Schéma 61 : hydrogénation

De bons rendements sont observés, soit respectivement 72 et 90% pour les dibenzoxépines $(\pm)$ -(*R,aR*)-**1Df** et $(\pm)$ -(*R,aR*)-**1Dg**. Le conformère majoritairement observé dans le chloroforme est de nouveau de configuration $(\pm)$ -(*R,aR*) (Tableau 10).

entrée	substituant R		rendement (%)	rc (CDCl ₃)
1	CH ₂ -CH ₃	$(\pm)$ - 1Df	72	88/12
2	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	$(\pm)$ - 1Dg	90	85/15

rc : rapport des conformères

Tableau 10 : hydrogénation

II.1.2.4.c. Formation des sels d'ammoniumSchéma 62 : formation des sels d'ammonium $(\pm)$ -**1Dh-n**

Afin d'essayer d'augmenter la solubilité de nos composés en vue de tests biologiques sur cellules, nous avons préparé les sels d'ammonium ($\pm$)-**1Dh-n** correspondant aux dibenzoxépines ($\pm$)-**1Da-g**. Les chlorhydrates d'ammonium ($\pm$)-**1Dh-n** sont ainsi formés par addition de chlorure d'hydrogène sur les composés aminés cycliques ($\pm$)-**1Da-g** dans l'éther. Cette réaction est effectuée en 1 heure à 20°C (Schéma 62). Des rendements allant d'assez bons à très bons ont été obtenus suivant la nature du groupement R. On remarque que les rapports entre les différents conformères ($\pm$)-(*R,aR*) et ($\pm$)-(*R,aS*) varient très peu de ceux obtenus précédemment pour les amines libres ($\pm$)-**1Da-g** en dépit du changement de solvant, le méthanol ayant été utilisé dans ce cas pour solubiliser les sels d'ammonium (Tableau 11).

entrée	substituant R		rendements (%)	rc (MeOH d ⁴)
1	H	1Dh	87	100/0
2	Me	($\pm$)- 1Di	64	100/0
3	CH=CH ₂	($\pm$)- 1Dj	72	85/15
4	CH ₂ -CH=CH ₂	($\pm$)- 1Dk	93	90/10
5	Ph	($\pm$)- 1Dl	82	89/11
6	CH ₂ -CH ₃	($\pm$)- 1Dm	94	88/12
7	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	($\pm$)- 1Dn	62	89/11

rc : rapport des conformères

Tableau 11 : formation des sels d'ammonium ($\pm$)-**1Dh-n**

L'ensemble des dibenzoxépines ($\pm$)-**1Dh-n** a été testé sur l'inhibition de la polymérisation de la tubuline en microtubules. Ces résultats sont présentés dans le chapitre II.1.4.1.

II.1.2.5. Comparaison des différentes voies de synthèse avec R = Méthyl

Nous avons cherché à comparer de façon concrète la différence entre la voie de synthèse mise au point précédemment (Chapitre I :I.2, p86) et celle nouvellement établie au cours de cette thèse. Pour cela, nous sommes partis d'un intermédiaire commun à ces deux méthodes de synthèse, soit l'alcool benzylique **6a** (Schéma 63).

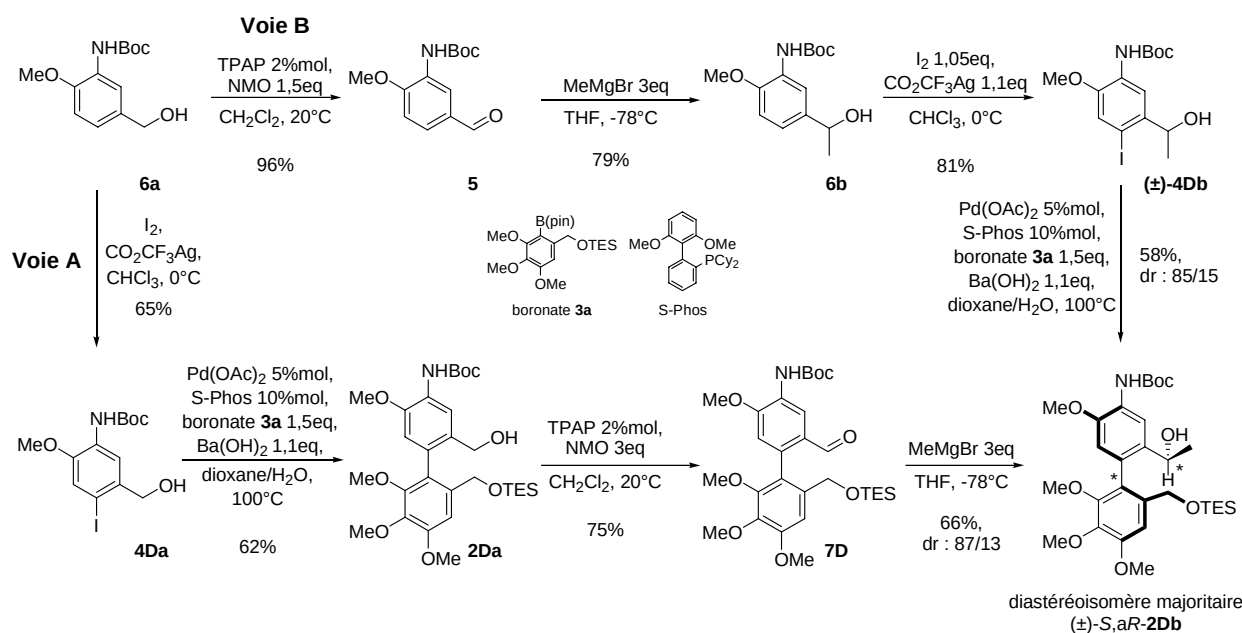


Schéma 63 : comparaison des deux méthodes de synthèse

La voie B se base sur les travaux antérieurs réalisés au laboratoire. L'oxydation de l'alcool **6a** en présence de TPAP/NMO dans le dichlorométhane est tout d'abord effectuée. L'aldéhyde attendu **5** est obtenu avec un très bon rendement de 96%. L'addition du bromure de méthylmagnésium sur le composé **5** est ensuite réalisée à -78°C dans le THF. L'alcool benzylique secondaire **6b** est ainsi obtenu avec 79% de rendement. Enfin, l'étape d'iodation est effectuée avec du diiode et du trifluoroacétate d'argent. Elle est hautement régiosélective et permet ainsi de former l'iodure d'aryle (±)-**4Db** avec un bon rendement de 81%. Le couplage de Suzuki-Miyaura est finalement effectué, il présente un rendement de 58% pour le mélange des deux diastéréoisomères (±)-**2Db** et est réalisé dans les conditions usuelles avec une concentration en iodure d'aryle (±)-**4Db** de 0,4 M.

Un mélange de diastéréoisomères dans une proportion de 85/15 en faveur du diastéréoisomère de configuration relative (*S,aR*) est obtenu. Par comparaison des spectres RMN ^1H , le diastéréoisomère majoritaire (±)-**2Db** est de même configuration (±)-(*S,aR*) que celui formé majoritairement par la voie A. Les rapports entre les diastéréoisomères (±)-**2Db** sont très similaires quelle que soit la voie de synthèse choisie. Ce résultat semble totalement fortuit puisqu'il a été vérifié qu'en chauffant à 100°C le diastéréoisomère majoritaire pur dans le DMSO deutérié pendant 1 heure, soit à la température à laquelle est effectué le couplage de Suzuki-Miyaura, aucune atropoisomérisation n'est observée en RMN ^1H . Cette voie présente un rendement global de 35%.

La voie A où le couplage de Suzuki-Miyaura est effectué avant l'introduction du groupement méthyle en position benzylique (chapitre II.1.2) présente un rendement global de 20%.

La voie A choisie présente un rendement plus faible mais elle est quand même mieux adaptée à l'introduction de différents substituants en position benzylique car celle-ci intervient plus tard dans la synthèse par rapport à la voie B.

II.1.3. Résumé

La voie de synthèse nouvellement établie nous a permis d'accéder à une nouvelle série d'analogues azotés ($\pm$)-**1Dh-n** disubstitués sur le cycle A (Schéma 64).¹³⁰

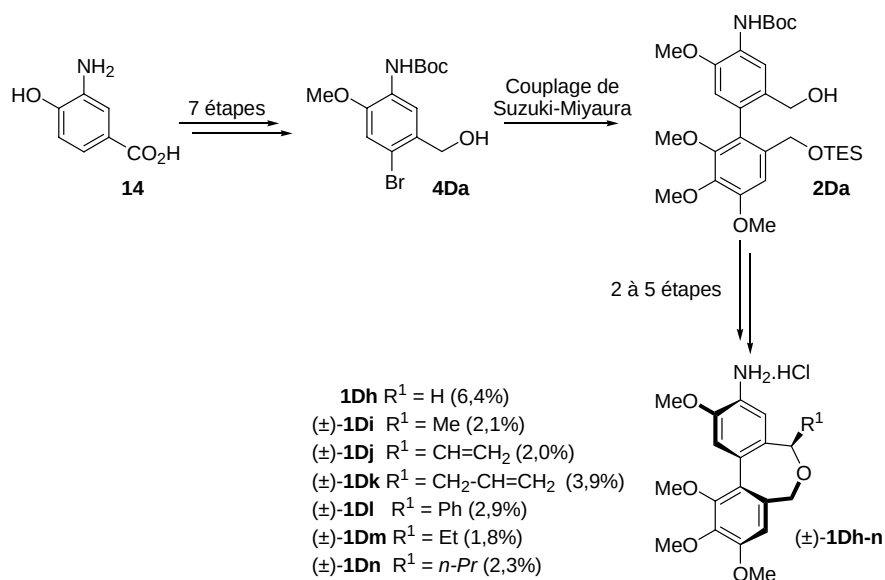


Schéma 64 : synthèse des dibenzoxépines ($\pm$)-**1Dh-n**

Les molécules ($\pm$)-**1Dh-n** ont été synthétisées en 10 à 13 étapes suivant le type de substituant R^1 introduit sur le cycle médian avec des rendements globaux allant de 2,0% (composé ($\pm$)-**1Dj**) à 6,4% (composé ($\pm$)-**1Dh**).

¹³⁰ Colombel, V.; Baudoin, O. *J. Org. Chem.*, **2009** 74, 4329-4335.

II.1.4. Activité biologiqueII.1.4.1. Résultats

Les activités sur la polymérisation de la tubuline en microtubules des nouveaux analogues azotés de type allocolchicinoïdes ($\pm$)-**1Dh-n** ont été évaluées.*

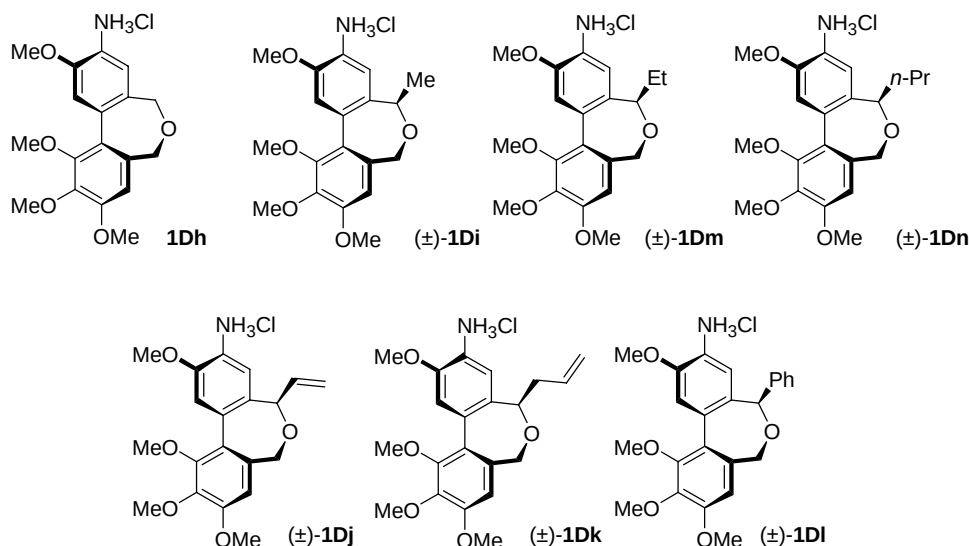


Figure 42 : analogues azotés disubstitués synthétisés

Ces résultats sont résumés dans le Tableau 12 ci-dessous. Malheureusement, ces dibenzoxépines se sont révélées être, pour la majorité, inactives, c'est-à-dire que la concentration nécessaire pour observer 50% d'inhibition de la vitesse de polymérisation de la tubuline est supérieure à 10^{-4} M.

Les analogues ($\pm$)-**1D** qui possèdent les valeurs d' IC_{50} les plus basses, sont ceux portant un groupement phényle ($\pm$)-**1Dl** et propyle ($\pm$)-**1Dn**. Ils sont respectivement 5 fois et 30 fois moins actifs que la colchicine **A** (entrées 7 et 9, Tableau 12). Il est possible que l'allongement du groupement alkyle sur la chaîne latérale augmente l'activité de nos molécules. La présence d'un substituant de type phényle pourrait permettre de créer des interactions π ou hydrophobes avec le site de fixation de la tubuline.

* en collaboration avec S. Thoret, Dr J. Dubois, ICSN, Gif-sur-Yvette.

entrée	Composé	IC ₅₀ ^[a]
1	colchicine A	C ^[b]
2	NAC B	0,8C ^[b]
3	NH ₃ Cl – H (±)- 1Dh	41% d'inhibition à 10mg/mL
4	NH ₃ Cl – CH ₃ (±)- 1Di	42% d'inhibition à 10mg/mL
5	NH ₃ Cl – CH=CH ₂ (±)- 1Dj	36% d'inhibition à 10mg/mL
6	NH ₃ Cl – CH ₂ -CH=CH ₂ (±)- 1Dk	22% d'inhibition à 10mg/mL
7	NH ₃ Cl – Ph (±)- 1Dl	5,2C ^[b]
8	NH ₃ Cl – CH ₂ -CH ₃ (±)- 1Dm	46% d'inhibition à 10mg/mL
9	NH ₃ Cl – CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ (±)- 1Dn	34C ^[b]
10	NH ₂ – Ph (±)- 1De	37% d'inhibition à 10mg/mL
11	NH ₂ – CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ (±)- 1Dg	25C ^[b]

[a] IC₅₀ = concentration minimum nécessaire pour inhiber de 50% la vitesse de polymérisation de la tubuline

[b] C = IC₅₀ (colchicine) = 2,3.10⁻⁶M

Tableau 12 : IC₅₀ des dibenzoxépines disubstituées (±)-**1D**

Ces résultats sont décevants puisque les combrétastatines analogues **24** présentent une activité sur tubuline du niveau de la combrétastatine A-4 (Figure 43). De plus, leurs chlorhydrates d'ammonium se sont montrés particulièrement actifs sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses.¹²¹

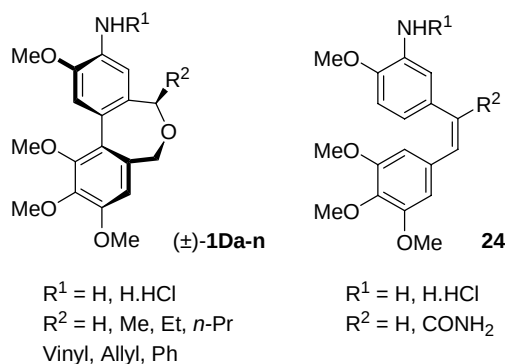


Figure 43

Nous avons également choisi de tester les amines (±)-**1De** et (±)-**1Dg** correspondant aux sels d'ammonium les plus actifs dans cette série (entrées 10 et 11, Tableau 12). L'activité obtenue pour (±)-**1Dg** est du même ordre de grandeur que celle obtenue pour le chlorhydrate d'ammonium (±)-**1Dn**. Par contre, pour l'analogue présentant un groupement phényle, on remarque une nette différence d'activité pour le sel d'ammonium (±)-**1Dl** par rapport à l'amine (±)-**1De** mais ce résultat semble difficile à rationaliser.

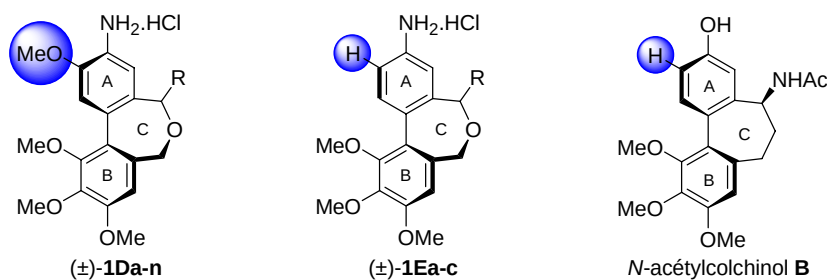
II.1.4.2. Proposition de nouveaux analogues

Figure 44

Les résultats obtenus précédemment nous ont conduits à rechercher de nouveaux analogues qui pourraient être plus actifs vis-à-vis de la polymérisation de la tubuline. Il est possible que le fait de disubstituer le cycle A par des groupements amino et méthoxy positionnés en *ortho* l'un de l'autre empêche ces dibenzoxépines d'interagir correctement avec le site fixation de la tubuline. En effet, le *N*-acétylcolchicinol **B** possède un cycle A uniquement substitué en *para* de l'axe biarylique par un groupement hydroxy.

Nous avons ainsi pensé synthétiser des nouveaux analogues azotés (±)-**1Ea-c**, mais cette fois-ci monosubstitués (Figure 44). Ces analogues pourront également être transformés en chlorhydrates d'ammonium afin de conserver une bonne hydrosolubilité.

II.2. Synthèse d'analogues azotés monosubstitués ($R^2 = \text{NH}_2$, $R^3 = \text{H}$, Figure 39)

II.2.1.1. Rétrosynthèse

D'après la faible activité sur tubuline des précédents composés azotés ($\pm$)-**1D**, il nous a semblé préférable de synthétiser uniquement la dibenzoxépine **1Ea** qui ne présente pas de substituant R et la dibenzoxépine ($\pm$)-**1Eb** avec un groupement vinyle. C'est un substituant qui pourra servir d'intermédiaire dans la synthèse de nouveaux analogues. En effet, plusieurs réactions peuvent être envisagées à partir de ce composé comme une hydrogénation, une hydroboration ou encore une coupure oxydante.

Afin de synthétiser les dibenzoxépines azotées ($\pm$)-**1Ea-b**, la même voie de synthèse que celle choisie pour les analogues azotés disubstitués précédents ($R^2 = \text{NH}_2$, $R^3 = \text{OMe}$, Figure 39) a été utilisée (Schéma 65).

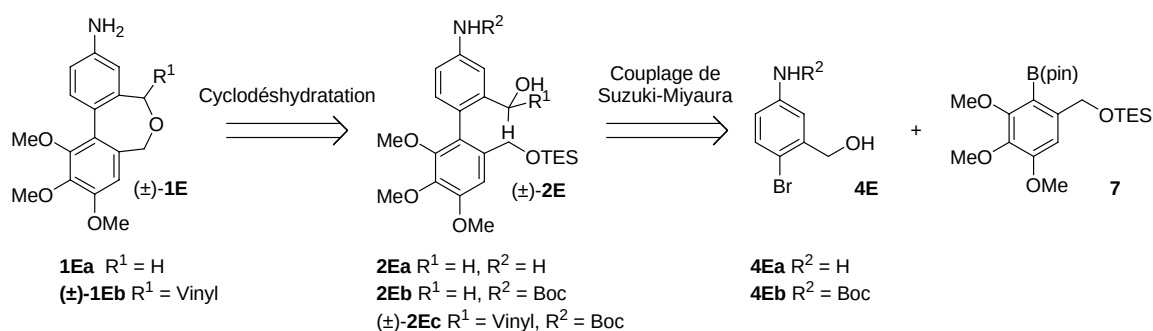


Schéma 65: Rétrosynthèse

Cette synthèse comprend donc les mêmes réactions clés, un couplage de type Suzuki-Miyaura réalisé sur le composé **4E** puis une étape de cyclodéshydratation effectuée en présence d'un acide de Brønsted sur la molécule **2E**.

II.2.1.2. Choix de la voie de synthèseII.2.1.2.a. Voie A

Une synthèse sans groupement protecteur a d'abord été envisagée (Schéma 66).

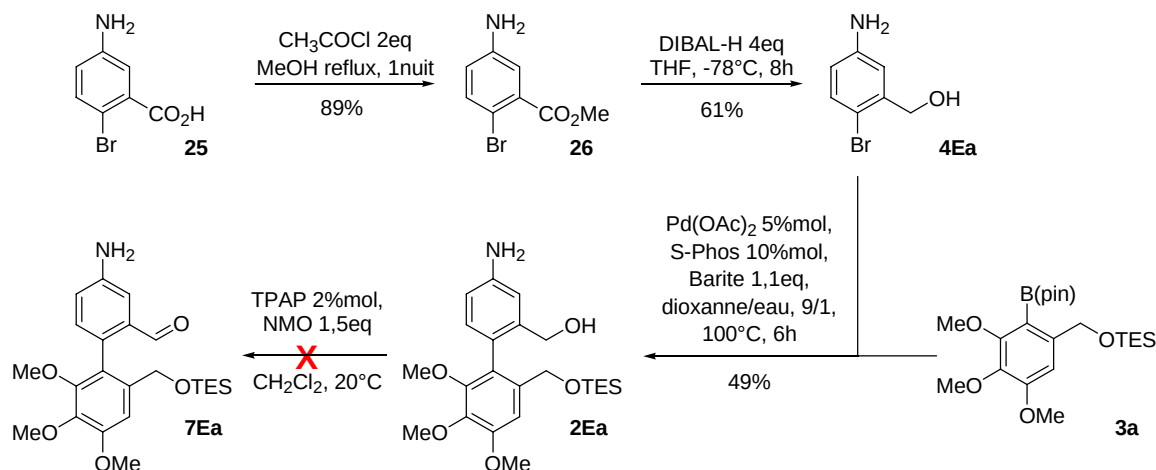


Schéma 66 : voie A

L'alcool benzylique **4Ea** a été synthétisé en deux étapes à partir de l'acide 1-bromo-5-aminobenzoïque **25**. Tout d'abord, une étape d'estérification a été réalisée en présence de chlorure d'acétyle dans le méthanol au reflux. L'ester correspondant **26** est alors obtenu avec un très bon rendement de 89%. Une réduction de la fonction ester est ensuite effectuée en présence de DIBAL-H dans le THF à -78°C, afin d'obtenir l'alcool souhaité **4Ea** avec un rendement de 61%.

L'alcool benzylique **4Ea** est alors engagé dans un couplage de type Suzuki-Miyaura avec le boronate **3a**. Le système catalytique (Pd(OAc)₂, S-Phos) utilisé correspond à celui mis au point précédemment au laboratoire ainsi que les conditions réactionnelles (Ba(OH)₂·8H₂O, dioxanne/eau 9/1, 100°C, [4Ea] = 0,5 M). Le biaryle **2Ea** est ainsi obtenu avec un rendement moyen de 49%. Ce couplage a été effectué sur un bromure d'aryle, contrairement aux couplages précédents, puisque l'iodure d'aryle correspondant à l'acide benzoïque **25** n'est pas disponible commercialement.

Nous avons ensuite choisi d'oxyder le composé **2Ea** suivant les conditions de Ley mais cette réaction n'a pas conduit à la formation de l'aldéhyde **7Ea**. Le biaryle de départ **2Ea** est récupéré après 24 heures de réaction. L'amine libre se chélate probablement au ruthénium ce qui empêche la réaction d'avoir lieu.

II.2.1.2.b. Voie B

Parallèlement à la voie A, nous avons choisi de protéger la fonction amine par un groupement *tert*-butylcarbamate à partir du bromure d'aryle **4Ea**, intermédiaire le plus avancé dans voie de synthèse précédente (Schéma 66).

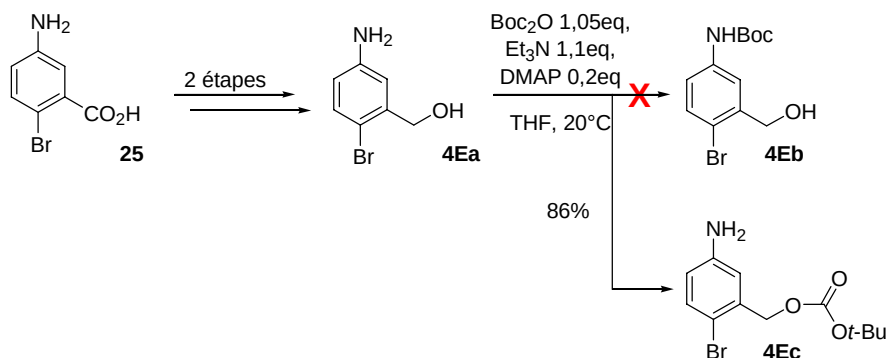


Schéma 67 : voie B

La molécule **4Ea** a été mise en présence de di-*tert*-butylcarbonate, de triéthylamine et de DMAP dans le THF (Schéma 67). La réaction est hautement chimiosélective mais le composé formé ne correspond pas à l'alcool benzylique attendu **4Eb**. En effet, l'alcool a été préférentiellement protégé à la place de l'amine. Le carbonate **4Ec** est obtenu avec un rendement de 86%. Il est étonnamment stable en conditions acides et basiques ($\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à 20°C ou K_2CO_3 , MeOH à 50°C), une autre stratégie a donc été définie afin d'obtenir le produit **4Eb** (voie C).

II.2.1.2.c. Voie C*Synthèse du bromure d'aryle 4Eb*

Nous avons finalement préféré effectuer la protection de la fonction amine à partir de l'ester **26** afin d'éviter la protection de l'alcool benzylique.

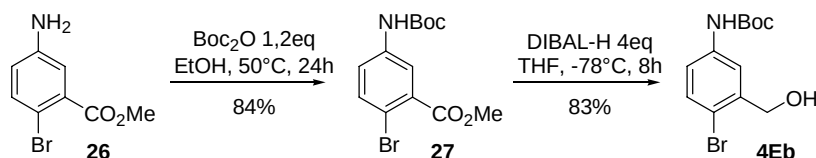


Schéma 68 : synthèse du bromure d'aryle

Les conditions réactionnelles utilisées pour protéger initialement la fonction amine sur le composé **4Ea** (voie B) ont également été testées sur le composé **26** mais un mélange de produits est obtenu. L'amine est finalement protégée sous forme de *tert*-butylcarbamate, toujours en présence de Boc_2O mais cette fois, la réaction a été effectuée dans l'éthanol à

50°C.¹³¹ Le carbamate **27** est alors obtenu avec un rendement de 84%. Ce composé est ensuite réduit avec du DIBAL-H dans le THF à -78°C, par la procédure habituellement utilisée sur les séries antérieures. L'alcool benzylique **4Eb** est finalement obtenu avec un rendement de 83%, soit un rendement global de 62% sur trois étapes.

Couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura est ensuite effectué sur le bromure d'aryle **4Eb** dans les conditions habituelles, avec une concentration en bromure d'aryle **4Eb** de 0,5 M. (Schéma 69)

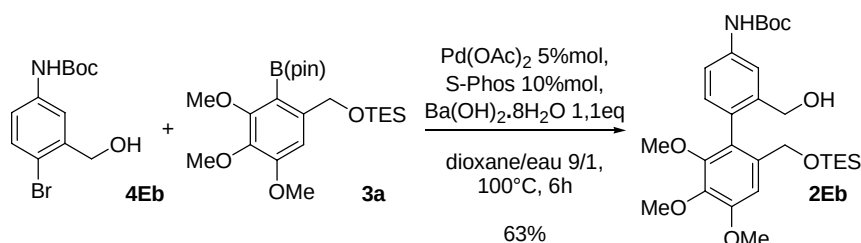


Schéma 69 : couplage de Suzuki-Miyaura

Le biaryle **2Eb** est alors obtenu avec un rendement de 63%. Ainsi, malgré l'utilisation d'un bromure d'aryle à la place d'un iodure d'aryle, le rendement obtenu est du même ordre de grandeur que celui observé précédemment sur la série disubstituée ($R^2 = \text{NH}_2$, $R^3 = \text{OMe}$, chapitre II.1.2.2).

¹³¹ Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6739-6742.

Synthèse d'analogues

Nous avons cherché à synthétiser la dibenzoxépine ($\pm$)-**1Eb** avec un groupement vinylique sur le cycle médian (Schéma 70).

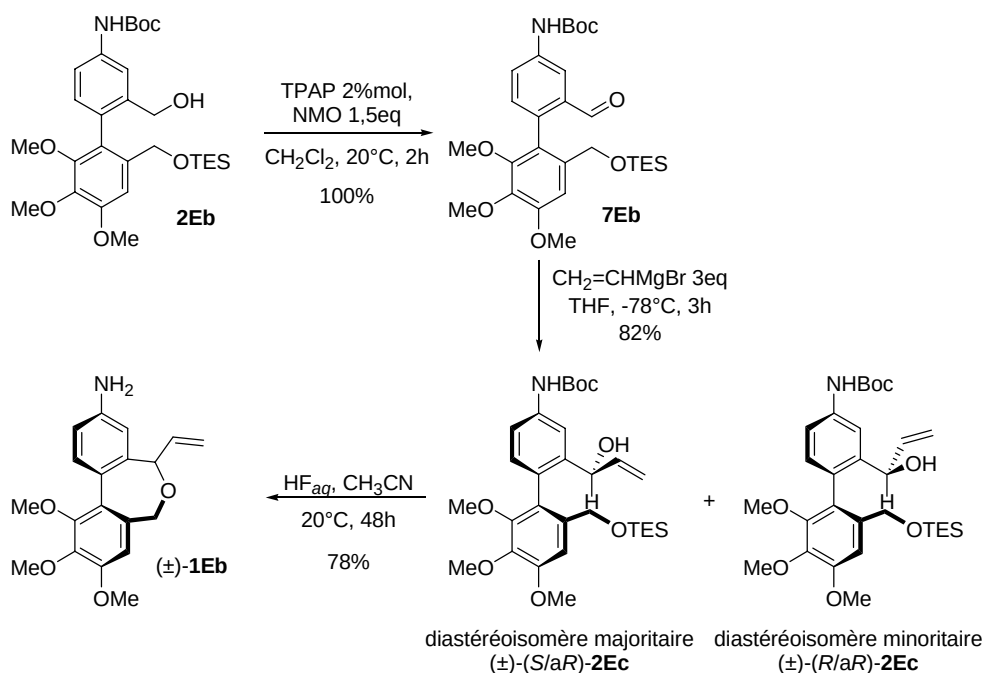


Schéma 70 : synthèse du composé ($\pm$)-**1Eb**

Le biaryle **2Eb** obtenu précédemment est alors oxydé avec TPAP et NMO dans le dichlorométhane à 20°C . L'aldéhyde **7Eb** est obtenu de façon quantitative. Un essai d'oxydation avec du MnO_2 a également été effectué mais un produit secondaire correspondant au dialdéhyde issu de la déprotection de l'alcool benzylique est de nouveau observé, comme lors de la série disubstituée **D**.

L'introduction du groupement vinyle est ensuite réalisée avec le magnésien correspondant dans le THF à -78°C . Après purification, l'alcool benzylique secondaire ($\pm$)-**2Ec** est obtenu avec un rendement de 78%. Ce rendement correspond à la somme des fractions contenant les deux diastéromères ($\pm$)-(S/aR) et ($\pm$)-(R/aR). La configuration relative du diastéromère majoritaire (S/aR) a été attribuée par comparaison des signaux des protons diastérotopiques du CH_2 benzylique sur les spectres RMN ^1H des composés majoritaires ($\pm$)-**2Ec** et ($\pm$)-**2Dc** (chapitre II.1.2.3.b, p96). Le diastéromère majoritaire **2Ec** possède donc la même configuration relative que les diastéromères majoritaires obtenus sur la série azotée précédente ($\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$, chapitre II.1.2.3, p95). Le rapport diastéromérique observé par RMN ^1H du mélange brut réactionnel est de 91/9.

La cyclodéshydratation est finalement réalisée sur le diastéromère majoritaire ($\pm$)-(S/aR)-**2Ec** pour des raisons pratiques. Le composé ($\pm$)-(S/aR)-**2Ec** est dissout dans l'acétonitrile puis l'acide fluorhydrique est additionné. Après déprotection de la fonction amine et de l'alcool

benzylique, le cycle médian est formé afin d'obtenir la dibenzoxépine correspondante ($\pm$)-(*R/aR*)-**1Eb** avec un rendement de 77%.

De la même façon, Le biaryle **2Ea** est directement mis en présence d'acide fluorhydrique dans l'acétonitrile afin de synthétiser la dibenzoxépine **1Ea** non substituée sur le cycle médian (Schéma 71). Un rendement de 64% est obtenu.

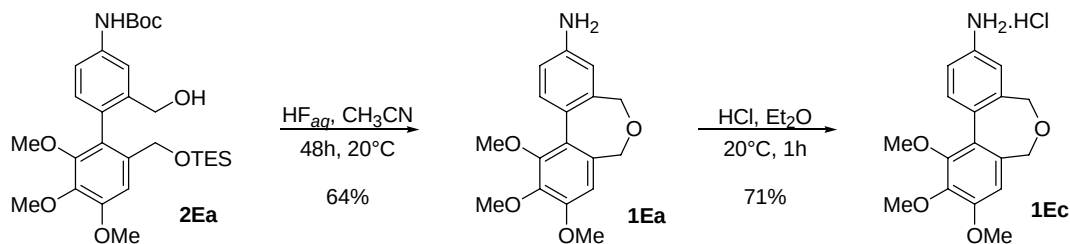


Schéma 71 : synthèse du composé **1Ec**

Le chlorhydrate d'ammonium correspondant **1Ec** est ensuite formé en diluant la dibenzoxépine **1Ea** dans l'éther avec du chlorure d'hydrogène en 1 heure à 20°C. Un rendement de 71% est obtenu pour cette dernière étape.

II.2.1.3. Résumé

Différentes méthodes de synthèse ont été envisagées pour la synthèse de ces nouveaux analogues azotés ($\pm$)-**1Ea-c**. La synthèse de l'halogénure d'aryle **4Eb** s'est révélée plus délicate que prévu. L'ordre dans lequel ont été effectuées les différentes étapes s'est en effet avéré important pour obtenir ce composé.

Les deux analogues de type amine libre **1Ea** et ($\pm$)-**1Eb** sont respectivement obtenus avec 23% et 22% de rendement. Quant au chlorhydrate d'ammonium **1Ec**, il est obtenu avec un rendement global de 17% (Schéma 72).

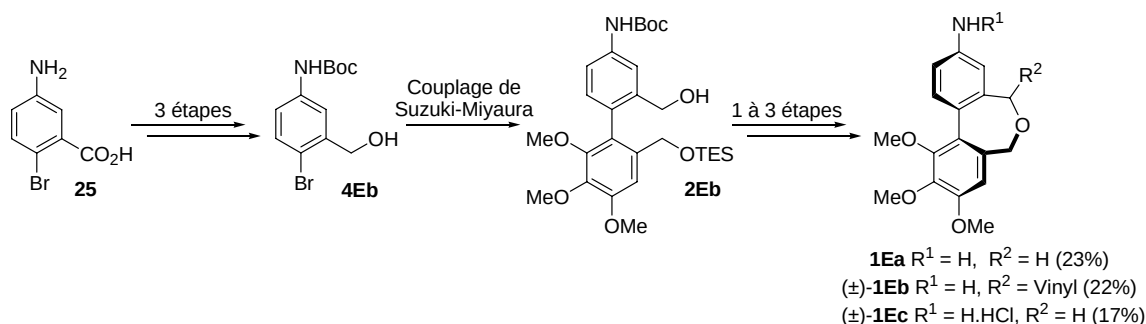


Schéma 72: synthèse des dibenzoxépines ($\pm$)-**1Ea-c**

II.2.1.4. Activité biologiqueII.2.1.4.a. Résultats

Les activités sur tubuline des trois dibenzoxépines azotées ($\pm$)-**1Ea-c** synthétisées précédemment ont été évaluées sur tubuline.* Les valeurs d'IC₅₀ sont résumées Tableau 13. Ces trois composés ont montré une faible inhibition de la vitesse de polymérisation de la tubuline contrairement aux résultats espérés.

entrée	composé		IC ₅₀ ^[a]
1	colchicine	A	C ^[b]
2	<i>N</i> -acétylcolchinol	B	0,6C ^[b]
3	R ¹ = H, R ² = NH ₂	1Ea	15% d'inhibition à 10 mg/mL
4	R ¹ = Vinyl, R ² = NH ₂	($\pm$)- 1Eb	27% d'inhibition à 10 mg/mL
5	R ¹ = H, R ² = NH ₃ Cl	1Ec	31% d'inhibition à 10 mg/mL

[a] IC₅₀ = concentration minimum nécessaire pour inhiber de 50% la vitesse de polymérisation de la tubuline

[b] C = IC₅₀ (colchicine) = 2,0.10⁻⁵M.

Tableau 13 : activités biologiques des composés azotés monosubstitués

II.2.1.4.b. Nouveaux analogues envisagés

Nous avons dans un premier temps réalisé la synthèse de dibenzoxépines azotées disubstituées ($\pm$)-**1Da-n** (Figure 45A). Le manque d'activité de ces composés nous a conduit à penser que les deux groupements présents en *ortho* sur le cycle A possédaient un effet antagoniste. Nous avons alors choisi de synthétiser d'autres dibenzoxépines azotées ($\pm$)-**1Ea-c**, cette fois en éliminant le groupement méthoxy par un atome d'hydrogène (Figure 45B). Ces analogues se sont également révélés peu actifs sur tubuline. Il est donc possible qu'un groupement hydrophobe en *para* de l'axe biarylique soit plus adapté qu'un groupement polaire aminé pour interagir avec le site fixation de la tubuline.

* en collaboration avec S. Thoret, Dr J. Dubois, ICSN, Gif-sur-Yvette.

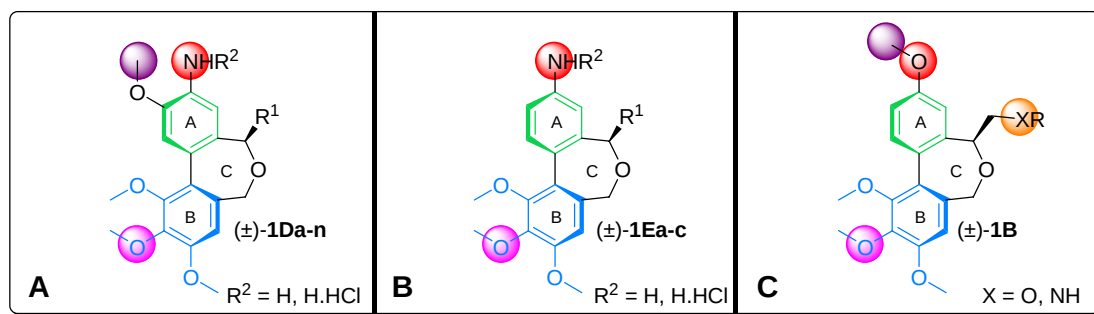


Figure 45

Nous avons donc choisi de synthétiser une nouvelle série de dibenzoxépines $(\pm)$ -**1B** mais avec uniquement un groupement méthoxy en *para* de l'axe biarylique puisque les premiers analogues $(\pm)$ -**1B** synthétisés au laboratoire lors d'une thèse précédente ont montré une bonne activité sur tubuline mais également lors de tests sur cellules (Chapitre II :I.4.2.2.b, p78). Un groupement polaire azoté ou oxygéné sera plutôt introduit sur le cycle médian (Figure 45C). Ces molécules pourront donc éventuellement présenter un nouveau point d'ancrage avec le site de fixation de la tubuline (Figure 37, p83), tout en étant plus hydrosolubles que les composés précédemment développés.

III. Synthèse d'analogues oxygénés ($R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$, Figure 39)

Nous avons décidé par la suite de synthétiser d'autres dibenzoxépines ($\pm$)-**1B** présentant un groupement méthoxy en *para* de l'axe biarylique. Cette fois, le substituant sur le cycle médian correspondra à un groupement oxygéné ou azoté (Figure 46).

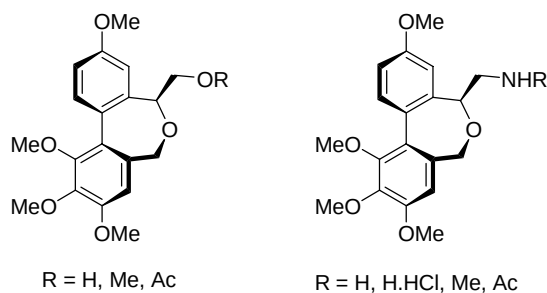


Figure 46 : analogues méthoxylés ($\pm$)-**1B** envisagés

III.1. Rétrosynthèse

La synthèse de ces analogues ($\pm$)-**1B** a été réalisée à partir de la nouvelle méthodologie mise au point en début de chapitre sur les analogues $R^2 = R^3 = \text{H}$ (Figure 39). L'introduction du groupement *R* sur le cycle médian se fait donc après le couplage de Suzuki-Miyaura par l'addition d'un réactif de Grignard (Schéma 73).

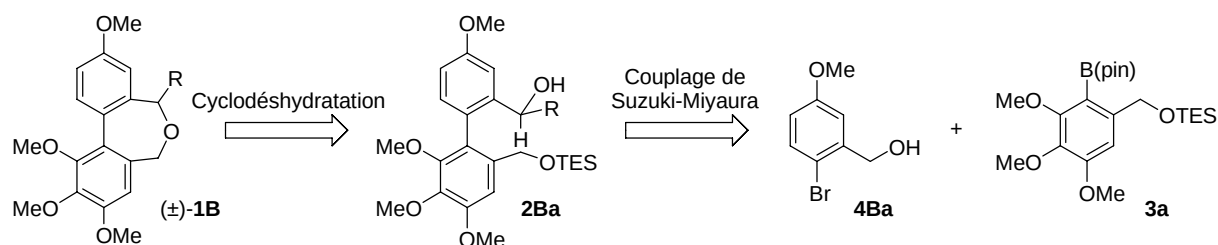


Schéma 73 : rétrosynthèse envisagée pour les nouveaux analogues méthoxylés ($\pm$)-**1B**

Les dibenzoxépines méthoxylées ayant montré des meilleures activités par rapport à leurs analogues portant un groupement phénol (Chapitre II :I.4.2.2.b, p78), cette synthèse a été effectuée directement à partir du bromure d'aryle correspondant méthylé **4Ba** et du boronate **3a**.

III.2. Synthèse

III.2.1. Synthèse du bromure d'aryle **4Ba** et couplage de Suzuki-Miyaura

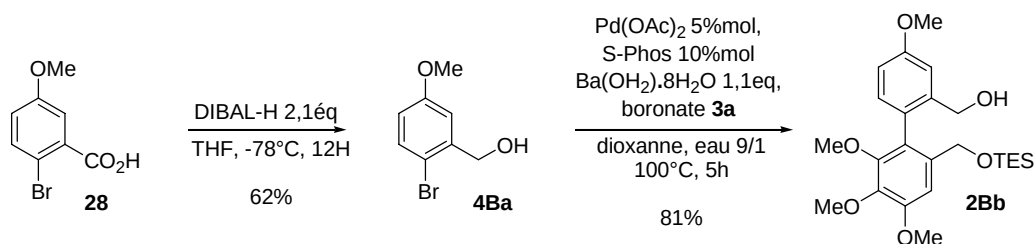


Schéma 74 : synthèse du biaryle **2Ba**

La synthèse du bromure d'aryle **4Ba** nécessaire au couplage de Suzuki-Miyaura est réalisée en une étape à partir de l'acide 2-bromo-5-méthoxybenzoïque **28**. Il s'agit d'une étape de réduction de la fonction acide en présence de DIBAL-H dans le THF à -78°C. L'alcool benzylique correspondant **4Ba** est obtenu avec un rendement de 62%.

Le couplage croisé entre l'halogénure d'aryle **4Ba** et le boronate **3a** est ensuite effectué avec les conditions usuelles au laboratoire avec une concentration de 0,75 M en bromure d'aryle **4Ba**. La conversion est totale après 5 heures à 100°C. Le biaryle **2Bb** est alors obtenu avec un rendement de 81%, il s'agit d'un bon rendement compte tenu du fait que l'halogénure d'aryle **4Ba** soit un bromure d'aryle et non un iodure d'aryle. A titre de comparaison, le couplage réalisé précédemment au laboratoire pour former le biaryle **2Ba** à partir de l'iodure d'aryle **4Bb** et du boronate **3a** a donné des rendements plus faibles quelle que soit la phosphine utilisée (Schéma 75).

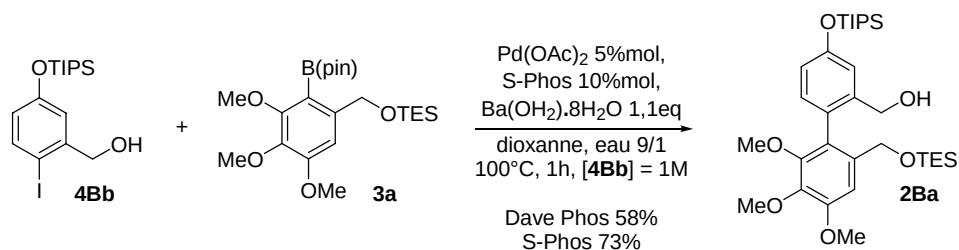


Schéma 75 : couplage de Suzuki-Miyaura avec l'iodure d'aryle **4Bb** protégé par un groupement TIPS

III.2.2. Synthèse du biaryle ponté ($\pm$)-**1Bk**

Trois étapes restent nécessaires à la synthèse des analogues présentant un substituant R différent de H sur le cycle oxépine (Schéma 76).

