

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE N°524 : BIOLOGIE - SANTÉ

FACULTÉ DE PHARMACIE

EA 1069 - Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline / Spécialité : Chimie Organique

présentée et soutenue publiquement par

Rokhaya GUEYE

le 20 Juin 2013

Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques inhibiteurs potentiels de la cyclooxygénase-2

Thèse co-dirigée par Dr Catherine FAGNÈRE et Pr Jean-Luc DUROUX

JURY :

M. Vincent SOL	Professeur, Univ. de Limoges	Président
M. Daniel DAUZONNE	DR CNRS, Institut Curie, Paris	Rapporteur
M. Ahcène BOUMENDJEL	Professeur, Univ. Joseph Fourier, Grenoble	Rapporteur
M ^{me} Odile DECHY-CABARET	MCU-HDR, INP-ENSIACET, Toulouse	Examineur
M. Jean-Luc DUROUX	Professeur, Univ. de Limoges	Co-directeur
M ^{me} Catherine FAGNÈRE	MCU, Univ. de Limoges	Co-directeur
M. Bertrand LIAGRE	MCU-HDR, Univ. de Limoges	Invité

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE N°524 : BIOLOGIE - SANTÉ

FACULTÉ DE PHARMACIE

EA 1069 - Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline / Spécialité : Chimie Organique

présentée et soutenue publiquement par

Rokhaya GUEYE

le 20 Juin 2013

Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques inhibiteurs potentiels de la cyclooxygénase-2

Thèse co-dirigée par Dr Catherine FAGNÈRE et Pr Jean-Luc DUROUX

JURY :

M. Vincent SOL	Professeur, Univ. de Limoges	Président
M. Daniel DAUZONNE	DR CNRS, Institut Curie, Paris	Rapporteur
M. Ahcène BOUMENDJEL	Professeur, Univ. Joseph Fourier, Grenoble	Rapporteur
M ^{me} Odile DECHY-CABARET	MCU-HDR, INP-ENSIACET, Toulouse	Examineur
M. Jean-Luc DUROUX	Professeur, Univ. de Limoges	Co-directeur
M ^{me} Catherine FAGNÈRE	MCU, Univ. de Limoges	Co-directeur
M. Bertrand LIAGRE	MCU-HDR, Univ. de Limoges	Invité

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Service de Chimie Organique et Thérapeutique de la Faculté de Pharmacie de Limoges et dans l'équipe de recherche EA 1069 - Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles (LCSN).

Le financement de cette thèse a été assuré par la Région Limousin, l'ex-EA 4021, l'EA 1069 et le Service de Chimie Organique et Thérapeutique de la Faculté de Pharmacie de Limoges.

A Monsieur Vincent Sol

Directeur du Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles

Je vous remercie pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ma thèse dans de bonnes conditions et de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

A Monsieur Daniel Dauzonne

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mes travaux depuis notre rencontre lors des Journées Jeunes Chercheurs en 2011. C'est un honneur pour moi de vous avoir dans le jury de ma thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, d'en être rapporteur et pour vos conseils concernant ce manuscrit. Soyez assuré, Monsieur, de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Monsieur Ahcène Boumendjel

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail de thèse et d'en être rapporteur. Soyez assuré, Monsieur, de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Madame Odile Dechy-Cabaret

Vos qualités humaines, scientifiques et professionnelles font de vous une personne d'exception. Je vous remercie, du fond du cœur, pour toutes les belles choses (la liste est très longue) que vous avez faites pour moi depuis un mail de demande de référent que je vous avais envoyé à la rentrée 2006. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné l'opportunité, l'envie et la motivation d'en arriver jusque-là. C'est un honneur pour moi de vous avoir dans le jury de ma thèse. Je vous exprime toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Madame Catherine Fagnère

Co-directeur de thèse

Je vous exprime ma reconnaissance pour avoir encadré mon travail de thèse et pour l'aide scientifique et technique que vous m'avez apportée. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre soutien, votre gentillesse, votre patience, votre bonne humeur et pour m'avoir laissé une grande liberté tout au long de la thèse.

A Monsieur Jean-Luc Duroux

Co-directeur de thèse

Je vous exprime ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de votre équipe de recherche, pour avoir encadré mon travail de thèse et pour l'aide scientifique et technique que vous m'avez apportée. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre soutien, votre gentillesse, votre patience, votre sympathie et pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de la thèse.

A Mademoiselle Christelle Pouget

Je te remercie pour l'aide scientifique et technique que tu m'as apportée, pour ta disponibilité et ton soutien.

A Monsieur Jacques Buxeraud

Chef du Service de Chimie Organique et Thérapeutique

Je vous remercie pour m'avoir accueillie au sein de votre service et pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ma thèse dans de bonnes conditions.

A Monsieur Bertrand Liagre

Je vous remercie pour la réalisation des tests biologiques, pour l'aide scientifique que vous m'avez apportée, pour votre sympathie et votre soutien. Je vous remercie également d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

A Monsieur David Léger

Je te remercie pour ton aide lors de la réalisation des tests biologiques et ta sympathie.

A Bassel Ismail

Je te remercie pour notre collaboration et ta sympathie.

A Monsieur Yves Champavier

Je te remercie pour l'enregistrement des spectres RMN, pour l'aide scientifique que tu m'as apportée et pour ton soutien.

Je remercie les membres (actuels et anciens) du Service de Chimie Organique et Thérapeutique :

Sandrine Marion-Thore pour ta sympathie et ton soutien ;

Laetitia Vignaud et **Aurélie Gamond** pour votre bienveillance à mon égard et votre aide pour mes travaux de recherche et mes enseignements ;

Madame Frédérique Claude pour votre sympathie ;

Monsieur Francis Comby pour votre aide lors de la préparation des TP P4 ;

Madame Anne-Catherine Jambut pour votre bienveillance à mon égard ;

Gabin Fabre avec qui j'ai pu travailler pour tes qualités professionnelles et ta sympathie ;

Benjamin Rioux pour ta gentillesse.

Je remercie les membres du Service de Biophysique de la Faculté de Pharmacie, et ceux qui partagent leur pause-café, pour leur accueil et nos échanges scientifiques. Des remerciements particuliers à **Monsieur Patrick Trouillas**, **Florent Di Meo** et **Emmanuel Denoyelle** pour l'étude de modélisation moléculaire réalisée sur mes composés ainsi qu'à **Monsieur Claude Calliste** pour ton aide lors de la réalisation des spectres UV de mes composés.

Je remercie **Madame Jeanne Cook-Moreau** pour votre amabilité et votre disponibilité à corriger mes écrits en anglais.

Je remercie les membres des Facultés de Médecine et de Pharmacie, ceux du Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, ceux du collège doctoral, ceux de l'Université et ceux du conseil régional qui m'ont aidée chacun à sa manière.

Un MERCI à **Laetitia**, **Amandine**, **Hayat**, **Violaine**, **Florentina** et **Félicité** pour tous les services que vous m'avez rendus et pour les bons moments que nous avons partagés.

Je remercie de tout cœur l'ensemble de ma famille. J'exprime toute ma reconnaissance à **mes parents** et à **mes deux grands frères**.

J'exprime toute ma reconnaissance à **Huguette**, ma maman de cœur ; à **Awa Diagne** et **Rolande**, mes sœurs de cœur.

Je remercie de tout cœur **Pierre et Evelyne** ainsi que **Françoise Gallier**. Une pensée pour **François**, malheureusement disparu avant le début de cette thèse.

Un MERCI à tous mes amis.

Liste des abréviations utilisées

AA : acide arachidonique

Ac : acétyle

AFO : Algar-Flynn-Oyamada

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

APTS : acide paratoluènesulfonique

aq : aqueux

Ar : aryle

ax : position axiale

Bn : benzyle

Bu : butyle

CAN : nitrate de cérium et d'ammonium

CCM : chromatographie sur couche mince

CI₅₀ : concentration inhibitrice médiane

COX : cyclooxygénase

d : doublet

δ : déplacement chimique

dd : doublet de doublet

ddd : doublet de doublet de doublet

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMSO-*d*₆ : diméthylsulfoxyde deutéré

dt : doublet de triplet

él : élargi

éq : équivalent (pour les réactifs) ou position équatoriale (pour la description des spectres RMN ¹H)

Et : éthyle

ESI : ionisation par électrospray

F : point de fusion

HMBC : heteronuclear multiple bond correlation

HRMS : spectre de masse haute résolution

IR : spectre infrarouge

J : constante de couplage
 λ : longueur d'onde
LDA : diisopropylamidure de lithium
LPS : lipopolysaccharide
m : multiplet
max : maximum
m-CPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque
Me : méthyle
m/z : rapport masse sur charge
NBS : N-bromosuccinimide
PG : prostaglandine
Ph : phényle
PLA₂ : phospholipase A₂
rdt : rendement
R_f : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
s : singulet
t : triplet
t.a. : température ambiante
td : triplet de doublet
TFAA : anhydride trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TMEDA : N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
TXA₂ : thromboxane A₂
UV : spectre ultraviolet

Sommaire

Introduction générale.....	11
Chapitre I : Présentation du sujet	15
1 . Les cyclooxygénases	16
2 . Les flavonoïdes	28
3 . Objectifs des travaux	41
Chapitre II : Travaux personnels	50
1 . Introduction des pharmacophores sur le noyau B du squelette flavonoïdique.....	51
2 . Introduction des pharmacophores sur le noyau A du squelette flavonoïdique	62
3 . Évaluations biologiques	99
Conclusion générale et perspectives	113
Partie expérimentale.....	117
1 . Chimie	118
2 . Biologie	176
Références bibliographiques	179

Introduction générale

Introduction générale

L'inflammation représente l'un des mécanismes les plus importants de défense de l'organisme et peut être définie comme la réponse locale des tissus à toutes sortes d'agression.¹

Le traitement de l'inflammation fait appel à plusieurs thérapies parmi lesquelles l'administration des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).² Ces composés constituent une classe thérapeutique fréquemment utilisée en pratique quotidienne, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de celui de l'automédication.^{3,4} Ils présentent un mécanisme d'action commun qui a été élucidé en 1971 : l'inhibition de la cyclooxygénase (COX).⁵

La COX est une enzyme qui existe sous deux principales isoformes, la COX-1 et la COX-2. Elle permet la synthèse de médiateurs lipidiques qui sont produits à partir d'un acide gras présent dans les phospholipides membranaires.

La COX-1 est une isoforme constitutionnelle ayant un rôle physiologique majeur. La COX-2, découverte en 1991, est une isoforme inductible associée à l'apparition de phénomènes inflammatoires et qui possède un rôle physiopathologique.^{6,7}

La découverte de ces deux isoformes de la COX, et la perspective de pouvoir distinguer les rôles des médiateurs qu'elles produisent, a fait naître l'espoir de développer de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme qui conserveraient les propriétés thérapeutiques des AINS préexistants en limitant les effets indésirables classiques digestifs et rénaux. Ces nouvelles molécules se définissent par une sélectivité d'inhibition de la COX-2.³

À la fin des années 1990, le rofécoxib et le célécoxib, les deux premiers inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont été mis sur le marché.^{8,9} Par la suite, d'autres inhibiteurs sélectifs de cette enzyme, tels que le valdécoxib et l'étoricoxib, ont été développés.¹⁰

L'utilisation de ces composés, appartenant à la famille des AINS spécifiques de la COX-2, est associée à une amélioration de la sécurité gastro-intestinale par comparaison aux AINS traditionnels.⁸ Cependant, les données de pharmacovigilance ont montré une augmentation de la survenue d'événements cardiovasculaires graves.⁴ De ce fait, certains de ces AINS spécifiques de la COX-2, dont le rofécoxib et le valdécoxib, ont été retirés du marché.¹¹

Outre ces composés synthétisés, des molécules d'origine naturelle, telles que certains flavonoïdes, présentent une activité inhibitrice vis-à-vis de la COX-2.¹²

Les flavonoïdes sont des composés appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont très répandus dans le règne végétal et ainsi présents dans notre alimentation quotidienne. L'élément structural de base des flavonoïdes est constitué de deux noyaux aromatiques (A et B) reliés par une chaîne de trois atomes de carbone. Ces derniers sont le plus souvent engagés dans un hétérocycle (noyau C) avec un atome d'oxygène (Figure 1).¹³⁻¹⁵



Figure 1 : Structure de base des flavonoïdes et squelette flavonoïdique le plus fréquent

Les différentes classes de flavonoïdes (anthocyanes, chalcones, flavanones, flavones, flavonols ...) présentent de nombreuses propriétés biologiques en plus de leur activité anti-inflammatoire.¹⁶ Plusieurs mécanismes, dont l'inhibition de la COX-2, sont associés à cette propriété.^{17,18}

Au vu de ces effets, la synthèse de nouveaux dérivés flavonoïdiques comme agents anti-inflammatoires et, plus particulièrement, comme inhibiteurs spécifiques de la COX-2 est apparue opportune.

Des travaux menés sur l'activité inhibitrice de dérivés de la chalcone sur la COX-2 ont montré l'effet favorable de la présence d'un pharmacophore (groupements méthylsulfone, méthanesulfoamide ou azide) sur l'un des deux noyaux aromatiques, associé à un substituant (atome de fluor ou groupement méthyle) sur l'autre noyau.^{19,20}

Une étude portant sur l'effet inhibiteur de dérivés de la flavone sur la COX-2 a également révélé l'intérêt d'autres substituants, tels que le groupement sulfonamide et l'atome de chlore.²¹

L'objectif de notre travail a donc été d'entreprendre des modulations du squelette flavonoïdique afin de développer de nouvelles molécules susceptibles de jouer un rôle dans la thérapeutique de l'inflammation, *via* une inhibition de la COX-2.

Le premier chapitre de ce manuscrit présente la COX-2 et les inhibiteurs de cette enzyme ainsi que les flavonoïdes et leurs propriétés biologiques. Un bilan des études sur le développement de nouveaux dérivés flavonoïdiques comme inhibiteurs spécifiques de la COX-2 est établi et les objectifs de notre travail sont également définis.

Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des travaux personnels qui s'articule en trois parties.

La première partie concerne la synthèse de plusieurs catégories de flavonoïdes (2'-hydroxychalcones, flavanones, flavones et flavonols) diversement substitués sur le noyau A et portant pour la plupart un pharmacophore associé à l'inhibition de la COX-2 sur le noyau B.

La deuxième partie est dédiée à la préparation de synthons clés en vue de la synthèse de dérivés flavonoïdiques portant un pharmacophore sur le noyau A. La préparation de 2'-hydroxychalcones à partir de ces synthons est également décrite.

La troisième partie aborde les évaluations biologiques *in vitro* des dérivés flavonoïdiques synthétisés.

Enfin, les matériels et méthodes utilisés, les modes opératoires des synthèses ainsi que les caractérisations des composés sont présentés dans la partie expérimentale.

Chapitre I : Présentation du sujet

1 . Les cyclooxygénases

1.1 . Structure des cyclooxygénases

Les cyclooxygénases (COXs) sont des enzymes homodimères glycosylées contenant un groupement protoporphyrine IX à fer ferrique, localisées au niveau du réticulum endoplasmique et du noyau. Chaque sous-unité est bifonctionnelle et présente une activité cyclooxygénasique et peroxydasique. Chaque sous-unité présente également :

- une courte séquence N-terminale composée d'un domaine « Epidermal-Growth-Factor-like (EGF-like) » et d'un domaine de liaison aux membranes constitué de quatre courtes hélices ;
- un grand domaine C-terminal globulaire portant les activités catalytiques.^{3,7,11,22}

La COX a été identifiée en 1971 comme étant la cible moléculaire d'une classe thérapeutique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par la suite, elle a été purifiée et isolée en 1976.^{23,24}

La COX existe au moins sous trois isoformes : COX-1, COX-2 et COX-3.

- La COX-1 :

La COX-1 humaine, composée de 576 acides aminés (72 kilodaltons), est codée par un gène qui se situe sur le chromosome 9. Elle est constitutivement exprimée dans la majorité des cellules et des tissus, notamment dans l'appareil digestif, les reins et les plaquettes sanguines.^{3,6,11,21,24-28}

- La COX-2 :

Elle a été découverte en 1991. La COX-2 humaine est composée de 581 acides aminés (74 kilodaltons) dont la séquence est homologue à 60% environ à celle de la COX-1. Codée par un gène qui se situe sur le chromosome 1, la COX-2 est une enzyme principalement inductible. Cependant, elle est constitutivement exprimée dans certains tissus tels que le cerveau et le rein.^{3,6,11,21,24-28}

- La COX-3 :

Découverte en 2002, la COX-3 est identifiée comme étant une variante d'épissage alternatif de la COX-1. Ces deux isoenzymes dérivent du même gène. Chez l'homme, la COX-3 est exprimée de manière constitutive et majoritairement dans le cortex cérébral et le cœur.^{23,29-31}

1.2 . Rôle de la cyclooxygénase

La COX catalyse l'étape initiale du métabolisme d'un acide gras, l'acide arachidonique (AA) (Schéma 1). L'AA ou acide 5,8,11,14-eicosatétraénoïque ou C_{20:4} n-6 est un acide gras polyinsaturé essentiel, estérifié en position sn2 ou b des glycérophosphatidylcholines membranaires. Celui-ci n'est pas ou peu présent à l'état libre dans le cytoplasme des cellules animales et se trouve en permanence transféré entre les différents compartiments cellulaires et lipides membranaires.^{6,32,33}

L'AA est libéré sous l'action de la phospholipase A₂ (PLA₂) et permet, sous l'action de la COX, la formation de la prostaglandine (PG) G₂ puis de la PGH₂. Cette dernière est, par la suite, métabolisée sous l'action de différentes enzymes en PGD₂, PGE₂, PGI₂, PGF₂α et en thromboxane A₂ (TXA₂).³⁴ Ces substances, également appelées prostanoïdes, sont des médiateurs lipidiques impliqués dans de nombreux phénomènes physiologiques et physiopathologiques.^{22,26}

Sous des conditions homéostatiques normales, la COX-1 permet la production de prostanoïdes régulant des fonctions physiologiques essentielles telles que la protection de la muqueuse gastrique, le maintien de la fonction rénale et l'agrégation plaquettaire.^{26,27,35}

La COX-2 est faiblement détectée sous ces conditions, mais elle est rapidement induite en réponse à de nombreux stimuli et favorise la production de prostanoïdes inflammatoires.^{26,27,35}

Au sein de l'équipe EA 1069 (LCSN), des travaux de recherche se sont focalisés sur l'implication de la COX-2 dans une pathologie inflammatoire comme la polyarthrite rhumatoïde³⁶ mais aussi, plus récemment, sur son rôle dans le cancer colorectal.³⁰

La COX-3 possède un site actif identique à celui de la COX-1 mais les modifications au niveau de la protéine altèrent son activité enzymatique.^{23,31,36}

La COX-3 n'est donc qu'une variante très proche de la COX-1 et, du fait de sa distribution très spécifique, nous n'évoquerons dans la suite que les données connues sur la COX-1 et la COX-2.

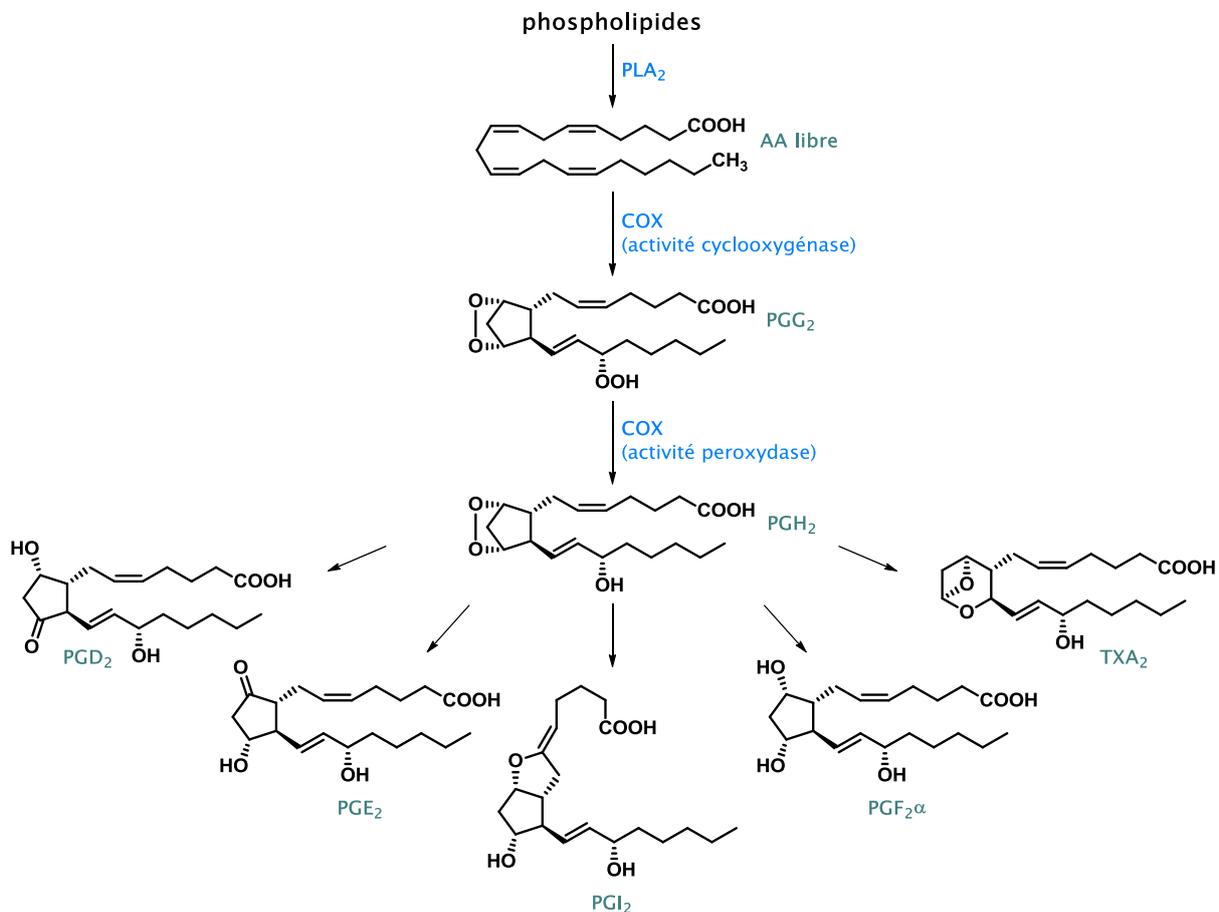


Schéma 1 : La cyclooxygénase dans le métabolisme de l'acide arachidonique^{6,27}

1.3 . La cyclooxygénase-2 et l'inflammation

L'inflammation est définie comme l' « ensemble des modifications vasculaires, tissulaires et humorales produites chez les êtres pluricellulaires par toute atteinte à leur intégrité tissulaire ». Elle constitue le mode de réponse le plus fréquent de l'organisme face à une irritation d'origine variable : infection, traumatisme mécanique ou chimique, trouble métabolique, brûlure, irradiation.^{10,37,38}

L'inflammation se manifeste classiquement par une rougeur, une sensation de chaleur, un gonflement, une douleur et une altération du fonctionnement de l'organe touché. L'inflammation est aiguë et de courte durée si l'agent agresseur est rapidement contrôlé ou

supprimé, permettant ainsi la guérison des tissus affectés. Elle perdure et devient chronique tant et aussi longtemps que le facteur d'agression demeure présent. L'inflammation chronique contribue au développement de nombreux troubles pathologiques tels que l'artériosclérose, le diabète, les maladies neurodégénératives ou le cancer.^{17,39-41}

Des stimuli pro-inflammatoires peuvent induire la COX-2.^{42,43} De ce fait, la réaction inflammatoire est associée à une élévation du taux de PGs résultant de la surexpression de la COX-2. De plus, la PGE₂ est le métabolite majoritairement détecté dans les processus inflammatoires.^{10,12,26,44}

La COX-2 représente ainsi une cible moléculaire de choix pour le traitement de l'inflammation.

1.4 . Les inhibiteurs de la cyclooxygénase

L'inhibition de la COX représente le mécanisme d'action des AINS.² Ces molécules peuvent être réparties, selon leur mode d'action, en deux principales catégories : les AINS traditionnels, qui bloquent indifféremment l'action des isoformes de la COX, et les inhibiteurs spécifiques de la COX-2.¹⁰

1.4.1 . Site de liaison des anti-inflammatoires non stéroïdiens avec la cyclooxygénase

Le site actif de la COX est contenu dans un long canal hydrophobe et représente le site de liaison de l'AA, substrat naturel, et des AINS (Figure 2).

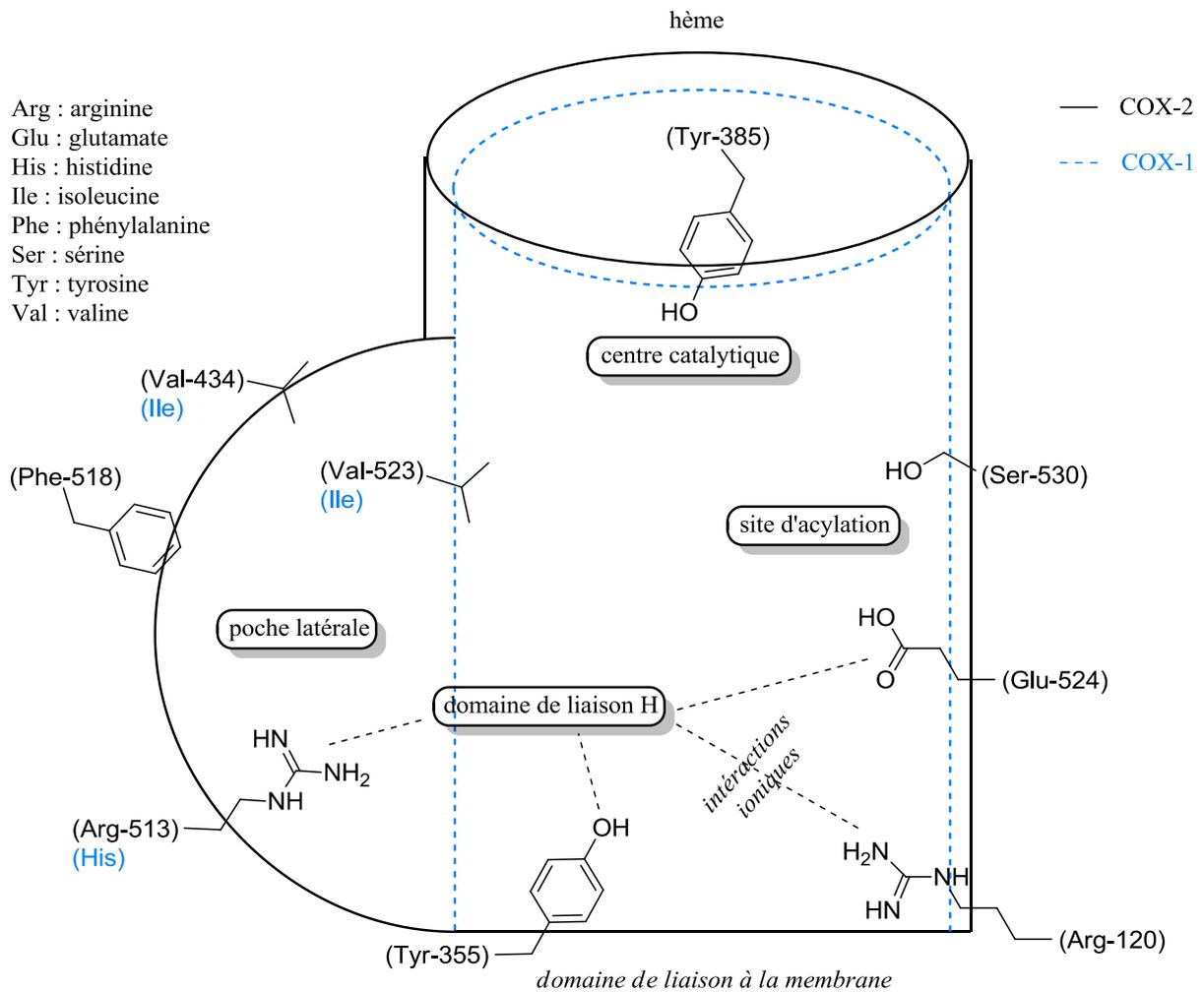


Figure 2 : Représentation schématique du site actif de la cyclooxygénase¹⁰

Le site actif des deux isoformes de la COX présente quelques différences essentielles :

- La différence de trois acides aminés rend le site actif de la COX-2 plus grand et plus accessible. Ainsi, celui-ci comprend une poche de liaison au substrat supplémentaire du fait, par exemple, du remplacement de l'isoleucine 523 dans la COX-1 par la valine 523, qui est un acide aminé moins volumineux. Cet acide aminé serait directement impliqué dans la sélectivité des inhibiteurs spécifiques de la COX-2.²³
- L'histidine 513 de la COX-1 est mutée par l'arginine 513 dans la COX-2. Ce dernier résidu interagit avec les principaux pharmacophores associés à l'inhibition sélective de la COX-2.^{10,23}

Ces différences entre les sites actifs des deux isoformes de la COX sont à l'origine des mécanismes d'action distincts entre les AINS traditionnels et ceux qui sont spécifiques de la COX-2.

1.4.2 . Les anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels

Ces AINS agissent de différentes manières au niveau du site actif de la COX.

L'aspirine inactive de manière irréversible la COX-1 et la COX-2, en acétylant la sérine 530 de leur site actif, et empêche la formation de la PGG₂.

Les autres AINS se comportent, pour la plupart, comme des inhibiteurs compétitifs de l'AA vis-à-vis de la COX en formant avec elle un complexe rapidement dissociable. Cependant, certains d'entre eux, tels que le flurbiprofène et l'indométacine, constituent avec la COX un complexe lentement dissociable par la formation d'interactions ioniques avec le site actif de l'enzyme et modifient la conformation de la protéine, ce qui la rend moins flexible et moins active.^{2,45,46}

Les structures de quelques AINS traditionnels sont représentées sur la figure 3.

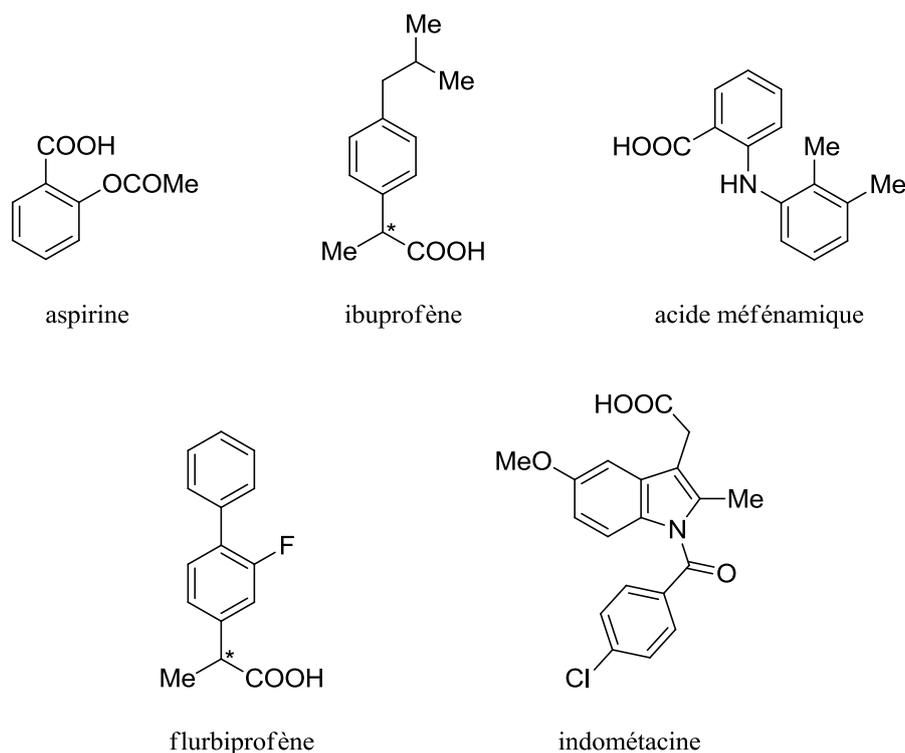


Figure 3 : Différents anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels

En plus de leur action anti-inflammatoire, ces AINS présentent également des effets analgésiques et antipyrétiques. Cependant, leur utilisation est associée à des effets secondaires telle une toxicité gastro-intestinale et rénale. Ces effets indésirables résultent de l'inhibition de la COX-1 et ont entraîné le développement d'une nouvelle génération d'AINS sélectifs de la COX-2 et susceptibles de présenter un index bénéfice/risque amélioré.^{3,10,11,47}

1.4.3 . Les inhibiteurs spécifiques de la COX-2^{10,11,23}

Ces AINS n'affectent pas la COX-1 mais bloquent de manière préférentielle ou sélective la COX-2 par un mécanisme d'interaction lente.^{27,46,48} Leur développement a permis une diminution des principaux effets indésirables associés à l'utilisation des AINS traditionnels.³⁴

La présence de la poche latérale supplémentaire dans le site actif de la COX-2 est responsable de l'inhibition sélective de cette enzyme.²³

Il existe de nombreux inhibiteurs spécifiques de la COX-2. Ils présentent une variété de caractéristiques chimiques et pharmacochimiques permettant de les classer en différentes

catégories parmi lesquelles : les composés diarylés hétérocycliques ou carbocycliques, les méthanesulfoanilides, les 1,2-diaryléthènes et 1,1,2-triaryléthènes, les dérivés acétyléniques et les dérivés des AINS traditionnels.

1.4.3.1 . Les composés diarylés hétérocycliques ou carbocycliques

Plusieurs séries d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 appartiennent à cette classe de composés 1,2-diaryliques qui possèdent un hétérocycle ou carbocycle central. Différents types de cycle central ont été développés tels que les furanes, les pyrazoles et les oxazoles (Figure 4).⁴⁸ Ces molécules ont en commun de présenter un pharmacophore de type méthylsulfone ou sulfonamide associé à des atomes ou groupements tels que le chlore, le méthyle ou le trifluorométhyle.

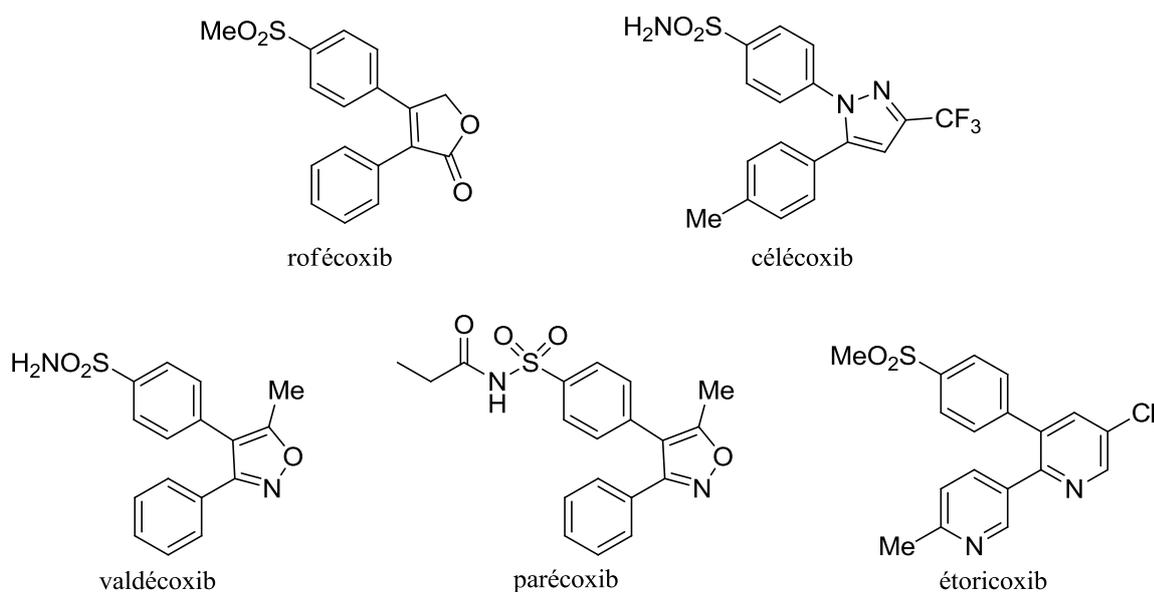


Figure 4 : Exemples d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 de type diaryles hétérocycliques ou carbocycliques

Le rofécoxib est le premier AINS sélectif de la COX-2 commercialisé. Il a été introduit sur le marché en 1999 par Merck Sharp & Dohme sous le nom de Vioxx[®] puis retiré en 2004. En effet, l'utilisation de ce médicament est associée à un risque significativement accru d'infarctus du myocarde, lorsqu'il est pris à une dose dépassant 25 mg/jour ou de manière prolongée pendant une durée supérieure à 18 mois.^{8,49} Le rofécoxib favorise également la survenue d'autres événements thromboemboliques graves tels que les accidents vasculaires cérébraux.⁵⁰

Le célécoxib (Celebrex[®]) est commercialisé par Pharmacia, une filiale du groupe Pfizer, depuis 1999.^{9,51} En France, son autorisation de mise sur la marché (AMM) a été délivrée en 2000.⁵² Le célécoxib est beaucoup moins sélectif vis-à-vis de la COX-2 mais présente un meilleur profil cardiovasculaire comparé au rofécoxib (Tableau 1).^{50,53,54} Toutefois, l'administration du célécoxib peut augmenter les facteurs de risque cardiovasculaire, notamment lorsque de fortes doses sont prescrites.⁵⁵ Ainsi, ce médicament ne doit pas être administré aux patients prédisposés à la survenue de ces types d'événements. De plus, il doit être utilisé aux doses minimales efficaces et la durée du traitement préconisée est de l'ordre de quelques semaines.⁵⁶

La commercialisation du valdécoxib (Bextra[®]) a été autorisée dans certains pays de 2001 à 2005. Ce médicament a été retiré du marché en raison de nombreux effets indésirables qui lui sont associés. Ces effets secondaires sont des désordres cardiovasculaires, comme dans le cas du rofécoxib, et des réactions cutanées graves.

Néanmoins, le parécoxib (Dynastat[®]), un promédicament qui se métabolise rapidement en valdécoxib par l'hydrolyse enzymatique au niveau du foie de la fonction amide, est encore indiqué pour le traitement à court terme des douleurs postopératoires. L'utilisation du parécoxib entraîne les mêmes effets cardiovasculaires que ceux associés au valdécoxib.⁵⁶⁻⁶¹

En France, le valdécoxib n'a pas été mis sur le marché. Cependant, la commercialisation du parécoxib y est autorisée depuis 2002.^{61,62}

L'étoricoxib (Arcoxia[®]) est un inhibiteur hautement sélectif de la COX-2 (Tableau 1). Historiquement, sa commercialisation est postérieure à celle du rofécoxib et du célécoxib.⁶³ En France, l'AMM de l'étoricoxib a été délivrée en 2008.⁶¹ Néanmoins, ce médicament n'est pas encore autorisé aux États-Unis où l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) exige des données supplémentaires concernant sa sécurité et son efficacité.⁶⁴ L'utilisation de l'étoricoxib est également associée à un facteur de risque cardiovasculaire.⁶⁵ De ce fait, il doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace et pendant la période la plus courte possible.⁶⁶

Les ratios de sélectivité de ces inhibiteurs de la COX-2, estimés *in vitro* par un test sur sang total humain et à partir des concentrations inhibitrices médianes (CI₅₀) vis-à-vis des deux isoenzymes, sont présentés dans le tableau 1. Il est à noter que ces ratios sont inférieurs à 3 pour les inhibiteurs non sélectifs de la COX-2.^{6,53,67}

AINS	Ratio de sélectivité COX-1 / COX-2 ^a
célécoxib	7,6
valdécoxib	30
rofécoxib	35
étoricoxib	106

^a Index de sélectivité sur la COX-2 *in vitro* (= COX-1 CI₅₀/COX-2 CI₅₀).

Tableau 1 : Ratios de sélectivité cyclooxygénase-1/cyclooxygénase-2 de différents anti-inflammatoires non stéroïdiens spécifiques de la cyclooxygénase-2⁵³

L'augmentation des événements cardiovasculaires thrombotiques révélée lors de l'utilisation de cette classe d'AINS spécifiques de la COX-2 laisse supposer que l'inhibition de cette enzyme a un effet thrombogène. La COX-1 agit sur la synthèse des PGs participant à la protection de la muqueuse gastroduodénale et à l'agrégation plaquettaire avec un effet proagrégant. La COX-2 agit sur la synthèse des PGs impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire mais avec un effet antiagrégant. L'effet thrombogène serait alors lié, en partie, à un déséquilibre de production de prostanoides.⁴

Cependant, le facteur de risque cardiovasculaire, particulièrement associé à la nouvelle génération d'AINS, n'est pas caractéristique de l'inhibition sélective de la COX-2. Il existe avec tous les AINS. Selon l'événement considéré (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mortalité cardiovasculaire ...), un AINS traditionnel peut même présenter un facteur de risque plus élevé qu'un inhibiteur spécifique de la COX-2.⁴

1.4.3.2 . Les méthanesulfoanilides

Cette catégorie regroupe le nimésulide (Nexen[®]), qui est un des premiers AINS commercialisés avec un profil d'inhibition préférentiel sur la COX-2,⁶⁸ et ses analogues tels que le NS-398 et le flosulide (Figure 5).

Le nimésulide, commercialisé depuis 1985, et le NS-398 présentent une sélectivité pour la COX-2 comparable respectivement à celle du célécoxib et du rofécoxib *in vitro*. L'utilisation du nimésulide n'est pas associée à une toxicité cardiovasculaire appréciable.^{53,69} Le NS-398, considéré comme un inhibiteur sélectif de référence de la COX-2, est fréquemment utilisé dans les tests biologiques.⁷⁰

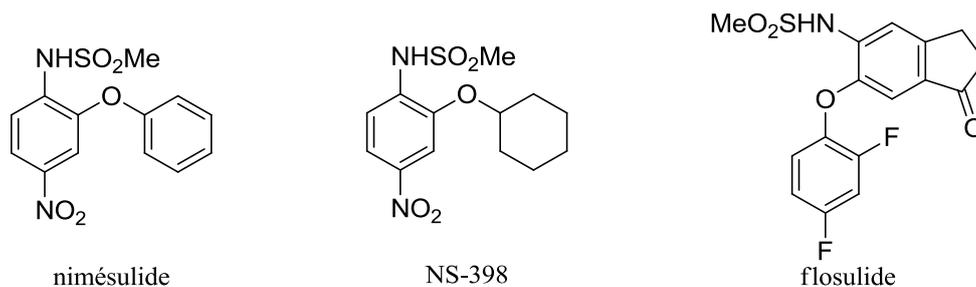


Figure 5 : Structures de méthanesulfoanilides inhibiteurs de la cyclooxygénase-2

1.4.3.3 . Les 1,2-diaryléthènes et 1,1,2-triaryléthènes

Leur structure de base, représentée sur la figure 6, est comparable à celle du stilbène. Ces deux catégories d'inhibiteurs de la COX-2 ont été développées par Knaus et coll.^{71,72}

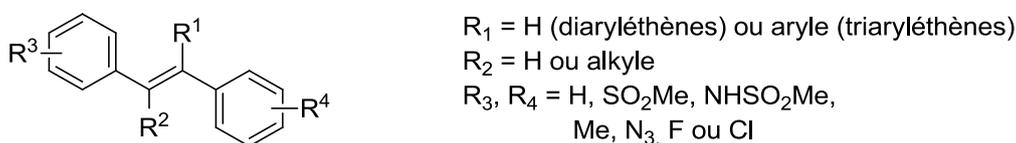


Figure 6 : Structure des 1,2-diaryléthènes et 1,1,2-triaryléthènes inhibiteurs de la cyclooxygénase-2

1.4.3.4 . Les dérivés acétyléniques

Les travaux menés par Knaus et coll. ont également été orientés vers le développement de composés acétyléniques dont la structure de base est analogue à celle des 1,2-diaryléthènes à l'exception de la liaison oléfinique qui est remplacée par une liaison acétylénique.⁷³

1.4.3.5 . Les dérivés des AINS traditionnels

Des travaux se sont intéressés au développement de nouveaux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 en modifiant la structure chimique de quelques AINS de première génération tels que l'aspirine, le flurbiprofène et l'indométacine (Figure 7).

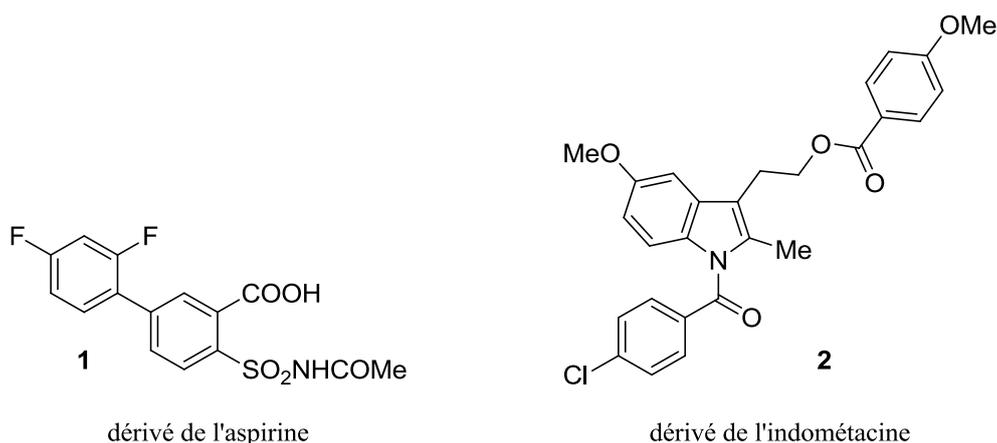


Figure 7 : Deux dérivés d'anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2

Les composés **1** et **2** ont une plus grande sélectivité vis-à-vis de la COX-2, par rapport à l'AINS traditionnel dont ils émanent (Tableau 2).^{74,75}

Composé	CI ₅₀ (μM) COX-1	CI ₅₀ (μM) COX-2	COX-2 IS ^c
aspirine	0,35 ^a	2,4 ^a	0,14
composé 1	> 100 ^a	0,77 ^a	> 130
indométacine	~ 0,05 ^b	~ 0,75 ^b	~ 0,07
composé 2	> 66 ^b	0,04 ^b	> 1650

^a Moyennes de deux mesures réalisées sur un kit ovin de COX-1/COX-2. La déviation sur la moyenne est inférieure à 10%.

^b Deux mesures ont été réalisées sur de la COX-1 ovine ou de la COX-2 humaine.

^c Index de sélectivité sur la COX-2 *in vitro* (= COX-1 CI₅₀/COX-2 CI₅₀).

Tableau 2 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique du dérivé de l'aspirine et de celui de l'indométacine sur la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 *in vitro*^{74,75}

A côté du développement des structures chimiques décrites précédemment en tant qu'inhibiteurs de la COX-2, certains composés d'origine naturelle, tels les flavonoïdes, présentent une activité inhibitrice vis-à-vis de cette enzyme.¹² A partir de cette propriété, des travaux de synthèse ont été conduits pour la mise au point de molécules à squelette flavonoïdique comportant des substituants permettant de les potentialiser comme inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Ces travaux seront développés dans la partie 3 de ce chapitre.

Les flavonoïdes, qui constituent un des domaines de compétence de l'équipe EA 1069 (LCSN), sont décrits dans la partie suivante.

2 . Les flavonoïdes

2.1 . Généralités

Les flavonoïdes sont des composés naturels appartenant à la famille des polyphénols et largement présents dans le règne végétal.^{76,77}

Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux où ils existent à l'état libre ou sous formes d'hétérosides et peuvent être localisés dans divers organes tels que les fleurs, les feuilles, les vacuoles, les bois et les écorces.

Les flavonoïdes protègent certains tissus des plantes contre les effets nocifs du rayonnement ultraviolet B, du fait qu'ils absorbent généralement dans la région comprise entre 280 et 315 nm.

Ils participent à la résistance des végétaux aux maladies et jouent un rôle important dans la pérennisation des espèces végétales.¹³

Les flavonoïdes sont également très présents dans l'alimentation. Notre consommation journalière de flavonoïdes peut varier de 20 à 1000 mg en fonction du régime alimentaire.⁷⁸

Les principales sources de ces composés sont les fruits, les légumes, les graines, le cola, le thé, le café, le cacao, la bière et le vin rouge.^{79,80}

Plus de 9000 flavonoïdes sont identifiés et classés en différentes catégories.⁷⁶

2.2 . Structure chimique et classification

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et, de ce fait, présentent le même élément structural de base, l'enchaînement 1,3-diarylpropane. Ces composés à 15 atomes de carbone sont constitués de deux noyaux aromatiques (A et B) reliés par une chaîne de trois atomes de carbone. Ces derniers sont le plus souvent engagés dans un hétérocycle (noyau C) avec un atome d'oxygène (Figure 8).^{13,15,81,82}

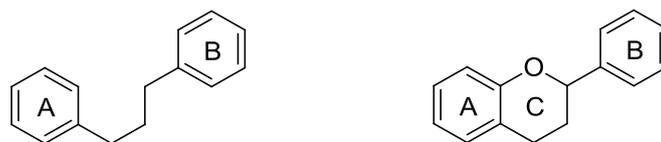


Figure 8 : Structure de base des flavonoïdes et squelette flavonoïdique le plus fréquent

Les flavonoïdes peuvent être décrits en une douzaine de classes (Figure 9) :

- 2-phénylbenzopyriliums ou anthocyanes ;
- 2-phénylchromones : flavones, flavonols et leurs dimères ; flavanones et dihydroflavonols ;
- 2-phénylchromanes : flavanes, flavan-3-ols, flavan-3,4-diols ;
- chalcones et dihydrochalcones ;
- 2-benzylidène-coumaranones ou aurones.¹³

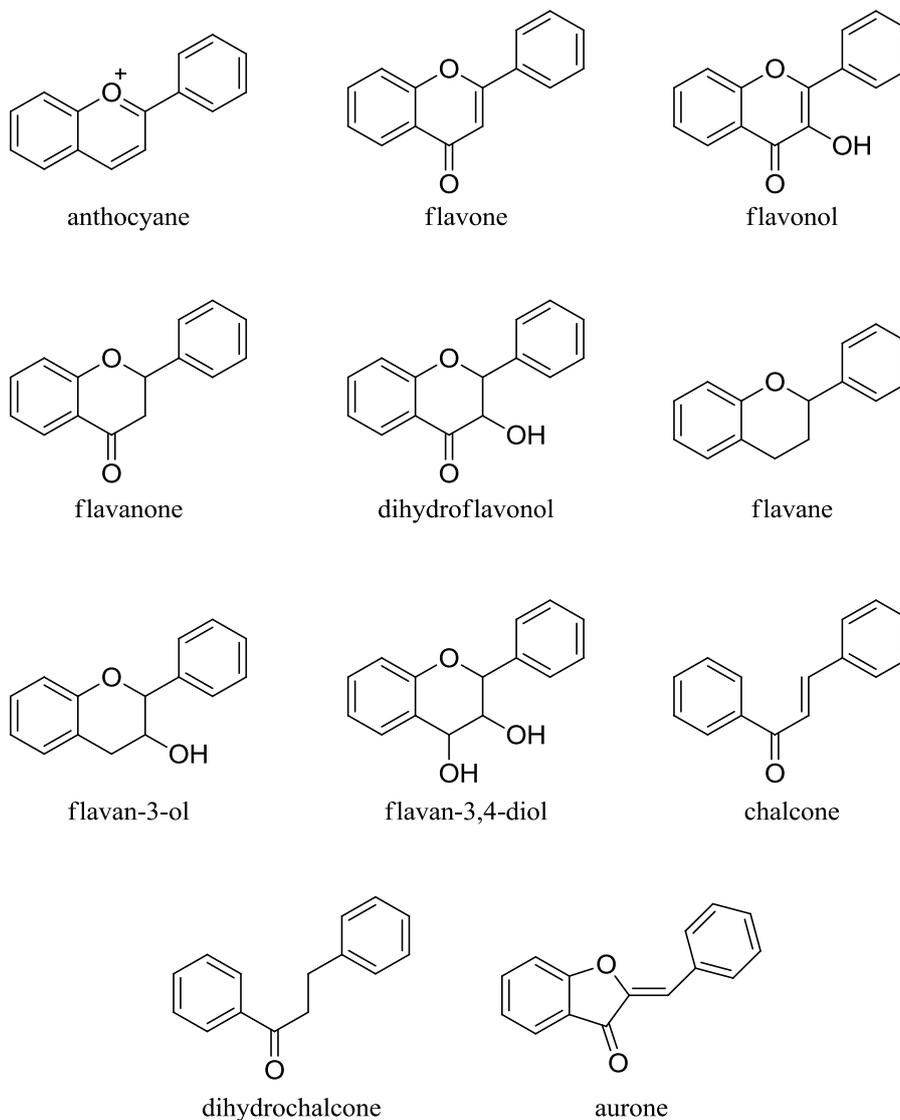


Figure 9 : Squelettes des différentes classes de flavonoïdes^{13,81,83}

2.3 . Origine biosynthétique

Les précurseurs de la biosynthèse des flavonoïdes sont le malonyl-CoA, à l'origine du noyau A, et la 4-coumaroyl-CoA, à l'origine du noyau B et de la chaîne carbonée en C₃, issus respectivement du métabolisme des glucides et de celui de la phénylalanine (Schéma 2).⁸⁴⁻⁸⁶

La condensation entre ces deux thioesters, catalysée par la chalcone synthase, est l'étape clé dans la biosynthèse des flavonoïdes.¹³ Le produit de la réaction est une chalcone, la 4,2',4',6'-tétrahydroxychalcone, dont la cyclisation entre le noyau A et la chaîne carbonée en C₃, est à l'origine de la formation du noyau C.

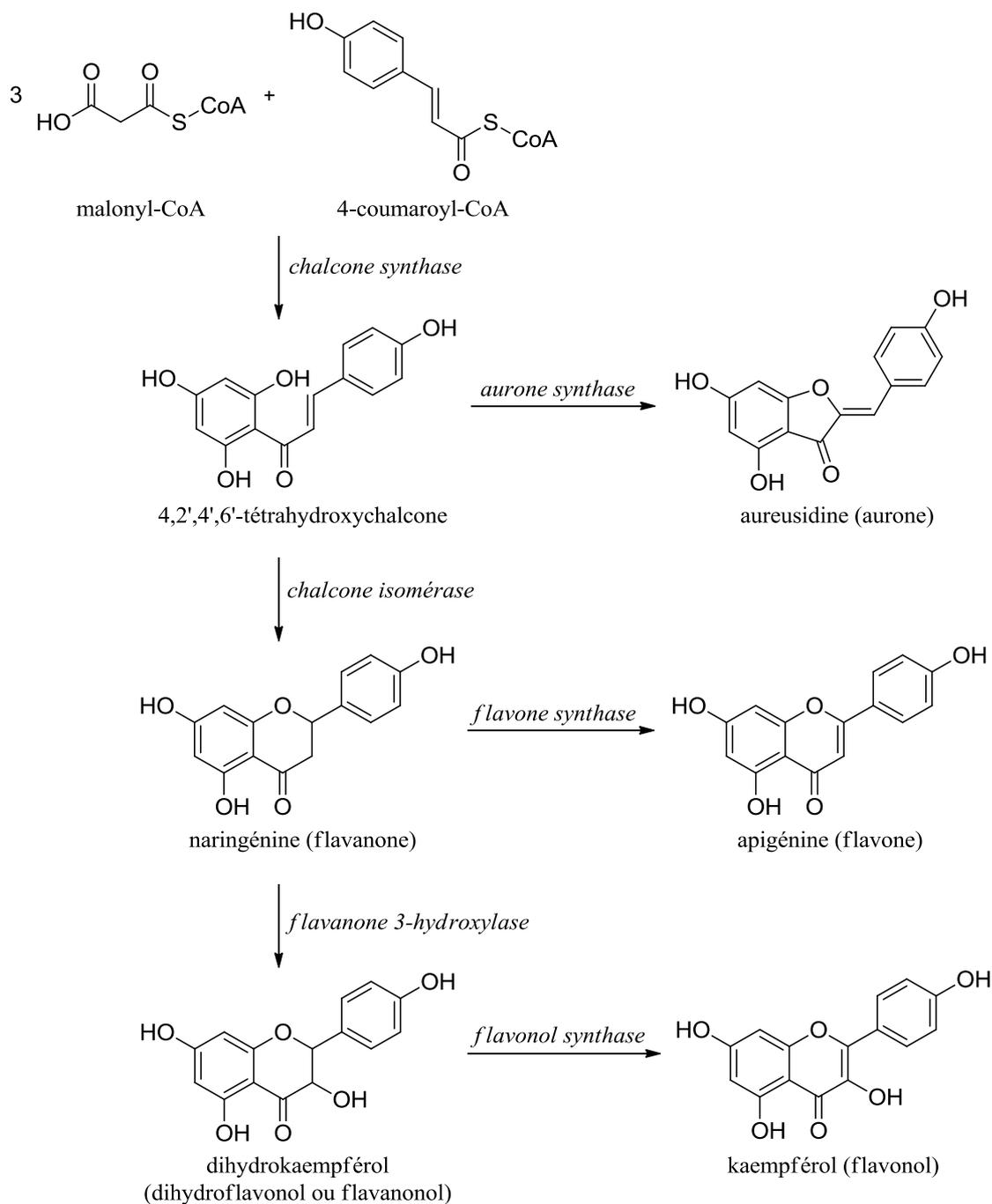


Schéma 2 : Biosynthèse des principales classes de flavonoïdes

A côté de cette origine biosynthétique, il existe des voies de synthèse, mises au point par les chimistes qui permettent l'obtention de différentes catégories de flavonoïdes. Quelques-unes de ces voies sont présentées dans le paragraphe suivant.

2.4 . Voies de synthèse de flavonoïdes

De nombreuses voies de synthèse de flavonoïdes sont décrites et ne cessent d'être développées.

Comme dans la voie de biosynthèse naturelle, les chalcones, et plus précisément les 2'-hydroxychalcones, représentent les intermédiaires les plus importants dans la synthèse des flavonoïdes et sont considérées comme les précurseurs du squelette de base de la plupart de ces composés.⁸⁷

▪ Les 2'-hydroxychalcones

La condensation de Claisen-Schmidt, entre une 2'-hydroxyacétophénone (**3**) et un benzaldéhyde (**4**), est la réaction la plus fréquemment utilisée pour la synthèse d'une 2'-hydroxychalcone (**5**). Cette réaction, qui peut être catalysée par un acide ou une base, consiste en une aldolisation. Elle est suivie d'une crotonisation qui conduit à la 2'-hydroxychalcone **5** (Schéma 3).^{87,88}

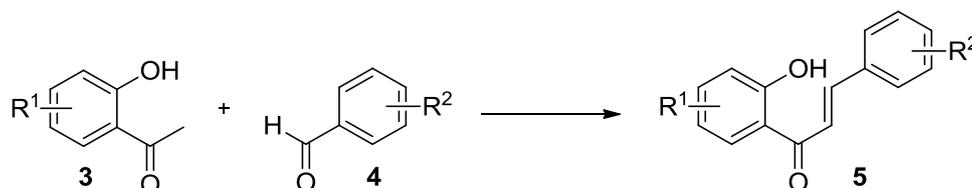


Schéma 3 : Condensation de Claisen-Schmidt

Une autre stratégie de synthèse est aussi couramment employée pour la préparation d'une 2'-hydroxychalcone (**5**). Il s'agit d'une réaction d'acylation d'un phénol (**6**) avec un dérivé du chlorure de cinnamoyle (**7**) (Schéma 4).^{89,90}

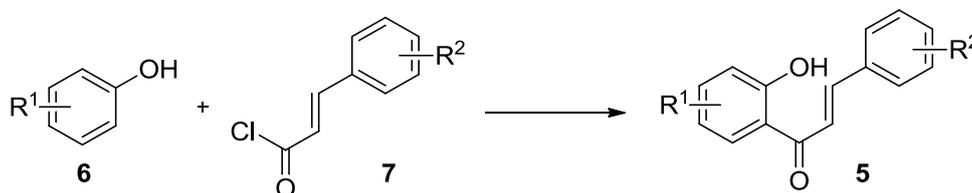


Schéma 4 : Acylation d'un phénol (**6**) avec un dérivé du chlorure de cinnamoyle (**7**)

▪ Les flavanones

Les flavanones (**8**) sont des isomères des 2'-hydroxychalcones (**5**) et peuvent être obtenues par la cyclisation de ces derniers composés (Schéma 5). Cette réaction est généralement catalysée par un acide ou une base.⁹¹⁻⁹³

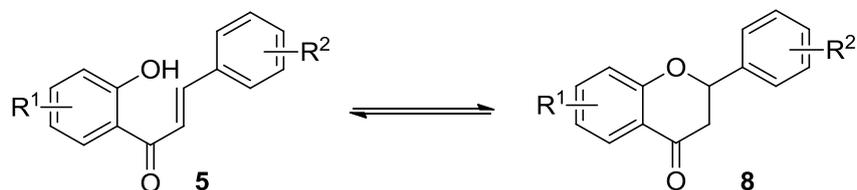


Schéma 5 : Isomérisation d'une 2'-hydroxychalcone (**5**) en flavanone (**8**)

Il existe également des voies de synthèse de flavanones qui n'impliquent pas les 2'-hydroxychalcones comme intermédiaires de synthèse.