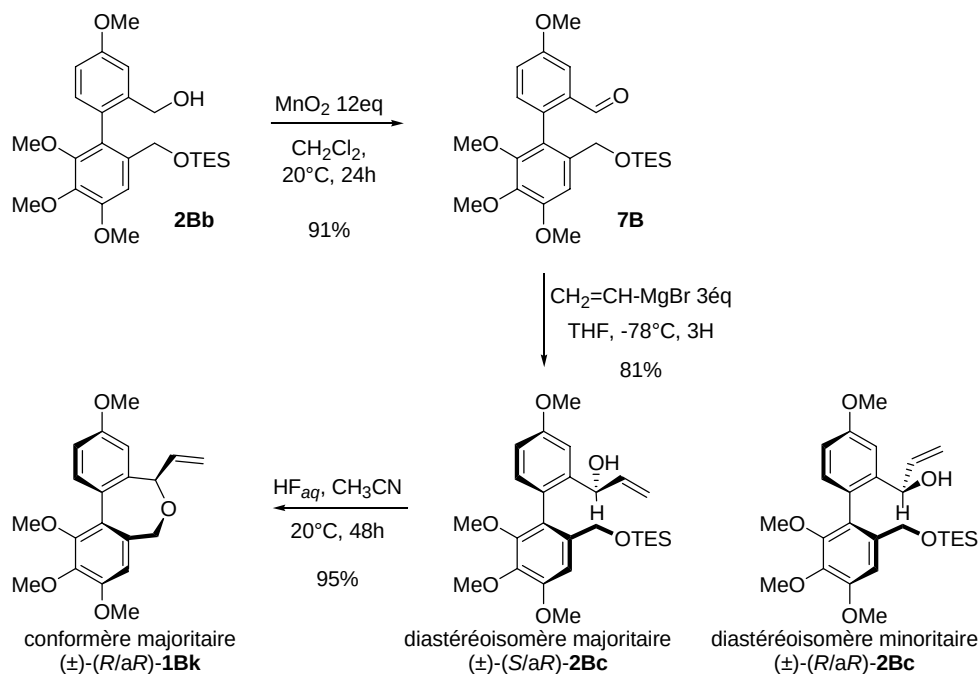
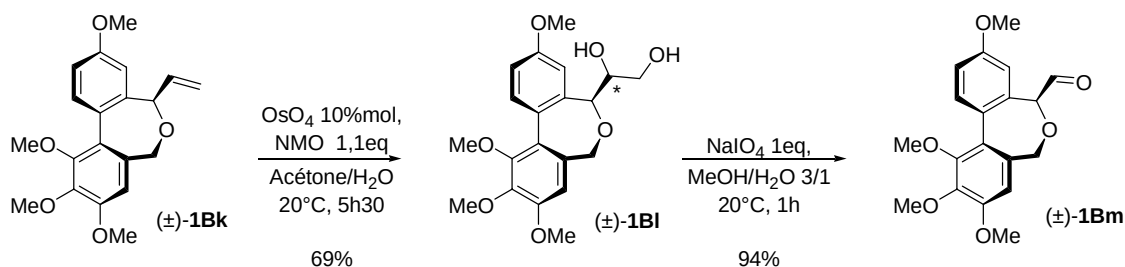


Schéma 76 : formation de la dibenzoxépine intermédiaire ($\pm$)-**1Bk**

Le biaryle **2Bb** est tout d'abord oxydé en présence de dioxyde de manganèse dans le dichlorométhane. Après 24 heures à 20°C, l'aldéhyde correspondant **7D** est obtenu avec un rendement de 91%. Contrairement aux synthèses présentées avec un groupement azoté en para de l'axe biarylique, cette méthode d'oxydation donne de bons rendements. Elle avait déjà été utilisée sur des intermédiaires biaryliques protégés par un groupement TIPS lors d'une thèse précédente.¹¹⁴

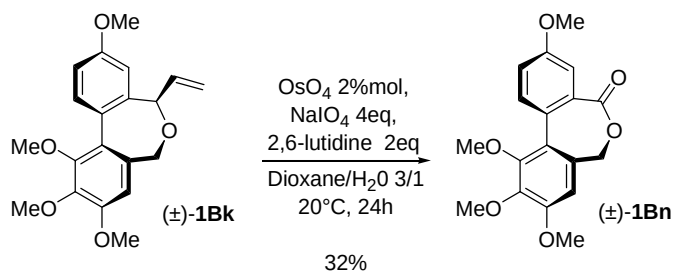
L'addition du bromure de vinylmagnésium est ensuite effectuée à -78°C dans le THF. Deux diastéréoisomères ($\pm$)-**2Bc** sont obtenus, la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire est de nouveau (*S/aR*), la détermination de cette configuration ayant été obtenue par comparaison des spectres RMN ¹H avec le diastéréoisomère majoritaire analogue azoté ($\pm$)-**2Dc**. Après purification, le rendement combiné des deux diastéréoisomères est de 81%. Pour des raisons pratiques, seul le diastéréoisomère majoritaire ($\pm$)-(S/aR)- **2Bc** est engagé dans la réaction de cyclodéshydratation en présence d'acide fluorhydrique dans l'acétonitrile. La dibenzoxépine ($\pm$)-**1Bk** est obtenue avec un très bon rendement de 95%. Le rapport des conformères est de 85/15 en faveur du composé ($\pm$)-(R/aR)-**1Bk**. Ce rapport est calculé à partir du spectre RMN ¹H du mélange brut réactionnel dans le chloroforme.

III.2.3. Synthèse de l'aldéhyde (±)-1DI



A partir de la dibenzoxépine (±)-1Bk, une dihydroxylation est réalisée avec du tétroxyde d'osmium (OsO_4) en présence de *N*-oxyde de *N*-morpholine dans un mélange acétone/eau à 20°C (Schéma 77). Le diol correspondant (±)-1BI est obtenu avec un rendement de 69%. Ce rendement correspond à l'ensemble des diastéréoisomères (±)-1BI formés lors de cette réaction. Cet intermédiaire est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice, puis il est engagé dans l'étape de coupure oxydante avec du périodate de sodium dans un mélange MeOH/ H_2O de 3/1 à 20°C pendant 1 heure. L'aldéhyde (±)-1Bm est ainsi obtenu avec un très bon rendement de 94%.

Ces deux étapes ont également été menées de façon « *one pot* », dans ce cas, la formation de l'aldéhyde (±)-1Bm n'a pas été observée. Le produit majoritaire obtenu correspond à la lactone (±)-1Bn (Schéma 78). L'activité de la molécule (±)-1Bn a été également évaluée vis-à-vis de l'assemblage de la tubuline en microtubules.



III.2.4. Introduction des différents substituants

III.2.4.1. Synthèse d'analogues oxygénés

Trois dibenzoxépines **1Bo-q** possédant un groupement oxygéné sur la chaîne latérale du cycle médian ont été synthétisées à partir de l'aldéhyde précédent ($\pm$)-**1Bm** (Schéma 79).

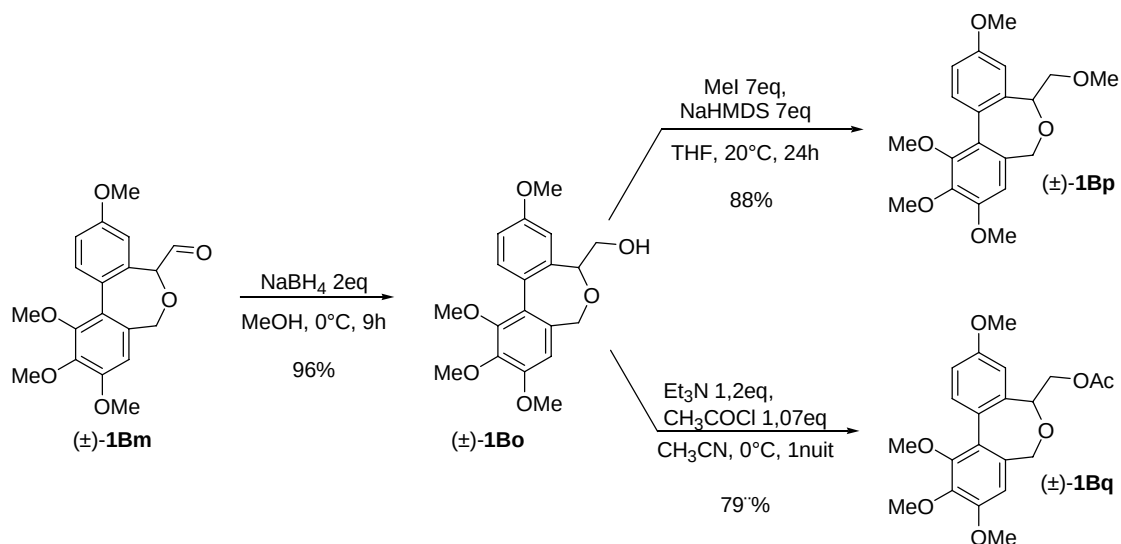


Schéma 79 : synthèse des analogues oxygénés

L'aldéhyde ($\pm$)-**1Bm** est réduit par le NaBH_4 dans le méthanol à 0°C . L'alcool primaire correspondant ($\pm$)-**1Bo** est obtenu avec un très bon rendement de 96%. A partir de ce produit, deux analogues supplémentaires ($\pm$)-**1Bp** et ($\pm$)-**1Bq** ont été synthétisés.

Dans un premier temps, l'éther méthylique ($\pm$)-**1Bp** est obtenu par réaction avec du iodure de méthyle en présence de NaHMDS dans le THF, à 20°C . Le rendement de cette dernière étape est de 88%.

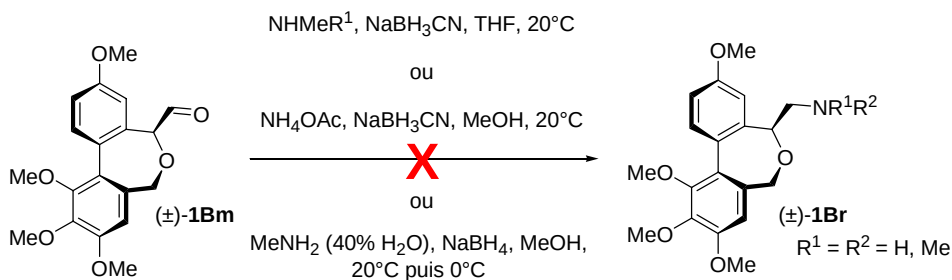
Dans un deuxième temps, l'alcool ($\pm$)-**1Bo** a été acétylé à l'aide de chlorure d'acétyle et de triéthylamine dans l'acétonitrile à 0°C . L'ester correspondant ($\pm$)-**1Bq** a été obtenu avec un bon rendement de 79%.

L'activité sur tubuline de ces trois dibenzoxépines ($\pm$)-**1Bo-q** a été évaluée. Les résultats seront présentés chapitre Chapitre II :I.4.1.

III.2.4.2. Synthèse d'analogues azotés

Stratégie 1 : amination réductrice

Afin d'obtenir des analogues azotés ($\pm$)-**1Br**, la première stratégie a consisté à effectuer une amination réductrice sur l'aldéhyde ($\pm$)-**1Bm** (Schéma 80).

Schéma 80 : amination réductrice de l'aldéhyde ($\pm$)-**1Bm**

Si le réducteur est introduit en même temps que l'amine, la réduction de l'aldéhyde ($\pm$)-**1Bm** a lieu avant la formation de l'imine quelle que soit l'amine utilisée (MeNH_2 , NH_4OAc), l'alcool ($\pm$)-**1Bo** est alors obtenu (entrées 1 et 2, Tableau 14).

La réaction a été ensuite effectuée en deux temps, l'aldéhyde ($\pm$)-**1Bm** est donc dissout dans le solvant adéquat puis l'amine est introduite afin de former l'imine intermédiaire. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant plusieurs heures avant que le réducteur soit additionné. Quels que soient les amines utilisées, primaires ou secondaires (MeNH_2 , Me_2NH) et les réducteurs choisis (NaBH_4 , NaBH_3CN), l'amine attendue ($\pm$)-**1Br** n'est pas observée dans le mélange brut réactionnel par RMN ^1H (entrées 3-6, Tableau 14). De façon étonnante, dans le cas où NaBH_4 est utilisé, la lactone ($\pm$)-**1Bn** est de nouveau observée comme produit majoritaire après purification par colonne chromatographique (entrée 6, Tableau 14).

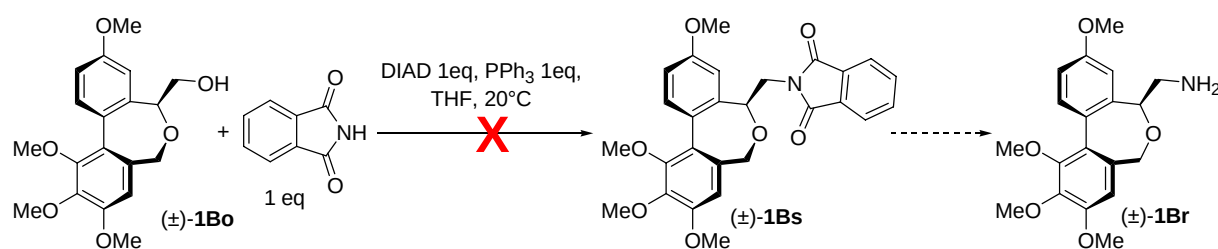
mode opératoire		amine	réducteur	solvant	température	produit
addition	1	MeNH_2	NaBH_3CN	THF	20°C	($\pm$)- 1Bo
simultanée	2	NH_4OAc	NaBH_3CN	MeOH	20°C	($\pm$)- 1Bo
Addition de l'amine puis du réducteur	3	MeNH_2	NaBH_3CN	THF	20°C	?
	4	MeNH_2	NaBH_3CN	THF, TM 4Å	20°C	?
	5	Me_2NH	NaBH_3CN	MeOH	20°C	?
	6	MeNH_2	NaBH_4	MeOH	20°C puis 0°C	($\pm$)- 1Bn

Tableau 14 : récapitulatif des méthodes d'aminations réductrices utilisées

L'amine attendue ($\pm$)-**1Br** n'a donc pas été observée quelle que soit la méthode d'amination réductrice utilisée. Une seconde stratégie a cependant été envisagée afin d'obtenir la dibenzoxépine souhaitée ($\pm$)-**1Br**, cette fois à partir de l'alcool ($\pm$)-**1Bo**.

Stratégie 2 : réaction de Mitsunobu

Une autre solution a été envisagée afin d'obtenir le composé ($\pm$)-**1Br**. Il s'agit d'une réaction de Mitsunobu effectuée avec du phthalimide, en présence de DIAD et PPh₃ à partir de l'alcool ($\pm$)-**1De** dans le THF (Schéma 81).



DIAD: azodicarboxylate de diisopropyle

Schéma 81 : réaction de Mitsunobu sur l'alcool ($\pm$)-**1Bo**

Le composé intermédiaire ($\pm$)-**1Ds** n'est pas obtenu, effectivement, l'alcool de départ ($\pm$)-**1Bo** est récupéré après 24h d'agitation à 20°C. Il est possible que le phthalimide soit trop encombré pour s'additionner sur l'alcool. Une troisième stratégie a ensuite été considérée toujours à partir de l'alcool ($\pm$)-**1Bo**.

Stratégie 3 : passage par un groupement partant

Cette stratégie a consisté à transformer tout d'abord l'alcool primaire ($\pm$)-**1Bo** en groupement partant puis à additionner une source d'amine afin de former les dibenzoxépines souhaitées ($\pm$)-**1Br** (Schéma 82).

Le composé ($\pm$)-**1Bo** est donc dissout dans le dichlorométhane, la triéthylamine est ajoutée puis le chlorure de mésyle à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit. Le produit ($\pm$)-**1Bt** est alors obtenu avec un bon rendement de 81%.

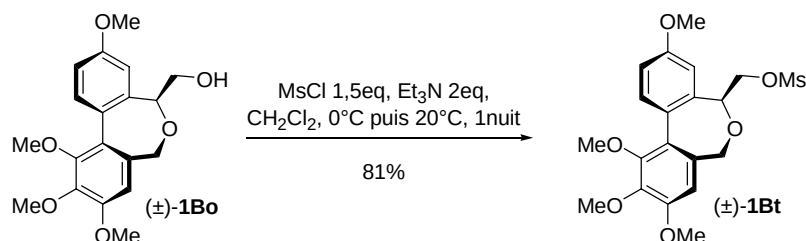
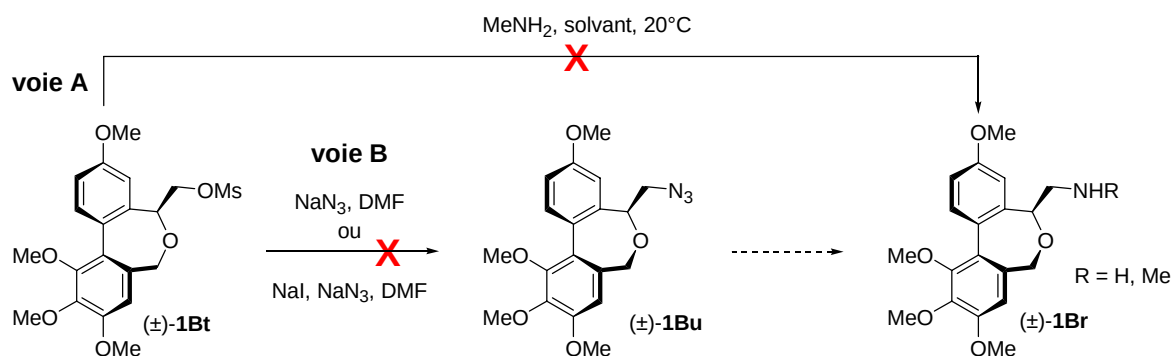


Schéma 82 : synthèse du mésylate ($\pm$)-**1Bt**

A partir de cet intermédiaire ($\pm$)-**1Bt**, différentes méthodes ont été essayées afin de former les amines correspondantes ($\pm$)-**1Br** (Schéma 83).



Les différentes réactions testées sont résumées dans le Tableau 15 ci-dessous.

La méthylamine a tout d'abord été utilisée comme nucléophile (voie A, Schéma 83), à 20°C dans le méthanol puis dans le DMF (entrées 1 et 2, Tableau 15) mais cette réaction n'a donné aucun résultat.

Nous avons ensuite pensé synthétiser un intermédiaire de type azoture (±)-**1Bu** qui pourrait dans un second temps être réduit pour former la dibenzoxépine azotée souhaitée (±)-**1Br** (voie B, Schéma 83). La réaction a été effectuée avec différentes quantités d'azoture de sodium dans le DMF à des températures variées (entrées 3-4). Pour certains essais, un additif (NaI) a même été additionné de façon simultanée (entrée 5) ou en deux temps, c'est-à-dire que le composé (±)-**1Bt** a été dissout dans le DMF et mis en présence de NaI. La solution a été agitée plusieurs heures avant l'addition de NaN₃ (entrée 6). Aucun résultat satisfaisant n'a alors été obtenu.

On voit également que la substitution du groupement mésylate par un iodure de façon à obtenir le produit iodé correspondant n'a pas lieu (entrées 7 et 8).

entrée	réactif	additif	quantité	solvant	température
1	MeNH ₂	-	10eq	MeOH	20°C
2	MeNH ₂	-	3eq	DMF	20°C
3	NaN ₃	-	1.5eq	DMF	20°C
4	NaN ₃	-	10eq	DMF	100°C
5	NaN ₃	NaI	10eq-10eq	DMF	100°C
6	NaN ₃	NaI (en 2 temps)	10eq-10eq	DMF	100°C
7	-	NaI	2eq	Acétone	50°C
8	-	NaI	2eq	DMF	100°C

Tableau 15 : essais

Aucune de ces méthodes n'a permis de former la dibenzoxépine azotée ($\pm$)-**1Br**. Le produit de départ ($\pm$)-**1Bt** est à chaque fois consommé mais un mélange de plusieurs produits est obtenu, dont probablement le produit d'élimination correspondant car il y a apparition de protons éthyléniques en RMN ^1H .

D'autres alternatives auraient pu être essayées comme la transformation de l'alcool primaire ($\pm$)-**1Bo** en un meilleur groupement partant comme un trifluorométhanesulfonate.

III.2.5. Résumé

Les dibenzoxépines ($\pm$)-**1Bk-q,t** ont été synthétisées en sept à onze étapes avec des rendements globaux compris entre 11% (composé ($\pm$)-**1Bn**) et 35% (composé **1Bk**) à partir de l'acide benzylique **28** (Schéma 84).

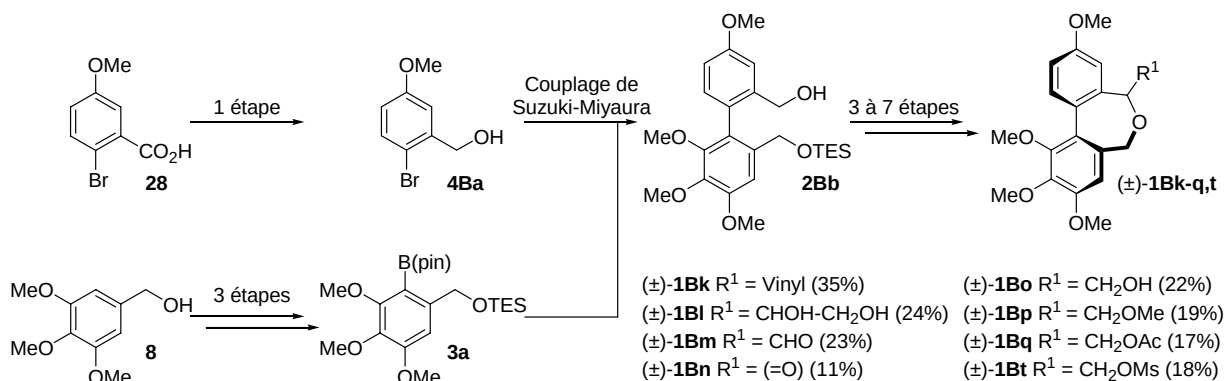


Schéma 84 : synthèse des composés ($\pm$)-**1Bk-q,t**

L'introduction d'un groupement azoté sur le cycle médian s'est révélée être plus délicate que prévu. Par manque de temps, les intermédiaires ($\pm$)-**1Bm** et ($\pm$)-**1Bo** n'ont pas pu être synthétisés une nouvelle fois afin de tester de nouvelles méthodes pour parvenir à la formation des dibenzoxépines azotées ($\pm$)-**1Br**.

Les tests biologiques ont néanmoins été effectués sur l'analogue ($\pm$)-**1Bk**, ainsi que sur les produits portant un groupement oxygéné ($\pm$)-**1Bo-q** et sur les biaryles pontés intermédiaires.

III.3. Activité biologique

L'activité de toutes les dibenzoxépines synthétisées précédemment a été évaluée sur tubuline* sauf celle de l'aldéhyde ($\pm$)-**1Bm** en raison de son manque de stabilité.

* en collaboration avec S. Thoret, J. Dubois, ICSN, Gif-sur-Yvette.

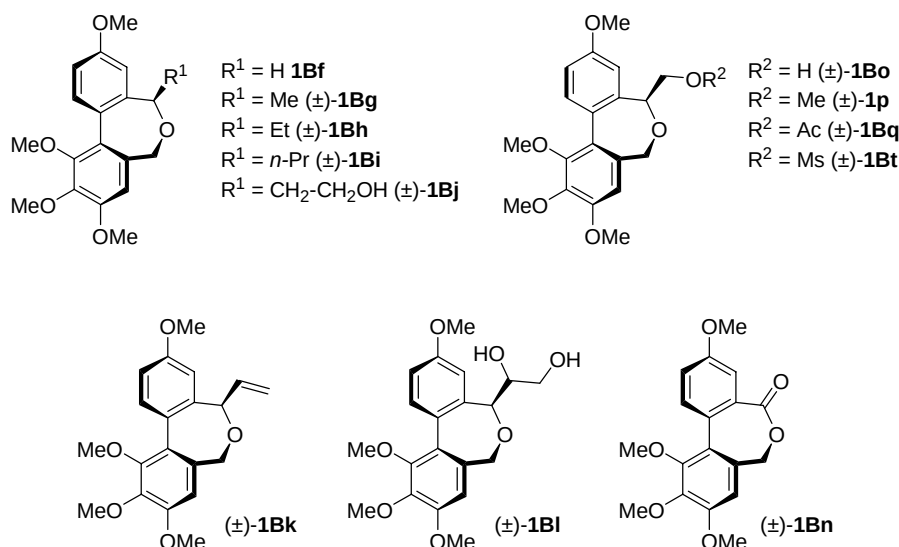


Figure 47 : analogues méthoxylés synthétisés au laboratoire

Les valeurs d' IC_{50} des analogues synthétisés au cours de ce chapitre sont présentées dans le Tableau 16. Pour plus de clarté, les valeurs des IC_{50} des molécules $(\pm)\text{-}\mathbf{1Df-j}$ synthétisées au cours d'une thèse précédente sont reportées dans le tableau. Les résultats sont exprimés par rapport à la colchicine **A** ($\text{C} = \text{IC}_{50}(\text{colchicine})$). Les dibenzoxépines $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bk-q,t}$ sont presque toutes actives, avec des valeurs comprises entre 0,5C et 2,5C, respectivement pour les composés $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bq}$ (entrée 14) et $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bl}$ (entrée 11).

entrée	composé	$\text{IC}_{50}^{[a]}$	entrée	composé	$\text{IC}_{50}^{[a]}$
1	colchicine A	$\text{C}^{[b]}$	8	colchicine A	$\text{C}^{[c]}$
2	NAC B	$0,3\text{C}^{[b]}$	9	NAC B	$0,6\text{C}^{[c]}$
3	H 1Bf	$1,0\text{C}^{[b]}$	10	$\text{CH}=\text{CH}_2$ $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bk}$	$1,9\text{C}^{[c]}$
4	Me $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bg}$	$1,0\text{C}^{[b]}$	11	diol $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bl}$	$2,5\text{C}^{[c]}$
5	Et $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bh}$	$0,5\text{C}^{[b]}$	12	CH_2OH $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bo}$	$0,7\text{C}^{[c]}$
6	<i>n</i> -Pr $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bi}$	$0,7\text{C}^{[b]}$	13	CH_2OMe $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bp}$	32% d'inhibition
7	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bj}$	$1,7\text{C}^{[b]}$	14	CH_2OAc $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bq}$	$0,5\text{C}^{[c]}$
			15	CH_2OMs $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bt}$	$2,7\text{C}^{[c]}$
			16	Lactone $(\pm)\text{-}\mathbf{1Bn}$	$\text{C}^{[c]}$

[a] IC_{50} = concentration minimum nécessaire pour inhiber de 50% la vitesse de polymérisation de la tubuline.

[b] $\text{C} = \text{IC}_{50}(\text{colchicine}) = 8,2 \cdot 10^{-6}\text{M}$, moyenne sur 3 expériences.

[c] $\text{C} = \text{IC}_{50}(\text{colchicine}) = 8,6 \cdot 10^{-6}\text{M}$, moyenne sur 3 expériences.

Tableau 16 : IC_{50} des analogues méthoxylés

Le composé possédant un groupement vinyle sur le cycle oxépine ($\pm$)-**1Bk** présente une activité inférieure à celle obtenue pour son analogue saturé ($\pm$)-**1Bh** (entrée 5) tandis que l'analogue oxygéné ($\pm$)-**1Bo** (entrée 12) possède une valeur d'IC₅₀ du même ordre de grandeur que le composé ($\pm$)-**1Bh**.

Etonnamment, l'alcool homologue ($\pm$)-**1Bj** (entrée 7) est environ 2,5 moins fois actif ($\pm$)-**1Bo** (entrée 12), alors que l'analogue *n*-propyle ($\pm$)-**1Bi** (entrée 6) montre une activité similaire à l'analogue éthyle ($\pm$)-**1Bh** (entrée 5).

Egalement de façon surprenante, l'éther ($\pm$)-**1Bp** (entrée 13) obtenu à partir de l'alcool ($\pm$)-**1Bo** montre une très faible activité comparée aux autres analogues ($\pm$)-**1Bo** et ($\pm$)-**1Bq** qui possèdent des valeurs d'IC₅₀ très proches l'une de l'autre (entrées 12 et 14). L'analogue ($\pm$)-**1Bq** possédant un groupement CH₂OAc sur le cycle médian présente donc une valeur d'IC₅₀ de 0,5C légèrement inférieure à celle calculée pour le *N*-acétylcolchinol **B** dans la même série de tests (entrée 9). Cette similitude d'activité pourrait s'expliquer par la forte analogie structurale entre le NAC **B** et l'ester ($\pm$)-**1Bq** (Figure 48). Il semble qu'un groupement hydrophobe en *para* de l'axe biarylique sur le cycle A soit bien adapté, de même qu'un substituant carbonylé (acétamide pour le NAC **B**, acétoxy pour ($\pm$)-**1Bq**) sur le cycle médian C.

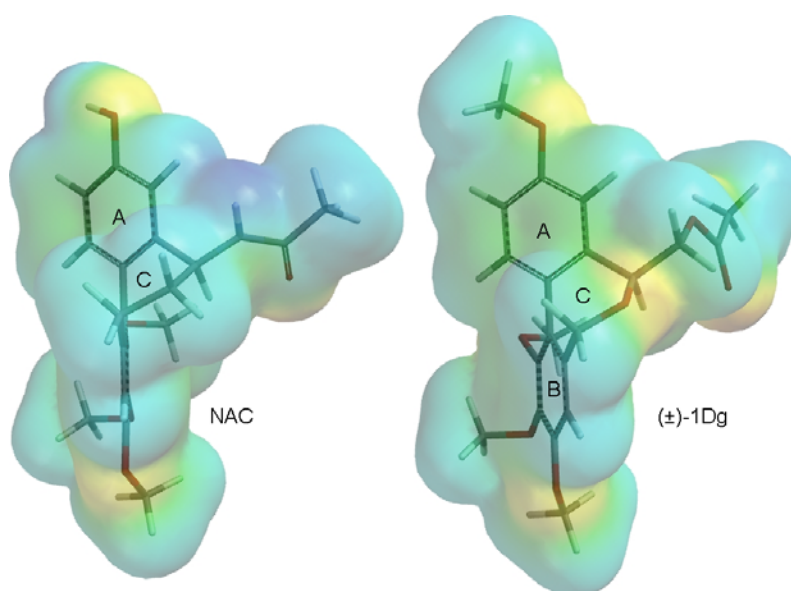


Figure 48 : structures tridimensionnelles du NAC **B** et de ($\pm$)-**1Bq** obtenues par calculs semi-empiriques,
 Les surfaces de Van der Waals sont colorisées en fonction du potentiel électrostatique
 (rouge = électronégatif, bleu = électropositif)
 (Spartan, méthode AMI)

La valeur d'IC₅₀ calculée pour la dibenzoxépine (±)-**1Bq** est très encourageante pour les tests *in vitro* sur cellules qui sont actuellement en cours.*

Le mésylate (±)-**1Bt** (entrée 15) et la lactone (±)-**1Bn** (entrée 16) ont aussi montré une activité significative sur tubuline ce qui pourrait également être en faveur de l'augmentation de l'activité par la présence d'un groupement carbonyle (ou sulfonyle) sur le cycle médian.

IV. Conclusion et perspectives

Quatre séries de dibenzoxépines analogues au *N*-acétylcolchinol (±)-**1B-E** ont été synthétisées au cours de cette thèse (Figure 49). Ces molécules ont été obtenues au moyen d'une nouvelle voie de synthèse dont les conditions réactionnelles ont été mises au point à partir de la première série d'analogues (±)-**1C**. Cette voie de synthèse diffère de la précédente principalement au niveau de l'ordre d'introduction des substituants R¹ sur le cycle médian. En effet, cette introduction est effectuée une fois la liaison biarylique formée par couplage de Suzuki-Miyaura entre un halogénure d'aryle **4** (cycle A) et l'aryl boronate **3a** (cycle B). Une étape de cyclodéshydratation en présence d'acide fluorhydrique permet la formation du cycle médian C.

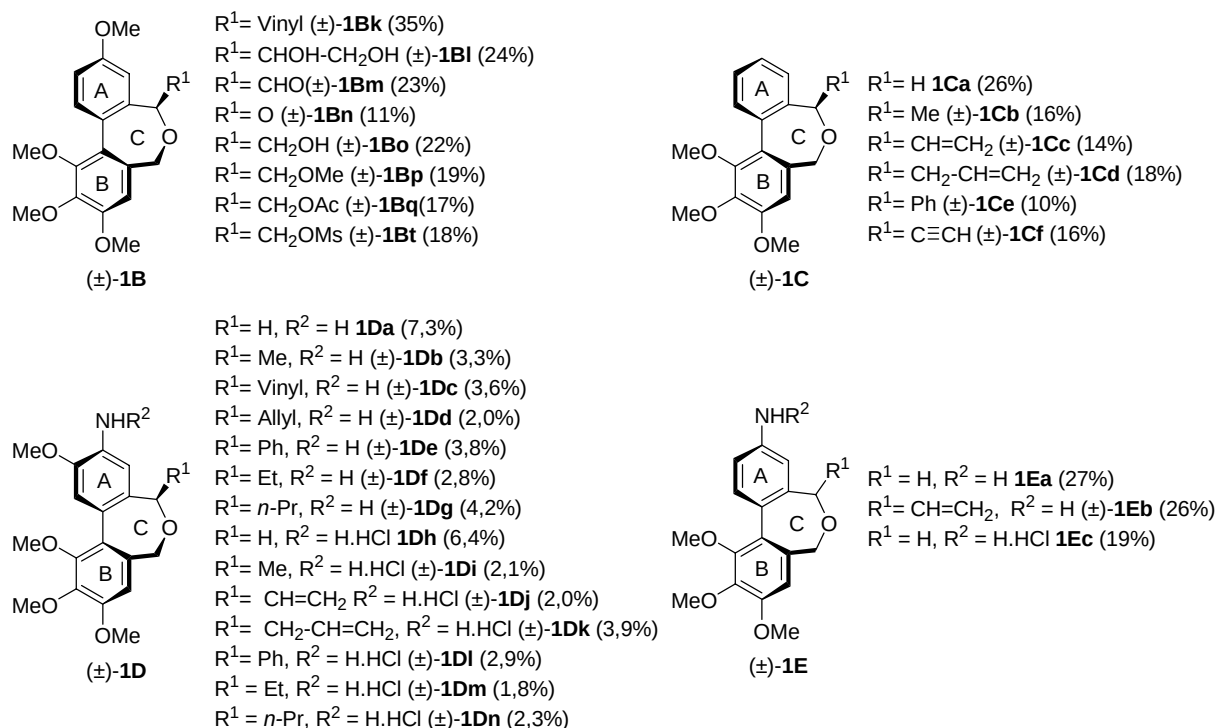


Figure 49 : ensemble des dibenzoxépines (±)-**1B-E** synthétisées au cours de cette thèse

* en collaboration avec J. Bignon et Dr J. Bakala, ICSN, Gif-sur-Yvette.

L'activité sur tubuline de certains des analogues synthétisés ci-dessus a été évaluée. Sur la série non substituée sur le cycle A, seule l'activité du composé ($\pm$)-**1Cb** présentant un groupement vinyle a été testée mais ce composé s'est montré inactif sur tubuline. Les molécules azotées ($\pm$)-**1D-E** se sont révélées être également inactives sur tubuline contrairement aux résultats attendus qu'elles soient sous forme de chlorhydrates d'ammonium ou d'amines libres. Par contre, les composés oxygénés ($\pm$)-**1B** présentent, pour la majorité, des valeurs d'IC₅₀ proches de celles calculées pour le *N*-acétylcolchinol **B** et la colchicine **A**. Les composés les plus actifs correspondent aux dibenzoxépines ($\pm$)-**1Bo** et ($\pm$)-**1Bq** possédant respectivement un groupement CH₂OH et CH₂OAc sur le cycle médian.

La présence d'une chaîne latérale oxygénée sur le cycle oxépine semble favorable à l'activité de nos molécules quel que soit son caractère donneur ou accepteur de liaison hydrogène. D'après les IC₅₀ obtenues pour les composés oxygénés ($\pm$)-**1Bo** et ($\pm$)-**1Bq**, il serait intéressant de comparer ces activités à celles de dibenzoxépines ($\pm$)-**1B** possédant un groupement azoté sur la chaîne latérale. Il est donc nécessaire de trouver une voie de synthèse qui pourra permettre l'obtention des analogues ($\pm$)-**1Bu-v** dont l'acétamide ($\pm$)-**1Bv** qui serait structuralement très proche du *N*-acétylcolchinol **B** (Figure 50).

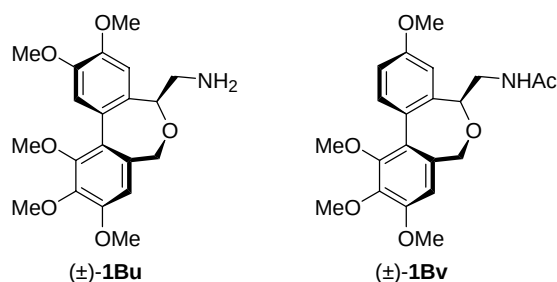


Figure 50 : analogues ($\pm$)-**1B** envisagés

D'après les résultats des tests sur tubuline, il semblerait également que la présence d'un substituant oxygéné en *para* de l'axe biarylique soit importante pour l'activité de nos molécules.

Par ailleurs, l'activité augmente lorsque le groupement phénol est méthylé, il semblerait donc que la présence d'un groupement hydrophobe en cette position soit plus adaptée et favorise l'interaction avec la poche du site située à cet endroit (Figure 51).

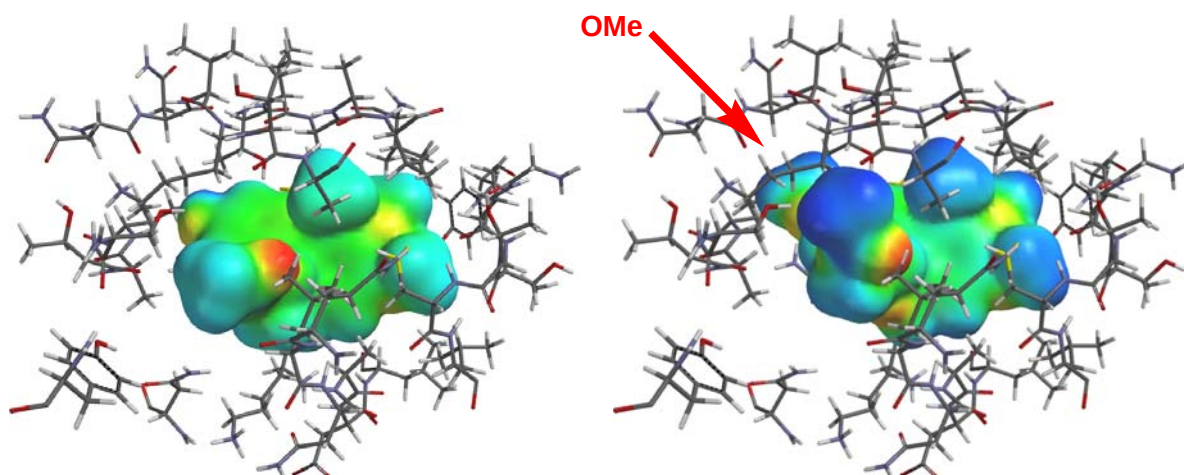


Figure 51 : représentation des surfaces de Van der Waals du NAC **B** et du composé (±)-**1Bq** dans le site de fixation de la tubuline par superposition à la colchicine **A**

(charges partielles négatives en rouge, charges partielles positives en bleu)(Spartan, méthode AMI)

Afin de confirmer cette hypothèse, l'amine présente sur le cycle A en *para* de l'axe biarylique sur les composés (±)-**1D-E** pourrait également être fonctionnalisée par un groupement hydrophobe (Figure 52).

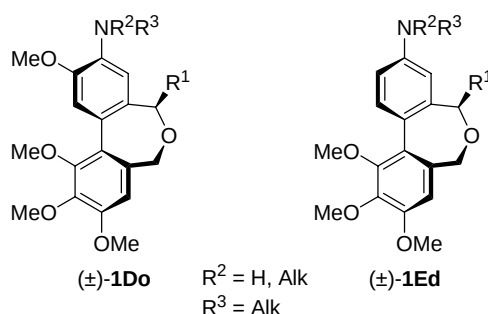


Figure 52 : dibenzoxépines azotées envisagées

La colchicine **A**, présente sur le cycle A un substituant hydrophobe et un autre accepteur de liaison hydrogène tandis que le NAC **B** et les dibenzoxépines **1B** possèdent un substituant hydroxy ou hydrophobe en *para* de l'axe biarylique. La présence de ces divers types de groupements pourrait être à l'origine des différences de modes de liaison de ces molécules avec le site de fixation de la tubuline. La liaison hydrogène formée à partir du substituant accepteur de liaison hydrogène pourrait ainsi être à l'origine du mode de liaison irréversible de la colchicine **A** avec la tubuline.

Pour clarifier le rôle des substitutants du cycle A, il pourrait donc être intéressant de synthétiser des dibenzoxépines (±)-**1F** en positionnant le groupement méthoxy hydrophobe en *méta* de l'axe biarylique et un groupement R^2 de différentes natures en *para* de l'axe biarylique (Figure 53).

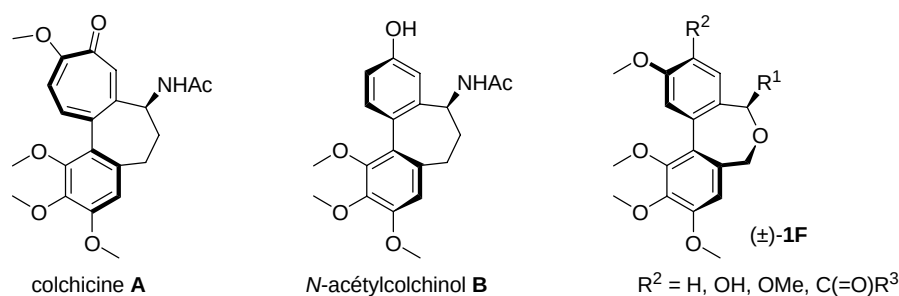
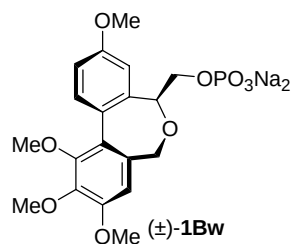


Figure 53

Les tests pour évaluer l'activité *in vitro* sur cellules cancéreuses des composés (±)-**1B** sont actuellement en cours. Les analogues synthétisés lors des thèses précédentes ont montré une bonne activité sur tubuline mais plus faible sur cellules. Suivant les résultats *in vitro* qui seront obtenus pour les dibenzoxépines (±)-**1B**, il serait intéressant d'obtenir des analogues à la fois actifs et hydrosolubles. Par analogie au NAC **B** et à la combrétastatine A-4, le phosphate du composé (±)-**1Bo** (Figure 54) pourrait être synthétisé. La biodisponibilité de ce composé devrait ainsi être améliorée ce qui devrait être bénéfique pour d'éventuels tests *in vivo*.

Figure 54 : phosphate(±)-**1Bw** envisagé

V. Etude de la réactivité d'alcools allyliques en présence de TFA

V.1. Observation d'une isomérisation en milieu acide

V.1.1. Introduction

Le changement de réactivité rencontré sur le composé $(\pm)$ -**2Cc** lors de l'addition de TFA avait déjà été observé précédemment sur le composé $(\pm)$ -**2Bd**. En effet, si le TFA est utilisé comme acide de Brønsted à la place de HF, le produit attendu $(\pm)$ -**1Bu** est obtenu en mélange avec le composé $(\pm)$ -**13b** issu d'une réaction d'isomérisation de l'alcool de départ $(\pm)$ -**2Bd** (Schéma 85). Il s'agit du composé majoritaire obtenu avec 66% de rendement.