Parmi celles-ci, une synthèse en quatre étapes peut être envisagée suivant les travaux décrits par Dauzonne et coll. (Schéma 6). Le traitement d'un benzaldéhyde (**4**) par le bromonitrométhane (**9**) et un large excès de chlorure de diméthylammonium en présence de fluorure de potassium dans le xylène au reflux permet d'obtenir un 2-chloro-2-nitroéthénylbenzène (**10**).⁹⁴ La mise en réaction de ce dernier avec un salicylaldéhyde (**11**) dans le THF anhydre et en présence de triéthylamine produit l'intermédiaire **12** qui est ensuite oxydé pour obtenir le 3-chloro-2,3-dihydro-3-nitro-2-phényl-4*H*-1-benzopyran-4-one (**13**).^{94,95} Le traitement de ce composé avec un excès d'hydrure de tributyle étain en présence de 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) dans le benzène au reflux produit la flavanone correspondante (**8**).⁹⁶

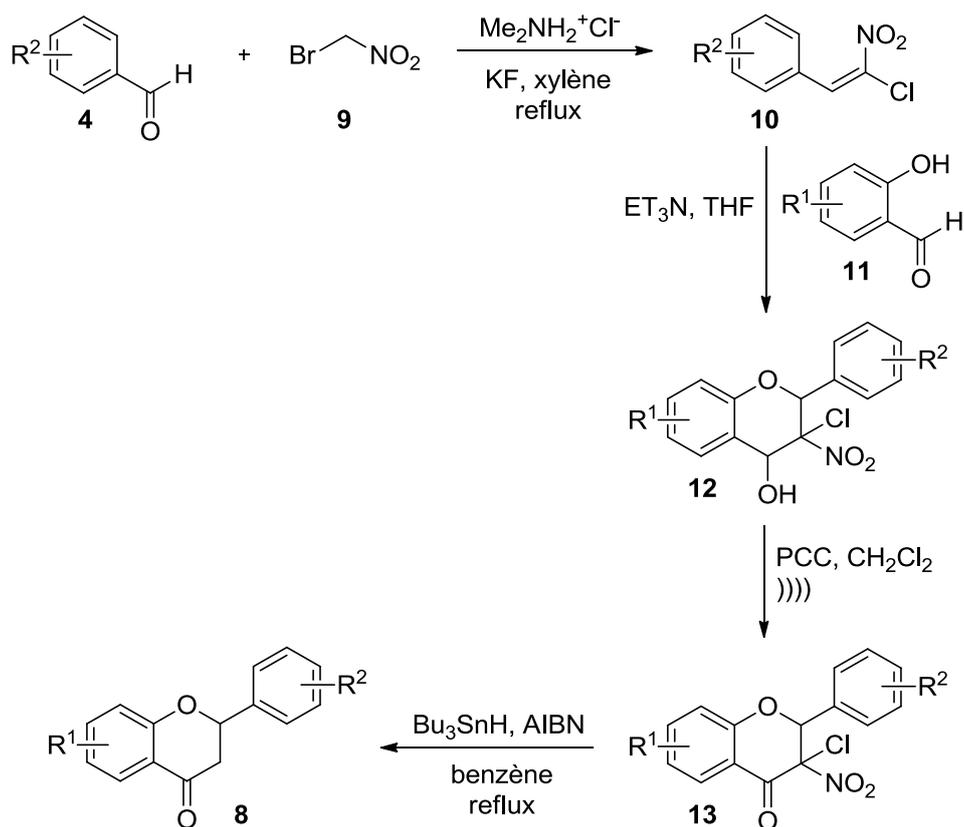


Schéma 6 : Une voie de synthèse totale de flavanones (8)

▪ Les flavones

Les flavones (14) sont principalement préparées à partir d'autres flavonoïdes, soit par une réaction de cyclodéshydrogénation de 2'-hydroxychalcones (5) soit par une oxydation de flavanones (8) (Schéma 7).⁹⁷ Divers réactifs, tels que l'iode, la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) ou le dioxyde de sélénium, peuvent être utilisés pour ces synthèses.⁹⁷⁻¹⁰¹

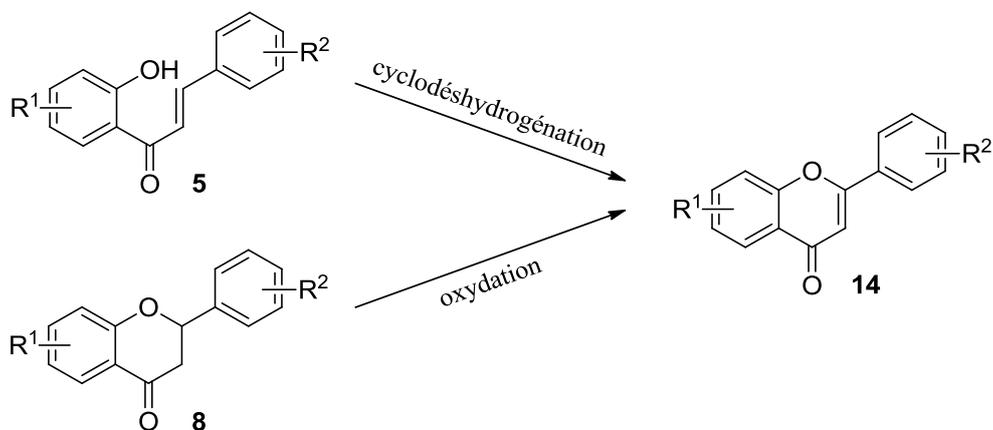


Schéma 7 : Conversion d'une 2'-hydroxychalcone (5) ou d'une flavanone (8) en flavone (14)

▪ Les aurones, dihydroflavonols et flavonols

La réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (AFO) est une méthode classique de synthèse de ces trois catégories de flavonoïdes à partir des 2'-hydroxychalcones (**5**) (Schéma 8). Elle s'effectue en milieu basique et en présence de peroxyde d'hydrogène.¹⁰²⁻¹⁰⁴

La nature des substituants présents sur la 2'-hydroxychalcone **5** peut favoriser la formation de l'aurone ou du dihydroflavonol. En fonction des conditions opératoires, le dihydroflavonol formé peut s'oxyder pour former le flavonol correspondant.^{87,102-107}

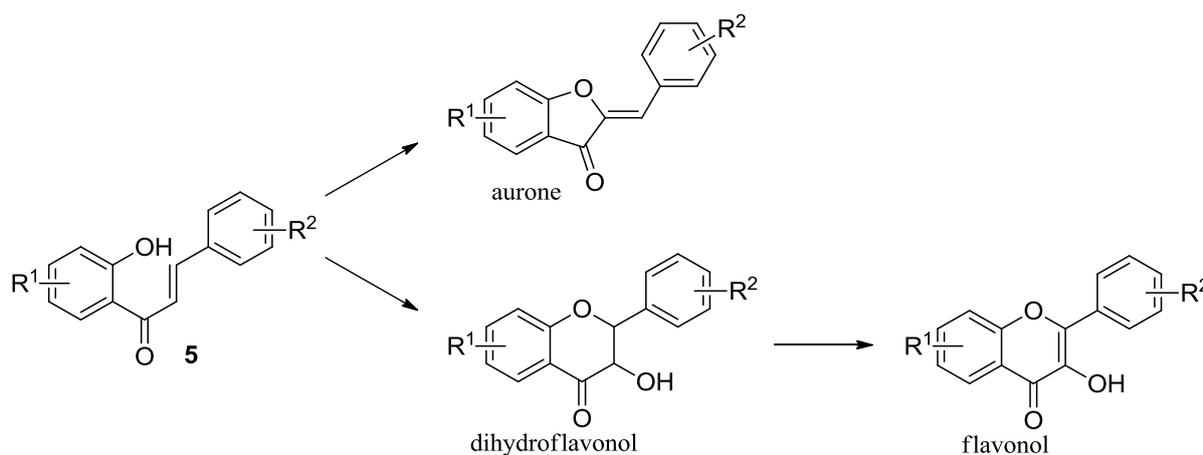


Schéma 8 : Cyclisation et oxydation d'une 2'-hydroxychalcone (**5**) par la réaction d'Algar-Flynn-Oyamada

2.5 . Propriétés biologiques

Historiquement, la première propriété reconnue aux flavonoïdes est d'être « veinotropes » ou « veinotoniques », c'est-à-dire d'être capables de diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et de renforcer leur résistance. Cet intérêt supposé des flavonoïdes ne fait pas l'unanimité et peu d'importance est accordée à leur valeur thérapeutique dans les traités classiques de pharmacologie. Cependant, les flavonoïdes et les préparations à base de ces composés sont encore très largement utilisés, en particulier en France où certains considèrent qu'ils peuvent, entre autres, améliorer les symptômes de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs.¹³

Dans les années 1990, les flavonoïdes ont suscité un intérêt grandissant quant à leur activité biologique car des études épidémiologiques semblaient montrer qu'ils jouaient un rôle bénéfique dans la prévention de certains cancers hormono-dépendants.¹⁰⁸ Ainsi, les femmes asiatiques dont l'alimentation est riche en flavonoïdes issus du soja présentaient moins de

cancers du sein que les femmes occidentales.⁹⁰ Des études *in vitro*, dont certaines menées au sein de l'EA 1069 (LCSN), ont alors démontré que certains flavonoïdes présentaient plusieurs activités très intéressantes vis-à-vis du développement du cancer du sein et notamment :

- une activité anti-estrogénique : ces composés, en se substituant aux estrogènes, peuvent bloquer les récepteurs estrogéniques et donc le développement de cellules malignes ;
- une activité anti-aromatase : de la même façon, les flavonoïdes peuvent se substituer aux androgènes et inhiber l'aromatase donc la biosynthèse des estrogènes à partir des androgènes ;
- une activité antiproliférative vis-à-vis de cellules cancéreuses mammaires.^{81,90}

Également à partir du début des années 1990, les flavonoïdes se retrouvent au centre de constats polémiques, le French paradox et le régime crétois ou méditerranéen. En effet, parmi les flavonoïdes se retrouvent de nombreux composés polyphénoliques mis en jeu dans ces deux phénomènes.¹⁵

Le French paradox part d'un constat étonnant : une consommation de vin régulière et modérée aurait des effets bénéfiques sur la prévention des maladies cardiovasculaires.¹⁰⁹

Il a également été constaté que plus les personnes respectaient le régime traditionnel méditerranéen :

- consommation importante de fruits, légumes, pommes de terre, haricots secs, noix, graines, pain et autres céréales ;
- utilisation de l'huile d'olive pour la cuisson et l'assaisonnement ;
- consommation modérée de vin, généralement avec les repas ;
- consommation de produits agricoles frais, de saison, cultivés localement ;

plus la probabilité qu'elles décèdent de maladie cardiaque ou de cancer était faible.^{15,110}

Si aujourd'hui encore, les résultats sur ces trois phénomènes doivent être interprétés avec prudence, les travaux concernant les propriétés biologiques des flavonoïdes sont nombreux et explorent des domaines d'activité très vastes.^{13,111,112}

Ces effets bénéfiques des flavonoïdes sur la santé ont souvent été corrélés à leurs activités antioxydantes et de piégeage des radicaux libres observées *in vitro*.

Les capacités des flavonoïdes à piéger les radicaux hydroxyles (HO^\cdot), superoxydes ($\text{O}_2^{\cdot-}$) et peroxylipidiques sont les plus souvent décrites. Outre leur propriété de piégeage direct des radicaux libres, qu'ils soient centrés sur l'oxygène ou non, les flavonoïdes participent également directement à une activité antioxydante par leur effet inhibiteur d'enzymes et leur capacité à chélater les métaux.^{82,113}

Au sein de l'équipe EA 1069 (LCSN), ces activités antioxydantes des flavonoïdes sur les radicaux portés par l'oxygène sont étudiées à la fois expérimentalement^{114,115} mais également en utilisant la chimie théorique pour décrire et modéliser les interactions flavonoïdes-radicaux libres.¹¹⁶

De plus, toujours au sein de l'équipe, Marfak et coll. ont étudié la réactivité de plusieurs molécules, appartenant à différentes classes de flavonoïdes, avec deux radicaux libres issus du méthanol ou de l'éthanol (le radical 1-hydroxyméthyl ou HMR et le radical 1-hydroxyéthyl ou HER, radicaux centrés sur le carbone) par des méthodes de radiolyse. Parmi les polyphénols qui ont été utilisés, les flavonols réagissent avec ces deux radicaux et conduisent à leur inhibition entraînant la formation d'autres composés, les depsides.^{117,118}

In vivo, l'effet antioxydant des flavonoïdes est peu documenté et des propriétés prooxydantes leur sont conférées.¹¹³

Les flavonoïdes sont également connus pour leurs propriétés anti-allergiques. Ils inhibent la libération, la synthèse ou l'expression de certains médiateurs responsables de manifestations allergiques tels que l'histamine, les interleukines 4 et 13 et la protéine CD40.¹¹⁹

Les flavonoïdes sont aussi considérés comme des hépatoprotecteurs. La silymarine et la silybine, qui sont des flavonolignanes extraites de *Silybum marianum*, sont les produits naturels majoritairement prescrits pour le traitement et la prévention des troubles hépatiques.¹²⁰ D'autres flavonoïdes tels que l'isobutrine et l'hispiduline possèdent également des propriétés hépatoprotectrices. La structure de la silybine et celle de l'hispiduline sont représentées sur la figure 10.^{121,122}

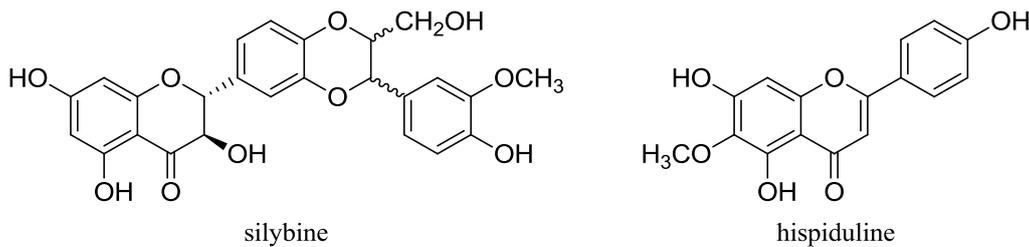


Figure 10 : Structures de la silybine et de l'hispiduline

Les flavonoïdes présentent de nombreuses autres activités biologiques dont un effet anti-inflammatoire qui est décrit ci-après.

2.6 . Activité anti-inflammatoire des flavonoïdes

2.6.1 . Généralités^{17,18}

Différents mécanismes expliquant l'effet anti-inflammatoire des flavonoïdes ont été décrits tels que :

- Leur activité antioxydante et de piégeage des radicaux libres :

Les cellules et les tissus de l'organisme peuvent être endommagés par les radicaux libres et les dérivés réactifs de l'oxygène qui sont produits lors du métabolisme de l'oxygène ou induits par des facteurs exogènes. Une augmentation de la production de ces espèces chimiques oxygénées est associée à la majorité des lésions tissulaires.

- La régulation de la fonction des cellules inflammatoires telles que les macrophages, les lymphocytes et les neutrophiles :

Plusieurs flavonoïdes affectent spécifiquement des systèmes enzymatiques impliqués dans les processus inflammatoires, spécialement la tyrosine kinase et la sérine-thréonine kinase. Ces enzymes jouent un rôle dans des processus de transduction de signal et d'activation cellulaire. Les flavonoïdes peuvent également altérer les sécrétions des cellules inflammatoires.

- La modulation de la production de molécules pro-inflammatoires :

De nombreuses cytokines, qui sont des hormones du système immunitaire produites en réponse à différents stimuli, sont fortement associées aux maladies inflammatoires. Divers

flavonoïdes sont aptes à inhiber les cytokines impliquées dans les réponses inflammatoires chroniques.

- La modulation de l'expression de gènes pro-inflammatoires :

Les flavonoïdes ont un effet sur la suppression de l'activité transcriptionnelle en réponse à des stimuli inflammatoires en affectant les niveaux d'ARN messager.

- La modulation de l'activité de l'oxyde nitrique synthétase et des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'AA telles que la PLA₂ et la COX :

L'inhibition de ces enzymes réduit la production des principaux médiateurs de l'inflammation et représente l'un des mécanismes les plus importants de l'activité anti-inflammatoire des flavonoïdes.

Parmi ces mécanismes, nous nous intéressons plus particulièrement à l'inhibition de la COX-2.

2.6.2 . Inhibition de la cyclooxygénase-2 par les flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent la principale catégorie de composés d'origine végétale présentant une activité inhibitrice sur la COX et certains d'entre eux sont des inhibiteurs spécifiques de la COX-2.^{123,124}

L'effet des flavonoïdes sur la COX-2 est complexe. Des travaux réalisés *in vitro* révèlent que ces composés peuvent inhiber l'induction et/ou l'activité de la COX-2.¹⁸

L'apigénine et la quercétine, par exemple, sont capables de moduler l'expression de la COX-2.¹²⁵ Raso et coll. ont démontré que ces deux flavonoïdes réduisent à 0,5, 5 et 50 µM, et de manière dépendante de la concentration, l'expression de la COX-2 ainsi que la production de PGE₂, sur une lignée cellulaire de macrophages de souris J774A.1 stimulés par du lipopolysaccharide (LPS).¹²⁶ Sur des macrophages murins RAW 264.7 activés par du LPS, l'apigénine à 5 µM inhibe l'expression de la COX-2 de 50% environ. Sur la même lignée et à 15 µM, cette flavone inhibe la production de PGE₂ de plus de 50%.¹²⁷

La wogonine, par exemple, a une action inhibitrice à la fois sur l'expression et l'activité de la COX-2. Les travaux de Wakabayashi et Yasui ont révélé que cette flavone, à une concentration supérieure ou égale à 10 μM , atténue l'expression de la COX-2 dans des macrophages RAW 264.7 stimulés par du LPS.¹²⁸ Dans un modèle d'étude analogue, la wogonine inhibe la production de PGE₂ avec une CI₅₀ de 0,3 μM .¹²⁹

Les structures des trois flavonoïdes cités ci-dessus sont représentées sur la figure 11.

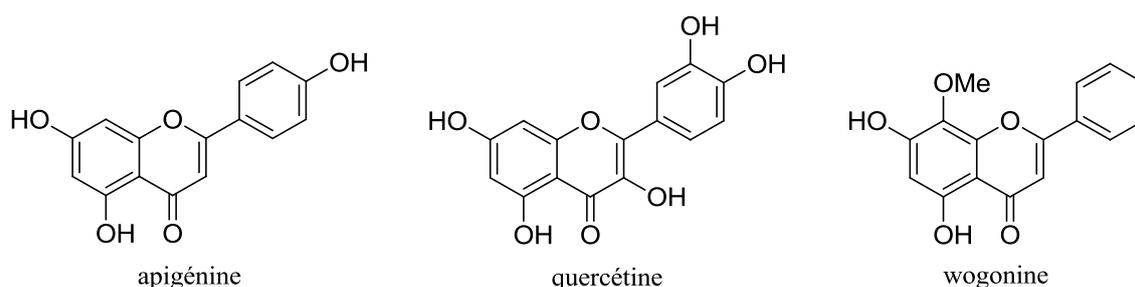


Figure 11 : Exemples de flavonoïdes inhibant la cyclooxygénase-2 et la production de prostaglandine E₂

L'étude des relations structure-activité indique qu'une double liaison C-2=C-3 et une fonction carbonyle à la position 4 des flavonoïdes sont des éléments structuraux très favorables à leurs activités inhibitrices sur la COX-2 et sur la production de PGE₂.^{18,124,125} Cependant, dans l'étude réalisée par Takano-Ishikawa et coll., les flavanones, sans la double liaison C-2=C-3, se sont révélées plus actives que les flavonols sur la production de PGE₂.¹³⁰

L'activité inhibitrice sur la COX-2 de flavonoïdes, appartenant à la catégorie des flavanones, flavones, flavonols ou isoflavones et dont la structure comporte des fonctions hydroxyles, a été modélisée par des méthodes *in silico*. Ces flavonoïdes se lient avec les acides aminés du site actif de la COX-2, *via* des interactions ioniques, et de manière comparable aux inhibiteurs synthétiques de cette enzyme.¹³¹

Au vu des effets observés avec certains flavonoïdes, la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques comme agents anti-inflammatoires et, plus particulièrement, comme inhibiteurs spécifiques de la COX-2 est apparue opportune.¹³²⁻¹³⁴

3 . Objectifs des travaux

Le squelette de base de nombreux flavonoïdes, composé d'une structure tricyclique avec deux noyaux benzéniques et un hétérocycle central, présente une analogie structurale avec les AINS sélectifs de la COX-2 présentés précédemment (Figure 4, page 23). Notre objectif a donc été de réaliser la pharmacomodulation de ce squelette flavonoïdique afin de concevoir de nouvelles molécules inhibitrices de la COX-2.

3.1 . État de la question

Les travaux ci-après décrivent le développement de dérivés flavonoïdiques, dont la structure de base est essentiellement celle de la chalcone ou de la flavone, comme inhibiteurs de la COX-2 ou de la production de PGE₂ *in vitro*.

Zarghi et coll. ont étudié l'activité de plusieurs chalcones sur la COX-2. Les composés étudiés étaient porteurs de différents substituants tels que des groupements méthylsulfone, méthanesulfonamide, méthyle, azide ou méthoxyle, des cycles aromatiques ou un atome de fluor.^{19,20,135}

Une partie des travaux, menés par Zarghi et coll., a été orientée vers le développement de dérivés de la (*E*)-1,3-diarylprop-2-èn-1-one (**17 - 32**) comme inhibiteurs de la COX. La synthèse de ces composés et les résultats de leurs évaluations biologiques *in vitro* sont présentés respectivement sur le schéma 9 et dans le tableau 3.^{19,20}

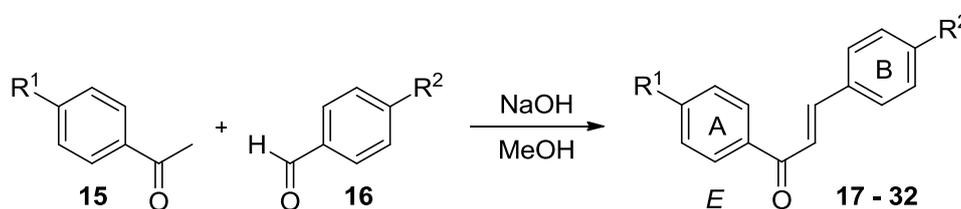


Schéma 9 : Synthèse de dérivés de la (*E*)-1,3-diarylprop-2-èn-1-one (**17 - 32**) comme inhibiteurs de la cyclooxygénase

Composé	R ¹	R ²	CI ₅₀ (μM) COX-1 ^a	CI ₅₀ (μM) COX-2 ^a	COX-2 IS ^b
17	H	SO ₂ Me	1,1	0,8	1,4
18	Me	SO ₂ Me	1,0	0,3	3,3
19	F	SO ₂ Me	4,2	10,0	0,4
20	OMe	SO ₂ Me	3,2	4,9	0,6
21	SO ₂ Me	H	21,5	1,0	21,5
22	SO ₂ Me	Me	32,0	0,3	106
23	SO ₂ Me	F	31,6	0,6	52
24	SO ₂ Me	OMe	3,3	3,2	1,0
25	NHSO ₂ Me	H	3,0	3,2	0,9
26	NHSO ₂ Me	Me	> 100	1,0	> 100
27	NHSO ₂ Me	F	3,3	> 100	-
28	NHSO ₂ Me	OMe	1,0	10,0	0,1
29	N ₃	H	> 100	3,4	> 29
30	N ₃	Me	22,2	0,3	60
31	N ₃	F	4,2	10,0	0,4
32	N ₃	OMe	0,4	3,6	-
rofécoxib	-	-	> 100	0,5	> 200

^a Moyennes de deux mesures réalisées par un dosage immunologique par enzymes (EIA), sur un kit ovin de COX-1/COX-2. La déviation sur la moyenne est inférieure à 10%.

^b Index de sélectivité sur la COX-2 *in vitro* (= COX-1 CI₅₀/COX-2 CI₅₀).

Tableau 3 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique des dérivés de la (*E*)-1,3-diarylprop-2-èn-1-one (**17** - **32**) sur la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 *in vitro*

Cette étude indique que le motif propénone, présent sur la structure de la 1,3-diarylprop-2-èn-1-one, est un élément favorable à l'inhibition de la COX. Elle démontre également l'intérêt des groupements méthylsulfone, méthanesulfonamide et azide en tant que pharmacophores. La présence des groupements méthyle ou méthoxyle ou de l'atome de fluor peut se révéler favorable à l'activité biologique recherchée.

Ainsi, les composés **21** à **23**, portant le pharmacophore sur le noyau A, présentent une très bonne activité sur la COX-2 associée à une sélectivité par rapport à la COX-1.

Le groupement SO₂Me que l'on retrouve sur les AINS spécifiques de la COX-2 (Figure 4, page 23) est particulièrement intéressant comme le montre les CI₅₀ COX-2 des composés **17** à **24**. L'analyse de l'activité sur ces composés met en évidence une différence de sélectivité selon que le pharmacophore SO₂Me est positionné sur le noyau A ou sur le noyau B.

Une autre partie des travaux menés par Zarghi et coll. a été orientée vers le développement de dérivés des (*E*)- et (*Z*)-1,2,3-triarylprop-2-èn-1-ones (**35** - **46**) comme inhibiteurs sélectifs de

la COX-2. La synthèse de ces composés et les résultats de leurs évaluations biologiques *in vitro* sont présentés respectivement sur le schéma 10 et dans le tableau 4.¹³⁵

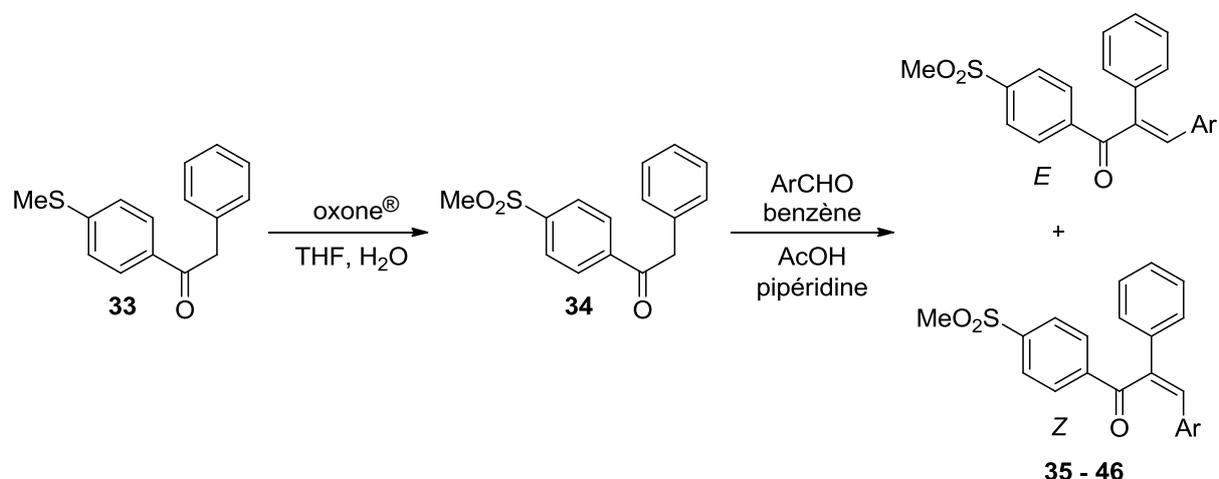


Schéma 10 : Synthèse de dérivés des (*E*)- et (*Z*)-1,2,3-triarylprop-2-èn-1-ones (**35 - 46**) comme inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2

Composé	Ar	Géométrie	CI ₅₀ (μM) COX-1 ^a	CI ₅₀ (μM) COX-2 ^a	COX-2 IS ^b
35	phényle	<i>E</i>	13,27	0,11	120,6
36	phényle	<i>Z</i>	14,27	0,07	201
37	4-fluorophényle	<i>E</i>	12,59	0,19	66,2
38	4-fluorophényle	<i>Z</i>	30,94	0,16	193,4
39	4-méthylphényle	<i>E</i>	10,37	0,28	37,0
40	4-méthylphényle	<i>Z</i>	12,21	0,21	58,1
41	4-méthoxyphényle	<i>E</i>	10,68	0,22	48,5
42	4-méthoxyphényle	<i>Z</i>	18,38	0,21	87,5
43	4-hydroxyphényle	<i>E</i>	14,42	0,08	184,9
44	2-thiénylyle	<i>E</i>	13,12	0,13	100,1
45	2-thiénylyle	<i>Z</i>	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
46	4-pyridyle	<i>E</i> & <i>Z</i>	12,37	0,07	171,8
célécoxib	-	-	24,3	0,06	405

^a Moyennes de deux mesures réalisées par un dosage enzymatique par chimiluminescence, sur un kit ovin de COX-1/COX-2. La déviation sur la moyenne est inférieure à 10%.

^b Index de sélectivité sur la COX-2 *in vitro* (= COX-1 CI₅₀/COX-2 CI₅₀).

^c non déterminé.

Tableau 4 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique des dérivés des (*E*)- et (*Z*)-1,2,3-triarylprop-2-èn-1-ones (**35 - 46**) sur la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 *in vitro*

Le résultat principal de cette étude montre l'influence de la géométrie (*Z* ou *E*) au niveau du motif propénone. Il apparaît clairement que les composés de géométrie *Z* ont une sélectivité plus importante sur la COX-2 que ceux présentant une géométrie *E*.

Par ailleurs, l'activité de dérivés de la 2'-hydroxychalcone sur la COX-2 ou sur la production de PGE₂ catalysée par cette enzyme a fait l'objet d'études.¹³⁶⁻¹³⁸

Les travaux de Tran et coll. ont été orientés vers la synthèse d'une série de 2'-hydroxychalcones (**49** - **66**) et l'évaluation de l'activité inhibitrice *in vitro* de ces molécules sur la production de PGE₂ catalysée par la COX-2. La synthèse de ces composés et les résultats de leurs évaluations biologiques *in vitro* sont présentés respectivement sur le schéma 11 et dans le tableau 5.¹³⁶

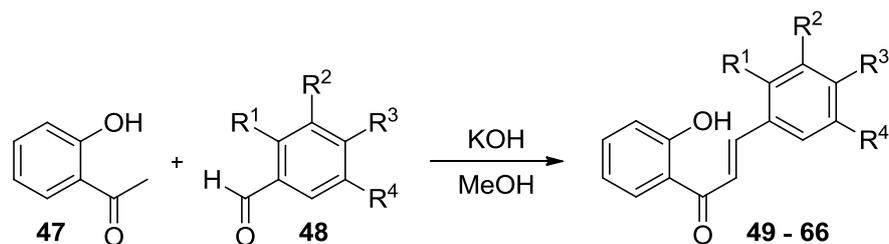


Schéma 11 : Synthèse de dérivés de la 2'-hydroxychalcone (**49** - **66**) comme inhibiteurs de la production de prostaglandine E₂

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Inhibition PGE ₂ à 10 μM (%) ^a	CI ₅₀ (μM) production PGE ₂ ^a
49	H	H	H	H	60	-
50	H	H	Cl	H	60	-
51	H	H	Br	H	24	-
52	H	H	Me	H	62	-
53	H	H	OMe	H	32	-
54	H	H	SMe	H	62	-
55	H	H	OCF ₃	H	18	-
56	H	H	Ph	H	11	-
57	H	H	OBn	H	102	4,1
58	H	Br	H	H	51	-
59	H	Cl	Cl	H	48	-
60	H	Br	OMe	H	55	-
61	H	OBn	OBn	H	100	4,6
62	H	OBn	OMe	H	93	-
63	OMe	OMe	H	H	101	3,8
64	OMe	H	OMe	H	98	-
65	H	OMe	OMe	OMe	102	6,2
66	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	< 0	-
NS-398	-	-	-	-	109	0,05
Wogonine	-	-	-	-	103	1,07

^a Moyennes de trois mesures réalisées sur des macrophages murins RAW 264.7 stimulés par du LPS.

Tableau 5 : Résultats des tests d'inhibition des dérivés de la 2'-hydroxychalcone (**49** - **66**) sur la production de prostaglandine E₂ *in vitro*

Cette étude montre que la présence de substituants, tels que les groupements benzyloxy ou méthoxy, sur la structure de la 2'-hydroxychalcone peut améliorer l'inhibition de la production de PGE₂ catalysée par la COX-2.

L'activité de dérivés de la flavone sur la COX-2 a également été étudiée.

Les travaux menés par Joo et coll. indiquent que certains dérivés de la 2,3-diarylbenzopyran-4-one (**75** - **93**) ont un effet sur la COX-2. Ces composés présentent une analogie structurale avec les AINS sélectifs de la COX-2 tels que le célécoxib et le valdécoxib (Figure 4, page 23) :

- squelette de type diaryle hétérocyclique
- pharmacophore de type sulfonamide

La synthèse de ces composés et les résultats de leurs évaluations biologiques *in vitro* sont présentés respectivement sur le schéma 12 et dans le tableau 6.^{21,139}

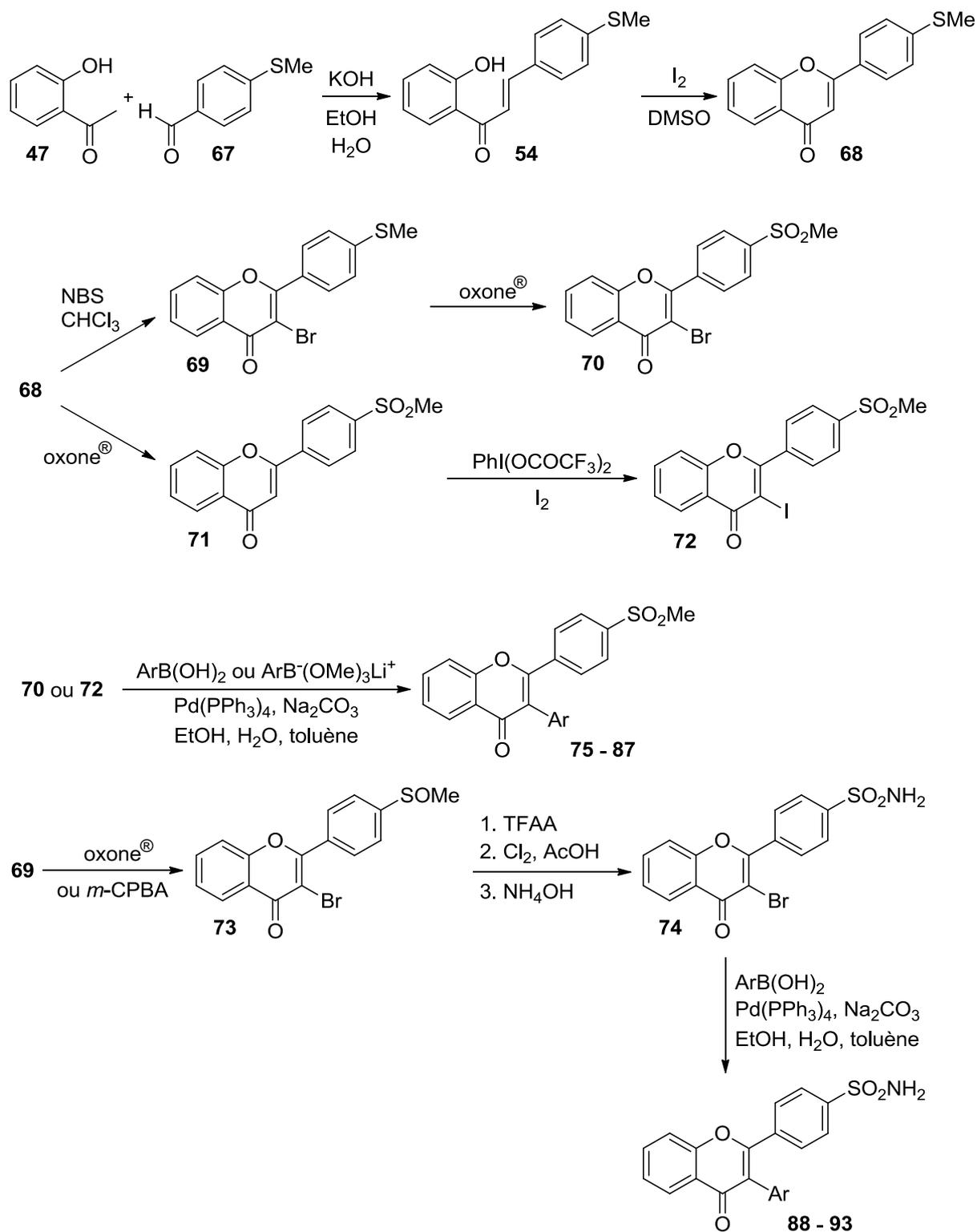


Schéma 12 : Synthèse de dérivés de la 2,3-diarylbenzopyran-4-one (**75 - 93**) comme inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2

Composé	Ar	CI ₅₀ (µg/mL) COX-2 ^a	Inhibition COX-1 à 10 µg/mL (%) ^a
75	phényle	0,35	< 5
76	4-fluorophényle	0,08	< 5
77	2-fluorophényle	0,03	< 5
78	3-fluorophényle	0,21	< 5
79	4-chlorophényle	0,14	< 5
80	3-chlorophényle	0,15	< 5
81	2,4-dichlorophényle	0,16	< 5
82	3,4-dichlorophényle	0,12	< 5
83	3,5-dichlorophényle	7% ^b	< 5
84	4-méthoxyphényle	0,21	< 5
85	2-méthylphényle	0,37	< 5
86	1-naphtyl	1,62	< 5
87	2-benzo[<i>b</i>]thiophényle	0,14	< 5
88	phényle	0,04	61
89	4-fluorophényle	0,05	67
90	2-fluorophényle	0,07	60
91	4-méthoxyphényle	0,16	84
92	4-méthylthiophényle	0,12	90
93	3,4-méthylènedioxyphényle	0,39	75
célécoxib	-	0,01	76

^a Moyennes de deux mesures minimum réalisés sur des macrophages péritonéaux de souris *in vitro* suivant la méthode décrite par Mitchell *et al.*¹⁴⁰

^b Inhibition à 3 µg/mL.

Tableau 6 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique des dérivés de la 2,3-diarylbenzopyran-4-one (**75** - **93**) sur la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 *in vitro*

La présence d'atomes de chlore, d'un atome de fluor ou d'un groupement méthoxyle, sur le noyau benzénique attaché au carbone C-3 des composés **75** à **93** peut améliorer l'activité inhibitrice sur la COX-2. Ces types de substituants sont donc intéressants pour le développement de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme.

D'autres dérivés de flavonoïdes naturels comme la chryrine (5,7-dihydroxyflavone) ont également été étudiés vis-à-vis de leur activité inhibitrice sur la COX-2 ou sur la production de PGE₂ catalysée par cette enzyme.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ La chryrine présente ainsi une activité anti-inflammatoire intéressante ; aussi, des dérivés substitués sur les positions 6 et/ou 8 ont été synthétisés. L'effet inhibiteur sur la COX-2 s'est révélé important avec des substituants de type brome, iode ou méthoxyle sur ces positions. Par ailleurs, l'intérêt de la présence de substituants tels qu'un atome de chlore sur le noyau B a aussi été démontré.

3.2 . Présentation du projet de thèse

L'ensemble de ces travaux nous a encouragés à entreprendre des modulations du squelette flavonoïdique afin de développer des molécules susceptibles de jouer un rôle dans la thérapeutique de l'inflammation, *via* une inhibition sélective de la COX-2.

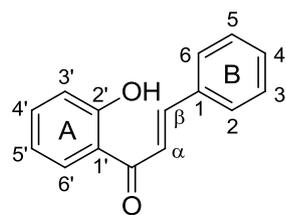
Nous nous sommes orientés vers la modulation des noyaux A et B des 2'-hydroxychalcones et des flavones mais aussi d'autres catégories de flavonoïdes : les flavanones et les flavonols, qui sont étudiées au sein de l'équipe EA 1069 (LCSN) pour d'autres propriétés (anti-aromatase et antioxydante).^{145,146}

Par analogie avec l'ensemble des relations structure-activité établies sur les inhibiteurs de la COX-2 (structures des AINS sélectifs de la COX-2 représentés figure 4 page 23 et travaux des équipes de Zarghi¹⁹ et Joo²¹), ce sont les groupements méthylsulfone et sulfonamide qui ont été sélectionnés puis introduits sur les noyaux A ou B. Pour la majorité des composés synthétisés, un atome de chlore, de fluor ou un groupement méthyle ont aussi été introduits sur le noyau aromatique non substitué par un pharmacophore afin de tenter d'améliorer l'activité biologique souhaitée.

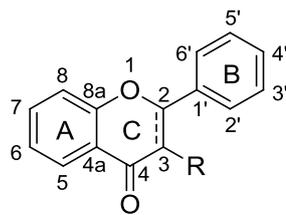
Pour le noyau B, les substitutions ont été réalisées sur la position 4 pour les 2'-hydroxychalcones et sur la position 4' (équivalent de la position 4 des 2'-hydroxychalcones) pour les flavanones, les flavones et les flavonols. Cette position *para* a été choisie par analogie avec la structure des AINS sélectifs de la COX-2 présentés précédemment (Figure 4, page 23).

Pour ce qui concerne le noyau A, ce sont les positions 4' et 5' qui ont été substituées pour les 2'-hydroxychalcones et la position 7 (équivalent de la position 4' des 2'-hydroxychalcones) pour les autres catégories de flavonoïdes.

Les classes de flavonoïdes énoncées ci-dessus et la numérotation utilisée sont représentées sur la figure 12.



2'-hydroxychalcone



R = H : flavanone

R = H + Δ 2-3 : flavone

R = OH + Δ 2-3 : flavonol

Figure 12 : Différentes catégories de flavonoïdes étudiés et leur numérotation

Les travaux de modulation du squelette flavonoïdique sont présentés dans le second chapitre de ce manuscrit qui traite des synthèses des différents composés et de l'évaluation biologique *in vitro* de certains d'entre eux.

Chapitre II : Travaux personnels

1 . Introduction des pharmacophores sur le noyau B du squelette flavonoïdique

Les travaux de pharmacomodulation effectués dans le cadre de cette thèse ont concerné tout d'abord la synthèse de 2'-hydroxychalcones substitués sur la position 4 du noyau B. Ces composés ont été utilisés comme intermédiaires de synthèse pour préparer d'autres classes de flavonoïdes : flavanones, flavones et flavonols.

Les 2'-hydroxychalcones ainsi que certains des autres dérivés flavonoïdiques ont été évalués vis-à-vis de l'activité anti-inflammatoire.

1.1 . Synthèses des 2'-hydroxychalcones portant le pharmacophore sur le noyau B (95 - 105)

Les 2'-hydroxychalcones (**95 - 105**) ont été obtenues par la condensation de Claisen-Schmidt, réalisée en milieu basique et dans l'éthanol à reflux, entre des 2'-hydroxyacétophénone (**94**) et des benzaldéhydes (**16**) substitués (Schéma 13).^{81,90}

La présence du pharmacophore sur la position 4 du noyau B des 2'-hydroxychalcones (**95 - 105**) implique l'utilisation de benzaldéhydes (**16**) substitués en *para* par un groupement méthylsulfone ou sulfonamide.

En plus de ces pharmacophores, et dans le but d'augmenter l'activité biologique, la substitution du noyau A a également été envisagée en mettant en œuvre des 2'-hydroxyacétophénone (**94**) diversement substituées par un atome de chlore, un atome de fluor ou un groupement méthyle.

Pour évaluer l'influence du pharmacophore ou du substituant sur l'activité biologique, le benzaldéhyde non substitué (**16** : $R^2 = H$) et la 2'-hydroxyacétophénone non substituée (**94** : $R^1 = H$) ont également été utilisés.

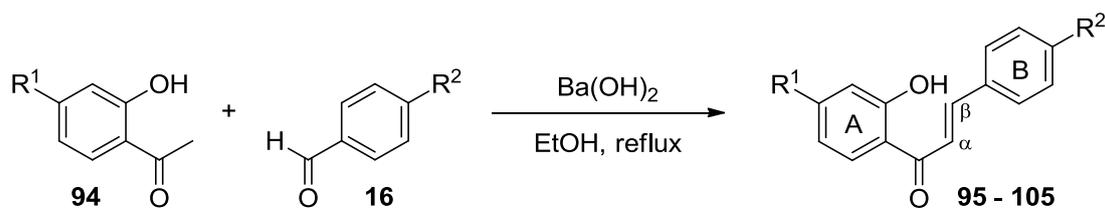


Schéma 13 : Synthèses des 2'-hydroxychalcones (**95 - 105**) portant le pharmacophore sur le noyau B

Les condensations ont été mises en œuvre en utilisant 1 à 1,2 équivalent molaire de benzaldéhyde (**16**). La quantité d'hydroxyde de baryum utilisée, le temps de réaction et le rendement des synthèses effectuées sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 7).

Composé	R ²	R ¹	Ba(OH) ₂	Temps de réaction	Rendement (%)
95	H	Cl	1,2 éq	20 min	82
96	H	Me	1,2 éq	15 min	73
97	H	F	1,2 éq	15 min	79
98	SO ₂ Me	H	1,2 éq	50 min	63
99	SO ₂ Me	Cl	1,2 éq	2 h	66
100	SO ₂ Me	Me	1,2 éq	3 h	37
101	SO ₂ Me	F	1,2 éq	1 h	75
102	SO ₂ NH ₂	H	12 éq	7 h	50
103	SO ₂ NH ₂	Cl	12 éq	4 h	42
104	SO ₂ NH ₂	Me	12 éq	4 h	35
105	SO ₂ NH ₂	F	6 éq	4 h	22

Tableau 7 : Synthèses des 2'-hydroxychalcones (**95 - 105**)

L'ensemble des 2'-hydroxyacétophénone (**94**) et benzaldéhydes (**16**) utilisés étaient commerciaux à l'exception du 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**). Ce composé a été synthétisé en effectuant la réduction de Stephen du 4-cyanobenzènesulfonamide (**106**) (Schéma 14).^{147,148}

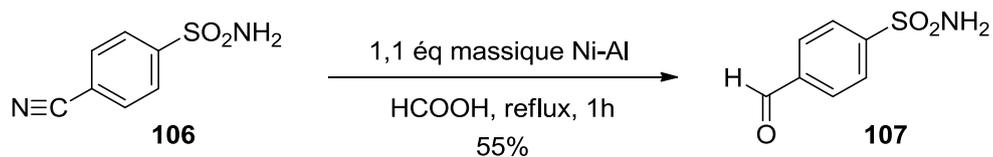


Schéma 14 : Synthèse du 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**)

Le nickel de Raney catalyse la décomposition de l'acide formique en dioxyde de carbone et dihydrogène. La réduction de la fonction nitrile en aldéhyde s'effectue ensuite en deux étapes : l'hydrogénation du groupement cyano conduit à la formation d'une aldimine qui est par la suite hydrolysée en milieu acide pour fournir l'aldéhyde **107** (Schéma 15).¹⁴⁹⁻¹⁵¹

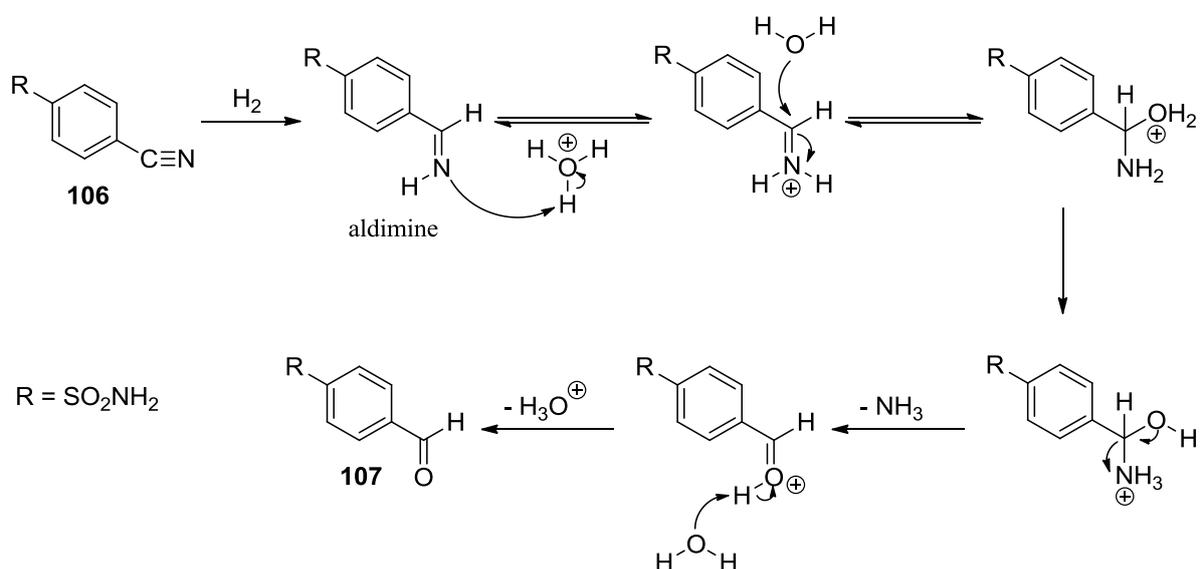


Schéma 15 : Mécanisme de formation du 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**)

Le mécanisme de la condensation de Claisen-Schmidt est détaillé ci-après (Schéma 16). La première étape consiste en la formation d'un anion énoate par une base. Cet énoate attaque ensuite l'aldéhyde pour former un aldol dont la déshydratation permet d'obtenir la 2'-hydroxychalcone.¹⁵²

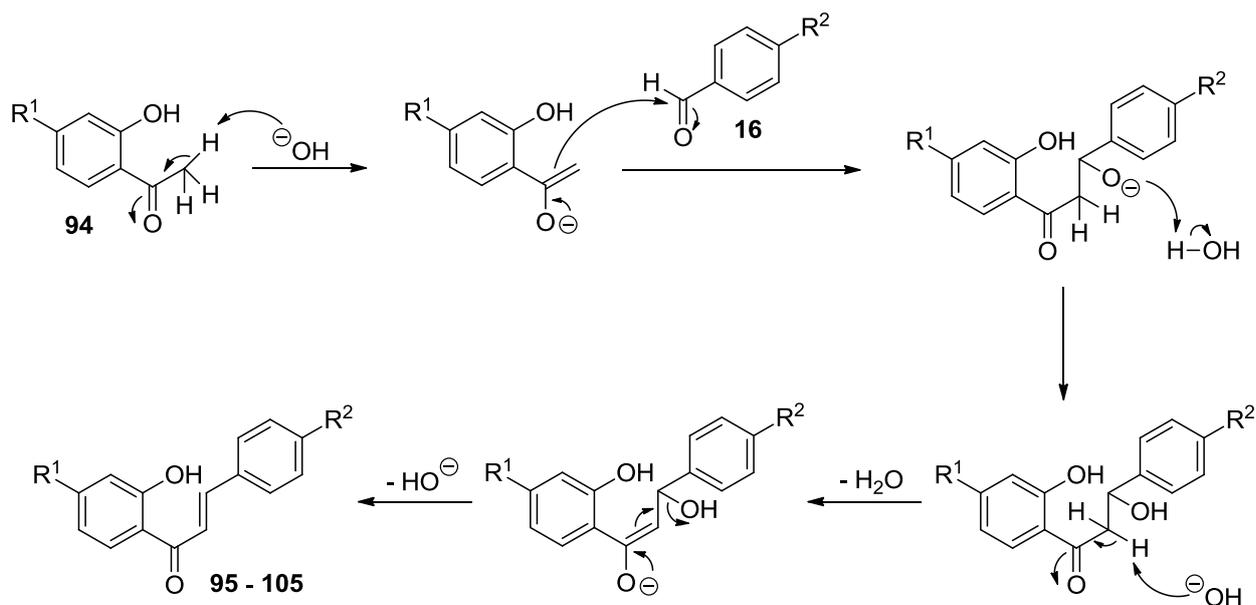


Schéma 16 : Mécanisme de formation des 2'-hydroxychalcones (**95 - 105**)

La principale réaction secondaire pouvant se produire lors de ces condensations de Claisen-Schmidt est la réaction de Cannizzaro. Cette dernière consiste en une dismutation du benzaldéhyde mis en réaction formant un alcool benzylique et un acide benzoïque.¹⁵³

Ainsi, lors de nos synthèses, les 2'-hydroxychalcones (**95 - 105**) sont certes les produits majoritairement formés mais le suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) indique la présence de produits secondaires.

Par ailleurs, les condensations effectuées avec le 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**), pour la synthèse des 2'-hydroxychalcones **102** à **105**, présentent une cinétique plus lente. De ce fait, l'hydroxyde de baryum a été utilisé en plus grande quantité afin d'accélérer les réactions. Toutefois, les rendements sont restés modérés, les 2'-hydroxyacétophénone (**94**) et le 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**) mis en réaction n'ayant pas été totalement consommés.

L'analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton des 2'-hydroxychalcones obtenues indique que ces composés sont de configuration *trans* au niveau de la double liaison C- α =C- β . Les deux protons éthyléniques, H- α et H- β , présentent une constante de couplage de l'ordre de 15-16 Hz, caractéristique d'une stéréochimie *trans*.¹⁵⁴

Certaines des 2'-hydroxychalcones synthétisées ont permis l'obtention d'autres dérivés flavonoïdiques : leurs flavanones isomères ainsi que les flavones et flavonols correspondants.

1.2 . Synthèses des autres dérivés flavonoïdiques

1.2.1 . Synthèses des flavanones (108 - 115)

Les flavanones (**108 - 115**) ont été synthétisées à partir des 2'-hydroxychalcones (**95 - 102**) obtenues précédemment, ces dernières étant cyclisées en présence d'une solution méthanolique d'acide sulfurique (Schéma 17).^{81,90}

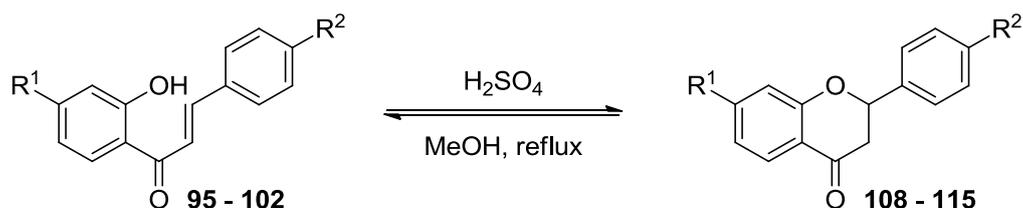


Schéma 17 : Synthèses des flavanones (**108 - 115**)

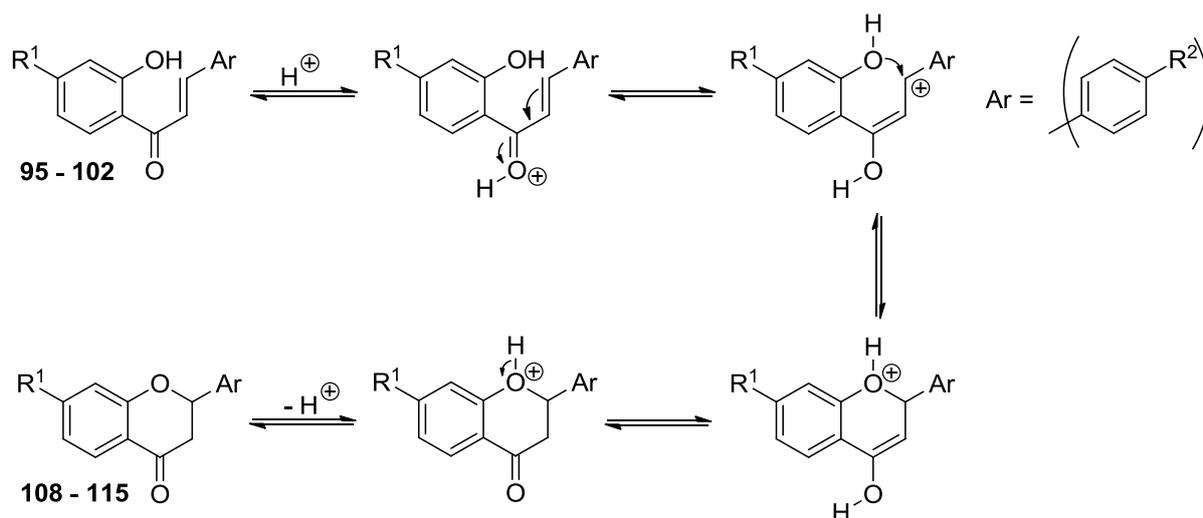
La mise en œuvre de cette synthèse a conduit à l'obtention d'une série de huit flavanones (Tableau 8).

Composé	R ²	R ¹	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
108	H	Cl	2	51
109	H	Me	5	89
110	H	F	5	70
111	SO ₂ Me	H	5	31
112	SO ₂ Me	Cl	4	55
113	SO ₂ Me	Me	6	43
114	SO ₂ Me	F	5	44
115	SO ₂ NH ₂	H	8	35

Tableau 8 : Synthèses des flavanones (**108 - 115**)

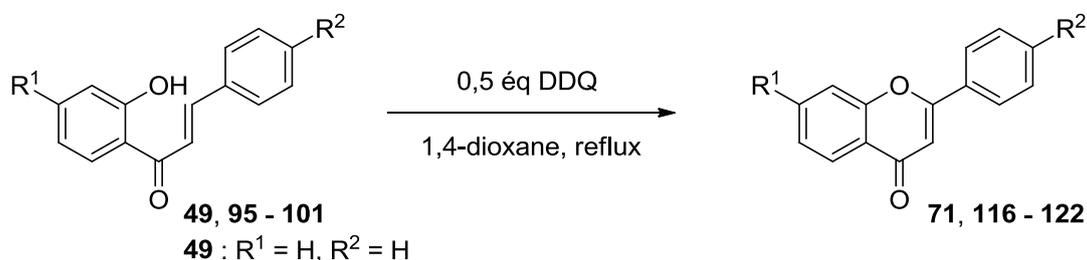
La cyclisation intramoléculaire des 2'-hydroxychalcones en flavanones résulte d'un équilibre entre ces deux types de composés qui sont isomères. Les réactions de cyclisation ont été arrêtées dès que la proportion entre la 2'-hydroxychalcone convertie et la flavanone formée ne semblait plus évoluer.

Un mécanisme de cette réaction de cyclisation est proposé sur le schéma 18.^{92,155}



1.2.2 . Synthèses des flavones (71, 116 - 122)

Le traitement, par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) dans le 1,4-dioxane, de la 2'-hydroxychalcone commerciale (49) et des 2'-hydroxychalcones (95 - 101) obtenues précédemment a conduit aux flavones correspondantes (71, 116 - 122) (Schéma 19).⁹⁹



Afin de définir les conditions opératoires de la cyclisation oxydative des 2'-hydroxychalcones en flavones, nous nous sommes basés sur les travaux de Hossain et Ismail. Ils décrivent la synthèse de la 3',4',5,6,7-pentaméthoxy-8-prénylflavone à partir de la 2'-hydroxychalcone correspondante en utilisant 0,17 équivalent de DDQ dans le dioxane.⁹⁹ En reproduisant ce protocole opératoire sur la 2'-hydroxychalcone non substituée (49), le rendement en flavone (116) n'excédait pas 14%. Aussi, la quantité optimale de DDQ a dû être déterminée. Les résultats de cette étude, effectuée sur la 2'-hydroxychalcone non substituée (49), sont présentés dans le Tableau 9.

Essai	DDQ	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	0,17 éq	8	14
2	0,5 éq	7	23
3	1 éq	6	7

Tableau 9 : Optimisation de la synthèse de la flavone (**116**)

Les réactions ont été suivies par CCM puis arrêtées dès que le milieu réactionnel ne semblait plus évoluer. La comparaison de ces rendements nous a conduits à mettre en œuvre la synthèse de la série de flavones en utilisant 0,5 équivalent de DDQ.

Une série de huit flavones a été synthétisée grâce à cette méthode (Tableau 10).

Composé	R ²	R ¹	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
116	H	H	7	23
117	H	Cl	6	43
118	H	Me	9	9
119	H	F	8	8
71	SO ₂ Me	H	6	17
120	SO ₂ Me	Cl	7	12
121	SO ₂ Me	Me	9	9
122	SO ₂ Me	F	8	13

Tableau 10 : Synthèses des flavones (**71, 116 - 122**)

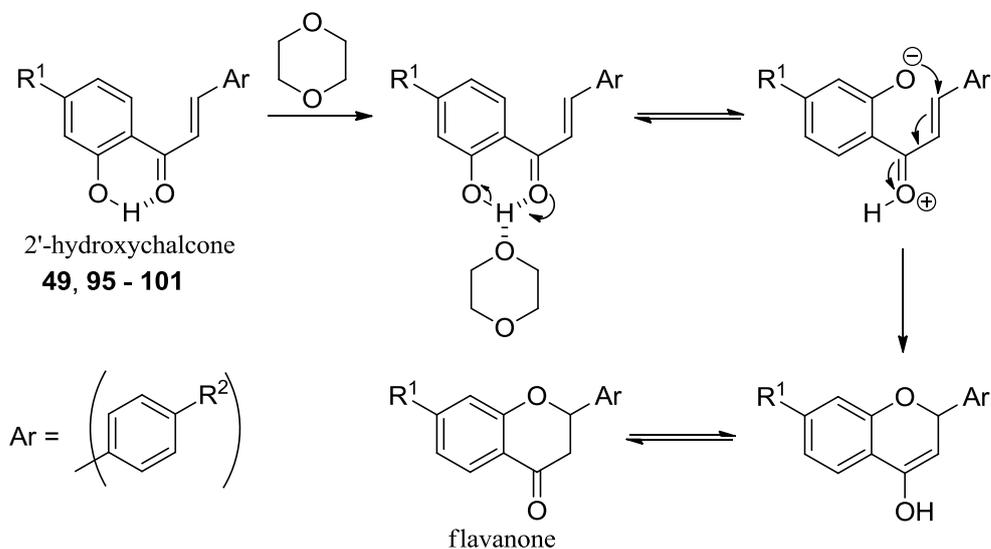
Ces réactions de cyclisation et oxydation des 2'-hydroxychalcones en flavones ne sont pas totales puisque, dans tous les cas, des quantités variables de 2'-hydroxychalcones de départ sont isolées et caractérisées dans les produits bruts de réaction. De plus, dans certains cas, les flavanones correspondantes ont également été identifiées.

Le mécanisme de formation des flavones à partir des 2'-hydroxychalcones *via* les flavanones est proposé sur le schéma 20.

Lors de cette réaction, la 2'-hydroxychalcone de départ semble se cycliser en flavanone. Cette cyclisation serait initiée par une interaction proton phénolique / solvant suivie d'un

déplacement de l'atome d'hydrogène vers l'oxygène du carbonyle.¹⁵⁵ La flavanone ainsi formée serait ensuite oxydée en réagissant avec la DDQ pour produire la flavone.

Formation de la flavanone à partir de la 2'-hydroxychalcone en présence de 1,4-dioxane



Déshydrogénation de la flavanone

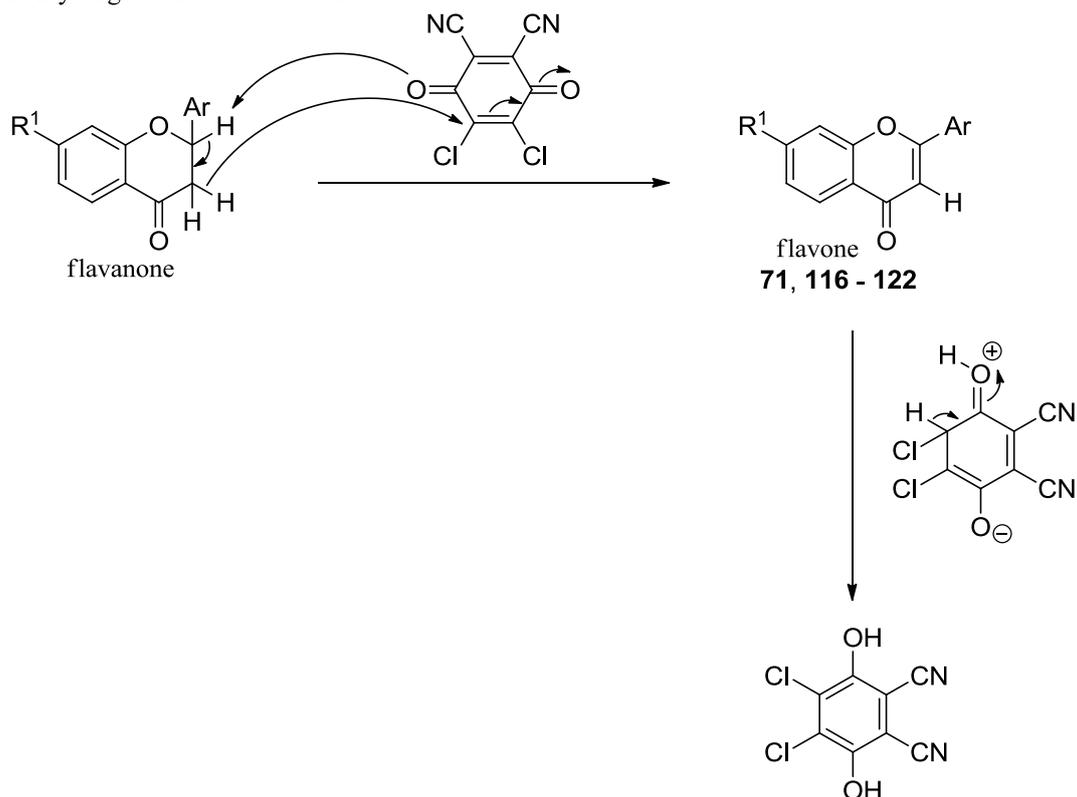


Schéma 20 : Mécanisme proposé pour la formation des flavones (**71, 116 - 122**)

La synthèse de flavones par oxydation des flavanones correspondantes, avec la DDQ dans le dioxane, est d'ailleurs décrite.^{156,157}

De plus, dans les conditions opératoires que nous avons utilisées pour les synthèses des flavones,⁹⁹ un essai d'oxydation sur la flavanone non substituée nous a permis d'obtenir la flavone fondamentale (**116**).

1.2.3 . Synthèses des flavonols (**123 - 130**)

Les 2'-hydroxychalcones (**49** et **95 - 101**) ont été converties en flavonols (**123 - 130**) par la réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (AFO) (Schéma 21).¹⁵⁸

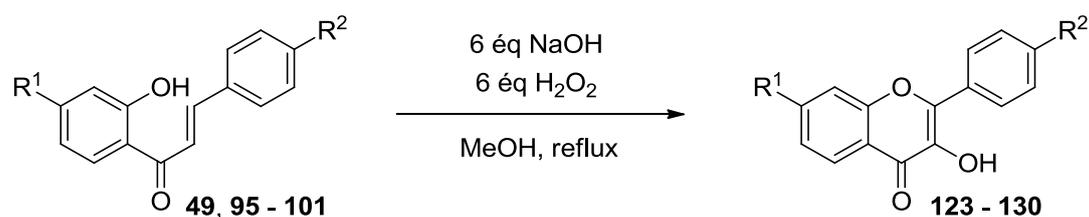


Schéma 21 : Synthèses des flavonols (**123 - 130**)

La mise en œuvre de cette méthode de synthèse a conduit à l'obtention d'une série de huit flavonols avec des rendements variables (Tableau 11).

Composé	R ²	R ¹	Temps de réaction	Rendement (%)
123	H	H	2 h	40
124	H	Cl	40 min	23
125	H	Me	1 h	32
126	H	F	1 h	20
127	SO ₂ Me	H	3 h	22
128	SO ₂ Me	Cl	1 h	17
129	SO ₂ Me	Me	1 h	17
130	SO ₂ Me	F	2 h	22

Tableau 11 : Synthèses des flavonols (**123 - 130**)

Deux mécanismes ont été décrits pour la réaction d'AFO.

- Certains auteurs présument qu'un époxyde constitue un intermédiaire de cette réaction d'oxydation. L'attaque intramoléculaire de l'anion phénoxyde formé sur ce dernier peut ensuite fournir soit un dihydroflavonol (attaque en β) qui s'oxyde par la suite en flavonol, soit une aurone (attaque en α) (Schéma 22).^{102,103,159}

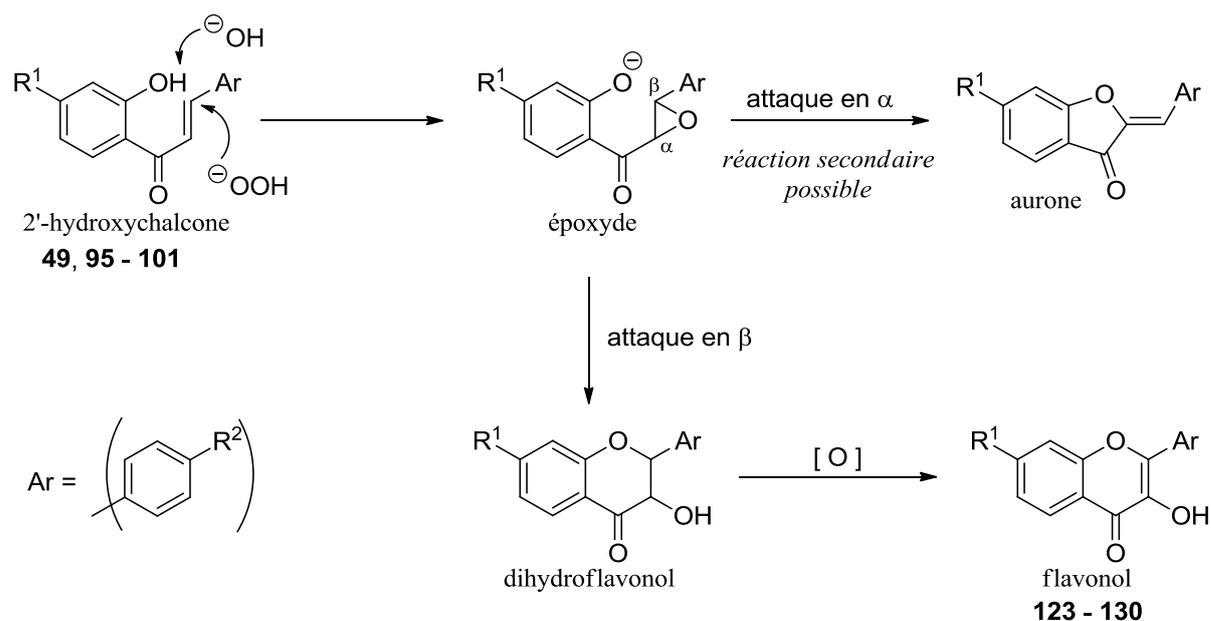


Schéma 22 : Mécanisme possible pour la formation des flavonols (**123 - 130**)

- D'autres auteurs affirment que l'obtention du dihydroflavonol puis du flavonol ne passe pas par la formation d'un époxyde. Seul un anion phénoxyde se forme à partir de la 2'-hydroxychalcone, le dihydroflavonol pouvant être ensuite obtenu selon la voie A ou la voie B (Schéma 23).^{102,103,159}

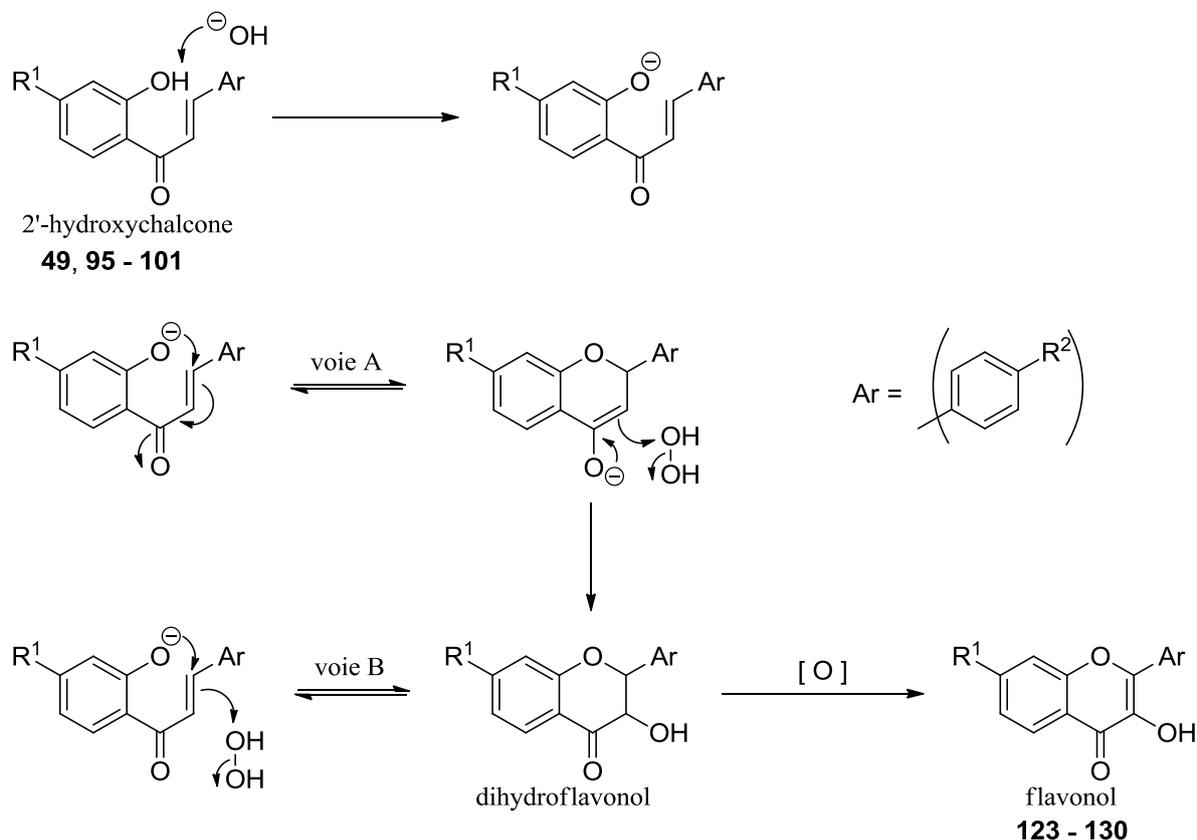


Schéma 23 : Mécanisme possible pour la formation des flavonols (123 - 130)

Malgré l'aspect majoritaire des flavonols (123 - 130) en suivi CCM, les rendements des réactions d'AFO sont modérés en raison de la formation de produits de dégradation.

A côté de ces synthèses de dérivés flavonoïdiques portant les groupements méthylsulfone et sulfonamide sur le noyau B, d'autres travaux ont été orientés vers l'introduction de ces deux pharmacophores sur le noyau A du squelette flavonoïdique et sont présentés dans la partie suivante.

2 . Introduction des pharmacophores sur le noyau A du squelette flavonoïdique

2.1 . Préparation des synthons de type 2'-hydroxyacétophénones

2.1.1 . Stratégies de synthèse de 2'-hydroxyacétophénones sulfonées sur la position 4'

Afin d'introduire les groupements méthylsulfone et sulfonamide en position *para* du groupement carbonyle, les synthèses de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) et de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**), qui sont nécessaires à la préparation des dérivés flavonoïdiques recherchés et ne sont pas commerciales, ont été envisagées (Figure 13).

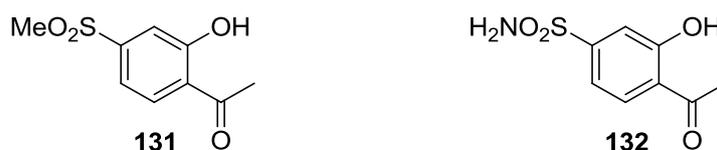


Figure 13 : Synthons pour l'introduction des pharmacophores sur le noyau A du squelette flavonoïdique, en position *para* du carbonyle

Une rétrosynthèse a été établie afin d'accéder aux 2'-hydroxyacétophénones **131** et **132** (Schéma 24).

- Trois voies de synthèse ont été envisagées afin de préparer la 3'-chlorosulfonylacétophénone (**137**) et la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**), composés « clés » dans la préparation des 2'-hydroxyacétophénones **131** et **132**.
 - (a) La chlorosulfonation de l'acétophénone (**139**) pour obtenir la 3'-chlorosulfonylacétophénone (**137**).¹⁶⁰
 - (b) L'acétylation en position *mé*ta du sulfonylbenzène correspondant (**141** ou **142**).¹⁶¹
L'acétylation de l'acide benzènesulfonique (**140**) a également été envisagée afin d'obtenir l'acide 3-acétylbenzènesulfonique dont la fonction acide peut être convertie en groupement chlorosulfonyl.¹⁶²
 - (c) La méthylation des acides 3-chlorosulfonylbenzoïque (**143**) et 3-méthylsulfonylbenzoïque (**144**).¹⁶³

- Après l'obtention des acétophénone **137** et **138**, une oxydation de Baeyer-Villiger sur ces composés suivie d'un réarrangement de Fries doit fournir respectivement la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (**134**) et la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**).^{164,165}
- La transformation de la fonction chlorosulfonyle de la 2'-hydroxyacétophénone **134** peut ensuite produire la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**). Ce composé **134** peut également, le cas échéant, permettre la préparation de la 2'-hydroxyacétophénone **131**.¹⁶⁶

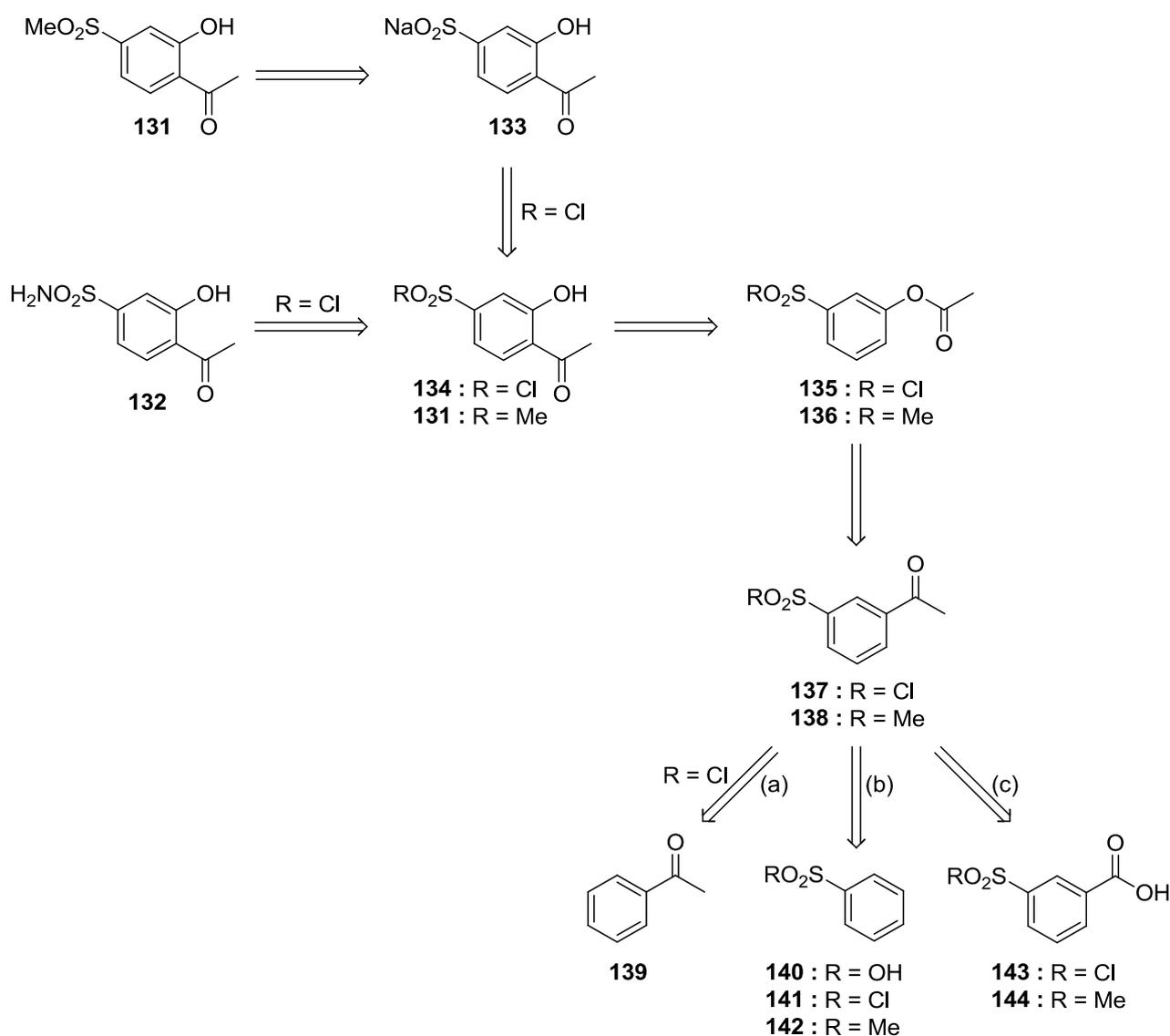


Schéma 24 : Rétrosynthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) et de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**)

2.1.1.1. Synthèse de la 3'-chlorosulfonylacétophénone (137) et de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138)

a) Chlorosulfonation de l'acétophénone (139)

Nous avons réalisé cette réaction en utilisant l'acide chlorosulfonique. Ce réactif est très couramment utilisé pour l'introduction du groupement chlorosulfonyle sur des composés aromatiques.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

Cependant, différents travaux portant sur la chlorosulfonation de l'acétophénone (139) ont abouti à des résultats contradictoires, malgré la mise en œuvre de conditions opératoires similaires (Schéma 25). En effet, seuls Shingare et Ingle ont décrit l'obtention de la 3'-chlorosulfonylacétophénone (137) recherchée.¹⁶⁰ Par ailleurs, Riesz et Frankfurter ont mentionné que la chlorosulfonation de l'acétophénone (139) produit la 3',5'-dichlorosulfonylacétophénone (145) même si, peu après, Weston et Suter ont montré que cette réaction n'aboutissait pas au composé 145 mais à la 2,2'-dichlorosulfonylacétophénone (146).^{170,171} Woodruff a également décrit l'obtention du composé 146 même si, en fonction des conditions opératoires, la chlorosulfonation de l'acétophénone peut aussi bien fournir le composé 147.^{172,173} Finalement, Chapman a affirmé la formation d'un nouveau produit, le chlorure de 3-chlorobenzothiophèn-1,1-dioxyde-2-sulfonyle (148).¹⁷⁴

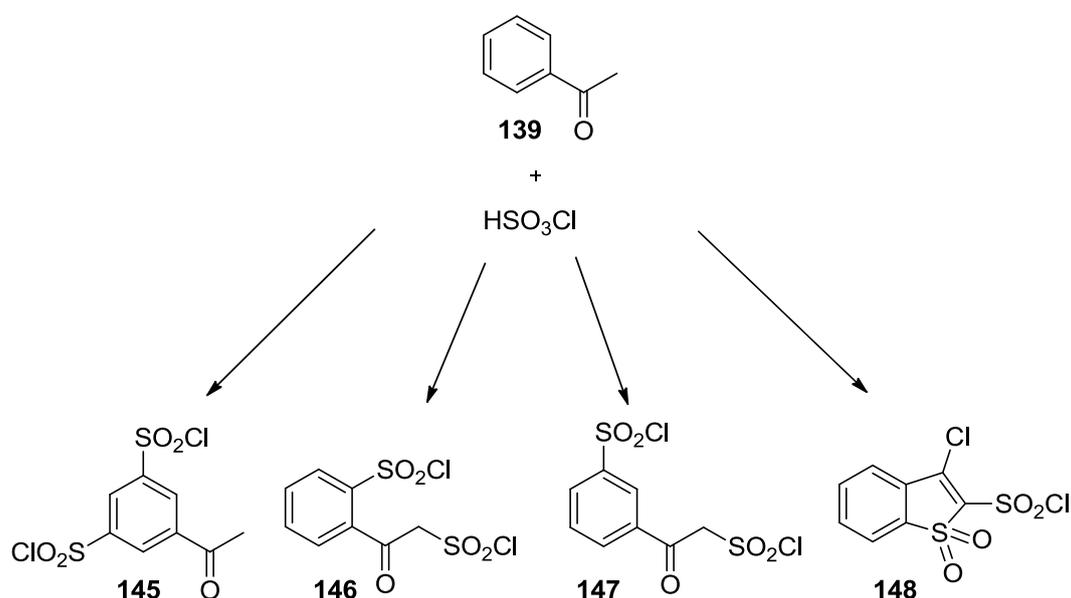


Schéma 25 : Réaction de l'acétophénone (139) avec l'acide chlorosulfonique

Nos travaux sur la chlorosulfonation de l'acétophénone (139) ont été réalisés en faisant varier les conditions opératoires mais le composé 137 souhaité n'a pu être obtenu.

Le plus souvent, aucune évolution du milieu réactionnel n'a été décelée. Dans quelques cas, l'acétophénone de départ (**139**) a été partiellement convertie en benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (**149**) y compris quand la procédure décrite par Shingare et Ingle a été reproduite (Schéma 26).

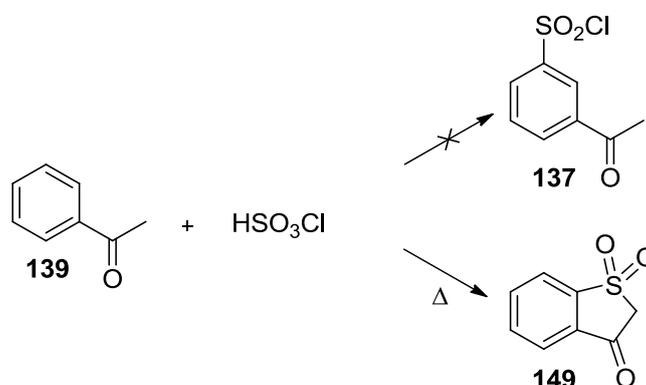


Schéma 26 : Formation du benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (**149**) par la chlorosulfonation de l'acétophénone (**139**)

Les essais de chlorosulfonation réalisés sont présentés dans le tableau 12.

Essai	HSO ₃ Cl	Solvant	Température	Temps de réaction	Résultat
1	2 éq	-	60°C	2 h	pas de réaction
2	10 éq	-	0°C à t.a.	24 h	pas de réaction
3	10 éq	-	0 à 60°C	15 h	pas de réaction
4	10 éq	-	0 à 100°C	14 h	dégradation
5	10 éq	CHCl ₃	0°C à reflux	3 h	dégradation
6	10 éq	CHCl ₃	reflux	2 h	dégradation
7	10 éq	CHCl ₃	reflux	4 h	composé 149 (rdt = 14%)
8 ¹⁶⁰	10,9 éq	CHCl ₃	60 puis 70°C	15 h	composé 149 (rdt = 7%)

Tableau 12 : Essais de chlorosulfonation de l'acétophénone (**139**)

Par analogie avec l'action de l'acide chlorosulfonique sur la propiophénone, nous proposons le mécanisme de formation du benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (**149**).¹⁷⁰ Une chlorosulfonation de la forme énolique de l'acétophénone (**139**) suivie d'un réarrangement

produit la 2-chlorosulfonylacétophénone. Une substitution électrophile aromatique intramoléculaire sur cet intermédiaire conduit au composé **149** (Schéma 27).

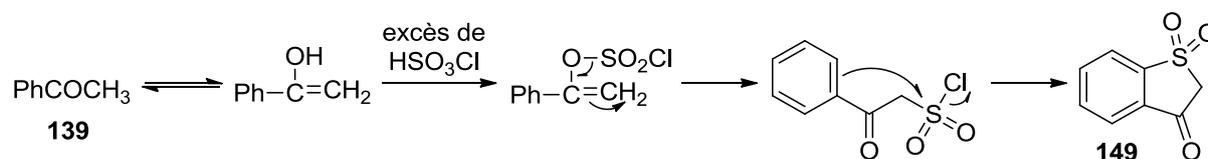


Schéma 27 : Mécanisme proposé pour la formation du benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (**149**)

Weston et Suter ainsi que Chapman ont décrit l'obtention du benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (**149**) à partir respectivement des composés **146** et **148** qui ont été formés par la réaction de chlorosulfonation de l'acétophénone (**139**) (Schéma 28).^{171,174}

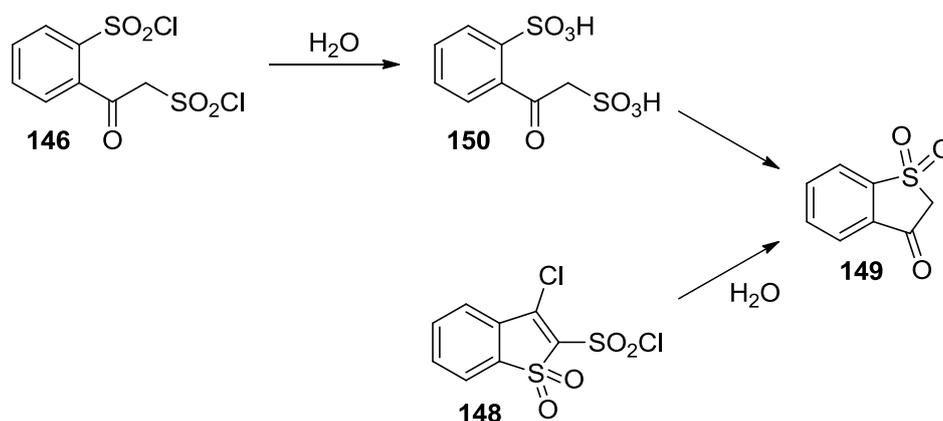


Schéma 28 : Formation du benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (**149**) à partir de composés obtenus par la chlorosulfonation de l'acétophénone (**139**)

Par ailleurs, une synthèse en cinq étapes du 3-hydroxy-1-benzothiophèn-1,1-dioxyde (**149'**), le tautomère du benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (**149**), a également été décrite à partir du méthylthiobenzène (**151**) (Schéma 29) par Cabiddu et coll.. Ces auteurs affirment que les 1-benzothiophènes présentent une activité pesticide ainsi que des propriétés pharmacologiques telles que des effets antibiotiques, analgésiques ou anti-inflammatoires.¹⁷⁵

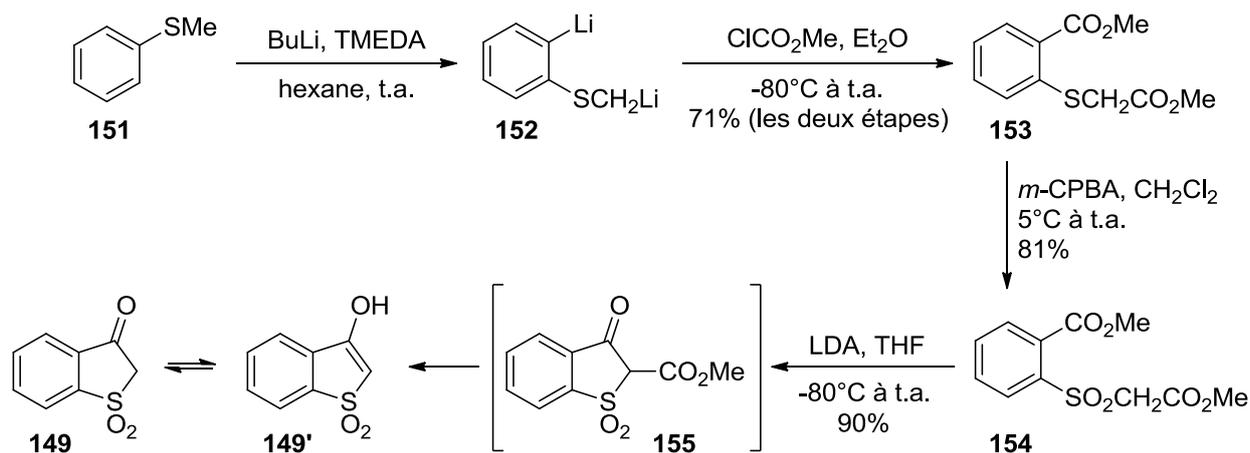


Schéma 29 : Synthèse en cinq étapes du 3-hydroxy-1-benzothiophèn-1,1-dioxyde (**149'**)¹⁷⁵

En comparaison avec ces travaux, nous rappelons que nous avons obtenu le composé **149** en une seule étape, par la chlorosulfonation de l'acétophénone (**139**) (Schéma 26).

Les difficultés rencontrées pour obtenir la 3'-chlorosulfonylacétophénone (**137**) à partir de l'acétophénone (**139**) nous ont conduits à envisager l'introduction d'un groupement acétyle en position *mé*ta d'un noyau benzénique déjà monosubstitué par une fonction sulfone.

b) Acétylation de Friedel-Crafts d'un sulfonylbenzène (**140** - **142**)

L'introduction du groupement acétyle a été entreprise sur trois composés : l'acide benzènesulfonique (**140**), le chlorure de benzènesulfonyle (**141**) et le méthylsulfonylbenzène (**142**). Les réactions d'acétylation ont été mises en œuvre, sans succès, en utilisant le chlorure d'acétyle et le trichlorure d'aluminium à reflux dans le dichlorométhane (Schéma 30).^{176,177}

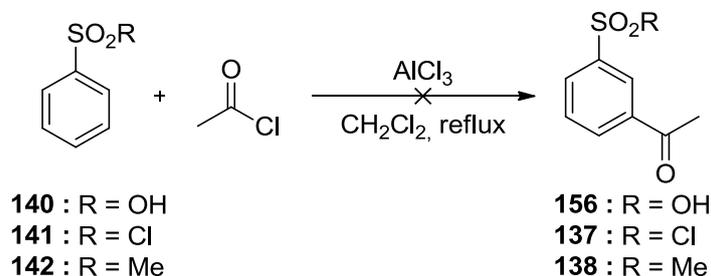


Schéma 30 : Essais d'acétylation de Friedel-Crafts d'un sulfonylbenzène (**140** - **142**)

Plusieurs essais infructueux ont été effectués et sont présentés dans le tableau 13.

Essai	R	AcCl	AlCl ₃	Temps de réaction	Résultat
1	Me	1,3 éq	2,3 éq	14 h	pas de réaction
2	Me	2,2 éq	4 éq	14 h	pas de réaction
3	OH	2,2 éq	4 éq	14 h	pas de réaction
4	Cl	2,2 éq	4 éq	14 h	dégradation

Tableau 13 : Essais d'acétylation de Friedel-Crafts d'un sulfonylbenzène (**140** - **142**)

Au vu de la difficulté éprouvée pour effectuer ces substitutions électrophiles en position *mé*ta, nous avons opté pour une autre voie de synthèse qui implique l'utilisation d'un sulfonylbenzène judicieusement substitué au préalable.

Le choix s'est porté sur la méthylation d'acides benzoïques sulfonés en position *mé*ta pour obtenir les acétophénones correspondantes.

c) Méthylation des acides 3-sulfonylbenzoïques **143** et **144**

Les acides 3-chlorosulfonylbenzoïque (**143**) et 3-méthylsulfonylbenzoïque (**144**) ont été sélectionnés afin de les convertir en acétophénones (**137** et **138**) (Schéma 31).

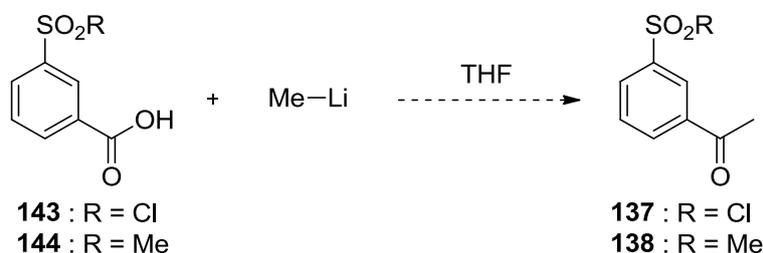


Schéma 31 : Essais de synthèse de la 3'-chlorosulfonylacétophénone (**137**) et de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**)

Deux essais de méthylation ont été réalisés, sans succès, à partir de l'acide 3-chlorosulfonylbenzoïque (**143**).¹⁷⁸ En revanche, la 3-méthylsulfonylacétophénone (**138**) a pu être synthétisée, à partir de l'acide benzoïque correspondant (**144**) et en opérant dans des conditions similaires (2 ou 3 équivalents de MeLi mis en réaction de 0°C à t.a.). D'autres essais ont été effectués, en modifiant la quantité de méthyllithium ou la température, afin d'optimiser le rendement de la réaction (Tableau 14).^{163,178-180}

Essai	MeLi	Température	Temps de réaction	Rendement
1	2,2 éq	0°C à t.a.	8 h	6%
2	3 éq	0°C à t.a.	25 h	8%
3	3 éq	0°C à reflux	9 h	13%
4	4 éq	0°C à reflux	5 h	20%
5	5 éq	0°C à reflux	6 h	12%
6	4 éq	0°C à t.a.	2 h	35%
7	4 éq	-78°C à t.a.	2 h	22%
8	2,2 éq	-78°C à t.a.	6 h	-

Tableau 14 : Synthèses de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**)

D'un point de vue mécanistique, deux équivalents de méthyllithium sont nécessaires pour la synthèse de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) à partir de l'acide benzoïque correspondant (**144**) : un équivalent pour déprotoner la fonction acide du composé de départ et un second pour réagir avec le carboxylate de lithium formé *in situ* (Schéma 32).¹⁸¹

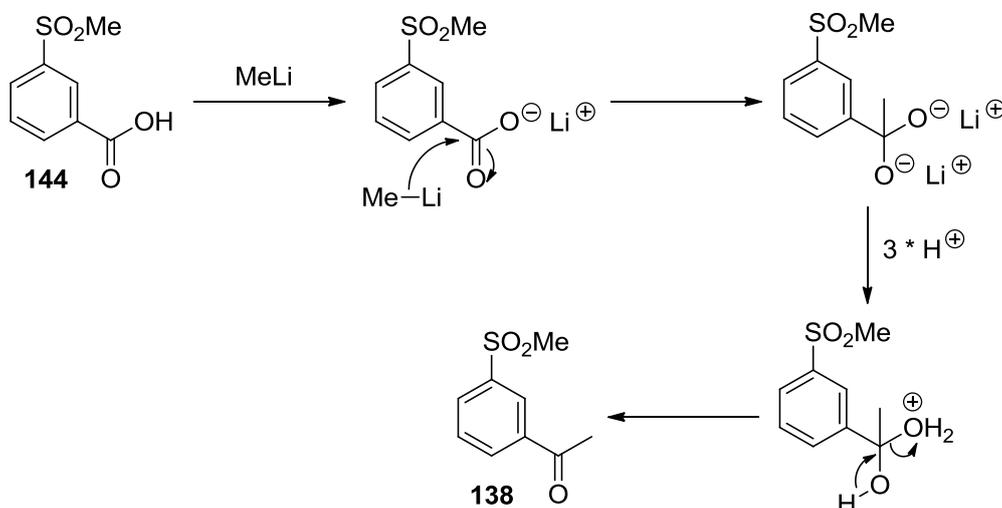


Schéma 32 : Mécanisme de formation de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) à partir de l'acide 3-méthylsulfonylbenzoïque (**144**)

Ces deux équivalents ne permettant pas d'obtenir, en pratique, un rendement optimal, nous avons été amenés à utiliser quatre équivalents. Mis en œuvre à 0°C, ils ont permis d'améliorer le rendement (35%) alors que, introduits à -78°C, une diminution du rendement de la synthèse et la formation d'un produit secondaire, le composé **157**, ont été observées (Schéma 33).

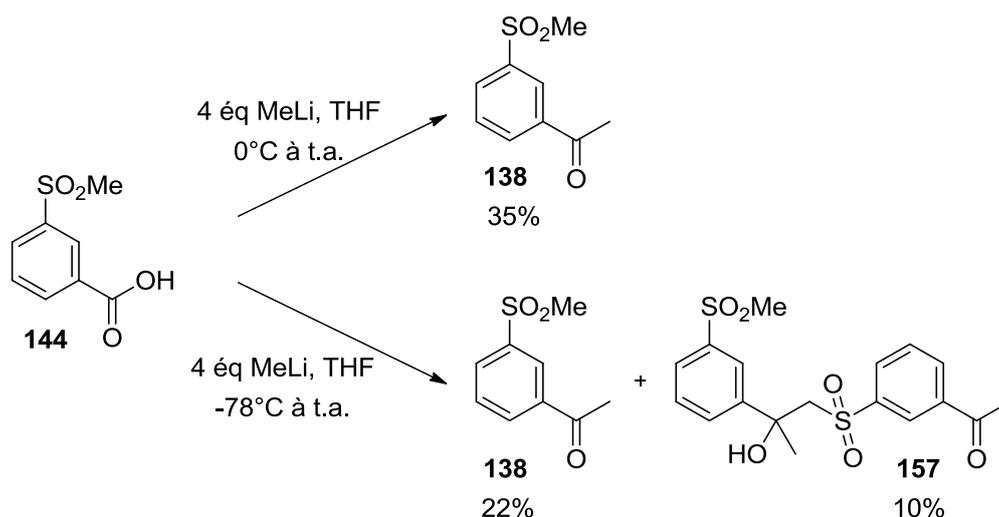


Schéma 33 : Réactions de l'acide 3-méthylsulfonylbenzoïque (**144**) avec le méthyllithium

En utilisant quatre équivalents de méthyllithium à -78°C , l'excès de ce réactif a dû déprotoner le groupement méthylsulfone du composé **138**. Puis, l'attaque du carbanion formé sur la fonction carbonyle d'une molécule de 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) non déprotonée a produit le composé **157** (Schéma 34).

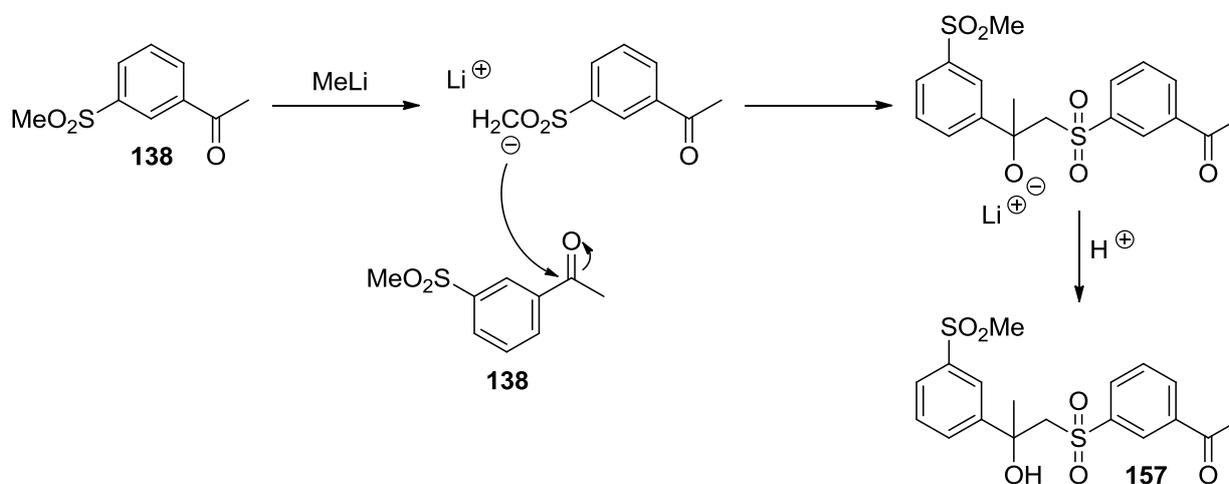


Schéma 34 : Mécanisme de formation de la 1-(3'-(2''-hydroxy-2''-(3'''-méthylsulfonyl)phényl)propylsulfonyl)phényl)éthanone (**157**) à partir de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**)

Malgré le rendement modéré de la synthèse de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**), nous avons envisagé une oxydation de Baeyer-Villiger suivie d'un réarrangement de Fries sur ce composé afin d'obtenir la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**).

2.1.1.2 . Oxydation de Baeyer-Villiger de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138)

L'oxydation de Baeyer-Villiger est un réarrangement dans laquelle une fonction cétone est transformée en ester par la réaction avec un peracide tel que l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) ou avec le peroxyde d'hydrogène. Cette réaction est régiosélective, l'atome d'oxygène est inséré entre le carbonyle et le groupement le plus substitué.^{164,182}

La synthèse de l'acétate de 3-(méthylsulfonyl)phényle (**136**), par oxydation de Baeyer-Villiger de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**), s'est avérée complexe. De ce fait, nous avons étudié simultanément la conversion de l'acétophénone (**139**) en acétate de phényle (**158**), afin d'évaluer la reproductibilité de certaines synthèses décrites dans la littérature (Schéma 35).

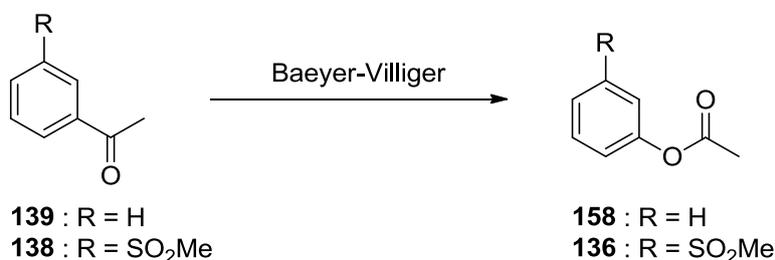


Schéma 35 : Oxydation de Baeyer-Villiger sur l'acétophénone (**139**) et sur la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**)

Plusieurs essais ont été mis en œuvre en faisant varier les conditions opératoires et en présence ou non d'un catalyseur. Les catalyseurs utilisés sont des acides de Brønsted ou de Lewis (les acides *para*-toluènesulfonique ou APTS, trifluorométhanesulfonique et trifluoroacétique, le trifluorométhanesulfonate de scandium, le nitrate de cérium et d'ammonium ou CAN et le diiode).

Les essais réalisés sont présentés dans le tableau 15.

Essai	R	Conditions opératoires	Résultat
1 ¹⁸³	H	2,5 éq <i>m</i> -CPBA CH ₂ Cl ₂ , reflux, 22 h	dégradation
2 ¹⁸⁴	H	2,5 éq <i>m</i> -CPBA 0,2 éq. APTS CH ₃ CN, reflux, 23 h	pas de réaction
3 ¹⁸⁵	H	2,5 éq <i>m</i> -CPBA 1,1 éq CF ₃ SO ₃ H CH ₂ Cl ₂ , t.a., 8 jours	pas de réaction
4 ¹⁸⁵	H	2,5 éq <i>m</i> -CPBA 0,05 éq Sc ³⁺ (F ₃ CSO ₃ ⁻) ₃ CH ₂ Cl ₂ , t.a., 27 jours	pas de réaction
5 ¹⁸⁶	H	2,5 éq <i>m</i> -CPBA 0,1 éq CAN CH ₂ Cl ₂ , t.a., 22 jours	composé 158 (rdt = 56%)
6 ¹⁸⁷	H	2,6 éq <i>m</i> -CPBA 1 éq CF ₃ CO ₂ H CH ₂ Cl ₂ , 0°C à t.a., 60 jours	pas de réaction
7 ¹⁸⁸	H	6,2 éq H ₂ O ₂ 0,02 éq I ₂ CH ₃ COOH, t.a., 25 jours	pas de réaction
8 ¹⁸⁹	SO ₂ Me	2,5 éq <i>m</i> -CPBA CH ₂ Cl ₂ , 0°C à t.a., 6 jours	pas de réaction
9 ¹⁸³	SO ₂ Me	2,5 éq <i>m</i> -CPBA CH ₂ Cl ₂ , reflux, 13 h	conversion partielle de l'acétophénone de départ et formation de produits de dégradation
10 ¹⁸⁶	SO ₂ Me	2,5 éq <i>m</i> -CPBA 0,1 éq CAN CH ₂ Cl ₂ , t.a., 45 jours	composé 136 (rdt = 8%)

Tableau 15 : Essais de synthèse de l'acétate de phényle (**158**) et de l'acétate de 3-(méthylsulfonyl)phényle (**136**)

Dans la littérature, les synthèses de l'acétate de phényle (**158**) *via* l'oxydation de l'acétophénone (**139**) catalysée par les acides trifluorométhanesulfonique et trifluoroacétique, le trifluorométhanesulfonate de scandium ou le diiode (essais 3, 4, 6 et 7) sont décrites avec des rendements compris entre 66 et 85% et des temps de réaction inférieurs à 48 heures. Malheureusement, ces conditions opératoires ne nous ont pas permis d'obtenir le composé **158**.

Par conséquent, d'autres essais d'oxydation ont été réalisés en utilisant le CAN. Goswami et coll. ont décrit l'obtention de l'acétate de phényle (**158**), par oxydation de Baeyer-Villiger de l'acétophénone (**139**) catalysée par le CAN, avec un rendement de 66% pour un temps de réaction compris entre 4 et 6 heures.¹⁸⁶ En reproduisant leur mode opératoire, nous avons certes obtenu le composé attendu (**158**) avec un rendement de 56% mais le temps de réaction (22 jours) est très supérieur à celui qui a été décrit. La CCM du mélange obtenu après le traitement du milieu réactionnel nous indiquait la présence d'acétophénone (**139**) et de *m*-CPBA non transformés ainsi que la formation de produits de dégradation (essai 5).

Concernant l'oxydation de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**), la réaction a permis d'obtenir l'acétate de phényle correspondant (**136**) avec un faible rendement de 8% et un temps de réaction très long (essai 10). La 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) a été partiellement convertie et deux produits secondaires (**159** et **160**) ont été isolés et caractérisés lors de la synthèse : la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) a été mono- et dichlorée en α de sa fonction cétone (Schéma 36).

Une méthode de monochloration en α d'une fonction cétone en présence d'une quantité catalytique de CAN a déjà été publiée par Roy et coll., cette réaction mettant en jeu le chlorure d'acétyle comme agent de chloration.¹⁹⁰ L'halogénéation en α d'une fonction cétone semble se produire selon un mécanisme radicalaire, ce qui peut expliquer dans notre cas la formation des produits secondaires chlorés **159** et **160**.^{191,192}

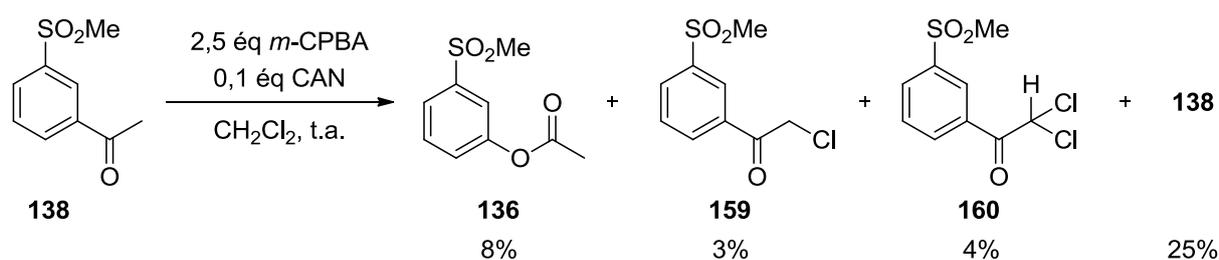


Schéma 36 : Oxydation de Baeyer-Villiger de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) catalysée par le nitrate de cérium et d'ammonium

Le mécanisme de l'oxydation de Baeyer-Villiger de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**), catalysée par le CAN, est présenté sur le schéma 37.^{153,186,191,193} Les acides de Brønsted ou de Lewis sont capables de protoner ou de se coordonner avec l'oxygène de la fonction cétone afin de faciliter l'attaque nucléophile par le *m*-CPBA ou le peroxyde d'hydrogène pour la formation de l'ester.

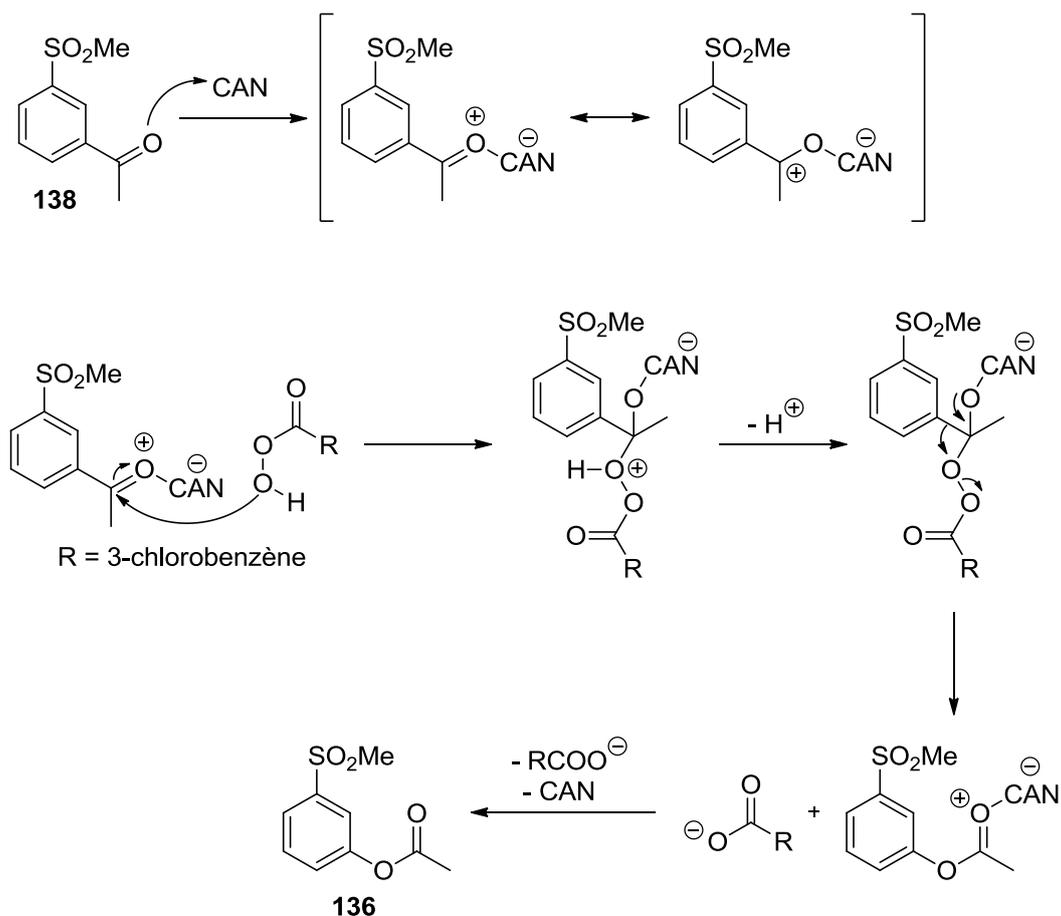


Schéma 37 : Mécanisme de formation de l'acétate de 3-(méthylsulfonyl)phényle (**136**)

Au final, les nombreux essais d'oxydation de Baeyer-Villiger ont abouti à des résultats non satisfaisants et, par conséquent, le réarrangement de Fries n'a pu être mis en œuvre.

Les travaux concernant la stratégie **commune** de préparation des 2'-hydroxyacétophénones **131** et **132** substituées en position 4', par les pharmacophores méthylsulfone et sulfonamide (Schéma 24, page 63), n'ont pas permis d'obtenir les composés attendus.

Aussi, nous avons été amenés à distinguer la synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) de celle de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**).

2.1.2 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**)

2.1.2.1 . Analyse rétrosynthétique

La voie de synthèse envisagée pour obtenir la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) est présentée sur le schéma suivant (Schéma 38).

La méthylation de la fonction thiol du composé **163** doit fournir le thioéther correspondant (**162**).¹⁹⁴ L'acétylation en *ortho* du groupement hydroxyle de cet intermédiaire (**162**) doit permettre l'obtention de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**).^{195,196} La fonction sulfure de ce dernier composé est susceptible, par la suite, d'être oxydée afin de produire la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**).¹⁹⁷

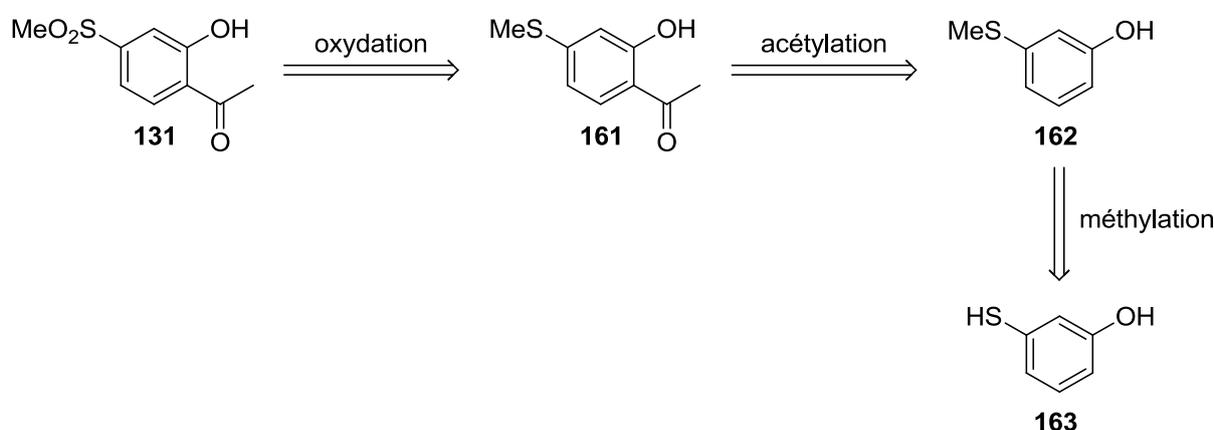


Schéma 38 : Rétrosynthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**)

Une autre voie de préparation de la 2'-hydroxyacétophénone **131**, similaire à celle qui est présentée sur le schéma 38, a également été envisagée à partir du 3-méthoxythiophénol (**164**).¹⁹⁸

La première étape de ces voies de synthèse consiste en la formation des thioéthers correspondant aux composés **163** et **164**.

2.1.2.2 . Méthylation du 3-mercaptophénol (**163**) et du 3-méthoxythiophénol (**164**)

La méthylation de la fonction thiol de ces deux composés a été réalisée avec une quantité équimolaire d'iodométhane dans l'eau (Schéma 39).¹⁹⁴

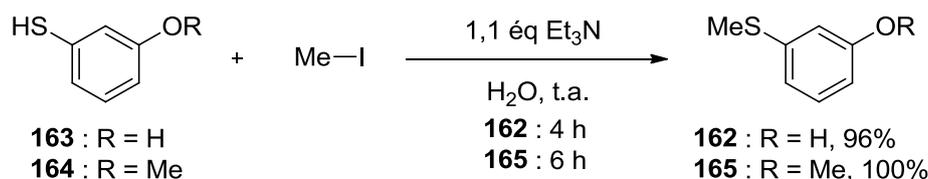


Schéma 39 : Synthèse du 3-(méthylthio)phénol (**162**) et du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**)

Les thiols sont généralement plus acides que les alcools.¹⁹⁹ De ce fait, pour le 3-mercaptophénol (**163**), la fonction thiol a été sélectivement méthylée.

Nous avons systématiquement observé la formation du 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (**166**) lors de l'utilisation du 3-mercaptophénol (**163**) qui pourrait provenir de l'oxydation du composé **163** sous l'effet de l'oxygène de l'atmosphère (Schéma 40). En effet, les thiols sont des composés qui peuvent s'oxyder assez facilement en présence d'un oxydant doux.²⁰⁰

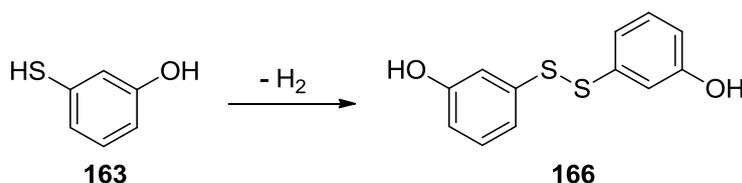


Schéma 40 : Oxydation du 3-mercaptophénol (**163**) en 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (**166**)

Les deux thioéthers synthétisés (**162** et **165**) ont été, par la suite, acétylés majoritairement sur le sommet le moins encombré situé en position *ortho* de leur fonction OR afin d'obtenir la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**).