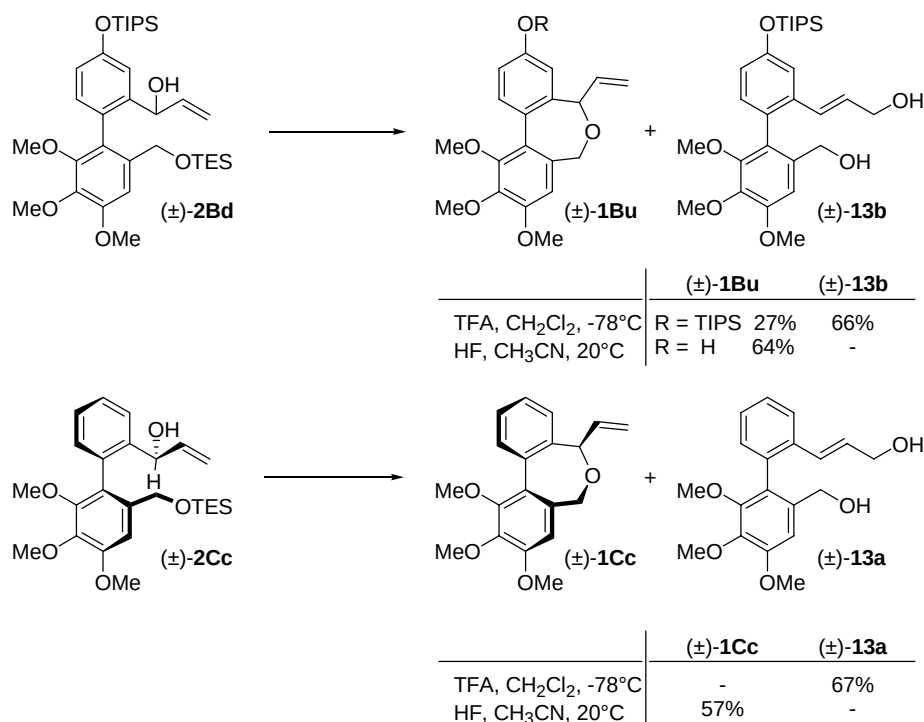


Schéma 85 : réactivité des alcools $(\pm)$ -**2Bd** et **2Cc** en fonction de l'alcool utilisé

Dans notre cas, la sélectivité obtenue est totale. L'alcool réarrangé **13a** correspond au seul produit formé lors de l'emploi de TFA dans le dichlorométhane à -78°C (Schéma 85).

Nous avons choisi d'étudier cette réaction d'isomérisation sur des composés plus simples, soit des alcools benzyliques secondaires **29** (Schéma 86).

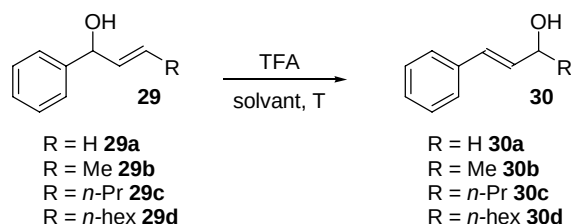


Schéma 86

V.1.2. Bibliographie

Les réarrangements allyliques 1,3 ont fait l'objet de différentes études car cette réaction permet d'accéder de façon efficace au deuxième régioisomère souvent plus difficile à synthétiser.

Plusieurs complexes de métaux de transition sont utilisés dans ce type de réarrangement,¹³² à base de molybdène¹³³, de rhénium¹³⁴ et notamment ceux à base de ruthénium.¹³⁵ Le groupe de Li a rapporté qu'il est possible de synthétiser des alcools allyliques au moyen de différents catalyseurs au ruthénium tels que le $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ dans l'eau (Schéma 87).¹³⁶

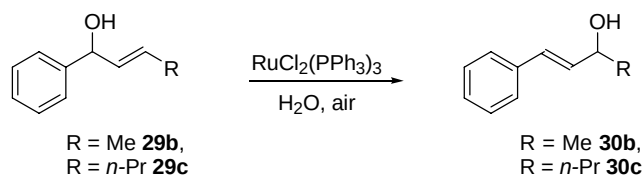


Schéma 87 : synthèse d'alcools allyliques **30** par Li et coll.

Différents acides de Brønsted sont également employés pour former des alcools allyliques **30** tels que l'acide chlorhydrique et l'acide acétique dans des solvants alcooliques¹³⁷ ou encore l'acide sulfurique.¹³⁸ Le groupe de Leleti a notamment rapporté l'utilisation de l'acide méthanesulfonique en quantité stoechiométrique sur des alcools benzyliques possédant une double liaison terminale (Schéma 88).¹³⁹ Cette réaction a été étendue à d'autres acides de Brønsted. Cependant, en présence d'acide trifluoroacétique aucune conversion de l'alcool **29** ($\text{R} = \text{H}$) n'a été observée.

¹³² (a) Bellemin-Laponnaz, S.; Le Ny, J.-P. *C. R. Chim.* **2002**, *5*, 217-224. (b) Van der Drift, R. C.; Bouwman, E.; Drent, E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 1-24.

¹³³ Fronczek, F. R.; Luck, R. L.; Wang, G. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 384-387.

¹³⁴ (a) Narasaka, K.; Kusama, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2059-2068. (b) Jacob, J.; Espenson, J. H.; Jensen, J. H.; Gordon, M. S. *Organometallics* **1998**, *17*, 1835-1840.

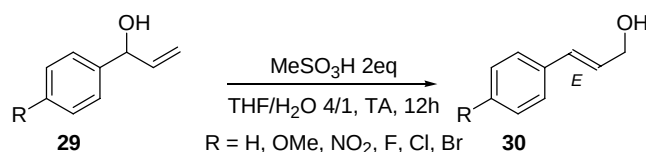
¹³⁵ Cadierno, V.; Crochet, P.; Gimeno, J. *Synlett* **2008**, *8*, 1105-1124.

¹³⁶ Li, C.-J.; Wang, D.; Chen, D.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12867-12868.

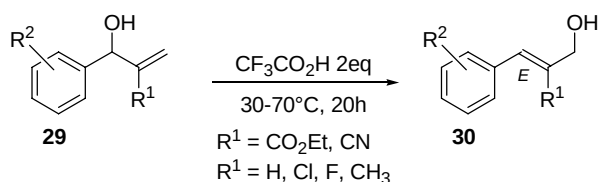
¹³⁷ (a) Harris, R. T.; Weale, K. E. *J. Chem. Soc.* **1956**, 953-958. (b) Braude, E. A.; Jones, R. H.; Stern, E. S. *J. Chem. Soc.* **1944**, 396-404.

¹³⁸ Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N.; Padmaja, K. *Synlett* **1999**, *10*, 1630-1632.

¹³⁹ Leleti, R. R.; Hu, B.; Prashad, M.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8505-8507.

Schéma 88 : synthèse d'alcools allyliques **30** par Leleti et coll.

Le groupe de Kim a rapporté la synthèse d'alcools allyliques **30** à partir d'alcools benzyliques **29** possédant également une double liaison terminale mais cette fois disubstituée.¹⁴⁰ La réaction est effectuée avec l'acide trifluoroacétique qui sert à la fois de solvant et d'acide de Brønsted (Schéma 89).

Schéma 89 : synthèse d'alcools allyliques **30** par Kim et coll.

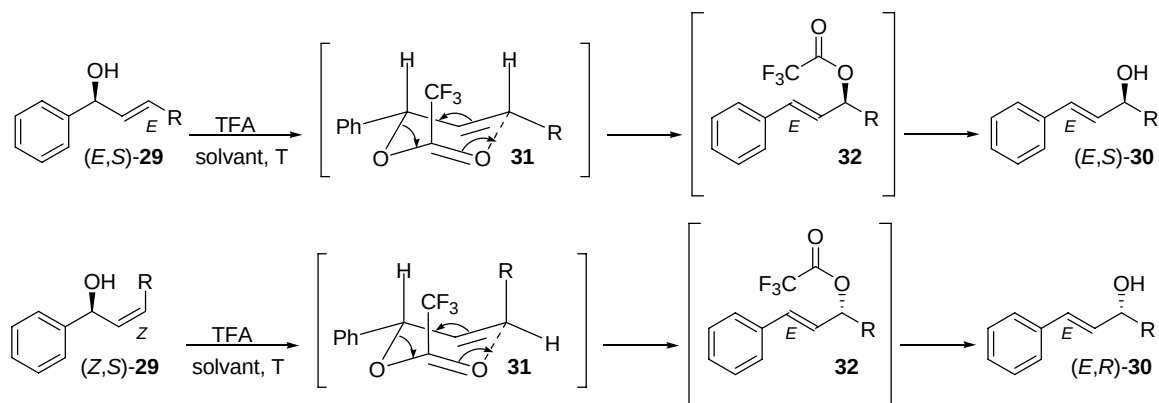
V.1.3. Propositions de mécanisme

Deux mécanismes sont envisageables pour ce réarrangement en présence d'acide de type TFA. Un mécanisme concerté qui fait intervenir un état de transition de type Zimmerman-Traxler ou une réaction de substitution nucléophile d'ordre 1 (S_N1).

Passage par un état de transition à six centres :

Dans un premier temps, il se forme l'ester trifluoroacétylé **31** qui adopte à l'état de transition la conformation la plus stable dans laquelle le groupement phényle s'oriente en position équatoriale (Schéma 90). Ceci conduit à la formation de l'ester trifluoroacétylé intermédiaire réarrangé **32** qui après coupure de l'ester *in situ* donne l'alcool allylique réarrangé (*E*)-**30**. Ce mécanisme conduit donc à la formation de l'alcool allylique de configuration *E* quelle que soit la géométrie de la double liaison de l'alcool de départ **29**.

¹⁴⁰ Kim, H. S.; Kim, T. Y.; Lee, K. Y.; Chung, Y. M.; Lee, H. J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2613-2616.

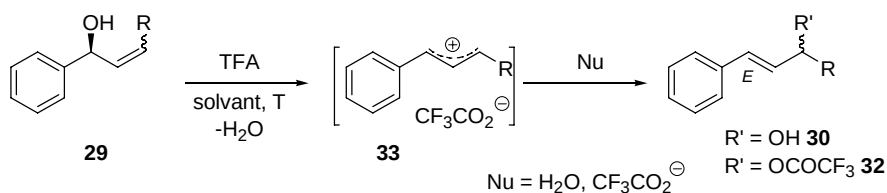
Schéma 90 : formation de l'alcool **30** selon un mécanisme concerté

D'après ce mécanisme, si l'alcool de départ **29** est optiquement pur (par exemple, *S*) avec une double liaison de configuration *E* alors une rétention de configuration au niveau de la stéréochimie du carbone asymétrique devrait être observée. Dans le cas d'un alcool **29** de configuration établie *S* avec une double liaison *Z*, le composé **30** obtenu devrait posséder la configuration inverse *R*.

Kim propose un mécanisme de ce type mais n'a pas isolé l'ester réarrangé **32**.¹⁴⁰ Suivant la stabilité de cet intermédiaire, le TFA pourra donc être ou non utilisé en quantité catalytique.

Réaction de type SN_1 :

Dans le cas où la réaction s'effectuerait selon un mécanisme de type SN_1 , il se formerait un carbocation intermédiaire **33** à partir de l'alcool benzylique **29** (Schéma 91). Celui-ci serait stabilisé à la fois par la présence du cycle aromatique et par la double liaison située en α .

Schéma 91 : formation de l'alcool **30** selon un mécanisme de type SN_1

Si la réaction s'effectue selon ce mécanisme, une racémisation totale devrait être observée à partir d'un alcool **29** de configuration donnée.

Leleti a proposé un mécanisme de ce type lorsque l'acide méthanesulfonique est utilisé comme réactif.

Plusieurs études ont été effectuées sur cette réaction afin de déterminer le mécanisme de ce réarrangement allylique 1,3. Les conditions réactionnelles ont tout d'abord été définies à travers une étude en série racémique. Il a ensuite été vérifié que ce réarrangement conduit

Différentes méthodes ont été envisagées pour pouvoir obtenir l'alcool réarrangé **30c** à partir de l'ester trifluoroacétylé **32c**. Plusieurs bases comme le carbonate de potassium ou encore l'hydroxyde de potassium ont été essayées mais elles permettent au mieux une coupure partielle de l'ester après plus de 24 heures d'agitation à 20°C ou à 50°C. Nous avons finalement opté pour l'ammoniaque ou le *tert*-butylate de potassium. Ces deux bases permettent une conversion totale de l'ester **32c** en alcool attendu **30c** à 20°C dans le THF.

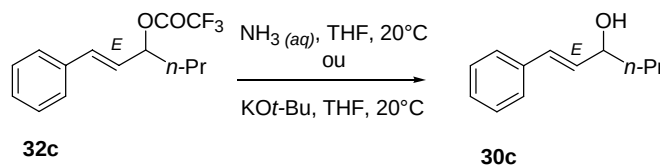


Schéma 94 : coupure de l'ester trifluoroacétylé **32c**

V.2.2. Etude de la réactivité d'alcools allyliques *E* et *Z*

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la stéréochimie de la double liaison formée sur le produit **30** à partir de composés **29** présentant une double liaison trisubstituée ($R \neq H$, Schéma 88) de géométrie déterminée. Pour cela, nous avons effectué cette réaction avec les alcools (*Z*) et (*E*) allyliques benzyliques **29b**.

L'alcool allylique benzylique **29b** de stéréochimie *E* est commercial. Nous avons donc uniquement dû synthétiser son diastéréoisomère (*Z*)-**29b**. Ce composé est obtenu par réaction du magnésien vinylique **37** de stéréochimie *Z* sur le benzaldéhyde **36** dans le THF à -78°C. Le magnésien **37** a préalablement été synthétisé au laboratoire puisque celui-ci n'est pas non plus disponible commercialement (Schéma 95). L'alcool benzylique (*Z*)-**29b** souhaité est obtenu avec un bon rendement de 84%.

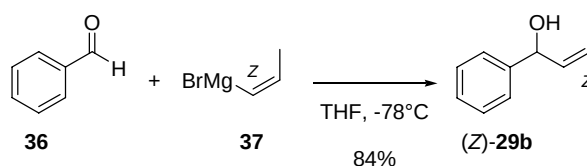
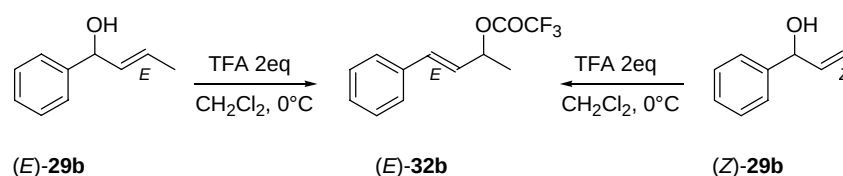


Schéma 95 : synthèse de l'alcool (*Z*)-**29b**

Les deux alcools allyliques **29b** de stéréochimie *E* et *Z* ont tous les deux été mis en présence de TFA selon la procédure optimisée précédemment. Dans les deux cas, la conversion en ester réarrangé **32b** est totale (Schéma 96). Les spectres RMN des produits bruts **32b** sont identiques et confirment que la double liaison de cet ester est de configuration *E* ($J = 15,9$ Hz).

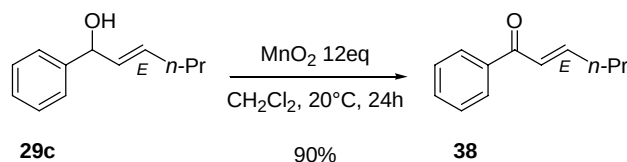
Schéma 96 : synthèse de l'ester(*E*)-32b

Cette étude a permis de vérifier que le produit formé **30** possède une double liaison de géométrie *E* quelle que soit la stéréochimie de la double liaison présente sur l'alcool de départ **29**.

V.2.3. Etude de la réactivité d'alcools allyliques *R* et *S*

Nous avons ensuite envisagé d'effectuer cette réaction en présence d'un alcool de départ **29** de configuration établie afin de déterminer par quel mécanisme se faisait la réaction. En effet, si la réaction s'effectue selon un mécanisme concerté, alors l'alcool formé **30** devrait présenter la même configuration que l'alcool de départ **29**.

Dans un premier temps, nous avons choisi d'oxyder l'alcool benzylique **29c** avec du MnO_2 dans le dichlorométhane à 20°C . La cétone correspondante **38** est alors obtenue avec un rendement de 90% (Schéma 97).

Schéma 97 : oxydation de l'alcool **29c**

Une réduction énantiosélective de la cétone **38** a ensuite été essayée afin d'obtenir l'alcool énantiomériquement pur (*S*)-**29c** en présence de (*R*)-méthyl-CBS-oxazaborolidine (CBS)¹⁴¹ et de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ dans le CH_2Cl_2 à 20°C mais le produit de réduction (*S*)-**29a** n'a pas été observé (Schéma 98).

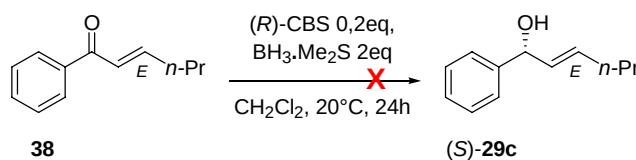
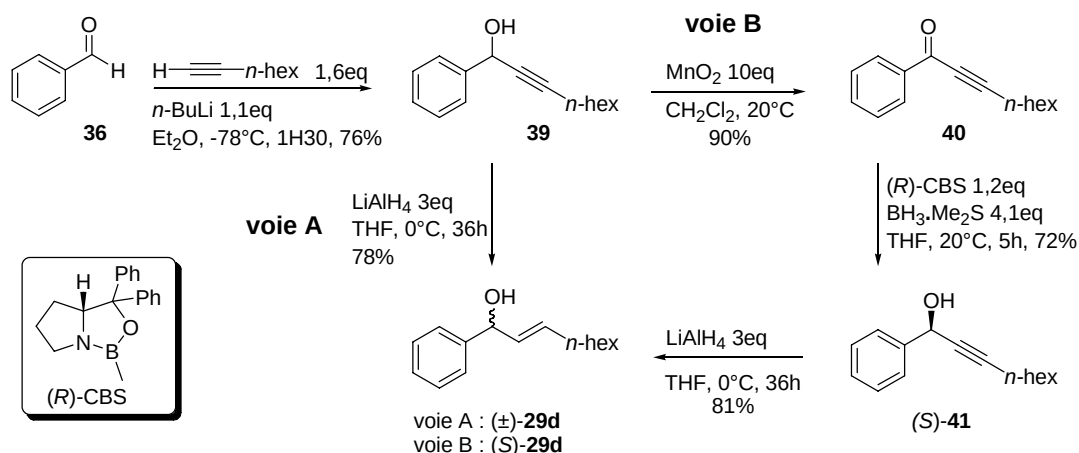


Schéma 98 : réduction de la cétone

¹⁴¹ Corey, E. J., Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986-2012.

La synthèse de l'alcool benzylique **29d**, possédant une chaîne *n*-hexyle au lieu de *n*-propyle, a finalement été effectuée de façon énantiosélective en quatre étapes selon une méthode décrite par le groupe de Grubbs (voie B, Schéma 99).¹⁴² Le 1-octyne est additionné sur le benzaldéhyde **36** en présence de *n*-butyllithium dans l'éther à -78°C. L'alcool propargylique **39** est obtenu avec un rendement de 76%. Une oxydation est ensuite réalisée avec du MnO₂ à 20°C, le benzène a été remplacé par le dichlorométhane pour des raisons de toxicité. La cétone correspondante **40** est obtenue avec un rendement de 90%. Par la suite, elle est réduite de façon énantiosélective avec du (*R*)-CBS en présence de BH₃•Me₂S dans le THF à 20°C. L'alcool de configuration (*S*)-**41** est obtenu avec un rendement de 72%. La triple liaison est à son tour réduite de façon stéréosélective en présence de LiAlH₄ dans le THF à 0°C pour obtenir l'alcène *E*. L'énantiomère (*S*)-**29d** est obtenu de façon optiquement pure avec un rendement de 81%, soit un rendement global de 40% sur quatre étapes.

Schéma 99 : synthèse de l'alcool benzylique **29d**

Le composé (±)-**29d** a également été synthétisé de façon racémique (voie A) en réduisant directement l'alcool propargylique en présence de LiAlH₄ dans les conditions précédemment décrites pour la voie B.

De façon à pouvoir déterminer la pureté optique de l'alcool obtenu, ces deux produits ont été analysés par CLHP sur colonne chirale OD. Le chromatogramme de l'alcool (±)-**29d** présente deux pics en proportions égales tandis que le chromatogramme de l'alcool **29d** obtenu par la voie B montre uniquement un pic. Cet alcool **29d** est bien énantiomériquement pur et de configuration *S* d'après la littérature.^{142,143}

¹⁴² Morril, C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2842-2843.

¹⁴³ Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 170-173.

Le réarrangement de l'alcool **29d** en son isomère **30d** est ensuite effectué sur le produit ($\pm$)-**29d** ainsi que sur le produit optiquement pur (*S*)-**29d** en présence de TFA dans le dichlorométhane à 0°C. Une conversion totale est observée après 30 minutes d'agitation (Schéma 100).

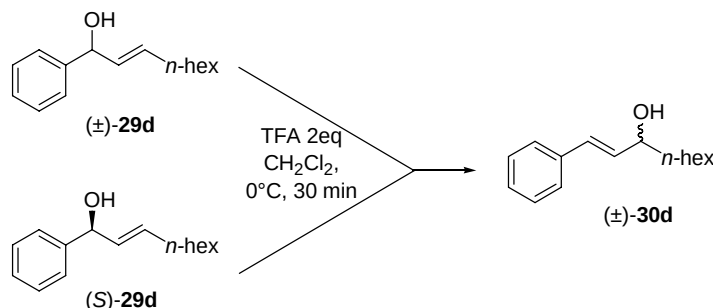


Schéma 100 : isomérisation du composé en présence de TFA

Les deux produits réarrangés **30d** ont ensuite été analysés par CLHP sur la même colonne chirale que les alcools précurseurs **29d**. Ils présentent le même chromatogramme, c'est-à-dire un mélange de deux énantiomères en proportion 1:1 avec des temps de rétention de 13,2 et de 22,6 minutes. On peut donc en déduire que ce réarrangement n'est pas stéréospécifique et s'effectue donc selon un processus SN_1 .

Dans le but d'étudier la faisabilité d'une version asymétrique, nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation d'acides de Brønsted chiraux.

V.3. Etude de ce réarrangement avec différents acides de Brønsted

La suite de l'étude de ce réarrangement s'est portée sur le choix de l'acide. En effet, dans le but d'utiliser des acides chiraux, il était essentiel de savoir si cette réaction pouvait être généralisée à tous les acides de Brønsted. Dans un premier temps, les acides commerciaux les plus courants ont donc été utilisés puis des acides de Brønsted chiraux dérivés du BINOL **42**.

V.3.1. De type halogénés, carboxyliques, sulfoniques

L'alcool benzylique **29b** a été mis en présence de différents acides dans le THF à 0°C (Schéma 101).

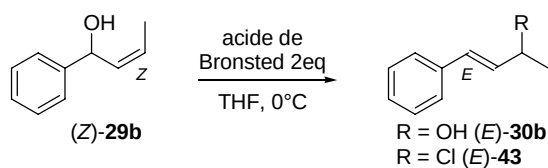


Schéma 101 : variation des acides de Brønsted

L'acide acétique ne conduit pas à la formation du produit isomérisé **30b** (entrée 1, Tableau 17). Lors de l'utilisation d'un acide sulfonique comme l'acide trifluorométhanesulfonique (entrée 2) ou l'acide *p*-toluène sulfonique (entrée 3), le produit de départ **29b** se dégrade ou alors un mélange complexe de plusieurs produits est obtenu.

Quant aux acides minéraux tels que l'acide sulfurique, l'acide fluorhydrique et l'acide phosphorique, ils permettent la formation de l'alcool désiré **30b** avec une conversion totale (entrées 4,5 et 6). Par contre, dans le cas de l'acide chlorhydrique, il se produit une substitution nucléophile qui conduit au produit chloré (*E*)-**43** avec une conversion de 100% en GC/MS (entrée 7).

entrée	acide	Conversion (GC/MS)	produit
1	CH ₃ CO ₂ H	0%	(<i>Z</i>)- 29b
2	CF ₃ SO ₃ H	100%	dégradation
3	<i>p</i> -TsOH	100%	dégradation
4	H ₂ SO ₄ concentré	100%	(<i>E</i>)- 30b
5	HF 48%	100%	(<i>E</i>)- 30b
6	H ₃ PO ₄ 85%	100%	(<i>E</i>)- 30b
7	HCl 37%	100%	(<i>E</i>)- 43

Tableau 17 : variation des acides de Brønsted

Afin de comparer directement la réactivité de cet alcool avec ces acides et le TFA utilisé habituellement, cette réaction a également été testée en présence de TFA dans le THF. Aucune réaction n'est observée dans ce solvant ce qui confirme le résultat obtenu par Leleti.¹³⁹

V.3.2. Acides de Brønsted chiraux

Après avoir déterminé le mécanisme par lequel était effectué ce réarrangement, une dernière étude a consisté à réaliser cette réaction en présence d'un acide de Brønsted chiral **42** dérivé du BINOL (Schéma 102). Nous avons voulu déterminer si le contre-ion chiral peut influencer la stéréochimie de l'alcool formé.

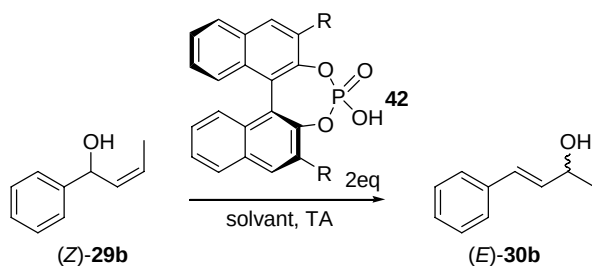


Schéma 102

Les conditions réactionnelles ont été optimisées de par le choix du solvant et la quantité de catalyseur. L'effet du groupement R situé sur l'acide de Brønsted chiral **42** a également été analysé.

Toutes les réactions suivantes ont été effectuées sur l'alcool **29b** conservé en boîte à gants car cet alcool est volatil et s'oxyde très facilement à l'air.

V.3.2.1. Essais de solvants

Cette réaction a tout d'abord été testée dans différents solvants (Graphique 1). L'alcool benzylique **29b** a donc été mis en présence d'un équivalent d'acide **42a** commercial (Figure 55) dans le solvant choisi à 20°C. Le suivi cinétique a été effectué par calcul du taux de conversion de l'alcool benzylique **29b** en produit réarrangé **30b** par GC/MS.

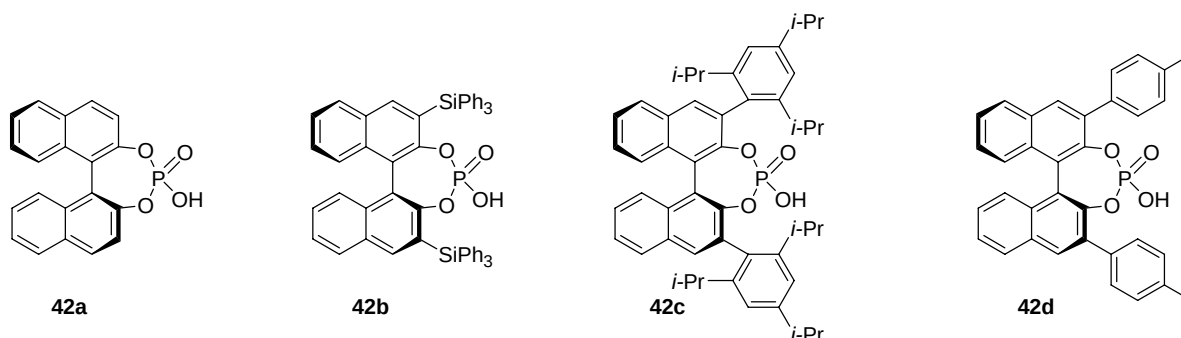
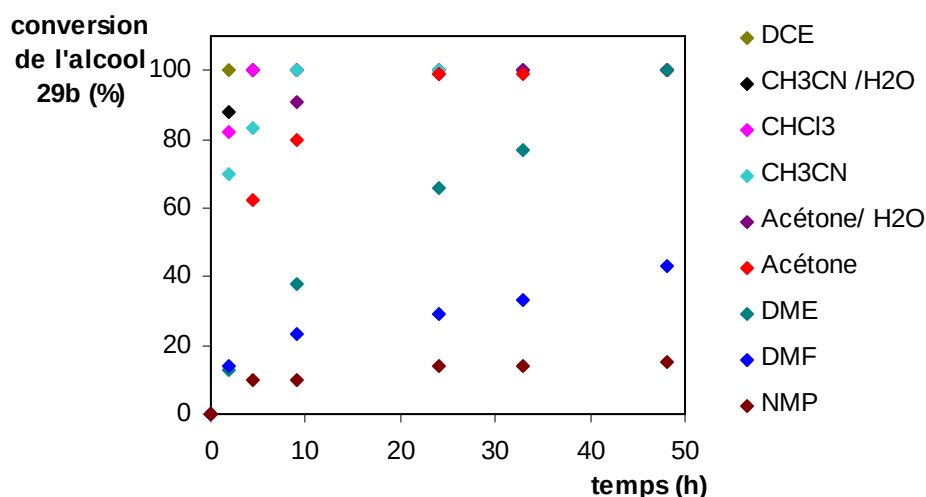


Figure 55 : acides de Brønsted chiraux

Une variété de solvants polaires et apolaires ont été testés (Graphique 1). La plupart permettent d'atteindre une conversion totale du produit de départ.

Nous avons également cherché à savoir si l'addition d'eau avait une influence sur la cinétique de la réaction. Nous avons donc effectué deux réactions en ajoutant 10 équivalents d'eau soit un rapport de 20/1 entre le solvant choisi initialement et l'eau (en noir, en violet). Par rapport aux réactions réalisées dans l'acétone ou l'acétonitrile secs (en turquoise, en rouge), la réaction se fait respectivement 2,4 fois et 3,5 fois plus rapidement dans les deux cas. L'addition d'eau semble donc améliorer la vitesse de réaction.



Graphique 1 : conversion de l'alcool de départ **29b** en fonction du solvant
calculée en fonction de : $\text{Aire (29b)} / [\text{Aire (29b)} + \text{Aire (30b)}]$

Pour un temps de 4h30, trois réactions montrent une conversion totale : celles effectuées dans le chloroforme, le DCE et le mélange acétonitrile/eau (courbes 3-4, 9).

V.3.2.2. Quantités catalytiques

La réaction a été reproduite dans les meilleurs solvants trouvés précédemment. Cette fois, l'acide de Brønsted **42a** a été additionné en quantité catalytique (20%mol). Au bout de 4 heures, la conversion est de totale dans le mélange acétonitrile/eau (entrée 3, Tableau 18).

entrée	Quantité catalyseur	solvant	Conversion (GC/MS) ^[a]	
			2H	4H
1	20%mol	CHCl ₃	38%	66%
2	20%mol	DCE	67%	91%
3	20%mol	CH ₃ CN/H ₂ O	98%	100%
4	10%mol	CH ₃ CN/H ₂ O	98%	100%
5	5%mol	CH ₃ CN/H ₂ O	90%	100%

[a] Aire (**29b**)/[Aire (**29b**) + Aire (**30b**)]

Tableau 18

Nous avons ensuite choisi de diminuer la quantité catalytique d'acide **42a** à ajouter. Deux essais ont été effectués avec 10%mol et 5%mol d'acide **42a** dans le mélange acétonitrile/eau (entrées 4 et 5). Au bout de 2 heures, pour une quantité de 10%mol d'acide, le taux de conversion est identique à celui observé précédemment (entrée 3). Il est légèrement plus faible pour un ajout de 5%mol de **42a**. La conversion en alcool **30b** est totale pour ces trois essais au bout de 4 heures, on peut donc en déduire que l'acide de Brønsted **42a** peut être utilisé en quantité catalytique dans ce réarrangement.

V.3.2.3. Variations des acides de Brønsted chiraux

Nous avons cherché à savoir si la présence d'un groupement R en *mé*ta de l'axe biarylique pouvait influencer la réaction. Pour cela, nous avons donc choisi trois acides présentant respectivement un groupement triphénylsilyle **42b**, *tri*-isopropylphényle **42c** et *p*-toluène **42d** (Figure 55).^{*} Ces acides sont classiquement utilisés en organocatalyse asymétrique et donnent généralement de meilleures énantiosélectivités que l'acide **42a** dérivé du BINOL.¹⁴⁴

L'alcool benzylique a donc été dissout dans le DCE ou dans un mélange acétonitrile/eau à 20/1 à 20°C. L'acide choisi a été additionné en quantité catalytique à 10%mol.

Le taux de conversion de l'alcool benzylique en alcool réarrangé a été calculé à partir des spectres GC/MS effectués sur des prélèvements du milieu réactionnel au bout de 2 et 4 heures (Tableau 19).

^{*} Catalyseurs synthétisés par le groupe du Dr J.-L. Renaud, LCMT, ENSI Caen.

¹⁴⁴ Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999-1010.

entrée	Catalyseur (10%mol)	solvant	Conversion (GC/MS) ^[a]	
			2h	4h
1	42b	DCE	10%	7,5%
2	42b	CH ₃ CN/H ₂ O	10%	7,3%
3	42c	CH ₃ CN/H ₂ O	2%	1,9%
4	42d	CH ₃ CN/H ₂ O	2,5%	3,5%

[a] Aire (**29b**)/[Aire (**29b**) + Aire (**30b**)]

Tableau 19

Les trois acides **42b-d** ne permettent d'obtenir qu'une faible conversion du réactif en alcool attendu.

Seul l'alcool **30b** obtenu par catalyse de l'acide présentant un groupement R = H a donc été analysé par CLHP. Le chromatogramme CLHP obtenu a été comparé avec celui obtenu pour ce même alcool en série racémique. Les deux chromatogrammes sont identiques et présentent deux pics en proportions 1:1. Aucun excès énantiomérique n'a donc été observé.

Le contre-ion dans le cas de l'utilisation de l'acide **42a** n'a donc apparemment pas d'effet sur la stéréochimie de la réaction. Il est cependant possible qu'en choisissant des conditions réactionnelles différentes, comme un changement de température ou de solvant dans le cas des trois autres acides **42b-d** afin d'obtenir une conversion totale, un excès énantiomérique puisse être observé.

V.3.3. Conclusion et perspectives

L'étude réalisée sur ce réarrangement allylique 1,3 a permis de déterminer que cette réaction avait lieu selon un mécanisme de type S_N1. Par conséquent, tout substrat énantiomériquement pur conduit à la formation d'un alcool réarrangé sous forme racémique. La géométrie de la double liaison formée est *E* quelle que soit celle de la double liaison initiale (Schéma 103).

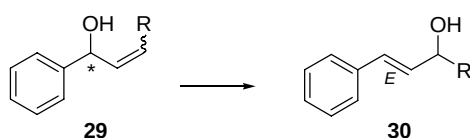


Schéma 103

L'étude sur l'utilisation d'un acide de Brønsted chiral de type BINOL n'a pas permis de réaliser le réarrangement de façon énantiosélective.

Une troisième étude peut être envisagée afin d'essayer d'effectuer un réarrangement diastéréosélectif. En particulier, il serait intéressant d'étudier le réarrangement de composés biaryliques tels que **2Cg** (Schéma 104), par extension des résultats obtenus à partir de **2Bd** et **2Cc** (Schéma 85). La configuration de l'axe biarylique pourrait en effet influencer celle de l'alcool dans le produit **13c**, par différenciation des deux faces du carbocation allylique intermédiaire.

Le composé $(\pm)$ -(*S,aR*)-**13c** pourrait ensuite conduire, après hydrogénation et cyclodéshydratation, à la dibenzoxépine $(\pm)$ -(*S,aR*)-**1Cg**.

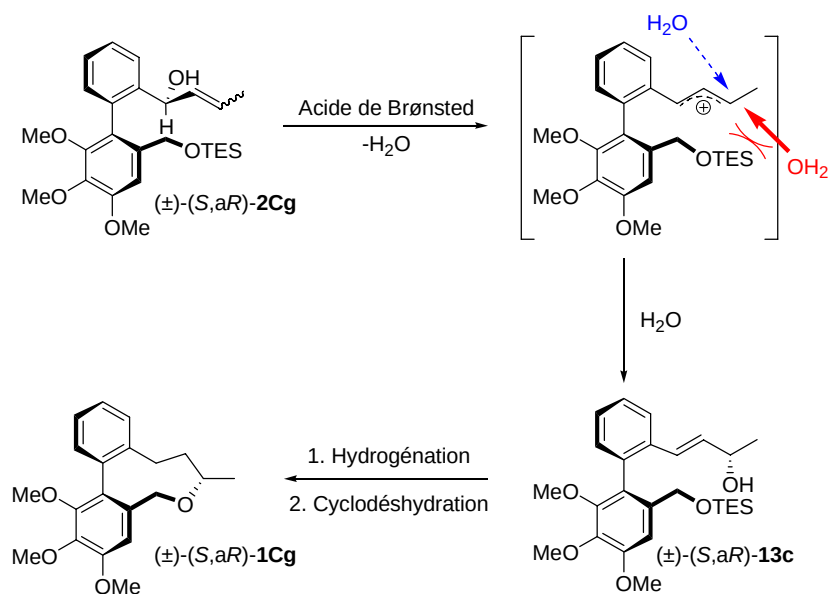


Schéma 104

Conclusion générale

Conclusion générale

Les travaux décrits dans cette thèse ont consisté à synthétiser des dibenzoxépines analogues du *N*-acétylcolchinol. Cette famille de molécules est connue pour inhiber la polymérisation de la tubuline en microtubules en se liant au niveau du site de la colchicine.

Dans un premier temps, une nouvelle voie de synthèse plus adaptée à l'obtention d'analogues variés a été établie. Quatre séries de dibenzoxépines ont ainsi été obtenues. Ces molécules présentent des structures variées que ce soit au niveau de la chaîne latérale située sur le cycle médian ou encore sur le motif biphényle. Nous nous sommes attachés à déterminer la configuration des alcools benzyliques obtenus lors de l'étape d'introduction de la chaîne latérale et à proposer un mécanisme pour expliquer la diastéréosélectivité observée. La configuration relative des biaryles pontés a également été vérifiée ainsi que le mécanisme relatif à leur formation.

L'activité sur tubuline de ces dibenzoxépines a été évaluée et des relations structure-activité ont également été proposées. Plusieurs molécules ont montré une activité proche de celle calculée pour le *N*-acétylcolchinol voire légèrement supérieure pour un des analogues méthoxylé. Ces résultats sont encourageants pour l'évaluation de l'activité sur cellules cancéreuses de ces molécules. Ces tests, actuellement en cours, nous permettront de déterminer la cytotoxicité de nos dibenzoxépines par rapport à la colchicine et au *N*-acétylcolchinol. Suivant ces résultats, d'autres analogues pourront être envisagés afin d'améliorer les activités *in vitro* déjà obtenues.

Une partie méthodologie est également rapportée. Elle a consisté en l'étude de la réactivité d'alcools allyliques benzyliques en milieu acide. Les conditions réactionnelles ont tout d'abord été mises au point en présence d'acide trifluoroacétique. L'étude de la stéréospécificité de ce réarrangement allylique 1,3 au moyen d'alcools optiquement purs a permis de déterminer le mécanisme de cette réaction. Cette réaction a également été testée sur toute une gamme d'acides de Brønsted dont certains chiraux dérivés du BINOL mais aucune énantiosélectivité n'a été observée. Une approche diastéréosélective à partir de biaryles chiraux est envisagée afin de déterminer si la configuration de l'axe biarylique peut avoir une influence sur la stéréochimie des produits réarrangés formés.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

General: reactions were performed in oven-dried glassware under a positive pressure of argon. They were magnetically stirred and employed rubber septa. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC, Analtech 1000 μm or 250 μm), by NMR (ALS300, ALS400, DRX500 Brüker instruments) or GC/MS (Thermo-Finnigan Mat 95XL spectrometer). TLC plates were visualized by exposure to UV light (254 nm). All chemicals were purchased from commercial vendors and used as is, unless otherwise specified. Flash column chromatography was performed using normal phase silica gel (60 Å, particle size 60-200 μm). Chemical shifts (δ) are reported with respect to chloroform for ^1H NMR ($\delta = 7.26$ ppm) and for ^{13}C NMR ($\delta = 77.16$ ppm) or methanol for ^1H NMR ($\delta = 3.31$ ppm) and for ^{13}C NMR ($\delta = 49.0$ ppm). Data are reported as follows: chemical shift, apparent multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet), coupling constant J in Hz, integration. Assignments are based on 2D NMR by analogy between major diastereoisomers. NOESY spectrum were performed by Dr. B. Fenet *and coll.* High-resolution mass spectra were measured using chemical ionization (CI), electrospray ionization (ESI) or electronic impact (EI) mode by Dr. D. Bouchu *and coll.* Flash column chromatography purifications were performed with GeduranP[®] Si 60 from Merck (particle size 60-200 μm), and PTLC on Analtech 1000 μm or 250 μm . Enantiomeric excess were measured with Waters 1525 – 2487 HPLC using a CHIRACEL OD-H column. All reaction solvents were freshly distilled from appropriate drying agents (THF, dioxane: sodium / benzophenone ketyl / nitrogen (g), CH_2Cl_2 : CaH_2).

Inhibition of microtubule assembly: The molecule was dissolved in DMSO at various concentrations and pre-incubated with a solution of tubulin at 37°C for 10 min. The solution was then cooled to 0°C for 5 min to achieve complete tubulin depolymerization. The solution was placed in a temperature-controlled cell at 37°C (microtubule assembly), and the increase in optical density was monitored in a UV spectrophotometer at 350 nm for 1 min. The maximum rate of assembly was recorded and compared with a sample without drug. The IC_{50} value is the concentration of compound required to inhibit 50% of the rate of microtubule assembly. It was calculated from the effect of several concentrations, and was compared with the IC_{50} value of colchicine obtained within the same day with the same tubulin preparation. The reported values are an average of three experiments.

General procedures

A - General reduction procedure:

Diisobutylaluminum hydride (4eq) was added to a solution of benzoic ester (1eq) in THF at -78°C, under argon. The mixture was stirred at -78°C then MeOH was added à 0°C. Solvents were removed under vacuum and the residue was dissolved in AcOEt. The organic layer was washed with saturated aq. solution of NaHCO₃ then dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using cyclohexane and ethyl acetate as the eluents.

B - General iodination procedure:

Silver trifluoroacetate (1.08eq) and iodine (1.05eq) were added in one portion to a solution of the alcohol (1eq) in chloroform at 0°C. After stirring for 15 min at 0°C, the mixture was filtered through celite and washed with a saturated aq. solution of Na₂SO₃. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using cyclohexane and ethyl acetate as the eluents.

C - General Suzuki-Miyaura coupling procedure:

A sealed tube was charged with the iodoarene (1eq), aryl boronate (1.5eq), Pd(OAc)₂ (5%mol), S-Phos (10%mol), Ba(OH)₂·8H₂O (1.1eq) and dioxane/water (9:1; [aryl halide] = 0.5 to 0.75 M). The tube was sealed and placed in an oil bath preheated at 100°C and stirred for 2.5h to 6h. After cooling to 20°C, the reaction mixture was filtered through celite and MgSO₄. The residue was purified by flash chromatography using cyclohexane and ethyl acetate as the eluents.

D - General MnO₂ oxidation procedure:

To a solution of benzylic alcohol (1eq) in dichloromethane was added manganese dioxide (12eq) at 20°C under argon. The mixture was then stirred for 24h. The reaction mixture was filtered through silica gel. The solvent was removed under pressure. The residue was purified by flash chromatography using cyclohexane and ethyl acetate as the eluents.

E - General TPAP/NMO oxidation procedure:

Tetrapropylammonium perruthenate and *N*-methylmorpholine-*N*-oxide were added to a solution of alcohol in CH₂Cl₂ at 20°C, under argon. The mixture was stirred at 20°C during 2h. Water was added then the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a solution of HCl 1N and dried over MgSO₄, filtered, and

evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using cyclohexane and ethyl acetate as the eluents.

F - General Grignard addition procedure:

A solution of Grignard reagent (3eq) was added dropwise to a solution of aldehyde in THF at -78°C, under argon. The mixture was stirred at -78°C and was then allowed to warm up to 20°C for 1 to 5h. A saturated aq. solution of NH₄Cl was added, the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The resulting mixture was purified by flash chromatography using cyclohexane and ethyl acetate as the eluents.

G - General cyclodehydration procedure:

A solution of HF (48 to 51% *aq*) was added to a solution of compound in CH₃CN at 20°C, and the mixture was stirred for 48h. It was cautiously poured into a saturated aq. solution of NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The resulting mixture was purified by flash chromatography using cyclohexane and ethyl acetate as the eluents.

H - General procedure for ammonium salts synthesis:

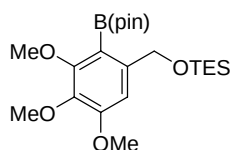
Hydrogen chloride (1M in ether) was added to a solution of dibenzoxepine in ether at 20°C and the mixture was stirred for 1h. The solvent was removed under pressure then the solid was washed with cyclohexane.

I - General procedure for 1,3-allylic rearrangement with TFA:

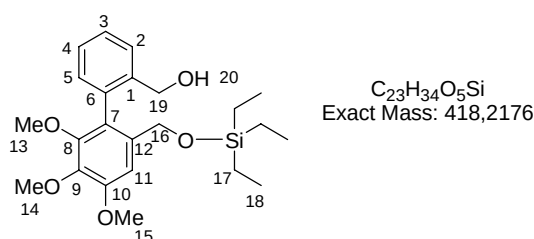
To a solution of benzylic alcohol in dichloromethane (0.5 M) à 0°C under inert atmosphere, a solution of trifluoroacetic acid (2eq) in dichloromethane (1 M) was added. The mixture was stirred at 0°C for 15-30min. An aq. solution of NaOH 15% was added, the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum.

J - General procedure for 1,3-allylic rearrangement with chiral Brønsted acid:

To a solution of benzylic alcohol in solvent à 0°C under inert atmosphere, phosphonate acid was added. The mixture was stirred at 0°C for 4-48h. An aq. solution of NaOH 15% was added, the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum.