2.1.2.3 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**)

a) Acétylation du 3-(méthylthio)phénol (**162**)

La réaction a été effectuée avec le chlorure d'acétyle et le tétrachlorure de titane comme acide de Lewis (Schéma 41).^{195,196}

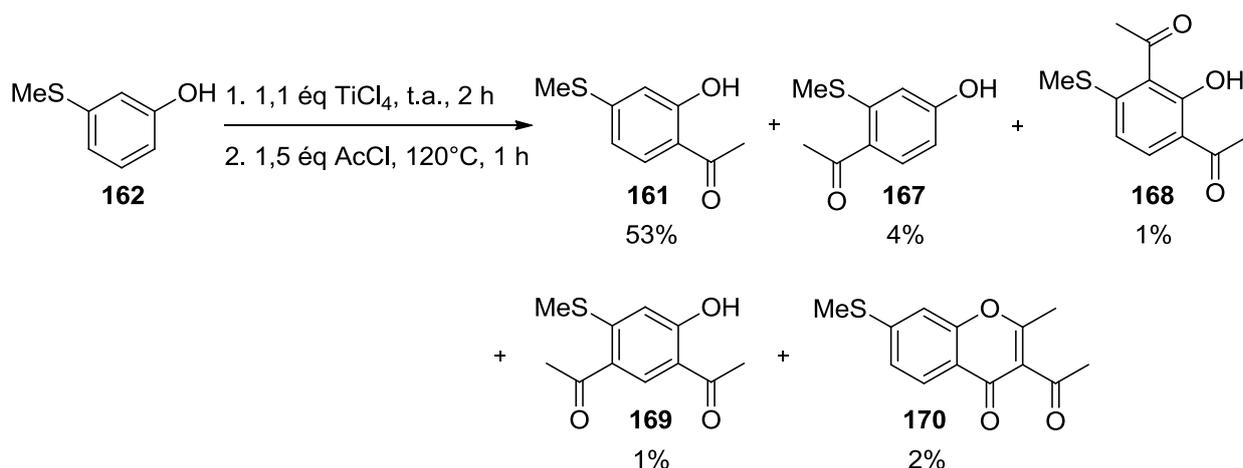


Schéma 41 : Acétylation du 3-(méthylthio)phénol (**162**)

La 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**) a été obtenue avec un rendement de 53%. Le site d'acétylation préférentiel a été déterminé grâce à l'analyse des spectres RMN du proton des produits **162** et **161**. Un déplacement du proton hydroxylique de 9,47 ppm pour le 3-(méthylthio)phénol (**162**) à 12,53 ppm pour le composé **161** a été observé. Ce déblindage est dû à la liaison hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'oxygène du carbonyle et le proton phénolique.¹⁵⁴ Ce type d'interaction ne pourrait pas se produire si le groupement acétyle avait été introduit en *para* de l'hydroxyle. De plus, une corrélation en ⁴J entre le carbone du carbonyle et le proton phénolique a été observée sur le spectre HMBC du composé **161** et confirme la structure de cette acétophénone. Quatre composés secondaires (**167**, **168**, **169** et **170**) ont été récupérés en fin de réaction.

Cette réaction d'acétylation est préférentiellement *ortho*-régiosélective. Le tétrachlorure de titane se coordine simultanément avec le phénol de départ et le chlorure d'acétyle. Cette coordination favorise ainsi l'introduction du groupement acétyle sur la position *ortho* souhaitée (Schéma 42).^{195,201}

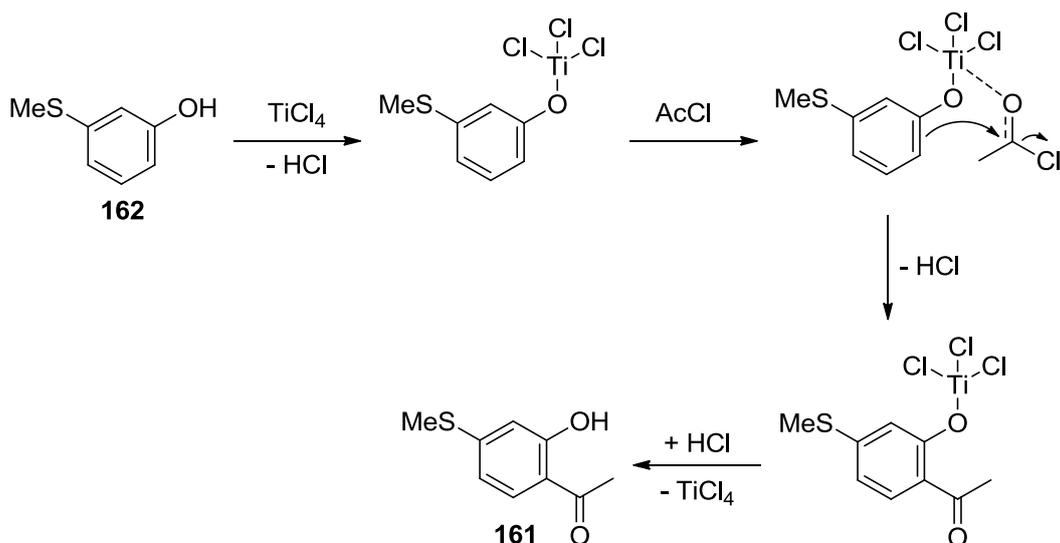


Schéma 42 : Mécanisme de l'acétylation du 3-(méthylthio)phénol (**162**)

Cependant, la présence sur le 3-(méthylthio)phénol (**162**) des groupements OH et SMe, qui sont à la fois *ortho* et *para* orienteurs, favorise l'introduction de la fonction acétyle sur d'autres positions du noyau aromatique. Ces effets électroniques et la réactivité du tétrachlorure de titane permettent d'expliquer la formation des composés secondaires (**167** - **169**).

Par ailleurs, l'acétylation de la fonction hydroxyle de la 2'-hydroxyacétophénone **161** doit produire l'intermédiaire **171** à partir duquel la 3-acétyl-2-méthyl-7-(méthylthio)-4*H*-chromèn-4-one (**170**) peut se former. Un mécanisme pour expliquer la formation du composé **170** est proposé sur le schéma 43.^{202,203}

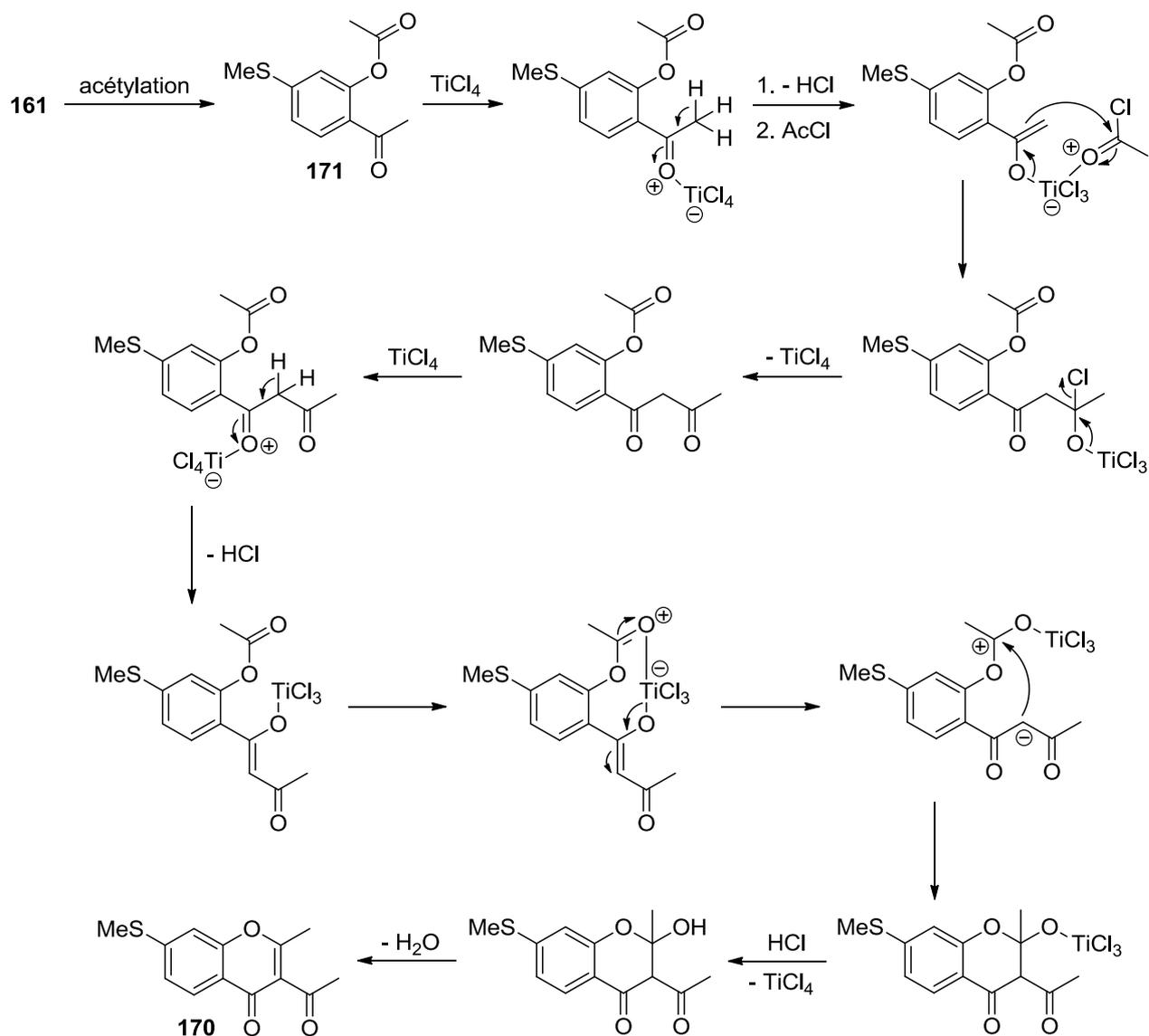


Schéma 43 : Mécanisme proposé pour la formation de la 3-acétyl-2-méthyl-7-(méthylthio)-4H-chromèn-4-one (**170**)

b) Acétylation du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**)

Une réaction permettant l'obtention de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**) a été réalisée à partir du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**). La réaction d'acétylation du composé **165** avec le trichlorure d'aluminium comme acide de Lewis s'accompagne d'une déméthylation du groupement méthoxyle (Schéma 44).¹⁹⁸

En effet, le trichlorure d'aluminium et le dichlorométhane forment un système fréquemment utilisé pour le clivage d'un éther méthylique arylique.^{204,205}

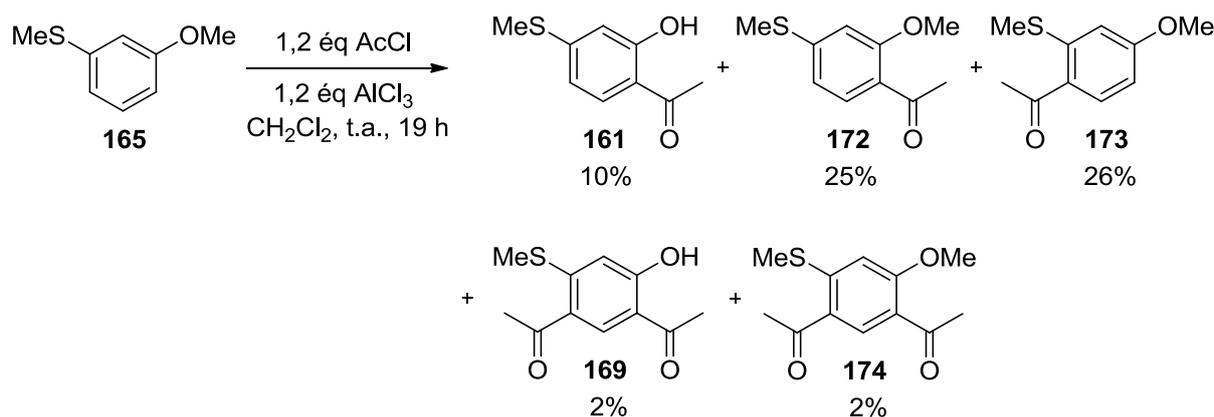


Schéma 44 : Acétylation du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**)

La formation des cinq composés (**161**, **172**, **173**, **169** et **174**) s'explique par la présence des groupements OH, OMe et SMe qui sont à la fois *ortho* et *para* orienteurs.

Un mécanisme est proposé pour la formation de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**). Il est représenté sur le schéma 45, sachant que l'introduction du groupement acétyle et la déméthylation du méthoxyle peuvent se dérouler simultanément ou l'une à la suite de l'autre.^{153,206}

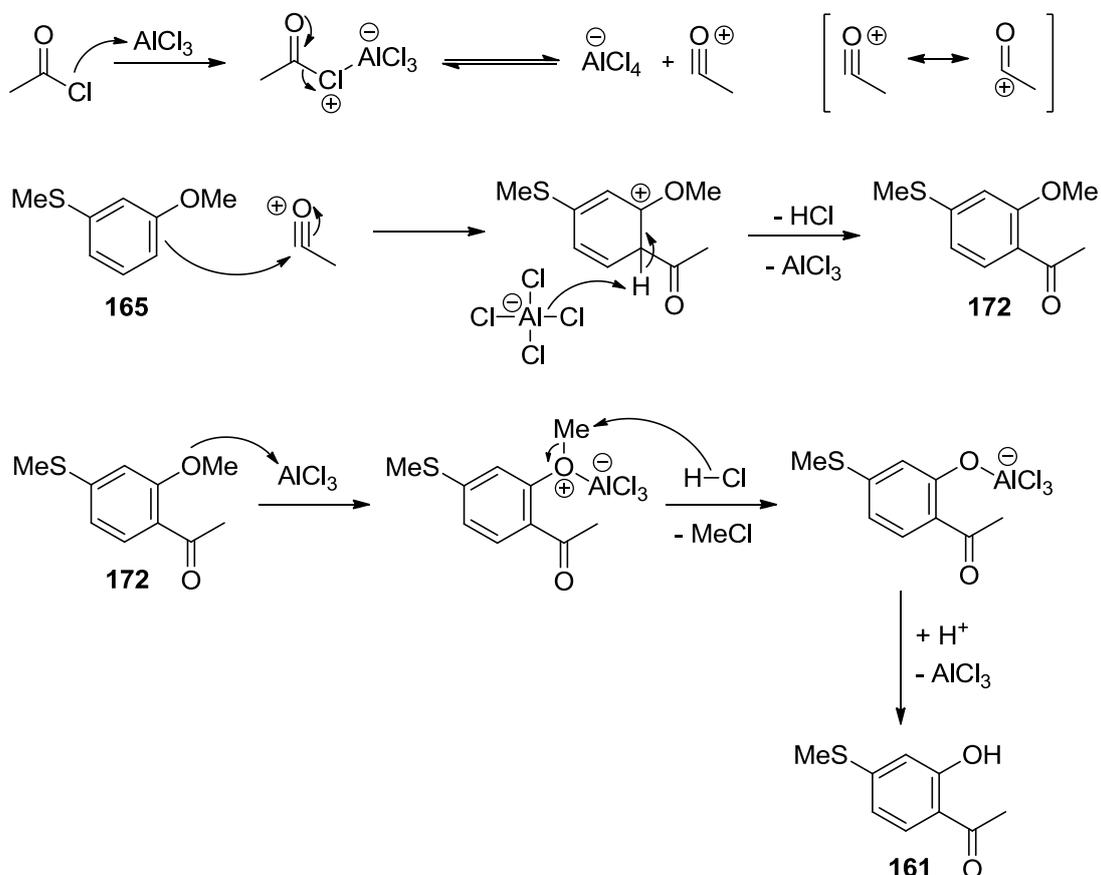


Schéma 45 : Mécanisme proposé pour la formation de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**) par l'acétylation du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**)

c) Bilan des deux réactions d'acétylation

Le tétrachlorure de titane est un acide de Lewis dont les propriétés catalytiques sont plus douces que celles du trichlorure d'aluminium.^{195,207} Deux composés de départ, le 3-(méthylthio)phénol (**162**) et le 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**), ont été utilisés pour synthétiser la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**). L'acétylation du composé **162** par action du chlorure d'acétyle en présence de tétrachlorure de titane a permis d'obtenir le meilleur rendement en produit recherché (53%).

La fonction sulfure du composé **161** a été, par la suite, oxydée en sulfone.

2.1.2.4. Oxydation de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**)

Le synthon **131** a été obtenu par oxydation de la 2'-hydroxyacétophénone **161** avec l'oxone[®] (Schéma 46).¹⁹⁷ Ce réactif, de formule $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ et dont l'espèce active est le monopersulfate de potassium (KHSO_5), est utilisé pour l'oxydation de nombreux groupes fonctionnels tels que les alcènes, les amines, les sulfures et la préparation de dioxiranes à partir de cétones.^{208,209}

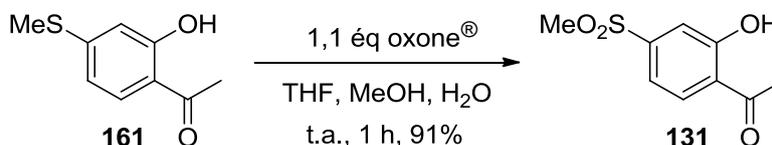
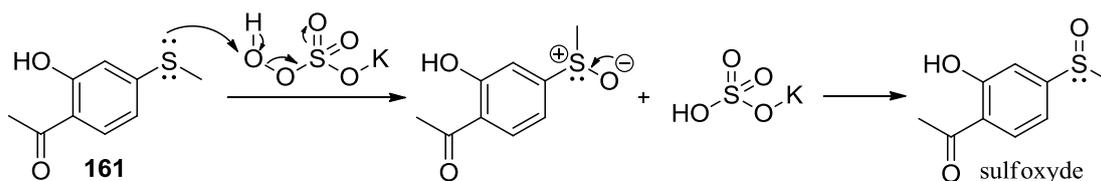


Schéma 46 : Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**)

Par cette réaction de transformation du groupement thioéther en méthylsulfone, le degré d'oxydation et la coordinence de l'atome de soufre passent de 2 à 6.¹⁹⁹

Un mécanisme, en deux étapes, est proposé pour la formation de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) (Schéma 47).^{210,211}

1ère étape : oxydation du sulfure en sulfoxyde



2ème étape : oxydation du sulfoxyde en sulfone

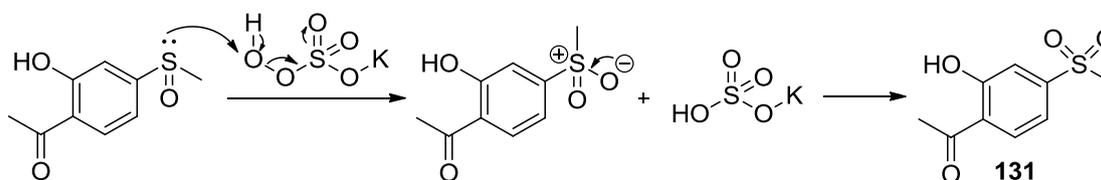


Schéma 47 : Mécanisme proposé pour la formation de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**)

Nous avons ainsi pu obtenir la 2'-hydroxyacétophénone **131**, qui est considérée comme un composé clé pour la préparation de dérivés flavonoïdiques portant le groupement méthylsulfone comme pharmacophore sur le noyau A, en position *para* de la fonction carbonyle.

A noter que d'autres auteurs ont décrit récemment la préparation de cette acétophénone (**131**) à partir de la 4'-fluoro-2'-méthoxyacétophénone.²¹²

La préparation de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone a été mise en œuvre à partir de l'intermédiaire **131**. La synthèse de cette chalcone est présentée ultérieurement.

2.1.3 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**)

2.1.3.1 . Analyse rétrosynthétique

Trois voies de synthèse, comportant trois étapes chacune, ont été envisagées afin d'obtenir la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**) (Schéma 48).

- Les deux premières voies impliquent l'obtention de la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (**134**).
 - Voie 1 : chloration oxydative du 3-mercaptophénol (**163**) suivie de l'acétylation du composé **175** obtenu.^{195,196,213}
 - Voie 2 : acétylation du 3-mercaptophénol (**163**) suivie de la chloration oxydative du composé **176**.^{195,196,213}
- Ces deux voies s'achèvent par une réaction d'amination sur la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (**134**) pour conduire à la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone **132**.²¹⁴
- La troisième voie (voie 3) implique aussi le chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**) précédemment décrit (voie 1) sur lequel la fonction chlorosulfonyle est transformée en sulfonamide. La dernière étape est une réaction d'acétylation sur l'intermédiaire **177**.^{195,196,214}

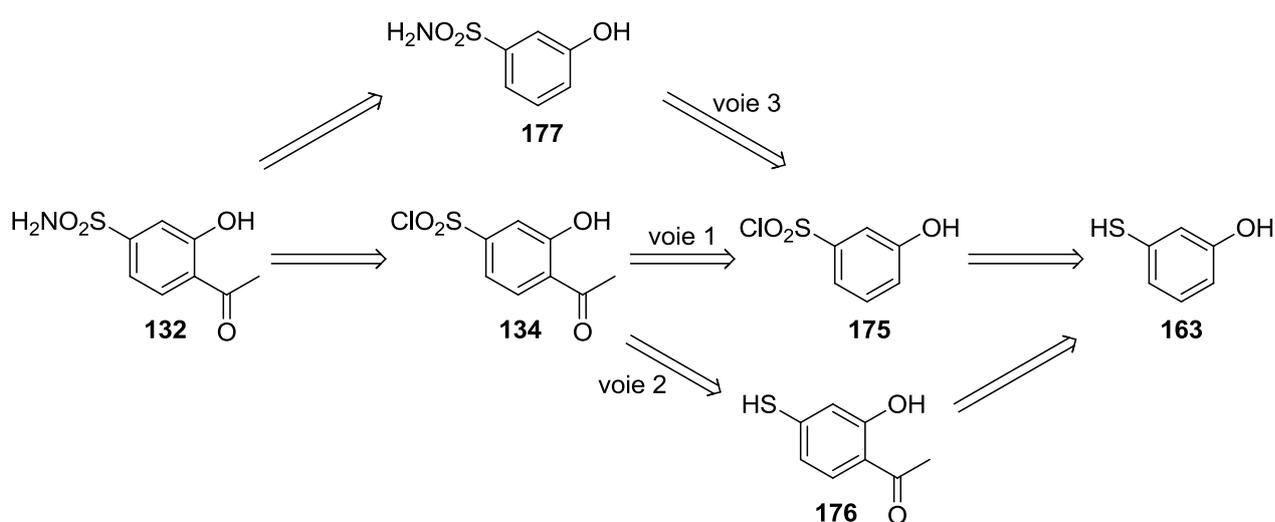


Schéma 48 : Retrosynthèse de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**)

2.1.3.2 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (**134**)

a) Chloration oxydative et acétylation (voie 1)

- Chloration oxydative du 3-mercaptophénol (**163**)

Cette réaction a été mise en œuvre en utilisant le peroxyde d'hydrogène et le chlorure de thionyle (Schéma 49).²¹³

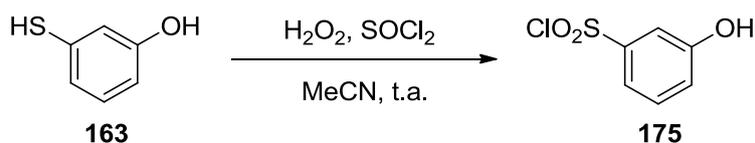


Schéma 49 : Synthèse du chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**)

Bahrami et coll. ont décrit l'utilisation de trois équivalents molaires d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène (30% aq) et d'un équivalent molaire de chlorure de thionyle pour convertir une fonction thiol en chlorure de sulfonyle.²¹³

Ces conditions ne nous ont pas permis la conversion du 3-mercaptophénol (**163**) en chlorure de sulfonyle correspondant (**175**) mais ont produit le 3-hydroxybenzènesulfonothioate de S-(3-hydroxyphényle) (**178**) qui est un intermédiaire dans le mécanisme de formation de l'arylsulfochlorure **175** (Schéma 50).

De ce fait, nous avons essayé d'optimiser la transformation du 3-mercaptophénol (**163**) afin d'obtenir le composé **175** (Tableau 16). Lors de ces essais, le composé **178** a de nouveau été isolé, accompagné dans certains cas du composé disulfure **166**. Les structures de ces deux derniers composés sont représentées sur la figure suivante.

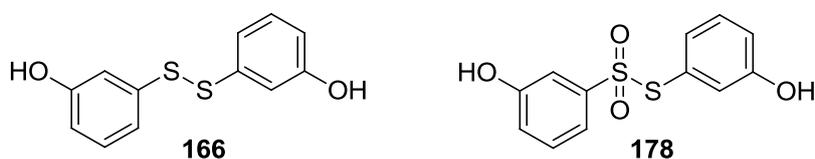
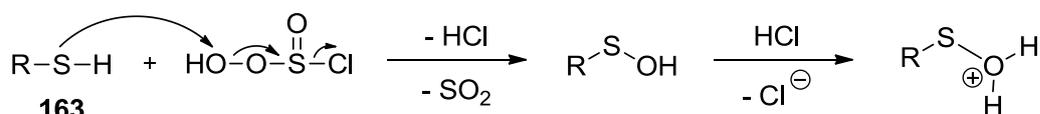
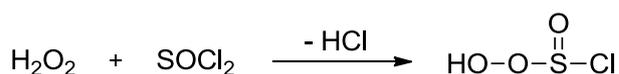


Figure 14 : Structures du 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (**166**) et du 3-hydroxybenzènesulfonothioate de S-(3-hydroxyphényle) (**178**)

Essai	H ₂ O ₂	SOCl ₂	Temps de réaction	Résultat
1	30% aq, 3 éq	1 éq	35 min	composé 178 (rdt = 65 %)
2	30% aq, 3 éq	1 éq	48 h	composé 178 (rdt = 56%)
3	30% aq, 6 éq	2 éq	1 h	composés 175 (rdt = 53%) et 178 (rdt = 7%)
4	50% aq, 6 éq	2 éq	45 min	dégradation
5	30% aq, 6 éq	1 éq	40 min	composé 175 (rdt = 29%) et traces des composés 166 et 178
6	30% aq, 3 éq	2 éq	24 h	formation des composés 166 et 178

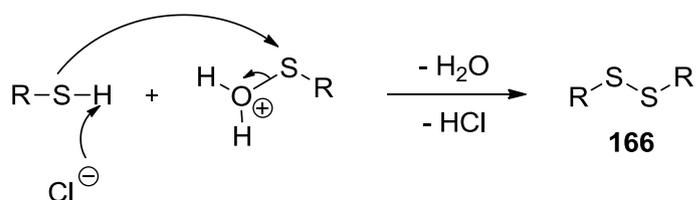
Tableau 16 : Essais de conversion du 3-mercaptophéol (**163**) en chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**)

Le mécanisme de formation du chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**) et de celui des composés **166** et **178** est présenté sur le schéma 50.²¹³

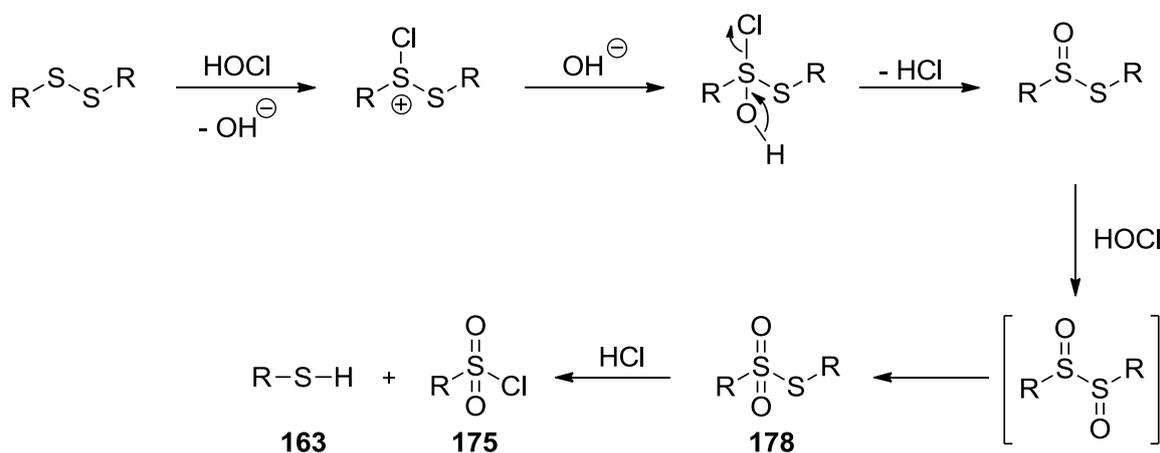
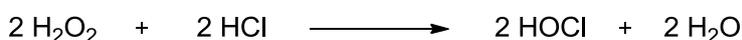


163

R = 3-hydroxybenzène



166



163

175

178

Schéma 50 : Mécanisme de formation du chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**), du 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (**166**) et du 3-hydroxybenzènesulfothioate de S-(3-hydroxyphényle) (**178**)

Malgré la faible reproductibilité de la réaction, le chlorure de sulfonyle **175** a été obtenu en quantité suffisante pour poursuivre la voie de synthèse afin d'obtenir la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (**134**).

- Acétylation du chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**)

Par analogie avec la synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**) (page 77), l'introduction du groupement acétyle en position *ortho* de l'hydroxyle du chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**) a été envisagée en utilisant le chlorure d'acétyle et le tétrachlorure de titane.^{195,196} En effet, grâce à cet acide de Lewis, une acétylation *ortho*-

régiosélective avait pu être effectuée sur le 3-(méthylthio)phénol (**162**) (Schéma 41, page 77 ; Schéma 42, page 78).

Les essais effectués sur le chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**) n'ont pas conduit à la 2'-hydroxyacétophénone attendue (**134**) mais ont abouti à l'acétate de 3-(chlorosulfonyl)phényle (**179**) (Schéma 51).

Néanmoins, un réarrangement de Fries pourrait permettre l'obtention de la 2'-hydroxyacétophénone **134** à partir du composé **179**. Afin d'obtenir des quantités plus importantes de l'acétate de phényle **179**, pour ensuite envisager le réarrangement de Fries, l'acétylation de la fonction hydroxyle du composé **175** a été mise en œuvre dans des conditions classiques. Ainsi, la réaction du chlorure d'acétyle en présence de triéthylamine sur le chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**) a été effectuée mais n'a malheureusement pas fourni l'acétate de 3-(chlorosulfonyl)phényle (**179**) escompté (Schéma 51).^{215,216}

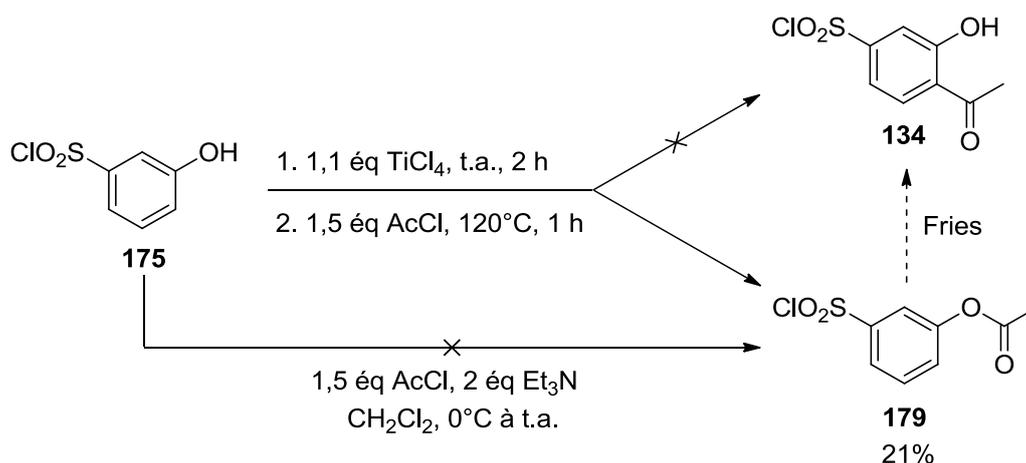


Schéma 51 : Essais de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (**134**)

Au vu de ces résultats, cette voie de synthèse possible de la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (**134**) n'a pas été approfondie.

b) Acétylation du 3-mercaptophénol (**163**) (voie 2)

Nous avons entrepris d'effectuer l'acétylation du 3-mercaptophénol (**163**) avant de transformer la fonction thiol. Cependant, le produit majoritairement obtenu est l'éthanethioate de S-3-hydroxyphényle (**180**) qui se serait formé suite à l'attaque nucléophile de l'anion thiolate sur le chlorure d'acétyle. Le 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (**166**) et divers produits de dégradation ont également été formés (Schéma 52).

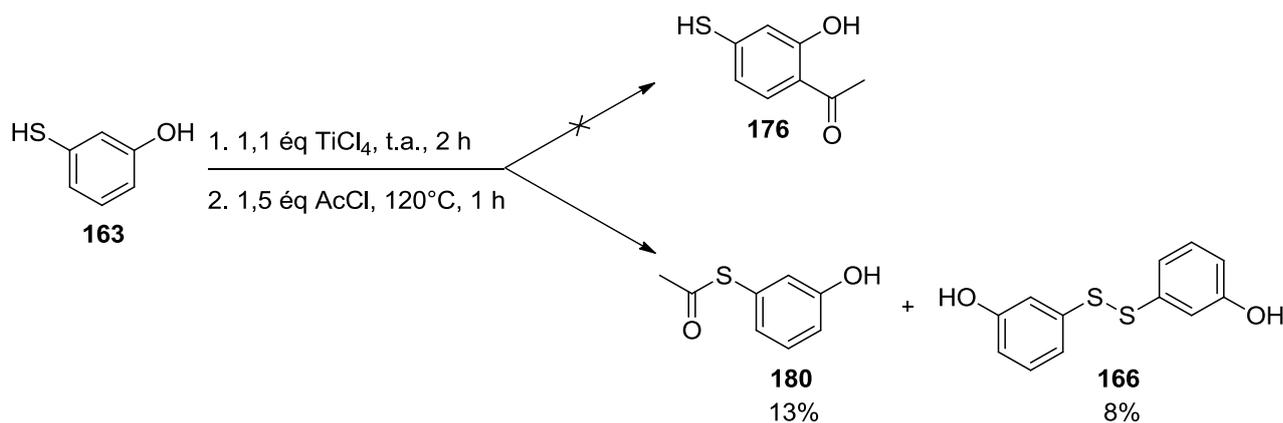


Schéma 52 : Essai de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-mercaptoacétophénone (**176**)

Au vu de ces résultats, cette voie de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-mercaptoacétophénone (**176**) n'a pas été approfondie.

2.1.3.3 . Synthèse du 3-hydroxybenzène sulfonamide (**177**) (voie 3)

Nous avons alors envisagé la transformation du composé **175**, obtenu précédemment par chloration oxydative du 3-mercaptophénol (**163**), en sulfonamide correspondant (**177**). Ceci dans le but de réaliser au final une acétylation permettant d'obtenir la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**) (Schéma 53).²¹⁴

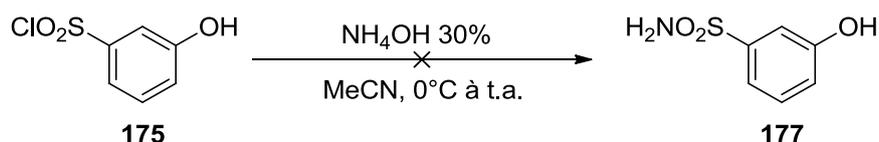


Schéma 53 : Essai de synthèse du 3-hydroxybenzène sulfonamide (**177**)

L'action de l'ammoniaque n'a pas abouti à la formation du sulfonamide attendu (**177**).

Face à ces difficultés pour obtenir la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**), une autre stratégie de synthèse a été étudiée afin d'introduire le groupement sulfonamide sur le noyau A du squelette flavonoïdique, en position *para* du groupement carbonyle.

Elle repose sur la conversion d'une fonction méthylsulfone, déjà présente sur la 2'-hydroxychalcone, en sulfonamide et est décrite ultérieurement.

A côté de ces travaux portant sur la préparation des 2'-hydroxyacétophénonés sulfonés en position 4', la synthèse d'une 2'-hydroxyacétophénone sulfonée à la position 5' (**181**) a été entreprise afin d'obtenir des dérivés flavonoïdiques portant le pharmacophore méthylsulfone sur le noyau A, en position *para* de l'atome d'oxygène.

2.1.4 . Synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**)

2.1.4.1 . Analyse rétrosynthétique

La synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**) a été envisagée à partir du 4-(méthylthio)phénol (**184**) (Schéma 54).

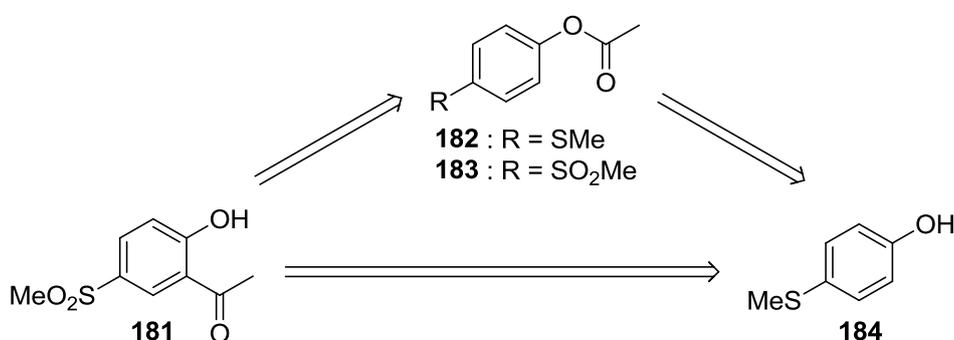


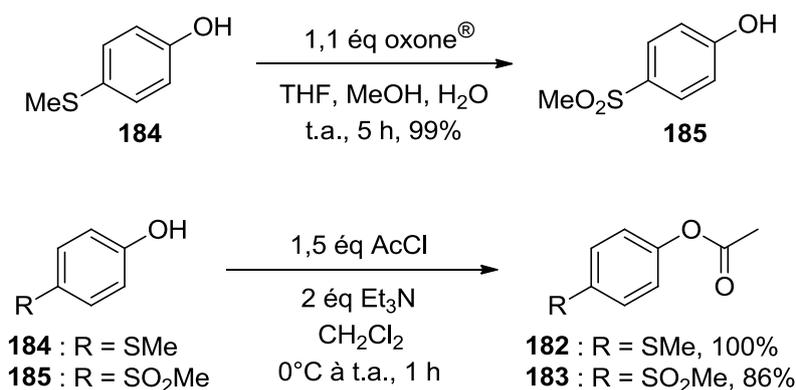
Schéma 54 : Rétrosynthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**)

Deux voies de synthèse ont été explorées :

- L'acétylation de l'hydroxyle du composé **184** suivie d'un réarrangement de Fries
- L'acétylation de Friedel-Crafts en α de l'hydroxyle du composé **184**

2.1.4.2. Synthèse des acétates de 4-(méthylthio)phényle (**182**) et de 4-(méthylsulfonyl)phényle (**183**)

L'oxydation par l'oxone[®] du composé **184** a produit le 4-(méthylsulfonyl)phénol (**185**). Les composés **182** et **183** ont été obtenus par acétylation de la fonction hydroxyle des produits **184** et **185** respectivement (Schéma 55).^{197,216}

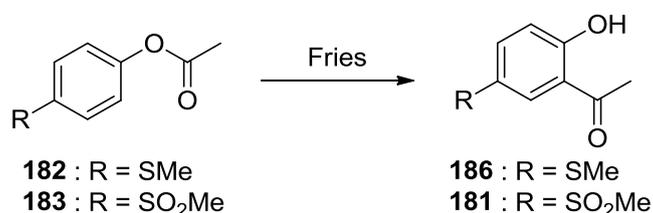


Sch\u00e9ma 55 : Synth\u00e8se des ac\u00e9tates de 4-(m\u00e9thylthio)ph\u00e9nyle (**182**) et de 4-(m\u00e9thylsulfonyl)ph\u00e9nyle (**183**)

2.1.4.3. R\u00e9arrangement de Fries des ac\u00e9tates de 4-(m\u00e9thylthio)ph\u00e9nyle (**182**) et de 4-(m\u00e9thylsulfonyl)ph\u00e9nyle (**183**)

Le r\u00e9arrangement de Fries est une r\u00e9action catalys\u00e9e par un acide de Lewis. Elle est couramment employ\u00e9e en synth\u00e8se organique pour la pr\u00e9paration des hydroxyarylc\u00e9tones \u00e0 partir d'esters ph\u00e9noliques.^{165,217}

Dans nos travaux, cette transposition a \u00e9t\u00e9 mise en \u0152uvre dans le but de synth\u00e9tiser les 2'-hydroxyac\u00e9toph\u00e9nones **186** et **181** (Sch\u00e9ma 56).



Sch\u00e9ma 56 : R\u00e9arrangement de Fries sur les ac\u00e9tates de 4-(m\u00e9thylthio)ph\u00e9nyle (**182**) et de 4-(m\u00e9thylsulfonyl)ph\u00e9nyle (**183**)

Afin de r\u00e9aliser la synth\u00e8se des compos\u00e9s **186** et **181**, plusieurs conditions op\u00e9ratoires ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es par analogie avec des travaux d\u00e9crits dans la litt\u00e9rature.

Les essais effectu\u00e9s sont pr\u00e9sent\u00e9s dans le tableau 17.

Essai	R	Solvant	Conditions	Résultat
1 ¹⁵⁸	SMe	PhCl	1,9 éq AlCl ₃ reflux, 2 h 50 min	traces de 186
2 ¹⁵⁸	SMe	PhCl	1,9 éq AlCl ₃ reflux, 2 h 40 min	traces de 186
3	SMe	PhCl	1,9 éq AlCl ₃ t.a., 1 h 10 min	composés 182^a et 184^b
4 ²¹⁸	SMe	-	1,8 éq AlCl ₃ , 2 h 30 min à 75°C puis 40 min à 120°C	traces de 186
5 ²¹⁷	SMe	PhMe	0,05 éq Sc ³⁺ (F ₃ CSO ₃ ⁻) ₃ 100°C, 8 h 30 min	composés 182^a et 184^b
6 ²¹⁹	SMe	-	1,1 éq BF ₃ -Et ₂ O 95°C, 5 min	composé 184^b
7 ²²⁰	SMe	CH ₂ Cl ₂ anhydre	4 éq ZrCl ₄ t.a., 48 h	pas de réaction
8 ²⁰⁷	SMe	-	1,6 éq TiCl ₄ 140°C, 2 h	composés 186 (rdt = 11%) et 184^b
9 ¹⁵⁸	SO ₂ Me	PhCl	1,9 éq AlCl ₃ reflux, 6 h 10 min	traces de 181 et de 185^b
10 ¹⁵⁸	SO ₂ Me	PhCl	1,9 éq AlCl ₃ reflux, 1 h 30 min	traces de 181 et de 185^b
11	SO ₂ Me	PhCl	1,3 éq AlCl ₃ reflux, 4 h 25 min	composé 185^b
12 ²¹⁸	SO ₂ Me	-	1,8 éq AlCl ₃ , 2 h à 75°C puis 40 min à 120°C	composés 183^a et 185^b
13 ²¹⁷	SO ₂ Me	PhMe	0,05 éq Sc ³⁺ (F ₃ CSO ₃ ⁻) ₃ 100°C, 9 h	composés 183^a et 185^b
14 ²²⁰	SO ₂ Me	CH ₂ Cl ₂ anhydre	4 éq ZrCl ₄ t.a., 24 h	pas de réaction
15 ²²⁰	SO ₂ Me	CH ₂ Cl ₂ anhydre	4 éq ZrCl ₄ t.a., 5 jours	composés 183^a et 185^b

^a produit de départ

^b produit de départ désacétylé

Tableau 17 : Essais de synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**) et de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**) par réarrangement de Fries

Parmi tous les essais réalisés, un seul a permis d'obtenir le 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**186**) avec un rendement qui reste cependant faible (11%).

La désacétylation du produit de départ est observée dans de nombreux cas ; elle pourrait provenir de l'hydrolyse du phénolate d'aluminium qui est un intermédiaire dans le mécanisme du réarrangement de Fries (Schéma 57).¹⁵³

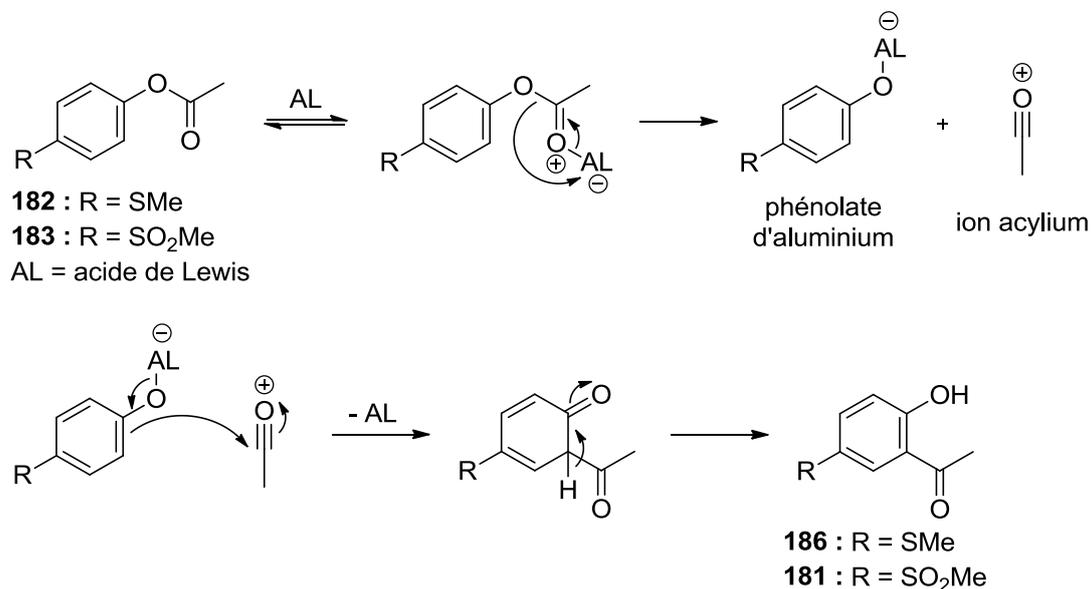


Schéma 57 : Mécanisme du réarrangement de Fries sur les acétates de 4-(méthylthio)phényle (**182**) et de 4-(méthylsulfonyl)phényle (**183**)

A côté de ces travaux, l'acétylation directe sur le sommet en position *ortho* de l'hydroxyle des composés **184** et **185**, en présence d'un acide de Lewis, a été envisagée.

2.1.4.4 . Acétylation du 4-(méthylthio)phénol (**184**) et du 4-(méthylsulfonyl)phénol (**185**)

Pour ces réactions d'acétylation, plusieurs conditions opératoires ont été utilisées par analogie avec des travaux décrits dans la littérature (Schéma 58).

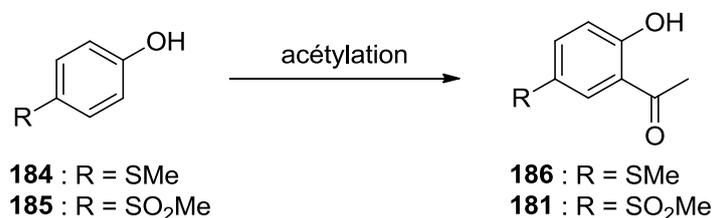


Schéma 58 : Acétylation du 4-(méthylthio)phénol (**184**) et du 4-(méthylsulfonyl)phénol (**185**)

Les résultats obtenus lors de ces synthèses sont présentés dans le tableau 18.

Les essais d'acétylation du 4-(méthylthio)phénol (**184**) ont conduit à la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**) et le meilleur rendement obtenu a été de 20%. Ce résultat est

nettement inférieur à celui observé précédemment dans le cadre de la synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**) qui est de 53% (page 77).

En revanche, et quelles que soient les conditions employées, la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**) n'a pu être obtenue par acétylation du 4-(méthylsulfonyl)phénol (**185**). Dans tous les cas, l'acétate de phényle **183**, provenant de l'acétylation du groupement hydroxyle, a été formé lors de cette réaction.

Essai	R	Solvant	Conditions	Résultat
1 ¹⁹⁵	SMe	-	1. 1,1 éq TiCl ₄ , t.a., 2 h 2. 1,5 éq AcCl, 15 min à t.a. puis 1 h à 120°C	composés 186 (rdt = 16%) et 182 ^b (rdt = 6%)
2	SMe	-	1. 2,2 éq TiCl ₄ , t.a., 2 h 2. 1,5 éq AcCl, 15 min à t.a. puis 1 h à 120°C	composé 186 (rdt = 12%)
3	SMe	-	1. 1,1 éq TiCl ₄ , t.a., 2 h 2. 1,1 éq AcCl, 15 min à t.a. puis 1 h à 120°C	composés 186 (rdt = 20%), 182 ^b (rdt = 4%) et 184 ^a (11%)
4 ²²¹	SO ₂ Me	CH ₂ Cl ₂	1,3 éq AcCl, 1 éq AlCl ₃ reflux, 1 h 30 min	composé 183 ^b (rdt = 85%)
5 ²²²	SO ₂ Me	PhMe MeNO ₂	1,1 éq AcCl 0,05 éq Sc ³⁺ (F ₃ CSO ₃ ⁻) ₃ 100°C, 6 h	composé 183 ^b (rdt = 100%)

^a produit de départ

^b acétylation de la fonction hydroxyle

Tableau 18 : Essais de synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**) et de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**) par acétylation du phénol correspondant

La fonction sulfure du composé **186** a été par la suite oxydée en sulfone.

2.1.4.5 . Oxydation de la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**)

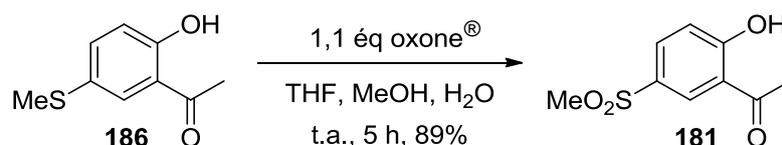


Schéma 59 : Synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**)

La synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**) a été réalisée, à partir de la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**), en présence d'oxone® (Schéma 59), dans les conditions décrites précédemment pour la synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) (page 81).¹⁹⁷

Le paragraphe suivant présente les essais de synthèse des 2'-hydroxychalcones portant les groupements méthylsulfone ou sulfonamide sur le noyau A, à partir des différentes 2'-hydroxyacétophénones décrites précédemment ou selon une autre voie de synthèse.

2.2 . Synthèses des 2'-hydroxychalcones portant le pharmacophore sur le noyau A

2.2.1 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**)

Les essais de condensation entre la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) avec le benzaldéhyde (**187**), dans les conditions décrites précédemment pour la réaction de Claisen-Schmidt (page 52), ont été infructueux (Schéma 60). Ces essais sont présentés dans le tableau 19.

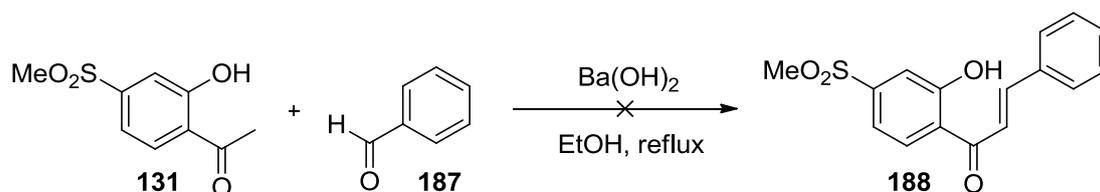


Schéma 60 : Essai de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**)

Essai	Benzaldéhyde	Ba(OH) ₂	Temps de réaction	Résultat
1	1,2 éq	1,2 éq	6 h	dégradation
2	1,2 éq	6,2 éq	5 h	dégradation

Tableau 19 : Essais de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**)

Les CCM réalisées sur les deux mélanges réactionnels indiquent que seul le benzaldéhyde (**187**) a été consommé et que des produits de dégradation se sont formés.

Ce constat nous a amenés à effectuer la condensation à partir de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**) obtenue, avant d'oxyder le groupement thiométhyle. Cette réaction a permis d'obtenir la chalcone intermédiaire **189**. L'oxydation par l'oxone[®] de ce composé (**189**) en sulfone a produit la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone attendue (**188**) (Schéma 61).

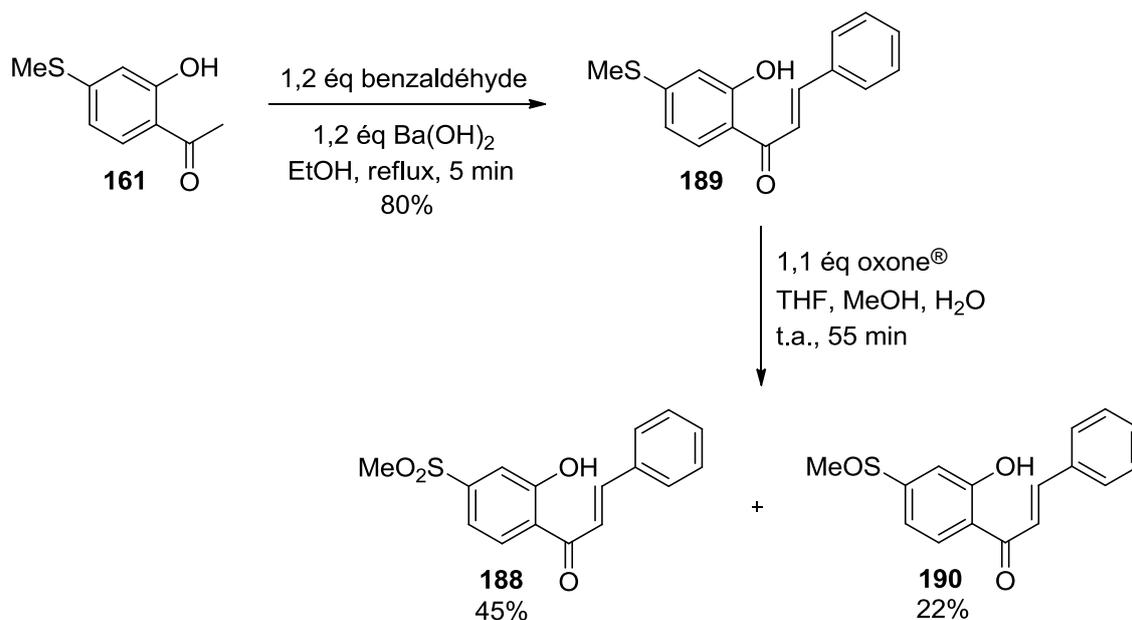


Schéma 61 : Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**)

L'oxone[®] a réagi de manière sélective sur la fonction sulfure. En effet, aucun composé pouvant résulter de la réaction de l'oxydant avec le groupement carbonyle ou avec la liaison éthylénique, pour produire un dioxirane ou un époxyde respectivement, n'a été isolé.²⁰⁸ En revanche, la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfinylchalcone (**190**), le dérivé sulfoxydé de la 2'-hydroxychalcone **189**, a aussi été identifiée (Schéma 61).

2.2.2 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylchalcone (**191**)

Les difficultés rencontrées pour obtenir la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**) nous ont amenés à entreprendre une autre stratégie d'introduction du groupement sulfonamide en position 4' de la 2'-hydroxychalcone (Figure 15).

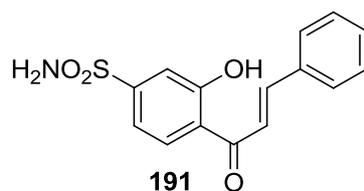


Figure 15 : Structure de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**191**)

Huang et coll. ont décrit une méthode de préparation d'un sulfonamide à partir de la méthylsulfone correspondante (Schéma 62).^{223,224}

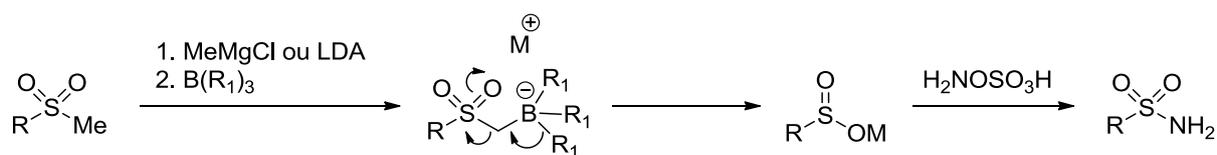


Schéma 62 : Conversion d'une méthylsulfone en sulfonamide

En appliquant cette méthode, nous avons envisagé la transformation de la fonction méthylsulfone de trois composés en sulfonamide. Ces essais ont été infructueux et leurs résultats sont présentés dans le tableau 20.

Essai	Produit de départ	Conditions	Résultat
1	<p style="text-align: center;">188</p>	1. 1,3 éq MeMgCl, t.a., 30 min 2. 1,5 éq B(n-Bu) ₃ , 30 min à t.a. puis 3 h à reflux 3. 7 éq AcONa, 3,5 éq H ₂ NOSO ₃ H, t.a., 5 h	dégradation
2	<p style="text-align: center;">192</p>	1. 1,3 éq MeMgCl, t.a., 40 min 2. 1,5 éq B(n-Bu) ₃ , 1 h à t.a. puis 15 h à reflux	pas de réaction
3	<p style="text-align: center;">142</p>	1. 1,3 éq MeMgCl, t.a., 30 min 2. 1,5 éq B(n-Bu) ₃ , 30 min à t.a. puis 6 h à reflux	pas de réaction

Tableau 20 : Essai de conversion du groupement méthylsulfone en sulfonamide

Sur la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) et le 3-(méthylsulfonyl)phénol (**192**), le chlorure de méthylmagnésium pourrait déprotoner aussi bien le groupement méthylsulfone que la fonction hydroxyle (essais 1 et 2).

Une attaque nucléophile de l'organomagnésien sur la fonction cétone du composé **188** est également possible (essai 1).²²⁵

Cependant, aucune transformation du méthylsulfonylbenzène (**142**) n'a été observée (essai 3). Ce composé (**142**) a pourtant été converti en benzènesulfonamide, comme cela est relaté dans les travaux de Huang et coll..^{223,224}

Cette méthode de synthèse des sulfonamides à partir des méthylsulfones correspondants n'a pu être approfondie par manque de temps.

2.2.3 . Synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (**194**)

En raison des difficultés rencontrées lors des essais de condensation de type Claisen-Schmidt pour obtenir la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) à partir de la 2'-hydroxyacétophénone **131** (page 94), la synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (**194**) a été entreprise à partir de la 2'-hydroxyacétophénone **186** via la 2'-hydroxy-5'-méthylthiochalcone (**193**) (Schéma 63).

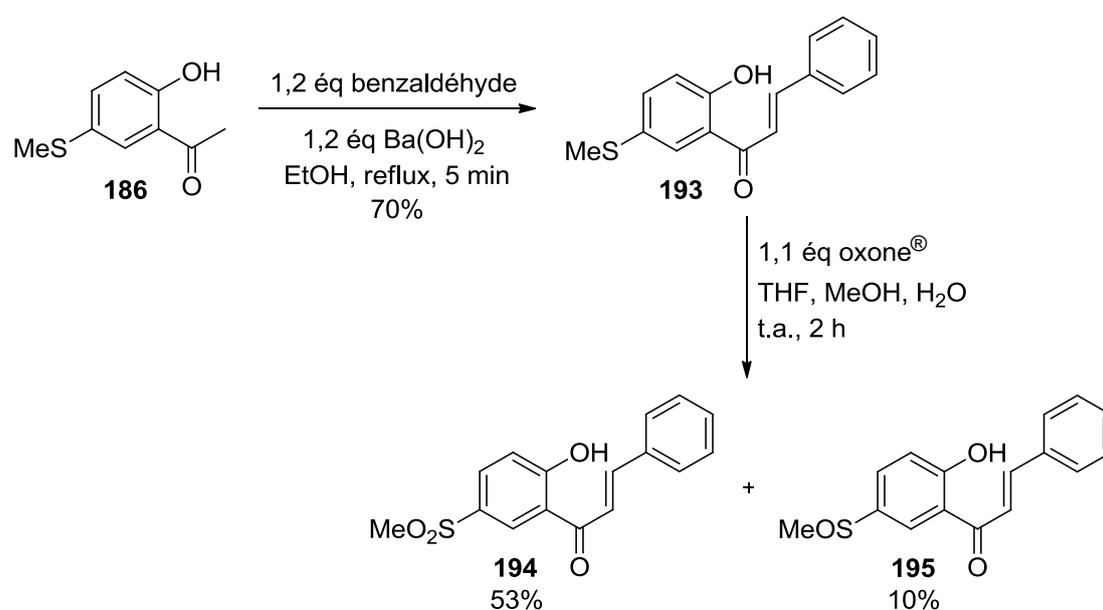


Schéma 63 : Synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (**194**)

Comme cela a déjà été constaté dans le cas de l'isomère substitué en position 4' (Schéma 61, page 95), la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfinylchalcone (**195**), le dérivé sulfoxydé du composé **193**, a aussi été identifiée comme produit secondaire après la réaction d'oxydation avec l'oxone[®] (Schéma 63).

Bilan des molécules obtenues :

Les travaux de synthèse décrits dans ce chapitre nous ont permis d'obtenir 37 dérivés flavonoïdiques d'intérêt biologique :

- treize 2'-hydroxychalcones (composés **95** à **105**, **188** et **194**)
- huit flavanones (composés **108** à **115**)
- huit flavones (composés **71** et **116** à **122**)
- huit flavonols (composés **123** à **130**).