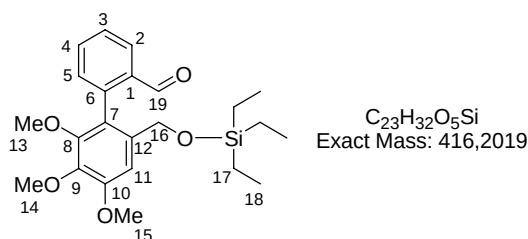
I. Boronate 3a¹¹⁶

The boronate 3a was synthesised in three steps from the 3,4,5-trimethoxybenzoic acid.

II. Synthèse des dibenzoxépines (±)-1Ca-f**Compound 2Ca:**

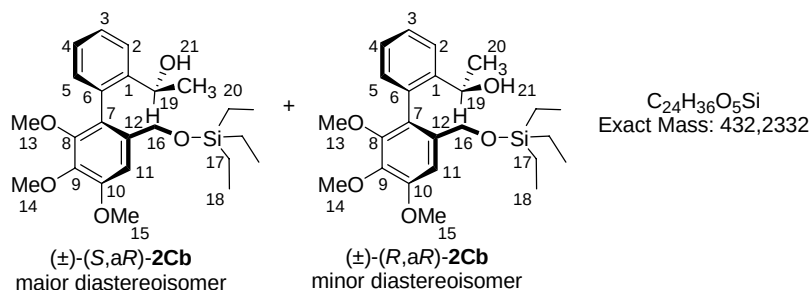
The Suzuki-Miyaura coupling between iodoarene **4C** and aryl boronate **3a** was performed according to standard procedure C, starting from iodoarene **4C** (200 mg, 0.85 mmol), aryl boronate **3a** (562 mg, 12.8 mmol), Pd(OAc)₂ (28.8 mg, 0.043 mmol), S-Phos (35.1 mg, 0.086 mmol), Ba(OH)₂·8H₂O (296.5 mg, 0.94 mmol), and dioxane/water 1.54 mL/0.15 mL (9/1; [4C] = 0.5 M) at 100°C and for 2.5h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 88/12), alcohol **2Ca** was isolated as an orange oil (175.8 mg, 49%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, *H*₂), 7.39 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, *H*₃), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, *H*₄), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, *H*₅), 6.96 (s, 1H, *H*₁₁), 4.34 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, *H*₁₆), 4.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, *H*₁₉), 4.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, *H*₁₉), 4.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, *H*₁₆), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (s, 3H, OCH₃), (dd, 1H, *J* = 7.1, 5.3 Hz, *H*₂₀), 0.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, *H*₁₈), 0.52 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, *H*₁₇) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.1 (COCH₃), 150.6 (COCH₃), 141.3 (COCH₃), 140.1 (*C*₁), 134.9 (*C*₆), 134.7 (*C*₁₂), 130.3 (*C*₅), 130.0 (*C*₂), 128.3 (*C*₃), 127.7 (*C*₄), 125.8 (*C*₇), 107.5 (*C*₁₁), 64.0 (*C*₁₉), 62.7 (*C*₁₆), 61.2 (2OCH₃), 56.0 (OCH₃), 6.8 (*C*₁₈), 4.3 (*C*₁₇) ppm; IR (neat) ν = 3328, 2935, 1597, 1329, 1002 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₄NaO₅Si⁺ [(MNa⁺)] 441.2073; found: 441.2071.

Compound 7C:

The oxidation of alcohol **2Ca** was performed according to standard procedure D, starting from the above alcohol **2Ca** (100 mg, 0.24 mmol), manganese dioxide (0.208 mg, 0.011 mmol) in CH_2Cl_2 at 20°C for 24h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 80/20), aldehyde **7C** was isolated as a colorless oil (99.6 mg, 99%).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.74 (s, 1H, H_{19}), 8.04 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_2), 7.60 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H_3), 7.50 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H_4), 7.28 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H_5), 6.98 (s, 1H, H_{11}), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_{16}), 4.23 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_{16}), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 0.87 (t, J = 7.7 Hz, 9H, H_{18}), 0.48 (q, J = 7.7 Hz, 6H, H_{17}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.4 (C_{19}), 153.7 ($COCH_3$), 151.2 ($COCH_3$), 141.0 ($COCH_3$), 139.9 (C_I), 135.2 (C_7 or C_{12}), 134.6 (C_6), 133.6 (C_3), 131.6 (C_5), 128.3 (C_3), 127.2 (C_2), 122.4 (C_7 or C_{12}), 106.7 (C_{11}), 62.7 (C_{16}), 61.1 (OCH_3), 60.8 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 6.8 (C_{18}), 4.4 (C_{17}) ppm; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{32}NaO_5Si^+$ [(MNa^+)] 439.1917; found: 439.1917.

II.1. Synthèse des alcools (±)-2Cb-f**Compound (±)-2Cb:**

The addition of methylmagnesium bromide to aldehyde **7C** was performed according to standard procedure F, starting from methylmagnesium bromide (3M in Et_2O , 0.2 mL, 0.60 mmol), aldehyde **7C** (100 mg, 0.24 mmol) in THF (0.75 mL) at -78°C for 4h30. After flash

chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 94/6), alcohols (±)-**2Cb** were isolated as (71.8 mg, 69%, diastereoisomeric ratio: 88/12).

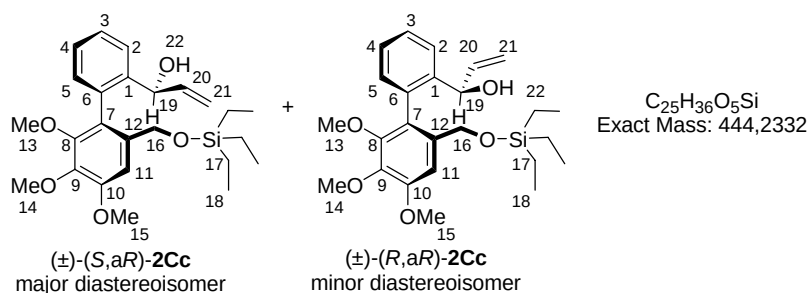
Major diastereoisomer (±)-2Cb:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H_2), 7.43 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H_3), 7.30 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H_4), 7.08 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.05 (s, 1H, H_{11}), 4.53 (q, J = 6.5 Hz, 1H, H_{19}), 4.42 (d, J = 13.5 Hz, 1H, H_{16}), 4.13 (d, J = 13.5 Hz, 1H, H_{16}), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 3.13 (s, 1H, H_{21}), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_{20}), 0.90 (t, J = 7.8 Hz, 9H, H_{18}), 0.54 (q, J = 7.8 Hz, 6H, H_{17}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.1 (C_9 or C_{10}), 150.3 (C_8), 144.0 (C_1), 141.0 (C_9 or C_{10}), 135.2 (C_{12}), 133.9 (C_6), 130.3 (C_5), 128.5 (C_3), 127.4 (C_4), 125.8 (C_2), 125.2 (C_7), 106.7 (C_{11}), 66.7 (C_{19}), 62.5 (C_{16}), 61.3 (2OCH_3), 56.0 (OCH_3), 21.9 (C_{20}), 6.88 (C_{18}), 4.51 (C_{17}) ppm; IR (neat) ν = 3408, 1325, 1092, 1069, 1002 cm^{-1} .

Minor diastereoisomer (±)-2Cb:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_2), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_3), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_4), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_5), 6.82 (s, 1H, H_{11}), 4.57 (q, J = 6.5 Hz, 1H, H_{19}), 4.23 (s, 2H, H_{16}), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 2.99 (s, 1H, H_{21}), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_{20}), 0.86 (t, J = 7.8 Hz, 9H, H_{18}), 0.54 (q, J = 7.8 Hz, 6H, H_{17}) ppm.

Compound (±)-2Cc:



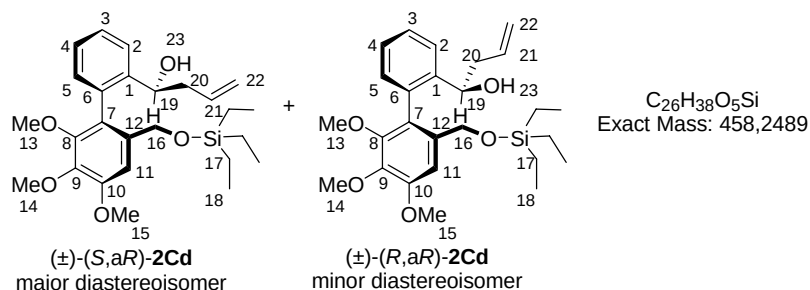
The addition of vinylmagnesium bromide to aldehyde **7C** was performed according to standard procedure F, starting from vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 1.44 mL, 1.4 mmol), aldehyde **7C** (200.0 mg, 0.48 mmol) in THF (10 mL) at -78°C for 1h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 89/11), only major alcohol (±)-**2Cc** was isolated (159.9 mg, 75%, diastereoisomeric ratio: 97/03).

Major diastereoisomer (±)-2Cc:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (dd, 1H, J = 7.6, 1.4 Hz, H_2), 7.38 (td, 1H, J = 7.6, 1.4 Hz, H_3), 7.28 (td, 1H, J = 7.6, 1.5 Hz, H_4), 7.12 (dd, 1H, J = 7.6, 1.5 Hz, H_5), 7.05 (s, 1H,

H_{11}), 5.90 (m, 1H, $J = 17.2, 10.6, 4.6$ Hz, H_{20}), 5.33 (dt, 1H, $J = 17.2, 1.8$ Hz, H_{21}), 5.18 (dt, 1H, $J = 10.6, 1.8$ Hz, H_{21}), 4.90 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, H_{19}), 4.44 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H_{16}), 4.15 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H_{16}), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (s, 1H, H_{22}), 0.89 (t, 9H, $J = 8.0$ Hz, H_{18}), 0.52 (q, 6H, $J = 8.0$ Hz, H_{17}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 153.2$ (COCH₃), 150.2 (COCH₃), 141.9 (C_1), 141.0 (COCH₃), 138.8 (C_{20}), 135.4 (C_7 or C_{12}), 134.2 (C_6), 130.4 (C_5), 128.5 (C_3), 127.7 (C_2 and C_4), 124.8 (C_7 or C_{12}), 114.5 (C_{21}), 106.6 (C_{11}), 71.5 (C_{16}), 62.5 (C_{16}), 61.3 (2OCH₃), 56.0 (OCH₃), 6.9 (C_{18}), 4.5 (C_{17}) ppm; IR (neat) $\nu = 3430, 1402, 1143, 1101, 998$ cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₆NaO₅Si⁺ [(MNa⁺)] 467.2230; found: 467.2232.

Compound (±)-2Cd:



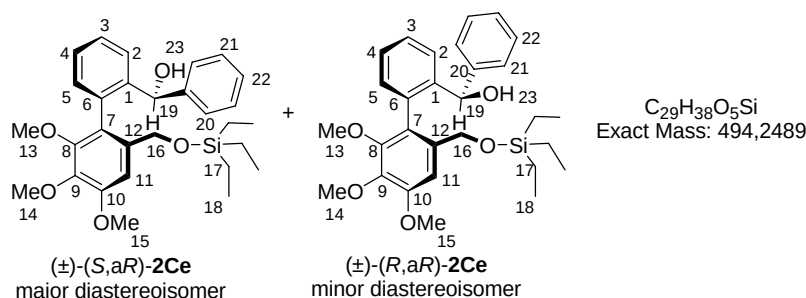
The addition of allylmagnesium bromide to aldehyde **7C** was performed according to standard procedure F, starting from allylmagnesium bromide (1 M in THF, 2.16 mL, 2.16 mmol), aldehyde **7C** (300 mg, 0.72 mmol) in THF (15 mL) at -78°C for 4h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 90/10), alcohols (±)-**2Cd** were isolated (296 mg, 90%, diastereoisomeric ratio: 75/25).

Major diastereoisomer (±)-2Cd:

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.61$ (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_2), 7.41 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H_3), 7.29 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_4), 7.10 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H_5), 7.05 (s, 1H, H_{11}), 5.53 (m, 1H, H_{21}), 4.96 (m, 2H, H_{22}), 4.43 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H_{16}), 4.39 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{19}), 4.11 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H_{16}), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.14 (s, 1H, H_{23}), 2.50 (m, 2H, H_{20}), 0.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, H_{18}), 0.55 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, H_{17}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 153.1$ (COCH₃), 150.2 (COCH₃), 142.3 (C_1), 140.8 (COCH₃), 135.1 (C_{12}), 134.9 (C_{15}), 134.9 (C_6), 130.4 (C_5), 128.4 (C_3), 127.4 (C_2), 126.3 (C_4), 124.8 (C_7), 117.2 (C_{22}), 106.4 (C_{11}), 70.5 (C_{19}), 62.4 (C_{16}), 61.2 (2OCH₃), 56.0 (OCH₃), 41.6 (C_{20}), 6.9 (C_{18}), 4.5 (C_{17}) ppm; IR (neat) $\nu = 3451, 2954, 2875, 1478, 1329, 1004$ cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₈NaO₅Si⁺ [(MNa⁺)] 481.2387; found: 481.2387.

Minor diastereoisomer (±)-2Cd:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.59 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H_2), 7.40 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H_3), 7.30 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H_4), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H_5), 6.87 (s, 1H, H_{11}), 5.74 (m, 1H, H_{21}), 5.04 (m, 2H, H_{22}), 4.36 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H, H_{19}), 4.23 (s, 2H, H_{16}), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (s, 1H, H_{23}), 2.48 (m, 2H, H_{20}), 0.85 (t, J = 7.8 Hz, 9H, H_{18}), 0.5 (q, J = 7.8 Hz, 6H, H_{17}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.1 (COCH_3), 150.2 (COCH_3), 142.3 (C_1), 140.8 (COCH_3), 135.1 (C_{12}), 134.9 (C_{15}), 134.9 (C_6), 130.4 (C_5), 128.4 (C_3), 127.4 (C_2), 126.3 (C_4), 124.8 (C_7), 117.2 (C_{22}), 106.4 (C_{11}), 70.5 (C_{19}), 62.4 (C_{16}), 61.2 (2OCH_3), 56.0 (OCH_3), 41.6 (C_{20}), 6.9 (C_{18}), 4.5 (C_{17}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.0 (COCH_3), 151.2 (COCH_3), 143.2 (C_1), 141.4 (COCH_3), 135.8 (C_{12}), 134.6 (C_{15}), 134.3 (C_6), 130.0 (C_5), 128.2 (C_3), 127.1 (C_2), 126.3 (C_4), 126.2 (C_7), 117.2 (C_{22}), 107.3 (C_{11}), 70.1 (C_{19}), 62.9 (C_{16}), 61.0 (2C, OCH_3), 56.0 (OCH_3), 41.6 (C_{20}), 6.8 (3C, C_{18}), 4.3 (3C, C_{17}) ppm.

Compound (±)-2Ce:

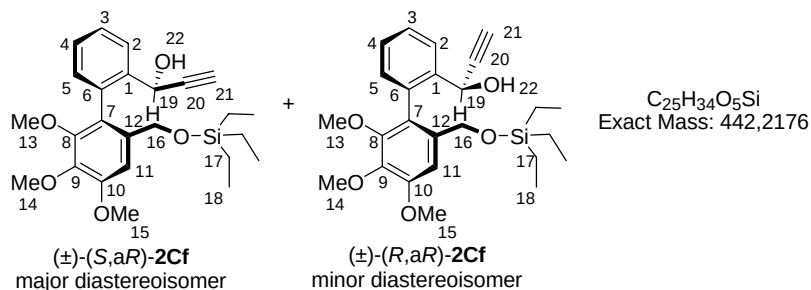
The addition of phenylmagnesium bromide to aldehyde **7C** was performed according to standard procedure F, starting from phenylmagnesium bromide (1M in THF, 3.24 mL, 3.24 mmol), aldehyde **7C** (400 mg, 0.712 mmol) in THF (5 mL) at -78°C then allowed to warm for 48h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 89/11), only major alcohol (±)-**2Ce** was isolated (69.6 mg, 39%, diastereoisomeric ratio: 70/30).

Major diastereoisomer (±)-2Ce:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (m, 9H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , $2H_{21}$, $2H_{22}$, H_{23}), 6.99 (s, 1H, H_{11}), 5.48 (s, 1H, H_{19}), 4.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H_{16}), 4.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H_{16}), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 0.85 (t, J = 7.9 Hz, 9H, H_{18}), 0.50 (q, J = 7.8 Hz, 6H, H_{17}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.3 (COCH_3), 150.4 (COCH_3), 143.8 (C_{20}), 143.0 (C_1 or C_6), 141.0 (COCH_3), 135.4 (C_7 or C_{12}), 134.5 (C_1 or C_6), 130.2 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.1 (C_{21} or C_{22}), 127.4 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.4 (C_{21} or C_{22}), 124.9 (C_7 or C_{12}), 106.7 (C_{11}), 72.8 (C_{19}), 62.4 (C_{16}), 61.4 (2OCH_3), 56.1 (OCH_3), 6.9

(C_{18}), 4.5 (C_{17}) ppm; IR (neat) $\nu = 3431, 1430, 1141, 1001\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{38}NaO_5Si^+ [(MNa^+)]$ 517.2386; found: 517.2386.

Compound (±)-2Cf:



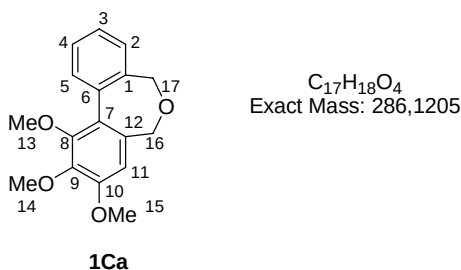
The addition of ethynylmagnesium bromide to aldehyde **7C** was performed according to standard procedure F, starting from ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 8.6 mL, 4.32 mmol), aldehyde **7C** (300 mg, 0.72 mmol) in THF (15 mL) at -78°C then allowed to warm for 24h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 95/05), only major alcohol (±)-**2Cf** was isolated as white solids (188.3 mg, 57%, diastereoisomeric ratio: 87/13).

Major diastereoisomer (±)-2Cf:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (dd, $J = 7.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H, H_2), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.3\text{ Hz}$, 1H, H_3), 7.37 (td, $J = 7.5, 1.4\text{ Hz}$, 1H, H_4), 7.12 (dd, $J = 7.5, 1.3\text{ Hz}$, 1H, H_5), 7.06 (s, 1H, H_{11}), 5.13 (d, 1H, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H, H_{19}), 4.38 (d, 1H, $J = 13.5\text{ Hz}$, 1H, H_{16}), 4.17 (d, 1H, $J = 13.5\text{ Hz}$, 1H, H_{16}), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (s, 1H, H_{22}), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 1H, H_{21}), 2.53 (d, 1H, $J = 2.2\text{ Hz}$, H_{21}), 0.89 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 9H, H_{18}), 0.53 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, 6H, H_{17}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.4$ (COCH_3), 150.1 (COCH_3), 141.0 (COCH_3), 139.8 (C_1), 135.6 (C_7 or C_{12}), 133.9 (C_6), 130.4 (C_5), 128.8 (C_3), 128.5 (C_4), 128.2 (C_2), 124.1 (C_7 or C_{12}), 107.0 (C_{11}), 83.4 (C_{20}), 74.0 (C_{21}), 62.6 (C_{19}), 62.5 (C_{16}), 61.5 (OCH_3), 61.3 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 6.9 (C_{18}), 4.5 (C_{17}); IR (neat) $\nu = 3468, 3221, 2939, 2873, 1456, 1106\text{ cm}^{-1}$, HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{34}NaO_5Si^+ [(MNa^+)]$ 465.2073; found: 465.2073.

II.2. Synthèse des dibenzoxépines (±)-1Ca-f

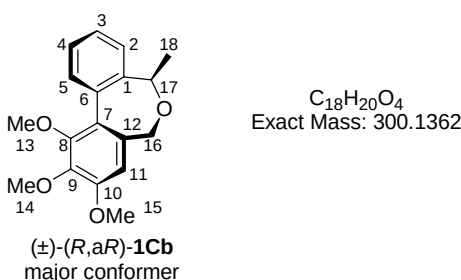
Compound 1Ca:



The cyclodehydration of biaryl **2Ca** was performed according to standard procedure H, starting from aq. HF (1.53 mL), biaryl **2Ca** (50.0 mg, 0.12 mmol) in CH₃CN (7.7 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 95/5), compound **1Ca** was isolated as colorless oil (27.8 mg, 82%, conformer ratio in CDCl₃: 69/31).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_2 or H_5), 7.42 (m, 3H, H_2 or H_5 , H_3 , H_4), 6.78 (s, 1H, H_{11}), 4.45 (s, 2H, H_{16} or H_{17}), 4.10 (s, 2H, H_{16} or H_{17}), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃) ppm.

Compound (±)-1Cb:



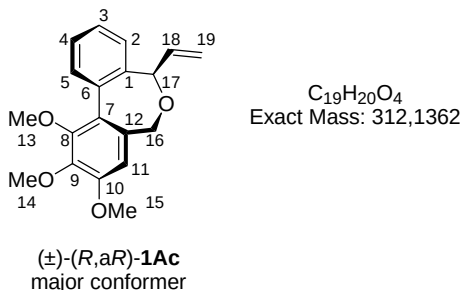
The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Cb** was performed according to standard procedure H, starting from aq. HF (0.08 mL), biaryl (±)-**2Cb** (20.0 mg, 0.045 mmol) in CH₃CN (0.4 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 5/95), compound (±)-**1Cb** was isolated (11.5 mg, 69%, conformer ratio in CDCl₃: 94/06).

Major conformer (±)-1Cb:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_2), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_3), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_4), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_5), 6.95 (s, 1H, H_{11}), 4.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H_{17}), 4.34 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H_{17}), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H_{18}) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.3 (COCH₃), 150.7 (COCH₃), 144.2 (C_1), 141.7 (COCH₃), 134.7 (C_{12}), 134.0 (C_6), 130.3 (C_5), 128.7 (C_3), 127.5 (C_4), 126.4 (C_7), 126.0 (C_2), 107.8 (C_{11}), 66.9 (C_{17}), 63.2 (C_{16}), 61.3

(2OCH₃), 56.2 (OCH₃), 22.0 ppm; HRMS (CI) calcd for C₁₈H₂₂O₄ [(MH⁺)] 301.1440; found: 301.1440.

Compound (±)-1Cc:

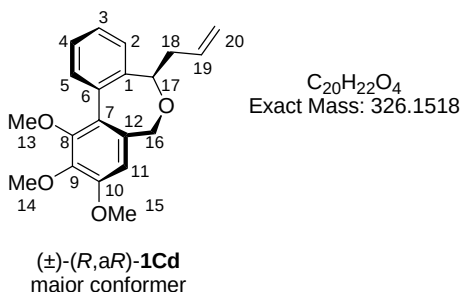


The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Cc** was performed according to standard procedure H, starting from aq. HF (0.84 mL), biaryl (±)-**2Cc** (30.0 mg, 0.068 mmol) in CH₃CN (4.2 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 98/02), compound (±)-**1Cc** was isolated as colorless oil (12.1 mg, 57%, conformer ratio in CDCl₃: 87/13).

Major conformer (±)-**1Cc**:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, *H*₂), 7.41 (m, 3H, *H*₃, *H*₄ and *H*₅), 6.77 (s, 1H, *H*₁₁), 6.24 (m, 3H, *H*₁₈), 5.48 (dt, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H, *H*₁₉), 5.39 (dt, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H, *H*₁₉), 4.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.48 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, *H*₁₆), 3.99 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, *H*₁₆), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.4 (COCH₃), 150.7 (COCH₃), 142.8 (COCH₃), 137.0 (*C*₆), 136.7 (*C*₁), 135.9 (*C*₁₈), 131.3 (*C*₇ or *C*₁₂), 129.7 (*C*₂), 127.9 (*C*₃, *C*₄ or *C*₆), 127.7 (*C*₃, *C*₄ or *C*₆), 127.0 (*C*₃, *C*₄ or *C*₆), 126.1 (*C*₇ or *C*₁₂), 116.9 (*C*₁₉), 108.6 (*C*₁₁), 74.2 (*C*₁₇), 68.0 (*C*₁₆), 61.2 (2OCH₃), 56.2 (OCH₃) ppm; HRMS (CI) calcd for C₁₉H₂₀O₄ [(MH⁺)] 313.1440; found: 313.1438.

Compound (±)-1Cd:



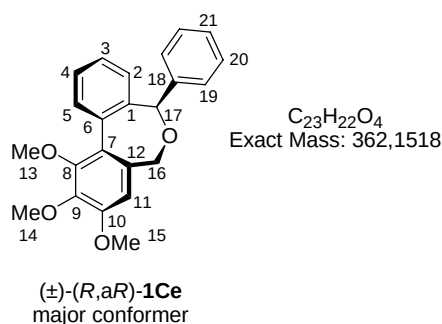
The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Cd** was performed according to standard procedure H, starting from aq. HF (2.29 mL), biaryl (±)-**2Cd** (50.0 mg, 0.11 mmol) in CH₃CN (11.5 mL).

After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 97/03), compound (±)-**1Cd** was isolated as colorless oil (22.4 mg, 63%, conformer ratio in CDCl₃: 89/11).

Major conformer (±)-1Cd:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_2), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_3), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_4), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_5), 6.94 (s, 1H, H_{11}), 5.56 (m, 1H, H_{19}), 4.95 (m, 2H, H_{20}), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_{16}), 4.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_{16}), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 2.51 (m, 2H, H_{18}) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (COCH₃), 150.5 (COCH₃), 142.3 (C_1), 141.5 (COCH₃), 134.9 (C_7 or C_{12}), 134.8 (C_{19}), 134.6 (C_6), 130.4 (C_5), 128.5 (C_3), 127.5 (C_4), 126.5 (C_2), 126.2 (C_7 or C_{12}), 117.6 (C_{20}), 107.8 (C_{11}), 70.7 (C_{17}), 63.0 (C_{16}), 61.3 (OCH₃), 61.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 40.2 (C_{18}) ppm; HRMS (CI) calcd for C₂₀H₂₂O₄ [(MH)⁺] 327.1596; found: 327.1597.

Compound (±)-1Ce:



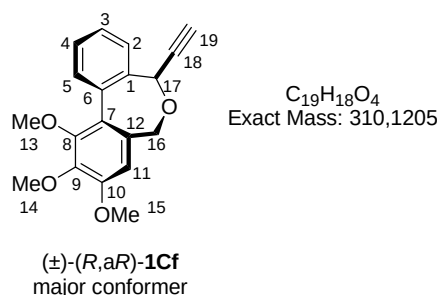
The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Ce** was performed according to standard procedure, starting from aq. HF (0.93 mL), biaryl (±)-**2Ce** (35.7 mg, 0.72 mmol) in CH₃CN (4.7 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 98/02), compound (±)-**1Ce** was isolated (21.4 mg, 82%, conformer ratio in CDCl₃: 85/15).

Major conformer (±)-1Ce:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_2 or H_5), 7.39 (m, 6H, H_3 or H_4 , H_{19} , H_{20} , H_{21}), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_3 or H_4), 6.80 (s, 1H, H_{11}), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_2 or H_5), 5.35 (s, 1H, H_{17}), 4.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H_{16}), 4.17 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H_{16}), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.5 (COCH₃), 150.8 (COCH₃), 142.9 (COCH₃), 139.9 (C_{18}), 138.2 (C_1 or C_6), 137.0 (C_1 or C_6), 131.3, 129.5 (C_2 or C_5), 128.3 (C_3 or C_4), 128.3 (C_{19} or C_{20}), 127.8 (C_{19} or C_{20}), 127.7 (C_2 or C_5 , C_3 or C_4 and C_{21}), 126.4 (C_7), 108.6 (C_{11}), 76.4 (C_{18}), 68.2 (C_{16}), 61.2

(2OCH₃), 56.2 (OCH₃) ppm; IR (neat) ν = 2863, 1446, 1327, 1104, 1090 cm⁻¹; HRMS (CI) calcd for C₂₃H₂₂O₄ [(MH⁺)] 363.1696; found : 363.1598.

Compound (±)-1Cf:

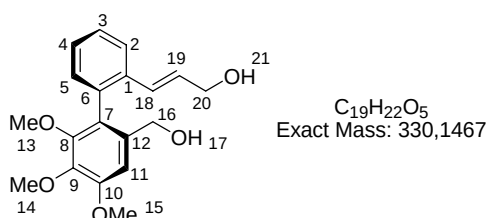


The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Cf** was performed according to standard procedure H, starting from aq. HF (1.61 mL), biaryl (±)-**2Cf** (48.0 mg, 0.108 mmol) in CH₃CN (7.0 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 96/4), compound (±)-**1Cf** was isolated (26.8 mg, 88%, conformer ratio in CDCl₃: 83/27).

Major conformer (±)-**1Cf**:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_2), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_5), 7.47 (m, 2H, H_3 and H_4), 6.75 (s, 1H, H_{11}), 5.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{17}), 4.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H_{16}), 3.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H_{16}), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{19}) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.4 (COCH₃), 150.9 (COCH₃), 143.1 (COCH₃), 136.2 (C_6), 133.5 (C_1), 130.5 (C_7 or C_{12}), 129.7 (C_5), 128.5 (C_3 or C_4), 128.0 (C_3 or C_4), 127.6 (C_2), 125.4 (C_7 or C_{12}), 117.6 (C_{20}), 108.6 (C_{11}), 76.2 (C_{19}), 68.0 (C_{16}), 65.8 (C_{16}), 61.2 (2OCH₃), 56.2 (OCH₃) ppm; IR (neat) ν = 2920, 1454, 1328, 1107, 1071 cm⁻¹; HRMS (CI) calcd for C₂₀H₂₂O₄ [(MH⁺)] 327.1596; found: 327.1597.

Compound 13a:



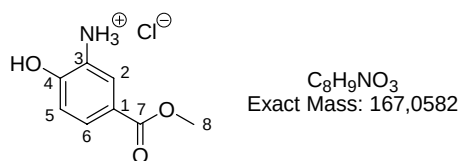
A solution of alcohol (±)-**2Cc** (50 mg, 0.112 mmol) in dichloromethane (4.8 mL) was cooled at -78°C, a solution of TFA (3.6 mL) in dichloromethane (4.8 mL) was then added dropwise with a syringe pump for 2h30. The mixture was stirred for 1h at -78° then the dry ice/acetone bath was removed and the mixture was allowed to warm for 1h30. An aq. NaOH 1N solution was added and the aqueous layer extracted with dichloromethane. The combined organic

layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under vacuum. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc:), compound (±)-**13a** was isolated (24.9 mg, 67%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_2 or H_5), 7.34 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_3 or H_4), 7.29 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_3 or H_4), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_2 or H_5), 6.91 (s, 1H, H_{11}), 6.28 (m, 2H, H_{18} and H_{19}), 4.21 (s, 2H, H_{16}), 4.12 (m, 2H, H_{20}), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 2.82 (s, 2H, H_{17} and H_{21}) ppm;
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.3 (COCH_3), 151.1 (COCH_3), 141.5 (COCH_3), 135.8 (C_1 or C_6), 135.0 (C_1 or C_6 and C_7), 130.9 (C_2 or C_5), 129.8 (C_{18}), 129.5 (C_{19}), 128.0 (C_3 or C_4), 127.6 (C_3 or C_4), 125.9 (C_{12}), 125.5 (C_2 or C_5), 106.9 (C_{11}), 63.7 (C_{20}), 62.9 (C_{18}), 61.1 (OCH_3), 61.0 (OCH_3), 56.1 (OCH_3) ppm;

III. Synthèse des analogues azotés disubstitués (±)-1Da-n

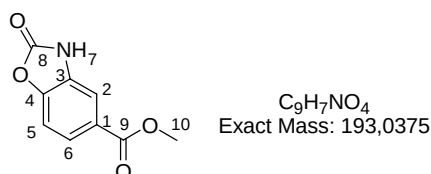
Compound 15:



Acetyl chloride (15.4 g, 196 mmol) was added to a solution of 3-amino-4-hydroxybenzoic acid **14** (15.0 g, 98.0 mmol) in methanol (150 mL) at 20°C. The mixture was refluxed over night. The solvent was evaporated under vacuum then the solid was washed in EtOAc, filtered and dried under vacuum to give the title product **15** as a white solid (19.7 g, 99%).

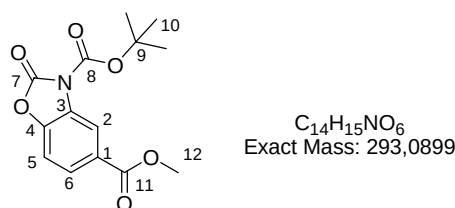
Mp: 223°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO d⁶): δ = 8.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, *H*₂), 7.81 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, *H*₆), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*₅), 3.80 (s, 3H, *H*₈) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO d⁶): δ = 165.5 (*C*₇), 155.6 (*C*₄), 130.5 (*C*₅), 125.4 (*C*₂), 120.4 (*C*₁ or *C*₃), 120.1 (*C*₁ or *C*₃), 116.1 (*C*₆), 52.1 (*C*₈) ppm; IR (neat) ν = 3127, 1679, 1627, 1610 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₈H₉NO₃⁺ [(M⁺)] 167.0582; found: 167.0583.

Compound 16:



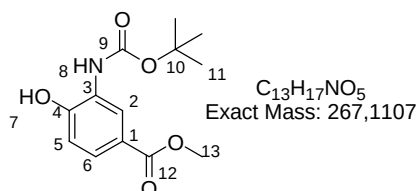
1,1'-Carboxyldiimidazole (4.97 g, 49.1 mmol) then triethylamine (3.98 g, 24.6 mmol) were added to a solution of the above ammonium salt **15** (5.00 g, 24.6 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 20°C, under argon. The mixture was refluxed for 7h. Water was added then the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a solution of 1N aq. solution of HCl and dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. Oxazolidinone **16** was obtained as a pink solid (3.13 g, 70%).

Mp: 182°C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD d⁴): δ = 7.76 (d, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, *H*₆), 7.69 (dd, *J* = 1.3 Hz, 1H, *H*₂), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, *H*₅), 4.61 (s, 1H, *H*₇), 3.94 (s, 3H, *H*₁₀) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD d⁴): δ = 167.9 (*C*₉), 156.8 (*C*₈), 149.0 (*C*₄), 132.1 (*C*₁), 127.6 (*C*₃), 125.7 (*C*₆), 111.8 (*C*₂), 110.5 (*C*₅), 52.8 (*C*₁₀) ppm; IR (neat) ν = 3195, 1809, 1772, 1685 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₉H₇NO₄⁺ [(M⁺)] 193.0375; found: 193.0373.

Compound 17:

DMAP (0.38 g, 3.1 mmol), Et_3N (2.59 mL, 18.6 mmol) and Boc_2O (3.50 g, 18.3 mmol) were added to a solution of **16** (3.00 g, 15.5 mmol) in THF (150 mL) at 20°C, under argon. The mixture was stirred for 5h. The solvent was evaporated under vacuum then the solid was dissolved in EtOAc, washed with a saturated aq. solution of $NaHCO_3$. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The title compound **17** was obtained as a pink solid (3.56 g, 95%).

Mp: 155°C; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_2), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H, H_5), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 3.94 (s, 3H, H_{12}), 1.70 (s, 9H, H_{10}); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ = 166.1 (C_{11}), 149.2 (C_7 or C_8), 147.3 (C_7 or C_8), 145.0 (C_4), 127.8 (C_1 or C_3), 127.2 (C_5), 127.0 (C_1 or C_3), 116.2 (C_2), 109.9 (C_6), 86.9 (C_9), 52.6 (C_{12}), 28.1 (C_{10}) ppm; IR (neat) ν = 3202, 1838, 1791, 1717, 1689 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $C_{14}H_{15}NO_6^+$ [M^+] 293.0899; found: 293.0900.

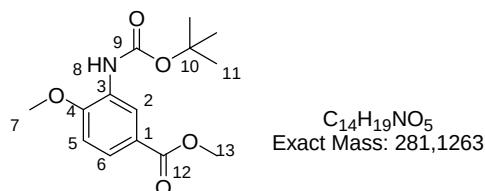
Compound 18:

Cesium carbonate (2.22 g, 6.82 mmol) was added to a solution of the above oxazolidinone **17** (4.00 g, 13.6 mmol) in methanol (55 mL), at 20°C, under argon. The mixture was stirred for 12h. A saturated aq. solution of $NaHCO_3$ was added then the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 88/12) to give **18** as a white solid (2.57 g, 71%).

Mp: 135°C; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 9.15 (s, 1H, H_7), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_2), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H_5), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 6.87 (s, 1H, H_8), 3.87 (s, 3H, H_{13}), 1.53 (s, 9H, H_{11}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ = 166.8 (C_{12}), 155.4 (C_9), 152.1 (C_4), 127.6 (C_5), 125.6 (C_1 or C_3), 123.2 (C_2), 122.7 (C_1 or C_3), 118.9 (C_6), 82.8 (C_{10}), 52.1

(C_{13}), 28.3 (C_{11}) ppm; IR (neat) ν = 3321, 1694, 1668, 1544, 1508 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5^+$ [(M^+)] 267.1107; found: 267.1103.

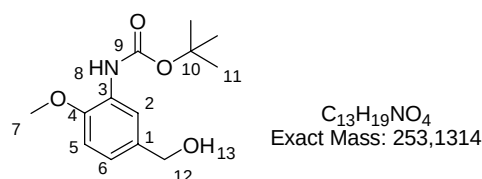
Compound 19:



Potassium carbonate (6.11 g, 44.2 mmol) then methyl iodide (2.75 mL, 44.2 mmol) were added to a solution of **18** (3.94 g, 14.7 mmol) in acetonitrile (60 mL) at 20°C, under argon. The mixture was stirred for 5h. A saturated aq. solution of K_2CO_3 was added then the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under vacuum. The title compound **19** was obtained as a white solid (3.78 g, 91%).

Mp: 118°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.71 (s, 1H, H_2), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H_5), 7.06 (s, 1H, H_8), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_6), 3.92 (s, 3H, H_7), 3.88 (s, 3H, H_{13}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.1 (C_{12}), 152.7 (C_9), 151.1 (C_4), 128.0 (C_1 or C_3), 125.0 (C_5), 123.2 (C_1 or C_3), 119.1 (C_2), 109.4 (C_6), 80.8 (C_{10}), 56.0 (C_7), 52.1 (C_{13}), 28.5 (C_{11}), IR (neat) ν = 1721, 1668 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5^+$ [(M^+)] 281.1263; found: 281.1266.

Compound 6a:

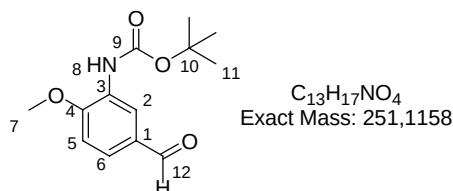


The reduction of methylic ester was performed according to standard procedure A, starting from ester **19** (2.50 g, 8.89 mmol), diisobutylaluminum hydride (32.0 mL, 35.6 mmol) in THF (30 mL), at -78°C, under argon. The above alcohol **6a** was obtained as a white solid (1.65 g, 73%).

Mp: 72°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.08 (s, 1H, H_2), 7.10 (s, 1H, H_8), 6.99 (dd, 1H, J = 8.3, 2.1 Hz, H_6), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_5), 4.61 (d, J = 4.1 Hz, 2H, H_{12}), 3.86 (s, 3H, H_7), 1.79 (t, J = 4.1 Hz, 1H, H_{13}), 1.52 (s, 9H, H_{11}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 152.9 (C_9), 147.2 (C_4), 133.9 (C_1), 128.2 (C_3), 121.2 (C_6), 117.2 (C_2), 110.1 (C_5), 80.9 (C_{10}), 69.3

(C_{12}), 56.2 (C_7), 28.4 (C_{11}) ppm; IR (neat) ν = 3290, 2978, 1534, 1492, 1699 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4^+$ [M^+] 253.1314; found: 253.1312.

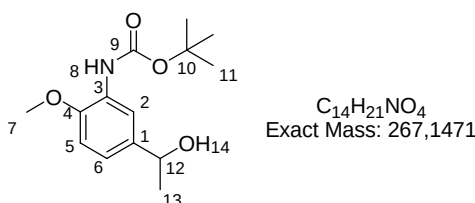
Compound 5:



The oxidation of alcohol was performed according to standard procedure E, starting from the above alcohol **6a** (937 mg, 3.70 mmol), tetrapropylammonium perruthenate (26 mg, 0.074 mmol) and *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (650 mg, 5.55 mmol) in CH_2Cl_2 at 20°C for 6h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 90/10), aldehyde **5** was isolate as an oil (893 mg, 96%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.88 (s, 1H, H_{12}), 8.60 (s, 1H, H_2), 7.56 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H_8), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_5), 6.95 (s, 1H, H_6), 3.95 (s, 3H, H_7), 1.53 (s, 9H, H_{11}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 191.4 (C_{12}), 152.7 (C_9), 152.2 (C_4), 130.3 (C_1), 128.8 (C_3), 124.4 (C_5), 119.9 (C_2), 81.1 (C_6), 56.2 (C_7), 28.4 (3C, C_{11}) ppm; IR (neat) ν = 3439, 1725, 1687, 1593, 1528 cm^{-1} ; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ [MH^+] 252.1236; found: 252.1235.

Compound 6b:

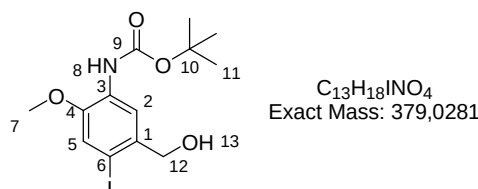


A solution of methylmagnesium bromide (3.0 M in ether, 2.35 mL, 7.06 mmol) was added dropwise to a solution of the above aldehyde **5** (591 mg, 2.35 mmol) in THF (16 mL) at -78°C, under argon. The mixture was stirred at -78°C and was then allowed to warm up to 20°C for 6h. A saturated aq. solution of NH_4Cl was added, the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under vacuum. The title alcohol was obtained as a white solid **6b** (497 mg, 79%).

Mp: 90°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 (s, 1H, H_2), 7.09 (s, 1H, H_8), 7.01 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H_6), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_5), 4.85 (q, J = 6.4 Hz, 1H, H_{12}), 3.85 (s, 3H, H_7), 1.92 (s, 1H, H_{14}), 1.52 (s, 9H, H_{11}), 1.48 (d, J = 6.4, 3H, H_{13}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz,

CDCl_3): δ = 152.9 (C_9), 146.9 (C_4), 138.9 (C_1), 128.1 (C_3), 119.1 (C_6), 115.7 (C_2), 110.0 (C_5), 80.5 (C_{10}), 70.4 (C_{12}), 55.9 (C_7), 28.5 (C_{11}), 25.2 (C_{13}) ppm; IR (neat) ν = 3427, 2979, 1725, 1531, 1266 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4^+$ [(MNa^+)] 290.1368; found: 290.1368.

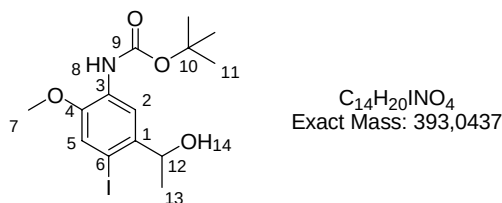
Compound **4Da**:



Silver trifluoroacetate (3.92 g, 17.8 mmol) and iodine (3.31 g, 13.0 mmol) were added in one portion to a solution of alcohol **6a** (3.00 g, 11.8 mmol) in chloroform (112 mL) at 0°C. After stirring for 15 min at 0°C, the mixture was filtered through celite and washed with a saturated aq. solution of Na_2SO_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 5/95) to give alcohol **4Da** as an orange oil (2.88 g, 65%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.19 (s, 1H, H_2), 7.22 (s, 1H, H_5), 7.01 (s, 1H, H_8), 4.61 (s, 2H, H_{12}), 3.86 (s, 3H, H_7), 1.52 (s, 9H, H_{11}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) ppm: δ = 152.6 (C_{10}), 147.5 (C_4), 135.8 (C_1), 128.8 (C_3), 120.6 (C_5), 118.4 (C_2), 88.1 (C_6), 80.9 (C_{12}), 69.3 (C_7), 56.2 (C_{13}), 28.4 (C_{11}) ppm; IR (neat) ν = 3492, 3427, 1696, 1572, 1476 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INNaO}_4^+$ [(MNa^+)] 416.0335; found: 416.0337.

Compound (±)-**4Db**:

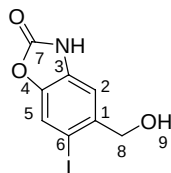


The iodination of the benzylic alcohol **6b** was performed according to standard procedure B, starting from alcohol (0.10 g, 0.37 mmol), silver trifluoroacetate (86.6 mg, 0.39 mmol) and iodine (104.4 mg, 0.41 mmol) in chloroform (4 mL) at 0°C for 15 min. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 92/8), alcohol (±)-**4Db** was isolated as an orange oil (120 mg, 81%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.26 (s, 1H, H_2), 7.18 (s, 1H, H_5), 7.00 (s, 1H, H_8), 4.97 (q, J = 6.2 Hz, 1H, H_{12}), 3.84 (s, 3H, H_7), 2.08 (s, 1H, H_{14}), 1.52 (s, 9H, H_{11}), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H_{13}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 152.7 (C_9), 147.3 (C_4), 140.3 (C_1), 129.1 (C_3), 120.3 (C_5), 115.9 (C_2), 87.2 (C_6), 80.9 (C_{10}), 73.7 (C_{12}), 56.1 (C_7), 28.5 (C_{11}), 23.9 (C_8) ppm;

IR (neat) ν = 3492, 3427, 1696, 1572, 1476 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{INNaO}_4^+$ [(MNa⁺)] 416.0335; found: 416.0337.

Compound 20:

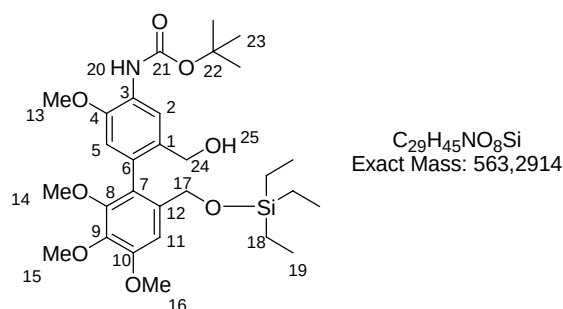


To a solution of ester **16** (500 mg, 2.59 mmol) in THF (3 mL) was added lithium aluminiumhydride (3.9 mL, 3.89 mmol) at 0°C under argon. The mixture was stirred at 0°C then allowed to warm to 20°C for 5h. The reaction was quenched by addition of MeOH. The solvent were removed under vacuum then EtOAc was added. The organic layer was washed with a saturated aq. solution of NaHCO_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The alcohol (316.3 mg, 74%) was directly engaged in the iodination reaction.

To a solution of the intermediate alcohol (316.3 mg, 1.92 mmol) in MeOH (11 mL) was added silver trifluoroacetate (617.4 mg, 2.69 mmol) then iodine (655.3 mg, 2.69 mmol) at 0°C under argon. The solvent was removed under vacuum then EtOAc was added. The solution was filtered through celite and washed with a saturated aq. solution of Na_2SO_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 60/40) to give compound **20** as an orange oil (502.0 mg, 36%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD d^4): δ = 7.66 (s, 1H, H_5), 7.29 (s, 1H, H_2), 4.57 (s, 2H, H_8) ppm;
 ^{13}C NMR (75MHz, MeOD d^4): δ = 156.7 (C_7), 144.9 (C_3), 140.5 (C_1), 132.4 (C_4), 120.6 (C_5), 109.9 (C_2), 86.2 (C_6), 69.3 (C_8) ppm.

Compound 2Da:

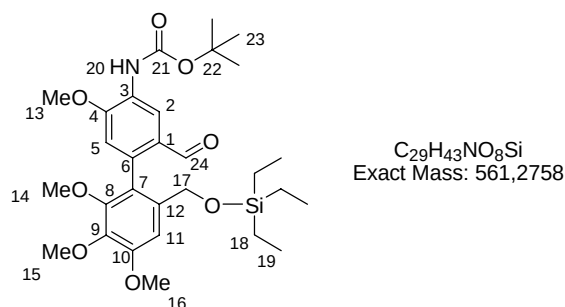


The Suzuki-Miyaura coupling between iodoarene and aryl boronate was performed according to standard procedure C, starting from methylmagnesium bromide iodoarene **4Da** (3.00 g,

7.91 mmol), aryl boronate **3a** (5.20 g, 11.9 mmol), Pd(OAc)₂ (266 mg, 0.40 mmol), S-Phos (325 mg, 0.79 mmol), Ba(OH)₂·8H₂O (2.75 g, 8.7 mmol), and dioxane/water (9:1; [**4Da**] = 0.5 M) at 100°C and for 2.5h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 93/7), alcohol **2Da** was isolated as an orange oil (2.79 g, 4.98 mmol, 63%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (s, 1H, *H*₂ or *H*₅), 7.11 (s, 1H, *H*₂₀), 7.60 (s, 1H, *H*₂ or *H*₅), 6.98 (s, 1H, *H*₁₁), 4.37 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.23 (d, *J* = 13.5, 1H, *H*₁₇), 4.23 (s, 2H, *H*₂₄), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 1.54 (s, 9H, *H*₂₃), 0.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 9H, *H*₁₈), 0.56 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H, *H*₁₇) ppm; ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (*C*₁₆), 153.1 (COCH₃), 152.8 (COCH₃), 150.9 (COCH₃), 146.9 (COCH₃), 141.1 (*C*₉ or *C*₁₀), 135.2 (*C*₁₂), 133.0 (*C*₃ or *C*₆), 128.7 (*C*₁), 127.9 (*C*₃ or *C*₆), 125.3 (*C*₇), 119.5 (*C*₂ or *C*₅), 111.8 (*C*₂ or *C*₅), 106.9 (*C*₁₁), 63.8 (*C*₂₂), 62.5 (s, 3H, OCH₃), 61.3 (s, 3H, OCH₃), 61.2 (s, 3H, OCH₃), 56.0 (2C, *C*₁₇ and *C*₂₄), 28.5 (*C*₂₃), 6.8 (*C*₁₈), 4.4 (*C*₁₉) ppm; IR (neat) ν = 3439, 2925, 2874, 1729, 1491, 1048 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₄₅NNaO₈Si⁺ [(MNa⁺)] 586.2812; found: 586.2813.

Compound **7D**:

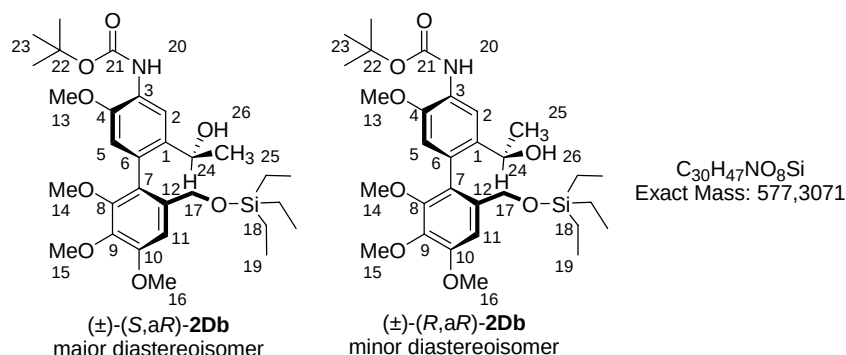


The oxidation of alcohol **2Da** was performed according to standard procedure E, starting from the above alcohol **2Da** (300 mg, 0.53 mmol), tetrapropylammonium perruthenate (3.74 mg, 0.011 mmol) and *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (187 mg, 1.59 mmol) in CH₂Cl₂. The residue was purified by filtration through a short pad of silica (cyclohexane/EtOAc: 85:15) to give aldehyde **7D** as an oil (240 mg, 80%), which was used directly in the next step.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 9.60 (s, 1H, *H*₂₄), 8.69 (s, 1H, *H*₂), 7.10 (s, 1H, *H*₂₀), 6.97 (s, 1H, *H*₁₁), 6.66 (s, 1H, *H*₅), 4.31 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.23 (d, *J* = 12.9, 1H, *H*₁₇), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 1.52 (s, 9H, *H*₂₃), 0.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 9H, *H*₁₉), 0.48 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H, *H*₁₈) ppm; IR (neat) ν = 3438, 1730, 1684, 1525, 1488, 1458 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for [(MNa⁺)] 584.2656; found: 584.2655.

III.1. Synthèses des alcools (±)-**2Db-e**

Compound (±)-**2Db**:



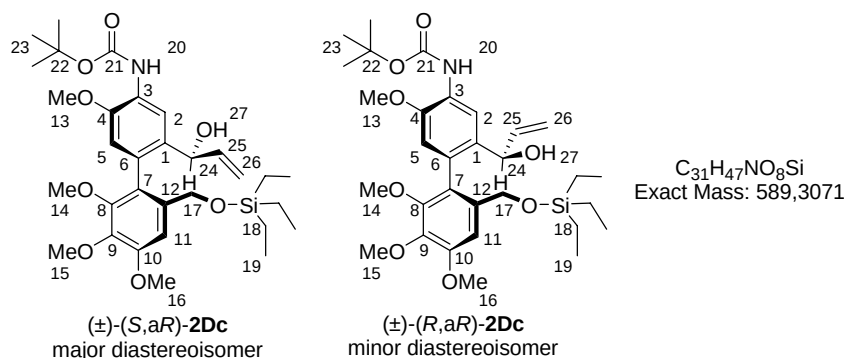
The addition of methylmagnesium bromide to aldehyde **7D** was performed according to standard procedure F, starting from methylmagnesium bromide (3 M in ether, 0.44 mL, 1.33 mmol), aldehyde **7D** (150 mg, 0.267 mmol) in THF (6 mL) at -78°C for 5h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 93/7 then 91/9), alcohols (±)-**2Db** were isolated as colorless oils (101 mg, 66%, diastereoisomeric ratio: 87/13).

Major diastereoisomer (±)-**2Db**:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.36 (s, 1H, H_2), 7.10 (s, 1H, H_{20}), 7.03 (s, 1H, H_{11}), 6.55 (s, 1H, H_5), 4.45 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{24}), 4.03 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, H_{17}), 4.15 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, H_{17}), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 2.97 (s, 1H, H_{26}), 1.54 (s, 9H, H_{23}), 1.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, H_{25}), 0.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, H_{19}), 0.57 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, H_{18}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.1$ (C_{10}), 152.7 (C_{21}), 150.5 (C_8), 146.6 (C_4), 140.9 (C_9), 136.8 (C_1), 135.4 (C_6 or C_7), 128.3 (C_3), 127.6 (C_{12}), 124.9 (C_6 or C_7), 115.3 (C_2), 111.5 (C_5), 106.3 (C_{11}), 80.5 (C_{22}), 66.7 (C_{24}), 62.4 (C_{17}), 61.3 (C_{16}), 61.2 (C_{15}), 56.0 (C_{13}), 55.9 (C_{14}), 28.5 (C_{23}), 22.1 (C_{25}), 6.9 (C_{19}), 4.5 (C_{18}) ppm; IR (neat) $\nu = 3448, 2931, 1732, 1616, 1593, 1397\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NNaO}_8\text{Si}^+$ [MNa^+] 600.2969; found: 600.2968.

Minor diastereoisomer (±)-**2Db**:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.30$ (s, 1H, H_2), 7.09 (s, 1H, H_{20}), 6.87 (s, 1H, H_{11}), 6.52 (s, 1H, H_5), 4.50 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_{24}), 4.29 (s, 2H, H_{17}), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 1.55 (t, 9H, H_{23}), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_{14}), 0.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, H_{19}), 0.56 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, H_{18}) ppm.

Compound (±)-2Dc:

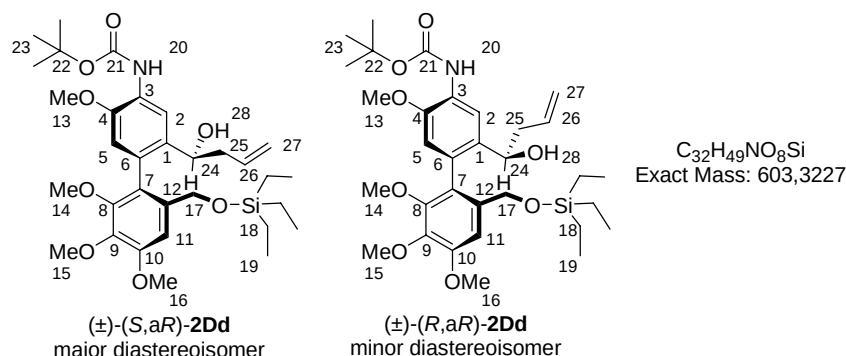
The addition of vinylmagnesium bromide to aldehyde **7D** was performed according to standard procedure F, starting from vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 2.14 mL, 2.14 mmol), aldehyde **7D** (400 mg, 0.712 mmol) in THF (5 mL) at -78°C for 1h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 89/11), alcohols (±)-**2Dc** were isolated as white solids (360 mg, 86%, diastereoisomeric ratio: 86/14).

Major diastereoisomer (±)-2Dc:

Mp: 129°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 (s, 1H, H_2), 7.08 (s, 1H, H_{20}), 7.04 (s, 1H, H_{11}), 6.57 (s, 1H, H_5), 5.98 (ddd, J = 17.1, 10.5, 4.9 Hz, 1H, H_{25}), 5.27 (td, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H_{26}), 5.17 (td, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H, H_{26}), 4.80 (dt, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H, H_{24}), 4.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H_{17}), 4.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H_{17}), 3.91 (s, 3H, H_{16}), 3.88 (s, 3H, H_{15}), 3.79 (s, 3H, H_{13}), 3.57 (s, 3H, H_{14}), 3.11 (s, 1H, H_{27}), 1.53 (s, 9H, H_{23}), 0.91 (t, J = 7.7 Hz, 9H, H_{19}), 0.58 (q, J = 7.7 Hz, 6H, H_{18}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.1 (C_{10}), 152.7 (C_{21}), 150.5 (C_8), 146.6 (C_4), 140.9 (C_9), 139.0 (C_{25}), 135.4 (C_6 or C_7), 134.8 (C_1 or C_3), 128.3 (C_1 or C_3), 128.1 (C_{12}), 124.9 (C_6 or C_7), 115.3 (C_2), 114.7 (C_{26}), 111.5 (C_5), 106.3 (C_{11}), 80.5 (C_{22}), 66.7 (C_{24}), 62.4 (C_{17}), 61.3 (C_{14} or C_{15}), 61.2 (C_{14} or C_{15}), 56.0 (C_{13} or C_{16}), 55.9 (C_{13} or C_{16}), 28.5 (C_{23}), 6.9 (C_{19}), 4.5 (C_{18}) ppm; IR (neat) ν = 3514, 3444, 1735, 1456, 1020, 922 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NNaO}_8\text{Si}^+$ [(MNa $^+$)] 612.2969; found: 612.2968.

Minor diastereoisomer (±)-2Dc:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (s, 1H, H_2), 7.08 (s, 1H, H_{20}), 6.89 (s, 1H, H_{11}), 6.56 (s, 1H, H_5), 5.99 (ddd, J = 17.2, 10.5, 4.9 Hz, 1H, H_{25}), 5.24 (dt, J = 17.2, 1.8 Hz, 1H, H_{26}), 5.06 (dt, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.86 (t, J = 4.9 Hz, 1H, H_{24}), 4.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H_{17}), 4.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H_{17}), 3.91 (s, 3H, H_{16}), 3.88 (s, 3H, H_{15}), 3.81 (s, 3H, H_{13}), 3.59 (s, 3H, H_{14}), 2.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H_{27}), 1.54 (s, 9H, H_{23}), 0.90 (t, J = 7.94 Hz, 9H, H_{19}), 0.56 (q, J = 7.94 Hz, 6H, H_{18}) ppm.

Compound (±)-2Dd:

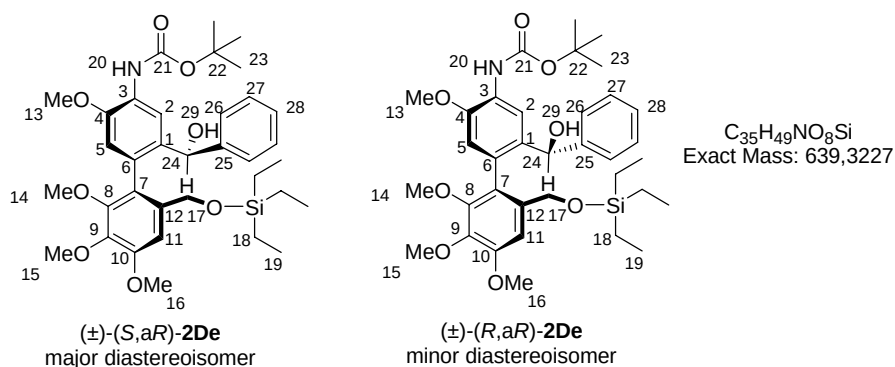
The addition of allylmagnesium bromide to aldehyde **7D** was performed according to standard procedure F, starting from allylmagnesium bromide (1 M in Et₂O, 1.1 mL, 1.07 mmol), aldehyde **7D** (200 mg, 0.356 mmol) in THF (8 mL) at -78°C for 3h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 91/9), alcohols (±)-**2Dd** were isolated as white solids (149 mg, 66%, diastereoisomeric ratio: 87/13).

Major diastereoisomer (±)-2Dd:

Mp: 87°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (s, 1H, H₂), 7.10 (s, 1H, H₂₀), 7.04 (s, 1H, H₅), 6.56 (s, 1H, H₁₁), 5.62 (m, *J* = 17.3, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H₂₆), 5.02 (dd, *J* = 17.3, 1.9 Hz, 1H, H₂₇), 4.93 (dd, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H₂₇), 4.44 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H₁₇), 4.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₂₄), 4.16 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H₁₇), 3.91 (s, 3H, H₁₆), 3.88 (s, 3H, H₁₅), 3.80 (s, 3H, H₁₃), 3.53 (s, 3H, H₁₄), 2.97 (s, 1H, H₂₈), 2.54 (m, 2H, H₂₅), 1.57 (s, 9H, H₂₃), 0.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H₁₉), 0.57 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H₁₈) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.1 (C₁₀), 152.7 (C₂₁), 150.3 (C₈), 146.7 (C₄), 140.8 (C₉), 135.4 (C₂₆), 135.4 (C₆ or C₇), 135.2 (C₁ or C₃), 128.3 (C₁ or C₃), 128.2 (C₁₂), 124.7 (C₆ or C₇), 117.2 (C₂₇), 115.7 (C₂), 111.5 (C₅), 106.2 (C₁₁), 80.5 (C₂₂), 70.5 (C₂₄), 62.4 (C₁₇), 61.3 (C₁₄ or C₁₅), 61.2 (C₁₄ or C₁₅), 56.0 (C₁₃ or C₁₆), 55.9 (C₁₃ or C₁₆), 40.4 (C₂₅), 28.5 (C₂₃), 6.9 (C₁₉), 4.5 (C₁₈) ppm; IR (neat) ν = 3549, 3444, 1733, 1524 1020, 908 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₄₉NNaO₈Si⁺ [(MNa⁺)] 626.3125; found: 626.3124.

Minor diastereoisomer (±)-2Dd:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (s, 1H, H₂), 7.09 (s, 1H, H₂₀), 6.90 (s, 1H, H₅), 6.53 (s, 1H, H₁₁), 5.72 (m, *J* = 17.2, 10.2, 6.8 Hz, 1H, H₂₆), 5.05 (dd, *J* = 17.2, 2.1 Hz, 1H, H₂₇), 4.98 (dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H, H₂₇), 4.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₁₇), 3.90 (s, 3H, H₁₆), 3.86 (s, 3H, H₁₅), 3.79 (s, 3H, H₁₃), 3.61 (s, 3H, H₁₄), 2.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₂₅), 1.53 (s, 9H, H₂₃), 0.89 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, H₁₉), 0.56 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H, H₁₈) ppm.

Compound (±)-**2De**

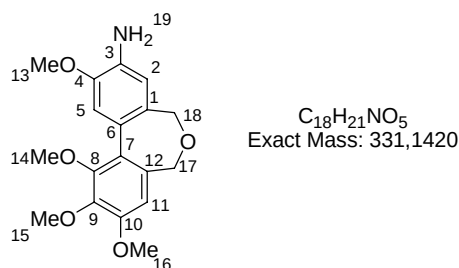
The addition of phenylmagnesium bromide to aldehyde **7D** was performed according to standard procedure F, starting from phenylmagnesium bromide (1 M in THF, 1.6 mL, 1.60 mmol), aldehyde **7D** (150 mg, 0.267 mmol) in THF (8 mL) at -78°C for 5h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 90/10), alcohols (±)-**2De** was isolated as a orange oil (106 mg, 61%, diastereoisomeric ratio: 87/13).

Major diastereoisomer(±)-2De:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.96 (s, 1H, H_{20}), 7.15 (m, 6H, H_2 , $2H_{26}$, $2H_{27}$, $2H_{28}$), 6.95 (s, 1H, H_{11}), 6.54 (s, 1H, H_5), 5.42 (s, 1H, H_{24}), 4.32 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H_{17}), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H_{17}), 3.85 (s, 3H, H_{16}), 3.84 (s, 3H, H_{15}), 3.72 (s, 3H, H_{13}), 3.53 (s, 3H, H_{14}), 3.15 (s, 1H, H_{29}), 0.84 (t, J = 7.9 Hz, 9H, H_{19}), 0.49 (q, J = 7.9 Hz, 6H, H_{18}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.2 (C_8), 152.6 (C_{21}), 150.6 (C_{10}), 146.8 (C_4), 143.2 (C_{25}), 141.0 (C_9), 136.6 (C_1 or C_3), 135.6 (C_6 or C_7), 128.3 (C_1 or C_3), 128.2 (C_{26} or C_{27}), 126.9 (C_{12}), 126.5 (C_{26} or C_{27}), 124.7 (C_6 or C_7), 117.4 (C_2), 111.5 (C_5), 106.4 (C_{11}), 80.6 (C_{22}), 72.9 (C_{24}), 62.3 (C_{17}), 61.4 (C_{14}), 61.3 (C_{15}), 56.0 (C_{13}), 55.9 (C_{16}), 28.4 (C_{23}), 6.9 (C_{19}), 4.5 (C_{18}) ppm; IR (neat) ν = 3427, 1726, 1489, 739, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NNaO}_8\text{Si}^+$ [MNa^+] 662.3125; found: 662.3123.

III.2. Synthèse des dibenzoxépines (±)-**1Da-g**

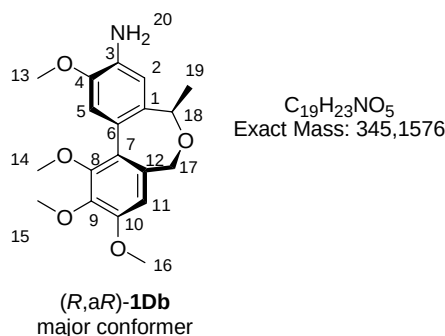
Compound **1Da**:



The cyclodehydration of biaryl **2Da** was performed according to standard procedure G, starting from aq. HF (1.14 mL), biaryl **2Da** (43.8 mg, 0.077 mmol) in CH₃CN (5.75 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 75/25), compound **1Da** was isolated as colorless oil (16.5 mg, 64%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (s, 1H, *H*₅), 6.76 (s, 1H, *H*₂), 6.75 (s, 1H, *H*₁₁), 4.35 (s, 1H, *H*₁₇ or *H*₁₈), 4.07 (s, 1H, *H*₁₇ or *H*₁₈), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.5 (COCH₃), 150.5 (COCH₃), 147.0 (COCH₃), 142.7 (COCH₃), 135.8 (*C*₃), 131.5 (*C*₁₂), 128.5 (*C*₁), 127.2 (*C*₆ and *C*₇), 115.7 (*C*₅), 111.7 (*C*₂), 108.9 (*C*₁₁), 67.7 (*C*₁₇ or *C*₁₈), 67.3 (*C*₁₇ or *C*₁₈), 61.3 (OCH₃), 60.8 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 55.8 (OCH₃) ppm; IR (neat) ν = 3458, 3367 cm⁻¹, HRMS (CI) calcd for C₁₈H₂₂NO₅⁺ [(MH⁺)] 332.1498; found: 332.1495.

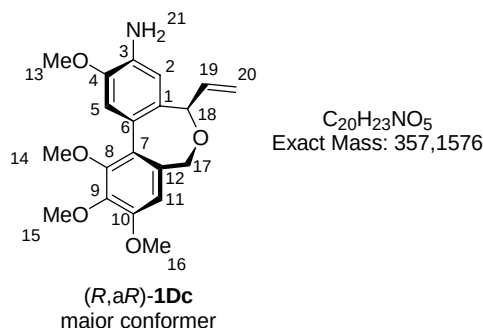
Compound (±)-**1Db**:



The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Db** was performed according to standard procedure G, starting from aq. HF (1 mL), biaryl (±)-**2Db** (45.2 mg, 0.078 mmol) in CH₃CN (5.1 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 89/11), compound (±)-**1Db** was isolated as colorless oil (17.9 mg, 66%, conformere ratio in CDCl₃: 98/2).

Major conformer (±)-1Db:

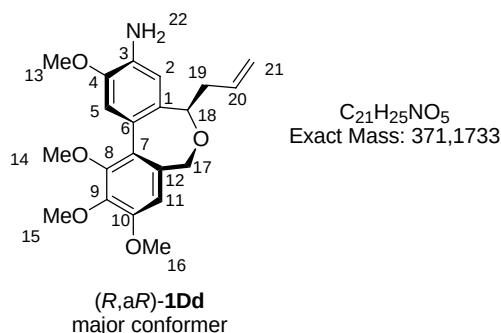
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.14 (s, 1H, H_5), 6.85 (s, 1H, H_2), 6.74 (s, 1H, H_{11}), 4.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.25 (q, J = 6.4 Hz, 1H, H_{18}), 3.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_{14}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 152.6 (COCH_3), 150.5 (COCH_3), 146.5 (COCH_3), 142.7 (COCH_3), 135.7 (C_3), 131.5 (C_{12}), 130.6 (C_1), 127.2 (C_6), 126.9 (C_7), 111.6 (C_5), 111.5 (C_2), 108.5 (C_{11}), 68.7 (C_{18}), 68.2 (C_{17}), 61.3 (OCH_3), 60.9 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 18.1 (C_{19}) ppm; IR (neat) ν = 3341, 2903, 2870, 1452 cm^{-1} ; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+ [(\text{MH}^+)]$ 346.1654; found: 346.1655.

Compound (±)-1Dc:

The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Dc** was performed according to standard procedure G, starting from aq. HF (3.6 mL), biaryl (±)-**2Dc** (172.0 mg, 0.29 mmol) in CH_3CN (18.2 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ EtOAc : 93/7), compound (±)-**1Dc** was isolated as a white solid (78.4 mg, 70%, conformere ratio: 87/13).

Major conformer (±)-1Dc:

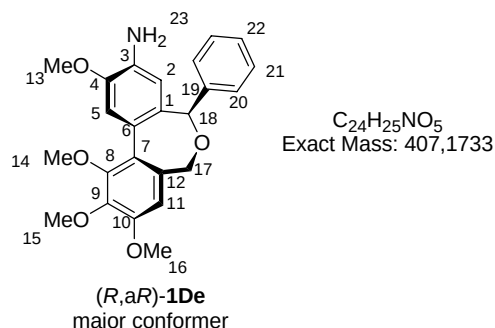
Mp: 165°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.16 (s, 1H, H_2 or H_5), 6.79 (s, 1H, H_2 or H_5), 6.76 (s, 1H, H_{11}), 6.18 (ddd, J = 17.2, 10.8, 5.3 Hz, 1H, H_{19}), 5.42 (dt, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H, H_{20}), 5.36 (dt, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H, H_{20}), 4.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 152.6 (C_{10}), 150.4 (C_8), 146.7 (C_4), 142.7 (C_9), 136.4 (C_{19}), 135.5 (C_{12}), 131.4 (C_3), 129.9 (C_7), 127.3 (C_1), 126.8 (C_6), 116.4 (C_{20}), 113.4 (C_2), 111.6 (C_5), 108.7 (C_{11}), 73.8 (C_{18}), 68.0 (C_{17}), 61.3 (C_{14} or C_{15}), 60.9 (C_{14} or C_{15}), 56.1 (C_{13} or C_{16}), 55.8 (C_{13} or C_{16}) ppm; IR (neat) ν = 3485, 3374, 1619, 1458, 995 cm^{-1} ; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+ [(\text{MH}^+)]$ 358.1654; found: 358.1654.

Compound (±)-1Dd:

The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Dd** was performed according to standard procedure G, starting from aq. HF (3.4 mL), biaryl (±)-**2Dd** (34.6 mg, 0.057 mmol) in CH₃CN (3.4 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 92/8) compound (±)-**1Dd** was isolated as an orange oil (18.8 mg, 88%, conformere ratio in CDCl₃: 90/10).

Major conformer (±)-1Dd:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 (s, 1H, *H*₂ or *H*₅), 6.83 (s, 1H, *H*₂ or *H*₅), 6.74 (s, 1H, *H*₁₁), 5.82 (m, 1H, *H*₂₀), 5.20 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, *H*₂₁), 5.02 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1H, *H*₂₁), 4.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H*₁₈), 3.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, *H*₁₉) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.6 (COCH₃), 150.4 (COCH₃), 146.7 (COCH₃), 142.7 (COCH₃), 135.7 (*C*₂₀), 135.6 (*C*₆ or *C*₇), 131.4 (*C*₆ or *C*₇), 129.4 (*C*₁ or *C*₃), 127.8 (*C*₁ or *C*₃), 126.9 (*C*₁₂), 116.8 (*C*₂₁), 112.0 (*C*₂ or *C*₅), 111.6 (*C*₂ or *C*₅), 108.6 (*C*₁₁), 72.4 (*C*₁₈), 68.1 (*C*₁₇), 61.3 (OCH₃), 60.9 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 36.44 (*C*₁₉) ppm; IR (neat) ν = 3444, 3374, 1621, 1489 cm⁻¹; HRMS (CI) calcd for C₂₁H₂₆NO₅⁺ [(MH)⁺] 372.1811; found: 372.1807.

Compound (±)-1De:

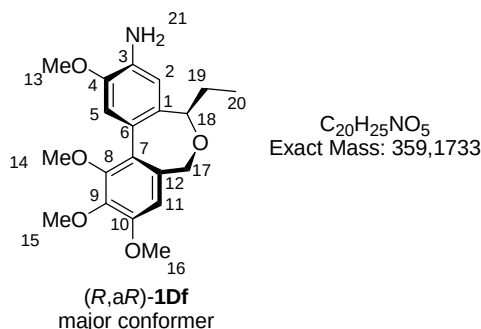
The cyclodehydration of biaryl (±)-**2De** was performed according to standard procedure G, starting from aq. HF (1.0 mL), biaryl (±)-**2De** (47.8 mg, 0.075 mmol) in CH₃CN (4.8 mL).

After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 93/7) compound (±)-**1De** was isolated as colorless oil (20.3 mg, 67%, conformere ratio in CDCl₃: 87/13).

Major conformer (±)-1De:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (m, 5H, 2H₂₀, 2H₂₁, H₂₂), 7.16 (s, 1H, H₂ or H₅), 6.78 (s, 1H, H₂ or H₅), 6.07 (s, 1H, H₁₁), 5.26 (s, 1H, H₁₈), 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H₁₇), 4.18 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H₁₇), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.8 (COCH₃), 150.5 (COCH₃), 146.6 (COCH₃), 142.8 (COCH₃), 140.4 (C₁), 135.6 (C₃), 131.4 (C₁₂), 131.3 (C₆ or C₇), 128.2 (C₂₀ or C₂₁), 127.4 (C₂₀ or C₂₁), 127.2 (C₂₂), 127.0 (C₆ or C₇), 114.6 (C₁₁), 111.3 (C₂ or C₅), 108.7 (C₂ or C₅), 76.1 (C₁₈), 68.3 (C₁₇), 61.4 (OCH₃), 60.9 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 55.8 (OCH₃) ppm; IR (neat) ν = 3410, 3363, 1620, 1467 cm⁻¹; HRMS (CI) calcd for C₂₄H₂₅NO₅⁺ [(MH)⁺] 408.1811; found: 408.1808.

Compound (±)-1Df:



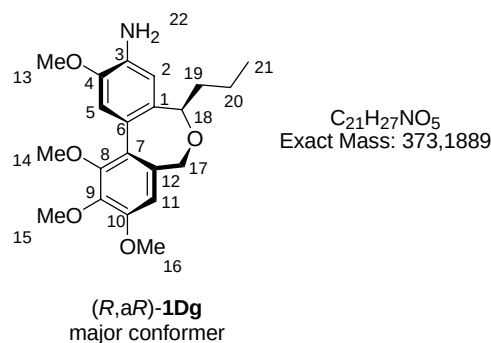
To a solution of dibenzoxepine (±)-**1Dc** (13 mg, 0.04 mmol) in EtOH (1 mL) at 20 °C under argon atmosphere was added Pd/C (7.5 mg, 0.5 wt equiv). Then H₂ was bubbled into the reaction mixture for 5 min and the reaction mixture was stirred at 50 °C under H₂ atmosphere over night. The reaction mixture was filtered through a short pad of Celite and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 89:11) to give compound (±)-**1Df** as an oil (9.4 mg, 72%, conformer ratio in CDCl₃: 88:12).

Major conformer (±)-1Df:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 (s, 1H, H₅), 6.81 (s, 1H, H₂), 6.74 (s, 1H, H₁₁), 4.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H₁₇), 3.96 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H₁₇), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 1.97 (m, 2H, H₁₉), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₂₀) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.6 (COCH₃), 150.5 (COCH₃), 146.5 (COCH₃), 142.7 (COCH₃), 135.7 (C₁₂), 131.6 (C₃), 129.8 (C₇), 127.9 (C₁), 127.1 (C₆), 111.8 (C₂ or C₅),

111.6 (C_2 or C_5), 108.6 (C_{11}), 74.5 (C_{18}), 68.1 (C_{17}), 60.6 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 31.1 (C_{19}), 29.9 (C_{20}) ppm; IR (neat) ν = 3375, 2930, 1621, 1458, 1124 cm^{-1} ; HRMS (CI) calcd for $C_{20}H_{26}NO_5^+$ [(MH^+)] 360.1811; found: 360.1812.

Compound (±)-**1Dg**:



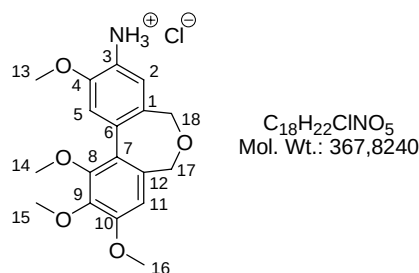
Compound (±)-**1Dg** was obtained in the same manner as above for (±)-**1Df**, starting from dibenzoxepine (±)-**1Dd** (16 mg, 0.04 mmol) and Pd/C (8 mg) in EtOH (1 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 89:11), compound (±)-**1Dg** was isolated as an oil (20 mg, 90%, conformer ratio in $CDCl_3$: 85/15).

Major conformer (±)-**1Dg**:

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.13 (s, 1H, H_5), 6.82 (s, 1H, H_2), 6.74 (s, 1H, H_{11}), 4.34 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{18}), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 1.91 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H_{19}), 1.31 (m, 2H, H_{20}), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H_{21}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.6 ($COCH_3$), 150.4 ($COCH_3$), 146.5 ($COCH_3$), 142.6 ($COCH_3$), 135.7 (C_1 or C_3), 131.6 (C_{12}), 130.0 (C_1 or C_3), 127.8 (C_6), 127.0 (C_7), 111.8 (C_2 or C_5), 111.6 (C_2 or C_5), 108.6 (C_{11}), 72.5 (C_{18}), 68.0 (C_{17}), 61.3 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 34.4 (C_{19}), 19.9 (C_{20}), 14.4 (C_{21}) ppm; IR (neat) ν = 3371, 2952, 2931, 2856 cm^{-1} ; HRMS (CI) calcd for $C_{21}H_{28}NO_5^+$ [(MH^+)] 374.1967; found: 374.1967.

III.3. Synthèse des chlorhydrates d'ammonium (±)-**1Dh-n**

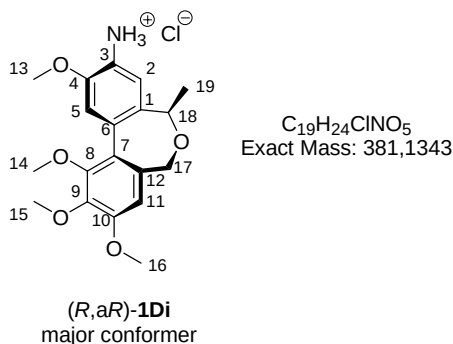
Compound **1Dh**:



The synthesis of was performed according to standard procedure H, starting from biaryl **1Da** (17.3 mg, 0.0522 mmol) in Et₂O (1 mL) at 20°C. After washing in cyclohexane, the ammonium salt **1Dh** was obtained as a solid (15.0 mg, 80%, conformer ratio in MeOD: 100/0).

¹H NMR (300 MHz, MeOD d⁴): δ = 7.48 (s, 1H, *H*₅), 7.46 (s, 1H, *H*₂), 6.95 (s, 1H, *H*₁₁), 4.44 (s, 2H, *H*₁₇ or *H*₁₈), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 2H, *H*₁₇ or *H*₁₈), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃) ppm; HRMS (CI) calcd pour C₁₈H₂₁NO₅ [(MH⁺)] 332.1498, found 332.1495.

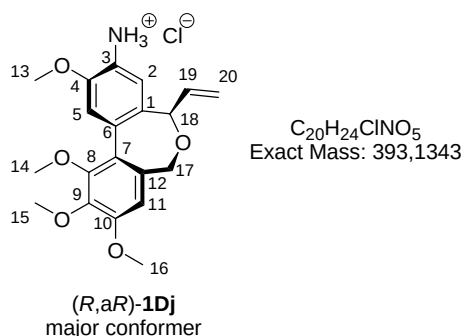
Compound (±)-**1Di**:



The synthesis of was performed according to standard procedure H, starting from biaryl (±)-**1Db** (16.0 mg, 0.0451 mmol) in Et₂O (1 mL) at 20°C. After washing in cyclohexane, the ammonium salt (±)-**1Di** was obtained as a solid (10.0 mg, 62%, conformer ratio in MeOD: 100/0).

Major conformer (±)-**1Di**:

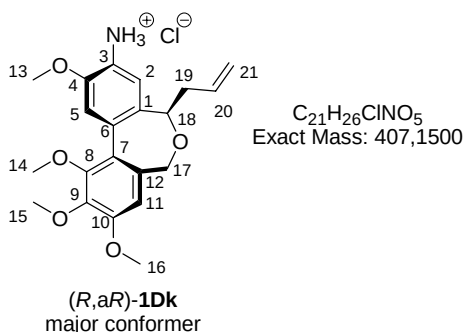
RMN ¹H (300 MHz, MeOD d⁴): δ = 7.52 (s, 1H, *H*₅), 7.42 (s, 1H, *H*₂), 6.82 (s, 1H, *H*₁₁), 4.42 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.24 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H, *H*₁₈), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 1.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H, *H*₁₉) ppm; HRMS (CI) calcd pour C₁₉H₂₃NO₅ [(MH⁺)] 346.1654, found 346.1655.

Compound (±)-1Dj:

The synthesis of **1Dj** was performed according to standard procedure H, starting from biaryl (±)-**1Dc** (13.0 mg, 0.0361 mmol) in Et₂O (1 mL) at 20°C. After washing in cyclohexane, the ammonium salt (±)-**1Dj** was obtained as a solid (10.0 mg, 72%, conformer ratio in MeOD: 85/15).

Major conformer (±)-1Dj:

¹H NMR (300 MHz, MeOD d⁴): δ = 7.45 (s, 2H, H₂, H₅), 7.42 (s, 1H, H₁₁), 6.18 (ddd, J = 17.5, 10.5, 5.2 Hz, 1H, H₁₉), 5.48 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H₂₀), 5.41 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H₂₀), 4.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H₁₈), 4.52 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H₁₇), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H₁₇), 3.74 (s, 3H, OCH₃) ppm; HRMS (CI) calcd for C₂₀H₂₃NO₅ [(MH)⁺] 358.1654; found: 358.1654.

Compound (±)-1Dk:

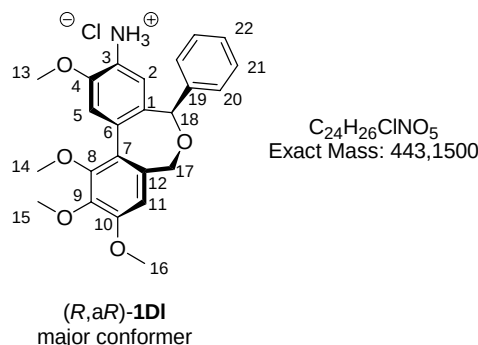
The synthesis of **1Dk** was performed according to standard procedure H, starting from biaryl (±)-**1Dd** (13.0 mg, 0.0339 mmol) in Et₂O (1 mL) at 20°C. After washing in cyclohexane, the ammonium salt (±)-**1Dk** was obtained as a solid (13.0 mg, 94%, conformer ratio in MeOD: 90/10).

Major conformer (±)-1Dk:

¹H NMR (300 MHz, MeOD d⁴): δ = 7.51 (s, 1H, H₅), 7.44 (s, 1H, H₂), 6.93 (s, 1H, H₁₁), 5.80 (ddd, J = 17.4, 10.4, 6.5 Hz, 1H, H₂₀), 5.09 (d, J = 17.4 Hz, 1H, H₂₁), 5.01 (d, J = 10.4 Hz,

1H, H_{21}), 4.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{17}), 4.09 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_{18}), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{17}), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 2.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_{19}) ppm; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ $[(\text{MH}^+)]$ 372.1811; found: 372.1807.

Compound (±)-**1DI**:

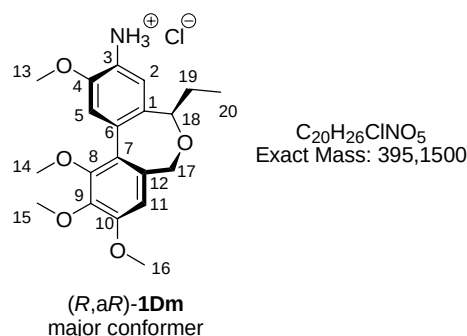


The synthesis of was performed according to standard procedure H, starting from biaryl (±)-(±)-**1De** (15.4 mg, 0.0378 mmol) in Et_2O (1 mL) at 20°C. After washing in cyclohexane, the ammonium salt (±)-**1DI** was obtained as a solid (13.8 mg, 82%, conformer ratio in MeOD: 89/11).

Major conformer (±)-**1DI**:

^1H NMR (300 MHz, MeOD d^4): $\delta = 7.46$ (s, 1H, H_5), 7.39 (m, 5H, H_{20} , H_{21} , H_{22}), 6.99 (s, 1H, H_2), 6.73 (s, 1H, H_{11}), 5.25 (s, 1H, H_{18}), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{17}), 4.09 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{17}), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3) ppm; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ $[(\text{MH}^+)]$ 408.1811; found: 408.1808.

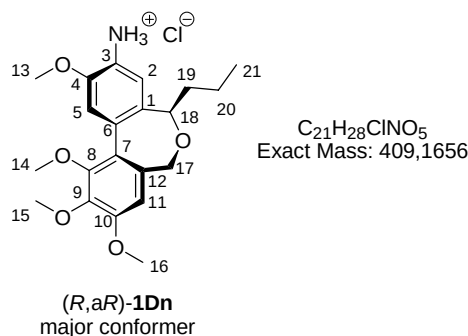
Compound (±)-**1Dm**:



The synthesis of was performed according to standard procedure H, starting from biaryl (±)-**1Df** (9.4 mg, 0.0262 mmol) in Et_2O (1 mL) at 20°C. After washing in cyclohexane, the ammonium salt (±)-**1Dm** was obtained as a solid (9.0 mg, 94%, conformer ratio in MeOD: 88/12).

Major conformer (±)-1Dm:

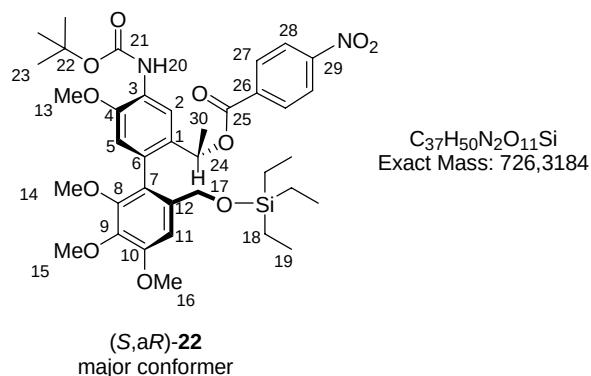
^1H NMR (300 MHz, MeOD d^4): δ = 7.44 (s, 1H, H_5), 7.41 (s, 1H, H_2), 6.93 (s, 1H, H_{11}), 4.43 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H_{17}), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (m, 1H, H_{18}), 3.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H_{17}), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 1.98 (m, 2H, H_{19}), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{20}) ppm; HRMS (CI) calcd for C₂₀H₂₅NO₅ [(MH⁺)] 360.1811; found: 360.1812.

Compound (±)-1Dn:

The synthesis of was performed according to standard procedure H, starting from biaryl (±)-**1Dg** (16.0 mg, 0.0437 mmol) in Et₂O (1 mL) at 20°C. After washing in cyclohexane, the ammonium salt (±)-**1Dn** was obtained as a solid (11.0 mg, 72%, conformer ratio in MeOD: 89/11).