L'activité anti-inflammatoire d'une partie de ces composés a été évaluée *in vitro*. Les résultats de ces évaluations biologiques sont présentés dans la partie suivante.

3 . Évaluations biologiques

3.1 . Généralités

L'effet des dérivés flavonoïdiques sur la production de PGE₂ catalysée par la COX-2 a été évalué *in vitro*.

Un modèle d'étude a été mis en place en incubant une lignée de macrophages murins RAW264.7 stimulés par du LPS, qui est un composant de la membrane externe de bactéries à Gram négatif et un inducteur de l'expression de la COX-2,^{226,227} en présence ou non des molécules à tester. Les surnageants des cultures cellulaires ont été récupérés pour quantifier la production de PGE₂ par la méthode immuno-enzymatique EIA.

L'activité sur la production de PGE₂ de certains dérivés flavonoïdiques a été évaluée à trois concentrations différentes : 0,1, 1 et 10 µM. Les résultats obtenus indiquent que l'inhibition de la production de PGE₂ est dose-dépendante. De ce fait, les résultats des tests d'inhibition sur la production de PGE₂ sont présentés pour l'ensemble des composés à 10 µM, concentration à laquelle sont obtenues les inhibitions de la production de PGE₂ les plus intéressantes.

Le NS-398, inhibiteur sélectif de la COX-2, a été utilisé comme composé de référence à la concentration de 10 µM.

Pour chaque composé, le pourcentage d'inhibition de la production de PGE₂ est calculé à partir de la concentration de ce métabolite ([PGE₂] en pg/mL) dans les milieux de culture. Les exemples du NS-398 et de la 2'-hydroxychalcone (**49**) sont présentés sur la figure 16.

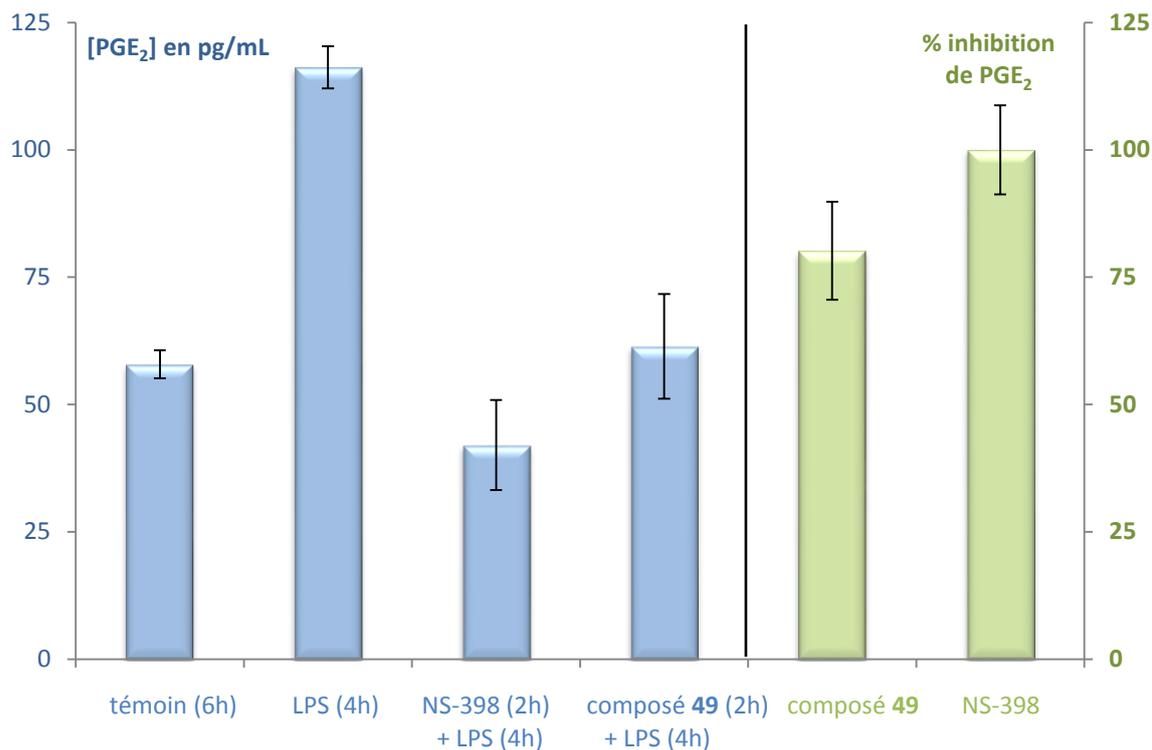


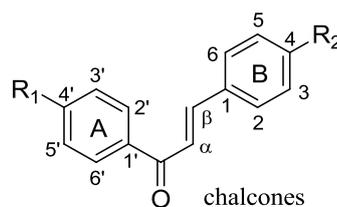
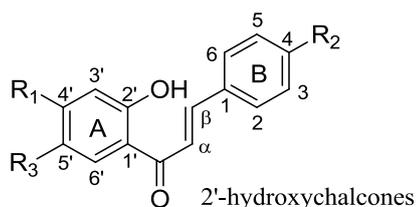
Figure 16 : Données et calcul de l'inhibition de la production de prostaglandine E₂ par le NS-398 (10 μM) et la 2'-hydroxychalcone (composé 49, 10 μM)

Le pourcentage d'inhibition de chaque composé est calculé à partir de la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = 100 \times \left[1 - \frac{[\text{PGE}_2] \text{ du groupe traité par le LPS + la molécule testée}}{[\text{PGE}_2] \text{ du groupe traité par le LPS}} \right]$$

3.2 . Évaluations biologiques des chalcones

Les résultats des tests d'inhibition des chalcones sur la production de PGE₂ sont présentés dans le tableau 21.



Composé	R ₁	R ₂	R ₃	Inhibition PGE ₂ à 10 μM (%) ^a	Écart-type (%)
2'-hydroxychalcone (49)	H	H	H	80,2	9,6
4'-chloro-2'-hydroxychalcone (95)	Cl	H	H	80,2	8,2
2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (96)	Me	H	H	56,3	7,2
4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (97)	F	H	H	50,1	6,8
4-chloro-2'-hydroxychalcone (50)	H	Cl	H	70,9	7,5
4,4'-dichloro-2'-hydroxychalcone (196)	Cl	Cl	H	57,5	9,9
2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (98)	H	SO ₂ Me	H	↗	-
4'-chloro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (99)	Cl	SO ₂ Me	H	40,8	7,9
2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (100)	Me	SO ₂ Me	H	82,4	8,1
4'-fluoro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (101)	F	SO ₂ Me	H	63,6	6,2
2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (102)	H	SO ₂ NH ₂	H	54,7	7,5
4'-chloro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (103)	Cl	SO ₂ NH ₂	H	88,9	7,3
2'-hydroxy-4'-méthyl-4-sulfamoylchalcone (104)	Me	SO ₂ NH ₂	H	77,5	7,3
4'-fluoro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (105)	F	SO ₂ NH ₂	H	75,8	9,0
2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (188)	SO ₂ Me	H	H	↗↗	-
2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (194)	H	H	SO ₂ Me	↗↗	-
4'-chlorochalcone (197)	Cl	H	-	76,9	5,8
4'-méthylsulfonylchalcone (21)	SO ₂ Me	H	-	58,5	6,4
NS-398	-	-	-	100	8,7

^a Moyennes de trois mesures.

↗ : induction de la production de PGE₂. ↗↗ : forte induction de la production de PGE₂.

Tableau 21 : Résultats des tests d'inhibition des chalcones sur la production de prostaglandine E₂ catalysée par la cyclooxygénase-2 *in vitro*

Dans les conditions que nous avons mises en œuvre pour les essais biologiques, la 2'-hydroxychalcone (**49**) présente un pourcentage d'inhibition de 80,2% sur la production de PGE₂. Dans des conditions similaires, Tran et coll. ont également décrit l'activité de ce composé **49** sur la production de PGE₂ ; elle est du même ordre de grandeur que le résultat que nous avons obtenu (Tableau 5).¹³⁶

▪ **Effet des substituants (Cl, Me, F) en 4' du noyau A de la 2'-hydroxychalcone**

La 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**) présente un pourcentage d'inhibition identique à celui de la 2'-hydroxychalcone (**49**). La 2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (**96**) et la 4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (**97**) inhibent également la production de PGE₂ mais leurs activités sont inférieures à celle du composé **49**.

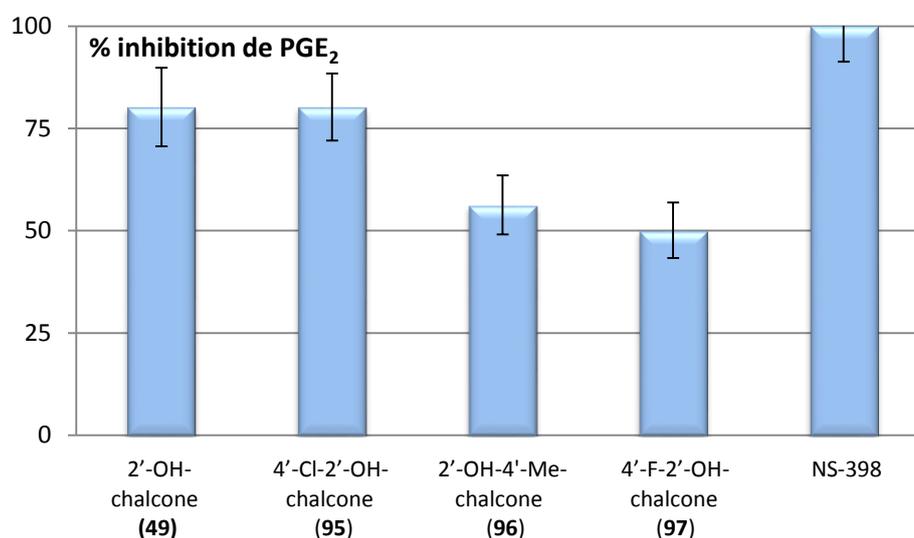


Figure 17 : Inhibition des molécules illustrant l'effet des substituants (Cl, Me, F) en position 4' du noyau A de la 2'-hydroxychalcone

Ce résultat nous amène à étudier l'influence de la présence d'atomes de chlore sur le squelette de la 2'-hydroxychalcone.

▪ **Effet de l'atome de chlore sur les noyaux A et B de la 2'-hydroxychalcone**

Dans ce but, la 4-chloro-2'-hydroxychalcone (**50**) et la 4,4'-dichloro-2'-hydroxychalcone (**196**) ont été préparées afin de comparer respectivement leurs activités avec celle de la 2'-hydroxychalcone (**49**) et de la 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**).

La 4-chloro-2'-hydroxychalcone (**50**) et la 4,4'-dichloro-2'-hydroxychalcone (**196**) présentent une activité inférieure à celles décrites précédemment pour les composés **49** et **95**. La présence d'atomes de chlore sur le noyau B est donc défavorable vis-à-vis de l'inhibition de la production de PGE₂.

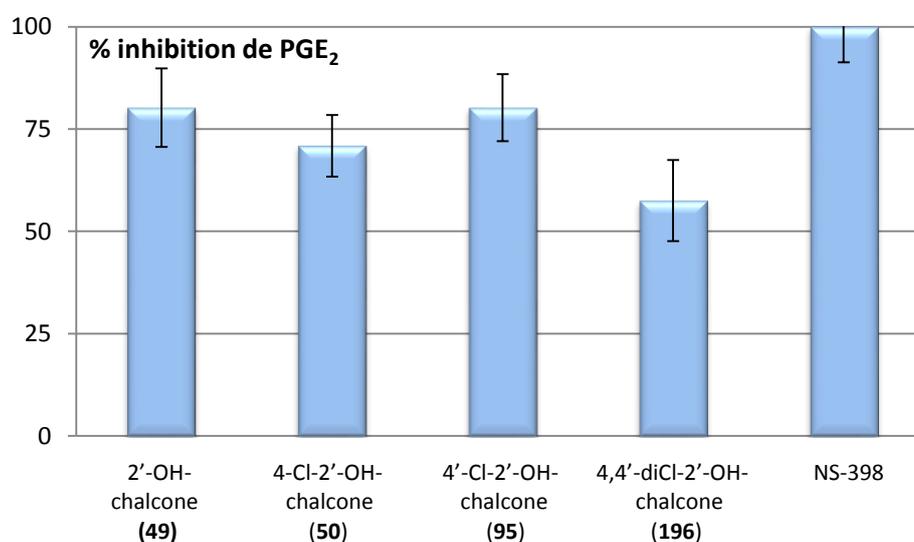


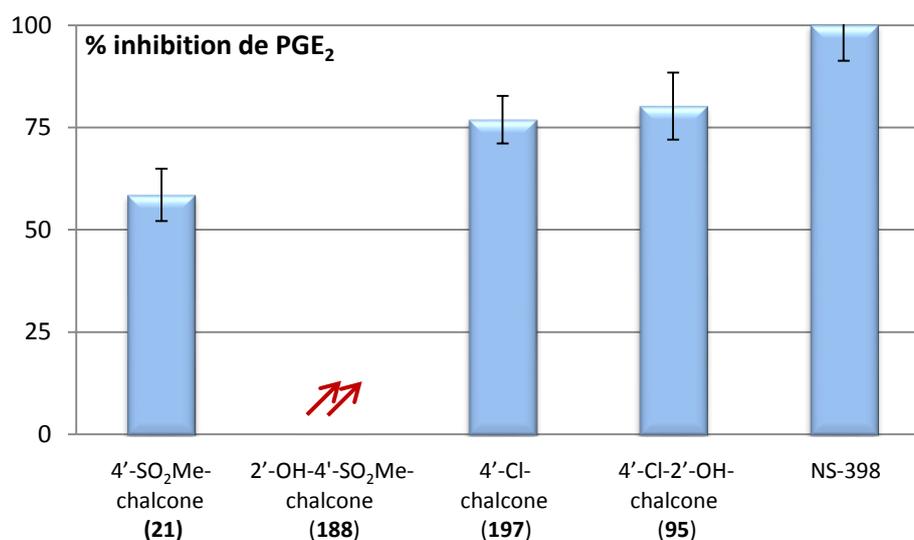
Figure 18 : Inhibition des molécules illustrant l'effet de l'atome de chlore sur les noyaux A et B de la 2'-hydroxychalcone

La relation structure-activité se poursuit par l'étude des effets des pharmacophores méthylsulfone et sulfonamide associés ou non aux substituants chlore, fluor et méthyle.

▪ Effet du groupement méthylsulfone sur la 2'-hydroxychalcone

La présence du seul groupement méthylsulfone comme pharmacophore sur le noyau A ou B de la 2'-hydroxychalcone est défavorable à l'activité biologique recherchée. En effet, la 2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**98**), la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) et la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (**194**), non seulement n'inhibent pas, mais au contraire induisent la production de PGE₂. Ce résultat est paradoxal et surprenant puisque ce pharmacophore, présent sur la chalcone, a été décrit dans la littérature comme permettant l'inhibition de la production de PGE₂.¹⁹ En effet, Zarghi et coll. ont montré l'effet inhibiteur sur la COX-2 de la 4-méthylsulfonylchalcone (**17**) et de la 4'-méthylsulfonylchalcone (**21**).¹⁹ Ainsi, nous avons approfondi nos investigations concernant l'influence du groupement 2'-hydroxy.

Dans ce but, la 4'-méthylsulfonylchalcone (**21**) et la 4'-chlorochalcone (**197**) ont été préparées afin de comparer respectivement leur activité à celle de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) et de la 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**).



↗↗ : forte induction de la production de PGE₂.

Figure 19 : Inhibition illustrant l'effet du groupement hydroxyle de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) et de la 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**)

La 4'-méthylsulfonylchalcone (**21**) inhibe, en accord avec les résultats de Zarghi, la production de PGE₂ (58,5%) tandis que la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) induit fortement cette production. Le groupement hydroxyle présent sur le composé **188** est donc défavorable, dans ce cas, à l'activité biologique recherchée.

Au contraire, l'effet défavorable n'apparaît pas en comparant les activités de la 4'-chlorochalcone (**197**) et de la 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**) qui présentent des inhibitions comparables (76,9 % et 80,2% respectivement).

L'influence du groupement 2'-hydroxy semble donc dépendre de la nature des autres substituants présents sur le squelette de la chalcone.

Il est donc bien d'intérêt de décrire l'influence de différentes associations pharmacophore-substituant sur le squelette de la 2'-hydroxychalcone vis-à-vis de l'inhibition de la production de PGE₂. Ainsi, l'effet du groupement méthylsulfone sur le noyau B associés aux substituants (Cl, Me, F) sur le noyau A de la 2'-hydroxychalcone a été étudié.

Nous rappelons que la 2'-hydroxy-4-méthylsulfonylechalcone (**98**) induit la production de PGE₂. En étudiant les composés **99**, **100** et **101**, nous constatons que la présence de l'atome de chlore, de l'atome de fluor ou du groupement méthyle sur la position 4' de la 2'-hydroxychalcone (en plus du groupement méthylsulfone sur la position 4) permet de retrouver une inhibition de la production de PGE₂. La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylechalcone (**100**) présente un pourcentage d'inhibition de 82,4% qui est nettement plus élevé que celui des composés **99** et **101** mais surtout qui se rapproche de celui du NS-398.

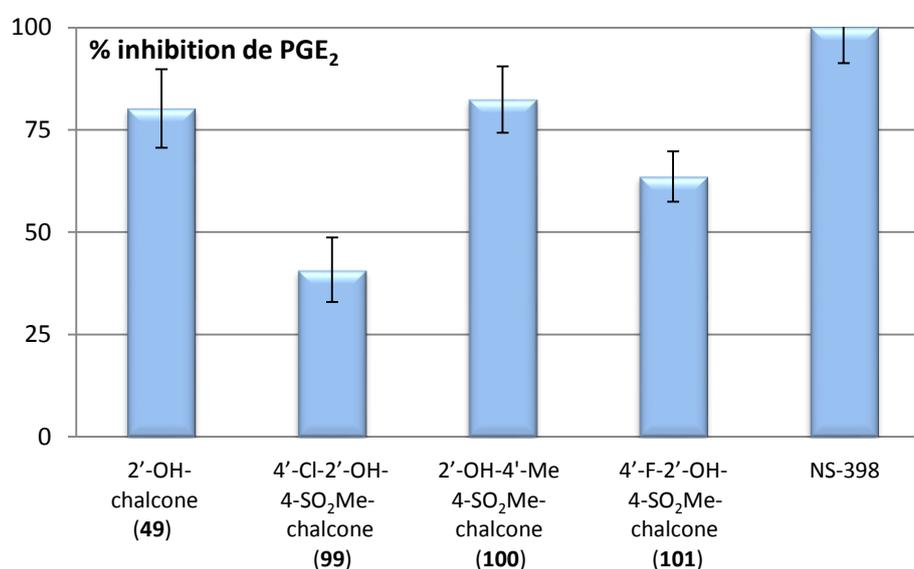


Figure 20 : Inhibition des molécules illustrant l'effet du pharmacophore méthylsulfone en position 4 du noyau B, associé aux substituants (Cl, Me, F) en position 4' du noyau A de la 2'-hydroxychalcone

▪ Effet du groupement sulfonamide sur la 2'-hydroxychalcone

Nous présentons ici les résultats relatifs à la présence du groupement sulfonamide en position 4 sur le noyau B avec et sans substituants (Cl, Me, F) sur le sommet 4' du noyau A de la 2'-hydroxychalcone.

La 2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**102**) inhibe la production de PGE₂ de 54,7%. L'activité du composé **102** reste toutefois inférieure à celle de la 2'-hydroxychalcone (**49**). Les pourcentages d'inhibition de la production de PGE₂ associés à la 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-sulfamoylchalcone (**104**) et à la 4'-fluoro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**105**) se rapprochent de celui du composé **49**. En revanche, la 4'-chloro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**103**) inhibe la production de PGE₂ de 88,9%. Ce pourcentage d'inhibition est supérieur à celui de la 2'-hydroxychalcone (**49**) et se rapproche de celui mesuré avec le NS-398. Ceci constitue le meilleur résultat que nous ayons obtenu en testant les molécules synthétisées à l'occasion de ce travail.

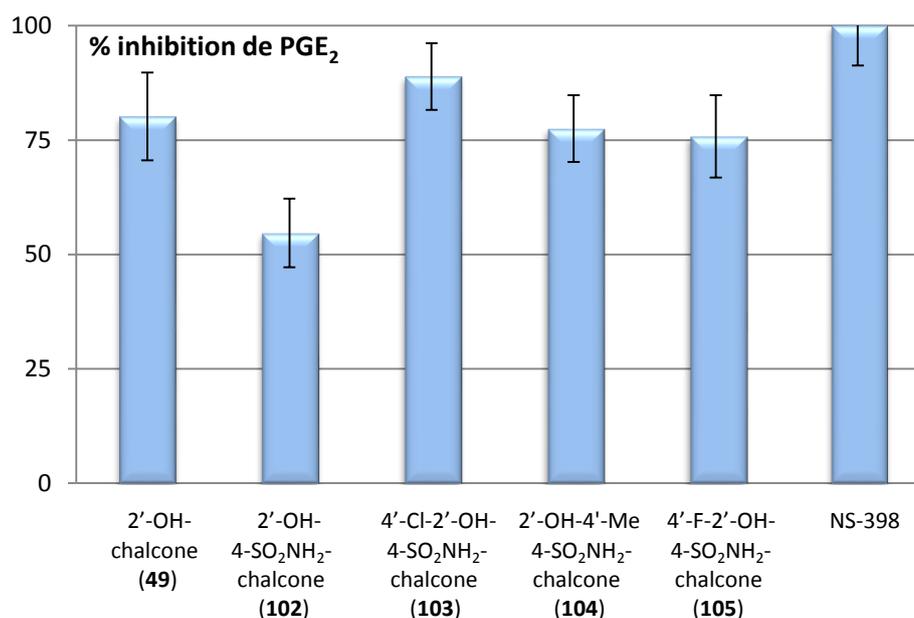


Figure 21 : Inhibition des molécules illustrant l'effet du pharmacophore sulfonamide en position 4 du noyau B, seul ou associé aux substituants (Cl, Me, F) en position 4' du noyau A de la 2'-hydroxychalcone

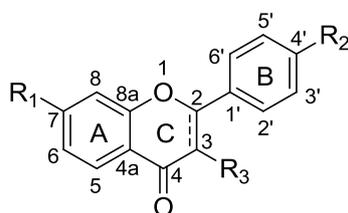
▪ Conclusion

Les résultats des évaluations biologiques des chalcones indiquent que la 2'-hydroxychalcone (**49**) inhibe la production de PGE₂ de 80,2%.

La présence d'un groupement méthylsulfone ou sulfonamide comme pharmacophore en position 4 de la 2'-hydroxychalcone en combinaison avec la présence d'un groupement méthyle ou d'un atome de chlore sur la position 4' est un élément favorable à l'inhibition de la production de PGE₂. La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**) et la 4'-chloro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**103**) présentent respectivement une inhibition de 82,4% et 88,9%, activité approchant celle du composé de référence : le NS-398 (100%).

3.3 . Évaluations biologiques des autres dérivés flavonoïdiques

Les résultats des tests d'inhibition des flavanones, flavones et flavonols sur la production de PGE₂ sont présentés dans le tableau 22.



R₃ = H : flavanones

R₃ = H + Δ 2-3 : flavones

R₃ = OH + Δ 2-3 : flavonols

Composé	R ₁	R ₂	Inhibition PGE ₂ à 10 μM (%) ^a	Écart- type (%)
flavanone (198)	H	H	70,3	8,5
7-chloroflavanone (108)	Cl	H	73,3	6,2
4'-méthylsulfonylflavanone (111)	H	SO ₂ Me	↗	-
7-chloro-4'- méthylsulfonylflavanone (112)	Cl	SO ₂ Me	70,0	7,9
flavone (116)	H	H	84,1	9,2
7-chloroflavone (117)	Cl	H	82,0	6,2
7-chloro-4'-méthylsulfonylflavone (120)	Cl	SO ₂ Me	38,7	7,0
flavonol (123)	H	H	43,7	8,5
7-chloroflavonol (124)	Cl	H	87,6	6,2
7-chloro-4'-méthylsulfonylflavonol (128)	Cl	SO ₂ Me	↗	-
NS-398	-	-	100	8,7

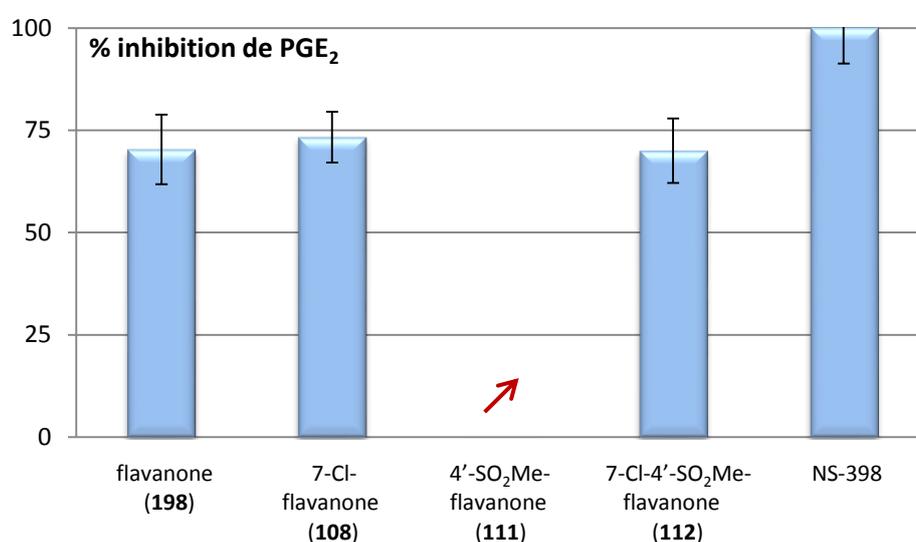
^a Moyennes de trois mesures.

↗ : induction de la production de PGE₂.

Tableau 22 : Résultats des tests d'inhibition des flavanones, flavones et flavonols sur la production de prostaglandine E₂ catalysée par la cyclooxygénase-2 *in vitro*

▪ Evaluations biologiques des flavanones

La flavanone (**198**) présente un pourcentage d'inhibition sur la production de PGE₂ de 70,3%. La présence d'un atome de chlore en position 7 de la flavanone (composé **108**) améliore légèrement cette inhibition. Au contraire, la présence du pharmacophore méthylsulfone en position 4' est défavorable puisque la 4'-méthylsulfonylflavanone (**111**) induit la production de PGE₂. Ce résultat paradoxal a déjà été observé sur la 2'-hydroxychalcone. Cependant, la présence de l'atome de chlore sur le noyau A et du groupement méthylsulfone sur le noyau B (composé **112**, inhibition de 70%) permet de retrouver une inhibition de la production de PGE₂, constat également noté dans le cas de la 2'-hydroxychalcone.



↗ : induction de la production de PGE₂.

Figure 22 : Inhibition des molécules illustrant l'effet de la présence d'un atome de chlore en position 7 du noyau A et de celle du pharmacophore méthylsulfone en position 4' du noyau B de la flavanone

▪ Evaluations biologiques des flavones

La flavone (**116**) présente une activité très intéressante puisqu'elle inhibe la production de PGE₂ de 84,1%. Cette inhibition reste importante lorsqu'un atome de chlore est présent sur le noyau A de la flavone (composé **117**, inhibition de 82%). La 7-chloro-4'-méthylsulfonylflavone (**120**) présente une plus faible activité inhibitrice de la production de PGE₂ avec seulement 38,7% d'inhibition, mettant ainsi à nouveau en évidence l'effet négatif de la présence du pharmacophore méthylsulfone sur le noyau B.

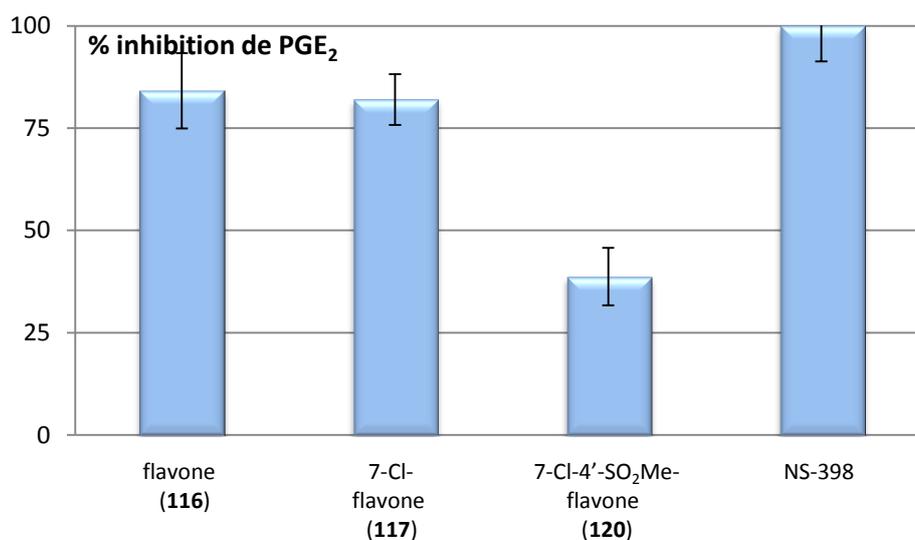
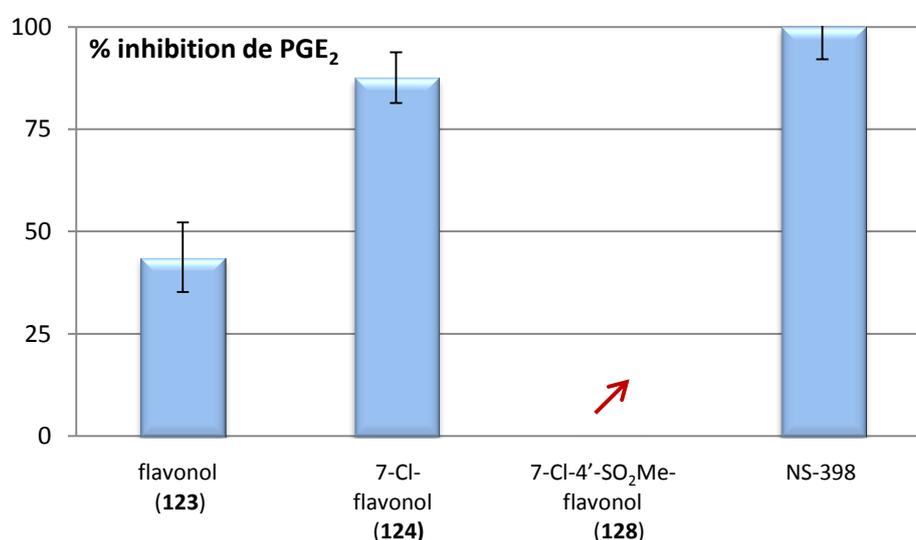


Figure 23 : Inhibition des molécules illustrant l'effet de la présence d'un atome de chlore en position 7 du noyau A et de celle du pharmacophore méthylsulfone en position 4' du noyau B de la flavone

▪ Evaluations biologiques des flavonols

Le pourcentage d'inhibition du flavonol (**123**) sur la production de PGE₂ est de 43,7%, ce qui constitue l'activité la plus faible observée parmi les flavonoïdes non substitués. Le 7-chloroflavonol (composé **124**, inhibition de 87,6%) est deux fois plus actif que le composé **123**, mettant en évidence, cette fois, l'effet très positif de l'atome de chlore sur le noyau A. Enfin, le 7-chloro-4'-méthylsulfonylflavonol (**128**) induit la production de PGE₂. L'introduction du pharmacophore méthylsulfone est donc encore plus défavorable que pour les autres classes de flavonoïdes. En effet, pour la classe des flavonols, même l'association avec un atome de chlore sur la carbone 7 ne permet pas d'obtenir l'inhibition de la production de PGE₂.



↗ : induction de la production de PGE₂.

Figure 24 : Inhibition des molécules illustrant l'effet de la présence d'un atome de chlore en position 7 du noyau A et de celle du pharmacophore méthylsulfone en position 4' du noyau B du flavonol

3.4 . Conclusion

Les résultats de ces évaluations biologiques indiquent que la 2'-hydroxychalcone (**49**), la flavanone (**198**), la flavone (**116**) et le flavonol (**123**) inhibent la production de PGE₂. Parmi ces quatre composés, la 2'-hydroxychalcone (**49**) et la flavone (**116**) présentent la plus grande activité avec des pourcentages d'inhibition supérieurs à 80%, activité se rapprochant de celle du composé de référence, le NS-398 (100%).

Au vu de nos résultats, les pharmacophores méthylsulfone et sulfonamide, que nous avons choisis pour leur activité sélective sur la COX-2, donnent des effets décevants lorsqu'ils sont greffés sur la 2'-hydroxychalcone. En effet, le groupement méthylsulfone entraîne une production de PGE₂ (composés **98** et **188**) alors que le groupement sulfonamide permet d'inhiber cette production (composé **102**) mais plus faiblement que la 2'-hydroxychalcone (**49**) (composé **102** : inhibition de 50% vs composé **49** : inhibition de 80%). De la même façon, le groupement méthylsulfone, greffé sur la flavanone (composé **111**), induit la production de PGE₂.

Malgré tout, les 2'-hydroxychalcones présentant sur le noyau B l'un des deux pharmacophores associés à des substituants comme un groupement méthyle ou un atome de chlore sur le noyau A retrouvent une activité importante, voire supérieure à celle de la 2'-hydroxychalcone (**49**), se rapprochant de celle du NS-398 (composé **100** : inhibition de 82% ; composé **103** : 89%).

L'influence de ces substituants vis-à-vis de l'activité biologique testée n'est cependant pas évidente. En effet, la présence d'atomes de chlore sur la 2'-hydroxychalcone, la flavanone ou la flavone n'entraîne pas d'amélioration de l'activité inhibitrice de PGE₂. Seul le 7-chloroflavonol (**124**) présente une activité supérieure à celle du flavonol (**123**) (composé **124** : inhibition de 88% vs composé **123** : inhibition de 44%). L'étude des relations structure-activité s'avère donc complexe. Trois molécules se démarquent néanmoins de par leur activité voisine de celle du NS-398 : la 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**), la 4'-chloro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**103**) et le 7-chloroflavonol (**124**).

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

L'inflammation constitue le mode de réponse le plus fréquent de l'organisme face à toutes sortes d'agression. Elle contribue également au développement de nombreux troubles pathologiques tels que le diabète, les maladies neurodégénératives et le cancer.

La réaction inflammatoire est associée à une élévation du taux de certains médiateurs lipidiques, les prostaglandines, qui sont impliqués dans de nombreux phénomènes physiologiques et physiopathologiques. Cette élévation résulte de la surexpression d'une enzyme inductible : la cyclooxygénase-2 (COX-2).

La COX-2 constitue ainsi une cible moléculaire de choix pour le traitement de l'inflammation. L'inhibition spécifique de cette enzyme représente le mécanisme d'action d'une famille de médicaments appartenant à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Cependant, l'utilisation des AINS spécifiques de la COX-2 est associée à un facteur de risque cardiovasculaire. Ces médicaments doivent donc être prescrits à la dose minimale journalière efficace et pendant la période la plus courte possible. Le développement de nouveaux inhibiteurs de la COX-2 mieux tolérés présente ainsi un intérêt considérable.

Les flavonoïdes sont des composés naturels appartenant à la famille des polyphénols et possédant de nombreux avantages pour la santé humaine. Certains d'entre eux présentent une activité inhibitrice sur la COX-2 ou un effet préventif contre les maladies cardiovasculaires.

Notre travail de conception d'inhibiteurs de la COX-2 repose sur la pharmacomodulation de ces flavonoïdes par l'introduction de pharmacophores présents dans la structure des AINS spécifiques de la COX-2. D'autres substituants susceptibles d'améliorer l'activité biologique recherchée sont également introduits sur le squelette flavonoïdique.

Une partie des travaux a été orientée vers la préparation de synthons clés en vue de la synthèse de dérivés flavonoïdiques portant le groupement méthylsulfone ou sulfonamide comme pharmacophore sur le noyau A. Plusieurs stratégies ont été mises en œuvre pour la préparation des trois synthons suivants :

- la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) ;
- la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**) ;

- la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**).

Les 2'-hydroxychalcones **188** et **194**, substituées par un groupement méthylsulfone en 4' et 5' respectivement, ont été obtenues. Cependant, les stratégies envisagées pour la préparation de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (**132**) n'ont pas permis l'obtention de ce composé. Une voie de synthèse pour introduire le groupement sulfonamide directement en 4' de la 2'-hydroxychalcone a été envisagée. Elle repose sur la conversion du groupement méthylsulfone de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) en fonction sulfonamide. La mise en œuvre de cette stratégie s'est malheureusement avérée infructueuse.

Les tests d'activité biologique sur les molécules synthétisées reposent sur la mise en évidence de l'inhibition de la production de la prostaglandine E₂ (PGE₂), production catalysée par la COX-2. Ces tests réalisés sur la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) et la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (**194**) ont montré une production de PGE₂, contrairement à l'effet attendu par l'introduction du groupement méthylsulfone sur la 2'-hydroxychalcone.

Une autre partie de nos travaux a concerné la synthèse de dérivés flavonoïdiques (2'-hydroxychalcones, flavanones, flavones et flavonols) portant les groupements méthylsulfone ou sulfonamide comme pharmacophore sur le noyau B et substitués par l'atome de chlore ou de fluor ou par le groupement méthyle sur le noyau A.

Trois composés, la 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**), la 4'-chloro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**103**) et le 7-chloroflavonol (**124**), ont révélé les meilleures activités inhibitrices sur la production de PGE₂. Les activités associées à ces trois dérivés flavonoïdiques se rapprochent du résultat obtenu pour le NS-398, l'inhibiteur sélectif de la COX-2 utilisé comme composé de référence.

Dans le but d'améliorer l'activité inhibitrice sur la production de PGE₂, diverses perspectives peuvent être envisagées :

- l'introduction du groupement sulfonamide sur le noyau B de flavanones, flavones et flavonols ;
- la poursuite des travaux de synthèse concernant l'introduction du groupement sulfonamide sur le noyau A du squelette flavonoïdique ;
- une analyse comparative entre les deux pharmacophores étudiés dans ce travail de thèse et le pharmacophore méthanesulfonamide cité dans la littérature ;
- une étude de pharmacomodulation resserrée sur les composés les plus actifs.

L'évaluation biologique des composés présentant les meilleures activités inhibitrices sur la production de PGE₂ peut également être approfondie pour étudier leur sélectivité d'inhibition vis-à-vis de la COX-2, par rapport à la COX-1 notamment.

Enfin, il serait intéressant de revenir sur la différence d'effet des pharmacophores méthylsulfone et sulfonamide suivant qu'ils soient greffés sur la chalcone ou sur la 2'-hydroxychalcone en envisageant :

- la préparation d'une série de chalcones correspondant à la série de 2'-hydroxychalcones déjà synthétisées ;
- l'évaluation biologique et l'étude de la relation structure-activité ;
- une étude de modélisation moléculaire.

Partie expérimentale

1 . Chimie

1.1 . Généralités

Réactifs et solvants

L'origine de certains réactifs et solvants utilisés dans le cadre des synthèses qui sont décrites dans ce chapitre est présentée dans le tableau 23.

Les autres réactifs et solvants proviennent de l'un des fournisseurs suivants : Alfa Aesar (Schiltigheim), Carlo Erba Réactifs - SDS (Val de Reuil), Fisher Scientific (Illkirch), Sigma-Aldrich (Saint Quentin Fallavier).

Tous les produits commerciaux sont utilisés sans aucune purification préalable.

Réactifs et solvants	Qualités	Provenances
Acétonitrile	$\geq 99,9\%$	Sigma-Aldrich
Acétophénone	99%	Alfa Aesar
Acide chlorosulfonique	$\geq 99\%$	Carlo Erba
Acide 3-chlorosulfonylbenzoïque	97%	Alfa Aesar
Acide formique	$\geq 95\%$	Sigma-Aldrich
Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque	70-75% dans l'eau	Alfa Aesar
Acide 3-méthylsulfonylbenzoïque	95%	Acros Organics
Benzaldéhyde	$\geq 99\%$	Aldrich
4'-chloroacétophénone	98%	Alfa Aesar
4-chlorobenzaldéhyde	97%	Aldrich
4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone	97%	Alfa Aesar
Chlorure d'acétyle	98%	Sigma-Aldrich
Chlorure d'aluminium	99,99%	Sigma-Aldrich
Chlorure de magnésium	99%	Alfa Aesar
Chlorure de thionyle	$\geq 99\%$	Sigma-Aldrich

4-cyanobenzènesulfonamide	95%	Acros Organics
2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	≥ 99%	Alfa Aesar
1,4-dioxane	99,8%	Sigma-Aldrich
Peroxyde d'hydrogène	10 volumes	Cooper
Peroxyde d'hydrogène	30% dans l'eau	Sigma
4-fluorobenzaldéhyde	98%	Lancaster
4'-fluoro-2'-hydroxyacétophénone	98%	Alfa Aesar
2'-hydroxyacétophénone	99%	Aldrich
2'-hydroxychalcone	≥ 98%	Alfa Aesar
Hydroxyde de baryum	95%	Alfa Aesar
2'-hydroxy-4'-méthylacétophénone	97%	Aldrich
Iodométhane	99% stabilisé avec Cu ou Ag	Alfa Aesar
3-mercaptophénol	96%	Acros Organics
3-(méthoxythio)phénol	98%	Alfa Aesar
Méthyllithium	1,6 M dans Et ₂ O	Aldrich
4'-méthylsulfonylacétophénone	97%	Aldrich
4-méthylsulfonylbenzaldéhyde	95%	Acros Organics
4-méthylthiophénol	98%	Aldrich
Nickel de Raney	4200, dans l'eau	Sigma-Aldrich
Nitrate de cérium et d'ammonium	≥ 98,5%	Sigma-Aldrich
Oxone [®]	-	Sigma-Aldrich
Paraformaldéhyde	97%	Alfa Aesar
Propionitrile	99%	Alfa Aesar
Tétrachlorure de titane	99,9%	Sigma-Aldrich
Tétrahydrofurane	99,9%	Acros Organics
Triéthylamine	≥ 99%	Sigma-Aldrich

Tableau 23 : Quelques réactifs et solvants utilisés

Chromatographie analytique

Le suivi des réactions et des purifications est réalisé par CCM sur gel de silice 60 F₂₅₄ Merck.

La révélation des plaques est effectuée sous une lampe UV à 254 nm.

Chromatographie préparative

- Les CCM préparatives sur plaques sont réalisées par l'étalement de 44 g de gel de silice dispersés dans 120 mL d'eau en une couche de 0,5 mm d'épaisseur sur 5 plaques de verre (20 × 20 cm) placées sur un banc. Après séchage à l'air libre, les plaques sont activées à 100°C avant usage.
- Les purifications sur colonnes sont réalisées avec du gel de silice Merck de granulométrie 40-63 µm.
- Les chromatographies sous pression automatisées (chromatographies flash) sont réalisées avec du gel de silice de granulométrie 35-70 µm, sur un appareil CombiFlash[®] Companion[®].

Analyses physico-chimiques

- Les températures de fusion sont mesurées sur un banc Kofler Wagner & Munz WME.
- Les spectres UV sont réalisés sur un spectrophotomètre Shimadzu UV-2401PC.
- Les spectres IR des composés, qui sont contenus dans un film de solvant placé sur une pastille de sel, sont enregistrés sur un spectromètre Mattson Satellite FT-IR. Les nombres d'onde des bandes les plus intenses sont donnés en cm⁻¹.
- Les spectres RMN sont effectués sur un spectromètre Bruker DPX-400 (¹H : 400 MHz ; ¹³C : 100 MHz), au Service Commun de Recherche et d'Analyse de Biomolécules de Limoges.
- Les spectres de masse des composés **103**, **104**, **105**, **179** et **180** sont réalisés sur un spectromètre Bruker maXis Q-TOF, à l'Institut de Chimie Organique et Analytique - Université d'Orléans.

Les spectres de masse de tous les autres composés sont réalisés sur un spectromètre Waters Q-TOF 2, au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest - Université de Rennes 1.

1.2 . Modes opératoires des synthèses et caractérisations des composés

Les modes opératoires généraux de synthèse et de traitement des 2'-hydroxychalcones, des flavanones, des flavones et des flavonols sont présentés ci-après.

Les modes opératoires utilisés pour la préparation des 2'-hydroxychalcones **50** et **196**, sont décrites ultérieurement.

Synthèses des 2'-hydroxychalcones

L'acétophénone, l'éthanol, le benzaldéhyde et l'hydroxyde de baryum sont introduits dans un ballon et le mélange obtenu est chauffé à reflux. En fin de réaction, le contenu du ballon est laissé refroidir à t.a.. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, le résidu est repris à l'eau, acidifié avec HCl 1 M puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu peut, par la suite, être purifié.

Synthèses des flavanones

La 2'-hydroxychalcone est dissoute dans 25 mL d'une solution méthanolique à 4% volumique de H₂SO₄ concentré et le mélange obtenu est chauffé à reflux. En fin de réaction, le contenu du ballon est laissé refroidir à t.a.. Après évaporation du méthanol sous pression réduite, le résidu est repris à l'eau, neutralisé avec une solution aqueuse à 5% de NaHCO₃ puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par la suite.

Synthèse des flavones

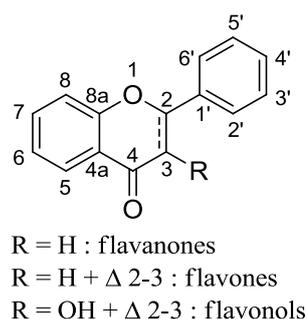
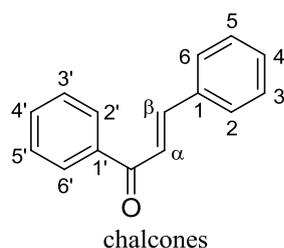
La DDQ est additionnée à la 2'-hydroxychalcone préalablement dissoute dans le 1,4-dioxane et le mélange obtenu est chauffé à reflux. En fin de réaction, le contenu du ballon est laissé refroidir à t.a. puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par la suite.

Synthèse des flavonols

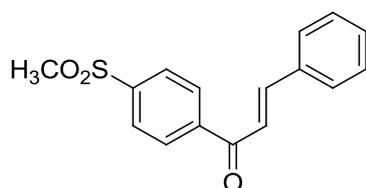
La 2'-hydroxychalcone, le méthanol, la solution aqueuse à 10% massique de NaOH et le peroxyde d'hydrogène à 3% massique (10 volumes) sont introduits successivement dans un

ballon et le mélange obtenu est porté à reflux. En fin de la réaction, le contenu du ballon est laissé refroidir à t.a.. Après évaporation du méthanol sous pression réduite, le résidu est repris à l'eau, acidifié avec HCl 1 M puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par la suite.

Les numéros ou symboles représentés sur les structures suivantes sont utilisés pour l'attribution des signaux en RMN des dérivés flavonoïdiques :



4'-méthylsulfonylchalcone (**21**)¹⁹



La soude (200 mg, 5 mmol) est additionnée à la 4'-méthylsulfonylacétophénone (**15** : R¹ = SO₂Me) (200 mg, 1,01 mmol) et au benzaldéhyde (**16** : R² = H) (0,10 mL, 1,01 mmol) préalablement dissouts dans 4 mL de méthanol. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 45 min.

Le résidu (285 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 40% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 4'-méthylsulfonylchalcone (**21**) se présente sous la forme d'une poudre blanche (134 mg, 46%).

Rf = 0,45 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40.

F = 173°C.

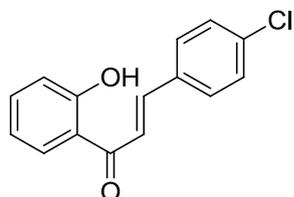
UV (MeOH) : λ max = 204, 250, 318 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 523, 764, 1153, 1215, 1312, 1569, 1604, 1662 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,11 (s, 3H, SO₂CH₃), [7,44-7,46] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,48 (d, 1H, H-α, J = 15,9 Hz), 7,66 (dd, 2H, H-2, H-6, J = 1,9 ; 7,5 Hz), 7,84 (d, 1H, H-β, J = 15,7 Hz), 8,09 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,4 Hz), 8,16 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,6 (SO₂CH₃), 121,6 (C-α), 128,0 (C-3', C-5'), 128,9 (C-2, C-6), 129,3 (C-3, C-5), 129,5 (C-2', C-6'), 131,4 (C-4), 134,5 (C-1), 142,8 (C-1'), 143,9 (C-4'), 147,0 (C-β), 189,7 (C=O).

4-chloro-2'-hydroxychalcone (50)



La soude (150 mg, 3,75 mmol) est additionnée à la 2'-hydroxyacétophénone (**47**) (0,18 mL, 1,47 mmol) et au 4-chlorobenzaldéhyde (**16** : R² = Cl) (207 mg, 1,47 mmol) préalablement dissouts dans 4 mL de méthanol. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 6 h.

Le résidu correspond à la 4-chloro-2'-hydroxychalcone (**50**) qui se présente sous la forme d'une poudre jaune (368 mg, 97%).

Rf = 0,51 dans n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10.

F = 151°C.

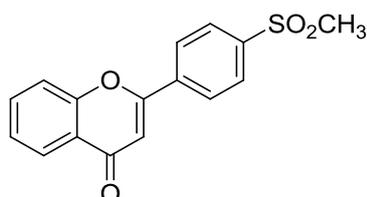
UV (MeOH) : λ max = 205, 230, 318 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 760, 1207, 1487, 1565, 1580, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,95 (dd él, 1H, H-5', J = 7,3 ; 7,9 Hz), 7,04 (d él, 1H, H-3', J = 8,4 Hz), 7,41 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,4 Hz), [7,49-7,53] (m, 1H, H-4'), 7,60 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,4 Hz), 7,63 (d, 1H, H-α, J = 15,5 Hz), 7,87 (d, 1H, H-β, J = 15,5 Hz), 7,91 (dd él, 1H, H-6', J = 0,8 ; 8,1 Hz), 12,74 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 118,7 (C-3'), 118,9 (C-5'), 120,0 (C-1'), 120,6 (C-α), 129,4 (C-3, C-5), 129,6 (C-6'), 129,8 (C-2, C-6), 133,1 (C-1), 136,6 (C-4'), 136,9 (C-4), 144,0 (C-β), 163,7 (C-2'), 193,5 (C=O).

4'-méthylsulfonylflavone (71)



La 2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**98**) (250 mg, 0,828 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et la DDQ (93 mg, 0,411 mmol) sont chauffés à reflux pendant 6 h 25 min.

Le résidu (401 mg) est purifié sur colonne avec le mélange n-hexane : acétate d'éthyle / 50 : 50. La 2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**98**) (60 mg, 24%) et un mélange (108 mg) constitué de cette chalcone (**98**) et de la 4'-méthylsulfonylflavanone (**111**) sont récupérés. La 4'-méthylsulfonylflavone (**71**) se présente sous la forme d'une poudre beige (43 mg, 17%).

Rf = 0,18 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 50 : 50.

F = 192°C.

UV (EtOH) : λ_{max} = 205, 260, 293 nm.

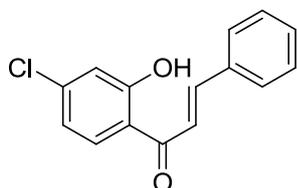
IR (CH₂Cl₂) : 725, 757, 1153, 1269, 1320, 1650 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,12 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,90 (s, 1H, H-3), 7,47 (ddd él, 1H, H-6, J = 1,0 ; 7,3 ; 8,0 Hz), 7,61 (d él, 1H, H-8, J = 8,4 Hz), 7,75 (ddd él, 1H, H-7, J = 1,7 ; 7,2 ; 8,4 Hz), [8,10-8,15] (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 8,25 (dd, 1H, H-5, J = 1,6 ; 8,0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,7 (SO₂CH₃), 109,6 (C-3), 118,4 (C-8), 124,2 (C-4a), 126,0 (C-6), 126,1 (C-5), 127,4 (C-2', C-6'), 128,4 (C-3', C-5'), 134,5 (C-7), 137,2 (C-1'), 143,2 (C-4'), 156,4 (C-8a), 161,2 (C-2), 178,3 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₂O₄NaS, 323,0354 [M+Na]⁺ ; trouvé, 323,0355.

4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**)



La 4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone (**94** : R¹ = Cl) (200 mg, 1,18 mmol), 25 mL d'éthanol, le benzaldéhyde (**16** : R² = H) (0,15 mL, 1,47 mmol) et l'hydroxyde de baryum (242 mg, 1,41 mmol) sont chauffés à reflux pendant 20 min.

Le résidu (333 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 5% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**) se présente sous la forme d'une poudre jaune (251 mg, 82%).

Rf = 0,66 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

F = 128°C.

UV (EtOH) : λ_{max} = 203, 323 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 663, 811, 1207, 1370, 1487, 1565, 1642 cm⁻¹.

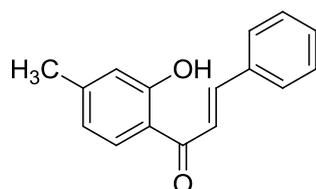
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,93 (dd, 1H, H-5', J = 2,0 ; 8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, H-3', J = 2,0 Hz), [7,44-7,46] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,58 (d, 1H, H- α , J = 15,4 Hz), 7,67 (dd, 2H, H-

2, H-6, J = 2,0 ; 7,3 Hz), 7,85 (d, 1H, H-6', J = 8,6 Hz), 7,94 (d, 1H, H-β, J = 15,5 Hz), 12,99 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 118,6 (C-1'), 118,7 (C-3'), 119,5 (C-5'), 119,7 (C-α), 128,7 (C-2, C-6), 129,1 (C-3, C-5), 130,6 (C-6'), 131,2 (C-4), 134,4 (C-1), 142,2 (C-4'), 146,1 (C-β), 164,3 (C-2'), 193,0 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₂O₂³⁵Cl, 259,0526 [M+H]⁺ ; trouvé, 259,0528.

2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (**96**)



La 2'-hydroxy-4'-méthylacétophénone (**94** : R¹ = Me) (600 mg, 3,99 mmol), 25 mL d'éthanol, le benzaldéhyde (**16** : R² = H) (0,49 mL, 4,79 mmol) et l'hydroxyde de baryum (821 mg, 4,79 mmol) sont chauffés à reflux pendant 15 min.

Le résidu (982 mg) est purifié sur colonne avec un mélange n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10. La 2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (**96**) se présente sous la forme de cristaux orange (698 mg, 73%).

R_f = 0,44 dans n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10.

F = 71°C.

UV (EtOH) : λ max = 206, 222, 317 nm.

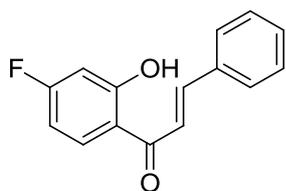
IR (CH₂Cl₂) : 737, 1149, 1207, 1363, 1506, 1576, 1638 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,37 (s, 3H, CH₃), 6,75 (dd, 1H, H-5', J = 0,8 ; 8,2 Hz), 6,83 (s él, 1H, H-3'), [7,42-7,44] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,62 (d, 1H, H-α, J = 15,4 Hz), [7,64-7,67] (m, 2H, H-2, H-6), 7,80 (d, 1H, H-6', J = 8,2 Hz), 7,90 (d, 1H, H-β, J = 15,5 Hz), 12,87 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22,2 (CH₃), 118,0 (C-1'), 118,9 (C-3'), 120,4 (C-5'), 120,5 (C-α), 128,8 (C-3, C-5), 129,2 (C-2, C-6), 129,7 (C-6'), 131,0 (C-4), 134,9 (C-1), 145,1 (C-β), 148,3 (C-4'), 164,0 (C-2'), 193,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₂Na, 261,0891 [M+Na]⁺ ; trouvé, 261,0894.

4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (**97**)



La 4'-fluoro-2'-hydroxyacétophénone (**94** : $R^1 = F$) (50 mg, 0,324 mmol), 10 mL d'éthanol, le benzaldéhyde (**16** : $R^2 = H$) (41,3 mg, 0,389 mmol) et l'hydroxyde de baryum (66,7 mg, 0,389 mmol) sont chauffés à reflux pendant 15 min.

Le résidu (89 mg) est purifié par CCM préparative avec un mélange n-hexane : acétate d'éthyle / 90 : 10. La 4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (**97**) se présente sous la forme de cristaux jaunes (62 mg, 79%).

Rf = 0,51 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

F = 110°C.

UV (EtOH) : λ max = 204, 221, 319 nm.

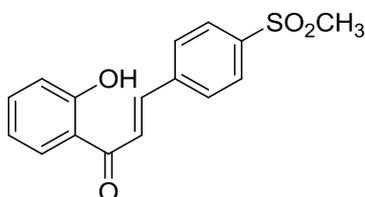
IR (CH₂Cl₂) : 422, 1207, 1506, 1561, 1638 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,66 (ddd, 1H, H-5', J = 2,5 ; 8,8 ; 10,6 Hz), 6,71 (dd, 1H, H-3', J = 2,5 ; 10,3 Hz), [7,44-7,45] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,57 (d, 1H, H- α , J = 15,5 Hz), 7,66 (dd, 2H, H-2, H-6, J = 2,3 ; 7,2 Hz), 7,93 (d, 1H, H- β , J = 15,5 Hz), 7,94 (dd, 1H, H-6', J = 6,4 ; 8,9 Hz), 13,19 (d, 1H, OH, J = 1,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 105,4 (C-3'), 107,4 (C-5'), 117,3 (C-1'), 120,1 (C- α), 128,9 (C-3, C-5), 129,3 (C-2, C-6), 131,3 (C-4), 132,2 (C-6'), 134,7 (C-1), 146,0 (C- β), 166,4 (C-2'), 167,7 (C-4'), 192,8 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₂O₂F, 243,0821 [M+H]⁺ ; trouvé, 243,0822.

2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**98**)



La 2'-hydroxyacétophénone (**94** : $R^1 = H$) (200 mg, 1,47 mmol), 25 mL d'éthanol, le 4-méthylsulfonylbenzaldéhyde (**16** : $R^2 = SO_2Me$) (342 mg, 1,76 mmol) et l'hydroxyde de baryum (318 mg, 1,76 mmol) sont chauffés à reflux pendant 50 min.

Le résidu (512 mg) est purifié sur colonne avec un gradient de 40 à 50% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**98**) se présente sous la forme de cristaux jaunes (281 mg, 63%).

Rf = 0,58 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 50 : 50.

F = 201°C.

UV (EtOH) : λ max = 215, 253, 309 nm.

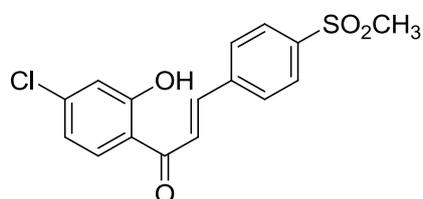
IR (CH₂Cl₂) : 722, 760, 1153, 1258, 1312, 1588, 1646 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,10 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,98 (ddd él, 1H, H-5', J = 1,2 ; 7,2 ; 8,2 Hz), 7,06 (dd, 1H, H-3', J = 1,0 ; 8,4 Hz), 7,54 (ddd él, 1H, H-4', J = 1,6 ; 7,2 ; 8,6 Hz), 7,76 (d, 1H, H- α , J = 15,6 Hz), 7,84 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,3 Hz), 7,92 (d, 1H, H- β , J = 15,5 Hz), 7,92 (dd, 1H, H-6', J = 1,6 ; 8,1 Hz), 8,02 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,4 Hz), 12,59 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,5 (SO₂CH₃), 118,8 (C-3'), 119,1 (C-1'), 119,8 (C-5'), 123,7 (C- α), 128,1 (C-3, C-5), 129,2 (C-2, C-6), 129,7 (C-6'), 137,0 (C-4'), 139,8 (C-4), 141,9 (C-1), 142,5 (C- β), 163,7 (C-2'), 193,1 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₄NaS, 325,0510 [M+Na]⁺ ; trouvé, 325,0509.

4'-chloro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**99**)



La 4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone (**94** : R¹ = Cl) (200 mg, 1,18 mmol), 25 mL d'éthanol, le 4-méthylsulfonylbenzaldéhyde (**16** : R² = SO₂Me) (261 mg, 1,42 mmol) et l'hydroxyde de baryum (243 mg, 1,42 mmol) sont chauffés à reflux pendant 2 h 15 min.

Le résidu (441 mg) est purifié sur colonne avec un mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 98 : 2. La 4'-chloro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**99**) se présente sous la forme d'une poudre jaune (263 mg, 66%).

Rf = 0,49 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 98 : 2.

F = 204°C.

UV (EtOH) : λ max = 221, 260, 315 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 733, 1149, 1199, 1308, 1580, 1642, 2299 cm⁻¹.

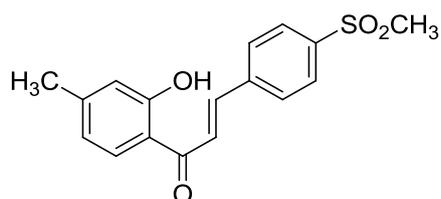
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,10 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,95 (dd, 1H, H-5', J = 2,0 ; 8,6 Hz), 7,07 (d, 1H, H-3', J = 2,0 Hz), 7,68 (d, 1H, H- α , J = 15,5 Hz), 7,84 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,3

Hz), 7,84 (d, 1H, H-6', J = 8,6 Hz), 7,93 (d, 1H, H-β, J = 15,5 Hz), 8,02 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,3 Hz), 12,77 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,5 (SO₂CH₃), 118,3 (C-1'), 118,9 (C-3'), 119,8 (C-5'), 123,3 (C-α), 128,2 (C-3, C-5), 129,2 (C-2, C-6), 130,6 (C-6'), 139,6 (C-1), 142,1 (C-4), 142,8 (C-4'), 143,1 (C-β), 164,4 (C-2'), 192,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₄³⁵ClS, 337,0301 [M+H]⁺ ; trouvé, 337,0302.

2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**)



La 2'-hydroxy-4'-méthylacétophénone (**94** : R¹ = Me) (500 mg, 3,33 mmol), 25 mL d'éthanol, le 4-méthylsulfonylbenzaldéhyde (**16** : R² = SO₂Me) (740 mg, 3,99 mmol) et l'hydroxyde de baryum (680 mg, 3,99 mmol) sont chauffés à reflux pendant 3 h.

Le résidu (1,07 g) est purifié sur colonne avec un gradient de 40 à 50% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**) se présente sous la forme de cristaux jaunes (298 mg, 37%).

Rf = 0,62 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 50 : 50.

F = 171°C.

UV (EtOH) : λ max = 205, 308 nm.

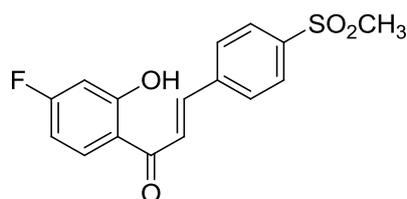
IR (CH₂Cl₂) : 764, 1153, 1211, 1277, 1308, 1584, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,39 (s, 3H, CH₃), 3,09 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,78 (dd, 1H, H-5', J = 1,1 ; 8,2 Hz), 6,86 (s él, 1H, H-3'), 7,72 (d, 1H, H-α, J = 15,6 Hz), 7,79 (d, 1H, H-6', J = 8,2 Hz), 7,83 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,3 Hz), 7,89 (d, 1H, H-β, J = 15,6 Hz), 8,01 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,4 Hz), 12,66 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22,1 (CH₃), 44,5 (SO₂CH₃), 117,6 (C-1'), 118,8 (C-3'), 120,4 (C-5'), 123,9 (C-α), 128,1 (C-3, C-5), 129,1 (C-2, C-6), 129,5 (C-6'), 139,9 (C-1), 141,7 (C-4), 142,1 (C-β), 148,9 (C-4'), 163,9 (C-2'), 192,4 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₇H₁₆O₄NaS, 339,0667 [M+Na]⁺ ; trouvé, 339,0666.

4'-fluoro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**101**)



La 4'-fluoro-2'-hydroxyacétophénone (**94** : $R^1 = F$) (200 mg, 1,30 mmol), 25 mL d'éthanol, le 4-méthylsulfonylbenzaldéhyde (**16** : $R^2 = SO_2Me$) (287 mg, 1,56 mmol) et l'hydroxyde de baryum (268 mg, 1,56 mmol) sont chauffés à reflux pendant 1 h 20 min.

Le résidu (437 mg) est purifié sur colonne avec un mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 98 : 2. La 4'-fluoro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**101**) se présente sous la forme d'une poudre orange (310 mg, 75%).

Rf = 0,53 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 98 : 2.

F = 212°C.

UV (EtOH) : λ_{max} = 203, 217, 306 nm.

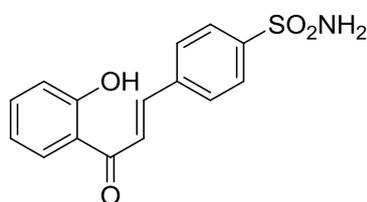
IR (CH₂Cl₂) : 733, 1122, 1149, 1211, 1297, 1580, 1646 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,10 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,69 (ddd él, 1H, H-5', J = 2,5 ; 8,6 ; 10,8 Hz), 6,73 (dd, 1H, H-3', J = 2,4 ; 10,4 Hz), 7,67 (d, 1H, H- α , J = 15,5 Hz), 7,84 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,3 Hz), 7,92 (d, 1H, H- β , J = 15,5 Hz), 7,94 (dd él, 1H, H-6', J = 6,4 ; 8,8 Hz), 8,02 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,4 Hz), 12,98 (d, 1H, OH, J = 1,3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,5 (SO₂CH₃), 105,4 (C-3'), 107,5 (C-5'), 116,9 (C-1'), 123,5 (C- α), 128,2 (C-3, C-5), 129,2 (C-2, C-6), 132,1 (C-6'), 139,7 (C-1), 142,0 (C-4), 142,8 (C- β), 166,4 (C-2'), 167,8 (C-4'), 191,9 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₃O₄FN₁S, 343,0416 [M+Na]⁺ ; trouvé, 343,0416.

2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**102**)



La 2'-hydroxyacétophénone (**94** : $R^1 = H$) (200 mg, 1,47 mmol), 25 mL d'éthanol, le 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**) (326 mg, 1,76 mmol) et l'hydroxyde de baryum (3,02 g, 17,6 mmol) sont chauffés à reflux pendant 7 h 15 min.

Le résidu (531 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 15% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**102**) se présente sous la forme d'une poudre jaune (223 mg, 50%).

Rf = 0,54 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 85 : 15.

F = 217°C.

UV (EtOH) : λ max = 204, 225, 312 nm.

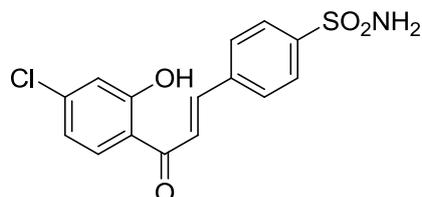
IR (CH₂Cl₂) : 543, 745, 826, 1095, 1153, 1184, 1335, 1576 cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : δ [6,98-7,03] (m, 2H, H-3', H-5'), [7,53-7,57] (m, 1H, H-4'), 7,94 (d, 1H, H- β , J = 15,6 Hz), [7,96-7,97] (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6), 8,04 (d, 1H, H- α , J = 15,6 Hz), 8,17 (dd él, 1H, H-6', J = 1,1 ; 8,1 Hz).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : δ 119,3 (C-3'), 120,5 (C-5'), 121,6 (C-1'), 124,7 (C- α), 128,0 (C-3, C-5), 130,4 (C-2, C-6), 131,7 (C-6'), 137,9 (C-4'), 139,9 (C-1), 144,4 (C- β), 146,7 (C-4), 164,6 (C-2'), 195,4 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₃NO₄NaS, 326,0463 [M+Na]⁺ ; trouvé, 326,0463.

4'-chloro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**103**)



La 4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone (**94** : R¹ = Cl) (200 mg, 1,18 mmol), 25 mL d'éthanol, le 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**) (262 mg, 1,42 mmol) et l'hydroxyde de baryum (2,43 g, 14,2 mmol) sont chauffés à reflux pendant 4 h.

Le résidu (435 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 5 à 15% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 4'-chloro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**103**) se présente sous la forme d'une poudre jaune (168 mg, 42%).

Rf = 0,54 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 85 : 15.

F = 256°C.

UV (EtOH) : λ max = 204, 223, 303 nm.

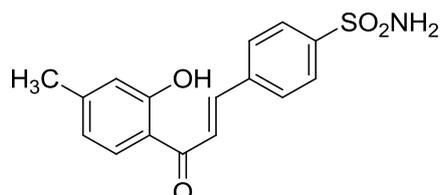
IR (CH₂Cl₂) : 543, 671, 714, 799, 1164, 1335, 1487, 1565, 1635 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 7,08 (dd, 1H, H-5', J = 1,8 ; 8,6 Hz), 7,12 (d, 1H, H-3', J = 1,8 Hz), 7,47 (s, 2H, NH₂), 7,84 (d, 1H, H- β , J = 15,6 Hz), 7,89 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,3 Hz), 8,07 (d, 1H, H- α , J = 15,6 Hz), 8,08 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,3 Hz), 8,21 (d, 1H, H-6', J = 8,6 Hz), 12,40 (s él, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 117,4 (C-3'), 119,5 (C-5'), 120,5 (C-1'), 124,8 (C-α), 126,1 (C-3, C-5), 129,4 (C-2, C-6), 132,5 (C-6'), 137,5 (C-1), 140,2 (C-4'), 142,7 (C-β), 145,5 (C-4), 162,0 (C-2'), 192,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₃NO₄ClS, 338,0248 [M+H]⁺ ; trouvé, 338,0248.

2'-hydroxy-4'-méthyl-4-sulfamoylchalcone (**104**)



La 2'-hydroxy-4'-méthylacétophénone (**94** : R¹ = Me) (0,15 mL, 1,08 mmol), 25 mL d'éthanol, le 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**) (200 mg, 1,08 mmol) et l'hydroxyde de baryum (2,22 g, 12,96 mmol) sont chauffés à reflux pendant 4 h 35 min.

Le résidu (369 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 5 à 9% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-sulfamoylchalcone (**104**) se présente sous la forme d'une poudre orange (122 mg, 35%).

Rf = 0,36 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 91 : 9.

F = 212°C.

UV (MeOH) : λ max = 206, 305 nm.

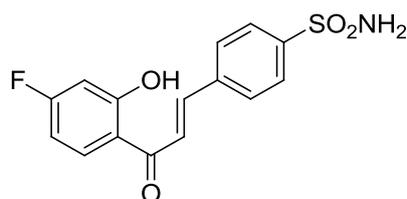
IR (CH₂Cl₂) : 547, 683, 764, 1160, 1324, 1576, 1635 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 2,35 (s, 3H, CH₃), 6,85 (s él, 1H, H-3'), 6,86 (d él, 1H, H-5', J = 8,0 Hz), 7,47 (s él, 2H, NH₂), 7,85 (d, 1H, H-β, J = 15,6 Hz), 7,89 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,3 Hz), 8,10 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,3 Hz), 8,15 (d, 1H, H-α, J = 15,6 Hz), 8,20 (d, 1H, H-6', J = 8,0 Hz), 12,56 (s él, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 22,5 (CH₃), 118,9 (C-3'), 119,1 (C-1'), 121,4 (C-5'), 125,0 (C-α), 127,1 (C-3, C-5), 130,5 (C-2, C-6), 131,9 (C-6'), 138,7 (C-1), 143,5 (C-β), 146,4 (C-4), 149,1 (C-4'), 163,5 (C-2'), 193,9 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₆NO₄S, 318,0794 [M+H]⁺ ; trouvé, 318,0797.

4'-fluoro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**105**)



La 4'-fluoro-2'-hydroxyacétophénone (**94** : $R^1 = F$) (167 mg, 1,08 mmol), 25 mL d'éthanol, le 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**) (200 mg, 1,08 mmol) et l'hydroxyde de baryum (1,11 g, 6,48 mmol) sont chauffés à reflux pendant 4 h 40 min.

Le résidu (335 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 5 à 10% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 4'-fluoro-2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**105**) se présente sous la forme d'une poudre jaune (78 mg, 22%).

Rf = 0,39 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

F = 253°C.

UV (MeOH) : λ max = 204, 310 nm.

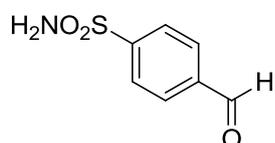
IR (CH₂Cl₂) : 543, 799, 834, 1114, 1153, 1339, 1569, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ [6,85-6,89] (m, 2H, H-3', H-5'), 7,46 (s, 2H, NH₂), 7,85 (d, 1H, H- β , J = 15,7 Hz), 7,89 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,5 Hz), 8,09 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,3 Hz), 8,12 (d, 1H, H- α , J = 15,7 Hz), [8,33-8,37] (m, 1H, H-6').

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 104,2 (C-3'), 107,0 (C-5'), 118,1 (C-1'), 124,2 (C- α), 126,0 (C-3, C-5), 129,4 (C-2, C-6), 133,8 (C-6'), 137,5 (C-1), 142,7 (C- β), 145,4 (C-4), 164,2 (C-2'), 166,6 (C-4'), 192,1 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₃NO₄FS, 322,0543 [M+H]⁺ ; trouvé, 322,0544.

4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**)



Le nickel de Raney (2,2 g) est additionné à une solution de la 4-cyanobenzènesulfonamide (**106**) (2 g, 10,98 mmol) dans 28 mL d'acide formique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 1 h. Le contenu du ballon est refroidi à t.a. puis filtré sur un verre fritté recouvert de silice. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu (2,964 g) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 20% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. Le 4-sulfamoylbenzaldéhyde (**107**) se présente sous la forme de cristaux beiges (1,12 g, 55%).

Rf = 0,40 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

F = 180°C.

UV (EtOH) : λ_{max} = 205, 250 nm.

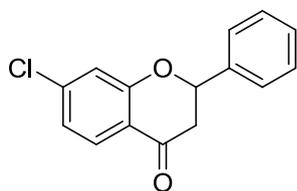
IR (CH₂Cl₂) : 753, 1165, 1335, 1705, 2924 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 7,60 (s, 2H, NH₂), 8,03 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,0 Hz), 8,10 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,0 Hz), 10,1 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 126,4 (C-2, C-6), 130,1 (C-3, C-5), 138,1 (C-4), 148,7 (C-1), 192,6 (CHO).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₇H₇NO₃NaS, 208,0044 [M+Na]⁺ ; trouvé, 208,0042.

7-chloroflavanone (108)



La 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**) (111 mg, 0,430 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 2 h.

Le résidu (119 mg) est purifié par CCM préparative avec un mélange n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10. La 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**) (18 mg, 16%) est récupérée. La 7-chloroflavanone (**108**) se présente sous la forme d'une huile jaune (57 mg, 51%).

Rf = 0,32 dans n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10.

UV (EtOH) : λ_{max} = 216, 260, 320 nm.

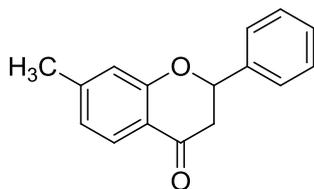
IR (CH₂Cl₂) : 928, 1083, 1223, 1429, 1569, 1600, 1697 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,91 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 3,0 ; 16,9 Hz), 3,08 (dd, 1H, H-3_{éq}, J = 13,1 ; 16,9 Hz), 5,50 (dd, 1H, H-2_{éq}, J = 2,9 ; 13,1 Hz), 7,04 (dd, 1H, H-6, J = 1,8 ; 8,4 Hz), 7,09 (d, 1H, H-8, J = 1,8 Hz), [7,37-7,48] (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7,87 (d, 1H, H-5, J = 8,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,6 (C-3), 80,2 (C-2), 118,5 (C-8), 119,7 (C-4a), 122,7 (C-6), 126,3 (C-2', C-6'), 128,5 (C-5), 129,1 (C-3', C-5'), 129,2 (C-4'), 138,4 (C-1'), 142,3 (C-7), 162,0 (C-8a), 191,0 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₁O₂³⁵ClNa, 281,0345 [M+Na]⁺ ; trouvé, 281,0346.

7-méthylflavanone (109)



La 2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (**96**) (100 mg, 0,420 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 5 h 15 min. Le résidu (106 mg) est purifié par CCM préparative avec un mélange n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10. La 2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (**96**) (9 mg, 9%) est récupérée. La 7-méthylflavanone (**109**) se présente sous la forme de cristaux jaunes (89 mg, 89%).

Rf = 0,27 dans n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10.

F = 71°C.

UV (EtOH) : λ_{max} = 216, 259, 318 nm.

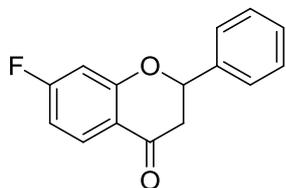
IR (CH₂Cl₂) : 698, 764, 1153, 1242, 1297, 1615, 1689 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,37 (s, 3H, CH₃), 2,86 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 3,0 ; 16,9 Hz), 3,05 (dd, 1H, H-3_{eq}, J = 13,2 ; 16,9 Hz), 5,46 (dd, 1H, H-2_{eq}, J = 2,9 ; 13,2 Hz), [6,86-6,88] (m, 2H, H-6, H-8), [7,36-7,49] (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7,82 (d, 1H, H-5, J = 8,5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22,2 (CH₃), 44,8 (C-3), 79,8 (C-2), 118,3 (C-8), 118,9 (C-4a), 123,2 (C-6), 126,3 (C-3', C-5'), 127,1 (C-5), 128,9 (C-2', C-6'), 129,0 (C-4'), 139,1 (C-1'), 148,0 (C-7), 161,8 (C-8a), 191,9 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₂Na, 261,0891 [M+Na]⁺ ; trouvé, 261,0891.

7-fluoroflavanone (110)



La 4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (**97**) (100 mg, 0,413 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 5 h 30 min. Le résidu (102 mg) est purifié par CCM préparative avec un mélange n-hexane : acétate d'éthyle / 90 : 10. La 4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (**97**) (7 mg, 7%) est récupérée. La 7-fluoroflavanone (**110**) se présente sous la forme d'une huile jaune (70 mg, 70%).

Rf = 0,39 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

UV (EtOH) : $\lambda_{\text{max}} = 213, 252, 309 \text{ nm}$.

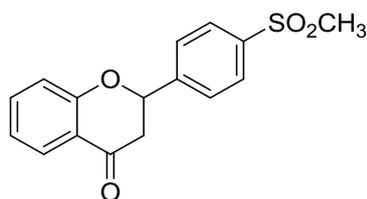
IR (CH₂Cl₂) : 753, 1110, 1141, 1258, 1444, 1588, 1611, 1693 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,89 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 3,0 ; 16,9 Hz), 3,08 (dd, 1H, H-3_{eq}, J = 13,2 ; 16,9 Hz), 5,50 (dd, 1H, H-2_{eq}, J = 2,9 ; 13,2 Hz), 6,74 (dd, 1H, H-8, J = 2,3 ; 9,7 Hz), 6,77 (ddd él, 1H, H-6, J = 2,3 ; 8,7 ; 10,7 Hz), [7,38-7,49] (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7,96 (dd, 1H, H-5, J = 6,7 ; 8,7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,5 (C-3), 80,4 (C-2), 105,2 (C-8), 110,3 (C-6), 118,1 (C-4a), 126,4 (C-3', C-5'), 129,1 (C-2', C-6'), 129,2 (C-4'), 129,8 (C-5), 138,5 (C-1'), 163,4 (C-8a), 167,8 (C-7), 190,7 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₂O₂F, 243,0821 [M+H]⁺ ; trouvé, 243,0822.

4'-méthylsulfonylflavanone (111)



La 2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**98**) (100 mg, 0,331 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 5 h 30 min.

Le résidu (98 mg) est purifié par CCM préparative avec le dichlorométhane. La 2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**98**) (49 mg, 49%) est récupérée. La 4'-méthylsulfonylflavanone (**111**) se présente sous la forme de cristaux blancs (31 mg, 31%).

Rf = 0,29 dans dichlorométhane.

F = 134°C.

UV (EtOH) : $\lambda_{\text{max}} = 217, 252, 315 \text{ nm}$.

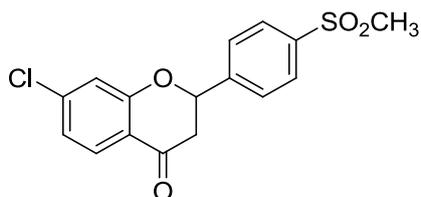
IR (CH₂Cl₂) : 741, 1153, 1258, 1320, 1468, 1693 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,95 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 3,5 ; 16,8 Hz), 3,04 (dd, 1H, H-3_{eq}, J = 12,6 ; 16,8 Hz), 3,08 (s, 3H, SO₂CH₃), 5,60 (dd, 1H, H-2_{eq}, J = 3,4 ; 12,6 Hz), [7,08-7,12] (m, 2H, H-6, H-8), [7,53-7,58] (m, 1H, H-7), 7,71 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,3 Hz), 7,94 (d él, 1H, H-5, J = 7,8 Hz), 8,03 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,5 (SO₂CH₃), 44,6 (C-3), 78,5 (C-2), 118,1 (C-8), 120,9 (C-4a), 122,2 (C-6), 126,9 (C-2', C-6'), 127,2 (C-5), 128,1 (C-3', C-5'), 136,5 (C-7), 140,8 (C-4'), 144,9 (C-1'), 161,0 (C-8a), 190,8 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₄NaS, 325,0510 [M+Na]⁺ ; trouvé, 325,0514.

7-chloro-4'-méthylsulfonyflavanone (112)



La 4'-chloro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**99**) (100 mg, 0,298 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 4 h 45 min.

Le résidu (97 mg) est purifié par CCM préparative avec le mélange chloroforme : acétate d'éthyle / 95 : 5. La 7-chloro-4'-méthylsulfonyflavanone (**112**) se présente sous la forme d'une poudre blanche (55 mg, 55%).

Rf = 0,29 dans chloroforme : acétate d'éthyle / 95 : 5.

F = 141°C.

UV (EtOH) : λ max = 221, 260, 313 nm.

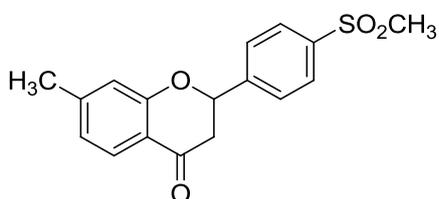
IR (CH₂Cl₂) : 776, 928, 1083, 1153, 1312, 1429, 1604, 1697 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,95 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 3,9 ; 17,0 Hz), 3,03 (dd, 1H, H-3_{éq}, J = 12,2 ; 17,0 Hz), 3,08 (s, 3H, SO₂CH₃), 5,61 (dd, 1H, H-2_{éq}, J = 3,8 ; 12,1 Hz), 7,08 (dd, 1H, H-6, J = 1,8 ; 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, H-8, J = 1,7), 7,69 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,3 Hz), 7,88 (d, 1H, H-5, J = 8,4 Hz), 8,03 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,3 (SO₂CH₃), 44,5 (C-3), 78,9 (C-2), 118,3 (C-8), 119,5 (C-4a), 123,0 (C-6), 126,9 (C-2', C-6'), 128,1 (C-3', C-5'), 128,4 (C-5), 141,0 (C-4'), 142,4 (C-7), 144,3 (C-1'), 161,2 (C-8a), 189,7 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₄³⁵ClS, 337,0301 [M+H]⁺ ; trouvé, 337,0304.

7-méthyl-4'-méthylsulfonyflavanone (113)



La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**) (100 mg, 0,316 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 6 h 15 min.

Le résidu (112 mg) est purifié par CCM préparative avec le mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5. La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**) (52 mg,

52%) est récupérée. La 7-méthyl-4'-méthylsulfonyflavanone (**113**) se présente sous la forme de cristaux beiges (43 mg, 43%).

Rf = 0,33 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

F = 151°C.

UV (EtOH) : λ max = 222, 260, 318 nm.

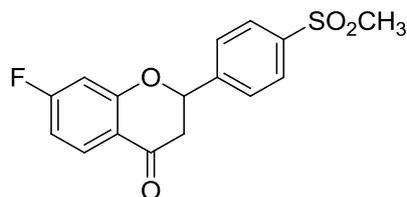
IR (CH₂Cl₂) : 535, 776, 1153, 1242, 1297, 1619, 1689 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,39 (s, 3H, CH₃), 2,91 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 3,6 ; 16,8 Hz), 3,00 (dd, 1H, H-3_{éq}, J = 12,5 ; 16,8 Hz), 3,08 (s, 3H, SO₂CH₃), 5,57 (dd, 1H, H-2_{éq}, J = 3,5 ; 12,4 Hz), [6,90-6,92] (m, 2H, H-6, H-8), 7,70 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,2 Hz), 7,83 (d, 1H, H-5, J = 7,9 Hz), 8,02 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22,0 (CH₃), 44,5 (SO₂CH₃), 44,6 (C-3), 78,5 (C-2), 118,1 (C-8), 118,7 (C-4a), 123,5 (C-6), 126,9 (C-2', C-6'), 127,0 (C-5), 128,0 (C-3', C-5'), 140,7 (C-4'), 145,1 (C-1'), 148,2 (C-7), 161,0 (C-8a), 190,5 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₇H₁₆O₄NaS, 339,0667 [M+Na]⁺ ; trouvé, 339,0667.

7-fluoro-4'-méthylsulfonyflavanone (**114**)



La 4'-fluoro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**101**) (128 mg, 0,400 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 5 h 35 min.

Le résidu (126 mg) est purifié par CCM préparative avec le mélange chloroforme : acétate d'éthyle / 95 : 5. La 4'-fluoro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**101**) (58 mg, 45%) est récupérée. La 7-fluoro-4'-méthylsulfonyflavanone (**114**) se présente sous la forme de cristaux blancs (57 mg, 44%).

Rf = 0,38 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

F = 132°C.

UV (EtOH) : λ max = 220, 253, 308 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 523, 780, 1145, 1254, 1312, 1584, 1615, 1697 cm⁻¹.

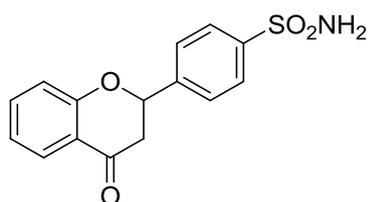
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,94 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 3,7 ; 16,9 Hz), 3,03 (dd, 1H, H-3_{éq}, J = 12,4 ; 16,8 Hz), 3,08 (s, 3H, SO₂CH₃), 5,62 (dd, 1H, H-2_{éq}, J = 3,6 ; 12,4 Hz), 6,78 (dd, 1H,

H-8, $J = 2,3 ; 9,7$ Hz), 6,84 (ddd él, 1H, H-6, $J = 2,2 ; 8,7 ; 9,6$ Hz), 7,70 (d, 2H, H-2', H-6', $J = 8,2$ Hz), 7,97 (dd, 1H, H-5, $J = 6,6 ; 8,7$ Hz), 8,03 (d, 2H, H-3', H-5', $J = 8,3$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 44,3 (C-3), 44,5 (SO_2CH_3), 79,1 (C-2), 105,0 (C-8), 110,7 (C-6), 117,9 (C-4a), 126,9 (C-2', C-6'), 128,1 (C-3', C-5'), 129,8 (C-5), 141,0 (C-4'), 144,4 (C-1'), 162,6 (C-8a), 167,7 (C-7), 189,3 (C-4).

HRMS (ESI^+) : m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{FNaS}$, 343,0416 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; trouvé, 343,0419.

4'-sulfamoylflavanone (115)



La 2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**102**) (100 mg, 0,330 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 8 h 45 min. Le résidu (101 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 15% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 2'-hydroxy-4-sulfamoylchalcone (**102**) (38 mg, 38%) est récupérée. La 4'-sulfamoylflavanone (**115**) se présente sous la forme d'une poudre beige (35 mg, 35%).

Rf = 0,15 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 85 : 15.

F = 224°C.

UV (EtOH) : λ_{max} = 220, 253, 322 nm.

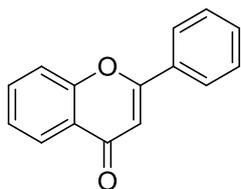
IR (CH_2Cl_2) : 535, 574, 776, 1157, 1332, 1681 cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : δ 2,94 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J = 3,1 ; 16,9$ Hz), 3,13 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J = 12,8 ; 16,9$ Hz), 5,69 (dd, 1H, H-2_{eq}, $J = 3,0 ; 12,8$ Hz), [7,08-7,13] (m, 2H, H-6, H-8), [7,57-7,61] (m, 1 H, H-7), 7,73 (d, 2H, H-2', H-6', $J = 8,3$ Hz), 7,88 (dd, 1H, H-5, $J = 1,5 ; 7,8$ Hz), 7,97 (d, 2H, H-3', H-5', $J = 8,4$ Hz).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) : δ 45,5 (C-3), 80,2 (C-2), 119,4 (C-8), 122,3 (C-4a), 123,0 (C-6), 127,7 (C-3', C-5'), 127,9 (C-5), 128,0 (C-2', C-6'), 137,8 (C-7), 145,0 (C-1'), 145,3 (C-4'), 163,0 (C-8a), 193,5 (C-4).

HRMS (ESI^+) : m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{NaS}$, 326,0463 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; trouvé, 326,0464.

Flavone (116)



La 2'-hydroxychalcone (**49**) (200 mg, 0,893 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et la DDQ (100 mg, 0,442 mmol) sont chauffés à reflux pendant 7 h.

Le résidu (329 mg) est purifié sur colonne avec un gradient de 5 à 20% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 2'-hydroxychalcone (**49**) (154 mg, 77%) et la flavanone (**198**) (7 mg, 3%) sont récupérées. La flavone (**116**) se présente sous la forme d'une pâte beige (45 mg, 23%).

Rf = 0,26 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

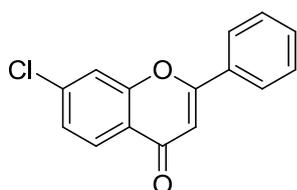
UV (MeOH) : λ max = 203, 250, 294 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 741, 1266, 1378, 1468, 1646 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,84 (s, 1H, H-3), 7,43 (t él, 1H, H-6, J = 7,8 Hz), [7,53-7,59] (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-8), 7,71 (ddd él, 1H, H-7, J = 1,6 ; 7,3 ; 8,6 Hz), 7,94 (dd, 2H, H-2', H-6', J = 1,7 ; 7,9 Hz), 8,24 (dd, 1H, H-5, J = 1,4 ; 7,9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 107,6 (C-3), 118,1 (C-8), 124,0 (C-4a), 125,2 (C-6), 125,7 (C-5), 126,3 (C-2', C-6'), 129,1 (C-3', C-5'), 131,6 (C-4'), 131,8 (C-1'), 133,8 (C-7), 156,3 (C-8a), 163,4 (C-2), 178,5 (C-4).

7-chloroflavone (117)



La 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**) (109 mg, 0,422 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et la DDQ (47,8 mg, 0,211 mmol) sont chauffés à reflux pendant 6 h.

Le résidu (162 mg) est purifié sur colonne avec un gradient de 10 à 15% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 7-chloroflavone (**117**) se présente sous la forme d'une poudre beige (46 mg, 43%).

Rf = 0,13 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

F = 146°C.

UV (EtOH) : λ max = 202, 250, 297 nm.

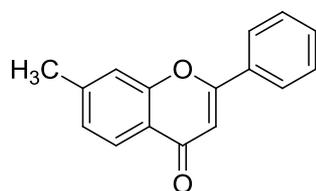
IR (CH₂Cl₂) : 663, 687, 768, 815, 1071, 1370, 1436, 1607, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,81 (s, 1H, H-3), 7,39 (dd, 1H, H-6, J = 1,8 ; 8,5 Hz), [7,53-7,55] (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7,60 (d, 1H, H-8, J = 1,7 Hz), 7,90 (dd, 2H, H-2', H-6', J = 1,9 ; 8,0 Hz), 8,16 (d, 1H, H-5, J = 8,5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 108,0 (C-3), 118,4 (C-8), 122,7 (C-4a), 126,3 (C-6), 126,5 (C-2', C-6'), 127,3 (C-5), 129,3 (C-3', C-5'), 131,6 (C-1'), 132,0 (C-4'), 140,0 (C-7), 156,6 (C-8a), 163,8 (C-2), 177,7 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₉O₂³⁵ClNa, 279,0189 [M+Na]⁺ ; trouvé, 279,0190.

7-méthylflavone (118)



La 2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (**96**) (200 mg, 0,840 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et la DDQ (95 mg, 0,420 mmol) sont chauffés à reflux pendant 9 h 50 min.

Le résidu (315 mg) est purifié sur colonne avec un gradient de 10 à 20% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (**96**) (162 mg, 81%) est récupérée. La 7-méthylflavone (**118**) se présente sous la forme de cristaux orange (17 mg, 9%).

Rf = 0,28 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

F = 119°C.

UV (EtOH) : λ max = 205, 256, 297 nm.

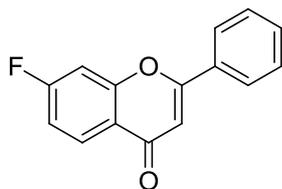
IR (CH₂Cl₂) : 776, 823, 1370, 1425, 1452, 1646 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,51 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 1H, H-3), 7,23 (dd él, 1H, H-6, J = 0,9 ; 8,1 Hz), 7,37 (s él, 1H, H-8), [7,52-7,53] (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7,92 (dd, 2H, H-2', H-6', J = 1,9 ; 7,9 Hz), 8,11 (d, 1H, H-5, J = 8,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22,1 (CH₃), 107,8 (C-3), 118,1 (C-8), 121,9 (C-4a), 125,7 (C-6), 126,4 (C-2', C-6'), 126,9 (C-5), 129,2 (C-3', C-5'), 131,7 (C-4'), 132,1 (C-1'), 145,3 (C-7), 156,6 (C-8a), 163,3 (C-2), 178,6 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₂O₂Na, 259,0735 [M+Na]⁺ ; trouvé, 259,0735.

7-fluoroflavone (119)



La 4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (**97**) (200 mg, 0,826 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et la DDQ (93,4 mg, 0,413 mmol) sont chauffés à reflux pendant 8 h 25 min.

Le résidu (329 mg) est purifié sur colonne avec un gradient de 20 à 40% d'éther diéthylique dans le n-hexane. La 4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (**97**) (176 mg, 88%) est récupérée. La 7-fluoroflavone (**119**) se présente sous la forme de cristaux beiges (15 mg, 8%).

Rf = 0,27 dans n-hexane : éther diéthylique / 60 : 40.

F = 97°C.

UV (EtOH) : λ_{max} = 203, 246, 293 nm.

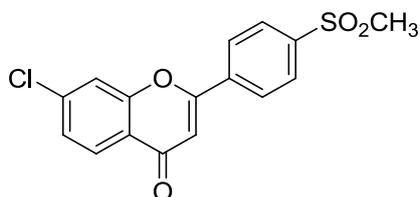
IR (CH₂Cl₂) : 776, 1149, 1367, 1444, 1623, 1650 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,81 (s, 1H, H-3), 7,16 (td él, 1H, H-6, J = 2,3 ; 8,6 Hz), 7,26 (dd, 1H, H-8, J = 2,3 ; 9,0 Hz), [7,51-7,58] (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7,91 (dd, 2H, H-2', H-6', J = 2,0 ; 8,0 Hz), 8,25 (dd, 1H, H-5, J = 6,4 ; 8,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 105,0 (C-8), 107,9 (C-3), 114,2 (C-6), 121,0 (C-4a), 126,5 (C-2', C-6'), 128,4 (C-5), 129,3 (C-3', C-5'), 131,6 (C-1'), 132,0 (C-4'), 157,4 (C-8a), 163,9 (C-2), 165,9 (C-7), 177,7 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₉O₂FNa, 263,0484 [M+Na]⁺ ; trouvé, 263,0482.

7-chloro-4'-méthylsulfonylflavone (120)



La 4'-chloro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**99**) (257 mg, 0,765 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et la DDQ (86 mg, 0,382 mmol) sont chauffés à reflux pendant 7 h 50 min.

Le résidu (350 mg) est purifié sur colonne avec un gradient de 5 à 15% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 4'-chloro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**99**) (196 mg, 76%) est récupérée. La 7-chloro-4'-méthylsulfonylflavone (**120**) se présente sous la forme d'une poudre blanche (30 mg, 12%).

Rf = 0,32 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 85 : 15.

F : /.

UV (EtOH) : λ max = 204, 259, 296 nm.

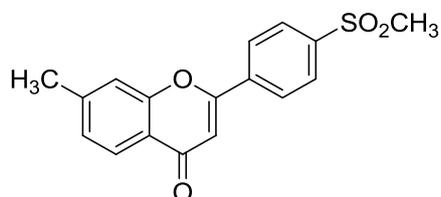
IR (CH₂Cl₂) : 671, 819, 1145, 1289, 1604, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,12 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,89 (s, 1H, H-3), 7,44 (dd, 1H, H-6, J = 1,7 ; 8,5 Hz), 7,65 (d, 1H, H-8, J = 1,7), [8,09-8,14] (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 8,18 (d, 1H, H-5, J = 8,6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,6 (SO₂CH₃), 109,8 (C-3), 118,5 (C-8), 122,7 (C-4a), 126,8 (C-6), 127,4 (C-2', C-6'), 127,5 (C-5), 128,5 (C-3', C-5'), 136,7 (C-1'), 140,6 (C-4'), 143,4 (C-7), 156,5 (C-8a), 161,3 (C-2), 177,3 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₁O₄³⁵ClNaS, 356,9964 [M+Na]⁺ ; trouvé, 356,9966.

7-méthyl-4'-méthylsulfonylflavone (121)



La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**) (180 mg, 0,570 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et la DDQ (64 mg, 0,285 mmol) sont chauffés à reflux pendant 9 h.

Le résidu (279 mg) est purifié sur colonne avec un gradient de 5 à 15% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**) (140 mg, 78%) est récupérée. La 7-méthyl-4'-méthylsulfonylflavone (**121**) se présente sous la forme d'une pâte beige (16 mg, 9%).

R_f = 0,24 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 85 : 15.

UV (EtOH) : λ max = 207, 260, 296 nm.

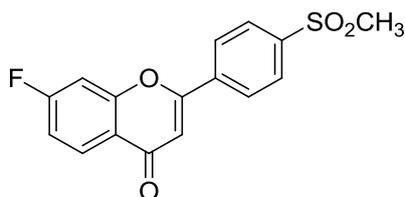
IR (CH₂Cl₂) : 527, 780, 1149, 1300, 1631, 2851, 2917 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,53 (s, 3H, CH₃), 3,12 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,87 (s, 1H, H-3), [7,26-7,29] (m, 1H, H-6), 7,41 (s él, 1H, H-8), 8,11 (s él, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 8,12 (d, 1H, H-5, J = 7,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 21,9 (CH₃), 44,4 (SO₂CH₃), 109,3 (C-3), 117,9 (C-8), 121,7 (C-4a), 125,6 (C-5), 127,1 (C-2', C-6'), 127,2 (C-6), 128,1 (C-3', C-5'), 137,1 (C-1'), 142,8 (C-4'), 145,8 (C-7), 156,4 (C-8a), 160,7 (C-2), 178,0 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₇H₁₄O₄NaS, 337,0510 [M+Na]⁺ ; trouvé, 337,0511.

7-fluoro-4'-méthylsulfonylflavone (**122**)



La 4'-fluoro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**101**) (185 mg, 0,578 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et la DDQ (65 mg, 0,289 mmol) sont chauffés à reflux pendant 8 h 50 min.

Le résidu (258 mg) est purifié sur colonne avec un gradient de 5 à 10% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 4'-fluoro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**101**) (126 mg, 68%) est récupérée. La 7-fluoro-4'-méthylsulfonylflavone (**122**) se présente sous la forme d'une pâte blanche (24 mg, 13%).

Rf = 0,20 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

UV (EtOH) : λ max = 205, 255, 293 nm.

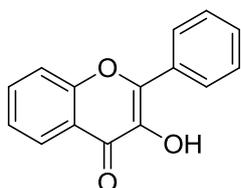
IR (CH₂Cl₂) : 527, 784, 819, 1091, 1145, 1293, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,13 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,88 (s, 1H, H-3), 7,20 (td él, 1H, H-6, J = 2,0 ; 8,7 Hz), 7,30 (dd, 1H, H-8, J = 1,9 ; 8,9 Hz), [8,09-8,14] (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 8,26 (dd, 1H, H-5, J = 6,4 ; 8,7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,4 (SO₂CH₃), 105,0 (C-8), 109,5 (C-3), 114,5 (C-6), 120,8 (C-4a), 127,2 (C-2', C-6'), 128,3 (C-3', C-5'), 128,4 (C-5), 136,6 (C-1'), 143,1 (C-4'), 157,2 (C-8a), 161,3 (C-2), 166,0 (C-7), 177,0 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₁O₄FN_aS, 341,0260 [M+Na]⁺ ; trouvé, 341,0259.

Flavonol (**123**)



La 2'-hydroxychalcone (**49**) (200 mg, 0,893 mmol), 10 mL de méthanol, la solution aqueuse de soude (2,15 mL, 5,36 mmol) et le peroxyde d'hydrogène (5,9 mL, 5,36 mmol) sont chauffés à reflux pendant 2 h.

Le résidu (207 mg) est purifié sur colonne avec le mélange n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20. Le flavonol (**123**) se présente sous la forme de cristaux beiges (85 mg, 40%).

Rf = 0,42 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

F = 129°C.

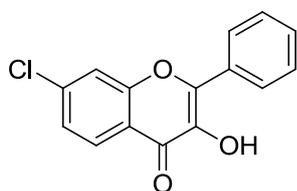
UV (MeOH) : λ max = 208, 229, 293 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 690, 760, 1129, 1211, 1285, 1417, 1483, 1565, 1611 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ [7,47-7,53] (m, 2H, H-4', H-6), 7,58 (t él, 2H, H-3', H-5', J = 7,5 Hz), 7,77 (d él, 1H, H-8, J = 7,9 Hz), 7,82 (td él, 1H, H-7, J = 1,3 ; 8,3 Hz), 8,13 (dd, 1H, H-5, J = 1,3 ; 7,9 Hz), 8,23 (d él 2H, H-2', H-6', J = 7,4 Hz), 9,61 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 118,4 (C-8), 121,3 (C-4a), 124,6 (C-6), 124,8 (C-5), 127,7 (C-2', C-6'), 128,5 (C-3', C-5'), 129,9 (C-4'), 131,3 (C-1'), 133,7 (C-7), 139,1 (C-3), 145,2 (C-2), 154,6 (C-8a), 173,0 (C-4).

7-chloroflavonol (**124**)



La 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (**95**) (100 mg, 0,388 mmol), 5 mL de méthanol, la solution aqueuse de soude (0,93 mL, 2,32 mmol) et le peroxyde d'hydrogène (2,62 mL, 2,32 mmol) sont chauffés à reflux pendant 40 min.

Le résidu est purifié sur colonne avec le mélange n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20. Le 7-chloroflavonol (**124**) se présente sous la forme de cristaux marron (85 mg, 23%).

Rf = 0,47 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

F = 182°C.

UV (EtOH) : λ max = 201, 218, 248, 309, 346 nm.

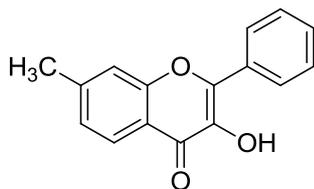
IR (CH₂Cl₂) : 698, 768, 1133, 1398, 1456, 1565, 1607, 3274 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ [7,51-7,53] (m, 2H, H-4', H-6), 7,58 (t él, 2H, H-3', H-5', J = 7,5 Hz), 8,00 (d, 1H, H-8, J = 1,6 Hz), 8,11 (d, 1H, H-5, J = 8,6 Hz), 8,23 (d él, 2H, H-2', H-6', J = 8,5 Hz), 9,78 (s él, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 118,4 (C-8), 120,2 (C-4a), 125,2 (C-6), 126,7 (C-5), 127,7 (C-2', C-6'), 128,5 (C-3', C-5'), 130,0 (C-4'), 131,0 (C-1'), 138,0 (C-7), 139,3 (C-3), 145,4 (C-2), 154,7 (C-8a), 172,5 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₉O₃³⁵ClNa, 295,0138 [M+Na]⁺ ; trouvé, 295,0135.

7-méthylflavonol (125)



La 2'-hydroxy-4'-méthylchalcone (**96**) (200 mg, 0,840 mmol), 10 mL de méthanol, la solution aqueuse de soude (2 mL, 5,04 mmol) et le peroxyde d'hydrogène (5,50 mL, 5,04 mmol) sont chauffés à reflux pendant 1 h 15 min.

Le résidu (208 mg) est purifié sur colonne avec le mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10. Le 7-méthylflavonol (**125**) se présente sous la forme d'une poudre brune (67 mg, 32%).

Rf = 0,81 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

F = 156°C.

UV (EtOH) : λ max = 205, 246, 309, 341 nm.

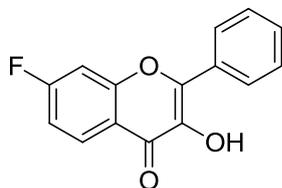
IR (CH₂Cl₂) : 687, 768, 1133, 1168, 1211, 1234, 1607 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,52 (s, 3H, CH₃), 7,04 (s, 1H, OH), 7,22 (d él, 1H, H-6, J = 7,2 Hz), 7,39 (s él, 1 H, H-8), [7,46-7,53] (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 8,12 (d, 1H, H-5, J = 7,1 Hz), [8,24-8,25] (m, 2H, H-2', H-6').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22,2 (CH₃), 118,1 (C-8), 118,7 (C-4a), 125,4 (C-5), 126,5 (C-6), 127,9 (C-2', C-6'), 128,8 (C-3', C-5'), 130,2 (C-4'), 131,4 (C-1'), 138,5 (C-3), 144,6 (C-2), 145,3 (C-7), 155,9 (C-8a), 173,6 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₂O₃Na, 275,0684 [M+Na]⁺ ; trouvé, 275,0682.

7-fluoroflavonol (126)



La 4'-fluoro-2'-hydroxychalcone (**97**) (200 mg, 0,826 mmol), 10 mL de méthanol, la solution aqueuse de soude (2 mL, 4,96 mmol) et le peroxyde d'hydrogène (5,50 mL, 4,96 mmol) sont chauffés à reflux pendant 1 h.

Le résidu (223 mg) est purifié sur colonne avec le mélange n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20. Le 7-fluoroflavonol (**126**) se présente sous la forme d'une pâte beige (43 mg, 20%).

Rf = 0,56 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

UV (EtOH) : $\lambda_{\text{max}} = 203, 237, 303, 340 \text{ nm}$.

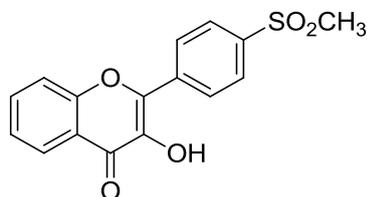
IR (CH₂Cl₂) : 698, 772, 1165, 1211, 1262, 1607, 3274 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7,03 (s él, 1H, OH), 7,16 (ddd él, 1H, H-6, J = 2,3 ; 8,7 ; 10,7), 7,27 (dd, 1H, H-8, J = 2,3 ; 9,2 Hz), [7,46-7,50] (m, 1H, H-4'), [7,52-7,56] (m, 2H, H-3', H-5'), 8,22 (dd él, 2H, H-2', H-6', J = 1,4 ; 7,3 Hz), 8,27 (dd, 1H, H-5, J = 6,2 ; 8,9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 105,0 (C-8), 114,1 (C-6), 117,8 (C-4a), 127,9 (C-2', C-6'), 128,2 (C-5), 128,9 (C-3', C-5'), 130,5 (C-4'), 131,0 (C-1'), 138,6 (C-3), 145,5 (C-2), 156,6 (C-8a), 166,0 (C-7), 173,0 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₉O₃FNa, 279,0433 [M+Na]⁺ ; trouvé, 279,0435.

4'-méthylsulfonylflavonol (**127**)



La 2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**98**) (100 mg, 0,331 mmol), 5 mL de méthanol, la solution aqueuse de soude (0,80 mL, 1,99 mmol) et le peroxyde d'hydrogène (2,20 mL, 1,99 mmol) sont chauffés à reflux pendant 3 h.

Le résidu (86 mg) est purifié sur colonne avec le mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10. Le 4'-méthylsulfonylflavonol (**127**) se présente sous la forme d'une pâte blanche (23 mg, 22%).

Rf = 0,39 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

UV (EtOH) : $\lambda_{\text{max}} = 202, 247, 308, 349 \text{ nm}$.

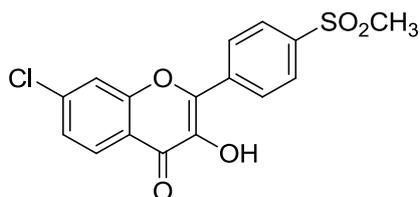
IR (CH₂Cl₂) : 523, 760, 1118, 1149, 1269, 1619 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,12 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,21 (s, 1H, OH), 7,47 (t él, 1H, H-6, J = 7,5 Hz), 7,64 (d él, 1H, H-8, J = 8,5 Hz), [7,75-7,79] (m, 1H, H-7), 8,11 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,6 Hz), 8,28 (dd, 1H, H-5, J = 0,9 ; 8,0 Hz), 8,48 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,5 (SO₂CH₃), 118,4 (C-8), 120,5 (C-4a), 125,0 (C-6), 125,7 (C-5), 127,6 (C-2', C-6'), 128,4 (C-3', C-5'), 134,4 (C-7), 136,3 (C-1'), 139,6 (C-3), 141,1 (C-4'), 142,2 (C-2), 155,6 (C-8a), 173,6 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₂O₅NaS, 339,0303 [M+Na]⁺ ; trouvé, 339,0305.

7-chloro-4'-méthylsulfonylflavonol (**128**)



La 4'-chloro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**99**) (263 mg, 0,783 mmol), 10 mL de méthanol, la solution aqueuse de soude (1,90 mL, 4,70 mmol) et le peroxyde d'hydrogène (5,30 mL, 4,70 mmol) sont chauffés à reflux pendant 1 h 30 min.

Le résidu (244 mg) est purifié sur colonne avec le mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10. Le 7-chloro-4'-méthylsulfonylflavonol (**128**) se présente sous la forme d'une pâte beige (47 mg, 17%).

Rf = 0,43 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

UV (EtOH) : λ max = 204, 249, 312, 350 nm.

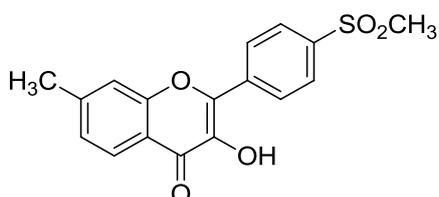
IR (CH₂Cl₂) : 523, 772, 1110, 1266, 1452, 1607, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 3,29 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,53 (dd, 1H, H-6, J = 1,7 ; 8,6 Hz), 8,02 (d, 1H, H-8, J = 1,7 Hz), 8,11 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,6 Hz), 8,12 (d, 1H, H-5, J = 8,6 Hz), 8,46 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,6 Hz), 10,27 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 43,4 (SO₂CH₃), 118,4 (C-8), 120,2 (C-4a), 125,3 (C-6), 126,8 (C-5), 127,1 (C-3', C-5'), 128,3 (C-2', C-6'), 135,8 (C-1'), 138,4 (C-7), 140,6 (C-3), 141,2 (C-4'), 143,3 (C-2), 154,8 (C-8a), 172,7 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₁O₅³⁵ClNaS, 372,9913 [M+Na]⁺ ; trouvé, 372,9912.

7-méthyl-4'-méthylsulfonylflavonol (**129**)



La 2'-hydroxy-4'-méthyl-4-méthylsulfonylchalcone (**100**) (140 mg, 0,446 mmol), 10 mL de méthanol, la solution aqueuse de soude (1,07 mL, 2,68 mmol) et le peroxyde d'hydrogène (2,90 mL, 2,68 mmol) sont chauffés à reflux pendant 1 h 15 min.

Le résidu (137 mg) est purifié sur colonne avec le mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10. Le 7-méthyl-4'-méthylsulfonylflavonol (**129**) se présente sous la forme d'une mousse beige (25 mg, 17%).

Rf = 0,49 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

UV (EtOH) : $\lambda_{\max} = 207, 250, 314, 349 \text{ nm}$.

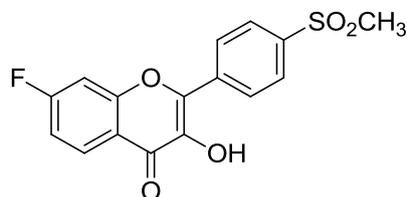
IR (CH₂Cl₂) : 520, 776, 1102, 1145, 1215, 1277, 1623 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,55 (s, 3H, CH₃), 3,11 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,21 (s él, 1H, OH), 7,28 (dd él, 1H, H-6, J = 1,0 ; 8,2 Hz), 7,43 (s él, 1H, H-8), 8,10 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,7 Hz), 8,15 (d, 1H, H-5, J = 8,2 Hz), 8,46 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22,1 (CH₃), 44,5 (SO₂CH₃), 118,0 (C-8), 118,3 (C-4a), 125,4 (C-5), 126,7 (C-6), 127,6 (C-2', C-6'), 128,3 (C-3', C-5'), 136,5 (C-1'), 139,5 (C-3), 141,0 (C-4'), 141,7 (C-2), 146,0 (C-7), 155,8 (C-8a), 173,4 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₇H₁₄O₅NaS, 353,0460 [M+Na]⁺ ; trouvé, 353,0460.

7-fluoro-4'-méthylsulfonylflavonol (**130**)



La 4'-fluoro-2'-hydroxy-4-méthylsulfonylchalcone (**101**) (310 mg, 0,969 mmol), 10 mL de méthanol, la solution aqueuse de soude (2,32 mL, 5,81 mmol) et le peroxyde d'hydrogène (6,52 mL, 5,81 mmol) sont chauffés à reflux pendant 2 h.

Le résidu (318 mg) est purifié sur colonne avec le mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10. Le 7-fluoro-4'-méthylsulfonylflavonol (**130**) se présente sous la forme d'une mousse beige (72 mg, 22%).

Rf = 0,35 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

UV (MeOH) : $\lambda_{\max} = 245, 306, 345 \text{ nm}$.

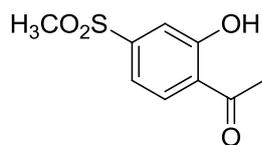
IR (CH₂Cl₂) : 523, 772, 1118, 1145, 1269, 1456, 1619 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 3,29 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,39 (ddd él, 1H, H-6, J = 2,2 ; 8,7 ; 10,9 Hz), 7,76 (dd, 1H, H-8, J = 2,1 ; 9,8 Hz), 8,11 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,6 Hz), 8,19 (dd, 1H, H-5, J = 6,4 ; 8,9 Hz), 8,45 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,6 Hz), 10,21 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 43,4 (SO₂CH₃), 105,0 (C-8), 113,8 (C-6), 118,5 (C-4a), 127,1 (C-3', C-5'), 127,8 (C-5), 128,1 (C-2', C-6'), 135,8 (C-1'), 140,3 (C-3), 141,1 (C-4'), 143,5 (C-2), 155,7 (C-8a), 165,0 (C-7), 172,6 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₁O₅FNas, 357,0209 [M+Na]⁺ ; trouvé, 357,0209.

2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (131)



L'oxone[®] (2,35 g, 3,82 mmol) est additionné à la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**) (620 mg, 3,41 mmol) préalablement dissoute dans un mélange de 9 mL de méthanol, 9 mL de THF et 9 mL d'eau. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 1 h 25 min et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. La 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (**131**) se présente sous la forme de cristaux beiges (663 mg, 91%).

Rf = 0,21 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40.

F = 141°C.

UV (EtOH) : λ max = 213, 249 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 772, 1149, 1203, 1285, 1308, 1650 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,71 (s, 3H, COCH₃), 3,07 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,46 (dd, 1H, H-5', J = 1,7 ; 8,3 Hz), 7,56 (d, 1H, H-3', J = 1,6 Hz), 7,95 (d, 1H, H-6', J = 8,3 Hz), 12,34 (s, 1H, OH).

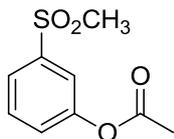
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 27,3 (COCH₃), 44,2 (SO₂CH₃), 117,0 (C-3'), 118,2 (C-5'), 122,8 (C-1'), 132,1 (C-6'), 147,0 (C-4'), 162,7 (C-2'), 204,4 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₄NaS, 237,0197 [M+Na]⁺ ; trouvé, 237,0205.

Oxydation de Baeyer-Villiger de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138)

Le nitrate de cérium et d'ammonium (56 mg, 0,1 mmol) et l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (602 mg, 2,5 mmol) sont additionnés à une solution de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) (200 mg, 1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 45 jours. Après addition d'eau, les produits sont extraits à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec des solutions aqueuses d'iodure de potassium, de thiosulfate de sodium et de bicarbonate de sodium. L'extrait organique est séché sur Na₂SO₄, filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu (196 mg) est purifié deux fois par CCM préparative (dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5 puis éther diéthylique / n-hexane / 80 : 20) pour produire :

- L'acétate de 3-(méthylsulfonyl)phényle (**136**) qui se présente sous la forme d'une huile transparente (18 mg, 8%) :



Rf = 0,61 dans éther diéthylique : n-hexane / 80 : 20.

UV (EtOH) : λ max = 204 nm.

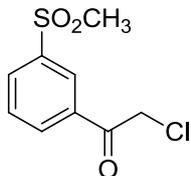
IR (CH₂Cl₂) : 531, 760, 1145, 1196, 1300, 1771 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,34 (s, 3H, OCOCH₃), 3,07 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,40 (dd él, 1H, H-6, J = 1,4 ; 8,1 Hz), 7,60 (t él, 1H, H-5, J = 8,0 Hz), 7,71 (t él, 1H, H-2, J = 1,8 Hz), 7,82 (d él, 1H, H-4, J = 7,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 21,0 (OCOCH₃), 44,5 (SO₂CH₃), 121,0 (C-2), 124,7 (C-4), 127,2 (C-6), 130,5 (C-5), 141,9 (C-3), 151,0 (C-1), 168,8 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₄NaS, 237,0198 [M+Na]⁺ ; trouvé, 237,0198.

- La 2-chloro-3'-méthylsulfonylacétophénone (**159**) qui se présente sous la forme d'une huile transparente (11 mg, 3%) :



Rf = 0,42 dans éther diéthylique : n-hexane / 80 : 20.

UV (EtOH) : λ max = 206, 238 nm.

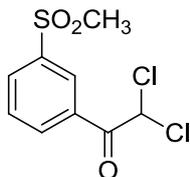
IR (CH₂Cl₂) : 539, 1145, 1300, 1708 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,11 (s, 3H, SO₂CH₃), 4,72 (s, 2H, CH₂), 7,76 (t él, 1H, H-5, J = 7,8 Hz), 8,20 (d él, 1H, H-4, J = 7,8 Hz), 8,26 (d él, 1H, H-6, J = 7,8 Hz), 8,51 (s él, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,4 (SO₂CH₃), 45,4 (CH₂), 127,6 (C-2), 130,3 (C-5), 132,2 (C-4), 133,5 (C-6), 135,2 (C-1), 141,8 (C-3), 189,7 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₃³⁵ClS, 233,0039 [M+H]⁺ ; trouvé, 233,0039.

- La **2,2-dichloro-3'-méthylsulfonylacétophénone (160)** qui se présente sous la forme d'une huile transparente (7 mg, 4%) :



Rf = 0,57 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

UV (EtOH) : λ max = 203 nm.

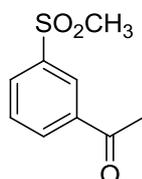
IR (CH₂Cl₂) : 535, 1149, 1300, 1716 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,12 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,63 (s, 1H, CHCl₂), 7,78 (t él, 1H, H-5, J = 7,8 Hz), 8,23 (ddd, 1H, H-4, J = 1,2 ; 1,7 ; 7,9 Hz), 8,42 (ddd, 1H, H-6, J = 1,2 ; 1,6 ; 7,9 Hz), 8,66 (t él, 1H, H-2, J = 1,6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,4 (SO₂CH₃), 67,7 (CHCl₂), 128,8 (C-2), 130,2 (C-5), 132,3 (C-1), 132,7 (C-4), 134,6 (C-6), 141,9 (C-3), 184,4 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₉O₃³⁵Cl₂S, 266,9649 [M+H]⁺ ; trouvé, 266,9655.

3'-méthylsulfonylacétophénone (138)



L'acide 3-méthylsulfonylbenzoïque (**144**) (200 mg, 1 mmol) et 15 mL de THF sont introduits dans un ballon placé à 0°C et sous azote. Le méthyllithium (2,5 mL, 4 mmol) est rajouté goutte à goutte et le mélange obtenu est laissé refroidir à t.a. puis maintenu sous agitation pendant 2 h 30 min. Après addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (134 mg) est purifié par CCM préparative (dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10). La 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) se présente sous la forme de cristaux beiges (70 mg, 35%).

Rf = 0,64 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

F = 106°C.

UV (EtOH) : λ max = 205, 236 nm.

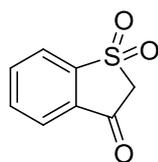
IR (CH₂Cl₂) : 539, 1149, 1262, 1300, 1316, 1693 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,68 (s, 3H, COCH₃), 3,10 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,72 (t él, 1H, H-5', J = 7,8 Hz), 8,15 (ddd, 1H, H-4', J = 1,2 ; 1,6 ; 7,8 Hz), 8,24 (dt, 1H, H-6', J = 1,3 ; 7,8 Hz), 8,50 (t él, 1H, H-2', J = 1,6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 26,9 (COCH₃), 44,6 (SO₂CH₃), 127,4 (C-2'), 130,2 (C-5'), 131,6 (C-4'), 133,3 (C-6'), 138,3 (C-1'), 141,7 (C-3'), 196,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₃NaS, 221,0248 [M+Na]⁺ ; trouvé, 221,0246.

Benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (149)



L'acide chlorosulfonique (1,10 mL, 17,11 mmol) et le chloroforme (5 mL) sont introduits dans un ballon placé à 0°C. L'acétophénone (**139**) (0,20 mL, 1,71 mmol) est additionnée goutte à goutte et le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à t.a. pendant 3 h puis porté à reflux durant 4 h. Un mélange biphasique s'est formé et est agité à t.a. pendant 16 h. Après addition d'eau et d'une solution concentrée de NaOH, le produit est extrait au chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (98 mg) est purifié par CCM préparative (n-hexane : acétate d'éthyle / 70 : 30). Le benzothiophèn-3(2*H*)-one-1,1-dioxyde (**149**) se présente sous la forme de cristaux beiges (41 mg, 14%).

Rf = 0,35 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 70 : 30.

F = 131°C.

UV (EtOH) : λ max = 208, 244 nm.

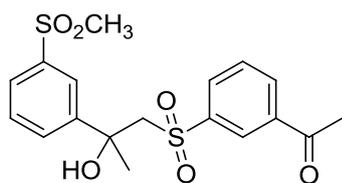
IR (CH₂Cl₂) : 523, 768, 1145, 1199, 1312, 1724 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 4,11 (s, 2H, CH₂), 7,84 (ddd él, 1H, H-6, J = 1,2 ; 7,3 ; 7,8 Hz), 7,96 (td, 1H, H-7, J = 1,1 ; 8,0 Hz), [8,00-8,05] (m, 2H, H-5, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 57,5 (C-2), 122,0 (C-8), 124,9 (C-5), 133,3 (C-4), 134,4 (C-6), 137,4 (C-7), 148,0 (C-9), 187,0 (C-3).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₈H₆O₃NaS, 204,9935 [M+Na]⁺ ; trouvé, 204,9937.

1-(3'-(2''-hydroxy-2''-(3''''-(méthylsulfonyl)phényl)propylsulfonyl)phényl)éthanone (157)



L'acide 3-méthylsulfonylbenzoïque (**144**) (200 mg, 1 mmol) et 15 mL de THF sont introduits dans un ballon placé à -78°C et sous azote. Le méthyllithium (2,5 mL, 4 mmol) est rajouté goutte à goutte et le mélange obtenu est laissé refroidir à t.a. puis maintenu sous agitation pendant 2 h 25 min. Après addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, les produits sont extraits à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (149 mg) est purifié par CCM préparative (dichlorométhane : acétate d'éthyle / 80 : 20) pour obtenir la 3'-méthylsulfonylacétophénone (**138**) (44 mg, 22%) et la 1-(3'-(2''-hydroxy-2''-(3''''-(méthylsulfonyl)phényl)propylsulfonyl)phényl)éthanone (**144**) (41 mg, 10%). Ce dernier composé se présente sous la forme d'une pâte transparente.

Rf = 0,18 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

UV (EtOH) : λ_{max} = 204 nm.

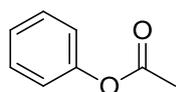
IR (CH₂Cl₂) : 535, 1145, 1262, 1300, 1689, 3492 cm^{-1} .

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 1,61 (s, 3H, C(OH)CH₃), 2,62 (s, 3H, COCH₃), 3,15 (s, 3H, SO₂CH₃), 3,98 (d, 1H, H-1'', J = 15,0 Hz), 4,10 (d, 1H, H-1'', J = 15,0 Hz), 5,71 (s, 1H, OH), 7,44 (t él, 1H, H-5''', J = 7,8 Hz), 7,64 (t él, 1H, H-5', J = 7,8 Hz), [7,66-7,72] (m, 2H, H-4''', H-6'''), [7,91-7,92] (m, 2H, H-4', H-2'''), 8,12 (s él, 1H, H-2'), 8,16 (d él, 1H, H-6', J = 7,8 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 26,8 (C-2), 30,4 (C-3''), 43,5 (SO₂CH₃), 65,5 (C-1''), 71,6 (C-2''), 123,4 (C-2'''), 125,1 (C-6'''), 127,1 (C-2'), 128,7 (C-5'''), 129,5 (C-5'), 130,4 (C-4'''), 131,9 (C-4'), 132,7 (C-6'), 136,9 (C-1'), 140,3 (C-3'''), 141,7 (C-3'), 147,7 (C-1'''), 196,7 (C-1).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₈H₂₀O₆NaS₂, 419,0599 [M+Na]⁺ ; trouvé, 419,0596.

Acétate de phényle (158)



Le nitrate de cérium et d'ammonium (92 mg, 0,166 mmol) et l'acide *méta*-chloroperbenzoïque (1 g, 4,15 mmol) sont additionnés à une solution de l'acétophénone (**139**)

(0,20 mL, 1,66 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 22 jours. Après addition d'eau, les produits sont extraits à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec des solutions aqueuses d'iodure de potassium, de thiosulfate de sodium et de bicarbonate de sodium. L'extrait organique est séché sur Na₂SO₄, filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu (212 mg) est purifié par CCM préparative (n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20). L'acétate de phényle (**158**) se présente sous la forme d'une huile jaune (126 mg, 56%).

Rf = 0,63 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

IR (CH₂Cl₂) : 737, 1215, 1767, 2855, 2924 cm⁻¹.

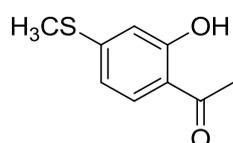
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,30 (s, 3H, CH₃), 7,08 (d él, 2H, H-2, H-6, J = 7,7 Hz), 7,22 (t él, 1H, H-4, J = 7,4 Hz), 7,38 (t él, 2H, H-3, H-5, J = 7,9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 21,1 (CH₃), 121,6 (C-2, C-6), 125,8 (C-4), 129,4 (C-3, C-5), 150,7 (C-1), 169,5 (C=O).

Acétylation du 3-(méthylthio)phénol (**162**)

Le tétrachlorure de titane (0,17 mL, 1,57 mmol) est additionné goutte à goutte au 3-(méthylthio)phénol (**162**) (200 mg, 1,43 mmol) préalablement placé sous azote et le mélange obtenu est maintenu à t.a. pendant 2 h. Après ajout du chlorure d'acétyle (0,17 mL, 2,14 mmol), le mélange est maintenu à t.a. pendant 15 min puis chauffé à 120°C durant 1 h. Du dichlorométhane et de l'eau sont ajoutés au milieu réactionnel après refroidissement. Les produits sont extraits au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (233 mg) est purifié par CCM préparative (n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20) pour obtenir :

- La **2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone** (**161**) qui se présente sous la forme de cristaux beiges (137 mg, 53%) :



Rf = 0,47 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

F = 85°C.

UV (EtOH) : λ max = 215, 248, 307 nm.

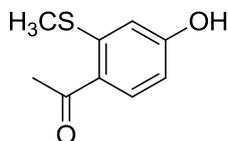
IR (CH₂Cl₂) : 803, 838, 1219, 1347, 1549, 1631 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,49 (s, 3H, SCH₃), 2,58 (s, 3H, COCH₃), [6,72-6,74] (m, 2H, H-3', H-5'), 7,57 (d, 1H, H-6', J = 8,2 Hz), 12,53 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14,5 (SCH₃), 26,3 (COCH₃), 112,9 (C-3'), 116,3 (C-5'), 116,4 (C-1'), 130,5 (C-6'), 150,3 (C-4'), 162,8 (C-2'), 203,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₂NaS, 205,0299 [M+Na]⁺ ; trouvé, 205,0301.

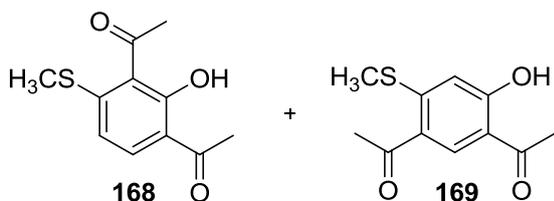
- La **4'-hydroxy-2'-méthylthioacétophénone (167)** (11 mg, 4%) :



Rf = 0,18 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,38 (s, 1H, SCH₃), 2,57 (s, 3H, COCH₃), 6,64 (dd, 1H, H-5', J = 1,8 ; 8,5 Hz), 6,78 (d, 1H, H-3', J = 1,8 Hz), 7,81 (d, 1H, H-6', J = 8,5 Hz).

- Un mélange de la **3'-acétyl-2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (168)** et de la **5'-acétyl-2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (169)** qui se présente sous la forme d'une pâte brune (6 mg, 2%) :



Rf = 0,18 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

UV (EtOH) : λ max = 203, 261, 317 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 990, 1258, 1351, 1557, 1635, 2924 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (attribués au composé **168**) 2,47 (s, 3H, SCH₃), 2,61 (s, 3H, ³C(CO)CH₃), 2,62 (s, 3H, ¹C(CO)CH₃), 6,80 (d, 1H, H-5', J = 8,6 Hz), 7,70 (d, 1H, H-6', J = 8,6 Hz), 13,06 (s, 1H, OH).

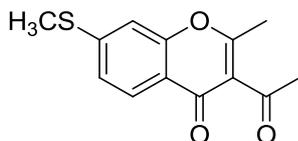
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ (attribués au composé **168**) 15,8 (SCH₃), 26,5 (¹C(CO)CH₃), 31,9 (³C(CO)CH₃), 114,9 (C-5'), 116,4 (C-1'), 127,5 (C-3'), 131,9 (C-6'), 149,4 (C-4'), 160,7 (C-2'), 201,5 (³C(CO)CH₃), 203,6 (¹C(CO)CH₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (attribués au composé **169**) 2,43 (s, 3H, SCH₃), 2,62 (s, 3H, ⁵C(CO)CH₃), 2,67 (s, 3H, ¹C(CO)CH₃), 6,83 (s, 1H, H-3'), 8,26 (s, 1H, H-6'), 12,78 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ (attribués au composé **169**) 16,1 (SCH₃), 26,2 (¹C(CO)CH₃), 27,5 (⁵C(CO)CH₃), 113,4 (C-3'), 114,9 (C-1'), 125,5 (C-5'), 134,9 (C-6'), 154,6 (C-4'), 164,6 (C-2'), 196,2 (⁵C(CO)CH₃), 203,0 (¹C(CO)CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₁H₁₂O₃NaS, 247,0405 [M+Na]⁺ ; trouvé, 247,0404.

- La **3-acétyl-2-méthyl-7-(méthylthio)-4H-chromèn-4-one (170)** qui se présente sous la forme d'une pâte brune (8 mg, 2%) :



Rf = 0,26 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

UV (EtOH) : λ max = 203, 262, 319 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 1425, 1549, 1619, 1635, 1701 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,56 (s, 3H, SCH₃), 2,63 (s, 3H, COCH₃), 7,16 (d, 1H, H-8, J = 1,6 Hz), 7,24 (dd, 1H, H-6, J = 1,7 ; 8,5 Hz), 8,05 (d, 1H, H-5, J = 8,4 Hz).

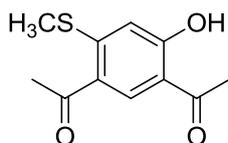
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15,0 (SCH₃), 20,0 (CH₃), 32,5 (COCH₃), 112,7 (C-8), 120,6 (C-4a), 123,4 (C-6), 124,0 (C-3), 126,1 (C-5), 148,2 (C-7), 156,0 (C-8a), 168,3 (C-2), 175,6 (C-4), 200,8 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₃H₁₂O₃NaS, 271,0405 [M+Na]⁺ ; trouvé, 271,0407.

Acétylation du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (165)

Le chlorure d'acétyle (0,12 mL, 1,56 mmol) et le 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**) (200 mg, 1,3 mmol), dissout dans 3 mL de dichlorométhane, sont introduits goutte à goutte dans un ballon contenant le trichlorure d'aluminium (208 mg, 1,56 mmol) et 5 mL de dichlorométhane. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 19 h. Après addition de glace et d'une solution concentrée de HCl, les produits sont extraits au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (197 mg) est purifié par CCM préparative (n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20) pour obtenir :

- La **2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (161)** (24 mg, 10%).
- La **5'-acétyl-2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (169)** qui se présente sous la forme d'une pâte marron (7 mg, 2%) :



Rf = 0,18 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

UV (MeOH) : λ max = 260, 317 nm.

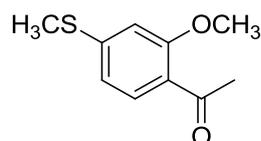
IR (CH₂Cl₂) : 990, 1254, 1285, 1351, 1549, 1631, 1662 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,43 (s, 3H, SCH₃), 2,62 (s, 3H, ⁵C(CO)CH₃), 2,67 (s, 3H, ¹C(CO)CH₃), 6,83 (s, 1H, H-3'), 8,26 (s, 1H, H-6'), 12,78 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16,1 (SCH₃), 26,2 (¹C(CO)CH₃), 27,5 (⁵C(CO)CH₃), 113,4 (C-3'), 114,9 (C-1'), 125,5 (C-5'), 134,9 (C-6'), 154,7 (C-4'), 164,6 (C-2'), 196,2 (⁵C(CO)CH₃), 203,0 (¹C(CO)CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₁H₁₂O₃NaS, 247,0405 [M+Na]⁺ ; trouvé, 247,0402.

- La **2'-méthoxy-4'-méthylthioacétophénone (172)** qui se présente sous la forme de cristaux beiges (65 mg, 25%) :



Rf = 0,35 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

F = 62°C.

UV (MeOH) : λ max = 211, 245, 293, 316 nm.

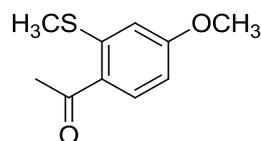
IR (CH₂Cl₂) : 885, 1029, 1242, 1281, 1398, 1592, 1666 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,52 (s, 3H, SCH₃), 2,58 (s, 3H, COCH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 6,79 (d, 1H, H-3', J = 1,2 Hz), 6,83 (dd, 1H, H-5', J = 1,2 ; 8,2 Hz), 7,74 (d, 1H, H-6', J = 8,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15,2 (SCH₃), 32,1 (COCH₃), 55,7 (OCH₃), 108,8 (C-3'), 117,3 (C-5'), 124,8 (C-1'), 131,3 (C-6'), 146,7 (C-4'), 159,5 (C-2'), 198,5 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₀H₁₂O₂NaS, 219,0456 [M+Na]⁺ ; trouvé, 219,0457.

- La **4'-méthoxy-2'-méthylthioacétophénone (173)** qui se présente sous la forme de cristaux beiges (66 mg, 26%) :



Rf = 0,26 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

F = 90°C.

UV (MeOH) : λ max = 250, 281 nm.

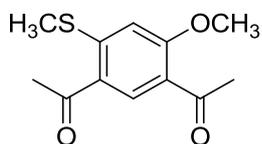
IR (CH₂Cl₂) : 1048, 1238, 1266, 1359, 1557, 1596, 1662 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,40 (s, 3H, SCH₃), 2,57 (s, 3H, COCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 6,68 (dd, 1H, H-5', J = 2,3 ; 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, H-3', J = 2,1 Hz), 7,86 (d, 1H, H-6', J = 8,7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16,0 (SCH₃), 27,9 (COCH₃), 55,7 (OCH₃), 108,0 (C-5'), 110,9 (C-3'), 127,3 (C-1'), 134,0 (C-6'), 146,3 (C-2'), 162,9 (C-4'), 197,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₀H₁₂O₂NaS, 219,0456 [M+Na]⁺ ; trouvé, 219,0456.

- La **5'-acétyl-2'-méthoxy-4'-méthylthioacétophénone (174)** qui se présente sous la forme d'une pâte beige (5 mg, 2%) :



Rf = 0,13 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

UV (MeOH) : λ max = 261, 300 nm.

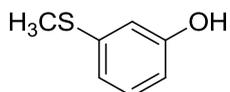
IR (CH₂Cl₂) : 1032, 1223, 1269, 1363, 1537, 1588, 1662 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,47 (s, 3H, SCH₃), 2,62 (s, 3H, ⁵C(CO)CH₃), 2,63 (s, 3H, ¹C(CO)CH₃), 4,03 (s, 3H, OCH₃), 6,80 (s, 1H, H-3'), 8,41 (s, 1H, H-6').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16,2 (SCH₃), 27,9 (⁵C(CO)CH₃), 32,2 (¹C(CO)CH₃), 55,9 (OCH₃), 107,2 (C-3'), 122,8 (C-1'), 126,7 (C-5'), 135,2 (C-6'), 152,1 (C-4'), 161,6 (C-2'), 197,4 (C=O), 197,5 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₂H₁₄O₃NaS, 261,0561 [M+Na]⁺ ; trouvé, 261,0561.

3-(méthylthio)phénol (162)



L'iodométhane (0,50 mL, 7,93 mmol) et la triéthylamine (1,20 mL, 8,46 mmol) sont additionnés à une solution du 3-mercaptophénol (**163**) (0,61 mL, 7,93 mmol) dans 5 mL d'eau et le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 4 h 20 min. Après addition d'eau, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le 3-(méthylthio)phénol (**162**) se présente sous la forme d'un liquide brun (1,07 g, 96%).

Rf = 0,36 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 80 : 20.

UV (EtOH) : λ max = 215, 254 nm.

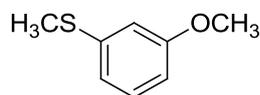
IR (CH₂Cl₂) : 687, 776, 1215, 1440, 1475, 1584, 3363 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 2,41 (s, 3H, SCH₃), 6,53 (dd él, 1H, H-6, J = 1,8 ; 8,0 Hz), 6,63 (t él, 1H, H-2, J = 1,8 Hz), 6,66 (d él, 1H, H-4, J = 7,8 Hz), 7,09 (t él, 1H, H-5, J = 7,9 Hz), 9,47 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 14,5 (SCH₃), 112,0 (C-6), 112,4 (C-2), 116,5 (C-4), 129,7 (C-5), 139,1 (C-3), 157,7 (C-1).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₇H₉OS, 141,0374 [M+H]⁺ ; trouvé, 141,0373.

1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (165)



Le 3-(méthoxythio)phénol (**164**) (1,80 mL, 14,3 mmol), 11 mL d'eau et la triéthylamine (2,2 mL, 15,7 mmol) sont introduits dans un ballon. L'iodométhane (0,98 mL, 15,7 mmol) est additionné au goutte à goutte et à 0°C. Le mélange obtenu est laissé refroidir à t.a. puis agité pendant 6 h 20 min. Après addition d'eau, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**) se présente sous la forme d'une huile jaune (2,26 g, 100%).

Rf = 0,32 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

UV (MeOH) : λ max = 216, 253, 285 nm.

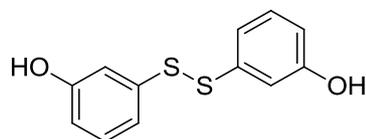
IR (CH₂Cl₂) : 1048, 1231, 1250, 1285, 1479, 1592 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 2,46 (s, 3H, SCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 6,71 (dd él, 1H, H-4, J = 2,0 ; 8,2 Hz), 6,79 (t él, 1H, H-2, J = 2,0 Hz), 6,82 (d él, 1H, H-6, J = 7,8 Hz), 7,22 (t él, 1H, H-5, J = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 14,5 (SCH₃), 55,1 (OCH₃), 110,5 (C-4), 111,2 (C-2), 118,0 (C-6), 129,8 (C-5), 139,5 (C-1), 159,6 (C-3).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₈H₁₁OS, 155,0531 [M+H]⁺ ; trouvé, 155,0528.

3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (166)



Le 3-mercaptophénol (**163**) (0,12 mL, 1,58 mmol), 10 mL d'acétonitrile, le peroxyde d'hydrogène (0,47 mL, 4,74 mmol) et 0,12 mL d'une solution aqueuse à 25% massique de NH₄OH sont introduits successivement dans un ballon. Le chlorure de thionyle (0,12 mL, 1,58 mmol) est additionné goutte à goutte et le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 1 h 25 min. Après addition d'eau, les produits sont extraits à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le

résidu (246 mg) est purifié par CCM préparative avec le mélange n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40. Le 3-hydroxybenzènesulfonothioate de S-(3-hydroxyphényle) (**178**) (64 mg, 14%) est récupérée. Le 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (**166**) se présente sous la forme d'une pâte orange (91 mg, 23%).

Rf = 0,67 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40.

UV (MeOH) : λ max = 218, 291 nm.

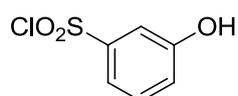
IR (CH₂Cl₂) : 683, 776, 877, 1219, 1304, 1440, 1475, 1584, 3348 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 5,10 (s él, 2H, OH), 6,68 (dd él, 2H, H-6, J = 1,9 ; 8,0 Hz), 6,99 (t él, 2H, H-2, J = 1,9 Hz), 7,04 (d él, 2H, H-4, J = 7,9 Hz), 7,16 (t él, 2H, H-5, J = 7,9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 113,9 (C-2), 114,6 (C-6), 119,7 (C-4), 130,4 (C-5), 138,6 (C-3), 156,3 (C-1).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₂H₁₀O₂NaS₂, 273,0020 [M+Na]⁺ ; trouvé, 273,0021.

Chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**)



Le 3-mercaptophénol (**163**) (0,12 mL, 1,58 mmol), 10 mL d'acétonitrile et le peroxyde d'hydrogène (0,94 mL, 9,48 mmol) sont introduits dans un ballon. Le chlorure de thionyle (0,24 mL, 3,16 mmol) est additionné goutte à goutte et le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 1 h. Après addition d'eau, les produits sont extraits à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (301 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 30% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. Le 3-hydroxybenzènesulfonothioate de S-(3-hydroxyphényle) (**178**) (31 mg, 7%) est récupérée. Le chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**) se présente sous la forme d'un liquide marron (161 mg, 53%).

Rf = 0,43 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 70 : 30.

UV (MeOH) : λ max = 204, 301 nm.

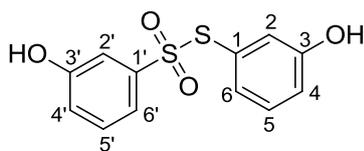
IR (CH₂Cl₂) : 531, 558, 604, 1176, 1363 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7,21 (dd él, 1H, H-4, J = 1,9 ; 8,2 Hz), 7,49 (t él, 1H, H-5, J = 8,0 Hz), 7,49 (t él, 1H, H-2, J = 1,6 Hz), 7,61 (d él, 1H, H-6, J = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 113,6 (C-2), 119,2 (C-6), 122,7 (C-4), 131,0 (C-5), 145,2 (C-1), 156,4 (C-3).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₆H₆O₃³⁵ClS, 192,9726 [M+H]⁺ ; trouvé, 192,9727.

3-hydroxybenzènesulfonothioate de S-(3-hydroxyphényle) (178)



Le 3-mercaptophénol (**163**) (0,12 mL, 1,58 mmol), 10 mL d'acétonitrile et le peroxyde d'hydrogène (0,47 mL, 4,74 mmol) sont introduits dans un ballon. Le chlorure de thionyle (0,12 mL, 1,58 mmol) est additionné goutte à goutte et le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 35 min. Après addition d'eau, les produits sont extraits à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu correspond au 3-hydroxybenzènesulfonothioate de S-(3-hydroxyphényle) (**178**) qui se présente sous la forme d'une pâte marron (290 mg, 65%).

Rf = 0,43 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40.

UV (MeOH) : λ max = 211, 297 nm.

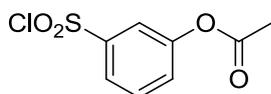
IR (CH₂Cl₂) : 547, 621, 678, 698, 1133, 1304, 3410 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,87 (ddd él, 1H, H-4, J = 1,2 ; 2,4 ; 7,6 Hz), [6,94-6,97] (m, 2H, H-2, H-6), 7,02 (t él, 1H, H-2', J = 2,1 Hz), 7,08 (ddd, 1H, H-4', J = 0,8 ; 2,1 ; 8,1 Hz), [7,16-7,20] (m, 2H, H-5, H-6'), 7,32 (t él, 1H, H-5', J = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 114,5 (C-2'), 119,3 (C-2), 119,8 (C-6'), 121,6 (C-4'), 123,3 (C-6), 128,4 (C-1), 128,9 (C-4), 130,5 (C-5'), 130,7 (C-5), 143,6 (C-1'), 156,4 (C-3 ou C-3'), 156,5 (C-3 ou C-3').

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₂H₁₀O₄NaS₂, 304,9918 [M+Na]⁺ ; trouvé, 304,9917.

Acétate de 3-(chlorosulfonyl)phényle (179)



Le tétrachlorure de titane (0,14 mL, 1,29 mmol) est additionné goutte à goutte au chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (**175**) (223 mg, 1,16 mmol) préalablement placé sous azote et le mélange obtenu est maintenu à t.a. pendant 2 h 35 min. Après ajout du chlorure d'acétyle (0,14 mL, 1,76 mmol), le mélange est maintenu à t.a. pendant 15 min puis chauffé à 120°C durant 1 h. Le contenu du ballon est laissé refroidir à t.a. avant addition d'acétate d'éthyle et d'eau. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié deux fois par CCM préparative (n-hexane : acétate d'éthyle / 65 : 35 puis toluène : éther diéthylique / 95 :

5). L'acétate de 3-(chlorosulfonyl)phényle (**179**) se présente sous la forme d'une huile jaune (58 mg, 21%).

Rf = 0,55 dans toluène : éther diéthylique / 95 : 5.

UV (MeOH) : λ max = 280 nm.

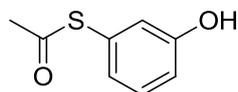
IR (CH₂Cl₂) : 523, 558, 597, 1176, 1378, 1771 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,36 (s, 3H, CH₃), 7,50 (dd él, 1H, H-6, J = 1,4 ; 8,2 Hz), 7,65 (t él, 1H, H-5, J = 8,1 Hz), 7,81 (t él, 1H, H-2, J = 1,9 Hz), [7,91-7,93] (m, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 21,2 (CH₃), 120,7 (C-2), 124,4 (C-4), 129,0 (C-6), 130,9 (C-5), 145,3 (C-3), 151,2 (C-1), 168,8 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₈H₈O₄ClS, 234,9826 [M+H]⁺ ; trouvé, 234,9828.

Ethanethioate de S-3-hydroxyphényle (**180**)



Le tétrachlorure de titane (0,19 mL, 1,74 mmol) est additionné goutte à goutte au 3-mercaptophénol (**163**) (0,12 mL, 1,58 mmol) préalablement placé sous azote et le mélange obtenu est maintenu à t.a. pendant 2 h. Après ajout du chlorure d'acétyle (0,19 mL, 2,38 mmol), le mélange est maintenu à t.a. pendant 15 min puis chauffé à 120°C durant 1 h 05 min. Le contenu du ballon est laissé refroidir à t.a. avant addition de dichlorométhane. Les produits sont extraits au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par CCM préparative (dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5). Le 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (**166**) (29 mg, 8%) est récupéré. L'éthanethioate de S-3-hydroxyphényle (**180**) se présente sous la forme d'une huile marron (35 mg, 13%).

Rf = 0,47 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

UV (MeOH) : λ max = 208, 284 nm.

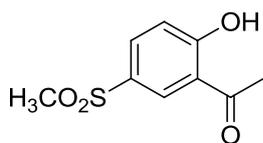
IR (CH₂Cl₂) : 1122, 1199, 1215, 1440, 1475, 1584, 1681, 3398 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,42 (s, 3H, CH₃), 5,19 (s, 1H, OH), 6,86 (dd él, 1H, H-4, J = 1,9 ; 8,2 Hz), 6,91 (t él, 1H, H-2, J = 1,8 Hz), 6,98 (d él, 1H, H-6, J = 7,5 Hz), 7,27 (t él, 1H, H-5, J = 7,9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 30,2 (CH₃), 116,9 (C-4), 121,3 (C-2), 126,6 (C-6), 128,7 (C-1), 130,3 (C-5), 156,0 (C-3), 194,8 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₈H₉O₂S, 169,0317 [M+H]⁺ ; trouvé, 169,0320.

2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (181)



L'oxone[®] (532 mg, 0,86 mmol) est additionné à la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**) (142 mg, 0,780 mmol) préalablement dissoute dans un mélange de 3 mL de méthanol, 3 mL de THF et 3 mL d'eau. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 5 h 30 min et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (249 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 5% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. La 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (**181**) se présente sous la forme d'une poudre blanche (149 mg, 89%).

Rf = 0,44 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

F = 138°C.

UV (MeOH) : λ max = 221 nm.

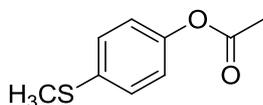
IR (CH₂Cl₂) : 527, 772, 819, 970, 1141, 1203, 1297, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,72 (s, 3H, COCH₃), 3,08 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,15 (d, 1H, H-3', J = 8,8 Hz), 7,99 (dd, 1H, H-4', J = 2,2 ; 8,8 Hz), 8,35 (d, 1H, H-6', J = 2,2 Hz), 12,80 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 26,8 (COCH₃), 44,8 (SO₂CH₃), 119,2 (C-1'), 120,1 (C-3'), 130,9 (C-5'), 131,2 (C-6'), 134,7 (C-4'), 166,4 (C-2'), 204,1 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₄NaS, 237,0197 [M+Na]⁺ ; trouvé, 237,0200.

Acétate de 4-(méthylthio)phényle (182)



Le 4-(méthylthio)phénol (**184**) (1 g, 7,13 mmol), 30 mL de dichlorométhane et la triéthylamine (2 mL, 14,3 mmol) sont introduits dans un ballon. Le chlorure d'acétyle (0,79 mL, 10,7 mmol) est additionné goutte à goutte et à 0°C. Le mélange obtenu est laissé rechauffer à t.a. puis agité pendant 1 h 45 min. Après addition d'eau, le produit est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (1,44 g) est purifié sur colonne avec le

dichlorométhane. L'acétate de 4-(méthylthio)phényle (**182**) se présente sous la forme d'un liquide jaune (1,30 g, 100%).

Rf = 0,68 dans dichlorométhane.

UV (EtOH) : λ max = 204, 256 nm.

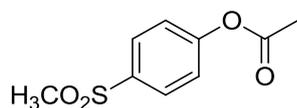
IR (CH₂Cl₂) : 908, 1017, 1199, 1370, 1491, 1759 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,29 (s, 3H, COCH₃), 2,47 (s, 3H, SCH₃), 7,02 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,7 Hz), 7,27 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16,5 (SCH₃), 21,1 (COCH₃), 122,0 (C-2, C-6), 128,0 (C-3, C-5), 135,7 (C-4), 148,4 (C-1), 169,5 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₂NaS, 205,0299 [M+Na]⁺ ; trouvé, 205,0298.

Acétate de 4-(méthylsulfonyl)phényle (**183**)



Le 4-(méthylsulfonyl)phénol (**185**) (1,96 g, 11,4 mmol), 50 mL de dichlorométhane et la triéthylamine (3,2 mL, 22,8 mmol) sont introduits dans un ballon. Le chlorure d'acétyle (1,27 mL, 17,1 mmol) est additionné goutte à goutte et à 0°C. Après retour à t.a., le mélange obtenu est agité pendant 1 h 30 min. Après addition d'eau, le produit est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (2,45 g) est purifié sur colonne avec le mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5. L'acétate de 4-(méthylsulfonyl)phényle (**183**) se présente sous la forme de cristaux blancs (2,10 g, 86%).

Rf = 0,48 dans dichlorométhane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

F = 101°C.

UV (EtOH) : λ max = 202, 224 nm.

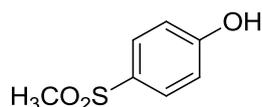
IR (CH₂Cl₂) : 527, 543, 1153, 1293, 1308, 1763 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,35 (s, 3H, COCH₃), 3,06 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,31 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,7 Hz), 7,98 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 21,1 (COCH₃), 44,7 (SO₂CH₃), 122,7 (C-2, C-6), 129,2 (C-3, C-5), 137,9 (C-4), 154,7 (C-1), 168,6 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₄NaS, 237,0197 [M+Na]⁺ ; trouvé, 237,0197.

4-(méthylsulfonyl)phénol (**185**)



L'oxone[®] est additionné au 4-(méthylthio)phénol (**184**) (200 mg, 1,43 mmol) préalablement dissout dans un mélange de 4 mL de THF, 4 mL de méthanol et 4 mL d'eau et le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 5 h. Après addition d'eau, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (251 mg) est purifié sur colonne avec le mélange acétate d'éthyle : dichlorométhane / 90 : 10. Le 4-(méthylsulfonyl)phénol (**185**) se présente sous la forme de cristaux beiges (243 mg, 99%).

Rf = 0,72 dans acétate d'éthyle : dichlorométhane / 90 : 10.

F = 95°C.

UV (EtOH) : λ max = 206, 237 nm.

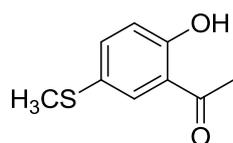
IR (CH₂Cl₂) : 520, 543, 768, 1091, 1141, 1289, 1588 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,07 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,98 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,8 Hz), 7,32 (s, 1H, OH), 7,78 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,9 (SO₂CH₃), 116,3 (C-2, C-6), 129,7 (C-3, C-5), 131,2 (C-4), 161,2 (C-1).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₇H₈O₃NaS, 195,0092 [M+Na]⁺ ; trouvé, 195,0097.

2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**)



Le tétrachlorure de titane (0,43 mL, 3,94 mmol) est additionné goutte à goutte au 4-(méthylthio)phénol (**184**) (500 mg, 3,58 mmol) préalablement placé sous azote et le mélange obtenu est maintenu à t.a. pendant 2 h. Après ajout du chlorure d'acétyle (0,31 mL, 3,94 mmol), le mélange est maintenu à t.a. pendant 15 min puis chauffé à 120°C durant 1 h 05 min. Le contenu du ballon est laissé refroidir à t.a. avant addition de dichlorométhane et d'eau. Les produits sont extraits au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (339 mg) est purifié par chromatographie flash avec le dichlorométhane. Le 4-(méthylthio)phénol (**184**) (57 mg, 11%)

et l'acétate de 4-(méthylthio)phényle (**182**) (28 mg, 4%) sont récupérés. La 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**) se présente sous la forme d'une huile orange (129 mg, 20%).

Rf = 0,64 dans dichlorométhane.

UV (MeOH) : λ max = 223, 243 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 753, 1211, 1293, 1316, 1367, 1471, 1646, 1755 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,47 (s, 3H, SCH₃), 2,64 (s, 3H, COCH₃), 6,95 (d, 1H, H-3', J = 8,7 Hz), 7,49 (dd, 1H, H-4', J = 2,2 ; 8,7 Hz), 7,73 (d, 1H, H-6', J = 2,2 Hz), 12,18 (s, 1H, OH).

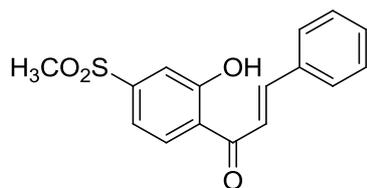
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 18,8 (SCH₃), 26,9 (COCH₃), 119,6 (C-3'), 120,2 (C-1'), 127,3 (C-5'), 131,9 (C-6'), 138,1 (C-4'), 161,3 (C-2'), 204,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₉H₁₀O₂NaS, 205,0299 [M+Na]⁺ ; trouvé, 205,0300.

Oxydation de la 2'-hydroxy-4'-méthylthiochalcone (**189**)

L'oxone[®] (380 mg, 0,618 mmol) est additionné à la 2'-hydroxy-4'-méthylthiochalcone (**189**) (150 mg, 0,556 mmol) préalablement dissoute dans un mélange de 2 mL de méthanol, 2 mL de THF et 2 mL d'eau. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 55 min et les produits sont extraits à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (181 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 60% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane pour obtenir :

- La 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (**188**) qui se présente sous la forme d'une poudre jaune (77 mg, 45%) :



Rf = 0,43 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40.

F = 176°C.

UV (MeOH) : λ max = 204, 330 nm.

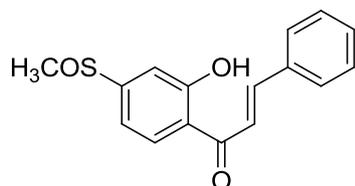
IR (CH₂Cl₂) : 764, 966, 1149, 1196, 1308, 1343, 1576, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,09 (s, 3H, SO₂CH₃), [7,47-7,51] (m, 4H, H-3, H-4, H-5, H-5'), 7,61 (d, 1H, H-3', J = 1,6 Hz), 7,65 (d, 1H, H- α , J = 15,4 Hz), [7,69-7,72] (m, 2H, H-2, H-6), 8,01 (d, 1H, H- β , J = 15,4 Hz), 8,13 (d, 1H, H-6', J = 8,4 Hz), 12,90 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,1 (SO₂CH₃), 116,7 (C-5'), 118,0 (C-3'), 119,3 (C-α), 123,1 (C-1'), 129,0 (C-2, C-6), 129,2 (C-3, C-5), 130,8 (C-4), 131,7 (C-6'), 134,1 (C-1), 146,5 (C-4'), 147,6 (C-β), 163,6 (C-2'), 193,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₄NaS, 325,0510 [M+Na]⁺ ; trouvé, 325,0510.

- La **2'-hydroxy-4'-méthylsulfinylchalcone (190)** qui se présente sous la forme de cristaux jaunes (35 mg, 22%) :



Rf = 0,09 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40.

F = 144°C.

UV (MeOH) : λ max = 206, 324 nm.

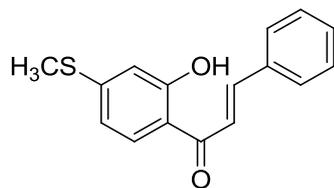
IR (CH₂Cl₂) : 698, 1021, 1192, 1289, 1347, 1491, 1576, 1638 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,78 (s, 3H, SOCH₃), [7,24-7,26] (m, 2H, H-3', H-5'), [7,46-7,48] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,66 (d, 1H, H-α, J = 15,5 Hz), [7,68-7,71] (m, 2H, H-2, H-6), 7,99 (d, 1H, H-β, J = 15,4 Hz), 8,10 (d, 1H, H-6', J = 8,9 Hz), 13,00 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 43,6 (SOCH₃), 113,0 (C-5'), 113,7 (C-3'), 119,6 (C-α), 121,5 (C-1'), 128,9 (C-2, C-6), 129,2 (C-3, C-5), 130,7 (C-4), 131,4 (C-6'), 134,3 (C-1), 146,8 (C-β), 154,4 (C-4'), 163,8 (C-2'), 193,3 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₃NaS, 309,0561 [M+Na]⁺ ; trouvé, 309,0560.

2'-hydroxy-4'-méthylthiochalcone (189)



La 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (**161**) (200 mg, 1,10 mmol), 25 mL d'éthanol, le benzaldéhyde (0,13 mL, 1,32 mmol) et l'hydroxyde de baryum (226 mg, 1,32 mmol) sont chauffés à reflux pendant 5 min.

Le résidu (470 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 10% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 2'-hydroxy-4'-méthylthiochalcone (**189**) se présente sous la forme de cristaux orange (237 mg, 80%).

Rf = 0,43 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 90 : 10.

F = 110°C.

UV (MeOH) : λ max = 207, 363 nm.

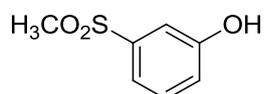
IR (CH₂Cl₂) : 788, 1079, 1207, 1293, 1363, 1487, 1565, 1635 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,51 (s, 3H, SCH₃), [6,76-6,79] (m, 2H, H-3', H-5'), [7,42-7,44] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,59 (d, 1H, H- α , J = 15,5 Hz), [7,64-7,67] (m, 2H, H-2, H-6), 7,77 (d, 1H, H-6', J = 8,4 Hz), 7,90 (d, 1H, H- β , J = 15,5 Hz), 13,19 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14,5 (SCH₃), 113,1 (C-3'), 116,2 (C-5'), 116,7 (C-1'), 120,1 (C- α), 128,6 (C-2, C-6), 129,0 (C-3, C-5), 129,4 (C-6'), 130,8 (C-4), 134,7 (C-1), 145,0 (C- β), 150,4 (C-4'), 164,1 (C-2'), 192,5 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₂NaS, 293,0612 [M+Na]⁺ ; trouvé, 293,0613.

3-(méthylsulfonyl)phénol (**192**)



L'oxone[®] (1,98 g, 3,22 mmol) est additionné au 3-(méthylthio)phénol (**162**) (400 mg, 2,86 mmol) préalablement dissout dans un mélange de 8 mL de méthanol, 8 mL de THF et 8 mL d'eau. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 1 h 40 min et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le 3-(méthylsulfonyl)phénol (**192**) se présente sous la forme d'une huile mauve (466 mg, 95%).

Rf = 0,45 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 50 : 50.

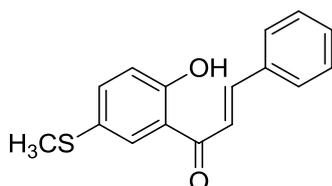
UV (MeOH) : λ max = 205, 223, 287 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 543, 683, 764, 1141, 1297, 1448, 1592 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,08 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,52 (s él, 1H, OH), 7,15 (ddd, 1H, H-6, J = 1,7 ; 2,0 ; 7,7 Hz), [7,42-7,49] (m, 3H, H-2, H-4, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,7 (SO₂CH₃), 114,1 (C-2), 119,4 (C-4), 121,6 (C-6), 131,1 (C-5), 141,4 (C-3), 157,1 (C-1).

2'-hydroxy-5'-méthylthiochalcone (**193**)



La 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (**186**) (200 mg, 1,10 mmol), 25 mL d'éthanol, le benzaldéhyde (0,13 mL, 1,32 mmol) et l'hydroxyde de baryum (226 mg, 1,32 mmol) sont chauffés à reflux pendant 5 min.

Le résidu (374 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 10% d'éther diéthylique dans le n-hexane. La 2'-hydroxy-5'-méthylthiochalcone (**193**) se présente sous la forme d'une huile orange (209 mg, 70%).

Rf = 0,49 dans n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10.

UV (MeOH) : λ max = 202, 229, 254, 318 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 737, 1192, 1289, 1339, 1471, 1576, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,49 (s, 3H, SCH₃), 7,00 (d, 1H, H-3', J = 8,7 Hz), [7,45-7,46] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,53 (dd, 1H, H-4', J = 2,2 ; 8,7 Hz), 7,63 (d, 1H, H- α , J = 15,5 Hz), [7,67-7,70] (m, 2H, H-2, H-6), 7,93 (d, 1H, H-6', J = 2,2 Hz), 7,94 (d, 1H, H- β , J = 15,4 Hz), 12,75 (s, 1H, OH).

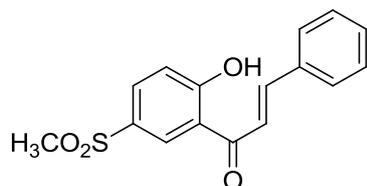
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 19,1 (SCH₃), 119,8 (C-3'), 120,0 (C- α), 120,6 (C-1'), 127,1 (C-5'), 129,0 (C-2, C-6), 129,3 (C-3, C-5), 131,3 (C-4, C-6'), 134,7 (C-1), 138,3 (C-4'), 146,3 (C- β), 162,7 (C-2'), 193,5 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₂NaS, 293,0612 [M+Na]⁺ ; trouvé, 293,0613.

Oxydation de la 2'-hydroxy-5'-méthylthiochalcone (**193**)

L'oxone[®] (509 mg, 0,828 mmol) est additionné à la 2'-hydroxy-5'-méthylthiochalcone (**193**) (200 mg, 0,741 mmol) préalablement dissoute dans un mélange de 3 mL de méthanol, 3 mL de THF et 3 mL d'eau. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 2 h 35 min et les produits sont extraits à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (197 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 95% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane pour obtenir :

- La **2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (194)** qui se présente sous la forme de cristaux jaunes (119 mg, 53%) :



Rf = 0,52 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40.

F = 216°C.

UV (MeOH) : λ max = 203, 227 nm.

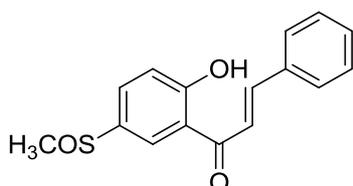
IR (CH₂Cl₂) : 523, 1149, 1196, 1297, 1355, 1479, 1576, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,10 (s, 3H, SO₂CH₃), 7,19 (d, 1H, H-3', J = 8,8 Hz), [7,47-7,49] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,67 (d, 1H, H- α , J = 15,4 Hz), 7,72 (dd, 2H, H-2, H-6, J = 2,5 ; 7,7 Hz), 8,02 (dd, 1H, H-4', J = 2,1 ; 8,8 Hz), 8,03 (d, 1H, H- β , J = 15,2 Hz), 8,54 (d, 1H, H-6', J = 2,1 Hz), 13,47 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 45,1 (SO₂CH₃), 118,9 (C- α), 119,7 (C-1'), 120,4 (C-3'), 129,4 (C-2, C-6), 129,4 (C-3, C-5), 130,3 (C-4), 130,9 (C-5'), 131,9 (C-6'), 134,2 (C-1), 134,6 (C-4'), 148,0 (C- β), 167,8 (C-2'), 193,2 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₄NaS, 325,0510 [M+Na]⁺ ; trouvé, 325,0512.

- La **2'-hydroxy-5'-méthylsulfinylchalcone (195)** qui se présente sous la forme de cristaux jaunes (22 mg, 10%) :



Rf = 0,07 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 60 : 40.

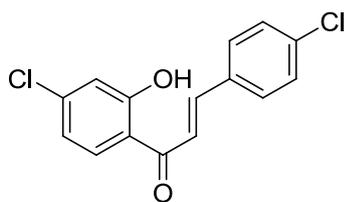
F = 174°C.

UV (MeOH) : λ max = 206, 236, 323 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 1048, 1192, 1293, 1351, 1475, 1576, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,76 (s, 3H, SOCH₃), 7,16 (d, 1H, H-3', J = 8,7 Hz), [7,44-7,46] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,63 (dd, 1H, H-4', J = 2,0 ; 8,7 Hz), 7,71 (dd, 2H, H-2, H-6, J = 1,7 ; 7,5 Hz), 7,72 (d, 1H, H- α , J = 15,4 Hz), 7,99 (d, 1H, H- β , J = 15,4 Hz), 8,35 (d, 1H, H-6', J = 2,0 Hz), 13,21 (s, 1H, OH).

4,4'-dichloro-2'-hydroxychalcone (**196**)



La soude (200 mg, 5 mmol) est additionnée à la 4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone (**94** : $R^1 = \text{Cl}$) (200 mg, 1,18 mmol) et au 4-chlorobenzaldéhyde (**16** : $R^2 = \text{Cl}$) (166 mg, 1,18 mmol) préalablement dissouts dans 5 mL de méthanol. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 24 h.

Le résidu correspond à la 4,4'-dichloro-2'-hydroxychalcone (**196**) qui se présente sous la forme de cristaux jaunes (329 mg, 95%).

R_f = 0,45 dans n-hexane : éther diéthylique / 95 : 5.

F = 155°C.

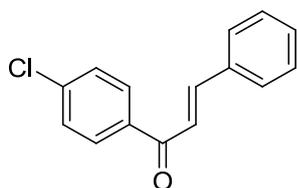
UV (MeOH) : λ_{max} = 205, 226, 292 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 792, 830, 974, 1203, 1366, 1409, 1487, 1576, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,92 (dd, 1H, H-5', J = 1,9 ; 8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, H-3', J = 1,9 Hz), 7,42 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8,4 Hz), 7,54 (d, 1H, H- α , J = 15,4 Hz), 7,59 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8,4 Hz), 7,82 (d, 1H, H-6', J = 8,6 Hz), 7,87 (d, 1H, H- β , J = 15,5 Hz), 12,92 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 118,7 (C-1'), 119,0 (C-3'), 119,8 (C-5'), 120,4 (C- α), 129,6 (C-3, C-5), 130,1 (C-2, C-6), 130,7 (C-6'), 133,1 (C-1), 137,3 (C-4), 142,5 (C-4'), 144,7 (C- β), 164,5 (C-2'), 192,9 (C=O).

4'-chlorochalcone (**197**)



La soude (204 mg, 5,10 mmol) est additionnée à la 4'-chloroacétophénone (200 mg, 1,29 mmol) et au benzaldéhyde (**187**) (0,13 mL, 1,29 mmol) préalablement dissouts dans 3 mL de méthanol. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 2 h 25 min.

Le résidu (385 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 5% d'éther diéthylique dans le n-hexane. La 4'-chlorochalcone (**197**) se présente sous la forme de cristaux beiges (281 mg, 90%).

Rf = 0,28 dans n-hexane : éther diéthylique / 95 : 5.

F = 96°C.

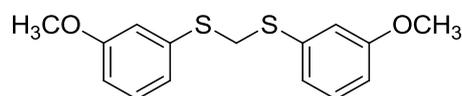
UV (MeOH) : λ max = 203, 223, 312 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 694, 764, 830, 986, 1452, 1607, 1662 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ [7,42-7,44] (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7,48 (d, 2H, H-3', H-5', J = 8,6 Hz), 7,48 (d, 1H, H- α , J = 15,6 Hz), [7,63-7,66] (m, 2H, H-2, H-6), 7,82 (d, 1H, H- β , J = 15,7 Hz), 7,97 (d, 2H, H-2', H-6', J = 8,5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 121,5 (C- α), 128,5 (C-2, C-6), 129,0 (C-3, C-5), 129,0 (C-3', C-5'), 129,9 (C-2', C-6'), 130,8 (C-4), 134,7 (C-1), 136,5 (C-1'), 139,2 (C-4'), 145,4 (C- β), 189,2 (C=O).

Bis(3-méthoxyphénylthio)méthane (199)²²⁸



Le 3-méthoxythiophénol (**164**) (1,80 mL, 14,3 mmol), 7 mL de dichlorométhane et la triéthylamine (2,2 mL, 15,7 mmol) sont introduits dans un ballon. L'iodométhane (0,98 mL, 15,7 mmol) dilué dans 4 mL de dichlorométhane est additionné goutte à goutte et à 0°C. Le mélange obtenu est laissé refroidir à t.a. puis agité pendant 6 h 20 min. Après addition d'eau, les produits sont extraits au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (2,47 g) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 5% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. Le 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (**165**) (743 mg, 34%) est récupéré. Le bis(3-méthoxyphénylthio)méthane (**199**) se présente sous la forme d'une huile jaune (864 mg, 21%).

Rf = 0,16 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

UV (MeOH) : λ max = 207, 256, 284 nm.

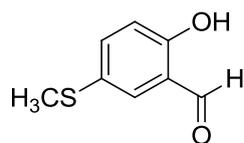
IR (CH₂Cl₂) : 683, 772, 1044, 1250, 1479, 1592 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 3,75 (s, 6H, OCH₃), 4,68 (s, 2H, CH₂), 6,80 (dd él, 2H, H-6, J = 1,8 ; 8,2 Hz), [6,96-6,97] (m, 4H, H-2, H-4), 7,25 (t él, 2H, H-5, J = 8,2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : δ 36,4 (CH₂), 55,1 (OCH₃), 112,2 (C-6), 114,1 (C-2), 120,9 (C-4), 129,9 (C-5), 136,1 (C-1), 159,6 (C-3).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₆O₂NaS₂, 315,0489 [M+Na]⁺ ; trouvé, 315,0489.

2-hydroxy-5-méthylthiobenzaldéhyde (**200**)^{229,230}



Le 4-(méthylthio)phénol (**184**) (200 mg, 1,43 mmol), 7 mL de propionitrile, le chlorure de magnésium anhydre (206 mg, 2,15 mmol), la triéthylamine (0,75 mL, 5,36 mmol) et le paraformaldéhyde (289 mg, 9,65 mmol) sont chauffés à reflux pendant 5 h 15 min. Après addition d'acide chlorhydrique 1 M, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu (244 mg) est purifié par chromatographie flash avec le dichlorométhane. Le 2-hydroxy-5-méthylthiobenzaldéhyde (**200**) se présente sous la forme d'une huile verte (112 mg, 47%).

Rf = 0,68 dans dichlorométhane.

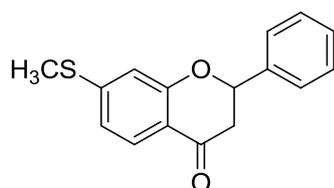
UV (MeOH) : λ max = 202, 224, 245 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 737, 1184, 1227, 1277, 1471, 1666 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,48 (s, 3H, SCH₃), 6,96 (d, 1H, H-3, J = 9,4 Hz), [7,50-7,52] (m, 2H, H-4, H-6), 9,87 (s, 1H, CHO), 10,91 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 18,0 (SCH₃), 118,6 (C-3), 121,0 (C-1), 128,6 (C-5), 133,5 (C-6), 137,9 (C-4), 160,1 (C-2), 196,1 (CHO).

7-méthylthioflavanone (**201**)



La 2'-hydroxy-4'-méthylthiochalcone (**189**) (200 mg, 0,741 mmol) est dissoute dans la solution méthanolique d'acide sulfurique et le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 2 h.

Le résidu est purifié sur colonne avec un mélange n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10. La 7-méthylthioflavanone (**201**) se présente sous la forme d'une pâte jaune (70 mg, 35%).

Rf = 0,32 dans n-hexane : éther diéthylique / 90 : 10.

UV (MeOH) : λ max = 215, 251, 326 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 931, 1091, 1223, 1328, 1417, 1600, 1685 cm⁻¹.

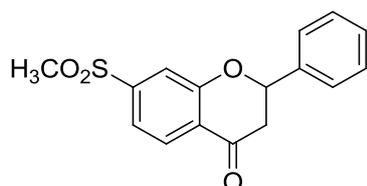
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2,49 (s, 3H, SCH₃), 2,86 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 2,9 ; 16,9 Hz), 3,06 (dd, 1H, H-3_{eq}, J = 13,2 ; 16,9 Hz), 5,47 (dd, 1H, H-2_{eq}, J = 2,8 ; 13,2 Hz), 6,83 (d, 1H,

H-8 ; J = 1,5 Hz), 6,90 (dd, 1H, H-6, J = 1,6 ; 8,4 Hz), [7,37-7,49] (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7,82 (d, 1H, H-5, J = 8,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14,6 (SCH₃), 44,5 (C-3), 79,9 (C-2), 112,8 (C-8), 117,6 (C-4a), 119,1 (C-6), 126,2 (C-2', C-6'), 127,0 (C-5), 128,8 (C-4'), 128,9 (C-3', C-5'), 138,7 (C-1'), 150,0 (C-7), 161,7 (C-8a), 191,0 (C-4).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₆H₁₄O₂NaS, 293,0612 [M+Na]⁺ ; trouvé, 293,0613.

7-méthylsulfonylflavanone (202)



L'oxone[®] (400 mg, 0,648 mmol) est additionné à la 7-méthylthioflavanone (**201**) (70 mg, 0,259 mmol) préalablement dissoute dans un mélange de 2 mL de méthanol, 2 mL de THF et 2 mL d'eau. Le mélange obtenu est agité à t.a. pendant 2 h et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu correspond à la 7-méthylsulfonylflavanone (**202**) qui se présente sous la forme d'une pâte jaune (70 mg, 89%).

Rf = 0,56 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 50 : 50.

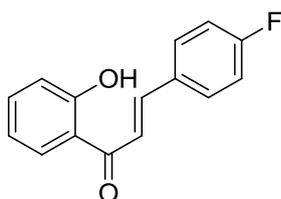
UV (MeOH) : λ max = 219, 249, 326 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 768, 1149, 1231, 1281, 1308, 1425, 1607, 1701 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,01 (dd, 1H, H-3_{ax}, J = 3,0 ; 17,0 Hz), 3,08 (s, 3H, SO₂CH₃), 3,16 (dd, 1H, H-3_{éq}, J = 13,0 ; 17,0 Hz), 5,57 (dd, 1H, H-2_{éq}, J = 3,0 ; 12,9 Hz), [7,39-7,49] (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7,59 (dd, 1H, H-6, J = 1,5 ; 8,2 Hz), 7,68 (d, 1H, H-8, J = 1,4 Hz), 8,12 (d, 1H, H-5, J = 8,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 44,3 (SO₂CH₃), 44,5 (C-3), 80,3 (C-2), 118,2 (C-6), 119,7 (C-8), 124,3 (C-4a), 126,3 (C-2', C-6'), 128,9 (C-4'), 129,2 (C-3', C-5'), 129,4 (C-5), 137,9 (C-1'), 147,1 (C-7), 161,6 (C-8a), 190,9 (C-4).

4-fluoro-2'-hydroxychalcone (**203**)



La 2'-hydroxyacétophénone (**47**) (0,18 mL, 1,49 mmol), 20 mL d'éthanol, le 4-fluorobenzaldéhyde (**16** : $R^2 = F$) (0,19 mL, 1,79 mmol) et l'hydroxyde de baryum (318 mg, 1,79 mmol) sont chauffés à reflux pendant 5 min.

Le résidu (410 mg) est purifié par chromatographie flash avec un gradient de 0 à 5% d'acétate d'éthyle dans le n-hexane. La 4-fluoro-2'-hydroxychalcone (**203**) se présente sous la forme d'une poudre jaune (292 mg, 81%).

R_f = 0,36 dans n-hexane : acétate d'éthyle / 95 : 5.

F = 117°C.

UV (MeOH) : λ max = 204, 222, 317 nm.

IR (CH₂Cl₂) : 504, 753, 830, 1161, 1207, 1510, 1580, 1642 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6,95 (t él, 1H, H-5', J = 7,9 Hz), 7,03 (d él, 1H, H-3', J = 8,3 Hz), 7,13 (t él, 2H, H-3, H-5, J = 8,6 Hz), [7,49-7,53] (m, 1H, H-4'), 7,58 (d, 1H, H- α , J = 15,4 Hz), 7,66 (dd, 2H, H-2, H-6, J = 5,4 ; 8,6 Hz), [7,87-7,92] (m, 2H, H- β , H-6'), 12,77 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 116,4 (C-3'), 116,6 (C-5'), 119,0 (C-2, C-6), 120,1 (C- α), 120,2 (C-1'), 129,8 (C-6'), 130,8 (C-3, C-5), 131,1 (C-1), 136,7 (C-4'), 144,3 (C- β), 163,8 (C-2'), 164,5 (C-4), 193,8 (C=O).

HRMS (ESI⁺) : m/z calculé pour C₁₅H₁₁O₂FNa, 265,0641 [M+Na]⁺ ; trouvé, 265,0642.

2 . Biologie

2.1 . Culture des macrophages murins RAW 264.7 et traitement

Les cellules RAW 264.7 sont obtenues à partir de l' « American Type Culture Collection » puis sont cultivées dans du « Dulbecco's Modified Eagle Medium » (DMEM, Gibco-BRL) complété avec 10% de sérum de veau fœtal (SVF, Gibco-BRL), 4,5 g/L de D-glucose, 25 mM d'HEPES, 100 U/mL de pénicilline et 100 µg/mL de streptomycine (Gibco-BRL) dans un flacon de culture cellulaire à 37°C en atmosphère humide de CO₂ 5% / air atmosphérique 95%. A confluence, le tapis cellulaire est lavé par du tampon phosphate salin stérile ou PBS pH 7,4 (140 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 8 mM de Na₂HPO₄, 1,5 mM de KH₂PO₄) puis, toujours en présence de PBS, les cellules sont grattées à l'aide d'un grattoir. Les cellules dissociées sont centrifugées en présence de DMEM complet et réensemencées dans d'autres flacons de culture. Le milieu de culture est changé tous les 2 jours.

La viabilité, mesurée par le test d'exclusion au bleu trypan²³¹ au début et à la fin de chaque culture, est toujours supérieure à 95% de cellules.

Pour toutes les expériences, les cellules sont laissées dans du milieu de culture DMEM pendant 48 h avant d'être traitées par les molécules. Une solution mère de chaque molécule à 10⁻² M est préparée dans le DMSO, puis diluée dans du milieu de culture pour obtenir une concentration finale de 0,1, 1 ou 10 µM. Les cellules sont donc prétraitées avec les molécules avec les différentes concentrations pendant 2 h puis incubées en présence de LPS (1 µg/mL) pendant 4 h. La même quantité de DMSO (<1%) est rajoutée aux cellules témoins. Le milieu de culture n'est pas changé durant toute la durée des différentes expériences.

2.2 . Dosage de la prostaglandine E₂

Le kit « Prostaglandin E₂-monoclonal enzyme immuno assay » (Cayman Chemical) permet de mesurer quantitativement la production après le traitement de la PGE₂ synthétisée par les COXs cellulaires à partir du métabolisme oxydatif de l'AA. Au terme des traitements, les cellules sont culotées par centrifugation (1500 rpm pendant 5 min) et 500 µL de surnageant

sont prélevés pour chaque condition puis utilisés pour le dosage ou peuvent être congelés à -80°C jusqu'à utilisation.

Pour le dosage de la PGE₂, celui-ci est basé sur le principe de compétition entre la PGE₂ cellulaire libre présente dans l'échantillon et une PGE₂ conjuguée à l'acétylcholinestérase (traceur) introduite en quantité connue dans le milieu réactionnel. Ces deux fractions entrent en compétition pour la liaison avec un anticorps anti-PGE₂ de souris. La quantité de traceur capable de se fixer à l'anticorps anti-PGE₂ est inversement proportionnelle à la concentration de PGE₂ dans les échantillons.

Les complexes anticorps-PGE₂ (cellulaire ou traceur) se lient également à des anticorps anti-souris de chèvre fixés dans chaque puits de la plaque 96 puits.

Pour chaque dosage, la plaque EIA doit comporter 2 blancs (réactif d'Ellman seul) permettant de mesurer le bruit de fond, 2 puits « Non Specific Binding » (tampon EIA, traceur, réactif d'Ellman) permettant d'évaluer la liaison non spécifique du traceur, 2 puits B0 (tampon EIA, traceur, anticorps anti-PGE₂, réactif d'Ellman) permettant de mesurer la liaison maximale du traceur en présence d'anticorps anti-PGE₂ et 2 puits « Total Activity » (traceur, réactif d'Ellman) permettant de mesurer l'activité du traceur sans compétition.

Une gamme standard de PGE₂ allant de 0 à 1 ng/mL est également préparée. La gamme et les échantillons sont alors introduits dans les puits, le traceur et l'anticorps anti-PGE₂ sont ensuite ajoutés.

Après incubation pendant 18 h à 4°C, la plaque est vidée et lavée 5 fois pour éliminer tout ce qui n'a pas été fixé. Afin de déterminer la quantité de traceur fixé, le réactif d'Ellman contenant le substrat de l'acétylcholinestérase est ajouté à chaque puits. Après incubation (60 min à t.a., à l'obscurité et sous agitation), le produit de la réaction enzymatique est coloré (jaune) et est donc détectable par spectrophotométrie à la longueur d'onde de 412 nm.

L'absorbance ainsi obtenue est proportionnelle à la quantité de traceur fixé et inversement proportionnelle à la quantité de PGE₂ présente dans les échantillons. La concentration de l'échantillon en PGE₂ est déterminée contre la gamme standard de PGE₂ allant de 0 à 1 ng/mL.

Les résultats sont exprimés en quantité de PGE₂ par mL (pg/mL). La concentration de PGE₂ est obtenue en tenant compte des valeurs d'absorbance des blancs et en utilisant la courbe de référence d'équation : $\text{standard}/\text{B0} = f([\text{PGE}_2])$.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Russo-Marie F., Peltier A.-P., Polla B. S. In *L'inflammation*; John Libbey Eurotext: Paris, **1998**, p 21-130.
2. Russo-Marie F., Peltier A.-P., Polla B. S. In *L'inflammation*; John Libbey Eurotext: Paris, **1998**, p 523-553.
3. Jouzeau J.-Y., Daouphars M., Benani A., Netter P. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* **2004**, 28 (Supplement 2), 7-17.
4. Lelong H., Ly C., Blacher J. *Médecine des Maladies Métaboliques* **2012**, 6 (1), 19-24.
5. Jouzeau J.-Y., Blain H., Daouphars M., Gillet P. *La lettre de l'hépatogastroentérologue* **2001**, IV (2), 92-96.
6. Botting R. M. *Journal of Thermal Biology* **2006**, 31 (1-2), 208-219.
7. Rouzer C. A., Marnett L. J. *Journal of Lipid Research* **2009**, 50 (Supplement), 29-34.
8. Scheen A. J. *Revue médicale de Liege* **2004**, 59 (10), 565-569.
9. Brueggemann L. I., Mani B. K., Mackie A. R., Cribbs L. L., Byron K. L. *Molecular and Cellular Pharmacology* **2010**, 2 (1), 15-19.
10. Chakraborti A. K., Garg S. K., Kumar R., Motiwala H. F., Jadhavar P. S. *Current Medicinal Chemistry* **2010**, 17 (15), 1563-1593.
11. Marnett L. J. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2009**, 49, 265-290.
12. Perera P., Ringbom T., Huss U., Vasange M., Bohlin L. In *Bioactive compounds from natural sources*; Tringali C., Ed.; Taylor & Francis Ltd.: London, **2001**, p 433-472.
13. Bruneton J. In *Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales*, 4ème ed.; Technique & Documentation Lavoisier: Paris, **2009**, p 366-422.
14. Jaganath I. B., Crozier A. In *Plant Metabolism and Biotechnology*, 1st ed.; Ashihara H., Crozier A., Komamine A., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, p 293-320.
15. Stoclet J. C., Schini-Kerth V. *Annales Pharmaceutiques Françaises* **2011**, 69 (2), 78-90.
16. Prasad S., Phromnoi K., Yadav V. R., Chaturvedi M. M., Aggarwal B. B. *Planta Medica* **2010**, 76 (11), 1044-1063.
17. García-Lafuente A., Guillamón E., Villares A., Rostagno M. A., Martínez J. A. *Inflammation Research* **2009**, 58 (9), 537-552.
18. Kim H. P., Son K. H., Chang H. W., Kang S. S. *Journal of Pharmacological Sciences* **2004**, 96 (3), 229-245.
19. Zarghi A., Arfaee S., Rao P. N. P., Knaus E. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14 (8), 2600-2605.
20. Zarghi A., Zebardast T., Hakimion F., Shirazi F. H., Praveen Rao P. N., Knaus E. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14 (20), 7044-7050.
21. Joo Y. H., Kim J. K., Kang S.-H., Noh M.-S., Ha J.-Y., Choi J. K., Lim K. M., Lee C. H., Chung S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13 (3), 413-417.
22. Kurumbail R. G., Kiefer J. R., Marnett L. J. *Current Opinion in Structural Biology* **2001**, 11 (6), 752-760.
23. Zarghi A., Arfaei S. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* **2011**, 10 (4), 655-683.
24. Blobaum A. L., Marnett L. J. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, 50 (7), 1425-1441.
25. Botting R., Ayoub S. S. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* **2005**, 72 (2), 85-87.
26. Cryer B., Dubois A. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* **1998**, 56 (5-6), 341-361.
27. Méric J.-B., Rottey S., Olausson K., Soria J.-C., Khayat D., Rixe O., Spano J.-P. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2006**, 59 (1), 51-64.

28. Smith W. L., Urade Y., Jakobsson P.-J. *Chemical Reviews* **2011**, 111 (10), 5821-5865.
29. Chandrasekharan N. V., Dai H., Roos K. L. T., Evanson N. K., Tomsik J., Elton T. S., Simmons D. L. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, 99 (21), 13926-13931.
30. Limami Y. Thèse de doctorat, Université de Limoges, **2011**.
31. Warner T. D., Mitchell J. A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, 99 (21), 13371-13373.
32. Rizzo M. T. *Clinica Chimica Acta* **2011**, 412 (9-10), 671-687.
33. Astudillo A. M., Balmora D., Balboa M. A., Balsinde J. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* **2012**, 1821 (2), 249-256.
34. Khan M. N. A., Lee Y. S. *Medicinal Research Reviews* **2011**, 31 (2), 161-201.
35. Pruthi R. S., Derksen E., Gaston K. *The Journal of Urology* **2003**, 169 (6), 2352-2359.
36. Vergne-Salle P. Thèse de doctorat, Université de Limoges, **2005**.
37. Kernbaum S. *Dictionnaire de médecine Flammarion*, 8ème ed., Medecine Sciences Publications: Paris, **2008**, 1133 p.
38. Defranceschi M. In *Chimie et médicaments*; Ellipses Edition Marketing: Paris, **2011**, p 79-85.
39. Parnham M. J. *Inflammation Research* **2008**, 57 (9), 403.
40. Aoki T., Narumiya S. *Trends in Pharmacological Sciences* **2012**, 33 (6), 304-311.
41. Marnett L. J. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77 (12), 5224-5238.
42. Gilroy D. W., Colville-Nash P. R. *Journal of molecular medicine* **2000**, 78 (3), 121-129.
43. Sonawane C. S., Jagdale D. M., Kadam V. J. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* **2011**, 1 (3), 385-396.
44. Gallin J. I., Synderman R. In *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Washington, **1999**, p 349-360.
45. Hinz B., Brune K. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2002**, 300 (2), 367-375.
46. Gupta V., Yadav S. K. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences* **2011**, 2 (2), 571-582.
47. Chen Z., Wu Y., Liu Y., Yang S., Chen Y., Lai L. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54 (10), 3650-3660.
48. Ramalho T. C., Rocha M. V., da Cunha E. F., Freitas M. P. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2009**, 19 (9), 1193-1228.
49. Waxman H. A. *New England Journal of Medicine* **2005**, 352 (25), 2576-2578.
50. Sooriakumaran P. *Postgraduate Medical Journal* **2006**, 82 (966), 242-245.
51. Ray W. A., MacDonald T. M., Solomon D. H., Graham D. J., Avorn J. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **2003**, 12 (1), 67-70.
52. *Le Dictionnaire*, 79ème ed., Vidal: Paris, **2003**, 2-85091-096-1.
53. Leclercq P., Malaise M. G. *Revue médicale de Liege* **2004**, 59 (5), 345-349.
54. Shapiro M. S. *Molecular Pharmacology* **2009**, 76 (5), 942-945.
55. McKellar G., Singh G. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **2009**, 5, 889-896.
56. Cotter J., Woollorton E. *Canadian Medical Association journal* **2005**, 172 (10), 1299.
57. Bunniran S., McCaffrey III D. J., Bentley J. P., Bouldin A. S. *Research in Social and Administrative Pharmacy* **2009**, 5 (3), 262-273.
58. Lang L. *Gastroenterology* **2005**, 128 (7), 1769-1770.
59. Zarraga I. G. E., Schwarz E. R. *Journal of the American College of Cardiology* **2007**, 49 (1), 1-14.

60. Giorgi M., Saccomanni G., Del Carlo S., Manera C., Lavy E. *The Veterinary Journal* **2012**, *193* (1), 246-250.
61. *Le Dictionnaire*, 88ème ed., Vidal: Paris, **2012**, 978-2-85091-202-3.
62. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Point d'information sur la valdécoxib* [online], Saint-Denis: ANSM, 2005. Available on: < <http://ansm.sante.fr/> > (accessed on 23.10.2012).
63. Starek M. *Talanta* **2011**, *85* (1), 8-27.
64. Shi S., Klotz U. *European Journal of Clinical Pharmacology* **2008**, *64* (3), 233-252.
65. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P. M., Egger M., Jüni P. *BMJ* **2011**, *342*, c7086.
66. Buxeraud J. *Actualités Pharmaceutiques* **2010**, *49* (498), 9-10.
67. Repère medical. *Méthodes d'études des AINS* [online], Casablanca: Repère medical, n°46. Available on: < <http://www.repere-medical.com/> > (accessed on 30.10.2012).
68. Michaux C., Charlier C., Julémont F., de Leval X., Dogné J.-M., Pirotte B., Durant F. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40* (12), 1316-1324.
69. Rainsford K. D. *Inflammopharmacology* **2006**, *14* (3-4), 120-137.
70. Renard J.-F., Julemont F., de L. X., Pirotte B. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2006**, *6* (3), 233-237.
71. Abdellatif K. R. A., Chowdhury M. A., Dong Y., Chen Q.-H., Knaus E. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (6), 3302-3308.
72. Uddin M. J., Rao P. N. P., McDonald R., Knaus E. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15* (2), 439-442.
73. Chowdhury M. A., Dong Y., Chen Q.-H., Abdellatif K. R. A., Knaus E. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (4), 1948-1956.
74. Chen Q.-H., Rao P. N. P., Knaus E. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13* (7), 2459-2468.
75. Kalgutkar A. S., Crews B. C., Saleh S., Prudhomme D., Marnett L. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13* (24), 6810-6822.
76. Hernández I., Alegre L., Van Breusegem F., Munné-Bosch S. *Trends in Plant Science* **2009**, *14* (3), 125-132.
77. Zhang L., Zuo Z., Lin G. *Molecular Pharmaceutics* **2007**, *4* (6), 833-845.
78. Mullie P., Clarys P., Deriemaeker P., Hebbelinck M. *Plant Foods for Human Nutrition* **2007**, *62* (3), 93-98.
79. Skibola C. F., Smith M. T. *Free Radical Biology & Medicine* **2000**, *29* (3-4), 375-383.
80. Hwang S.-L., Shih P.-H., Yen G.-C. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2012**, *60* (4), 877-885.
81. Yahiaoui S. Thèse de doctorat, Université de Limoges, **2005**.
82. Pietta P.-G. *Journal of Natural Products* **2000**, *63* (7), 1035-1042.
83. Jager A. K., Saaby L. *Molecules* **2011**, *16* (2), 1471-1485.
84. Schijlen E. G. W. M., Ric de Vos C. H., van Tunen A. J., Bovy A. G. *Phytochemistry* **2004**, *65* (19), 2631-2648.
85. Vogt T. *Molecular Plant* **2010**, *3* (1), 2-20.
86. Tanaka Y., Brugliera F., Kalc G., Senior M., Dyson B., Nakamura N., Katsumoto Y., Chandler S. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **2010**, *74* (9), 1760-1769.
87. Marais J. P. J., Ferreira D., Slade D. *Phytochemistry* **2005**, *66* (18), 2145-2176.
88. Patil C. B., Mahajan S. K., Katti S. A. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2009**, *1* (3), 11-22.

89. Duan W.-H. In *Introduction to Natural Products Chemistry*; Xu R., Ye Y., Zhao W., Eds.; CRC Press: Boca Raton, **2012**, p 319-349.
90. Pouget C. Thèse de doctorat, Université de Limoges, **2001**.
91. Hintermann L., Dittmer C. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2012 (28), 5573-5584.
92. Main L. In *Advances in Detailed Reaction Mechanisms*; Coxon J. M., Ed.; JAI Press: United Kingdom, **1995**; Vol. 4, p 129-173.
93. Furlong J. J. P., Nudelman N. S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1985** (5), 633-639.
94. Dauzonne D., Demerseman P. *Synthesis* **1990** (1), 66-70.
95. Dauzonne D., Grandjean C. *Synthesis* **1992** (7), 677-680.
96. Dauzonne D., Monneret C. *Synthesis* **1997** (11), 1305-1308.
97. Singh O. V., Muthukrishnan M., Raj G. *Synthetic Communications* **2005**, 35 (20), 2723-2728.
98. Litkei G., Gulácsi K., Antus S., Blaskó G. *Liebigs Annalen* **1995** (9), 1711-1715.
99. Hossain M. A., Ismail Z. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research* **2008**, 51 (1), 11-14.
100. Doshi A. G., Soni P. A., Ghiya B. J. *Indian Journal of Chemistry, Section B* **1986**, 25B (7), 759.
101. Matsuura S., Iinuma M., Ishikawa K., Kagei K. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1978**, 26 (1), 305-307.
102. Bennett M., Burke A. J., Ivo O'Sullivan W. *Tetrahedron* **1996**, 52 (20), 7163-7178.
103. Bennett M., Burke A. J., Ivo O'Sullivan W. *Tetrahedron* **1998**, 54 (34), 9911.
104. Mulchandani N. B., Chadha M. S. *Chemistry & Industry* **1964** (36), 1554.
105. Cummins B., Donnelly D. M. X., Eades J. F., Fletcher H., O'Kinneide F., Philbin E. M., Swirski J., Wheeler T. S., Wilson R. K. *Tetrahedron* **1963**, 19 (4), 499-512.
106. Dean F. M., Podimuang V. *Journal of the Chemical Society* **1965**, 3978-3987.
107. Ferreira D., Brandt E. V., Volstedt F. d. R., Roux D. G. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1975** (15), 1437-1446.
108. Rosenberg Zand R. S., Jenkins D. J. A., Diamandis E. P. *Journal of Chromatography B* **2002**, 777 (1-2), 219-232.
109. de Lange D. W. *Thrombosis Research* **2007**, 119 (4), 403-406.
110. Kastorini C.-M., Milionis H. J., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos J. A., Panagiotakos D. B. *Journal of the American College of Cardiology* **2011**, 57 (11), 1299-1313.
111. Harborne J. B., Williams C. A. *Phytochemistry* **2000**, 55 (6), 481-504.
112. Czczot H. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences* **2000**, 9 (4), 3-13.
113. Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. *Fitoterapia* **2011**, 82 (4), 513-523.
114. Anouar E., Košinová P., Kozłowski D., Mokrini R., Duroux J. L., Trouillas P. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2009**, 11 (35), 7659-7668.
115. Calliste C. A., Kozłowski D., Duroux J. L., Champavier Y., Chulia A. J., Trouillas P. *Food Chemistry* **2010**, 118 (3), 489-496.
116. El Hassane A. Thèse de doctorat, Université de Limoges, **2011**.
117. Marfak A. Thèse de doctorat, Université de Limoges, **2003**.
118. Marfak A., Trouillas P., Allais D. P., Calliste C. A., Cook-Moreau J., Duroux J.-L. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **2004**, 1670 (1), 28-39.
119. Kawai M., Hirano T., Higa S., Arimitsu J., Maruta M., Kuwahara Y., Ohkawara T., Hagihara K., Yamadori T., Shima Y., Ogata A., Kawase I., Tanaka T. *Allergology International* **2007**, 56 (2), 113-123.

120. Loguerccio C., Festi D. *World Journal of Gastroenterology* **2011**, 17 (18), 2288-2301.
121. Zatloukalová M., Křen V., Gažák R., Kubala M., Trouillas P., Ulrichová J., Vacek J. *Bioelectrochemistry* **2011**, 82 (2), 117-124.
122. Sadasivam K., Kumaresan R. *Computational and Theoretical Chemistry* **2011**, 963 (1), 227-235.
123. Jachak S. M. *Current Medicinal Chemistry* **2006**, 13 (6), 659-678.
124. Jacob V., Hagai T., Soliman K. *Current Organic Chemistry* **2011**, 15 (15), 2641-2657.
125. O'Leary K. A., Pascual-Tereasa S. d., Needs P. W., Bao Y.-P., O'Brien N. M., Williamson G. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **2004**, 551 (1-2), 245-254.
126. Raso G. M., Meli R., Di C. G., Pacilio M., Di C. R. *Life Sciences* **2001**, 68 (8), 921-931.
127. Liang Y.-C., Huang Y.-T., Tsai S.-H., Lin-Shiau S.-Y., Chen C.-F., Lin J.-K. *Carcinogenesis* **1999**, 20 (10), 1945-1952.
128. Wakabayashi I., Yasui K. *European Journal of Pharmacology* **2000**, 406 (3), 477-481.
129. Sook Chi Y., Sun Cheon B., Pyo Kim H. *Biochemical Pharmacology* **2001**, 61 (10), 1195-1203.
130. Takano-Ishikawa Y., Goto M., Yamaki K. *Phytomedicine* **2006**, 13 (5), 310-317.
131. D'mello P., Gadhwal M. K., Joshi U., Shetgiri P. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2011**, 3 (4), 33-40.
132. Huang W.-H., Lee A.-R., Chien P.-Y., Chou T.-C. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2005**, 57 (2), 219-225.
133. Wu J., Li J., Cai Y., Pan Y., Ye F., Zhang Y., Zhao Y., Yang S., Li X., Liang G. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54 (23), 8110-8123.
134. Lim H., Jin J. H., Park H., Kim H. P. *European Journal of Pharmacology* **2011**, 670 (2-3), 617-622.
135. Arfaie S., Zarghi A. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (9), 4013-4017.
136. Tran T.-D., Park H., Kim H. P., Ecker G. F., Thai K.-M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19 (6), 1650-1653.
137. Bandgar B. P., Patil S. A., Gacche R. N., Korbad B. L., Hote B. S., Kinkar S. N., Jalde S. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (2), 730-733.
138. Bandgar B. P., Hote B. S., Dhole N. A., Gacche R. N. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, 21 (9), 2292-2299.
139. Joo Y. H., Lee C. H., Noh M.-S., Ha J.-Y., Choi J. K., Lim K. M., Kim J. K., Kang S.-H. Pacific Corporation, Seoul, WO 2000010993 A1, **2000**.
140. Mitchell J. A., Akarasereenont P., Thiemermann C., Flower R. J., Vane J. R. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993**, 90 (24), 11693-11697.
141. Dao T. T., Chi Y. S., Kim J., Kim H. P., Kim S., Park H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14 (5), 1165-1167.
142. Park H., Dao T. T., Kim H. P. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 40 (9), 943-948.
143. Han C. K., Son M. J., Chang H. W., Chi Y. S., Park H., Kim H. P. *Biological Pharmaceutical Bulletin* **2005**, 28 (8), 1366-1370.
144. Che H., Lim H., Kim H. P., Park H. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (9), 4657-4660.
145. Yahiaoui S., Pouget C., Buxeraud J., Chulia A. J., Fagnère C. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (6), 2541-2545.
146. Košinová P., Berka K., Wykes M., Otyepka M., Trouillas P. *Journal of Physical Chemistry B* **2012**, 116 (4), 1309-1318.

147. Yang L.-M., Lin S.-J., Hsu F.-L., Yang T.-H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12* (7), 1013-1015.
148. Lin S.-J., Tsai W.-J., Chiou W.-F., Yang T.-H., Yang L.-M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (5), 2697-2706.
149. Gibson H. W. *Chemical Reviews* **1969**, *69* (5), 673-692.
150. Seyden-Penne J. In *Reductions by the alumino- and borohydrides in organic synthesis*, 2nd ed.; Curran D. P., Ed.; Wiley-VCH: New York, **1997**, p 145-156.
151. Chatterjee A., Shaikh R. A., Raj A., Singh A. P. *Catalysis Letters* **1995**, *31* (2-3), 301-305.
152. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. In *Chimie organique*, 1re ed.; Université D. B., Ed. Paris, **2003**, p 689-722.
153. Lie J. J. *Name reactions. A collection of detailed reaction mechanisms*, 3rd expanded ed., Springer: Germany, **2006**, 652 p.
154. Silverstein R. M., Bassler G. C., Morrill T. C. In *Identification spectrométrique de composés organiques*, Traduction de la 5ème édition américaine ed.; De Boeck Université: Paris, Bruxelles, **1998**, p 165-225.
155. Yamashiro T., Narita K., Sato K., Nomura M., Nakata S. *Journal of the Japan Petroleum Institute* **2010**, *53* (6), 351-354.
156. Shanker C. G., Mallaiiah B. V., Srimannarayana G. *Synthesis* **1983**, *1983* (4), 310-311.
157. Ankner T., Fridén-Saxin M., Pemberton N., Seifert T., Grøtli M., Luthman K., Hilmersson G. *Organic Letters* **2010**, *12* (10), 2210-2213.
158. Bennett C. J., Caldwell S. T., McPhail D. B., Morrice P. C., Duthie G. G., Hartley R. C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12* (9), 2079-2098.
159. In *Name reactions in heterocyclic chemistry*; Li J. J., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, **2005**, p 495-543.
160. Shingare M. S., Ingle D. B. *Indian Journal of Chemistry, Section B* **1979**, *18B* (3), 277-279.
161. Zhang H., Yang Z., Yu W., Chen J., Xu Y., Chai S. Ningbo Jianfeng Zixing Biotechnology Co., Ltd., People's Republic of China, CN 102070428 A, **2011**.
162. Blotny G. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (7), 1499-1501.
163. Zhang P., Kern J. C., Terefenko E. A., Fensome A., Unwalla R., Zhang Z., Cohen J., Berrodin T. J., Yudit M. R., Winneker R. C., Wrobel J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (13), 6589-6600.
164. Renz M., Meunier B. *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, *1999* (4), 737-750.
165. Martin R. *Organic Preparations and Procedures International* **1992**, *24* (4), 369-435.
166. Dündar Y., Ünlü S., Banoğlu E., Entrena A., Costantino G., Nunez M.-T., Ledo F., Şahin M. F., Noyanalpan N. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44* (5), 1830-1837.
167. Cremlyn R. J. In *Chlorosulfonic acid: a versatile reagent*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2002**, p 7-21.
168. Teranishi K. *Tetrahedron* **2003**, *59* (14), 2519-2538.
169. Zaky H. T., Mohamed M. I., Nail A. M., Kandil N. G. *Egyptian Journal of Chemistry* **2004**, *47* (3), 321-331.
170. Cremlyn R. J. In *Chlorosulfonic acid: a versatile reagent*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2002**, p 35-145.
171. Weston A. W., Suter C. M. *Journal of the American Chemical Society* **1939**, *61* (2), 389-391.
172. Woodruff E. H. *Journal of the American Chemical Society* **1944**, *66* (10), 1799-1800.
173. Meyer R. F. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1966**, *3* (2), 174-177.
174. Chapman D. D. *Heterocycles* **1984**, *21* (2), 597.
175. Cabiddu M. G., Cabiddu S., Cadoni E., Demontis S., Fattuoni C., Melis S. *Tetrahedron* **2002**, *58* (22), 4529-4533.

176. Chen Q.-H., Praveen Rao P. N., Knaus E. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (23), 7898-7909.
177. Nussbaumer P., Winiski A. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (16), 7552-7560.
178. Ogasawara M., Ito A., Yoshida K., Hayashi T. *Organometallics* **2006**, *25* (11), 2715-2718.
179. Delfourne E., Kiss R., Le Corre L., Merza J., Bastide J., Frydman A., Darro F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11* (20), 4351-4356.
180. Michellys P. Y., Ardecky R. J., Chen J. H., Crombie D. L., Etgen G. J., Faul M. M., Faulkner A. L., Grese T. A., Heyman R. A., Karanewsky D. S., Klausing K., Leibowitz M. D., Liu S., Mais D. A., Mapes C. M., Marschke K. B., Reifel-Miller A., Ogilvie K. M., Rungta D., Thompson A. W., Tyhonas J. S., Boehm M. F. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *46* (13), 2683-2696.
181. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. In *Chimie organique*, 1re ed.; Université D. B., Ed. Paris, **2003**, p 279-337.
182. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. In *Chimie organique*, 1re ed.; Université D. B., Ed. Paris, **2003**, p 969-1002.
183. Thiéry V., Coudert G., Bizot-Espiard J.-G., Pfeiffer B., Renard P., Lindenbaum A., Guillaumet G. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44* (23), 3904-3914.
184. Bjørsvik H.-R., Occhipinti G., Gambarotti C., Cerasino L., Jensen V. R. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (18), 7290-7296.
185. Kotsuki H., Arimura K., Araki T., Shinohara T. *Synlett* **1999**, *1999* (4), 462-464.
186. Goswami P., Hazarika S., Das A. M., Chowdhury P. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **2004**, *43B* (6), 1275-1281.
187. Koch S. S. C., Chamberlin A. R. *Synthetic Communications* **1989**, *19* (5-6), 829-833.
188. Gaikwad D. D., Dake S. A., Kulkarni R. S., Jadhav W. N., Kakde S. B., Pawar R. P. *Synthetic Communications* **2007**, *37* (23), 4093-4097.
189. Valoti E., Pallavicini M., Villa L., Pezzetta D. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66* (3), 1018-1025.
190. Roy S. C., Rana K. K., Guin C., Banerjee B. *ARKIVOC* **2003**, *2003* (ix), 34-38.
191. Sridharan V., Menéndez J. C. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (6), 3805-3849.
192. Auty K., Gilbert B. C., Thomas C. B., Brown S. W., Jones C. W., Sanderson W. R. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1997**, *117* (1-3), 279-287.
193. Laue T., Plagens A. *Named organic reactions*, 2nd ed., John Wiley & Sons: West Sussex, **2005**, 310 p.
194. Azizi N., Amiri A. K., Bolourtchian M., Saidi M. R. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2009**, *6* (4), 749-753.
195. Bensari A., Zaveri N. T. *Synthesis* **2003** (2), 267-271.
196. Okamoto Y., Kubota H., Sato I., Hattori K., Kanayama T., Yokoyama K., Terai Y., Takeuchi M. Astellas Pharma Inc., Tokyo, EP 1736472 A1, **2006**.
197. Wuest F., Tang X., Kniess T., Pietzsch J., Suresh M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17* (3), 1146-1151.
198. Andreani A., Rambaldi M., Andreani F., Bossa R., Galatulas I. *European Journal of Medicinal Chemistry - Chimie Thérapeutique* **1986**, *21* (1), 55-58.
199. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. In *Chimie organique*, 1re ed.; Université D. B., Ed. Paris, **2003**, p 1247-1275.
200. Arnaud P. In *Chimie organique*, 17e ed.; Dunod: Paris, **2004**, p 363-398.
201. Piccolo O., Filippini L., Tinucci L., Valoti E., Citterio A. *Tetrahedron* **1986**, *42* (3), 885-891.
202. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. In *Chimie organique*, 1re ed.; Université D. B., Ed. Paris, **2003**, p 722-748.

203. Narender T., Venkateswarlu K., Vishnu Nayak B., Sarkar S. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (44), 5794-5798.
204. Demyttenaere J., Van Syngel K., Peter Markusse A., Vervisch S., Debenedetti S., De Kimpe N. *Tetrahedron* **2002**, 58 (11), 2163-2166.
205. Negi A. S., Chattopadhyay S. K., Srivastava S., Bhattacharya A. K. *Synthetic Communications* **2005**, 35 (1), 15-21.
206. Node M., Ohta K., Kajimoto T., Nishide K., Fujita E., Fuji K. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1983**, 31 (11), 4178-4180.
207. Martin R., Demerseman P. *Synthesis* **1992**, 1992 (8), 738-740.
208. Crandall J. K. Potassium Monoperoxyulfate. In *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* [online], p 4265-4269, Online ISBN: 9780470842898.
209. Eissen M., Strudthoff M., Backhaus S., Eismann C., Oetken G., Kaling S., Lenoir D. *Journal of Chemical Education* **2011**, 88 (3), 284-291.
210. Bruckner R. In *Advanced Organic Chemistry. Reaction Mechanisms*; Harcourt / Academic Press, **2002**, p 545-612.
211. Kropp P. J., Breton G. W., Fields J. D., Tung J. C., Loomis B. R. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122 (18), 4280-4285.
212. Sonesson C., Svensson P., Karlsson J. NSAB, Filial af NeuroSearch Sweden AB, Ballerup, WO 2009133107 A1, **2009**.
213. Bahrami K., Khodaei M. M., Soheilzad M. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74 (24), 9287-9291.
214. Nuti E., Casalini F., Avramova S. I., Santamaria S., Fabbi M., Ferrini S., Marinelli L., La Pietra V., Limongelli V., Novellino E., Cercignani G., Orlandini E., Nencetti S., Rossello A. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 53 (6), 2622-2635.
215. Mizuno C. S., Rimando A. M., Duke S. O. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2010**, 58 (7), 4353-4355.
216. Azagarsamy M. A., Yesilyurt V., Thayumanavan S. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (13), 4550-4551.
217. Kobayashi S., Moriwaki M., Hachiya I. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1995**, 1995 (15), 1527-1528.
218. Burdeska K. *Synthesis* **1982**, 1982 (11), 940-942.
219. Brimble M. A., Phythian S. J., Prabakaran H. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1995**, 1995 (22), 2855-2860.
220. Bringmann G., Menche D., Kraus J., Mühlbacher J., Peters K., Peters E.-M., Brun R., Bezabih M., Abegaz B. M. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67 (16), 5595-5610.
221. Bringmann G., Noll T. F., Gulder T., Dreyer M., Grüne M., Moskau D. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72 (9), 3247-3252.
222. Kobayashi S., Moriwaki M., Hachiya I. *Synlett* **1995**, 1995 (11), 1153-1154.
223. Huang H.-C., Reinhard E. J., Reitz D. B. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35 (39), 7201-7204.
224. Huang H.-C., Haring S. R. G. D. Searle & Co., Skokie, US5684195A, **1997**.
225. Arnaud P. In *Chimie organique*, 17e ed.; Dunod: Paris, **2004**, p 343-361.
226. Kang J., Zhang Y., Cao X., Fan J., Li G., Wang Q., Diao Y., Zhao Z., Luo L., Yin Z. *International Immunopharmacology* **2012**, 12 (1), 249-256.
227. Famaey J. P. *Inflammation Research* **1997**, 46 (11), 437-446.
228. Thennarasu S., Liu C.-F. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 (24), 3218-3220.
229. Hofsløkken N. U., Skattebøl L. *Acta Chemica Scandinavica* **1999**, 53 (4), 258-262.
230. Hirano K., Biju A. T., Piel I., Glorius F. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131 (40), 14190-14191.

231. Glant T. T., Jacobs J. J., Molnár G., Shanbhag A. S., Valyon M., Galante J. O. *Journal of Bone and Mineral Research* **1993**, 8 (9), 1071-1079.

Table des matières

Introduction générale	11
Chapitre I : Présentation du sujet	15
1 . Les cyclooxygénases	16
1.1 . Structure des cyclooxygénases	16
1.2 . Rôle de la cyclooxygénase	17
1.3 . La cyclooxygénase-2 et l'inflammation	18
1.4 . Les inhibiteurs de la cyclooxygénase	19
1.4.1 . Site de liaison des anti-inflammatoires non stéroïdiens avec la cyclooxygénase.....	19
1.4.2 . Les anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels	21
1.4.3 . Les inhibiteurs spécifiques de la COX-2	22
1.4.3.1 . Les composés diarylés hétérocycliques ou carbocycliques	23
1.4.3.2 . Les méthanesulfoanilides	25
1.4.3.3 . Les 1,2-diaryléthènes et 1,1,2-triaryléthènes.....	26
1.4.3.4 . Les dérivés acétyléniques.....	26
1.4.3.5 . Les dérivés des AINS traditionnels	26
2 . Les flavonoïdes	28
2.1 . Généralités.....	28
2.2 . Structure chimique et classification.....	28
2.3 . Origine biosynthétique	30
2.4 . Voies de synthèse de flavonoïdes	32
2.5 . Propriétés biologiques	35
2.6 . Activité anti-inflammatoire des flavonoïdes.....	38
2.6.1 . Généralités	38
2.6.2 . Inhibition de la cyclooxygénase-2 par les flavonoïdes	39
3 . Objectifs des travaux.....	41
3.1 . État de la question	41
3.2 . Présentation du projet de thèse	48
Chapitre II : Travaux personnels.....	50
1 . Introduction des pharmacophores sur le noyau B du squelette flavonoïdique	51
1.1 . Synthèses des 2'-hydroxychalcones portant le pharmacophore sur le noyau B (95 - 105).....	51
1.2 . Synthèses des autres dérivés flavonoïdiques	55
1.2.1 . Synthèses des flavanones (108 - 115).....	55
1.2.2 . Synthèses des flavones (71, 116 - 122).....	56
1.2.3 . Synthèses des flavonols (123 - 130)	59
2 . Introduction des pharmacophores sur le noyau A du squelette flavonoïdique	62
2.1 . Préparation des synthons de type 2'-hydroxyacétophénone	62
2.1.1 . Stratégies de synthèse de 2'-hydroxyacétophénone sulfonées sur la position 4'	62
2.1.1.1 . Synthèse de la 3'-chlorosulfonylacétophénone (137) et de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138)	64
a) Chlorosulfonation de l'acétophénone (139).....	64
b) Acétylation de Friedel-Crafts d'un sulfonylbenzène (140 - 142).....	67
c) Méthylation des acides 3-sulfonylbenzoïques 143 et 144	68
2.1.1.2 . Oxydation de Baeyer-Villiger de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138)	71

2.1.2 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (131)	75
2.1.2.1 . Analyse rétrosynthétique.....	75
2.1.2.2 . Méthylation du 3-mercaptophénol (163) et du 3-méthoxythiophénol (164)	75
2.1.2.3 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (161)	76
a) Acétylation du 3-(méthylthio)phénol (162)	76
b) Acétylation du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (165)	79
2.1.2.4 . Oxydation de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (161).....	81
2.1.3 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (132)	82
2.1.3.1 . Analyse rétrosynthétique.....	82
2.1.3.2 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (134)	83
a) Chloration oxydative et acétylation (voie 1)	83
b) Acétylation du 3-mercaptophénol (163) (voie 2)	87
2.1.3.3 . Synthèse du 3-hydroxybenzène sulfonamide (177) (voie 3)	88
2.1.4 . Synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (181)	89
2.1.4.1 . Analyse rétrosynthétique.....	89
2.1.4.2 . Synthèse des acétates de 4-(méthylthio)phényle (182) et de 4-(méthylsulfonyl)phényle (183)	89
2.1.4.3 . Réarrangement de Fries des acétates de 4-(méthylthio)phényle (182) et de 4-(méthylsulfonyl)phényle (183)	90
2.1.4.4 . Acétylation du 4-(méthylthio)phénol (184) et du 4-(méthylsulfonyl)phénol (185)	92
2.1.4.5 . Oxydation de la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (186).....	93
2.2 . Synthèses des 2'-hydroxychalcones portant le pharmacophore sur le noyau A	94
2.2.1 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (188).....	94
2.2.2 . Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylchalcone (191).....	95
2.2.3 . Synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (194).....	97
3 . Évaluations biologiques	99
3.1 . Généralités.....	99
3.2 . Évaluations biologiques des chalcones	100
3.3 . Évaluations biologiques des autres dérivés flavonoïdiques	108
3.4 . Conclusion.....	112
 Conclusion générale et perspectives	 113
 Partie expérimentale.....	 117
1 . Chimie.....	118
1.1 . Généralités.....	118
1.2 . Modes opératoires des synthèses et caractérisations des composés.....	121
2 . Biologie.....	176
2.1 . Culture des macrophages murins RAW 264.7 et traitement.....	176
2.2 . Dosage de la prostaglandine E ₂	176
 Références bibliographiques	 179

Table des figures

Figure 1 : Structure de base des flavonoïdes et squelette flavonoïdique le plus fréquent	13
Figure 2 : Représentation schématique du site actif de la cyclooxygénase	20
Figure 3 : Différents anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels.....	22
Figure 4 : Exemples d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 de type diaryles hétérocycliques ou carbocycliques.....	23
Figure 5 : Structures de méthanesulfoanilides inhibiteurs de la cyclooxygénase-2	26
Figure 6 : Structure des 1,2-diaryléthènes et 1,1,2-triaryléthènes inhibiteurs de la cyclooxygénase-2.....	26
Figure 7 : Deux dérivés d'anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2.....	27
Figure 8 : Structure de base des flavonoïdes et squelette flavonoïdique le plus fréquent	29
Figure 9 : Squelettes des différentes classes de flavonoïdes	29
Figure 10 : Structures de la silybine et de l'hispiduline	38
Figure 11 : Exemples de flavonoïdes inhibant la cyclooxygénase-2 et la production de prostaglandine E ₂	40
Figure 12 : Différentes catégories de flavonoïdes étudiés et leur numérotation	49
Figure 13 : Synthons pour l'introduction des pharmacophores sur le noyau A du squelette flavonoïdique, en position <i>para</i> du carbonyle.....	62
Figure 14 : Structures du 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (166) et du 3-hydroxybenzènesulfonothioate de S-(3-hydroxyphényle) (178).....	84
Figure 15 : Structure de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (191).....	96
Figure 16 : Données et calcul de l'inhibition de la production de prostaglandine E ₂ par le NS-398 (10 µM) et la 2'-hydroxychalcone (composé 49 , 10 µM).....	100
Figure 17 : Inhibition des molécules illustrant l'effet des substituants (Cl, Me, F) en position 4' du noyau A de la 2'-hydroxychalcone	102
Figure 18 : Inhibition des molécules illustrant l'effet de l'atome de chlore sur les noyaux A et B de la 2'-hydroxychalcone	103
Figure 19 : Inhibition illustrant l'effet du groupement hydroxyle de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (188) et de la 4'-chloro-2'-hydroxychalcone (95).....	104
Figure 20 : Inhibition des molécules illustrant l'effet du pharmacophore méthylsulfone en position 4 du noyau B, associé aux substituants (Cl, Me, F) en position 4' du noyau A de la 2'-hydroxychalcone.....	105
Figure 21 : Inhibition des molécules illustrant l'effet du pharmacophore sulfonamide en position 4 du noyau B, seul ou associé aux substituants (Cl, Me, F) en position 4' du noyau A de la 2'-hydroxychalcone	106
Figure 22 : Inhibition des molécules illustrant l'effet de la présence d'un atome de chlore en position 7 du noyau A et de celle du pharmacophore méthylsulfone en position 4' du noyau B de la flavanone.....	109
Figure 23 : Inhibition des molécules illustrant l'effet de la présence d'un atome de chlore en position 7 du noyau A et de celle du pharmacophore méthylsulfone en position 4' du noyau B de la flavone.....	110
Figure 24 : Inhibition des molécules illustrant l'effet de la présence d'un atome de chlore en position 7 du noyau A et de celle du pharmacophore méthylsulfone en position 4' du noyau B du flavonol.....	111

Table des schémas

Schéma 1 : La cyclooxygénase dans le métabolisme de l'acide arachidonique	18
Schéma 2 : Biosynthèse des principales classes de flavonoïdes	31
Schéma 3 : Condensation de Claisen-Schmidt.....	32
Schéma 4 : Acylation d'un phénol (6) avec un dérivé du chlorure de cinnamoyle (7)	32
Schéma 5 : Isomérisation d'une 2'-hydroxychalcone (5) en flavanone (8).....	33
Schéma 6 : Une voie de synthèse totale de flavanones (8).....	34
Schéma 7 : Conversion d'une 2'-hydroxychalcone (5) ou d'une flavanone (8) en flavone (14)	34
Schéma 8 : Cyclisation et oxydation d'une 2'-hydroxychalcone (5) par la réaction d'Algar-Flynn-Oyamada	35
Schéma 9 : Synthèse de dérivés de la (E)-1,3-diarylprop-2-èn-1-one (17 - 32) comme inhibiteurs de la cyclooxygénase	41
Schéma 10 : Synthèse de dérivés des (E)- et (Z)-1,2,3-triarylprop-2-èn-1-ones (35 - 46) comme inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2	43
Schéma 11 : Synthèse de dérivés de la 2'-hydroxychalcone (49 - 66) comme inhibiteurs de la production de prostaglandine E ₂	44
Schéma 12 : Synthèse de dérivés de la 2,3-diarylbenzopyran-4-one (75 - 93) comme inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2.....	46
Schéma 13 : Synthèses des 2'-hydroxychalcones (95 - 105) portant le pharmacophore sur le noyau B	52
Schéma 14 : Synthèse du 4-sulfamoylbenzaldéhyde (107).....	53
Schéma 15 : Mécanisme de formation du 4-sulfamoylbenzaldéhyde (107).....	53
Schéma 16 : Mécanisme de formation des 2'-hydroxychalcones (95 - 105)	54
Schéma 17 : Synthèses des flavanones (108 - 115).....	55
Schéma 18 : Mécanisme proposé pour la formation des flavanones (108 - 115).....	56
Schéma 19 : Synthèses des flavones (71, 116 - 122)	56
Schéma 20 : Mécanisme proposé pour la formation des flavones (71, 116 - 122).....	58
Schéma 21 : Synthèses des flavonols (123 - 130).....	59
Schéma 22 : Mécanisme possible pour la formation des flavonols (123 - 130).....	60
Schéma 23 : Mécanisme possible pour la formation des flavonols (123 - 130).....	61
Schéma 24 : Rétrosynthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (131) et de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (132)	63
Schéma 25 : Réaction de l'acétophénone (139) avec l'acide chlorosulfonique	64
Schéma 26 : Formation du benzothiophèn-3(2H)-one-1,1-dioxyde (149) par la chlorosulfonation de l'acétophénone (139).....	65
Schéma 27 : Mécanisme proposé pour la formation du benzothiophèn-3(2H)-one-1,1-dioxyde (149).....	66
Schéma 28 : Formation du benzothiophèn-3(2H)-one-1,1-dioxyde (149) à partir de composés obtenus par la chlorosulfonation de l'acétophénone (139).....	66
Schéma 29 : Synthèse en cinq étapes du 3-hydroxy-1-benzothiophèn-1,1-dioxyde (149')	67
Schéma 30 : Essais d'acétylation de Friedel-Crafts d'un sulfonylbenzène (140 - 142).....	67
Schéma 31 : Essais de synthèse de la 3'-chlorosulfonylacétophénone (137) et de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138).....	68

Schéma 32 : Mécanisme de formation de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138) à partir de l'acide 3-méthylsulfonylbenzoïque (144)	69
Schéma 33 : Réactions de l'acide 3-méthylsulfonylbenzoïque (144) avec le méthyllithium.....	70
Schéma 34 : Mécanisme de formation de la 1-(3'-(2''-hydroxy-2''-(3''-(méthylsulfonyl)phényl)propylsulfonyl)phényl)éthanone (157) à partir de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138).....	70
Schéma 35 : Oxydation de Baeyer-Villiger sur l'acétophénone (139) et sur la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138).....	71
Schéma 36 : Oxydation de Baeyer-Villiger de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138) catalysée par le nitrate de cérium et d'ammonium	73
Schéma 37 : Mécanisme de formation de l'acétate de 3-(méthylsulfonyl)phényle (136)	74
Schéma 38 : Rétrosynthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (131)	75
Schéma 39 : Synthèse du 3-(méthylthio)phénol (162) et du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (165).....	76
Schéma 40 : Oxydation du 3-mercaptophénol (163) en 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (166)	76
Schéma 41 : Acétylation du 3-(méthylthio)phénol (162).....	77
Schéma 42 : Mécanisme de l'acétylation du 3-(méthylthio)phénol (162)	78
Schéma 43 : Mécanisme proposé pour la formation de la 3-acétyl-2-méthyl-7-(méthylthio)-4 <i>H</i> -chromèn-4-one (170).....	79
Schéma 44 : Acétylation du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (165).....	80
Schéma 45 : Mécanisme proposé pour la formation de la 2'-hydroxy-4'-méthylthioacétophénone (161) par l'acétylation du 1-méthoxy-3-méthylthiobenzène (165).....	80
Schéma 46 : Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (131).....	81
Schéma 47 : Mécanisme proposé pour la formation de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylacétophénone (131)	82
Schéma 48 : Rétrosynthèse de la 2'-hydroxy-4'-sulfamoylacétophénone (132).....	83
Schéma 49 : Synthèse du chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (175).....	84
Schéma 50 : Mécanisme de formation du chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (175), du 3-(2-(3-hydroxyphényl)disulfanyl)phénol (166) et du 3-hydroxybenzènesulfonothioate de S-(3-hydroxyphényle) (178).....	86
Schéma 51 : Essais de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-chlorosulfonylacétophénone (134)	87
Schéma 52 : Essai de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-mercaptoacétophénone (176)	88
Schéma 53 : Essai de synthèse du 3-hydroxybenzène sulfonamide (177)	88
Schéma 54 : Rétrosynthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (181)	89
Schéma 55 : Synthèse des acétates de 4-(méthylthio)phényle (182) et de 4-(méthylsulfonyl)phényle (183).....	90
Schéma 56 : Réarrangement de Fries sur les acétates de 4-(méthylthio)phényle (182) et de 4-(méthylsulfonyl)phényle (183).....	90
Schéma 57 : Mécanisme du réarrangement de Fries sur les acétates de 4-(méthylthio)phényle (182) et de 4-(méthylsulfonyl)phényle (183).....	92
Schéma 58 : Acétylation du 4-(méthylthio)phénol (184) et du 4-(méthylsulfonyl)phénol (185).....	92
Schéma 59 : Synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (181).....	93
Schéma 60 : Essai de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (188).....	94
Schéma 61 : Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (188)	95
Schéma 62 : Conversion d'une méthylsulfone en sulfonamide	96
Schéma 63 : Synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylchalcone (194)	97

Table des tableaux

Tableau 1 : Ratios de sélectivité cyclooxygénase-1/cyclooxygénase-2 de différents anti-inflammatoires non stéroïdiens spécifiques de la cyclooxygénase-2	25
Tableau 2 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique du dérivé de l'aspirine et de celui de l'indométacine sur la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 <i>in vitro</i>	27
Tableau 3 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique des dérivés de la (<i>E</i>)-1,3-diarylprop-2-èn-1-one (17 - 32) sur la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 <i>in vitro</i>	42
Tableau 4 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique des dérivés des (<i>E</i>)- et (<i>Z</i>)-1,2,3-triarylprop-2-èn-1-ones (35 - 46) sur la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 <i>in vitro</i>	43
Tableau 5 : Résultats des tests d'inhibition des dérivés de la 2'-hydroxychalcone (49 - 66) sur la production de prostaglandine E ₂ <i>in vitro</i>	44
Tableau 6 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique des dérivés de la 2,3-diarylbenzopyran-4-one (75 - 93) sur la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 <i>in vitro</i>	47
Tableau 7 : Synthèses des 2'-hydroxychalcones (95 - 105)	52
Tableau 8 : Synthèses des flavanones (108 - 115)	55
Tableau 9 : Optimisation de la synthèse de la flavone (116)	57
Tableau 10 : Synthèses des flavones (71 , 116 - 122)	57
Tableau 11 : Synthèses des flavonols (123 - 130)	59
Tableau 12 : Essais de chlorosulfonation de l'acétophénone (139)	65
Tableau 13 : Essais d'acétylation de Friedel-Crafts d'un sulfonylbenzène (140 - 142)	68
Tableau 14 : Synthèses de la 3'-méthylsulfonylacétophénone (138)	69
Tableau 15 : Essais de synthèse de l'acétate de phényle (158) et de l'acétate de 3-(méthylsulfonyl)phényle (136)	72
Tableau 16 : Essais de conversion du 3-mercaptophénole (163) en chlorure de 3-hydroxybenzène sulfonyle (175)	85
Tableau 17 : Essais de synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (186) et de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (181) par réarrangement de Fries	91
Tableau 18 : Essais de synthèse de la 2'-hydroxy-5'-méthylthioacétophénone (186) et de la 2'-hydroxy-5'-méthylsulfonylacétophénone (181) par acétylation du phénol correspondant	93
Tableau 19 : Essais de synthèse de la 2'-hydroxy-4'-méthylsulfonylchalcone (188)	94
Tableau 20 : Essai de conversion du groupement méthylsulfone en sulfonamide	96
Tableau 21 : Résultats des tests d'inhibition des chalcones sur la production de prostaglandine E ₂ catalysée par la cyclooxygénase-2 <i>in vitro</i>	101
Tableau 22 : Résultats des tests d'inhibition des flavanones, flavones et flavonols sur la production de prostaglandine E ₂ catalysée par la cyclooxygénase-2 <i>in vitro</i>	108
Tableau 23 : Quelques réactifs et solvants utilisés	119

Publications et communications

Publications

- Synthetic strategies to 2'-hydroxy-4'-methylsulfonylacetophenone, a key compound for the preparation of flavonoid derivatives. R. Gueye, C. Pouget, Y. Champavier, J. Buxeraud, J.-L. Duroux, C. Fagnère.
Soumise dans *Comptes Rendus Chimie*.
- New methylsulfonyl chalcones as potential antiproliferative drugs for human prostate cancer: involvement of intrinsic apoptosis pathway. B. Ismail, L. Ghezali, R. Gueye, Y. Limami, C. Pouget, D. Y. Léger, F. Martin, J.-L. Beneytout, J.-L. Duroux, M. Diab-Assaf, C. Fagnère, B. Liagre.
Acceptée dans *International Journal of Oncology*.

Communications par affiche

- Total syntheses and biological evaluation of novel flavonoid derivatives as potential COX-2 inhibitors. R. Gueye, C. Pouget, B. Liagre, D. Léger, Y. Champavier, J.-L. Duroux, C. Fagnère.
 - 4th congress of the European association for chemical and molecular sciences. Prague (République Tchèque), 26 - 30 Août 2012.
 - 48^{èmes} *Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique*. Poitiers, 4 - 6 Juillet 2012.
- Total syntheses of novel flavonoid derivatives as potential COX-2 inhibitors. R. Gueye, C. Pouget, J.-L. Duroux, C. Fagnère. 23rd *International Congress on Heterocyclic Chemistry*. Glasgow (Écosse), 31 Juillet - 4 Août 2011.
- Synthesis and biological evaluation of novel flavonoid derivatives as potential COX-2 inhibitors. R. Gueye, C. Pouget, B. Liagre, D. Léger, J.-L. Duroux, C. Fagnère. 47^{èmes} *Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique*. Lyon, 6 - 8 Juillet 2011.

- Synthèse de dérivés flavonoïdiques inhibiteurs potentiels de la cyclooxygénase-2. R. Gueye, C. Pouget, J.-L. Duroux, C. Fagnère. *XVIII^{ème} Journée Jeunes Chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique*. Paris, 4 Février 2011.
- Design and synthesis of novel flavonoid derivatives as potential COX-2 inhibitors. R. Gueye, C. Pouget, J.-L. Duroux, C. Fagnère. *46^{èmes} Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique*. Reims, 30 Juin - 2 Juillet 2010.

Communications orales

- Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques inhibiteurs de la cyclooxygénase-2. R. Gueye, C. Pouget, B. Liagre, D. Léger, Y. Champavier, J.-L. Duroux, C. Fagnère. *XIX^{èmes} Journées Jeunes Chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique*. Romainville, 2 et 3 Février 2012.
- Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques inhibiteurs de la cyclooxygénase-2. R. Gueye, C. Pouget, B. Liagre, D. Léger, Y. Champavier, J.-L. Duroux, C. Fagnère. *Journées de la Section Régionale Centre-Ouest de la Société Chimique de France*. Tours, 8 et 9 Décembre 2011.

Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques inhibiteurs potentiels de la cyclooxygénase-2

Résumé : La cyclooxygénase-2 (COX-2) est une enzyme qui catalyse l'étape initiale du métabolisme d'un acide gras, l'acide arachidonique, présent dans les phospholipides membranaires. Elle joue un rôle majeur dans les phénomènes inflammatoires. La COX-2 représente ainsi la cible moléculaire d'une classe d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui présentent moins d'effets indésirables sur la sphère gastro-intestinale que les AINS traditionnels mais pour lesquels demeure néanmoins une certaine cardio-toxicité.

D'autre part, les flavonoïdes constituent une large famille de composés naturels qui possèdent de nombreux effets biologiques dont une activité anti-inflammatoire *via* une inhibition de la COX-2.

Nous nous intéressons ainsi à la conception de nouveaux inhibiteurs de la COX-2 présentant un noyau de base de structure flavonoïdique. L'introduction, sur ce squelette flavonoïdique, d'un pharmacophore (groupements méthylsulfone ou sulfonamide) et/ou d'autres substituants nous a permis d'étudier l'effet de cette pharmacomodulation sur l'inhibition de la production de la prostaglandine E₂, production qui est catalysée par la COX-2.

Des 2'-hydroxychalcones ont été synthétisées par la condensation de Claisen-Schmidt entre une 2'-hydroxyacétophénone et un benzaldéhyde judicieusement substitués, certains d'entre eux ayant dû être préparés par synthèse totale. D'autres dérivés flavonoïdiques (flavanones, flavones, flavonols) ont également été obtenus à partir de 2'-hydroxychalcones.

Une présentation du sujet de thèse, les méthodologies de synthèse et les évaluations biologiques des molécules d'intérêt sont exposées dans ce manuscrit.

Mots clés : flavonoïdes, pharmacomodulation, inhibiteurs de la cyclooxygénase-2, inflammation.

Design, synthesis and biological evaluation of novel flavonoid derivatives as potential cyclooxygenase-2 inhibitors

Abstract: Cyclooxygenase-2 (COX-2) catalyses the conversion of arachidonic acid which is derived from membrane phospholipids. COX-2 is an inducible enzyme responsible for inflammatory reactions making it a molecular target for the therapeutic effect of second generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). These compounds have better gastric safety profiles than traditional NSAIDs but, their administration is associated with increased cardiovascular risks.

Flavonoids are natural compounds, widely distributed in the plant kingdom, which possess a wide variety of biological properties such as an anti-inflammatory activity through COX-2 inhibition.

This study examined the pharmacomodulation of flavonoids in order to develop novel COX-2 inhibitors. Pharmacophores associated with COX-2 inhibition (methylsulfone or sulfonamide groups) and/or other substituents were introduced on the flavonoid skeleton. The inhibitory activity against COX-2 catalysed prostaglandin E₂ production of synthesized flavonoid derivatives was studied.

2'-hydroxychalcones were synthesized through Claisen-Schmidt condensation between appropriately substituted 2'-hydroxyacetophenones and benzaldehydes. Some of these compounds required preparation by total synthesis. The 2'-hydroxychalcones were key compounds from which other flavonoid derivatives (flavanones, flavones, flavonols) were obtained.

A presentation of the research project, the synthetic methodologies and the biological evaluations of the molecules of interest are described in this manuscript.

Keywords: flavonoids, pharmacomodulation, cyclooxygenase-2 inhibitors, inflammation.

Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques inhibiteurs potentiels de la cyclooxygénase-2

Résumé : La cyclooxygénase-2 (COX-2) est une enzyme qui catalyse l'étape initiale du métabolisme d'un acide gras, l'acide arachidonique, présent dans les phospholipides membranaires. Elle joue un rôle majeur dans les phénomènes inflammatoires. La COX-2 représente ainsi la cible moléculaire d'une classe d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui présentent moins d'effets indésirables sur la sphère gastro-intestinale que les AINS traditionnels mais pour lesquels demeure néanmoins une certaine cardio-toxicité.

D'autre part, les flavonoïdes constituent une large famille de composés naturels qui possèdent de nombreux effets biologiques dont une activité anti-inflammatoire *via* une inhibition de la COX-2.

Nous nous intéressons ainsi à la conception de nouveaux inhibiteurs de la COX-2 présentant un noyau de base de structure flavonoïdique. L'introduction, sur ce squelette flavonoïdique, d'un pharmacophore (groupements méthylsulfone ou sulfonamide) et/ou d'autres substituants nous a permis d'étudier l'effet de cette pharmacomodulation sur l'inhibition de la production de la prostaglandine E₂, production qui est catalysée par la COX-2.

Des 2'-hydroxychalcones ont été synthétisées par la condensation de Claisen-Schmidt entre une 2'-hydroxyacétophénone et un benzaldéhyde judicieusement substitués, certains d'entre eux ayant dû être préparés par synthèse totale. D'autres dérivés flavonoïdiques (flavanones, flavones, flavonols) ont également été obtenus à partir de 2'-hydroxychalcones.

Une présentation du sujet de thèse, les méthodologies de synthèse et les évaluations biologiques des molécules d'intérêt sont exposées dans ce manuscrit.

Mots clés : flavonoïdes, pharmacomodulation, inhibiteurs de la cyclooxygénase-2, inflammation.

Design, synthesis and biological evaluation of novel flavonoid derivatives as potential cyclooxygenase-2 inhibitors

Abstract: Cyclooxygenase-2 (COX-2) catalyses the conversion of arachidonic acid which is derived from membrane phospholipids. COX-2 is an inducible enzyme responsible for inflammatory reactions making it a molecular target for the therapeutic effect of second generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). These compounds have better gastric safety profiles than traditional NSAIDs but, their administration is associated with increased cardiovascular risks.

Flavonoids are natural compounds, widely distributed in the plant kingdom, which possess a wide variety of biological properties such as an anti-inflammatory activity through COX-2 inhibition.

This study examined the pharmacomodulation of flavonoids in order to develop novel COX-2 inhibitors. Pharmacophores associated with COX-2 inhibition (methylsulfone or sulfonamide groups) and/or other substituents were introduced on the flavonoid skeleton. The inhibitory activity against COX-2 catalysed prostaglandin E₂ production of synthesized flavonoid derivatives was studied.

2'-hydroxychalcones were synthesized through Claisen-Schmidt condensation between appropriately substituted 2'-hydroxyacetophenones and benzaldehydes. Some of these compounds required preparation by total synthesis. The 2'-hydroxychalcones were key compounds from which other flavonoid derivatives (flavanones, flavones, flavonols) were obtained.

A presentation of the research project, the synthetic methodologies and the biological evaluations of the molecules of interest are described in this manuscript.

Keywords: flavonoids, pharmacomodulation, cyclooxygenase-2 inhibitors, inflammation.