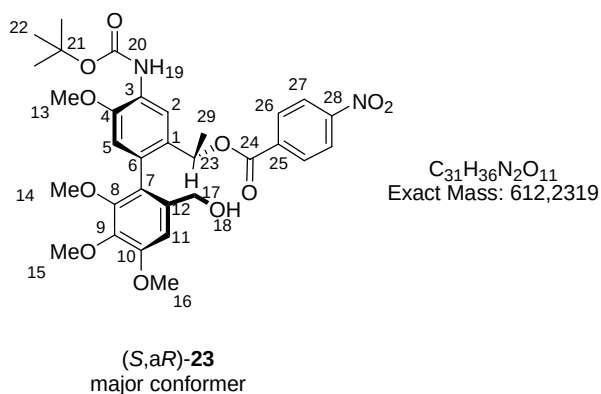
Major conformer (±)-1Dn:

^1H NMR (300MHz, MeOD d^4): δ = 7.49 (s, 1H, H_5), 7.42 (s, 1H, H_2), 6.93 (s, 1H, H_{11}), 4.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.02 (m, 4H, H_{18} and OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 1.93 (m, 2H, H_{19}), 1.41 (m, 2H, H_{20}), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_{21}) ppm; HRMS (CI) calcd for C₂₁H₂₇NO₅ [(MH⁺)] 374.1967; found: 374.1967.

Compound (±)-22:

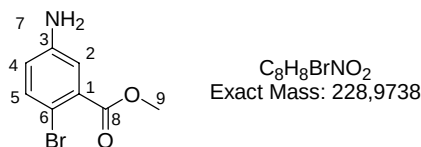
DMAP (1.3 mg, 0.018 mmol), triethylamine (16.4 mg, 0.16 mmol) and *p*-nitrophenylacetyl chloride (11.1 mg, 0.060 mmol) were added to a solution of major diastereoisomer (±)-**2Db** (31.3 mg, 0.054 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at 0 °C under argon. The mixture was stirred over night at 20 °C. A saturated aq. solution of NaHCO₃ was added, then the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 60/40) to give (±)-**22** as a yellow oil (19 mg, 48%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 8.54 (s, 1H, *H*₂), 8.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, *H*₂₈), 8.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, *H*₂₇), 7.20 (s, 1H, *H*₂₀), 6.99 (s, 1H, *H*₁₁), 6.60 (s, 1H, *H*₅), 5.86 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, *H*₂₄) 4.36 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.19 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 1.58 (s, 9H, *H*₂₃), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, *H*₃₀), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, *H*₁₉), 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, *H*₁₈) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 163.8 (*C*₂₅), 153.4 (*C*₈ or *C*₉), 152.9 (*C*₂₁), 151.1 (*C*₁₀), 150.5 (*C*₂₉), 147.1 (*C*₄), 140.9 (*C*₈ or *C*₉), 136.5 (*C*₂₆), 135.3 (*C*₆), 132.1 (*C*₁), 131.0 (*C*₂₇), 128.7 (*C*₁₂), 128.2 (*C*₃), 123.8 (*C*₇), 123.5 (*C*₂₈), 116.0 (*C*₂), 111.8 (*C*₅), 105.8 (*C*₁₁), 80.7 (*C*₂₂), 71.7 (*C*₂₄), 62.4 (*C*₁₇), 60.9 (*C*₁₆), 60.7 (*C*₁₅), 56.2 (*C*₁₃), 56.0 (*C*₁₄), 28.6 (*C*₂₃), 21.9 (*C*₃₀), 6.9 (*C*₁₈), 4.5 (*C*₁₉) ppm; IR (neat) ν = 3347, 1729, 1717, 1528 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₅₀N₂NaO₁₁Si [(MNa⁺)] 749.3082; found: 749.3084.

Compound (±)-23:

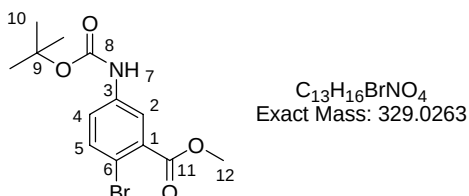
Tetrabutylammonium fluoride (31.4 μ L, 1M in THF, 0.03 mmol) was added to a solution of biaryl (±)-**22** (19 mg, 0.026 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) at 20 °C under argon. The mixture was stirred for 4 h at 20 °C. A saturated aq. solution of NaHCO₃ was added then the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 3/2) to give (±)-**23** as a white solid (8.5 mg, 53%). Crystals suitable for X-ray diffraction analysis were grown from a mixture of dichloromethane and cyclohexane (3:/2). Crystallographic data for this compound have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre under CCDC 723329.

Mp 179 °C; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (s, 1H, *H*₂), 8.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, *H*₂₇), 8.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, *H*₂₆), 7.19 (s, 1H, *H*₁₉), 6.89 (s, 1H, *H*₁₁), 6.63 (s, 1H, *H*₅), 5.87 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, *H*₂₃), 4.31 (s, 2H, *H*₁₇), 3.93 (s, 3H, *H*₁₃), 3.84 (s, 3H, *H*₁₄), 3.76 (s, 3H, *H*₁₆), 3.43 (s, 3H, *H*₁₅), 1.58 (s, 9H, *H*₂₂), 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, *H*₂₉) ppm; ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 163.9 (*C*₂₄), 153.6 (*C*₈), 152.9 (*C*₂₀), 151.4 (*C*₁₀), 150.5 (*C*₂₈), 147.1 (*C*₄), 141.7 (*C*₉), 136.5 (*C*₂₅), 134.7 (*C*₆), 132.1 (*C*₁), 131.0 (*C*₂₆), 128.7 (*C*₁₂), 128.3 (*C*₃), 125.2 (*C*₇), 123.5 (*C*₂₇), 116.2 (*C*₂), 111.9 (*C*₅), 106.9 (*C*₁₁), 80.8 (*C*₂₁), 71.7 (*C*₂₃), 63.2 (*C*₁₇), 60.9 (*C*₁₆), 60.8 (*C*₁₅), 56.1 (*C*₁₃), 56.0 (*C*₁₄), 28.6 (*C*₂₂), 21.5 (*C*₂₉) ppm; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₆N₂NaO₁₁ [(MNa⁺)] 635.2217; found: 635.2211.

IV. Synthèse des analogues azotés monosubstitués (±)-1Ea-c**Compound 26:**

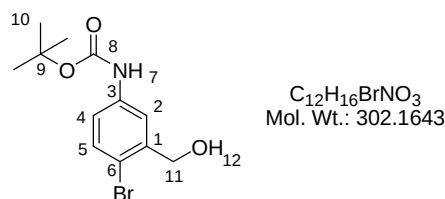
Acetyl chloride (2.60 mL, 37.0 mmol) was added to a solution of benzoic acid **25** (4.00g, 18.0 mmol) in methanol at 20°C. The mixture was refluxed over night. The solvent was evaporated under vacuum to afford the corresponding ammonium salt. This solid was washed with EtOAc, filtered then put in a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ to afford the free amine **26**. The aqueous layer was washed with EtOAc then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuum to give the ester **26** as a brown oil (3.79 g, 89%).

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_5), 7.09 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H_2), 6.64 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H, H_4), 3.91 (s, 3H, H_9), 3.78 (s, 2H, H_7) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.7 (C_8), 145.7 (C_1 or C_3), 135.0 (C_1 or C_3), 132.6 (C_5), 119.3 (C_4), 117.5 (C_2), 109.1 (C_6), 52.5 (C_9) ppm; IR (neat) ν = 3376, 1711, 1319, 1234, 1024 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $C_8H_8NO_2$ [M^+] 228.9739; found: 228.9743.

Compound 27:

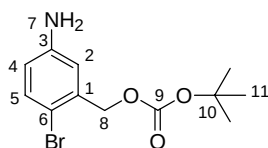
Boc_2O (2.28 g, 10.4 mmol) was added to a solution of **26** (2.00 g, 8.69 mmol) in EtOH (17 mL) at 20°C, under argon. The mixture was stirred for 24h at 50°C. The solvent was evaporated under vacuum then the solid was dissolved in EtOAc, washed with a saturated aq. solution of NH_4Cl . The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 97/3) to give alcohol **27** as a white solid (2.41 g, 84%).

Mp: 86°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_2), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_5), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H_4), 6.58 (s, 1H, H_7), 3.91 (s, 3H, H_{12}), 1.51 (s, 9H, H_{10}) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.4 (C_8), 152.5 (C_{11}), 137.9 (C_3), 137.4 (C_5), 132.5 (C_1), 122.5 (C_4), 121.0 (C_2), 114.6 (C_6), 81.4 (C_9), 52.7 (C_{12}), 28.4 (C_{10}) ppm; IR (neat) ν = 3355, 1723, 1696, 1521, 1147 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{16}BrNNaO_4^+$ [MNa^+] 352.0161; found: 352.0162.

Compound 4Eb:

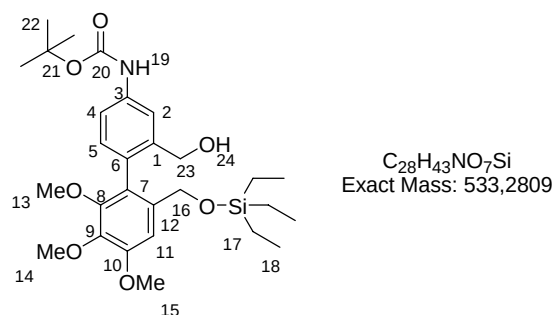
The reduction of methylic ester **27** was performed according to standard procedure A, starting from ester **27** (736 mg, 2.23 mmol), diisobutylaluminum hydride (8.1 mL, 8.92 mmol) in THF (8.3 mL), at -78°C for 8h. The above alcohol **4Eb** was obtained as a white solid (557.6 mg, 83%).

Mp: 128°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, *H*₂), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, *H*₅), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H, *H*₄), 6.52 (s, 1H, *H*₇), 4.70 (s, 2H, *H*₁₁), 1.81 (s, 1H, *H*₁₂), 1.51 (s, 9H, *H*₁₀) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.7 (*C*₈), 140.5 (*C*₁), 138.2 (*C*₃), 133.0 (*C*₅), 119.1 (*C*₄), 118.2 (*C*₂), 115.3 (*C*₆), 81.1 (*C*₉), 65.1 (*C*₁₁), 28.4 (*C*₁₀) ppm; IR (neat) ν = 3354, 2962, 1696, 1524, 1258, 1017 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₆BrNNaO₃⁺ [(MNa⁺)] 324.0211; found: 324.0212.

Compound 4Ec:

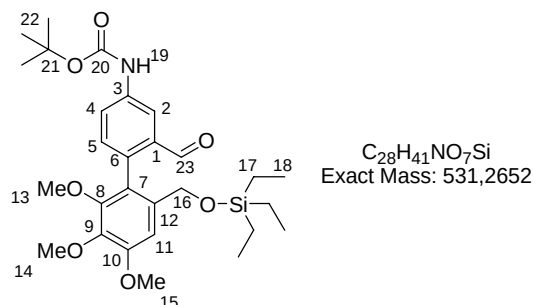
DMAP (21.3 mg, 0.17 mmol), Et₃N (96.8 mg, 0.96 mmol) and Boc₂O (199.4 mg, 0.91 mmol) were added to a solution of **4Ea** (175.8 mg, 0.87 mmol) in THF (8.7 mL) at 20°C, under argon. The mixture was stirred for 5h. The solvent was evaporated under vacuum then the solid was dissolved in EtOAc, washed with a saturated aq. solution of NaHCO₃. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The title compound **4Ec** was obtained as a white solid (226.8 mg, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, *H*₅), 6.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, *H*₂), 6.50 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, *H*₄), 5.11 (s, 2H, *H*₁₈), 3.70 (s, 2H, *H*₇), 1.51 (s, 2H, *H*₁₁) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 180.0 (*C*₈), 153.4 (*C*₁ or *C*₃), 146.1 (*C*₁ or *C*₃), 133.3 (*C*₅), 116.4 (*C*₄), 116.0 (*C*₂), 110.6 (*C*₆), 82.7 (*C*₉), 68.1 (*C*₁₈), 28.0 (*C*₁₁) ppm.

Compound 2Eb:

The Suzuki-Miyaura coupling between bromoarene **4Eb** and aryl boronate **3a** was performed according to standard procedure C, starting from (380.0 mg, 1.26 mmol), aryl boronate **3a** (827.1 mg, 1.89 mmol), Pd(OAc)₂ (42.4 mg, 0.06 mmol), S-Phos (51.6 mg, 1.26 mmol), Ba(OH)₂·8H₂O (435.3 mg, 1.38 mmol), and dioxane/water (9:1; [**4Eb**] = 0.75 M) and for 6h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 88/12), alcohol **2Eb** was isolated as an orange oil (426.9 mg, 63%).

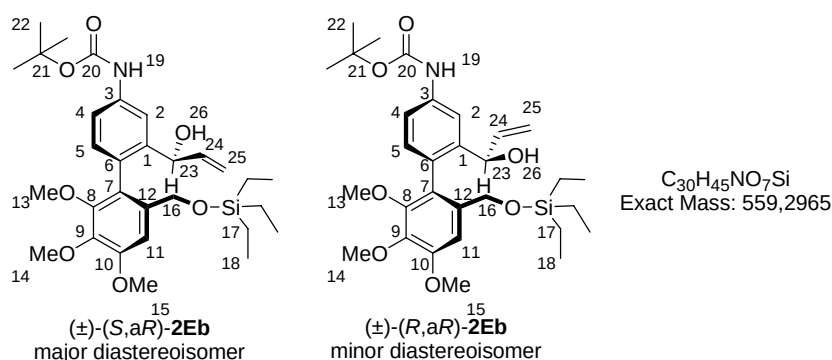
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H*₄), 7.39 (s, 1H, *H*₂), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H*₅), 6.96 (s, 1H, *H*₁₉), 6.85 (s, 1H, *H*₁₁), 4.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.19 (s, 1H, *H*₂₃), 4.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 1.51 (s, 9H, *H*₂₂), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, *H*₁₉), 0.56 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, *H*₁₈) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (*C*₂₀), 153.1 (COCH₃), 151.0 (COCH₃), 141.6 (COCH₃), 140.6 (*C*₃), 138.3 (*C*₁), 135.2 (*C*₆), 131.1 (*C*₁₂), 129.9 (*C*₅), 126.2 (*C*₇), 119.8 (*C*₂), 118.0 (*C*₄), 108.4 (*C*₁₁), 80.7 (*C*₂₁), 63.4 (*C*₁₆), 62.6 (*C*₂₃), 61.1 (2OCH₃), 56.1 (OCH₃), 28.4 (*C*₂₂), 6.7 (*C*₁₈), 5.9 (*C*₁₇) ppm; IR (neat) ν = 3271, 2936, 1719, 1593, 1333 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₄₃NNaO₇Si⁺ [(MNa⁺)] 556.2706; found: 556.2706.

Compound 7E:

Tetrapropylammonium perruthenate (1.0 mg, 0.004 mmol) and *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (32.9 mg, 0.28 mmol) were added to a solution of alcohol **2Ea** (100.0 mg, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ at 20°C, under argon. The mixture was stirred at 20°C for 2h. The residue was filtered through silica gel to give aldehyde **7E** as yellow oil (101 mg, 100%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.68 (s, 1H, H_{23}), 7.91 (dd, 1H, J = 8.3, 2.4 Hz, H_4), 7.78 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H_2), 7.20 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H_5), 6.99 (s, 1H, H_{11}), 6.70 (s, 1H, H_{19}), 4.37 (d, 1H, J = 13.2 Hz, H_{16}), 4.23 (d, 1H, J = 13.2 Hz, H_{16}), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 1.54 (s, 9H, H_{22}), 0.88 (t, 9H, J = 7.9 Hz, H_{18}), 0.52 (q, 6H, J = 7.9 Hz, H_{17}) ppm; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NNaO}_7\text{Si}^+$ [(MNa $^+$)] 554.2550; found: 554.2552.

IV.1. Synthèse de l'alcool (±)-**2Ec**



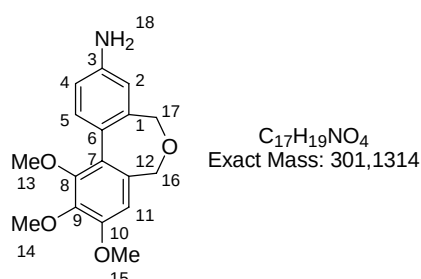
The addition of vinylmagnesium bromide to aldehyde **7E** was performed according to standard procedure, starting from vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF, 0.8 mL, 0.56 mmol), aldehyde **7E** (100.0 mg, 0.19 mmol) in THF (2.0 mL) at -78°C for 3h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 91/09), alcohols (±)-**2Ec** were isolated as white solids (81.9 mg, 78%, diastereoisomeric ratio: 91/09).

Major diastereoisomer (±)-**2Ec**:

Mp: 128°C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (s, 1H, H_4), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_2), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_5), 7.06 (s, 1H, H_{11}), 6.57 (s, 1H, H_{19}), 5.88 (m, J = 17.1, 10.7, 4.6 Hz, 1H, H_{24}), 5.30 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_{25}), 5.17 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{25}), 4.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H_{23}), 4.45 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H_{16}), 4.13 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H_{16}), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (s, 1H, H_{26}), 1.53 (s, 9H, H_{22}), 0.91 (t, J = 7.9 Hz, 9H, H_{18}), 0.56 (q, J = 7.9 Hz, 6H, H_{17}) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 153.2 (COCH_3), 152.9 (C_{20}), 150.4 (COCH_3), 142.7 (C_1 or C_6), 140.9 (COCH_3), 138.6 (C_3 and C_{24}), 135.8 (C_7 or C_{12}), 131.2 (C_5), 128.9 (C_1 or C_6), 124.2 (C_7 or C_{12}), 117.9 (C_4), 117.4 (C_2), 114.7 (C_{25}), 106.5 (C_{11}), 80.8 (C_{21}), 71.3 (C_{23}), 62.5 (C_{16}), 61.4 (2OCH_3), 56.0 (OCH_3), 28.5 (C_{22}), 6.9 (C_{18}), 4.5 (C_{17}) ppm; IR (neat) ν = 3332, 2934, 1726, 1524, 1148 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NNaO}_7\text{Si}^+$ [(MNa $^+$)] 582.2863; found: 582.2863.

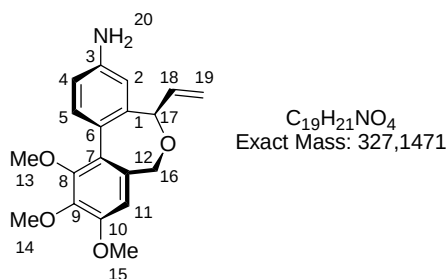
Minor diastereoisomer(±)-2Eb:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (s, 1H, H_4), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_2), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_5), 6.84 (s, 1H, H_{11}), 6.54 (s, 1H, H_{19}), 5.99 (m, J = 17.2, 10.5, 4.6 Hz, 1H, H_{24}), 5.30 (dt, J = 17.2, 1.8 Hz, 1H, H_{25}), 5.17 (d, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H, H_{25}), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H_{23}), 4.28 (s, 2H, H_{16}), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (s, 3H, OCH_3), (s, 9H, H_{22}), 0.88 (t, J = 7.9 Hz, 9H, H_{18}), 0.56 (q, J = 7.9 Hz, 6H, H_{17}) ppm.

IV.2. Synthèse des dibenzoxépines (±)-**1Ea-b****Compound 1Ea:**

The cyclodehydration of biaryl **2Eb** was performed according to standard procedure G, starting from aq. HF (1.2 mL), biaryl **2Eb** (50.0 mg, 9.37 mmol) in CH_3CN (5.8 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 75/25), dibenzoxepine **1Ea** was isolated as an oil (16.8 mg, 60 %).

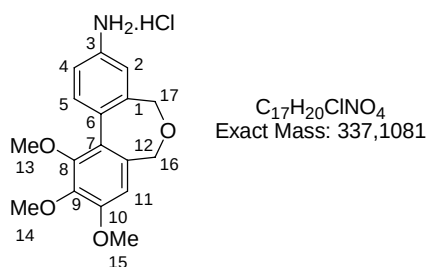
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_5), 6.79 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H, H_4), 6.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_2), 6.74 (s, 1H, H_{11}), 4.36 (s, 2H, H_{16} or H_{17}), 4.11 (s, 2H, H_{16} or H_{17}), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.6 (COCH_3), 150.7 (COCH_3), 146.0 (C_3), 142.8 (COCH_3), 136.4 (C_1), 131.1 (C_{12}), 130.7 (C_5), 127.3 (C_6), 126.9 (C_7), 115.9 (C_4), 115.1 (C_2), 108.6 (C_{11}), 67.9 (C_{16} or C_{17}), 67.8 (C_{16} or C_{17}), 61.2 (OCH_3), 60.9 (OCH_3), 56.2 (OCH_3) ppm; IR (neat) ν = 3349, 1615, 1477, 1328, 1040 cm^{-1} ; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ [(MH^+)] 302.1392; found: 302.1396.

Compound (±)-1Eb:

The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Ec** was performed according to standard procedure G, starting from aq. HF (1.0 mL), biaryl (±)-**2Ec** (13.7 mg, 0.024 mmol) in CH_3CN (4.96 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 86/14), dibenzoxepine (±)-**1Eb** was isolated as an oil (9.3 mg, 86%, conformer ratio in $CDCl_3$: 83/17).

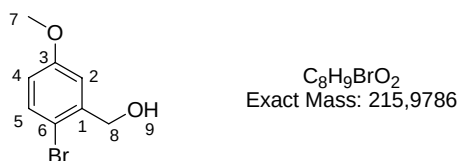
Major conformer (±)-1Eb:

^1H NMR (300 MHz, MeOD d^4): δ = 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_5), 6.74 (m, 3H, H_2 , H_4 and H_{11}), 6.18 (m, J = 5.5 Hz, 1H, H_{18}), 5.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H, H_{19}), 5.36 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{19}), 4.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{16}), 4.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{16}), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.7 ($COCH_3$), 150.6 ($COCH_3$), 146.0 (C_6), 142.8 ($COCH_3$), 138.0 (C_3), 136.1 (C_{18}), 131.0 (C_7 or C_{12}), 130.7 (C_5), 127.2 (C_1), 126.5 (C_7 or C_{12}), 116.7 (C_{19}), 114.8 (C_2 or C_4), 113.5 (C_2 or C_4), 108.6 (C_{11}), 74.1 (C_{17}), 68.2 (C_{16}), 61.2 (OCH_3), 60.9 (OCH_3), 56.2 (OCH_3) ppm; IR (neat) ν = 3354, 1597, 1519, 1226, 1150 cm^{-1} ; HRMS (CI) calcd for $C_{19}H_{22}NO_4$ [(MH^+)] 328.1549; found: 328.1549.

IV.3. Synthèse du chlorhydrate d'ammonium 1Ec

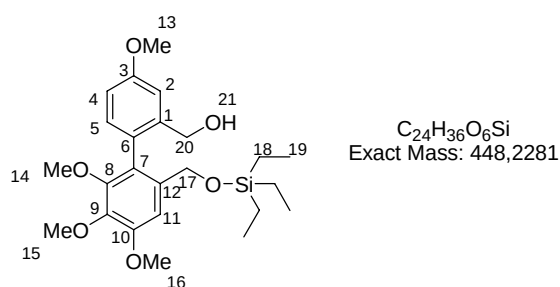
The synthesis of **1Ec** was performed according to standard procedure H, starting from dibenzoxepine **1Ea** (5.0 mg, 0.017 mmol) in Et_2O at 20°C. After washing in cyclohexane, the ammonium salt **1Ec** was obtained as a solid (4.0 mg, 71%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD d^4): δ = 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_5), (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H, H_4), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_2), 5.96 (s, 1H, H_{11}), 4.50 (s, 2H, H_{16}), 4.11 (s, 2H, H_{17}), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3) ppm.

V. Synthèse des analogues oxygénés (±)-1Bk-q,t**Product 4Ba:**

The reduction of methylic ester was performed according to standard procedure A, starting from ester **28** (6.00 g, 26.0 mmol), diisobutylaluminum hydride (50 mL, 54.5 mmol) in THF (86 mL) at -78°C for 12h. The above alcohol **4Ba** was obtained as a white solid (3.45 g, 62 %).

Mp: 40°C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_5), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_2), 7.03 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H, H_4), 4.71 (d, J = 3.9 Hz, 2H, H_8), 3.81 (s, 3H, H_7), 2.05 (t, J = 3.9 Hz, 1H, H_9) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.4 (C_3), 140.9 (C_1), 133.3 (C_5), 114.9 (C_4), 114.4 (C_2), 112.9 (C_6), 65.2 (C_8), 55.7 (C_7) ppm; IR (neat) ν = 3259, 2920, 2852, 1470, 1050 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_2^+$ [M^+] 215.9786; found: 215.9786.

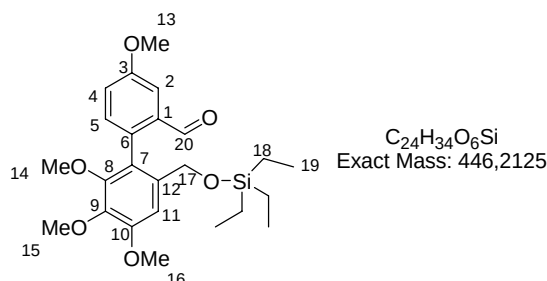
Compound 2Bb:

The Suzuki-Miyaura coupling between iodoarene **4Ba** and aryl boronate **3a** was performed according to standard procedure C, starting from bromoarene **4Ba** (626 mg, 2.90 mmol), boronate **3a** (1.91 g, 4.34 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (97.5 mg, 0.15 mmol), S-Phos (119 mg, 2.90 mmol), $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (1.00 g, 3.19 mmol), and dioxane/water (9:1; [**4Ba**] = 0.45 M) at 100°C and for 5h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 93/7), alcohol **2Bb** was isolated as an orange oil (1.06 g, 81%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_2), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_5), 6.93 (s, 1H, H_{11}), 6.87 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H, H_4), 4.33 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H_{17}), 4.23 (s, 1H, H_{20}), 4.19 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H_{17}), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 3.14 (s, 1H, H_{21}), 0.87 (t, J = 8.3 Hz, 9H, H_{19}), 0.53 (q, J = 8.3 Hz, 6H, H_{18}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.6 (C_3), 152.9 (C_8 or C_9), 150.8 (C_8 or C_9), 141.3 (C_{10}), 141.2 (C_{12}), 135.2 (C_6), 131.3 (C_5), 126.9 (C_1), 125.3 (C_7), 114.5 (C_2), 113.7

(C_4), 107.3 (C_{11}), 64.0 (C_{20}), 62.7 (C_{17}), 61.2 (2OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 6.8 (C_{19}), 4.3 (C_{18}) ppm; IR (neat) ν = 3272, 2936, 1593, 1470, 1296, 1050 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₆NaO₆Si⁺ [(MNa⁺)] 471.2179; found: 471.2180.

Compound **7B**:

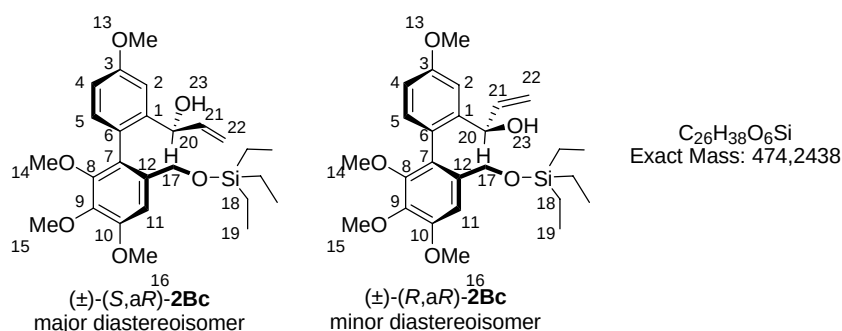


The oxidation of alcohol **2Da** was performed according to standard procedure D, starting from the above alcohol (0.900 g, 2.0 mmol), manganese dioxide (2.093 g, 24.1 mmol) in CH₂Cl₂ at 20°C for 24h. The above aldehyde **7B** was obtained as colorless oil (0.816 g, 91%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.68 (s, 1H, H_{20}), 7.52 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H_4), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_5), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_2), 6.98 (s, 1H, H_{11}), 4.35 (d, J = 13 Hz, 1H, H_{17}), 4.23 (d, J = 13 Hz, 1H, H_{17}), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 0.88 (t, J = 7.9 Hz, 9H, H_{19}), 0.52 (q, J = 7.9 Hz, 6H, H_{18}) ppm;

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.3 (C_{20}), 159.4 (C_3), 153.6 (C_8), 150.8 (C_{10}), 141.0 (C_9), 135.7 (C_6 or C_7), 135.5 (C_6 or C_7), 132.7 (C_5), 132.6 (C_1), 122.0 (C_{12}), 121.4 (C_2), 109.6 (C_4), 106.6 (C_{11}), 64.0 (C_{17}), 62.7 (OCH₃), 61.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 6.8 (C_{19}), 4.3 (C_{18}) ppm; IR (neat) ν = 2938, 1685, 1602, 1456, 1144, 1002 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₄NaO₆Si⁺ [(MNa⁺)] 469.2022; found: 469.2022.

V.1. Synthèse de l'alcool (±)-**2Bc**



The addition of vinylmagnesium bromide to aldehyde **7B** was performed according to standard procedure F, starting from vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF, 7.7 mL, 5.38 mmol), aldehyde **7B** (0.800 g, 1.79 mmol) in THF (18 mL) at -78°C for 3h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 86/14), alcohols (±)-**2Bc** were isolated as white solids (0.612 g, 72%, diastereoisomeric ratio: 94/6).

*Major diastereoisomer (±)-**2Bc**:*

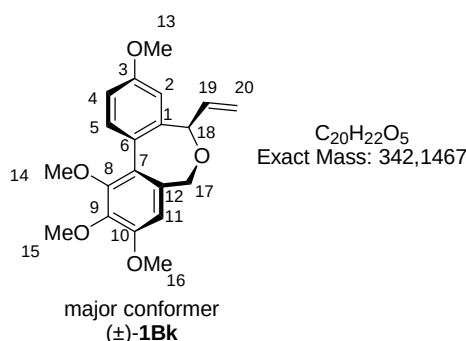
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, *H*₂), 7.04 (s, 1H, *H*₁₁), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, *H*₅), 6.87 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, *H*₄), 5.90 (ddd, *J* = 17.1, 10.6, 4.9 Hz, 1H, *H*₂₁), 5.31 (dt, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, *H*₂₂), 5.18 (dt, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1H, *H*₂₂), 4.86 (dt, *J* = 4.9 Hz, 1H, *H*₂₀), 4.43 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.14 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (s, 1H, *H*₂₃), 0.91 (t, *J* = 8.3 Hz, 9H, *H*₁₉), 0.58 (q, *J* = 8.3 Hz, 6H, *H*₁₈) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.6 (COCH₃), 153.1 (COCH₃), 150.5 (COCH₃), 143.2 (*C*₁), 140.9 (COCH₃), 138.7 (*C*₁₂), 135.8 (*C*₂₁), 131.5 (*C*₅), 126.5 (*C*₆), 124.5 (*C*₇), 114.6 (*C*₂₂), 113.9 (*C*₄), 112.5 (*C*₂), 106.5 (*C*₁₁), 71.6 (*C*₂₀), 62.6 (*C*₁₇), 61.3 (*C*₁₄ or *C*₁₅), 61.2 (*C*₁₄ or *C*₁₅), 56.0 (*C*₁₃ or *C*₁₆), 55.4 (*C*₁₃ or *C*₁₆), 6.9 (*C*₁₉), 4.5 (*C*₁₈) ppm; IR (neat) ν = 3339, 2938, 1600, 1403, 1146, 1004 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₈NaO₆Si⁺ [(MNa⁺)] 497.2335; found: 497.2335.

*Minor diastereoisomer (±)-**2Bc**:*

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, *H*₂), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *H*₅), 6.86 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H, *H*₄), 6.83 (s, 1H, *H*₁₁), 5.98 (m, 1H, *H*₂₁), 5.29 (dt, *J* = 17.2, 1.9 Hz, 1H, *H*₂₂), 5.11 (dt, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H, *H*₂₂), 4.89 (m, 1H, *H*₂₀), 4.43 (s, 2H, *H*₁₇), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 1H, *H*₂₃), 0.88 (t, *J* = 8.3 Hz, 9H, *H*₁₉), 0.56 (q, *J* = 8.3 Hz, 6H, *H*₁₈) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (COCH₃), 153.0 (COCH₃), 151.5 (COCH₃), 143.7 (*C*₁), 141.5 (COCH₃), 139.4 (*C*₂₁), 134.8 (*C*₁₂), 131.2 (*C*₅), 127.1 (*C*₆), 126.3 (*C*₇), 114.2 (*C*₂₂), 113.7 (*C*₄), 112.7 (*C*₂), 107.8 (*C*₁₁), 71.6 (*C*₂₀), 63.1 (*C*₁₇), 61.1 (*C*₁₄ or *C*₁₅), 61.0 (*C*₁₄ or *C*₁₅), 56.1 (*C*₁₃ or *C*₁₆), 55.4 (*C*₁₃ or *C*₁₆), 6.8 (*C*₁₉), 4.3 (*C*₁₈) ppm.

V.2. Synthèse des dibenzoxépines (±)-**1Bk-q,t**

Compound (±)-**1Bk**:

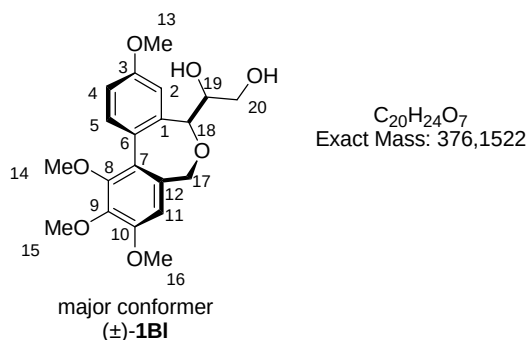


The cyclodehydration of biaryl (±)-**2Bc** was performed according to standard procedure G, starting from aq. HF (7.7 mL), biaryl (±)-**2Bc** (0.400 g, 0.84 mmol) in CH_3CN (38.6 mL). After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 88/12), dibenzoxepine (±)-**1Bk** was isolated as an oil (0.273 g, 95%, conformer ratio in $CDCl_3$: 85/15).

Major conformer (±)-**1Bk**:

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_5), 6.99 (s, 1H, H_2), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_4), 6.76 (s, 1H, H_{11}), 6.21 (ddd, J = 17.3, 10.7, 4.6 Hz, 1H, H_{19}), 5.50 (d, J = 17.3 Hz, 1H, H_{20}), 5.40 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{20}), 4.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H_{18}), 4.48 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H_{17}), 4.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H_{17}), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.1 ($COCH_3$), 153.0 ($COCH_3$), 150.6 ($COCH_3$), 142.8 ($COCH_3$), 138.2 (C_1), 135.7 (C_{19}), 131.1 (C_5), 130.8 (C_6), 129.3 (C_7), 126.1 (C_{12}), 117.1 (C_{20}), 113.5 (C_4), 112.5 (C_2), 108.6 (C_{11}), 74.1 (C_{18}), 68.2 (C_{17}), 61.2 (C_{14} or C_{15}), 61.0 (C_{14} or C_{15}), 56.2 (C_{13} or C_{16}), 55.4 (C_{13} or C_{16}) ppm; IR (neat) ν = 2936, 2836, 1689, 1601, 1484, 1001 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{22}NaO_5^+$ [(MNa $^+$)] 365.1365; found: 365.1365.

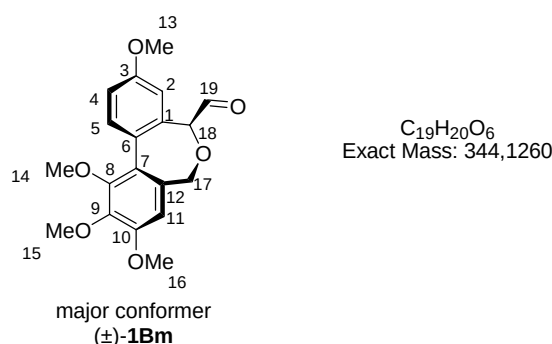
Compound (±)-**1Bl**:



To a solution of (±)-**1Bk** (0.273 g, 0.80 mmol) in acetone/water 1/1, *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (0.103 g, 0.88 mmol) then osmium tetroxide (5%wt, 0.78 mL, 0.080 mmol) were added at 20°C under argon. The mixture was stirred at 20°C for 5h30. A saturated aq. solution of Na₂SO₄ was added then the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, Cyclohexane/EtOAc: 60/40) to give the diol (±)-**1Bl** as a yellow solid (0.206 g, 69%).

IR (neat) ν = 3250, 1476, 1092, 994, 805 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₄NaO₇⁺ [(MNa⁺)] 399.1420, found 399.1419.

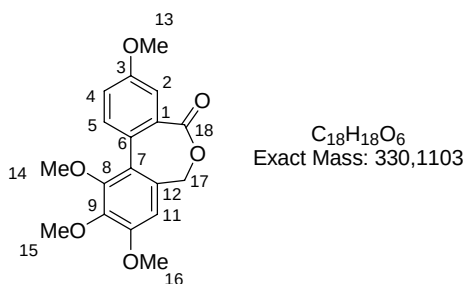
Compound (±)-**1Bm**:



To a solution of (±)-**1Bk** (0.445 g, 1.18 mmol) in methanol/water 3/1 (45 mL/ 15 mL), NaIO₄ (0.253 g, 1.18 mmol) was added at 20°C under argon. The mixture was stirred at 20°C for 1h. A saturated aq. solution of Na₂SO₄ was added then the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum to give aldehyde (±)-**1Bl** as a white solid (0.382 g, 94 %, conformer ratio in CDCl₃: 88/12).

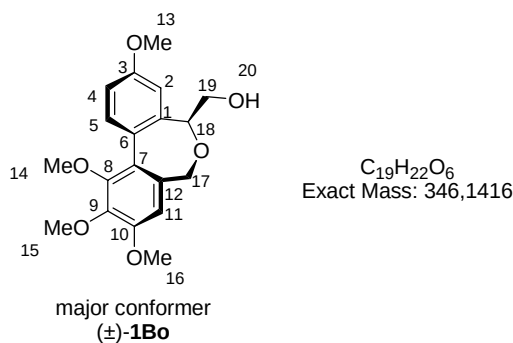
Major conformer (±)-**1Bl**:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.20 (s, 1H, *H*₁₉), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, *H*₅), 7.02 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H, *H*₄), 6.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, *H*₂), 6.78 (s, 1H, *H*₁₁), 4.84 (s, 1H, *H*₁₈), 4.54 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.18 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.91 (s, 3H, *H*₁₅), 3.90 (s, 3H, *H*₁₄), 3.87 (s, 3H, *H*₁₃), 3.51 (s, 3H, *H*₁₆) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 203.6 (*C*₁₉), 159.4 (*C*₃), 153.7 (*C*₈), 151.1 (*C*₁₀), 143.8 (*C*₉), 136.0 (*C*₁), 131.8 (*C*₅), 130.4 (*C*₁₂), 127.9 (*C*₆), 127.5 (*C*₇), 117.0 (*C*₂), 114.9 (*C*₄), 109.2 (*C*₁₁), 84.8 (*C*₁₈), 67.9 (*C*₁₇), 61.4 (*C*₁₄ or *C*₁₅), 60.5 (*C*₁₄ or *C*₁₅), 56.2 (*C*₁₃ or *C*₁₆), 55.5 (*C*₁₃ or *C*₁₆) ppm.

Compound (±)-1Bn:

To a solution of (±)-**1Bk** (56.7 mg, 0.17 mmol) in dioxane/water 3/1 (1.7 mL, 0.6 mL), 2,6-lutidine (39 µL, 0.33 mmol), then osmium tetroxide (32.4 µL, 0.003 mmol) then sodium periodate (141.7 mg, 0.66 mmol) were added at 20°C, under argon. The mixture was stirred at 20°C for 24h. Water was added then the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic phases were washed with a saturated aq. solution of NaHCO₃ then dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give (±)-**1Bn** as a white solid (17.5 mg, 32%).

Mp: 122.3°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, *H*₂), 7.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, *H*₅), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H, *H*₄), 6.76 (s, 1H, *H*₁₁), 4.91 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.91 (d, *J* = 4.82 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (s, 3H, OCH₃) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.5 (*C*₁₈), 158.9 (*C*₃), 153.1 (COCH₃), 152.1 (COCH₃), 143.9 (COCH₃), 132.1 (*C*₅), 132.0 (*C*₁), 131.2 (*C*₇), 126.1 (*C*₁₂), 124.7 (*C*₆), 118.9 (*C*₄), 114.4 (*C*₂), 107.9 (*C*₁₁), 69.9 (*C*₁₇), 63.1 (OCH₃), 61.2 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 55.7 (OCH₃) ppm; IR (neat) ν = 2920, 1714, 1336, 1079 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈NaO₆⁺ [(MNa⁺)] 353.1001; found: 353.1001.

Compound (±)-1Bo:

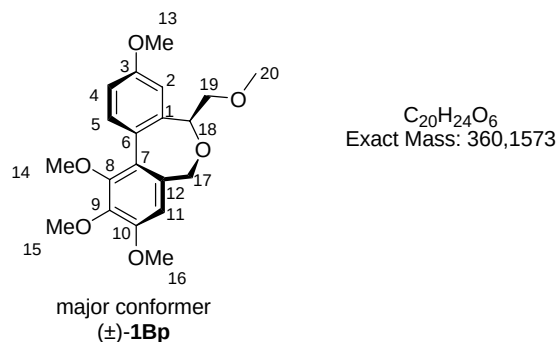
To a solution of (±)-**1Bm** (200.0 mg, 0.58 mmol) in MeOH (5.8 mL), NaBH₄ (43.9 mg, 1.16 mmol) was added at 0°C under argon. The solution was stirred for 9h. The solvent was evaporated under vacuum then the solid was dissolved in EtOAc, washed with an aq. solution

of HCl 1N. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 70/30). The title compound (±)-**1Bo** was obtained as a white solid (193.5 mg, 96 %, conformer ratio in CDCl_3 : 80/20).

Major conformer (±)-1Bo:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_5), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_2), 6.98 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H_4), 6.74 (s, 1H, H_{11}), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.23 (m, 1H, H_{19}), 4.17 (m, 1H, H_{18}), 4.06 (m, 1H, H_{19}), 4.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.2 (COCH_3), 153.0 (COCH_3), 150.7 (COCH_3), 142.9 (COCH_3), 136.4 (C_1), 131.1 (C_5), 130.9 (C_{12}), 129.6 (C_7), 126.2 (C_6), 113.5 (C_4), 111.4 (C_2), 108.6 (C_{11}), 73.0 (C_{18}), 68.2 (C_{17}), 63.5 (C_{19}), 61.2 (OCH_3), 61.0 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 55.5 (OCH_3) ppm; IR (neat) ν = 3247, 1482, 1092, 994 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_6^+$ [(MNa $^+$)] 369.1314; found: 369.1314.

Compound (±)-1Bp:



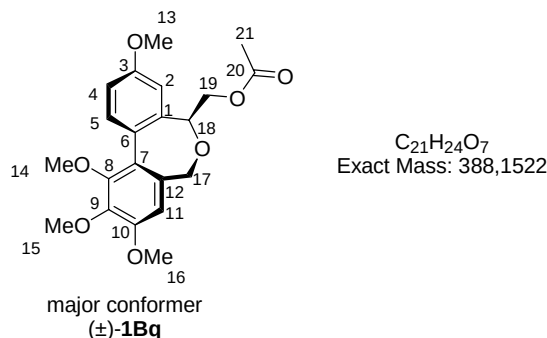
To a solution of (±)-**1Bo** (20 mg, 0.058 mmol) in THF (2 mL), NaHMDS (0.4 mL, 0.40 mmol) then methyl iodide (25 μL , 0.40 mmol) were added at 20°C, under argon. The mixture was stirred at 20°C for 24h. EtOAc was added, the organic layer was washed with a saturated aq. solution of NH_4Cl . The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 80/20). The title compound (±)-**1Bp** was obtained as a white solid (18.3 mg, 88%, conformer ratio in CDCl_3 : 85/15).

Major conformer (±)-1Bp:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H, H_5), 6.98 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H, H_4), 6.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_2), 6.78 (s, 1H, H_{11}), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.29 (dd, J = 6.7, 4.3 Hz, 1H, H_{18}), 4.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{17}), 3.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H_{19}), 3.94 (d,

$J = 4.3$ Hz, 1H, H_{19}), 3.92 (s, 3H, OCH_3) 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (s, 3H, H_{20}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.1$ (C_3), 153.0 (C_8), 150.6 (C_9), 142.8 (C_{10}), 136.3 (C_1), 131.0 (C_5), 130.9 (C_6), 129.7 (C_{12}), 126.0 (C_7), 113.1 (C_2), 111.4 (C_4), 108.8 (C_{11}), 73.3 (C_{19}), 71.8 (C_{18}), 68.3 (C_{17}), 61.2 (C_{14} or C_{15}), 61.0 (C_{14} or C_{15}), 59.6 (C_{20}), 56.2 (C_{13} or C_{16}), 55.5 (C_{13} or C_{16}) ppm; IR (neat) $\nu = 2932$, 1607, 1485, 1330, 1103 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_6^+$ [(MNa $^+$)] 383.1471; found: 383.1471.

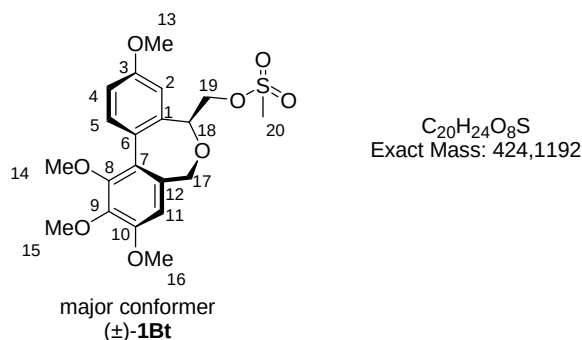
Compound (±)-**1Bq**:



To a solution of (±)-**1Bo** (20 mg, 0.058 mmol) in chloroform (0.8 mL), triethylamine (9.6 μL , 0.069 mmol) then acetyl chloride were (4.4 μL , 0.062 mmol) at 0°C under argon. The mixture was stirred at 0 °C and then allowed to warm to 20°C over night. The solvent was evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 84/16). The title compound (±)-**1Bq** was obtained as a white solid (17.8 mg, 79%, conformer ratio in CDCl_3 : 79/21).

Major conformer (±)-**1Bq**:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_5), 7.00 (dd, $J = 8.6$, 2.5 Hz, 1H, H_4), 6.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_2), 6.76 (s, 1H, H_{11}), 4.72 (dd, $J = 11.1$, 4.6 Hz, 1H, H_{19}), 4.57 (dd, $J = 11.1$, 7.2 Hz, 1H, H_{19}), 4.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{17}), 4.34 (m, $J = 7.2$, 4.6 Hz, 1H, H_{18}), 4.02 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{17}), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.08 (s, 3H, H_{21}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.1$ (C_{20}), 159.2 (C_3), 153.1 (COCH_3), 150.7 (COCH_3), 142.9 (COCH_3), 135.6 (C_1), 131.2 (C_5), 130.8 (C_{12}), 129.6 (C_6), 125.9 (C_7), 113.6 (C_4), 110.9 (C_2), 108.7 (C_{11}), 70.9 (C_{18}), 68.3 (C_{17}), 64.6 (C_{19}), 61.2 (OCH_3), 61.1 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 21.8 (C_{21}) ppm; IR (neat) $\nu = 3350$, 1697, 1521, 1311, 1149 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NaO}_7^+$ [(MNa $^+$)] 411.1420; found: 411.1420.

Compound (±)-1Bt:

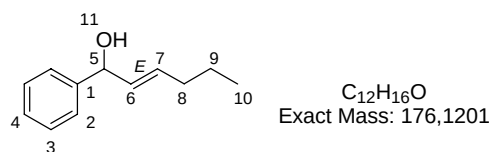
To a solution of (±)-**1Bo** (170 mg, 0.49 mmol) in dichloromethane (4.9mL), triethylamine (136 μ L, 0.98 mmol) then mesityl chloride (57 μ L, 0.74 mmol) were added at 0°C, under argon. The mixture was stirred at 0°C and then allowed to warm to 20°C for 5h. Water was added, the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aq solution of $NaHCO_3$ then brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum to give (±)-**1Bt** as a white solid (169.4 mg, 81%, conformer ratio in $CDCl_3$: 90/10).

Major conformer (±)-1Bt:

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_5), 7.00 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H_4), 6.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_2), 6.73 (s, 1H, H_{11}), 4.75 (m, 2H, H_{19}), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H_{17}), 4.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H_{18}), 4.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H_{17}), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.07 (s, 3H, H_{20}) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.3 ($COCH_3$), 153.3 ($COCH_3$), 150.7 ($COCH_3$), 143.0, ($COCH_3$) 134.7 (C_1), 131.5 (C_5), 130.5 (C_{12}), 129.5 (C_6), 125.7 (C_7), 113.9 (C_4), 110.7 (C_2), 108.6 (C_{11}), 70.9 (C_{18}), 69.5 (C_{19}), 68.2 (C_{17}), 61.2 (OCH_3), 61.1 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 37.8 (C_{20}) ppm; IR (neat) ν = 2936, 1600, 1330, 1186, 964 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{24}NaO_8^+$ [(MNa $^+$)] 447.1090; found: 447.1090.

VI. Partie expérimentale : réarrangements allyliques 1,3

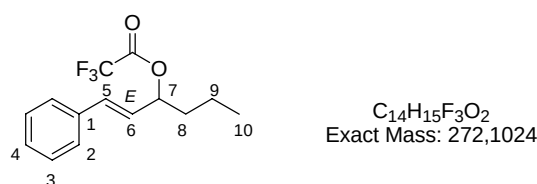
Compound (E)-29c: (2E)-1-phenyl-2-hexen-1-ol¹⁴⁵



To a solution of *trans*-2-hexenal (1.18 mL, 10.2 mmol) in THF (10 mL) at 0°C under argon was added phenyllithium (5.9 mL, 11.2 mmol). The mixture was stirred at 0°C then allowed to warm to 20°C over night. EtOAc was added, the organic layer was washed with a saturated aq. solution of NH₄Cl then with a saturated aq. solution of NaHCO₃ and with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (m, 5H, 2H₂, 2H₃ and H₄), 6.71 (m, 2H, H₆ and H₇), 6.14 (dd, *J* = 6.5, 3.2 Hz, 1H, H₅), 1.74 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₈), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₉), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₁₀) ppm; LRMS (EI) calcd for C₁₂H₁₆O⁺[(M⁺)] 176.1201; found: 176.15.

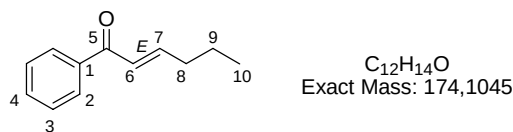
Compound 32c:



The rearrangement of was performed according to standard procedure I, starting from (2Z)-1-phenyl-2-buten-1-ol (220 mg, 1.13 mmol) in CH₂Cl₂ (2.4 mL) and TFA (0.17 mL, 2.27 mmol) in CH₂Cl₂ (2.4 mL) at 20°C. The title compound was obtained as a colorless oil (NMR conversion: 100%).

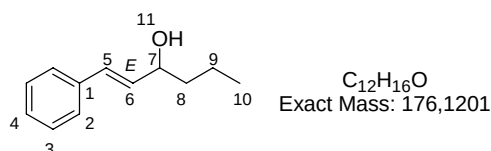
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (m, 5H, 2H₂, 2H₃ and H₄), 6.71 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₅), 6.14 (dd, *J* = 15.9, 7.9 Hz, 1H, H₆), 5.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₇), 1.74 (m, 2H, H₈), 1.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₉), 0.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₀) ppm; ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -75.6 ppm, LRMS (EI) calcd for C₁₄H₁₅F₃O₂⁺[(M⁺)] 272.1024; found: 272.10.

¹⁴⁵ Pineschi, M.; Del Moro, F.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2099-2105.

Compound 38: (2E)-1-phenyl-2-hexen-1-one

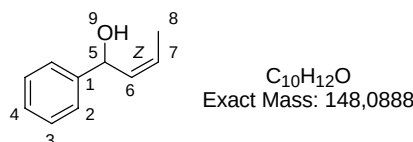
The oxidation of (2E)-1-phenyl-2-hexen-1-ol was performed according to standard procedure D, starting from the above (2E)-1-phenyl-2-hexen-1-ol (500 mg, 28.3 mmol), MnO_2 (2.96 g, 34.0 mmol) in CH_2Cl_2 (23.5 mL) at 20°C for 24h. After flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 80/20), aldehyde **3A** was isolated as a yellow oil (447.6 mg, 90%).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.92 (d, 2H, $2H_2$), 7.51 (m, 3H, $2H_3$ and H_4), (dt, J = 15.4, 7.4 Hz, 1H, H_7), 6.88 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H_6), 2.30 (q, J = 7.4 Hz, 2H, H_8), 1.55 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_9), 0.98 (d, J = 7.4 Hz, 3H, H_{10}) ppm; LRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{14}O^+[(M^+)]$ 174.1045; found: 174.05.

Compound (E)-30c: (E)-1-phenyl-hex-1-en-3-ol¹⁴⁶

To a solution of (40 mg, 0.147 mmol) in THF (0.7 mL), $KOt-Bu$ (49.5 mg, 0.441 mmol) was added. The mixture was stirred at 20°C over night. EtOAc was added and H_2O , the organic layer was washed then dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The title compound was obtained as a colorless oil (NMR conversion: 100%)

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31 (m, 5H, $2H_2$, $2H_3$ and H_4), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H_5), 6.22 (dd, J = 15.8, 6.5 Hz, 1H, H_6), 4.29 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H_7), 1.60 (m, 2H, H_8), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_9), 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H_{10}) ppm; LRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{16}O^+[(M^+)]$ 176.1201; found: 176.15.

Compound (Z)-29b: (2Z)-1-phenyl-2-buten-1-ol:

(Z)-propenylmagnesium bromide was synthesized starting from magnesium and cis-1-Bromo-1-propene. Magnesium (0.22 g) was heated under argon at 100°C for 1h. Let

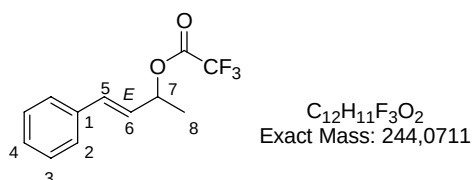
¹⁴⁶ Nanda, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3661-3663.

cool to 20°C. THF (11.3 mL) was added then cis-1-Bromo-1-propene (1.00 g, 8.27 mmol). The mixture was stirred at 50°C over night.

(Z)-propenylmagnesium bromide (1.54 mL, 1.130 mmol) was added to a solution of benzaldehyde (100 mg, 0.942 mmol) in THF (9 mL) at -78°C under argon. The mixture was stirred at -78°C for 4h. A saturated aq. solution of NH₄Cl was added, the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The title compound was obtained as a colorless oil (117 mg, 84%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (m, 5H, 2H₂, 2H₃ and H₄), 5.27 (m, 2H, H₆ and H₇), 4.67 (dd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H, H₅), 1.87 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H, H₈) ppm; LRMS (EI) calcd for C₁₀H₁₂O⁺ [(M⁺)] 148.0888; found: 148.10.

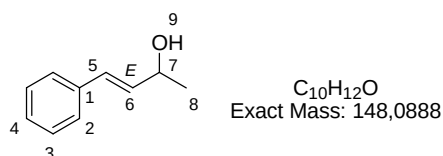
Compound (E)-32b:



The rearrangement of was performed according to standard procedure I, starting from (2Z)-1-phenyl-2-buten-1-ol (200 mg, 1.35 mmol) in CH₂Cl₂ (2.7 mL) and TFA (0.2 mL, 2.70 mmol) in CH₂Cl₂ (2.7 mL) at 20°C. The title compound was obtained as a colorless oil (NMR conversion: 100%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (m, 5H, 2H₂, 2H₃ and H₄), 6.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₅), 6.12 (dd, *J* = 15.9, 6.5 Hz, 1H, H₆), 5.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₇), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₈) ppm; LRMS (EI) calcd for C₁₂H₁₁F₃O₂⁺ [(M⁺)] 244.0711; found: 244.05.

Compound (E)-30b: (2E)-1-phenyl-2-buten-3-ol:¹⁴⁷



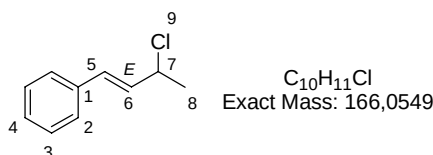
The rearrangement of was performed according to standard procedure J, starting from (2Z)-1-phenyl-2-buten-1-ol (30mg, 0.202 mmol) in CH₃CN/H₂O (0.6 mL/36 μ L) and (S)-(+)-

¹⁴⁷ Sgalla, S.; Fabrizi, G.; Cirilli, R.; Macone, A.; Bonamore A.; Boffi, A.; Cacchi, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18, 2791-2796.

1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphate (7.1 mg, 0.020 mmol). The title compound was obtained as a colorless oil (NMR conversion: 100%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (m, 5H, $2H_2$, $2H_3$ and H_5), 6.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_5), 6.19 (dd, J = 15.9, 6.4 Hz, 1H, H_6), 4.42 (quint, J = 6.4 Hz, 1H, H_7), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_8) ppm; LRMS (EI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}^+$ [(M^+)] 148.0888; found: 148.10.

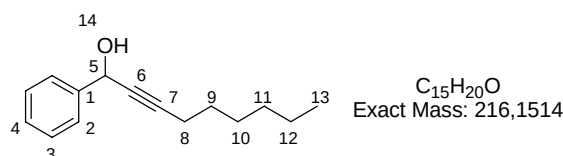
Compound (E)-43: (2E)-1-phenyl-3-chlorobutene



To a solution of (2Z)-1-phenyl-2-buten-1-ol (30 mg, 0.202 mmol) in THF (2 mL), a commercial solution hydrochloric acid (34 μL , 0.405 mmol) was added at 20°C under argon. The title compound was obtained as a colorless oil (GC/MS conversion: 100%).

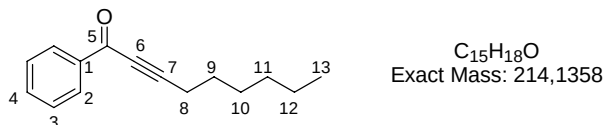
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.27 (m, 5H, $2H_2$, $2H_3$ and H_5), 6.51 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H_5), 6.21 (dd, J = 15.8, 6.9 Hz, 1H, H_6), 4.67 (quint, J = 6.9 Hz, 1H, H_7), 1.63 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_8) ppm; LRMS (EI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}^+$ [(M^+)] 166.0549; found: 166.05.

Compound 39: phenylnon-2-yn-1-ol¹⁴²



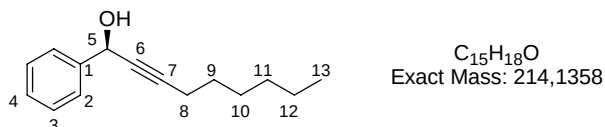
To a solution of 1-octyne (6.74 mL, 45.2 mmol) at -78°C under argon was added *n*-butyllithium (12.4 mL, 45.2 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 10 minutes. Added benzaldehyde (2.86 mL, 28.3 mmol) dropwise and let stir at -78 °C for 1h30. Placed in ice bath, slowly added a saturated aq. solution of NH_4Cl , extracted with EtOAc, and dried over MgSO_4 . The organic layer was filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc: 80/20). The title compound was obtained as a yellow oil (7.43 g, 76%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (d, 2H, $2H_2$), 7.36 (m, 3H, $2H_3$ and H_4), 5.58 (s, 1H, H_5), 2.27 (td, J = 7.2, 2.2 Hz, 2H, H_8), 2.11 (s, 1H, H_{14}), 1.55 (quint, J = 7.2 Hz, 2H, H_9), 1.35 (m, 6H, H_{10} , H_{11} and H_{12}), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{13}) ppm; LRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}^+$ [(M^+)] 216.1514; found: 216.05.

Compound 40: 1-phenylnon-2-yn-1-one¹⁴²

To a solution of (3.00 g, 13.9 mmol) in CH_2Cl_2 at 20°C under argon was added MnO_2 (12.1 g, 139 mmol). The mixture was stirred at 20°C for 24h then filtered through celite, rinsing with EtOAc. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 90/10). The title compound was obtained as a yellow oil (2.68 g, 90%).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.14 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H, $2H_2$), 7.59 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H, H_4), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $2H_3$), 2.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H_8), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H, H_9), 1.47 (quint, J = 7.2 Hz, 2H, H_{10}), 1.34 (m, 4H, H_{11} and H_{12}), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{13}) ppm; HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{18}O^+$ [M^+] 214.1358; found: 213.15.

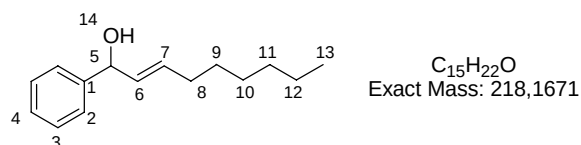
Compound (S)-41:¹⁴²

To a roundbottomed flask, were added 4 Å molecular sieves (0.141 g). This set up was flame-dried under vacuum, cooled to 20°C, placed under argon atmosphere. 1-phenylnon-2-yn-1-one (300 mg, 1.40 mmol) and THF (7 mL) were added. The mixture was stirred at 20°C for 3h. After this time, a solution of (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidine (1.68 mL, 1.68 mmol) was added and the reaction was placed in dry ice/acetonitrile bath. When temperature had reached -30 to -40 °C range, a solution of borane-methyl sulfide complex (5.6 mL, 5.6 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C and then allowed to warm to 20°C over night. The reaction was quenched very slowly by MeOH addition. Then, EtOAc was added and the organic layer was washed with a saturated aq. solution of $NaHCO_3$, then brine, and dried over $MgSO_4$. The organic layer was filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 80/20). The title compound was obtained as a yellow oil (218 mg, 72%).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H, $2H_2$), 7.35 (m, 3H, $2H_3$, $1H_4$), 5.45 (s, 1H, H_5), 2.27 (td, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H, H_8), 1.55 (quint, J = 7.1 Hz, 2H, H_9), 1.33 (m, 6H,

H_{10} , H_{11} and H_{12}), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_{13}) ppm; LRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{22}O^+$ [M^+] 214.1358; found: 214.20.

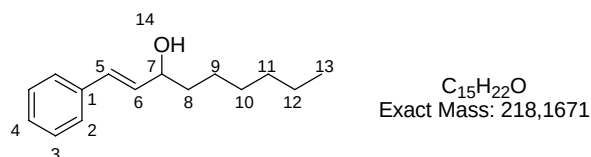
Compound (S)-29d: ¹⁴²



Lithium aluminum hydride (157.9 mg, 4.16 mmol) was added to a solution of (300 mg, 1.39 mmol) in THF (9 mL) at 0°C, under argon atmosphere. The mixture was stirred at 0°C and then allowed to warm to 20°C for 28 hours. The reaction was placed in ice bath, EtOAc was added and the reaction was quenched by aq. Na_2SO_4 . The ice bath was removed, and the mixture was stirred for approximately 20 minutes, then filtered through celite and rinsing with EtOAc. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 80/20). The title compound was obtained as a yellow oil (245 mg, 81%)

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.56$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $2H_2$), 7.32 (m, 3H, $2H_3$ and H_4), 5.72 (m, 2H, H_6 , H_7), 5.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_5), 2.06 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_8), 1.86 (quint, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_9), 1.34 (m, 6H, H_{10} , H_{11} and H_{12}), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_{13}) ppm; LRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{22}O^+$ [M^+] 218.1671; found: 218.20.

Compound 30d: ¹⁴²



The rearrangement of was performed according to standard procedure J, starting from (2Z)-1-phenyl-2-buten-1-ol (10 mg, 45.8 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.46 mL) and TFA (6.8 μ L, 91.6 μ mol) at 20°C. The title compound was obtained as a colorless oil (NMR conversion: 100%).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.32$ (m, 5H, $2H_2$, $2H_3$, H_4), 6.57 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_5), 6.23 (dd, $J = 15.9$, 6.8 Hz, 1H, H_6), 4.28 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_7), 1.65 (m, 4H, H_8 and H_9), 1.30 (m, 6H, H_{10} , H_{11} and H_{12}), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_{13}) ppm; HRMS (CI) calcd for $C_{15}H_{22}O^+$ [$(MH-H_2O)^+$] 201.1643; found: 201.1646.

Annexes

Annexe 1 : Notions d'atropoisomérisation

Une molécule possédant un axe biarylique peut, suivant la nature et le nombre de substituants en position *ortho* de cet axe, présenter une stéréochimie particulière. En effet, l'encombrement stérique engendré par la présence de ces substituants modifie la rotation autour de l'axe. Cette stéréochimie est appelée atropoisomérisation. En général, il faut au minimum trois substituants en *ortho* de l'axe biarylique pour que la rotation soit bloquée (Figure 56).

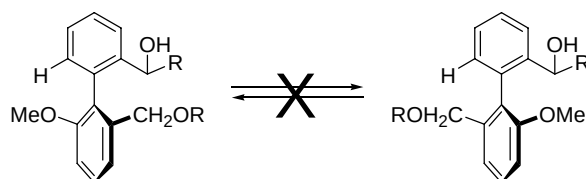


Figure 56 : deux atropoisomères

Deux nomenclatures ont été établies afin de pouvoir les caractériser. L'ordre des substituants est déterminé suivant les règles de Cahn-Ingold-Prelog.

En projection selon l'axe biarylique, on choisit le chemin le plus court entre les deux substituants prioritaires, (1) et (1'). Si on suit le sens des aiguilles d'une montre alors il s'agit de l'atropoisomère *P* (plus), si on suit le sens trigonométrique, on est en présence de l'atropoisomère *M* (moins) (Figure 57).

La nomenclature *R* et *S* peut également s'appliquer, elle est précédée de la lettre *a* pour « axial ». Pour définir la configuration de l'axe, il faut aller du substituant (1) vers (1') en passant par (2). Si le trajet se fait selon le sens des aiguilles d'une montre, alors il s'agit de l'atropoisomère *aR*, si le trajet s'effectue dans le sens inverse des aiguilles d'une montre alors l'axe *a* pour configuration *aS*. Les descripteurs *aS* et *aR* sont donc respectivement équivalents à *P* et *M*.

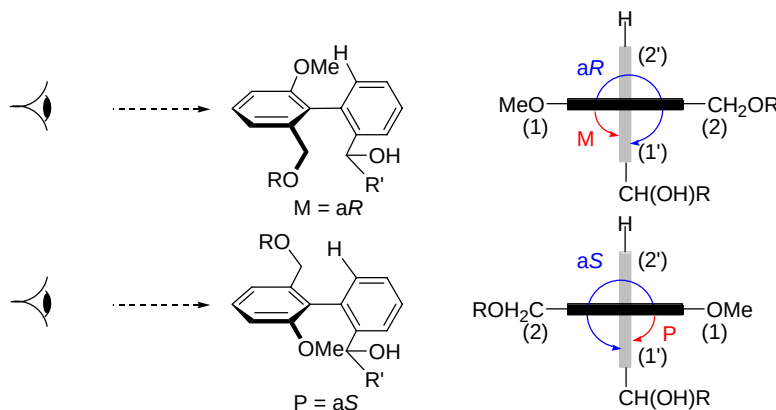
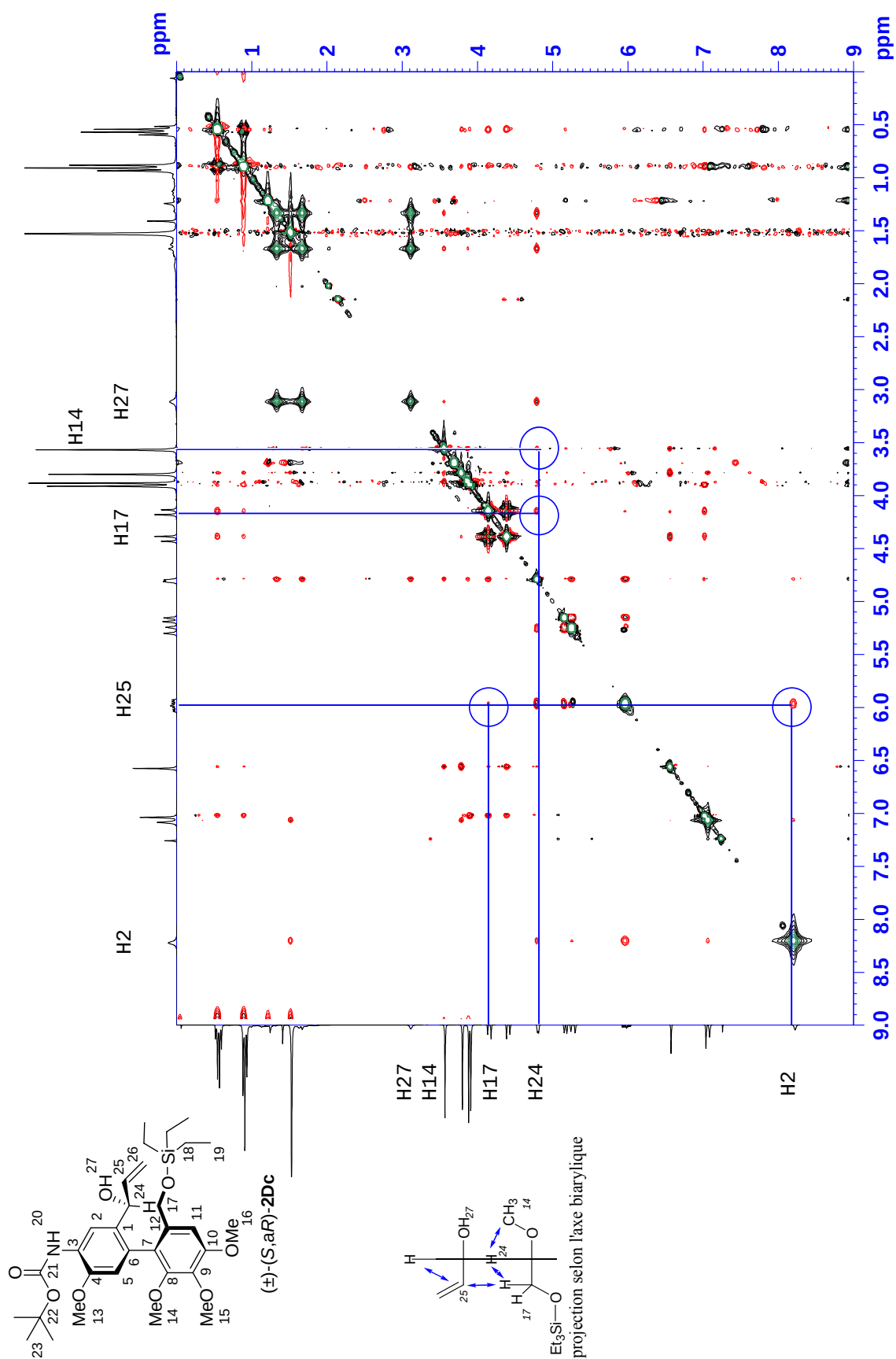


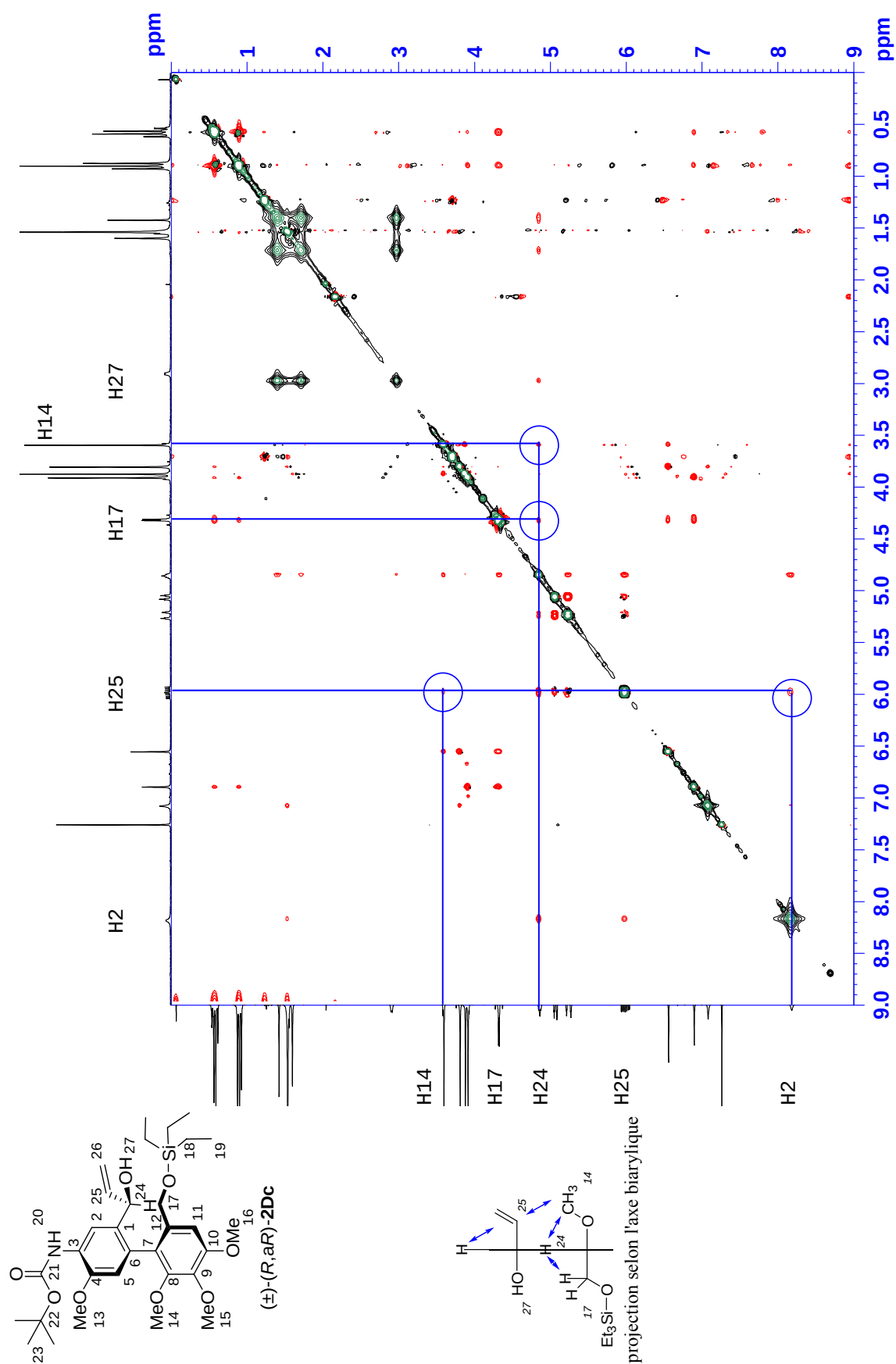
Figure 57 : détermination de la stéréochimie

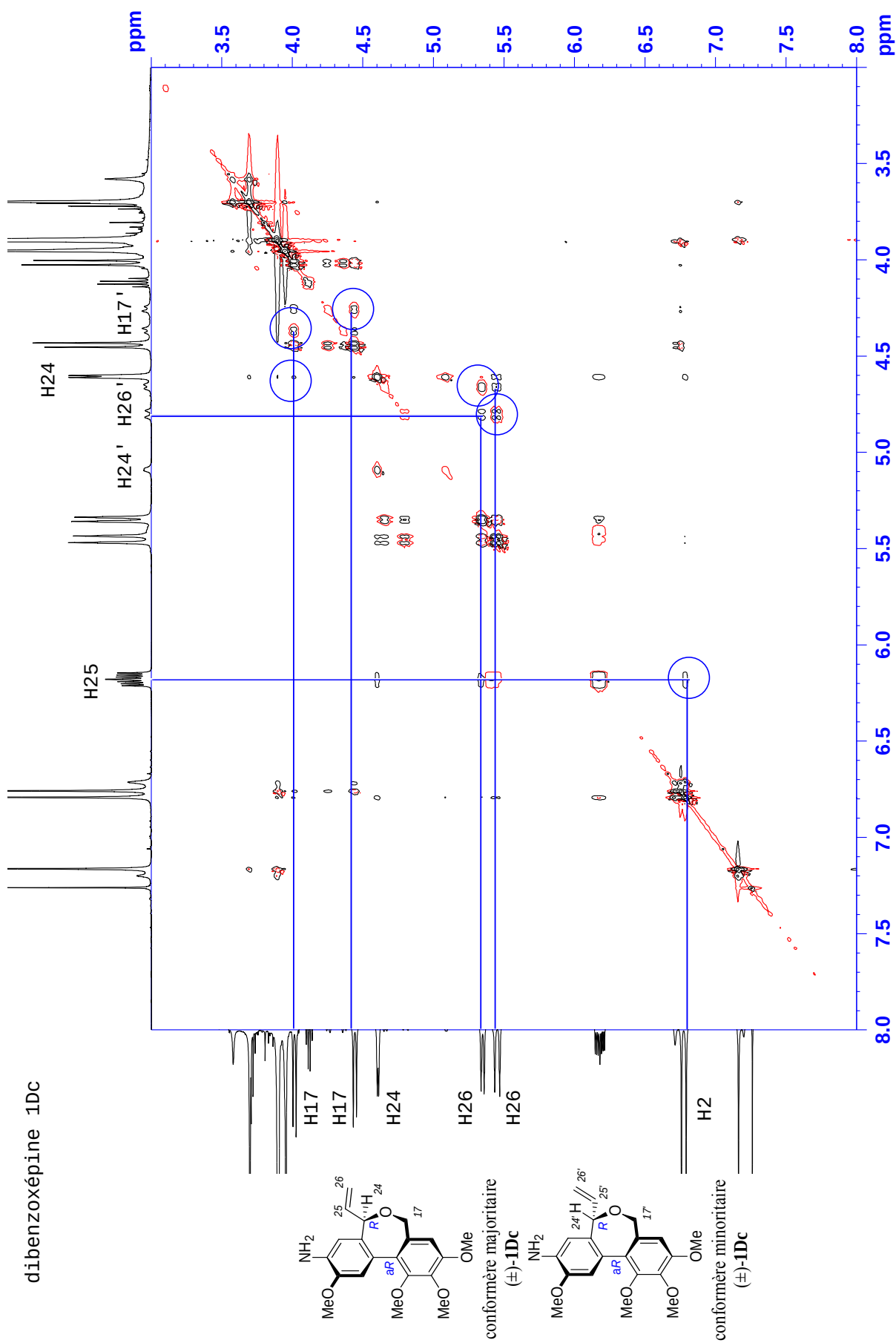
Annexe 2 : Spectres NOESY

diastéréoisomère majoritaire 2Dc



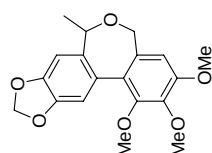
diastéréoisomère minoritaire 2Dc



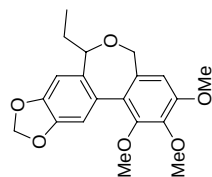


Annexe 3 : Récapitulatif des molécules

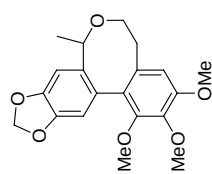
Dibenzoxépines 1 :



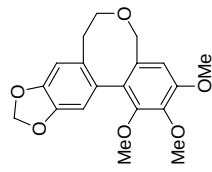
1Aa



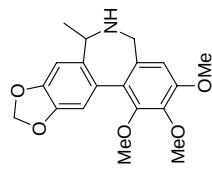
1Ab



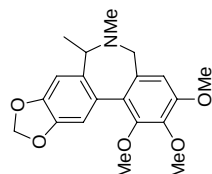
1Ac



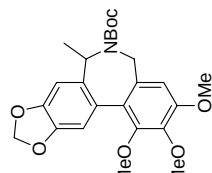
1Ad



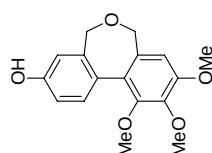
1Ae



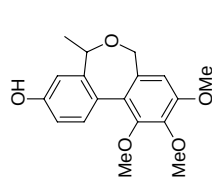
1Af



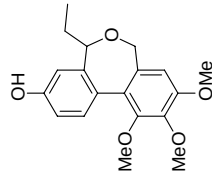
1Ag



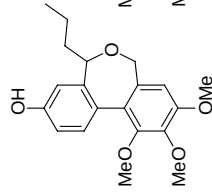
1Ba



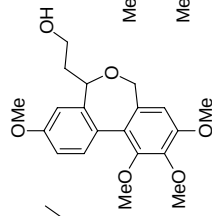
1Bb



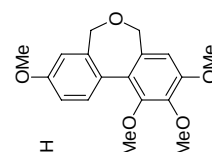
1Bc



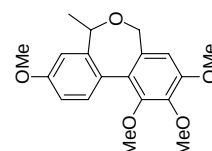
1Bd



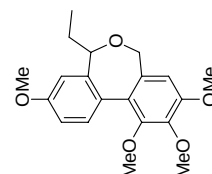
1Be



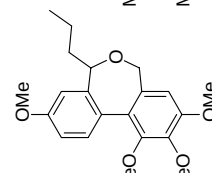
1Bf



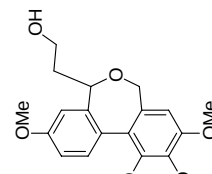
1Bg



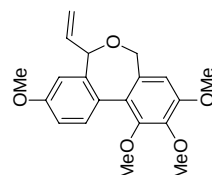
1Bh



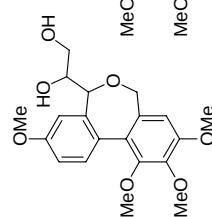
1Bi



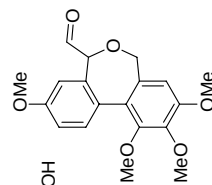
1Bj



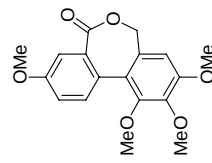
1Bk



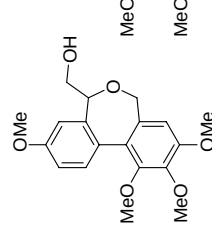
1Bl



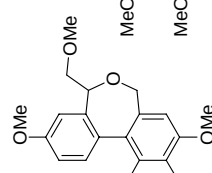
1Bm



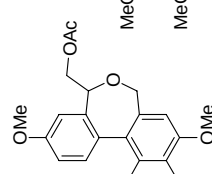
1Bn



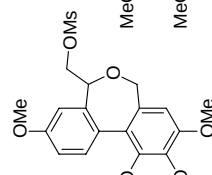
1Bo



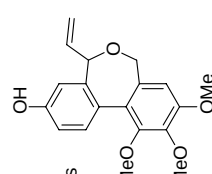
1Bp



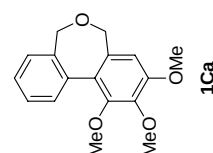
1Bq



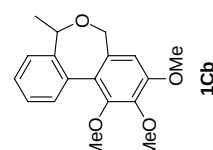
1Bt



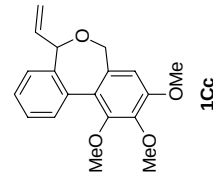
1Bu



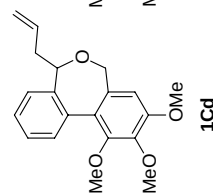
1Ca



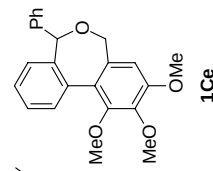
1Cb



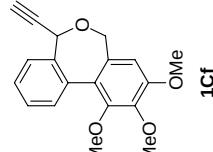
1Cc



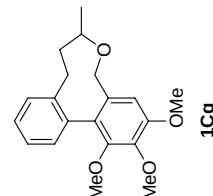
1Cd



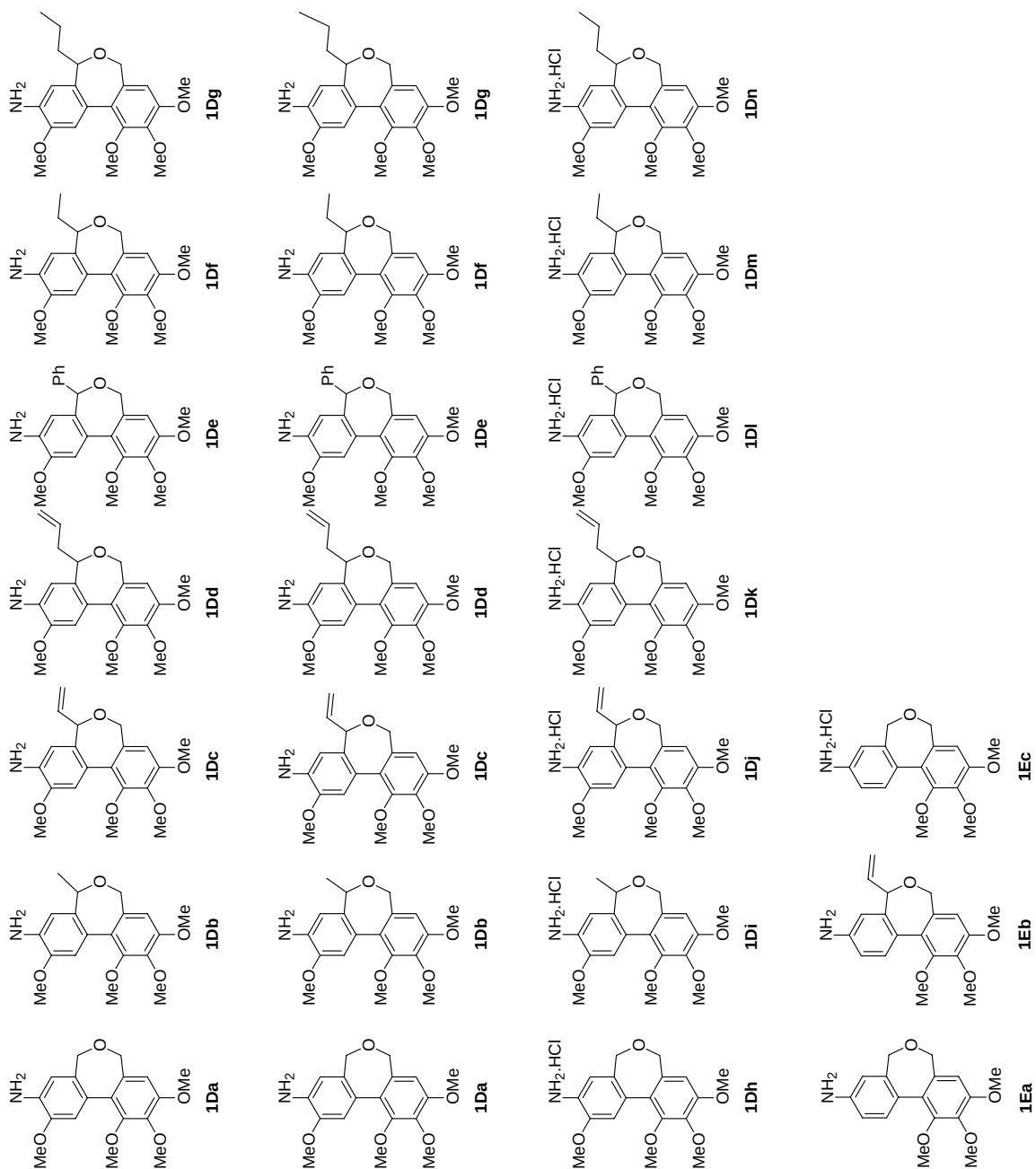
1Ce



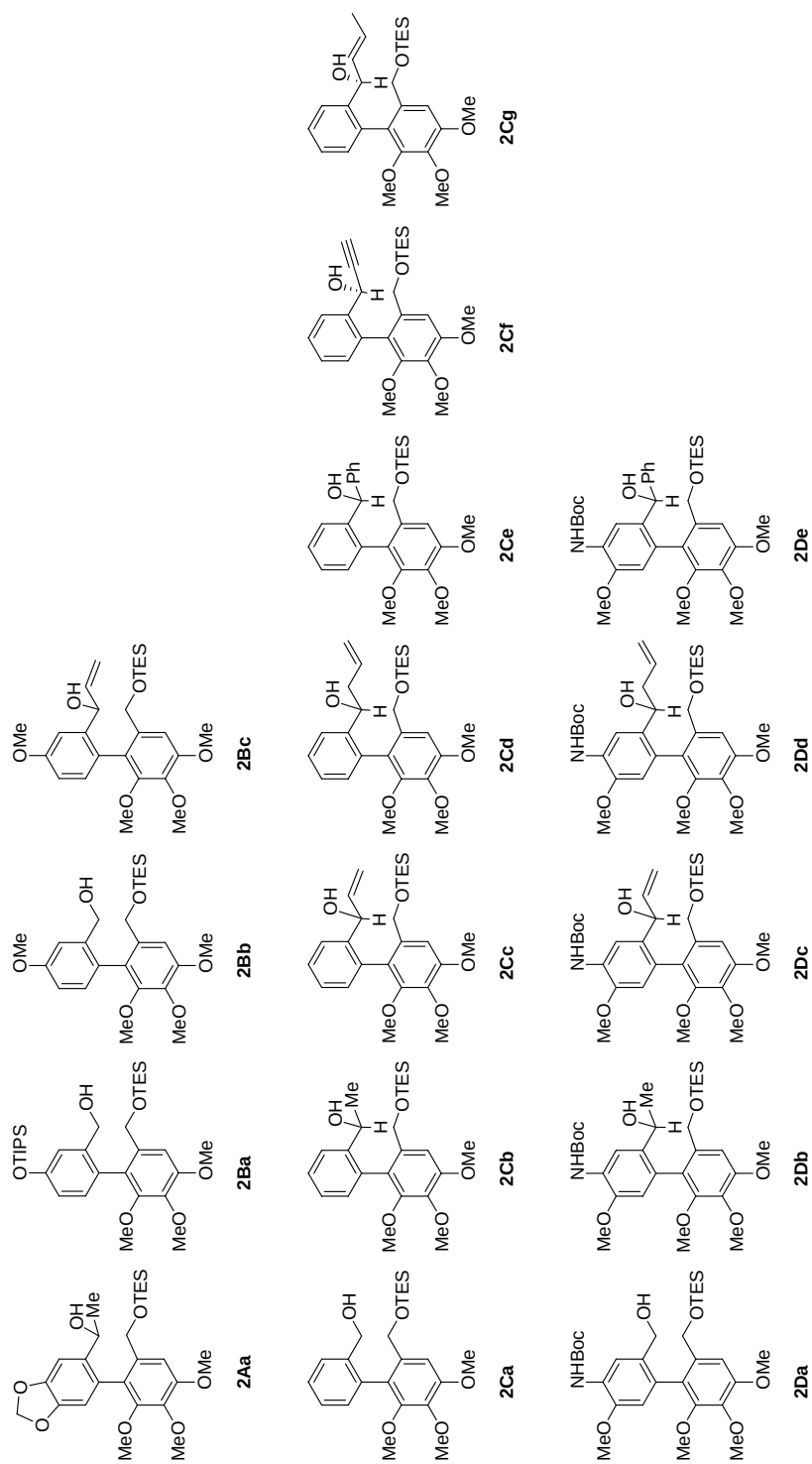
1Cf



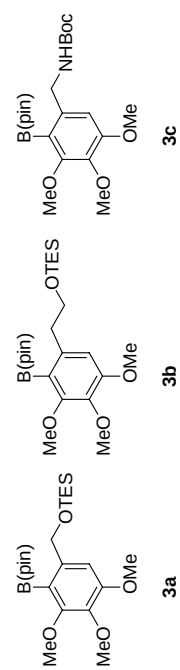
1Cg



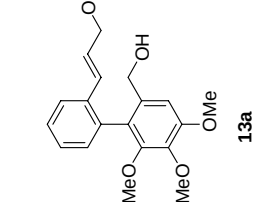
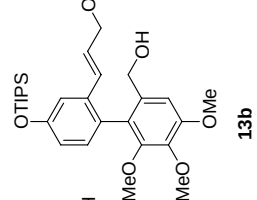
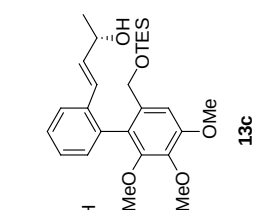
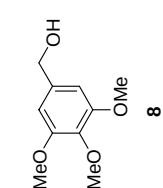
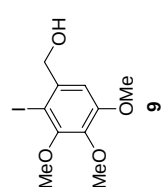
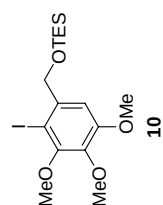
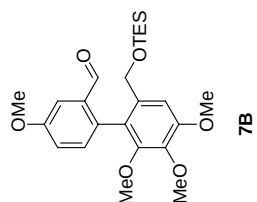
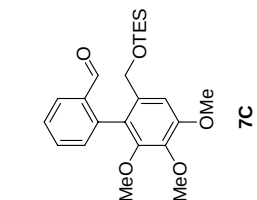
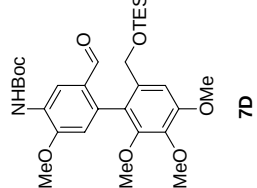
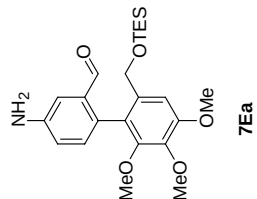
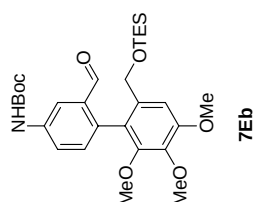
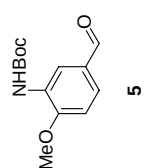
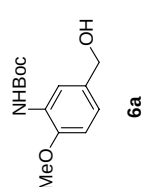
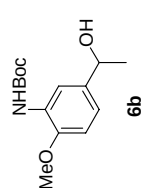
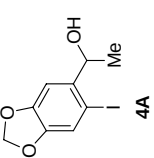
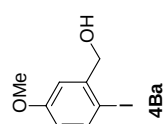
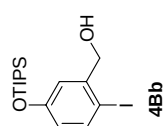
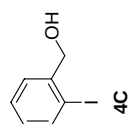
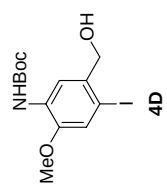
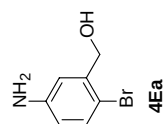
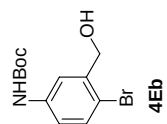
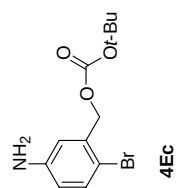
Alcools benzyles 2 :

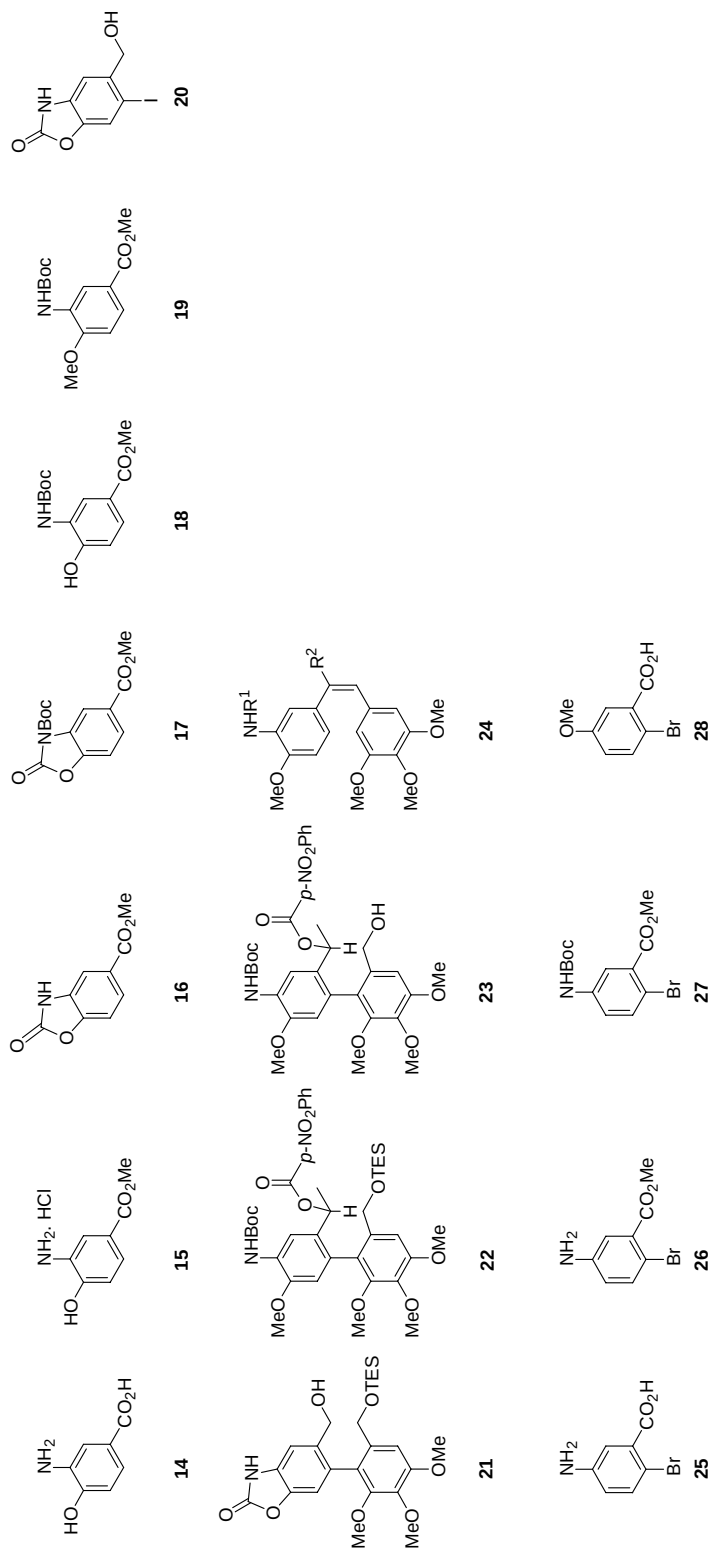


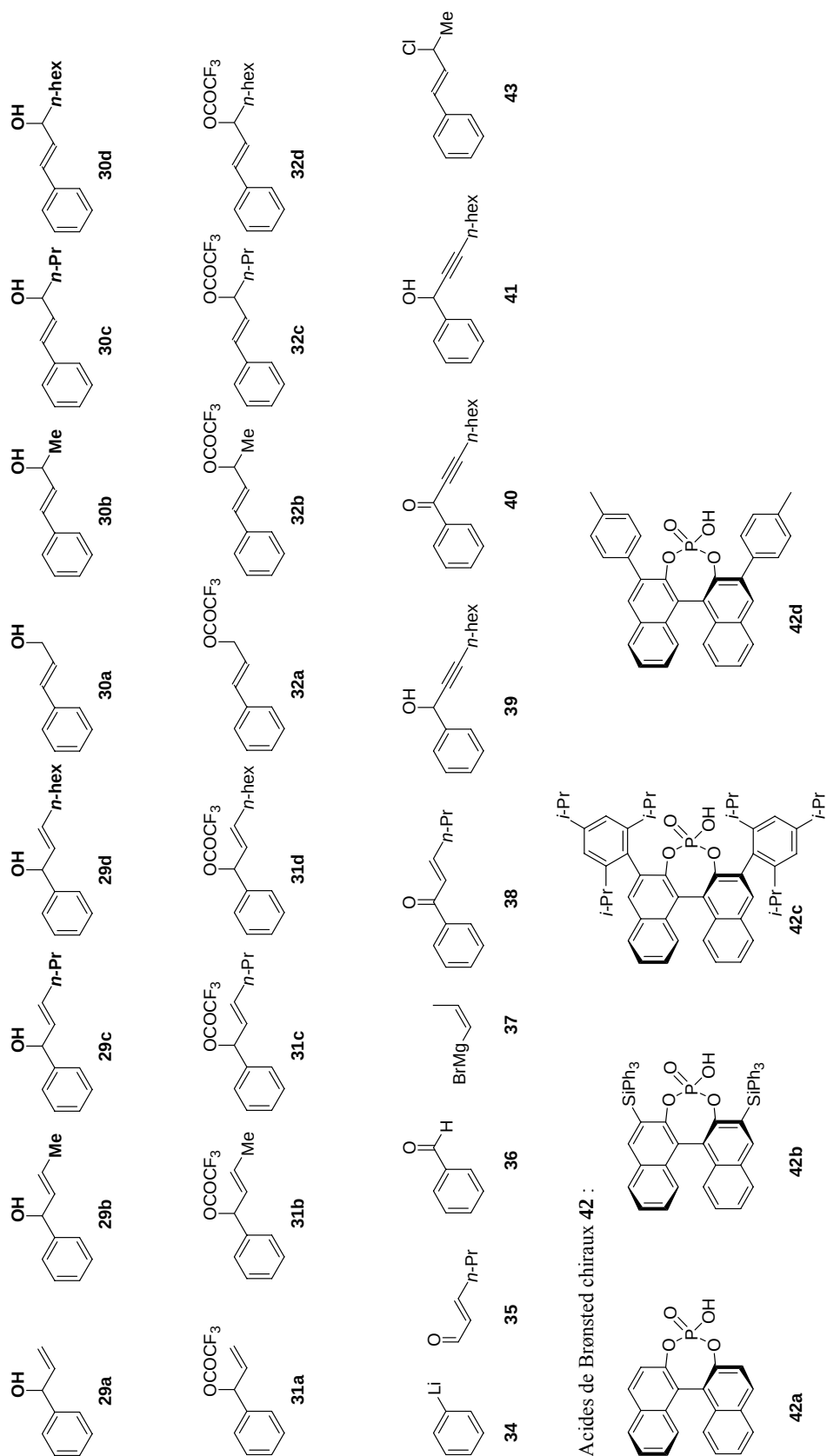
Boronates 3:



Alcools **4** :







Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. (a) Biologie Cellulaire et Moléculaire, 2ème ed.; Karp, G.; De Boeck Université: Bruxelles, **2004**.
2. (a) Hung, D.; Jamison, T.; Schreiber, S. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 623-639. (b) Heron, J. F. "Oncoprot, site de cancérologie générale, chapitre 2: prévention des cancers"; **2006**, http://www.oncoprot.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct02.html.
3. "Catalytic Antibodies as Magic Bullets"; Rader, C.; List, B.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2091-2095.
4. "DNA Topoisomerase I Inhibitors: Chemistry, Biology, and Interfacial Inhibition"; Pommier, Y.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2894-2902.
5. "Enantioselective Sequential Conjugate Addition-Allylation Reactions: A Concise Total Synthesis of (+)-Podophyllotoxin"; Wu Y.; Zhao J.; Chen, J.; Pan, C.; Li, L.; Zhang, H.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 597-600.
6. "Substituents on Etoposide That Interact with Human Topoisomerase IIR in the Binary Enzyme-Drug Complex: Contributions to Etoposide Binding and Activity"; Bender, R.; Jablonksy M.; Shadid, M.; Romaine, I.; Dunlap, N.; Anklin, C.; Graves, D. *Biochemistry* **2008**, *47*, 4501-4509.
7. "Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs"; Wong, E.; Giandomenico, C. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451-2466.
8. "An Emerging Target for Platinum Containing Anticancer Pharmacophores"; Guddneppanavar, R.; Bierbach, U. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 125-138.
9. "Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors"; Zhang, J.; Yang, P. L. ; Gray, N. S. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 28-39.
10. "High-resolution model of the microtubule"; Nogales, E.; Whittaker, W.; Miligan R.; Downing, K. *Cell* **1999**, *96*, 79-88.
11. "Cycle, différenciation et mort cellulaire chez les animaux et les végétaux" ; Biologie Cellulaire et Moléculaire, Clos, J.; Coumans, M.; Muller, Y. Ellipses Edition: Paris, **2003**; 1.
12. "Microtubules as a target for anticancer drugs"; Jordan, M.-A.; Wilson L. *Nature Review* **2004**, *4*, 253-264.
13. "Cell Cycle Control and Cell Division: Implications for Chemically Induced Carcinogenesis"; Luch, A. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 506-516.

14. (a) "Antimitotic Natural Products and Their Interactions with Tubulin"; Hamel, E. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 207-231. (b) "Tubulin-Interactive Natural Products as Anticancer Agents"; Kingston, D. J. *Nat. Prod.* **2009**, *72*, 507-515.
15. "Natural, semisynthetic and synthetic microtubule inhibitors for cancer therapy"; Beckers, T.; Mahboodi, S. *Drugs of the future*, **2003**, *28*, 767-785.
16. (a) "A quantitative evaluation of the effects of inhibitors of tubulin assembly on polymerization induced by discodermolide, epothilone B, and paclitaxel"; Dabydeen, D.; Florence, G.; Paterson, I.; Hamel, E. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2004**, *53*, 397-403. (b) "Anticancer drugs from nature - natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents"; Altmann, K.-H.; Gertsch, J. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 327-357.
17. "Plant antitumour agents. VI. The isolation of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*"; Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
18. "Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol"; Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, *277*, 665-667.
19. "Chemical Biology of Epothilones"; Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014-2045.
20. (a) "The Chemistry and Biology of discodermolide"; Kalesse, M.; *ChemBioChem* **2000**, *1*, 171-175. (b) "(D)-Discodermolide: total synthesis, construction of novel analogues, and biological evaluation" Smith, A.; Freeze, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 261-298.
21. "Structural basis for the regulation of tubulin by vinblastine"; Gigant, B.; Wang, C.; Ravelli, R. B. G.; Roussi, F.; Steinmetz, M. O.; Curmi, P. A.; Sobel, A.; Knossow, M. *Nature* **2005**, *435*, 519-522.
22. (a) "Synthesis of ^{14}C labelled electrophilic ligands of the colchicine binding site of tubulin: chloroacetates of demethylthiocolchicines and of acetylcolchinol, isothiocyanate of 9-deoxy-N-acetylcolchinol"; Boyé, O.; Getahun, Z.; Grover, S.; Hamil, E.; Brossi A. J. *Labelled Compd.s Radiopharm.* **1993**, *33*, 293-299. (b) "Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain"; Ravelli, R. B. G.; Giant, B.; Curmi, P.; Jourdain, I.; Lachkar, S.; Sobel, A.; Knossov, M. *Nature* **2004**, *428*, 198-202.
23. "Podophyllotoxin, steganacin and combretastatin: Natural products that bind at the colchicine site of tubulin"; Sackett, D. *Pharmac. Ther.* **1993**, *59*, 163-228.
24. "Novel antitumor agents from higher plants"; Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 569-595.

25. "Molecular Regulation of Tumor Angiogenesis and Perfusion via Redox Signaling"; Miller, T.; Isenberg, J.; Roberts D. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3099-3124.
26. "Vasculature as a Target for Tumour Therapy"; Denekamp, J., *Prog. Appl. Microcirc.* **1984**, *4*, 28-38.
27. "Vascular Damaging Agents"; Patterson, D.; Rustin, G. *Clinical Oncology* **2007**, *19*, 443-456.
28. "Vascular Dirupting Agents"; Pilat, M.; LoRusso, P. *J. Cell. Biochem.* **2006**, *99*, 1021-1039.
29. "Vascular Dirupting Agents"; Lippert, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 605-615. (b) "Small Molecule Vascular Disrupting Agents: Potential New Drugs for Cancer Treatment"; Cai, S. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **2007**, *2*, 79-101.
30. "Vascular Targeting Agents as Cancer Therapeutics"; Thorpe, E. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 415-427.
31. (a) "Disrupting tumour blood vessels"; Tozer, G.; Kanthou C.; Baguley, B. *Nature Reviews* **2005**, *5*, 423-435. (b) "The ability of coumarin-, flavanon- and flavonol-analogues of flavone acetic acid to stimulate human monocytes"; Barbera, M.; Caputo, A.; Zampiron, A.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Bisi, A.; Carrara, M.; *Oncology Reports* **2008**, *19*, 187-196.
32. "Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: Present and Future Directions"; Tron, G.; Pirali, T.; Sorba, G.; Pagliai, F.; Busacca, S.; Geanzani A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3033-3044.
33. "Effect of the Second-Generation Vascular Disrupting Agent OXi4503 on Tumor Vascularity"; Salmon, H.; Siemman, D. *Clin Cancer Res* **2006**, *12*, 4090-4094.
34. (a) "Antitumor Activity of the Novel Vascular Targeting Agent ZD6126 in a Panel of Tumor Models"; Blakey, D.; Westwood, F.; Walker, M.; Hughes G.; Davis P.; Ashton S.; Ryan, A. *Clinical Cancer Research* **2002**, *8*, 1974-1983. (b) "ZD6126 inhibits orthotopic growth and peritoneal carcinomatosis in a mouse model of human gastric cancer"; McCarty, M.-F.; Takeda, A.; Stoeltzing, O.; Liu, W.; Fan, F.; Reinmuth, N.; Akagi, M.; Bucana, C.; Mansfield P.-F.; Ryan, A.; Ellis L.-M. *Br. J. Cancer* **2004**, *90*, 705-711.
35. (a) "The effect of hydrogen peroxide in alkaline medium on colchicine"; Cech, J.; Santavy, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1949**, *14*, 532. (b) Dougherty, G. Angiogene Pharmaceuticals Ltd.; patent WO 9902166, 1999.

36. "Dietary Antioxidants During Cancer Chemotherapy: Impact on Chemotherapy Effectiveness and Development of Side Effects"; Conklin, K. *Nutrition and Cancer* **2000**, 37, 1–18
37. "ABC Efflux Pump-Based Resistance to Chemotherapy Drugs"; Eckford, P.; Sharom, F.; *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2989-3011.
38. (a) Bringmann, G. "Bridged biaryls"; *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2001**, 82, 134-154, Werz, W.; Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R.E (Springer Chemistry). (b) "Natural Bridged biaryles with axial chirality and antimitotic properties" Baudoin, O.; Guéritte, F. dans *Studies in Natural Product Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2003**; 29, 355-417.
39. "Synthesis and Evaluation of Analogues of (Z)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethanes Potential Cytotoxic and Antimitotic Agents"; Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; He, H.-M.; Lin, C. M.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2293-2306.
40. "Total Synthesis of Graphislactones A, C, D, and H, of Ulocladol, and of the Originally Proposed and Revised Structures of Graphislactones E and F"; Altemöller, M.; Gehring, T.; Cudaj, J.; Podlech, J.; Goesmann, H.; Feldmann, C.; Rothenberger, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2130-2140.
41. (a) "A New Tyrosine Kinase Inhibitor from a Marine Isolate of Ulocladium botrytis and New Metabolites from the Marine Fungi *Asteromyces cruciatus* and *Varicosporina ramulosa*"; Höller, U.; König, G. M.; Wright, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2949-2955. (b) "Cytotoxic Metabolites from the Fungal Endophyte *Alternaria* sp. and Their Subsequent Detection in Its Host Plant *Polygonum senegalense*"; Aly, A. H.; Edrada-Ebel, R.; Dewi Indriani, I.; Wray, V.; Müller, W.; Totzke, F.; Zirrgiebel, U.; Schächtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Lin, W. H.; Proksch, P.; Ebel, R. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 972-980.
42. "Antimitotic and Antitubulin Activity of the Tumor Inhibitor Steganacin"; Wang, R. W.-J.; Rebhun, L. I.; Kupchan, S. M. *Cancer Res.* **1997**, 37, 3071-3079.
43. "Antiproliferative effects of dibenzocyclooctadiene lignans isolated from *Schisandra chinensis* in human cancer cells"; Min, H.-Y.; Park, E.-J.; Hong, J.-Y.; Kang, Y.-J.; Kim, S.-J.; Chung, H.-J.; Woo, E.-R.; Hung, T. M.; Youn, U. J.; Kim, Y. S.; Kang, S. S.; Bae, K.; Lee, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 523-26.
44. "Die Alkaloide aus *Melodinus australis* (F. MUELLER) PIERRE (Apocynaceae)"; Linde, H. H. A. *Helv Chim. Acta* **1965**, 48, 1822-1843.

45. "The chemistry and biology of rhazinilam and analogues"; Baudoin, O.; Guenard, D.; Guéritte, F. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333-341.
46. "Over syntheses in the diphenyl line" Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem Ber.* **1901**, *34*, 2174-2244.
47. "Intramolecular Oxidative Coupling of Monophenolic Benzyloquinolines. Quinonoid Oxoaporphines"; Kupchan, S. M.; Liepa, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4062-4064.
48. "Aryliodine (r11) Dicarboxylates"; Vargolis, A. *Chem. Rev. Soc.* **1981**, 377-407.
49. "Thallium in Organic Synthesis"; 59. Alkaloid Synthesis via Intramolecular Nonphenolic Oxidative Coupling. Preparation of (±)-Ocoteine, (±)-Acetoxycocoxylonine, (f)-3-Methoxy-*N*-acetylnornantenine, (±)-Neolitsine, (±)-Kreysigine, (±)-*O*-Methylkreysigine, and (±)-Multifloramin"; Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; Rall, J. H.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6513-6519.
50. "A Synthesis of 3-Hydroxyaporphine and Homoaporphine"; Hara, H.; Shinoki, H.; Hoshino, O.; Umezawa, B. *Heterocycles* **1983**, *20*, 2155.
51. "Enantioselective Synthesis of Binaphthyls via Nucleophilic Aromatic Substitution on Chiral Oxazolines"; Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879-881.
52. "Synthesis of Dibenzofurans by Palladium-Catalysed Intramolecular Dehydrobromination of 2-Bromophenyl Phenyl Ethers"; Ames, D.E.; Opalko, A. *Synthesis* **1983**, 234-235.
53. (a) "The Ambient Temperature Ullmann Reaction and Its Application to the Total Synthesis of (f)-Steganacin"; Ziegler, F.E.; Fowler, K. W.; Sinha, N. D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2767-2770. (b) "A total synthesis of (±)-steganacin via the modified Ullmann reaction"; Ziegler, F. E.; Chliwner, I.; Fowler, K. W.; Kanfer, S. J.; Kuo, S. J.; Sinha, N. D.; *J. Am Chem. Soc.* **1980**, *102*, 790-798.
54. (a) "Application de la réaction d'Ullmann à la synthèse de diaryles encombrés précurseurs de lignanes bis-benzocyclooctadiènes"; Brown, E.; Robin, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *33*, 2015-2018. (b) "Asymmetric total synthesis of the antileukaemic lignan precursor (-)-steganone and revision of its absolute configuration"; Robin, J.-P.; Gringore, O.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2709-2712.
55. "An Overview of Syntheses of Apogalanthamine Analogues and 7-Aza Derivatives of Steganacin and Steganone"; Appukkuttan, P.; W.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5867-5886.
56. (a) "Design, synthesis, and antitumor activity of steganacin aza-analogues"; Tomioka, K.; Kubota, Y.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2949-2952. (b) "Design,

- synthesis, and Structure-Cytotoxicity Relationships of Aza-steganones"; Kubota, Y.; Kawasaki, H.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3081-3090.
57. (a) "Synthesis of the antileukaemic lignan precursor ($\pm$) steganone"; Hughes, L. R.; Raphael, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1543-1546. (b) "Total Synthesis of the Antileukaemic Lignan ($\pm$)-Steganacin"; Becker, D.; Hughes, L. R.; Raphael, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1977**, 1674-1681.
58. "An Asymmetric Synthesis of (-)-Steganone. Further Application of Chiral Biaryl Syntheses"; Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5462.
59. "Two novel series of allcolchicinoïds with modified seven membered rings: design, synthesis, inhibition of tubulin assembly and cytotoxicity"; Büttner, F.; Bergemann, S.; Guénard D.; Gust, R.; Seitz, G.; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3497-3511.
60. (a) "The Synthesis of DL-Colchicinol Methyl Ether"; Rapoport, H.; Williams, A. R.; Cisney, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1414-1421. (b) "The Synthesis of 1,4-Dimethyl-6,7-dihydroxyphenanthrene from para-Xylylacetic Acid and 6-Nitroveratraldehyde by the Pschorr Reaction"; Cassaday, J. T.; Bogert, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2461-2463. (c) "New synthesis of phenanthrene and its derivatives"; Pschorr R. *Dtsch. Chem. Ber.* **1896**, *29*, 496-501.
61. "Total synthesis of ($\pm$)-N-acetylcolchicinol"; Sawyer, J. S.; Macdonald, T. L.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4839-4842.
62. "Asymmetric Synthesis of Propargylamides via 3,3'-Disubstituted Binaphthol-Modified Alkynylboronates"; Wu, T. R.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 15-18.
63. "Synthesis of (S)-(-)-N-acetylcolchicinol using intramolecular biaryl oxidative coupling"; Besong, G.; Jarowicki K.; Kocienski, P. J.; Sliwinski, E.; Boyle, T.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2193-2207.
64. "Total Syntheses of the Structures Assigned to Salimine and Jerusalemine, Alkaloids from *Colchicum decaisnei* Boiss. (Liliaceae)"; Banwell, M. G.; Fam, M.-A.; Gable, R. W.; Hamel, E. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2647-2649.
65. "Allocolchicinoid Synthesis via Direct Arylation"; Leblanc, M.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849-2852.
66. "A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalysed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides"; Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.

67. (a) "Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995-1998"; Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168. (b) "Observation of Catalytic Intermediates in the Suzuki Reaction by Electrospray Mass Spectrometry"; Aliprantis, A.O.; Canary, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985-6986.
68. "Alkylboranes in the Suzuki-Miyaura Coupling: Stereochemical and Mechanistic Studies"; Matos, K.; Soderquist, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461-470.
69. "Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction"; Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469.
70. "Cross-Coupling of Arenediazonium Tetrafluoroborates with Arylboronic Acids Catalysed by Palladium"; Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3857-3860.
71. "The First General Palladium Catalyst for the Suzuki-Miyaura and Carbonyl Enolate Coupling of Aryl Arenesulfonates"; Nguyen, H. N.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11818-11819.
72. (a) "Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Couplings of Aryl Tosylates with Potassium Aryltrifluoroborates"; Zhang, L.; Meng T.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9346-9349. (b) "A Versatile Catalyst System for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of C (sp²)-Tosylates and Mesylates" Bahyana, B.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *Org Lett* **2009**, 11, 3954-3957.
73. "A General Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling of Aryl Mesylates"; So C. M.; Lau C. P.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8059-8063.
74. (a) "Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids"; Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3020-3027. (b) "Organotrifluoroborates: Protected Boronic Acids That Expand the Versatility of the Suzuki Coupling Reaction"; Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275-286.
75. (a) "Novel Palladium(0)-Catalyzed Coupling Reaction of Dialkoxyborane with Aryl Halides: Convenient Synthetic Route to Arylboronates"; Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6458-6459. (b) "Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates"; Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 164-168.

76. "Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis"; Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.
77. "Ligand-free palladium catalysis of aryl coupling reactions facilitated by grinding"; Klingensmith, L. M.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 765-768.
78. "Fluoride-Mediated Boronic Acid Coupling Reactions"; Wright, S. W.; Hagerman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095-6097.
79. "Palladium Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides with Arylboronic Acids"; Shen, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575-5578.
80. "Coupling of heteroaryl chlorides with arylboronic acids in the presence of [1,4-bis-(diphenylphosphine)butane]palladium(II) dichloride"; Mitchell, M. B.; Wallbank, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2273-2276.
81. "Air Stable, Sterically Hindered Ferrocenyl Dialkylphosphines for Palladium-Catalyzed C-C, C-N, and C-O Bond-Forming Cross-Couplings"; Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. K.; Hartwig J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553-5566.
82. "Palladacyclic catalysts in C–C and C–heteroatom bond-forming reactions"; Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787-1796.
83. "Palladacycles as Structurally Defined Catalysts for the Heck Olefination of Chloro- and Bromoarenes"; Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Ofele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1848.
84. "A Convenient Oxime-Carbapalladacycle-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Aryl Chlorides in Water"; Botella, L.; Najera, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 179-181.
85. "Palladium bis(phosphinite) .PCPI-pincer complexes and their application as catalysts in the Suzuki reaction"; Bedford, R. B.; Draper, S. M.; Scully, P. N.; Welch S. L.; *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745-747.
86. "A Convenient and General Method for Pd-Catalyzed Suzuki Cross-Couplings of Aryl Chlorides and Arylboronic Acids"; Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388.
87. "Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions"; Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
88. "The development of Versatile Methods for Palladium-Catalysed Coupling Reactions of Aryl Electrophiles through the Use of $Pt-Bu_3$ and PCy_3 as Ligands"; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555-1564.

89. "Rational Ligand Design in Constructing Efficient Catalyst Systems for Suzuki–Miyaura Coupling"; Miaura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2201-2203.
90. "Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands"; Martin, R.; Buchwald, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
91. (a) "A Rationally Designed Universal Catalyst for Suzuki–Miyaura Coupling Processes"; Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876. (b) "Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure"; Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
92. "The Use of Catalytic Amounts of CuCl and Other Improvements in the Benzyne Route to Biphenyl-Based Phosphine Ligands"; Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 789-794.
93. "1,3-dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchromein neur übergangsmetall-carben-komplex"; Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43.
94. (a) "Chelating N-heterocyclic carbene ligands in palladium-catalyzed Heck-type reactions"; Herrmann, W.; Reisinger, C.-P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93-96. (b) "N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis"; Diez-Gonzalez, D.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.
95. "N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis"; Herrmann, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.
96. "An N-Heterocyclic Carbene Ligand with Flexible Steric Bulk Allows Suzuki Cross-Coupling of Sterically Hindered Aryl Chlorides at Room Temperature"; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690-3693.
97. "Room-temperature activation of aryl chlorides in Suzuki–Miyaura coupling using a [Pd(μ -Cl)Cl(NHC)]₂ complex (NHC = N-heterocyclic carbene); Diebolt, O.; Braunstein, P.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3190-3192.
98. "An Asymmetric Synthesis of an Axially Chiral Biaryl via an (Arene)chromium Complex: Formal Synthesis of (-)-Steganone"; Uemura, M.; Daimon, A.; Hayashi, Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1943-1944.
99. "Total Synthesis of (-)-Steganone Utilizing a Samarium(II) Iodide Promoted 8-Endo Ketyl-Olefin Cyclization"; Monovich, L. G.; Le Huérou, Y.; Rönn, M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52-57.

100. "Allocolchicines via Intramolecular Nicholas Reactions: The Synthesis of NSC 51046"; Djurdjevic, S.; Green, J. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5505-5508.
101. "A synthesis of (aR,7S)-(-)-N-acetylcolchinol and its conjugate with a cyclic RGD peptide"; Besong, G.; Billen, D.; Dager, I.; Kocienski, P.; Sliwinski, E.; Ren Tai, L.; Boyle, F. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4700-4710.
102. "Synthesis of Phenanthrenes and Polycyclic Heteroarenes by Transition-Metal Catalyzed Cycloisomerization Reactions"; Maumane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.
103. Total Synthesis of Graphislactones A, C, D, and H, of Ulocladol, and of the Originally Proposed and Revised Structures of Graphislactones E and F"; Atlemöller, M.; Gehring, T.; Cudaj, J.; Podlech, J.; Goesmann, H.; Feldmann, C.; Rothenberger, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2130-2140.
104. "Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry"; Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127-1139.
105. "Microwave-Enhanced Synthesis of N-Shifted Buflavine Analogues via a Suzuki-Ring-Closing Metathesis Protocol"; Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2723-2726.
106. "Alkaloids from *Boophane flava*"; Viladomat, F.; Bastida, J. E.; Codina, C.; Campbell, W. E.; Mathee, S. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 307-311.
107. "Synthesis of Ring-Expanded Aza-Analogues of Bisbenzocyclooctadiene Lignan Lactones"; Donets, P. A.; Van der Eycken, E. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1239-1242.
108. "Synthesis and Biological Evaluation of A-Ring Biaryl-Carbamate Analogues of Rhazinilam"; Baudoin, O.; Claveau, F.; Thoret, S.; Herrbach, A.; Guénard, D.; Guéritte, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3395-3400.
109. "Chemistry and Biology of Diazonamide A: Second Total Synthesis and Biological Investigations"; Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Bheema Rao, R.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y.-K.; Brenzovich, W. E.; Guisseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897-12906.
110. "Total Synthesis of Vancomycin Aglycon-Part 1: Synthesis of Amino Acids 4 - 7 and Construction of the AB-COD Ring Skeleton"; Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708-2714.
111. (a) "The Asymmetric Suzuki Coupling Route to Axially Chiral Biaryls"; Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223-4229. (b) "Atropisomerism, biphenyls and the Suzuki

- coupling: peptide antibiotics”; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 145-157.
- 112.** “Microwave-Assisted Intramolecular Suzuki-Miyaura Reaction to Macrocyclic, a Concise Asymmetric Total Synthesis of Biphenomycin B”; Lépine, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2981-2984.
- 113.** Thèse de Anne Décor : « Synthèse et étude de l’activité biologique d’analogues du rhazinilame et de nouveaux analogues biaryles à chiralité axiale ». Université Paris XI, **2004**, N°832.
- 114.** Thèse de Agnès Joncour : « Synthèse et étude de l’activité biologique de nouveaux biaryles antimicrobiotiques à chiralité axiale ». Université Paris XI, **2006**, N°8448.
- 115.** “A Novel 1,3-Central-to-Axial Chirality Induction Approach to Cyclooctadiene Lignans”; Baudoin, O.; Décor, A.; Cesario, M.; Guéritte, F. *Synlett* **2003**, 2009-2012.
- 116.** “Biaryl Axis as a Stereochemical Relay for the Enantioselective Synthesis of Antimicrotubule Agents”; Joncour, A.; Décor, A.; Thoret, S.; Chiaroni, A.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4149-4152. (b) “Asymmetric Synthesis of Antimicrotubule Biaryl Hybrids of Allicolchicine and Steganacin”; Joncour, A.; Décor, A.; Liu, J.-M.; Tran, Huu Dau, M.-E.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5450-5465.
- 117.** “Synthesis of Anti-Microtubule Biaryls and Preliminary Evaluation as Vascular-Disrupting Agents”; Joncour, A.; Liu, J.-M.; Décor, A.; Thoret, S.; Wdzieczak-Bakala, J.; Bignon, J.; Baudoin, O.; *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1731-1739.
- 118.** (a) “N-acetylcolchinol O-methyl ether and thiocolchicine, potent analogs of colchicine modified in the C ring. Evaluation of the mechanistic basis for their enhanced biological properties”; Kang, G.-J.; Getahun, Z.; Muzaffar, A.; Brossi, A.; Hamel, E. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 10255-10259. (b) “ZD6126: A Novel Vascular-targeting Agent That Causes Selective Destruction of Tumor Vasculature”; Davis, P. D.; Dougherty, G. J.; Blakey, D. C.; Galbraith, S. M.; Tozer, G. M.; Holder, A. L.; Naylor, M. A.; Nolan, J.; Stratford, M. R. L.; Chaplin, D. J.; Hill, S. A. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 7247-7253.
- 119.** “Structural basis for the regulation of tubulin by vinblastine”; Gigant, B.; Wang, C.; Ravelli, R. B. G.; Roussi, F.; Steinmetz, M. O.; Curmi, P. A.; Sobel, A.; Knossow, M.; *Nature* **2005**, *435*, 519-522.
- 120.** “A Common Pharmacophore for a Diverse Set of Colchicine Site Inhibitors Using a Structure-Based Approach”; Nguyen, T. L.; McGrath, C.; Hermone, A. R.; Burnett, J. C.; Zaharevitz, D. W.; Day, B. W.; Wipf, P.; Hamel, E.; Gussio, R.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6107-6116.

121. "Novel Combretastatin Analogues Effective against Murine Solid Tumors: Design and Structure-Activity Relationships"; Ohsumi, K.; Nakagawa, R.; Fukuda, Y.; Hatanaka, T.; Morinaga, Y.; Nihei, Y.; Ohishi, K.; Suga, Y.; Akiyama, Y.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3022-3032.
122. "Palladium-Catalyzed Borylation of Ortho-Substituted Phenyl Halides and Application to the One-Pot Synthesis of 2,2'-Disubstituted Biphenyls"; Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268-9271.
123. "The Analgesic Activity of Some Benzoxazolone Derivatives"; Close, W. J.; Tiffany, B. D.; Spielman, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1265-1268.
124. "Mild and selective ring-cleavage of cyclic carbamates to amino alcohols"; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4185-4188.
125. Wilson, C. V.; Janssen, D. E. *Organic Syntheses*; J. Wiley & Sons: New York, **1963**; Collect. Vol. IV, 547-549.
126. (a) "Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. A preparative, steric and mechanistic study"; Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660. (b) "Synthesis of ladder polyaromatics as new molecular device candidates" Ciszek, J. W.; Tour, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2801.
127. (a) "Tetrapropylammonium Perruthenate, $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$, TPAP: A catalytic Oxidant for Organic Synthesis"; Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666. (b) "Direct Lactonization of Alkenols via Osmium Tetroxide-Mediated Oxidative Cleavage"; Schomaker, J. M.; Travis, B. R.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3089-3092.
128. (a) "An Asymmetric Synthesis of (-)-Steganone. Further Application of Chiral Biaryl Syntheses"; Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452. (b) "Enantioselective construction of biaryl part in the synthesis of stegane related compounds"; Abe, H.; Takeda, S.; Fujita, T.; Nishioka, K.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2327-2329. (c) "Intramolecular biaryl coupling reaction of benzyl benzoate and phenyl benzoate derivatives, and its application to the formal synthesis of (L)-steganone"; Takeda, S.; Abe, H.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 396-408. (d) "Catalyzed Cyclizations Leading to Enrichment of Functionality and Chirality. A General Approach to Dibenzocyclooctadiene Lignans from α,ω -Diyne"; Singidi, R. R.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3351-3354.
129. "Chiral oxazoline route to enantiomerically pure biphenyls: magnesium and copper mediated asymmetric hetero- and homo-coupling reactions"; Meyers, A. I.; Nelson, T. D.;

- Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459-4473. (b) "Chiral Oxazolines and Their Legacy in Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions"; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6137-6151.
- 130.** "Synthetic approaches to amino analogues of N-acetylcolchicinol"; Colombel, V.; Baudoin, O. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4329-4335.
- 131.** "A rate enhancement of tert-butoxycarbonylation of aromatic amines with Boc₂O in alcoholic solvents"; Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6739-6742.
- 132.** "Metal oxo complexes as catalysts for the isomerisation of allylic alcohols"; Bellemin-Laponnaz, S.; Le Ny, J.-P. *C. R. Chim.* **2002**, *5*, 217-224. (b) "Homogeneously catalysed isomerisation of allylic alcohols to carbonyl compounds"; Van der Drift, R. C.; Bouwman, E.; Drent, E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 1-24.
- 133.** "Synthesis, characterization and reactivity of MoCl₂(O)(O₂)(OPR₃)₂, OPR₃ = OPMePh₂, OPPh₃; an isomerization catalyst for some allylic alcohols"; Fronczek, F. R.; Luck, R. L.; Wang, G. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 384-387.
- 134.** (a) "Rearrangement of Allylic and Propargylic Alcohols Catalysed by the Combined Use of Tetrabutylammonium Perrhenate (VII) and *p*-Toluenesulfonic Acid"; Narasaka, K.; Kusama, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2059-2068. (b) "1,3-Transposition of Allylic Alcohols Catalyzed by Methyltrioxorhenium"; Jacob, J.; Espenson, J. H.; Jensen, J. H.; Gordon, M. S. *Organometallics* **1998**, *17*, 1835-1840.
- 135.** "Ruthenium-Catalyzed Isomerizations of Allylic and Propargylic Alcohols in Aqueous and Organic Media: Applications in Synthesis"; Cadierno, V.; Crochet, P.; Gimeno, J. *Synlett* **2008**, *8*, 1105-1124.
- 136.** "Reshuffling of Functionalities Catalyzed by a Ruthenium Complex in Water"; Li, C.-J.; Wang, D.; Chen, D.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12867-12868.
- 137.** (a) "Liquid-phase Reactions at High Pressures. Part X. The Rates of Some Isomerisations and Rearrangements"; Harris, R. T.; Weale, K. E. **1956**, 953-958. (b) "The Kinetics of Anionotropic Rearrangement. Part V. Oxotropic - Formation of the Styrene System" Braude, E. A.; Jones, R. H.; Stern, E. S. **1944**, 396-404.
- 138.** "Applications of the Baylis-Hillman Adducts in Organic Synthesis: A Facile Synthesis of [*E*]- α -Cyanocinnamyl Alcohols and [*E*]- α -Cyanocinnamic Aldehydes"; Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N.; Padmaja, K. *Synlett* **1999**, *10*, 1630-1632.
- 139.** "Highly selective methanesulfonic acid-catalysed 1,3-isomerisation of allylic alcohols"; Leleti, R. R.; Hu, B.; Prashad, M.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8505-8507.

- 140.** “Synthesis of stereochemically defined (*E*)-cinnamyl alcohol derivatives from the Baylis-Hillman adducts”; Kim, H. S.; Kim, T. Y.; Lee, K. Y.; Chung, Y. M.; Lee, H. J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2613-2616.
- 141.** (a) “Highly Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. Mechanism and Synthetic Implications”; Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553. (b) “Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method”; Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- 142.** “Highly Selective 1,3-Isomerization of Allylic Alcohols via Rhenium Oxo Catalysis”; Morril, C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2842-2843.
- 143.** “Catalytic asymmetric synthesis of secondary (*E*)-allyl alcohols from acetylenes and aldehydes via (1-alkenyl)zinc intermediates”; Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 170-173.
- 144.** “Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis”; Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.
- 145.** “Catalytic Regiodivergent Kinetic Resolution of Allylic Epoxides: A New Entry to Allylic and Homoallylic Alcohols with High Optical Purity”; Pineschi, M.; Del Moro, F.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2099-2105.
- 146.** “Chemoenzymatic total synthesis of the phytotoxic lactone herbarumin III”; Nanda, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 366-3663.
- 147.** “Chiral (*R*)- and (*S*)-allylic alcohols via a one-pot chemoenzymatic synthesis”; Sgalla, S.; Fabrizi, G.; Cirilli, R.; Macone, A.; Bonamore A.; Boffi, A.; Cacchi, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2791-2796.

Synthèse et étude de l'activité biologique de nouveaux analogues du *N*-acétylcolchinol

Résumé :

Le *N*-acétylcolchinol est un composé hémi-synthétique connu pour inhiber la polymérisation de la tubuline en microtubules. Il a montré une activité prometteuse en tant qu'agent ciblant la vascularisation tumorale, cependant, sa cardiotoxicité a conduit à l'arrêt des essais cliniques en phase I. Les allocolchicinoïdes sont des analogues du *N*-acétylcolchinol dont certains composés montrent une forte activité antimitotique *in vitro*. Cette famille de molécules a fait l'objet d'études approfondies lors de cette thèse.

Dans un premier temps, une nouvelle voie de synthèse permettant l'accès, de façon à racémique, au motif dibenzoxépine a été mise au point. Elle comprend notamment deux étapes clés, un couplage de Suzuki-Miyaura et une cyclodéshydratation effectuée en présence d'un acide de Brønsted. Par la suite, trois séries d'allocolchicinoïdes de structures variées, que ce soit au niveau du cycle médian ou des substituants présents sur le motif biphenyle, ont été synthétisées. L'activité sur tubuline de la plupart de ces molécules a été évaluée ce qui a conduit à une étude relation structure-activité de ces différentes dibenzoxépines vis-à-vis de l'inhibition de l'assemblage de la tubuline.

Mots-clés :

biaryles pontés, dibenzoxépines, allocolchicinoïdes, *N*-acétylcolchinol, couplage de Suzuki-Miyaura, acide de Brønsted, relation structure-activité, tubuline, vascularisation tumorale.

Equipe Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques (COSMO)

Université Claude Bernard - Lyon I,

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS)

UMR CNRS 5246,

Bât. Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex