



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN

THÈSE LMD

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT

Spécialité : *Catalyse et Chimie Verte*

Par :

Melle BEKRI Sarra

Sur le thème

*Synthèse et évaluation in vitro de l'activité antibactérienne
d'analogues de Cadiolide*

Soutenue le 10/07/2021 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr ARRAR Zoheir	Professeur	Univ. de Tlemcen	Président
Mr CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine	Professeur	Univ. de Tlemcen	Directeur de thèse
Mr LELEU Stéphane	Maître de Conférences A	Univ. de Rouen (France)	Co-Directeur de thèse
Mr BOUSSALEM Smain	Professeur	Univ. de Ain Témouchent	Examineur
Mr BENMEKHBI Lotfi	Maître de Conférences A	Univ. de Constantine 3	Examineur
Mr BENABDALLAH Mohammed	Maître de Conférences A	Univ. de Tlemcen	Examineur

*Laboratoire catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que Je dédie ce travail...*

À MES CHERS PARENTS

Mon père, le meilleur de tous les pères, mon exemple dans la vie, par ses qualités humaines, sa persévérance et son perfectionnisme.

Ma mère, la source inépuisable de tendresse, de patience, de soutien, de bonheur et d'amour.

Vos prières et bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie, pourriez-vous trouver dans cette thèse le fruit de toutes vos sacrifices, efforts et encouragements. En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves. Puisse Dieu le plus haut vous préserver et vous accorder santé et bonheur.

À MES CHERS ET ADORABLES SŒURS

A, H, SF, D, S et A. Vous êtes la prunelle de mes yeux, je vous-aime profondément.

À MON CHER FRÈRE

Le généreux, au cœur si grand.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de succès. Que Dieu, vous protège et vous garde.

À MES CHERS PETITS NEVEUX ET NIECES

Waïll M, Diyaa Eddine, Sirine et Ikrame Z.

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous mes anges, votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux le plus chers.

À MA GRAND MÈRE CHÈRE

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans sa vie.

*À la mémoire de mes grands-pères et ma grand-mère.
Une dédicace spéciale à mon cher oncle R et mon beau-frère H.
À ma famille.
Merci.*

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu, mon directeur de thèse Monsieur Choukchou-Braham Nouredine, Professeur à l'Université de Tlemcen et Directeur du Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je lui suis également reconnaissante pour le temps conséquent qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques. Qu'il soit aussi remercié pour sa disponibilité permanente ainsi que ses conseils très judicieux, sa gentillesse, sa porte est ouverte tout le temps pour tout le monde vraiment c'est un vrai parrain. Je lui adresse ma gratitude pour tout ce qu'il m'a appris à ses côtés.

Je tiens à remercier aussi le Dr. Franck Xavier, chef d'équipe « Chimie Bioorganique » à l'Université de Rouen pour son accueil, son enthousiasme quotidien et pour m'avoir soutenue durant mon passage de 17 mois dans son labo. Un grand merci pour tous les conseils qu'il m'a donnés, et les remarques pertinentes.

Je tiens à remercier vivement mon co-directeur de thèse le Dr. Leleu Stéphane qui m'a encadré durant mon séjour à Rouen, pour son aide précieuse, ses conseils, sa disponibilité même très matinale et ses exigences pour le bon fonctionnement de l'équipe, sa gentillesse et sa bonne humeur. Je le remercie pour m'avoir fait partager toutes ses connaissances sur les Cadiolides, son sourire permanent devant mes échecs et pour avoir relu et corrigé mon manuscrit, ses conseils de rédaction ont été très précieux.

Je tiens à remercier sincèrement les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger et d'évaluer mon projet, monsieur Arrar Zoheir, Professeur à l'Université de Tlemcen, monsieur Boussalem Smain, Professeur à l'Université de Ain Témouchent, monsieur Benmekhbi Lotfi, Maître de Conférences A à l'Université de Constantine 3 et monsieur Benabdallah Mohammed, Maître de Conférences A à l'Université de Tlemcen.

Je remercie en particulier mon enseignant de Master le Dr. Benmekhbi Lotfi à l'Université de M'sila, pour m'avoir donné le courage et la motivation de tenter cette aventure scientifique.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel au sein des laboratoires LCSCO de Tlemcen et COBRA de Rouen, qui sont de diverses nationalités « Française, Tunisienne, Marocaine, Libanaise et Péruvienne » diffusant toujours de l'énergie positive, afin de découvrir la joie de la recherche scientifique et trouver des réponses à ma question journalière : Il est où le bonheur ?.

Sans oublié les familles très généreuses de Tlemcen avec qui j'ai passé de merveilleux séjours chez eux. En commençant par la famille Djerfaoui, Brahmi, Mokri, Belhadj, Djamai et la petite famille Negadi.

A la fin, je remercie vivement ma famille pour leur soutien inestimable et indéfectible.

SOMMAIRE

Abréviations et acronymes	1
Introduction générale	7
Chapitre I : Les 2(5H)-furanones	13
I. Introduction	15
II. Propriétés biologiques des 2(5H)-furanones	15
III. Les synthèses des furanones polysubstituées en position 3,4 et/ou 5 décrites dans la bibliographie	17
1. Synthèse à partir des α -hydroxycétones	18
2. Synthèse à partir des furanes	21
3. Synthèse à partir des alcools insaturés	24
4. Synthèse à partir des Acides	25
5. Synthèse à partir des dérivés Silylés	30
6. Synthèse à partir des lactones	31
7. Synthèse à partir des acides maleique, mucohalique et mucobromique	36
8. Synthèse par des méthodes catalytiques	37
9. Méthodes diverses	40
Chapitre II : Synthèse des analogues de cadiolide	43
I. Introduction	45
II. Présentation des cadiolides	46
III. Synthèse des analogues de cadiolides décrits dans la bibliographie	47
1. Synthèse décrite par l'équipe du Pr. Boukouvalas	47
2. Synthèse décrite par l'équipe du Dr. Franck	50
IV. Présentation du projet	51
V. Synthèse d'analogues de cadiolide par variation des groupements adjacents au noyau central	52
1. Synthèse des α -hydroxycétones	53
2. Synthèse des aldéhydes	56
3. Synthèse des dioxinones	59
3.1. <i>Utilisation des dicétènes</i>	60
3.2. <i>Utilisation des β-cétoacides ou de β-cétoesters</i>	60
3.3. <i>Utilisation de dérivés d'acide de Meldrum</i>	61
4. Synthèse des acylfuranones méthoxyphényles	63

5. Déméthylation des acylfuranones méthoxyphényles	65
Chapitre III : Synthèse des analogues soufrés et azotés de cadiolide	69
I. Introduction	71
II. Les thiolactones	71
1. Propriétés biologiques des thiolactones	72
2. Synthèse des thiolactones décrites dans la bibliographie	73
3. Essais de cyclisation en thiolactones	75
4. Synthèse de thiol	76
III. Les lactames	79
1. Propriétés biologiques des lactames	79
2. Synthèses des γ -lactames décrites en littérature	80
3. Essais de synthèse des γ -hydroxy- γ -lactames	83
4. Essais de synthèse des γ -lactames	85
IV. Les β -carboline-lactames	88
1. Synthèses décrites des β -carboline-lactames en littérature à partir des γ -hydroxy- γ -lactames	89
2. Notre synthèse des β -carboline-lactames	90
3. La déméthylation des Z-, E- γ -lactames et des β -carboline-lactames	90
3.1. Synthèse de l' γ -hydroxy- γ -lactame protégés sous forme d'un éther Méthoxyméthylque	91
3.2. Essais de déshydratation et cyclisation en β -carboline-lactames	92
3.3. Essais de déshydratation de l' γ -hydroxy- γ -lactame 441	93
3.4. Essais de synthèse des γ -lactames fluorescent	93
V. Bilan de synthèse des analogues de cadiolide	97
Chapitre IV : Les tests biologiques	101
I. Introduction	103
II. Etude antibactérienne	104
1. Microorganismes et témoins utilisés	105
2. Evaluation de l'activité antibactérienne	106
3. Résultat et discussion	106
a. Evaluation de l'activité antibactérienne du cadiolide naturel D	107
b. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés du furane	107
c. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés du bis-furane	108
d. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés du thiophène	108

e.	Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés d'indole	109
f.	Evaluation de l'activité antibactérienne du dérivé de γ -lactame	110
III.	Etude de la cytotoxicité	110
1.	Evaluation de la cytotoxicité	111
2.	Résultat et discussion	111
IV.	Bilan des tests biologiques	112
	Chapitre V : Partie expérimentale	115
I.	Généralités	117
II.	Techniques d'analyse	118
III.	Modes opératoires et données spectroscopiques	119
1.	The general procedure for the synthesis of α -hydroxy-ketones 270 and 276-279	119
2.	The general procedure for the synthesis of the aldehydes 286-288	123
3.	The general procedure for the synthesis of β -ketoesters 304-307	125
4.	The general procedure for the synthesis of dioxinones 308-311	128
5.	The general procedure for the synthesis of acylfuranones 316-339	130
6.	The general procedure for the demethylation of acylfuranones 341-358	148
7.	The synthesis of thiol derivatives 385-387 and the <i>2H</i> -pyran-2-one 389	162
8.	The general procedure for the synthesis of γ -hydroxy- γ -lactams 417-422	164
9.	The general procedure for the synthesis of γ -lactams 426-429	168
10.	The general procedure for the synthesis of β -carboline-lactams 436-437	171
11.	The synthesis of cadiolides analogues 440-442 and 446	173
12.	The synthesis of coumarines 449-452	177
	Conclusion Générale et Perspectives	181
	Références	187
	Annexes	195
•	Molécules synthétisées	197
•	Spectres de quelques molécules synthétisées	203
•	Production scientifique	263



Abréviations et acronymes

- A**
- Å : Angeström
 - Ac₂O : Anhydride acétique
 - AcOH : Acide Acétique
 - ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
 - AIBN : Azobis IsoButyro Nitrile
 - AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens
 - APTS et *p*-TsOH : para-Toluène Sulfonique Acide
 - Ar : Aromatique
 - ARN : Acide Ribon Nucléique
 - ATY : Acyl Thiol-Yne
 - A549 : Lignée cellulaire cancéreuse du poumon
- B**
- BBr₃ : Tribromure de bore
 - BHL : N-butanoyl-L-homo serine Lactone
 - BM : Bleu de Méthylène
 - BrOAc : Bromure d'acétyle
 - BuLi : Butyl Lithium
 - BuOK : *t*-butoxyde de potassium
- C**
- CCM : Chromatographie sur Couche Mince
 - CI₅₀ : Concentration de produit Inhibant 50 % de l'activité de l'enzyme considérée
 - CL₅₀ : Concentration Létale qui cause la mort de 50 % des animaux testés
 - CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute
 - CMI : Concentration Minimale d'Inhibition
 - COX-2 : Cyclo Oxygénase 2
- D**
- d : doublet
 - dd : doublet de doublet
 - DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
 - DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
 - DCE : Dichloroéthane
 - DCM et CH₂Cl₂ : Dichlorométhane
 - DIPEA : N,N-DiIsoPropylEthylAmine
 - DMAP : 4-N,N-DiMéthylAminoPyridine
 - DMEM : Milieu Eagle modifié de Dulbecco
 - DMF : DiMéthylFormamide
 - DMSO : DiMéthylSulfOxyde
- E**
- éq : Equivalent
 - ESI : Ionisation par électrospray
 - Et : Ethyle
 - Et₂O : Ether diéthylique
 - Et₃N : Triéthyle amine
 - EtOAc : Acétate d'éthyle
 - EtOH : Ethanol

G	g : Gramme
H	h : heure
	HaCaT : une lignée cellulaire kératinocytes humains
	HRMS : Spectrométrie de Masse Haute Résolution
I	<i>i-</i> : <i>iso</i>
	IR : Spectroscopie Infra Rouge
J	<i>J</i> : constante de couplage
	jrs : jours
K	KF : Fluorure de potassium
	K562 : lignée cellulaire de leucémie myéloïde immortalisée humaine
L	L : Litre
	LDA : Diisopropyle Amidure de Lithium
	LDH : Lactate DésHydrogénase
M	<i>m-</i> : <i>méta</i>
	m : milli ; multiplet (RMN)
	M : Molarité (mol/L) ; masse molaire (HRMS)
	MCPBA : <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque Acide
	Me : Méthyl
	MeCN : Acétonitrile
	MeOH : Méthanol
	min : minute
	MHz : Méga Hertze
	MO : Micro-Onde
	Mol : mole
	Mol% : pourcentage molaire
	MOM : Méthoxyméthyle
	MS : Molecular Sieve (tamis moléculaire)
	MTT : sel de tétrazolium (bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium)
N	NBS : N-BromoSuccinimide
	NHC : N-Hétérocyclique Carbène
O	<i>o-</i> : <i>ortho</i>
	OMS : Organisation Mondial de la Santé
P	<i>p-</i> : <i>para</i>
	Ph : Phenyle
	Pr. : Professeur
	<i>ppm</i> : partie par million
Q	Qs : le quorum sensing
R	<i>R_f</i> :
	RMN : Résonance Magnétique nucléaire
	RSA : Relation Structure-Activité
	rt : Température ambiante
S	s : singulet
	SwrA : Swarming motility protein

- T** *t-* : *tert*
t : triplet
TBDMSOTf : tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethane sulfonate
TFA : Acide TriFluoroacétique
THF : TétraHydroFurane
TLC-MS : Chromatographie en couche mince couplée à la spectrométrie de masse
TMSCl : TriMéthylChloroSilane
- U** UV : Ultrat-Violet
- V** VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- Autres** (aq.) : aqueuse
(cat.) : quantité catalytique
μ : micro
6-APA : Acide 6-AminoPénicillAnique



Introduction générale

À la fin de la Seconde Guerre mondiale, le domaine des hétérocycles a connu une remarquable explosion. En effet plus de la moitié des composés décrits dans la bibliographie sont constitués d'hétérocycles et plus de 70% des médicaments cliniquement utilisés comportent au moins un hétérocycle tel que Timolol, Atorvastatin, Sunitinib, Anastrozole, etc. En outre, l'importance des hétérocycles en chimie médicale peut être comprise du fait que ces cycles constituent les unités fondamentales de la vie, c'est-à-dire les bases de l'ADN, de l'ARN, etc.^[1]

Les lactones constituent une classe importante et intéressante des hétérocycliques en chimie organique. Elles sont présentes dans environ 10% de tous les produits naturels, prenant souvent la forme de γ - et δ -lactones, respectivement des cycles à cinq chaînons (furanone) et six chaînons (pyranone). Les furanones sont classés selon leur structure en trois types principaux: 2(3H)-furanones (*i*), 2(5H)-furanones (*ii*) et 3(2H)-furanones (*iii*) (**Figure 1**).^[2]

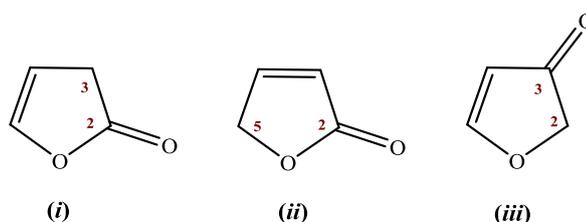


Figure 1 : Structures chimiques de la 2(3H)-furanones (*i*), 2(5H)-furanones (*ii*) et 3(2H)-furanones (*iii*).

Ce système cyclique furanone a trouvé une large gamme d'applications dans la chimie médicale et des polymères, ainsi que dans les produits pharmaceutiques antifongiques, anti-tumoraux, antiviraux, anti-inflammatoires et antibiotiques.^[3]

Le développement de nouveaux antibiotiques a chuté de façon spectaculaire au cours des dernières décennies, en partie sur la base de l'idée trompeuse que la bataille contre les infections microbiennes a été gagnée. De plus, ces dernières années, l'émergence de la résistance microbienne contre de nombreux médicaments anti-infectieux utilisés en clinique a compromis leur efficacité de traitement.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, des souches résistantes de bactéries Gram⁺ (*Staphylococcus aureus* et *Enterococcus* sp.), de bactéries Gram⁻ (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*), *Mycobacterium tuberculosis* sp., *Plasmodium falciparum*, ou VIH, entre autres, sont devenues un problème de santé mondial majeur. Des millions de patients ont été touchés chaque année de ces maladies bactériennes potentiellement mortelles. Cette crise est exacerbée par le fait que les gènes résistants aux antibiotiques sont déjà disséminés parmi de nombreuses souches pathogènes courantes et il est prédit que davantage d'agents pathogènes résistants aux antibiotiques émergeront dans un proche avenir.^[4]

En raison de leur grande abondance, de leur intérêt biologique et de leur valeur médicinale potentielle, les γ -lactones ont fait l'objet d'études approfondies. De nombreux produits naturels, y compris des composés proéminents comme le cadiolide, appartiennent au groupe pharmacologiquement important des γ -alkylidène- γ -lactones, qui ont gagné une attention croissante au cours des dernières décennies.^[5]

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit traiteront principalement la synthèse totale des analogues de produits naturels : les cadiolides et l'évaluation de leurs activités biologiques.

Dans le premier chapitre, nous présenterons tout d'abord un rappel bibliographique sur les 2(5H)-furanones et leurs méthodes de synthèses.

Le deuxième chapitre de cette thèse est consacré à la synthèse d'analogues de cadiolide par variation des groupements adjacents au cycle central acylfuranone.

Le troisième chapitre concerne la modification de la nature du cycle central du cadiolide par le remplacement de l'oxygène par un soufre ou l'azote suivi d'un bilan évaluatif de la synthèse effectuée.

Nous décrivons par la suite dans le quatrième chapitre, l'étude de l'activité antibactérienne et le test de la cytotoxicité de certains analogues de cadiolide synthétisés.

Enfin, le cinquième et dernier chapitre regroupe les modes opératoires et la description des données expérimentales de tous les produits synthétisés au cours de ce projet.

CHAPITRE

I

Les 2(5H)-furanones

I. Introduction :

Les 2(5H)-furanones connus aussi sous le nom : Buténolides forment une classe de composés intéressante pour les chimistes en raison de leurs diverses activités biologiques^[6], ainsi que leur présence dans plusieurs substances d'origine naturelle. De plus ces molécules peuvent être utilisées comme synthon de départ dans différentes réactions d'hétérocyclisation permettant ainsi l'accès à de nouveaux systèmes hétérocycliques.

Dans ce chapitre, nous présenterons une brève description des différentes propriétés biologiques des 2(5H)-furanones et leurs différentes voies de synthèse décrites dans la bibliographie.

II. Propriétés biologiques des 2(5H)-furanones :

Le cycle 2(5H)-furanone est considéré parmi les motifs structurels les plus fréquemment rencontrés dans les molécules organiques d'origine naturelle (*Figure 2*) notamment :

- Les acétogénines^{[7],[8]} qui présentent des activités cytotoxiques, antiparasitaires, immuno-suppressives, pesticides, insecticides et l'Annonacinone (I)^[9] qui possède une activité antimicrobienne.

- Les buténolides d'origine naturels tels que la Vitamine C (II)^[10] et l'Acide pénicillique (III)^[11] présentent des activités antibiotiques et antibactériennes, d'autres d'origine marine (IV) possèdent une activité anti-leucémique^[12].
- Les Cardénolides : en citant à titre exemple la Digitoxine (V) et la Strophanthidine (VI) qui sont des stéroïdes directement liés à une structure furanone, sont utilisés dans le traitement contre l'insuffisance cardiaque^{[13], [14], [15]}.

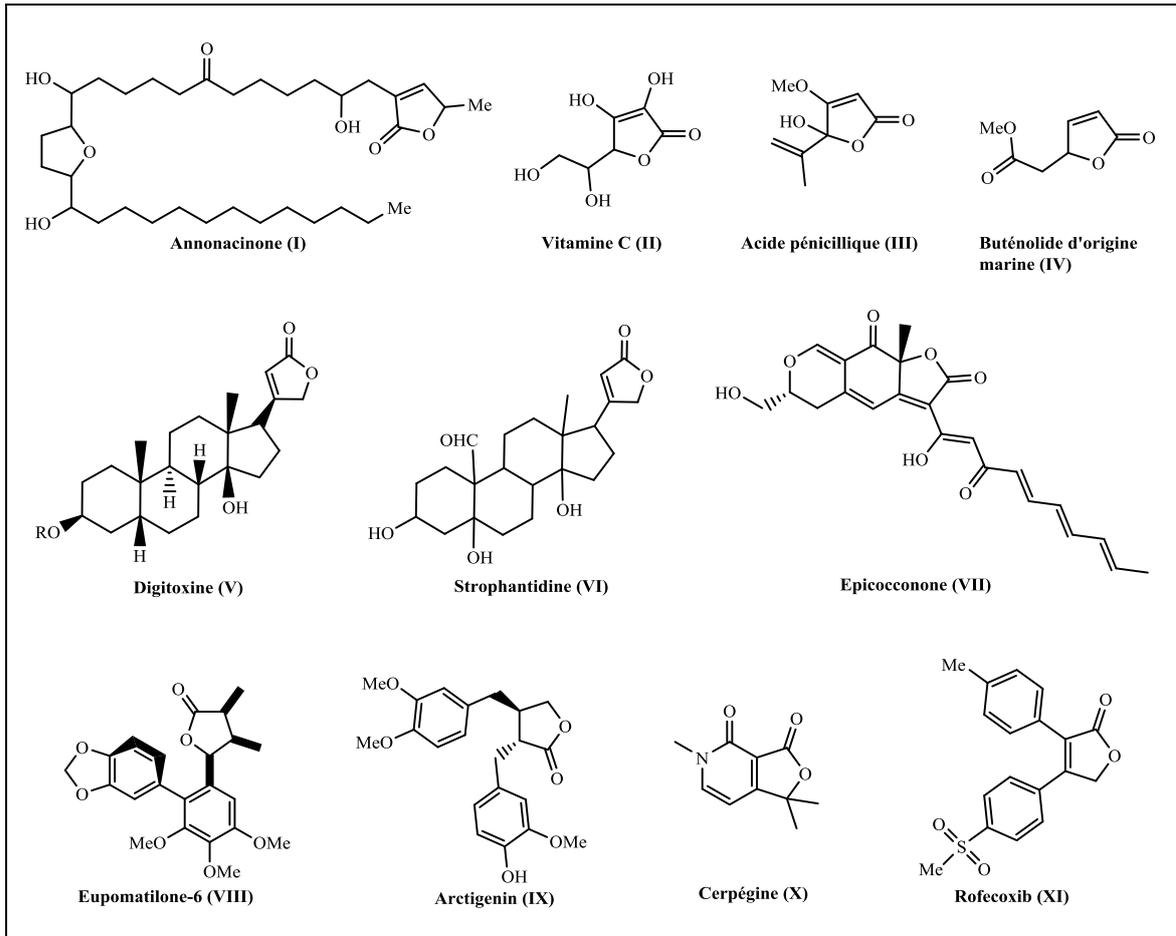


Figure 2 : Exemples des 2(5H)-furanones naturelles

- Epicocconone (VII) est un marqueur naturel fluorescent de protéines, fait partie de la famille des azaphilones^[16] et basé sur un squelette polykétide isolé du champignon *Epicoccum nigrum*. Ce fluorophore est largement utilisé en biotechnologie.^[17]
- Les Lignanes comme Eupomatilone-6 (VIII) et Arctigenin (IX) présentent des activités anticancéreuses, anti-HIV et antifongiques^{[18],[19]}.
- La Cerpégine (X) est un alcaloïde lactonique extrait d'une plante (*Ceropegia juncea*) connue pour ses propriétés tranquillisantes et anti-inflammatoires^[20].

- Le Rofecoxib (XI) qui a été commercialisé par le labo Merck sous le nom de Vioxx® en 1999. C'est un médicament très rentable et efficace pour son utilisation comme agent anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Du moment que les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et non sélectifs à la COX-2 laissent des lésions gastrites et une toxicité rénale, après une utilisation prolongée, au contraire le Vioxx® peut être utilisé à long terme sans gravité, c'est avéré un remède efficace pour soulager l'arthrite. Mais malheureusement, en fin d'année 2004, Merck a retiré le médicament du marché pour cause de risque accru d'infarctus du myocarde, suite à un essai clinique où ils ont remarqué une augmentation des problèmes cardiovasculaires sérieux associés à l'utilisation prolongée du Vioxx®^[21].

III. Les synthèses des furanones polysubstituées en position 3,4 et/ou 5 décrites dans la bibliographie :

Les dérivés 2(5H)-furanones possèdent une large variété d'applications dans la synthèse organique due à l'importance biologique croissante de ces dérivés. Le grand intérêt de ces composés hétérocycliques est témoigné par différentes approches qui ont été appliquées,^{[22],[6]} telles que l'utilisation des composés à une fonction hydroxyle d' α -hydroxycétones, d'alcools insaturés et d'acides. D'autres synthèses existent à partir des furanes, des lactones et des dérivés silylés, etc. Ces méthodes seront brièvement discutées par la suite (**Schéma 1**).

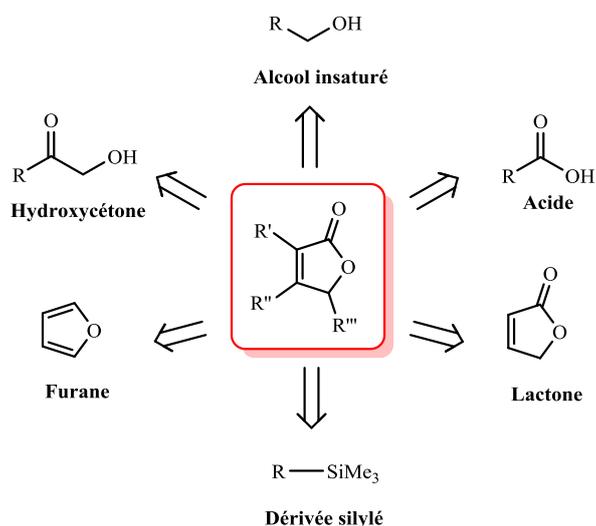


Schéma 1 : Voies rétro-synthétiques des furanones polysubstituées.

1. Synthèse à partir des α -hydroxycétones :

La première synthèse des 2(5H)-furanones substituées a été effectuée par Lacey R. N. et coll. en 1954. Cette approche repose sur la réaction d'addition de l' α -hydroxycétone **1** sur le dicétène **2** et suivie par une cyclisation (**Schéma 2**).^[23]

La synthèse de la lactone 3-acetyl-4,5-dipropylfuran-2(5H)-one **4a** a été réalisée après 2 étapes par l'utilisation d'une base minérale. La synthèse de différentes lactones **4** a été faite par une réaction en cascade en présence d'une base organique (triéthylamine).

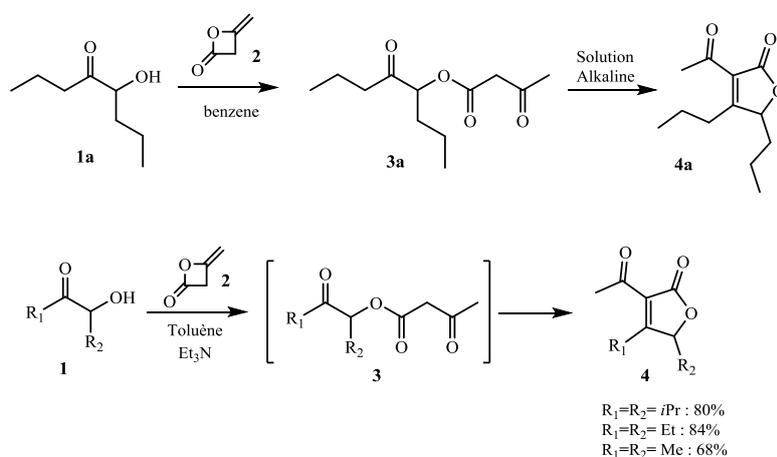


Schéma 2 : Synthèse de γ -lactones.

Deux années plus tard Dreux J. et coll.^[24] ont utilisé un catalyseur basique (isopropylate d'aluminium) pour la condensation des différents α -hydroxycétones **5** avec l'acétoacétate d'éthyle **6**, les rendements obtenus des lactones formés **7** varient de 29 à 57% (**Schéma 3**).

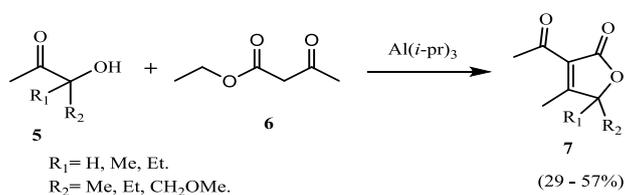


Schéma 3 : Synthèse catalysée des 2(5H)-furanones.

Tyvorskii V. I. et coll. en 1998^[25] ont repris l'idée de Dreux J. (**Schéma 3**), pour synthétiser les 2(5H)-furanones substitués **10a-j**, mais cette fois-ci ils ont utilisé une quantité de méthanolate de sodium pour la condensation des hydroxycétones **8a-e** avec un léger excès du β -cétoester **9a-c** suivi d'une cyclisation par réaction de Knoevenagel intramoléculaire (**Schéma 4**).

Chavan S. P. et coll.^[27] ont décrit la synthèse du Rubrolide E en trois étapes **25**. La première étape est une réaction de Reformatsky à partir le α -hydroxycétone **21** en présence de 2-bromoacétate d'éthyle, la deuxième étape met en jeu une condensation de Knoevenagel. Enfin, la dernière étape est une réaction de déprotection des groupes méthyles de l'arylbuténolide **24** en présence de BBr_3 , en deux étapes (*Schéma 6*).

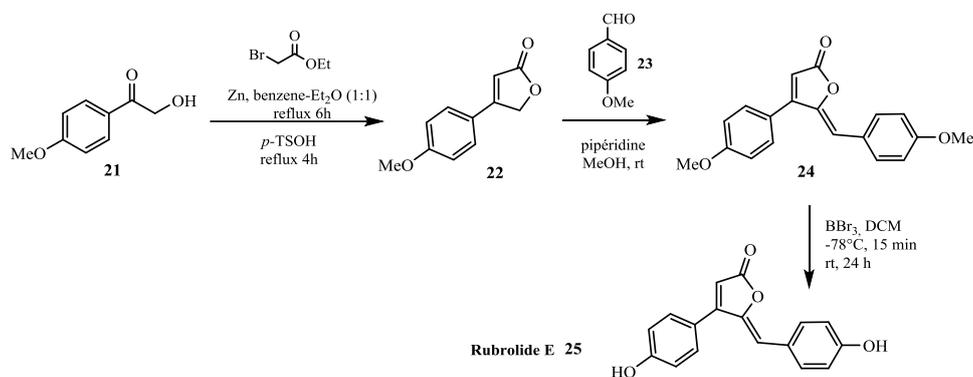


Schéma 6 : Synthèse du Rubrolide E.

En 2011, Cheikh N. et coll.^[28] ont établi une nouvelle approche simple et facile en trois étapes pour accéder aux dérivés des lactones **31** et bis-lactones **35** à partir des iminolactones **30** et bis-iminolactones **34**, par des réactions subséquentes d'estérification-condensation ou d'addition-condensation selon deux stratégies à partir d' α -hydroxycétones **29** et l'acétonitrile (*Schéma 7*).

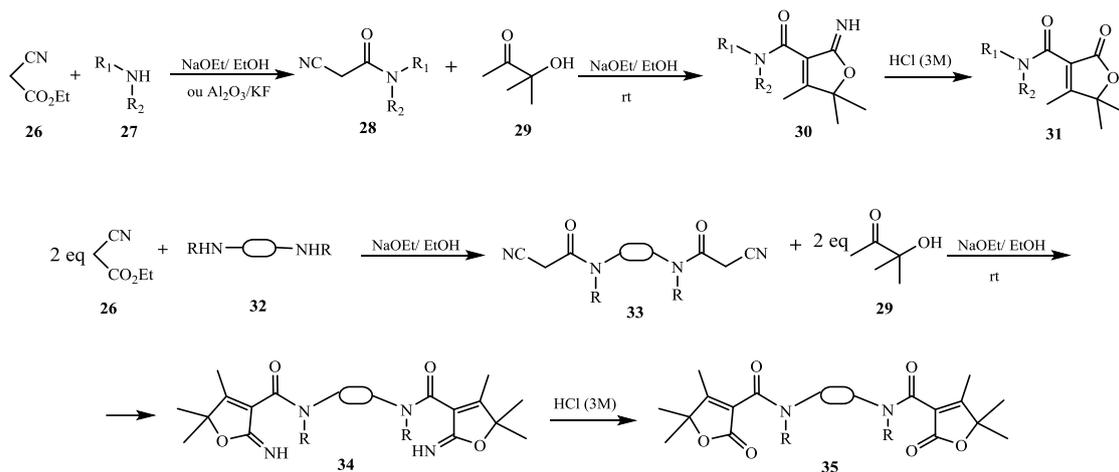


Schéma 7 : Synthèses des bis-lactones et bis-iminolactones.

2. Synthèse à partir des furanes :

En 1985, Graziano M. L. et coll.^[29] ont décrit une synthèse de dérivés du 5-hydroxy-2(5H)-furanones **38a-g** par une réaction d'oxydation photo-sensibilisée au bleu de méthylène du furane **36a-g** dans l'acétone à -40°C. Ensuite, la température du milieu réactionnel est remontée jusqu'à 18 et 22°C sans isoler les intermédiaires de peroxyde **37a-g** (*Schéma 8*).

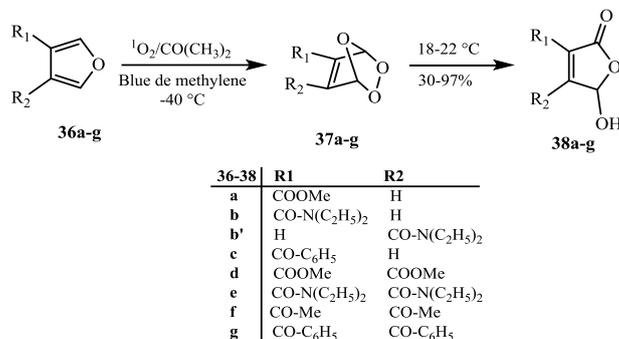


Schéma 8 : Synthèses des 5-Hydroxyfuran-2(5H)-ones.

Ramage R. et coll.^[30] ont rapporté une nouvelle voie de synthèse de l'Eremolactone **42**, (c'est un *exo*-alkylidène furanone qui a été isolé d'*Eremophila fraseri* et *E. freelingii*) à partir de 2-triméthylsilyloxyfurane **39** avec de l'aldéhyde **40** en présence de SnCl₂, suivi de β-élimination (*Schéma 9*).

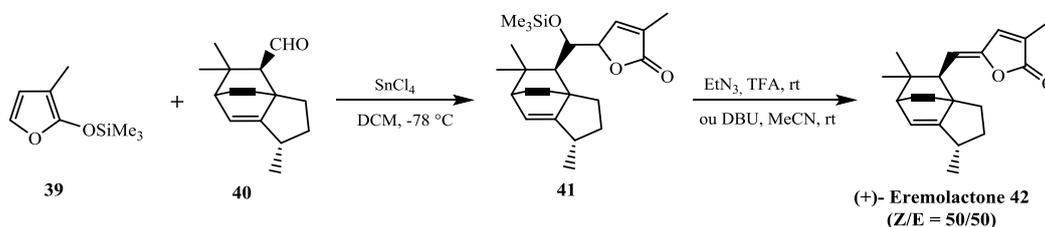


Schéma 9 : Synthèses de l'Eremolactone **42**.

En 1994, Boukouvalas J. et coll.^[31] ont proposé la synthèse de Nostoclides I **46a** et II **46b** avec de bons rendements 96% et 90% respectivement à partir du furane substitué **43** et l'aldéhyde **44** en présence de TBDMSOTf pour former le diastéréoisomère **45**. La formation sélective de l'isomère Z s'est produit en raison de la présence d'un groupe isopropylique en position β (*Schéma 10*).

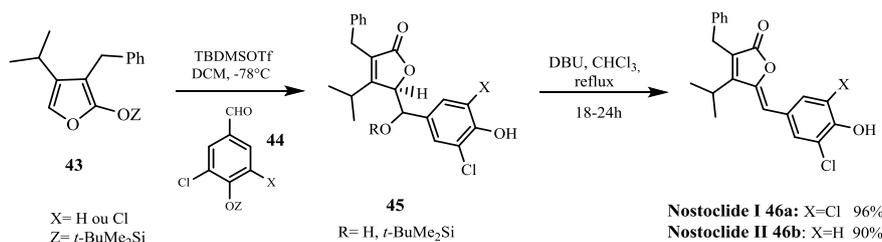


Schéma 10 : Synthèse totale de Nostoclides I et II.

Une année plus tard, Lerpiniere J. et coll.^[32] ont repris l'idée de Ramage R. (*Schéma 9*), pour synthétiser les goniobuténolides A (**51a**) et B (**51b**) (*Schéma 11*), isolés de l'extrait éthanolique d'écorce de tige de *Goniothalums giganteus*, ayant une activité cytotoxique contre quelques lignées cellulaires de tumeurs humaines.

Les goniobuténolides **51** ont été synthétisés à partir du 2-triméthylsilyloxyfuran **47** par un couplage de Mukaiyama avec des acétals en présence de l'acide de Lewis suivi par une β -élimination du thiophénol à l'aide de l'AgF/pyridine (*Schéma 11*).

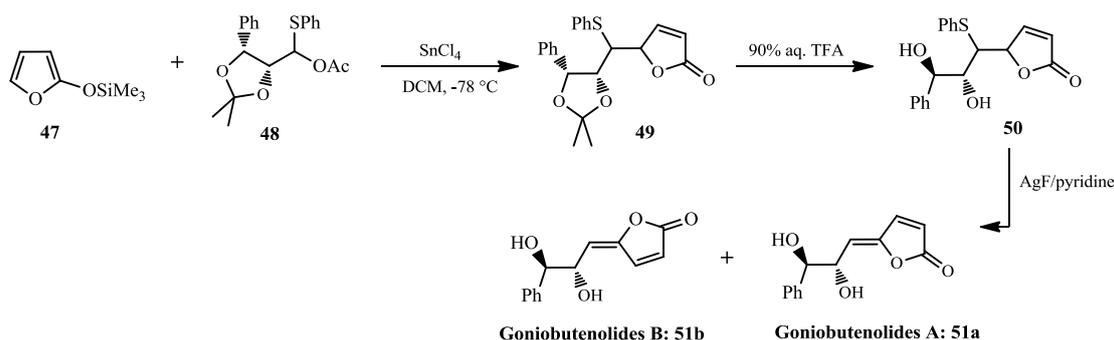


Schéma 11 : Synthèse des Goniobutenolides A et B.

Un autre exemple utilisant le furane comme synthon de départ est la synthèse énantiosélective de l'Acétylmélodorinol **56** décrite par Shen C. et coll.^[33] (*Schéma 12*). L'acétylmélodorinol a été isolé de *Melodrum fruticosum* Lour (*Annonaceae*)^[34] qui a montré des activités cytotoxiques dans plusieurs lignes de cellules tumorales humaines, notamment le carcinome du sein, du poumon et l'adénocarcinome du côlon. La lithiation de l'alkoxyfuran **52** et la réaction avec le glycéraldéhyde protégé **53** a donné deux diastéréoisomère **54** avec un rendement global de 69 %, ce dernier a été traité avec de l'acide *p*-toluènesulfonique pour former un buténolide de γ -propylidène. Ensuite, la benzylation sélective de l'alcool primaire a été réalisée avec du cyanure de benzoyle **55** qui a également donné le produit naturel mélodorinol, ce dernier a été acétylé pour fournir l'acétylmélodorinol **56** avec 63% du rendement (*Schéma 12*)

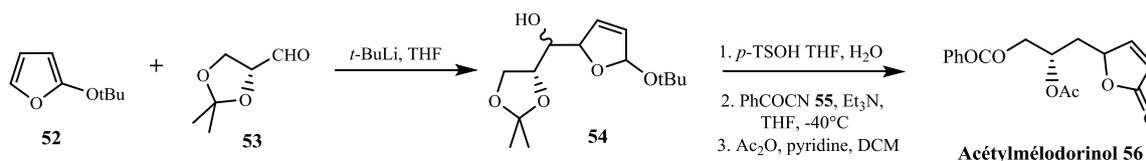


Schéma 12 : Synthèse de l'Acétylmélodorinol.

Martin V. S. et coll.^[35] en 2005, ont décrit une nouvelle synthèse de 2(5H)-furanone en utilisant le N-bromosuccinimide dans le NaHCO₃ tamponné pour une oxydation contrôlée du noyau furane **57** en un intermédiaire 2,5-diéthoxydihydrofurane **58**, l'hydrolyse acide du composé **58** en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique pour donner directement le furanone **59** avec de très bons rendements 60-90% (*Schéma 13*).

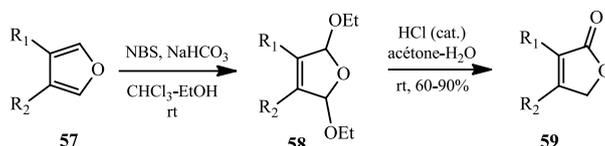


Schéma 13 : Synthèse des 2(5H)-furanones substituées.

Boukouvalas J. et coll.^{[36],[37]} ont mis au point deux stratégies de synthèse des furanones α - et γ -alkylées. La première stratégie concerne la préparation du benzylidène buténolide **64** à partir du silyloxyfuran **60** par une réaction de Mukaiyama avec le benzaldéhyde **61** qui fournit un mélange 3,3:1 du *syn*- et *anti*-bromobuténolides **62** avec 91% de rendement. Le traitement de ce mélange avec DBU dans le CH₂Cl₂ forme le (*Z*)-benzylidenebutenolide **63** ensuite une débromation en douceur de **63** catalysée par le palladium, en utilisant l'hydrure de tri-*n*-butylétain (Bu₃SnH) ou bien selon la procédure de Brückner (Zn, AcOH-THF, sonication) pour obtenir le buténolide **64**. La deuxième stratégie repose sur un échange halogène-métal du 3-bromo-2-triisopropylsilyloxyfuran **65** avec le *n*-butyllithium suivi d'une alkylation avec différents électrophiles **66** et enfin de l'hydrolyse acide *in situ* pour former le produit désiré **68** (*Schéma 14*).

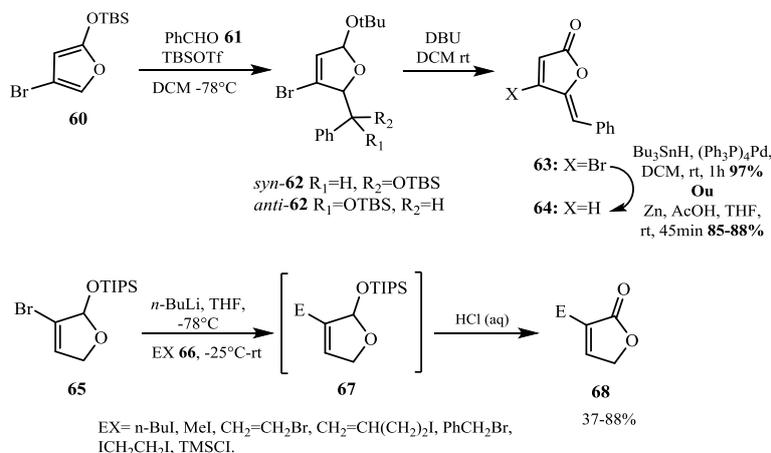


Schéma 14 : Synthèses des buténolides α -, γ -substitués.

3. Synthèse à partir des alcools insaturés :

En 1960, Lacey R. N. et coll.^[38] ont décrit une synthèse de 2(5H)-furanones substitués **71**, en utilisant un alcool acétylénique **69** avec l'acétylacétoacétate d'éthyle ou l'acétylmalonate de diéthyle **70**. Les rendements obtenus varient de 25 à 30% (*Schéma 15*).

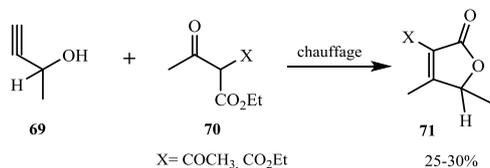


Schéma 15 : Synthèse à partir un alcool acétylénique.

Rossi R. et coll.^[39] ont développé une synthèse totale stéréo-contrôlée du Lissoclinolide **76**. Le lissoclinolide est un furanone isolée de la *Lissoclinum patella*, qui présente une activité contre la bactérie *Escherichia coli*.^[15b] L'étape clé de cette réaction est de faire réagir le composé **73** en présence d'une quantité catalytique d'AgNO₃ qui produit par cyclisation le furanone **74** avec 77% de rendement. Ensuite, par une réaction de couplage croisé catalysée par Pd (réaction de Stille) entre **74** et (E)-3-tributylstannylpropenol **75**, le Lissoclinolide **76** a été obtenu avec un rendement de 59% (*Schéma 16*).

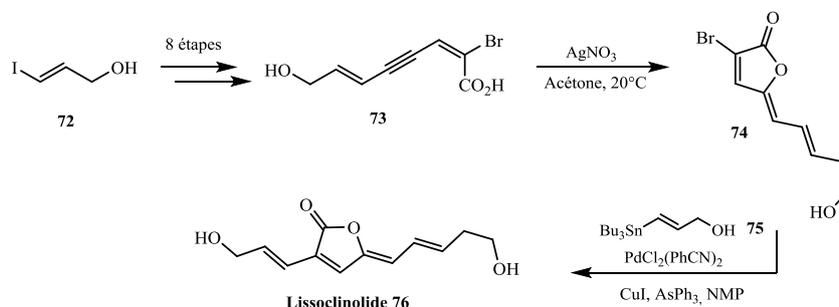


Schéma 16 : Synthèses du Lissoclinolide **76**.

La synthèse des furanes substitués **79** et buténolides **80** a été rapportée par Fallis A. G. et coll.^[40] en 2000. Cette voie de synthèse repose sur l'addition directe d'un réactif de Grignard sur un alcool propargylique **77** pour générer l'intermédiaire chélate de magnésium **78** (carbométallation). Cette méthode a permis de synthétiser le Vioxx® **81** (*Schéma 17*).

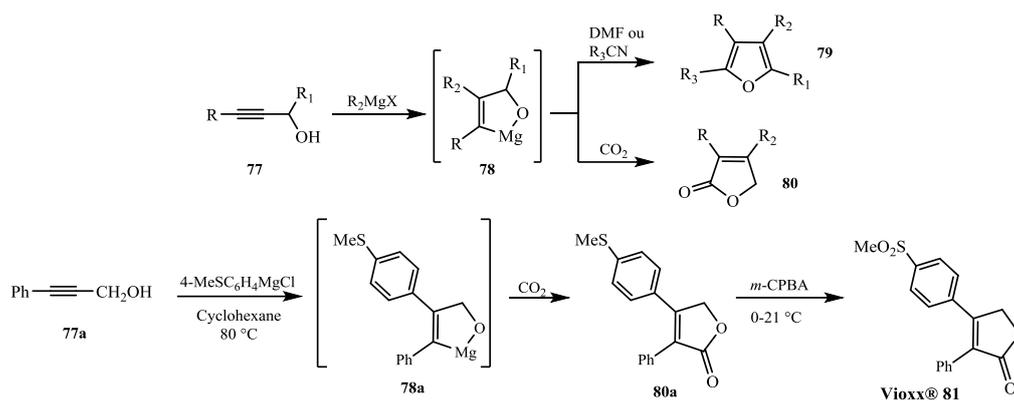


Schéma 17 : Synthèses de Furanones substitués et du Vioxx®.

Bandini M. et coll.^[41] en 2011 ont décrit que les complexes d'or (I)-N-hétérocycliques carbène (NHC) sont avérés être un système catalytique fiable pour la synthèse directe de γ -vinylbutyrolactones **83** par alkylation intramoléculaire. Le carbocation formé par déshydratation va ensuite subir une attaque nucléophile par la fonction carbonyle du groupement ester activé par l'alkylation avec le contre-ion de l'or (**Schéma 18**).

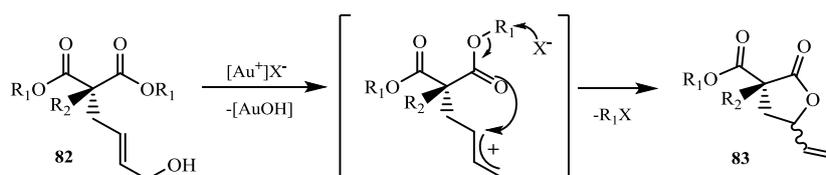


Schéma 18 : Synthèses de γ -vinylbutyrolactones **83**.

4. Synthèse à partir des Acides :

La lactonisation des γ -cétoacides est l'une des voies les plus anciennes pour la synthèse des γ -alkylidène furanones. La synthèse de la Protoanémone **87** décrite par Kober E. et coll.^[42] en 1955 à partir de l'acide lévulinique **84** est l'exemple le plus simple de lactonisation des γ -cétoacides. La lactonisation de l'acide lévulinique **84** a donné un α -angelica lactone **85** suivi de sa bromation et de sa déshydrobromation pour former la Protoanémone **87** avec un rendement de 30%. Il est très instable et se dimérise facilement par une cycloaddition (2+2) pour donner l'anémone cristalline bioactive **88** (**Schéma 19**).

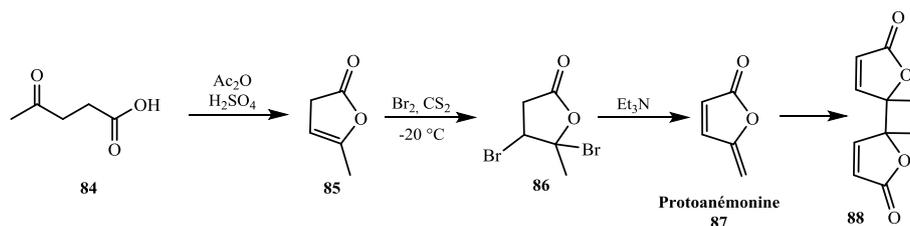


Schéma 19 : Synthèse de la Protoanémone **87**.

En 2001, Fiandanese V. et coll.^[43] ont rapporté une approche synthétique efficace et stéréosélective d'une variété de buténolides polyinsaturés silylés (*Z*)- γ -alkylidène **91a-b** préparés à partir des alcynes **89a-b** avec l'acide (*Z*)-3-iodo-2-propénoïque **90**. Cette méthodologie est basée sur la réaction de couplage/cyclisation catalysée par Pd(II), qui peut être élaborée avec succès pour la construction de buténolides non saturés conjugués avec un degré élevé de stéréosélectivité (*Schéma 20*).

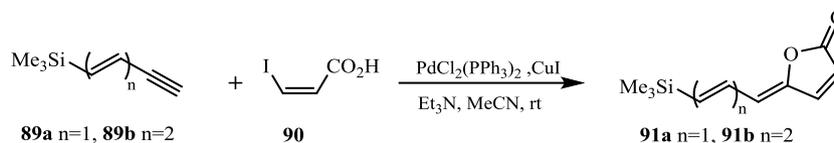


Schéma 20 : Synthèse de buténolide polyinsaturé silylé (*Z*)- γ -alkylidène.

En 1981, Yamamoto M.^[44] a rapporté la synthèse des divers γ -exo-méthylène butyrolactones **93a-c** avec d'excellents rendements par la cyclisation des acides acétylène carboxyliques **92a-c** en présence d'une quantité catalytique d'oxyde de mercure (II) (*Schéma 21*).

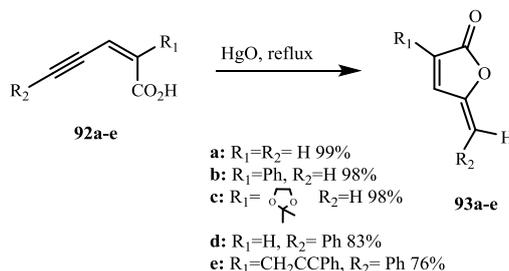


Schéma 21 : Synthèses des divers γ -exo-méthylènebutyrolactones.

Campbell A. et coll.^[45] ont décrit la synthèse totale de Pulvinone **98**. Ce buténolide est un pigment substitué de benzylidène-4-hydroxy-3-phényl-5-furan-2(5H)-one qui a été isolé du champignon commun *Suillus grevillei* et des cultures d'*Aspergillus Terreus*. Cette synthèse commence par le traitement du sel de sodium de l'acide phénylacétique **94** avec le bromoacétate d'éthyle en solution éthanolique pour donner l'ester **95** avec un rendement quantitatif. La réaction de ce dernier avec le *t*-butoxyde de potassium forme le 4-hydroxy-3-phénylfuran-2(5H)-one **96** avec 68% de rendement. Après une bromation avec du N-bromosuccinimide et un traitement avec de la triphénylphosphine ils obtiennent le sel **97**. Enfin une condensation basique du sel **97** avec le benzaldéhyde a donné un mélange (60:40) des isomères *Z* et *E* de la Pulvinone **98** avec un rendement de 93% (*Schéma 22*).

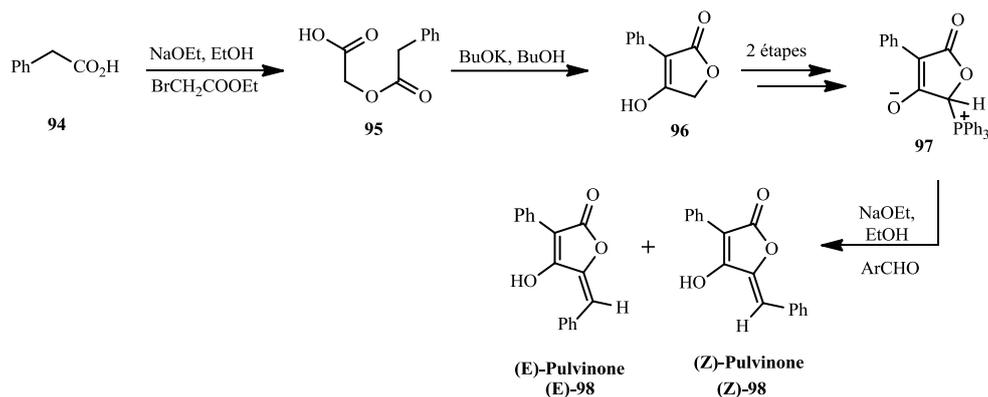


Schéma 22 : Synthèse de (Z) et (E)-Pulvinone **98**.

En 1990, Ruble J.R. et coll.^[46] ont synthétisé un mélange 1:1 d'érythro- et du thréo-3-bromo-5-(1-hydroxyéthyl)-2(5H)-furanone **102** avec un rendement de 20%. Sous l'action du NBS, l'acide sorbique **99** ayant un système de conjugaison riche en électrons et réagir en mode d'addition [1,4]. Suivie par une élimination d'une molécule HBr et une molécule d'eau (**Schéma 23**).

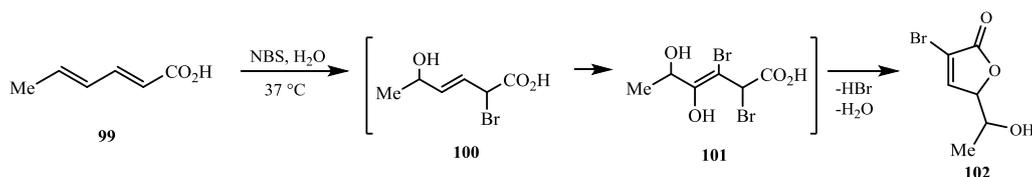


Schéma 23 : Synthèse de la 3-bromo-5-(1-hydroxyéthyl)-2(5H)-furanone **102**.

En 2002, une équipe coréenne^[47] décrit la synthèse d'une série de 3,4-diaryl-2(5H)-dérivés de la furanone **106** selon le protocole détaillé dans le (**Schéma 24**). La réaction de l'acide 3,4,5-triméthoxyphényl acétique **103** avec les α -bromoacétophénone **104** en présence de triéthylamine a donné des phénacylacétates **105** avec des rendements qui varient entre 59 et 75%. La condensation de type aldol et les déshydratation des phénacylacétates résultants avec le Et₃N et le *p*-TsoH a donné les composés cibles dans des rendements varient entre 56 et 73%.

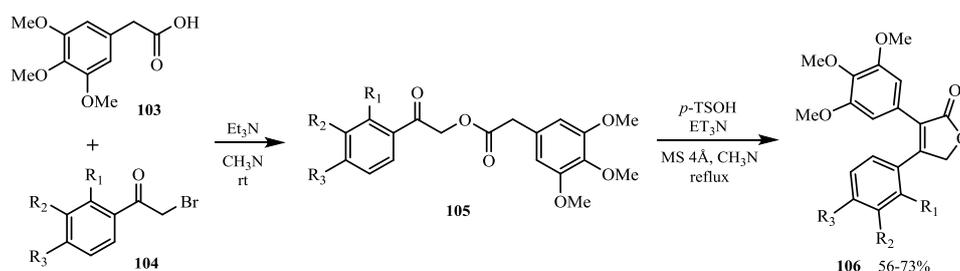


Schéma 24 : Synthèses de 3,4-diaryl-2(5H)-furanone.

Brueckner R. et coll.^[48] ont publié la synthèse de l'acide xérulinique **111**, cette synthèse débute par la préparation de l'acide lévulinique dibromo **107** à partir de l'acide lévulinique **84** ensuite il a été lactonisé à l'aide d'Oleum/H₂SO₄ (2:1) suivi d'un traitement avec l'hydruure de tributylétain en présence de Pd(PPh₃)₄ pour obtenir l'intermédiaire **109** avec un rendement de 51%. Dans une autre séquence utilisant P₄O₁₀ suivi d'un traitement avec Et₃N, qui a induit une β-élimination de HBr pour donner le bromobuténolide **109** avec un rendement de 55%. Ce dernier a également été utilisé pour le couplage Stille pour obtenir l'acide xérulinique **111** (Schéma 25).

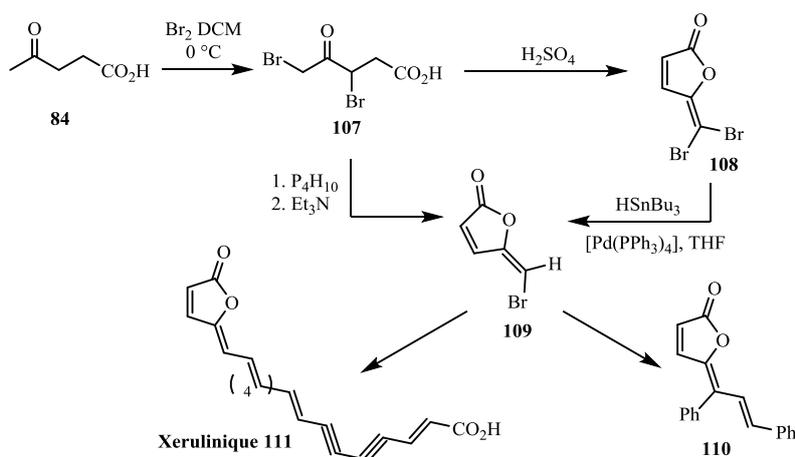


Schéma 25 : Synthèses des γ-alkylidène-furanones.

En 2005, Mahajan V. A. et coll.^[49] ont traité l'acide **112** avec de l'acétate de sodium anhydre et de l'anhydride acétique pour donner de la furanone **113**. La quantité d'anhydride acétique utilisée et la température de réaction ont contrôlé la nature du produit. La formation implique tout d'abord une isomérisation de la double liaison de la conjugaison aryle à la conjugaison carbonyle suivie par l'énolisation et la lactonisation. L'équipe pense que l'isomérisation à double liaison procède pour donner un mélange de produits Z et E, puis l'isomère Z du composé **114** favorise la formation du furanone **113**, tandis que son isomère E reste inchangé à 80-90°C. D'autre part, une température plus élevée de 110-120°C favorise la formation de l'isomère E plus stable qui se cyclise facilement en dérivé de naphthalène **115** (Schéma 26).

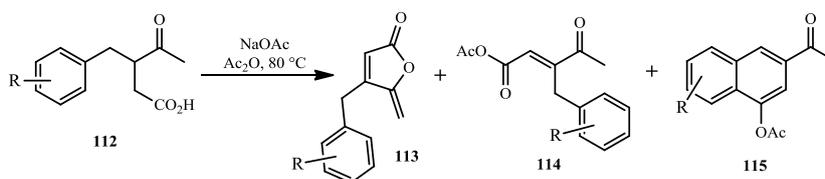


Schéma 26 : Synthèse des 5-méthylène-2(5H)-furanones 4-substitués.

En 2009, l'équipe de Kumar N.^[50] a développé la synthèse de 3-bromo-5-(2-méthylpropylidène)-2(5H)-furanone **121a** et 3-bromo-5-(2,2-diméthylpropylidène)-2(5H)-furanone **121b** par une voie en plusieurs étapes dont les 2-pentanones **117a-b** ont été utilisées comme matériaux de départ. La première étape concerne la condensation régiosélective des cétones **117a-b** avec de l'acide glyoxylique **116**. Les composés résultants sont **118a** et **118b**. Les dérivés dibromo **119a-b** sont obtenus à l'aide d'une réaction de bromation de la fonction alcène. Une réaction de déshydratation par traitement avec du P₂O₅ a permis d'accéder aux intermédiaires 3,4-dibromodihydrofurane **120a-b**, puis une élimination en présence de DBU dans le CH₂Cl₂ à -78°C pour donner les composés cibles **121a** et **121b** avec respectivement 29,5 % et 26,6 % de rendement total à partir des cétones de départ **117a** et **117b** (*Schéma 27*).

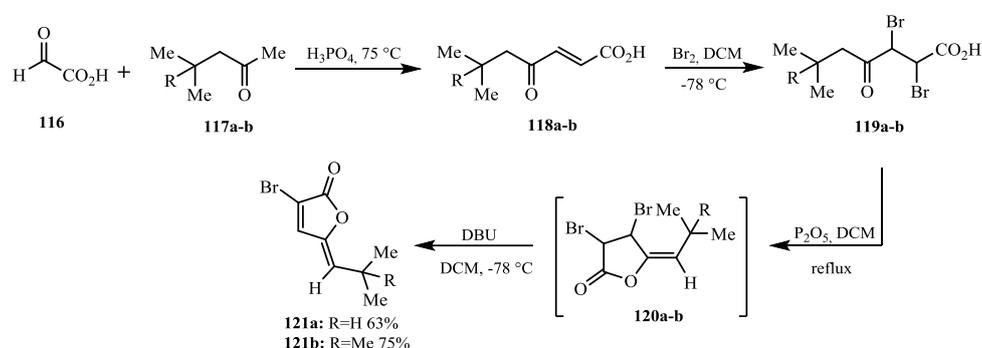


Schéma 27 : Synthèse des méthyl et diméthylpropylidène-2(5H)-furanones.

Quatre ans plus tard, Inack Ngi S. et coll^[51] ont développé une nouvelle réaction multi-étapes originale pour obtenir les Nostoclides naturels I **46a** et II **46b** à l'aide d'une séquence en deux étapes comprenant un couplage-hétéroannulation en tandem catalysé au cuivre suivi d'un couplage croisé de Suzuki. Le (Z)-5-[1-(aryl)méthylène]-le 3-bromo-4-isopropyl-2(5H)-furanones **124** qui est un précurseur pour les analogues nostoclides a été synthétisé à partir de dérivés de l'acide (*E*)- α - β -dihaloacrylique **122** (*Schéma 28*).

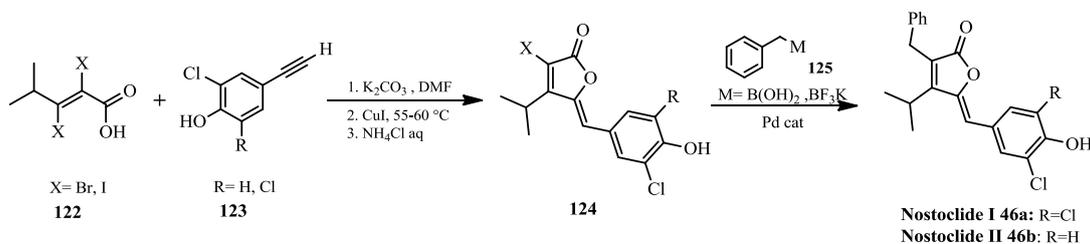


Schéma 28 : Synthèse catalysée des Nostoclides I et II.

Une autre méthode simple et pratique pour la synthèse du buténolide **128** et ses analogues **129** 5-substitués a été rapportée par Bin Y. et coll.^[5] pour la première fois par réaction de l'aldol vinylogue de l'acide 6-APA (6-aminopénicillanique) **126** avec un rapport d'isomères Z/E entre 1,1/1,0 et 1,0/0, le dipeptide **127** était obtenu efficacement avec un bon rendement 75%. Une séquence en cascade intramoléculaire catalysée par une base a donné le buténolides **128**, qui impliquait trois réactions: (a) réaction de substitution du chlorure avec un anion hydroxyde; (b) transestérification intramoléculaire; (c) une isomérisation de la double liaison favorisée par une base (*Schéma 29*).

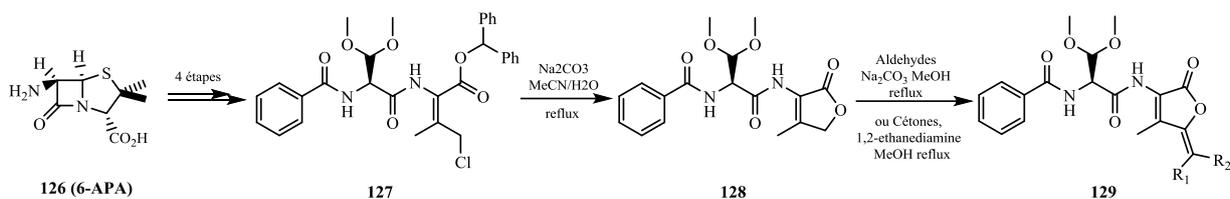


Schéma 29 : Synthèse des analogues de buténolides 5-substitués.

5. Synthèse à partir des dérivés Silylés :

En 2002, Langer P.^[52] a décrit une méthode simple et efficace pour la synthèse de γ -alkylidène furanone **132** en impliquant une cyclisation catalysée par Me_3SiOTf à partir de 1,3-bis(triméthylsilyloxy)-1,3-butadiène **130** et du chlorure d'oxalyle **131** (*Schéma 30*).

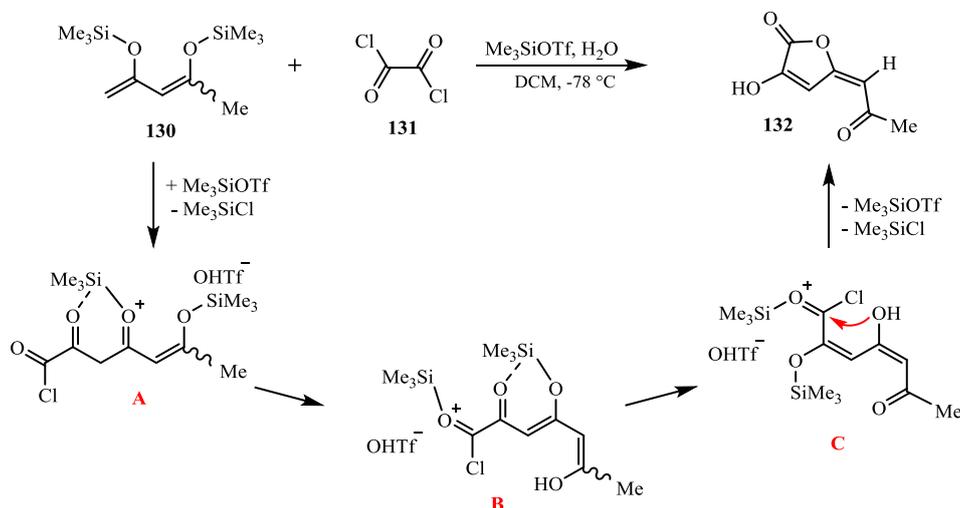


Schéma 30 : Synthèse du γ -alkylidène furanone **132**.

La formation du buténolide **132** peut être expliquée par l'attaque de l'atome de carbone terminal du butadiène **130** sur le chlorure d'oxalyle (qui est activé par le TMSOTf) suivie par l'expulsion du triméthylchlorosilane (TMSCl) et donne l'intermédiaire **A**. La migration

intramoléculaire du groupement triméthylsilyle conduit à la formation de l'intermédiaire **B** et à la génération d'une fonction ester (intermédiaire **C**). Le produit est finalement formé par attaque de l'atome d'oxygène de la fonction énol sur le chlorure d'acide carboxylique activé, une expulsion de TMSCl et régénération du catalyseur.

En 2008, Boukouvalas J. et coll.^[37] ont publié une nouvelle voie de synthèse de la Gorgonien **137** un lipide anti-inflamatoire^[53] selon le schéma réactionnel montré dans le *Schéma 31*.

La voie vers Gorgonien **137** a commencé avec la conversion de l'ynamine **133** et de l'oxyde de propylène disponibles en bromobuténoïde **135**, la silylation de ce dernier, l'échange de lithium-brome subséquent et la trempe avec du 1-iodohexadécane ont donné le silyloxyfuranone **136**, qui fournit le lipide **137** avec un rendement de 84% en deux étapes.

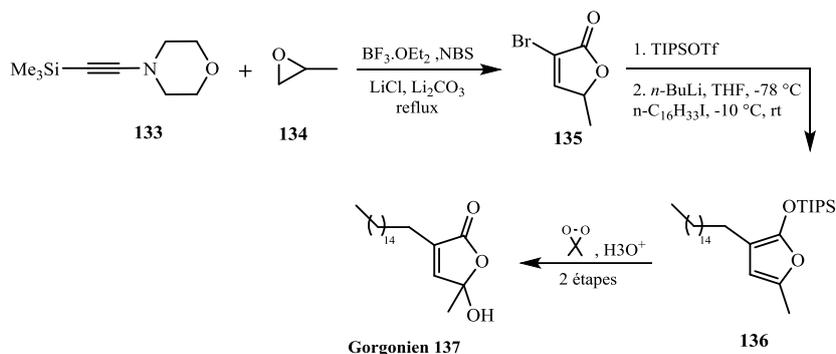


Schéma 31 : Synthèse totale de la Gorgonien **137**.

6. Synthèse à partir des lactones :

Les lactones sont de plus en plus utilisées comme unités de base des 2(5H)-furanone, Nous pouvons citer quelques synthèses importantes et sélectionnées voir même originales telles que la synthèse décrite par Kestel M. et coll.^[54] du Tétrodécamycine **143**, un antibiotique à base d'acide tétronique isolé de la culture de *Streptomyces nashvillensis* MJ885-mF8. Dans un premier temps la 4-méthoxy-5-phénylséléno-2(5H)-furanone **139** est préparée par sélélation du 4-méthoxy-2(5H)-furanone **138**, suivi d'une alkylation et de l'élimination oxydative du groupement phénylsélényle à l'aide du MCPBA pour obtenir le dérivé de γ -alkylidène **142**, qui est un intermédiaire pour la synthèse du Tétrodécamycine **143** (*Schéma 32*).

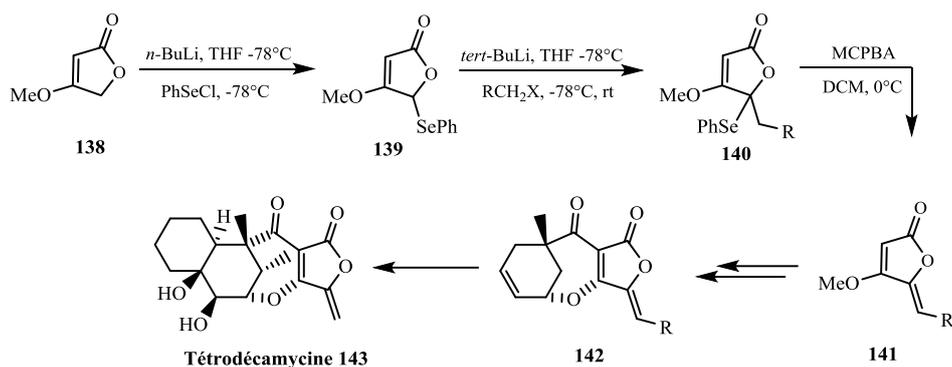


Schéma 32 : Synthèse du Tétrodécamycine **143**.

une autre synthèse décrite par Echagüen C. O. et coll.^[55] ils ont préparé le 3-bromo-5-méthylène-2(5H)-furanone **146** à partir de la lactone β -angelica **144**, la première étape de cette stratégie consiste à utiliser du 3-bromo-5-méthyl-2(5H)-furanone **135** comme un intermédiaire clé. La lactone **135** a été entièrement caractérisée et préparée avec un rendement de 71% par un traitement de **144** avec du brome sous reflux de tétrachlorure de carbone pendant 1,5 heure, suivi d'une réaction avec de Et_3N à la température ambiante pendant 2 heures, sans isoler la dibromolactone intermédiaire (**Schéma 33**). La réaction de **135** avec le NBS et l'AIBN (azobisisobutyronitrile) dans le tétrachlorure de carbone sous reflux a permis d'obtenir un mélange de dibromure **145a** et de tribromure **145b** suivi d'une déshydrobromation pour produire le furanone **146**.

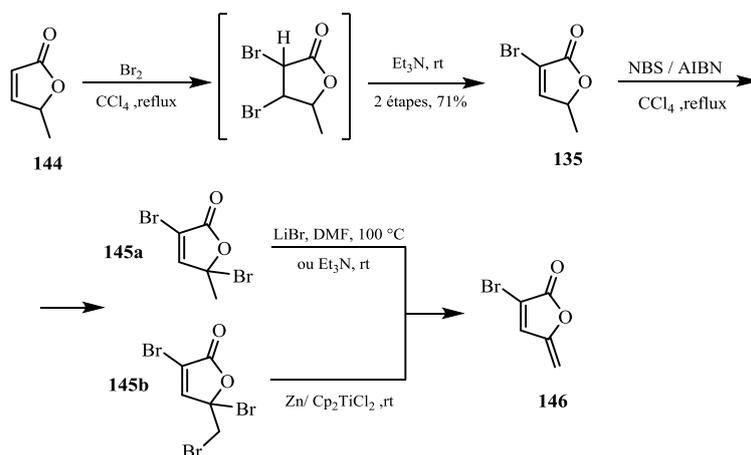


Schéma 33 : Synthèse de 3-bromo-5-méthylène-2(5H)-furanone **146**.

Pendant 3 ans Rossi, Bellina et coll.^[6a] ont montré l'utilité de 3,4-dibromo-2(5H)-furanone **147** pour la préparation des composés contenant le fragment 2(5H)-furanone en utilisant des réactions catalysées par des métaux de transition.^{[56]-[57]} Particulièrement ils ont constaté que le **147** pourrait être transformé sélectivement en 4-aryl-3-bromo-2(5H)-furanones

148 par une réaction de type Suzuki avec des acides arylboroniques ou par des réactions de types Stille avec des réactifs trialkyl(aryl) d'étain^{[56],[58]} (**Schéma 34**). Les bromures **148** ont été alors convertis par une réaction catalysée par le Pd avec des réactifs trialkyl(aryl) d'étain en 3,4-diaryl-2(5H)-furanones **80**,^[56] en introduisant le **80a**, un précurseur pour le Vioxx® (Rofecoxib) **81** et en 4-aryl-3-méthyl-2(5H) furanones **149**, qui présente des propriétés antimycosiques. Les bromures **148** ont été aussi transformés en 4-aryl-2(5H)-furanones **150**,^[56] en incluant le **22**, qui est un précurseur aux rubrolides C et E,^[8] et en (Z)-4-aryl-5-[1-(aryl)méthylidene]-3-bromo-2 (5H)-furanones **151**^[58] (**Schéma 34**).

Ils ont aussi montré que le **147** est un précurseur utile pour la synthèse des 4-alkyl-3-bromo-2(5H)-furanones **152** et 3,4-dialkyl-2(5H)-furanones **153** non symétrique,^[59] en incluant aussi la forme racémique de seiridin phytopathogénique **153a**^[60] et le 3-benzyl-4-isopropyl-2(5H)-furanone **154**,^[57] qui est un précurseur au Nostoclide I (**46a**) et II (**46b**)^[31] (**Schéma 34**).

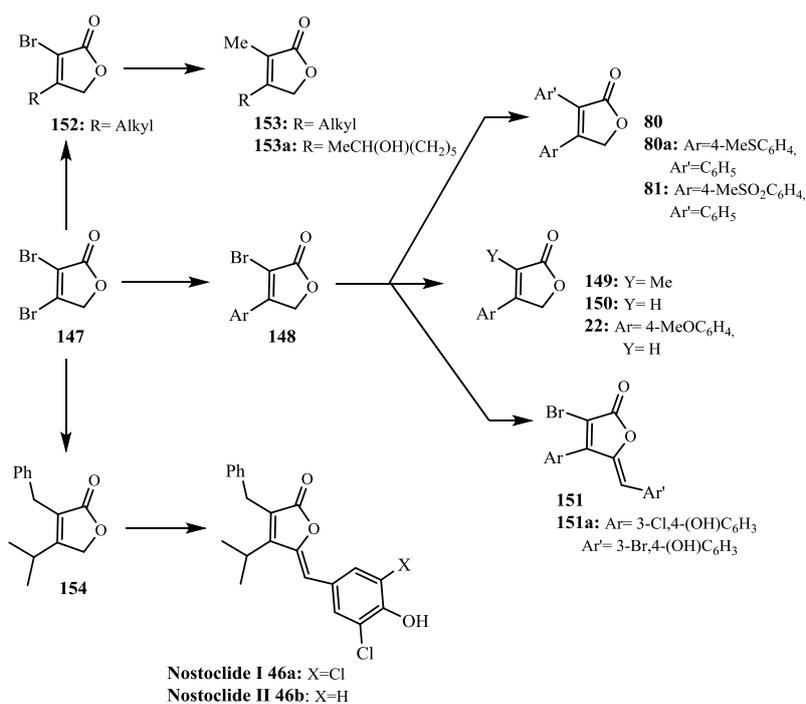


Schéma 34 : Synthèse des 2(5H)-furanones par des réactions catalysées avec des métaux de transition.

Le protocole décrit précédemment^[58] a été employé par Barbosa, Forlani et coll. en 2012, pour préparer les (Z)-4-aryl-5-(1-arylméthylène)-3-bromo-2(5H)-furanones **155a-k** et en 2015, la même équipe de recherche a synthétisé des composés stéréoisomères purs (Z)-**156a**, (Z)-**156c-j** et (E)(Z)-**156b** selon la même procédure utilisée pour préparer **155a-k** (**Figure 3**)^[61].

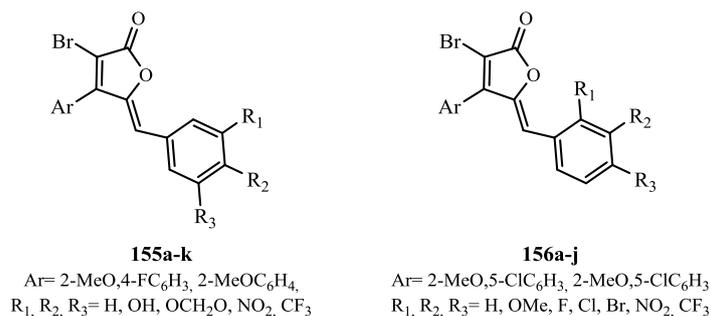


Figure 3 : Structures des (Z)-4-aryl-5-(1-arylmethylene)-3-bromo-2(5H)-furanones.

Au cours des vingt dernières années, les synthèses des produits naturels de la famille des rubrolides ont été largement étudiées par exemple en 1998, Boukouvalas J. et coll. ont décrit une synthèse du rubrolide C et E (**Schéma 35**)^[8] Le couplage Suzuki-Miyaura du 4-bromo-2(5H)-furanone **157** catalysé par le Pd avec de l'acide arylboronique **158**, qui a donné le **22** avec un rendement de 79%, a été la première étape de cette synthèse. Le Traitement de **22** avec l'aldéhyde approprié (**159** ou **23**) en présence de TBDMSOTf et de *i*-Pr₂NEt, suivi d'un traitement au DBU conduit uniquement au Z-arylméthylène buténolide (**160** ou **24**). Enfin, la réaction de **160** à BBr₃ a conduit au rubrolide C **161** avec un rendement de 95%. De même, la déméthylation de **24** a donné le rubrolide E **25** avec 98% de rendement (**Schéma 35**).

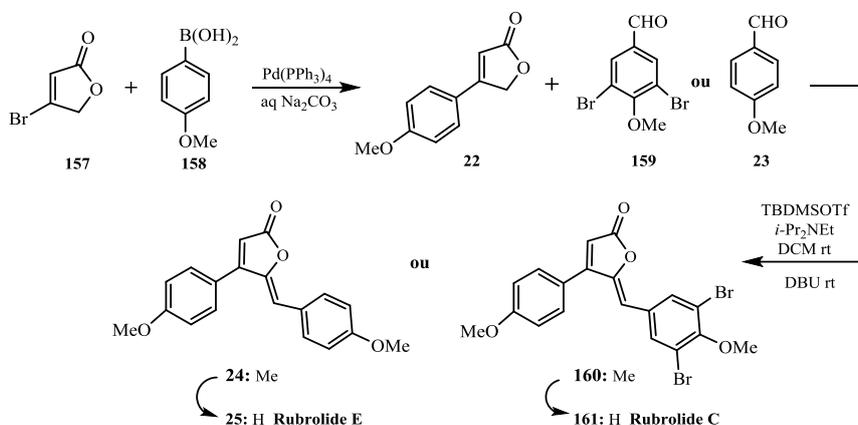


Schéma 35 : Synthèse du Rubrolide C et E par un couplage Suzuki-Miyaura.

Douze ans plus tard, en 2010^[62] le même groupe de recherche a décrit la première synthèse du rubrolide L **168**, un buténolide d'ascidien marin et un inhibiteur puissant de la réductase d'aldose humaine, qui a été réalisée par deux voies distinctes en 4 à 5 étapes en employant la procédure rapportée en 1998^[8] et avec un rendement global de 37 à 42% à partir l'acide 3-chlorotétronique **162** (**Schéma 36**).

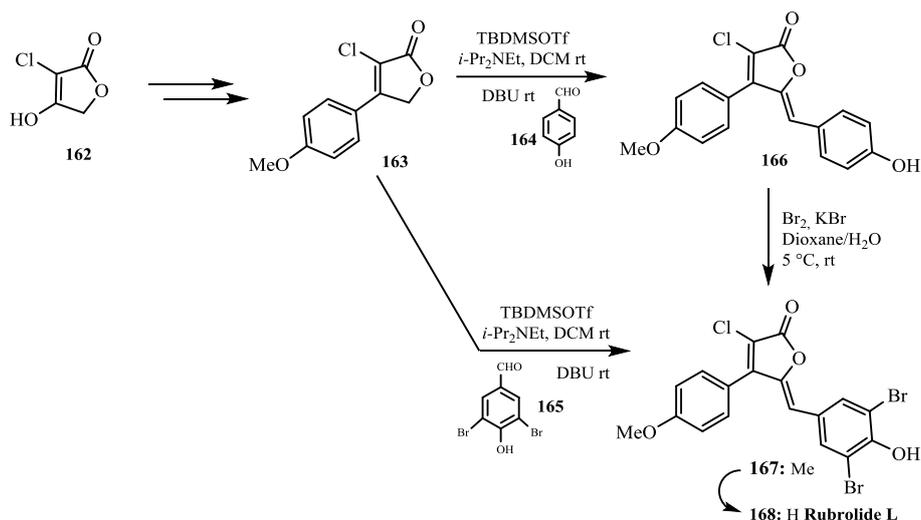


Schéma 36 : Synthèse de Rubrolide L en deux voies.

En 2016, Barbosa et coll.^[63] ont rapporté une synthèse efficace pour la préparation des rubrolides B, I, K et O, en trois à quatre étapes à partir du 3,4-dichloro-2(5H)-furanone **169** avec des rendements globaux de 35 à 41%. Les principales étapes comprennent (a) un couplage transversal sélectif de Suzuki, (b) une condensation d'aldol vinylogue et (c) une bromation. Cette dernière a permis la fonctionnalisation des cycles aromatiques de manière hautement régiosélective, permettant l'accès rapide aux rubrolides cibles des précurseurs communs (**Schéma 37**).

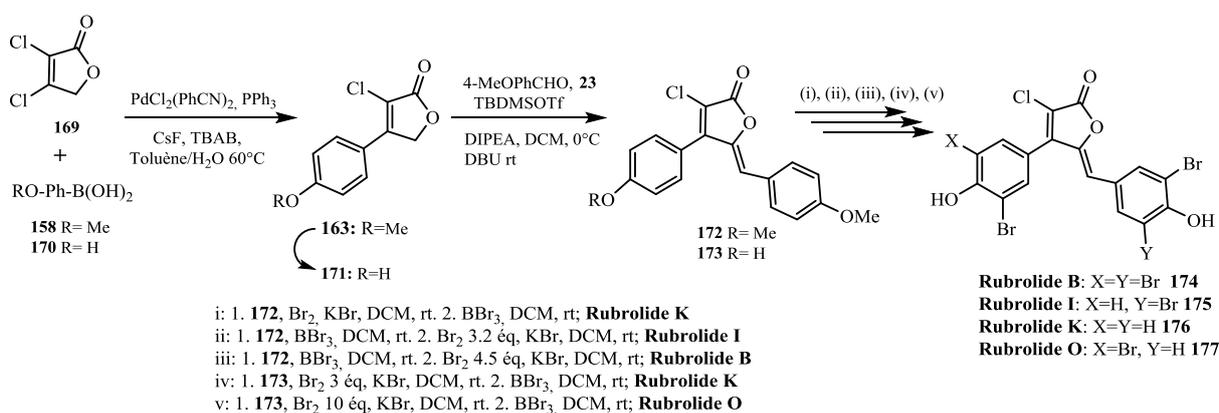


Schéma 37 : Synthèse totale des Rubrolides B, I, K et O.

En 2018, Kontham R. et coll.^[64] ont décrit une synthèse totale en quatre étapes de l'Yaoshanenolides **A** et **B** **182a-b** possédant une spirolactone tricyclique. Cette synthèse présente une addition à haut rendement de type aldol de la γ -butyrolactone sur l'aldéhyde, l'oléfination exocyclique du dérivé de la lactone à l'aide du sel d'Eschenmoser, et une [4+2]

cycloaddition fonctionnelle facial- et endo-sélective de 5-méthylène-2(5H)-furanone **180a-b** avec R-(-)- α -phellandrène naturel **181** (Schéma 38).

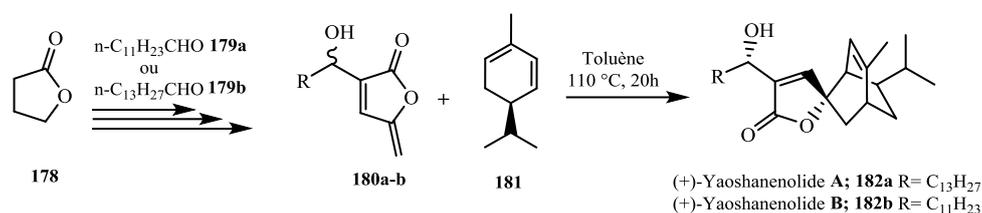


Schéma 38 : Synthèse des (+)-Yaoshanenolide A et B.

7. Synthèse à partir des acides maleique, mucohalique et mucobromique :

En 2002, Zhang et coll.^[65] ont décrit la préparation du 3,4-dibromo-2(5H)-furanone **147** avec 57% de rendement par traitement de l'acide mucobromique **183** avec du triacétoxyborohydrure de sodium dans le CHCl_3 , suivi de l'ajout d'acide acétique. Le composé **147** a ensuite réagit avec de l'acide 4-(méthylthio)-phényl-boronique **184** dans un mélange (1:1) de toluène et d'eau à 20-25°C pendant 3 jours en présence de 5 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 5 mol% BnEt_3NCl et CsF en produisant du 3-bromo-4-(4-méthylthiophényl)-2(5H)-furanone **185** avec 75-91% du rendement. Le composé **185** a été utilisé par la suite comme précurseur avancé du Vioxx® **81** (Schéma 39).

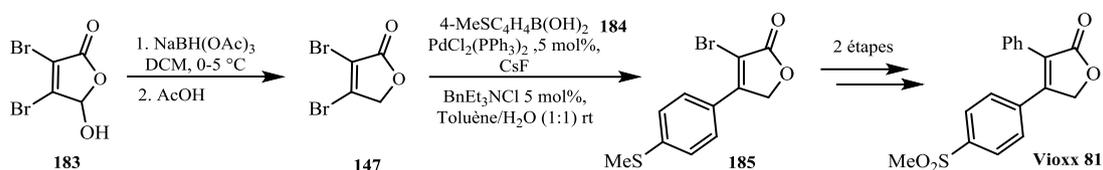


Schéma 39 : Synthèse de Vioxx® à partir de l'acide mucobromique.

Une année plus tard, le groupe de recherche de Rossi R.^[66] a décrit la première synthèse de rubrolide M (Z)-4-Aryl-5-[1-(aryl)méthylidene]-3-chloro-2(5H)-furanone (Schéma 40), un produit naturel isolé de l'ascidian *Synoicum blochmanni*^[67]. La synthèse stéréo et regioselective de **189** a commencé par la préparation des 3,4-dichloro-2(5H)-furanone **169** par réaction de l'acide mucochlorique **186** avec du NaBH_4 dans le méthanol. Ensuite, une réaction de couplage Suzuki-Miyaura de 3,4-dichloro-2(5H)-furanone **169** avec l'acide arylboronic **158** en présence de KF comme base, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(o\text{-Tol})_3$ comme catalyseur et le toluène comme solvant, qui a donné le composé **163** avec un rendement de 61%. Ces dérivées 2(5H)-furanones ont été alors traités avec de TBDMSOTf , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ et de 3-bromo-4-méthoxybenzaldehyde **187**, le brut dérivé aldol résultant a été traité avec de DBU à température ambiante pendant 6h.

L'acidification du mélange réactionnel résultant a donné le produit **188** avec un rendement de 46%, qui subit un traitement avec le BBr_3 et une hydrolyse pour former le rubrolide M **189** avec un rendement de 97%.

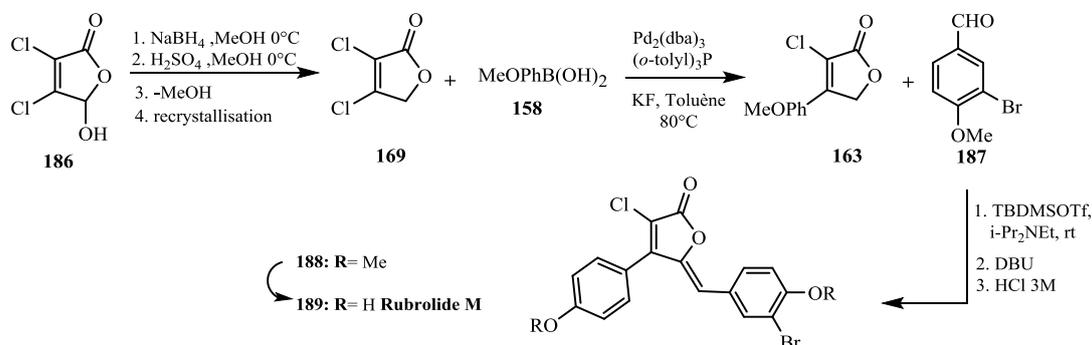


Schéma 40 : Synthèse de Rubrolide M.

En 2010, De Keersmaecker et coll^[68] ont synthétisé le 4-bromo-3-hexyl-5-méthylène-2(5H)-furanone **192** avec un rendement de 12% selon un protocole en trois étapes dans lequel l'anhydride n-hexylmaléique **190** a été le matériau de départ. La réaction de **190** avec l'iodure de méthylmagnésium dans l' Et_2O à -20°C puis à la température ambiante donne le composé régio-spécifiquement **191** avec un rendement de 50% (Schéma 41).

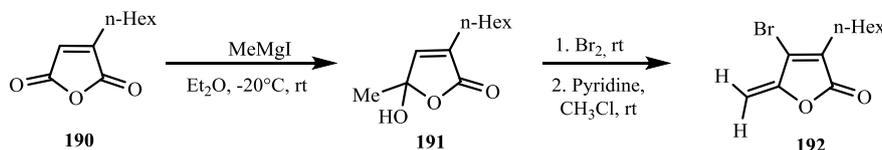


Schéma 41 : Synthèse de 5-méthylène-2(5H)-furanone **192**.

8. Synthèse par des méthodes catalytiques :

Pankowski et coll. en 1991, ont rapporté une synthèse des buténolides **196** qui repose sur le traitement de 1,4-(bis-4-éthylphénylthio)-2-butyne **193** au chlorure de chloroacétyle **194** en présence du complexe de carbonyle de cobalt de sodium $[\text{NaCo}(\text{CO})_4]$ a fourni la furanone **196** avec un rendement de 49 à 85% (Schéma 42)^[69].

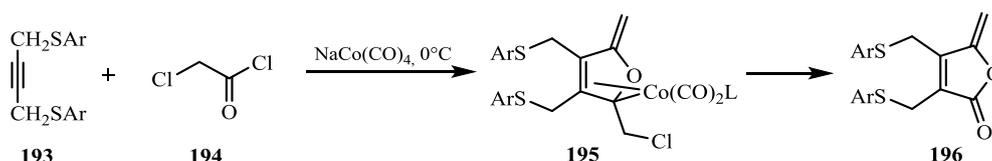


Schéma 42: Synthèse des buténolides catalysé par du cobalt.

Un autre exemple de la synthèse totale à partir d'une réaction catalysée par des métaux de transition c'est la synthèse du produit naturel Xéruline **200** catalysée par le Pd(II) décrite par Negishi E. et coll.^[70] Le Xéruline est un polyényle (Z)- γ -buténolide qui contient six liaisons C=C et deux liaisons C \equiv C conjuguées, isolé de *Xerula melanotricha* Dorfelt,^[13] c'est un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol.

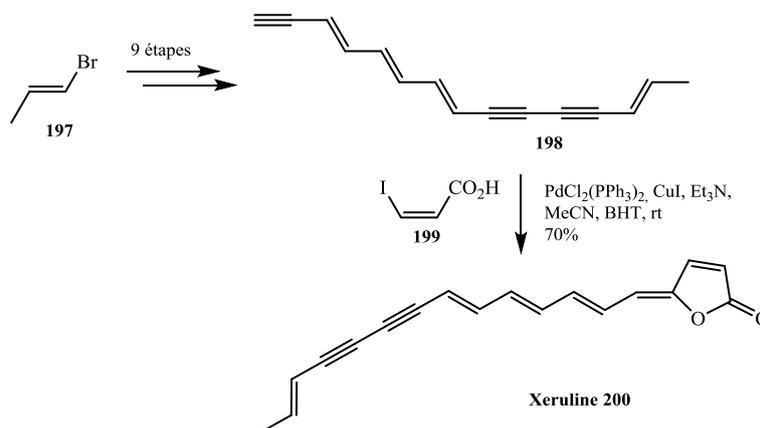


Schéma 43 : Synthèse stéréosélective du Xéruline.

Cette synthèse a été réalisée en dix étapes totales à partir du (E)-1-bromopropène **197**, de l'acétylène et de l'acide propynoïque. L'étape clé de cette réaction est la condensation entre la tétraénetriyne **198** et l'acide (Z)-3-iodoacrylique **199** en *one-pot* (Sonogashira-cyclisation) pour obtenir le Xéruline **200** avec 70% du rendement (**Schéma 43**).

Inack-Ngi et coll.^[71] ont mis au point un processus efficace en deux étapes pour préparer un γ -alkylidène buténolides α,β -substitués **204a-b** par deux réactions, une catalysée par cuivre et l'autre catalysée par le palladium. Selon ce processus, la synthèse totale des analogues de l'acide *cis*-Rétinoïque a été effectuée avec 65% et 87% de rendement (**Schéma 44**).

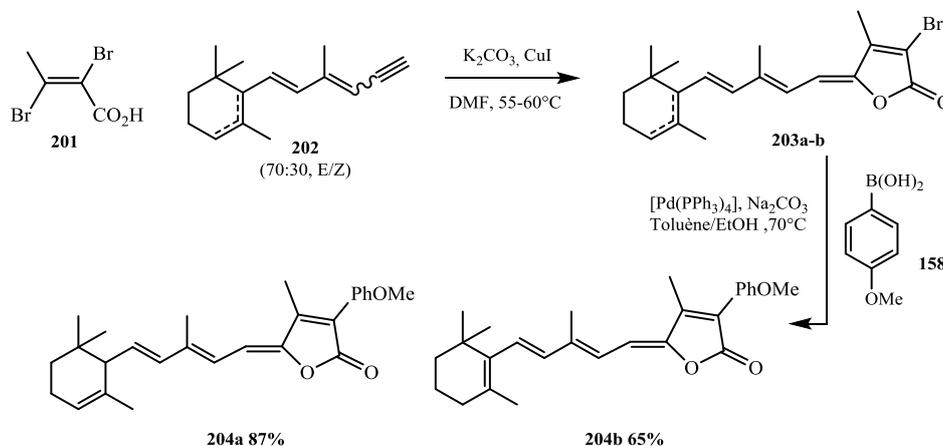


Schéma 44 : Synthèse totale des analogues de l'acide *cis*-Rétinoïque.

Deux ans plus tard, le groupe de Rambabu D.^[72] ont proposé une combinaison de 10% Pd/C avec CuI, PPh₃ et en présence d'Et₃N comme un catalyseur efficace pour le couplage de l'acide (Z)-3-iodoacrylique **199** avec des alcynes terminaux **205** dans le 1,4-dioxane menant à la synthèse en one-pot des buténolides γ -ylidène **206** (Schéma 45).

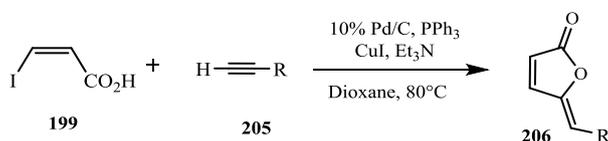


Schéma 45 : Synthèse des buténolides γ -ylidène catalysé par 10% de Pd/C_CuI.

En 2015, Nakamura S. et coll.^[73] ont rapporté une nouvelle voie de synthèse à partir de la N-diphénylphosphinoylketimine **207** avec 2.0 éq de 2(5H)-furanone **208**, en présence de 10 mol% Zn(OTf)₂, 10 mol% de quinquina alcaloïde amide et d'Et₃N en utilisant le tamis moléculaire à 4 Å pour donner un mélange de 1:99 *syn*-et *anti*-furanone **209** avec 92% de rendement (Schéma 46).

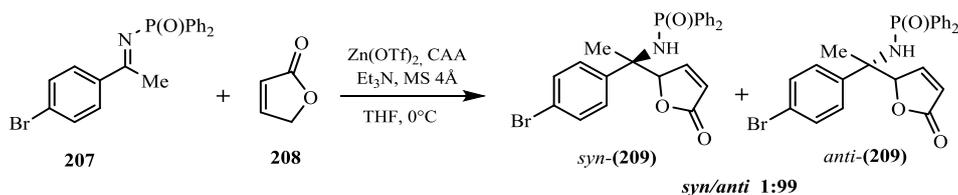


Schéma 46 : Synthèse énantiosélective de l'*anti*-2(5H)-furanone **209**.

Récemment, Hermann D. et Bruckner R.^[74] ont développé une nouvelle synthèse permettant l'accès aux pulvinones **214a-f** à partir *tert*-butyle 2,5-diaryl-3-hydroxy-2-en-4-ynoates **213a-f** comme précurseurs. La synthèse de ces derniers est réalisée à partir des arylacétylènes **212a-f** avec le chlorure **211** de phénylmalonate de *tert*-butyle **210**. Ces *tert*-butyle-2,5-diaryl-3-hydroxy-2-en-4-ynoates **213a-f** ont subi des cyclisations 5-*exo-dig* régiosélectives lorsqu'elles sont traitées avec Ag₂CO₃ et DABCO dans le MeCN (Schéma 47).

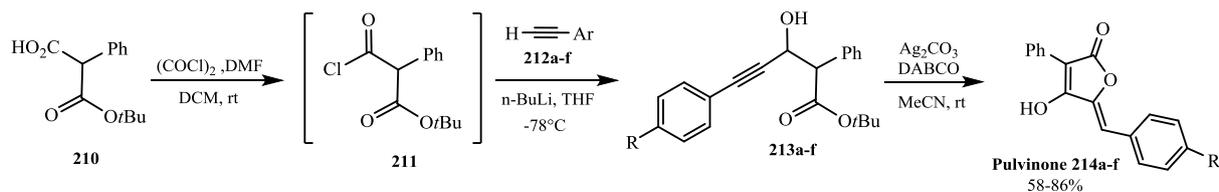


Schéma 47 : Cyclisation 5-*exo-dig* des *tert*-butyle 2,5-diaryl-3-hydroxy-2-en-4-ynoates.

9. Méthodes diverses :

Haval et Argade ont décrit une synthèse d'un mélange de (Z)-4-bromo-5-(dibromométhylène)-3-butyl-2(5H)-furanone **219** et (Z)-4-bromo-5-(bromométhylène)-3-butyl-2(5H)-furanone **218** par une séquence de réaction en plusieurs étapes dans laquelle la maléimide N-(4-tolyle) **215** a été utilisée comme composé de départ (*Schéma 48*)^[75]. Il est nécessaire de noter que Givskov et ses collaborateurs ont déjà découvert que les composés **219** et **218** sont capables d'inhiber la motilité d'essaim de la bactérie Gram-négative *Serratia liquefaciens* MG1 et de contrôler la transcription du gène normalisé QS *swrA* en concurrence avec la molécule signal de cognate BHL^[76].

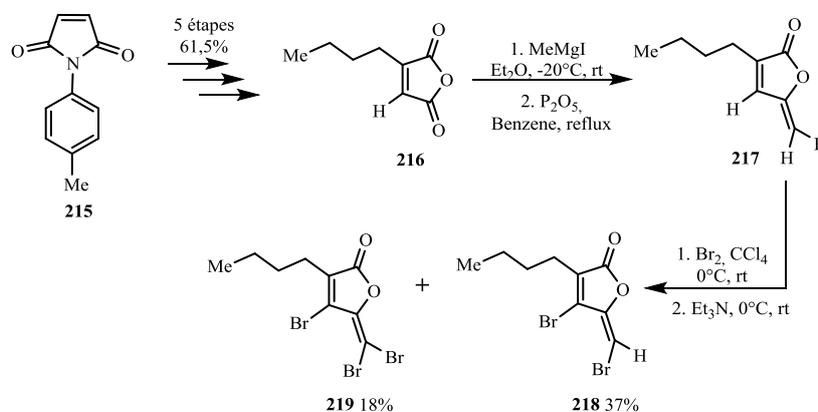


Schéma 48 : Synthèse des fimbrolides naturels.

Au niveau du laboratoire de l'équipe du Dr Franck, une nouvelle synthèse des 2(5H)-furanones **224** substituées en positions 3,4 et 5 a été développée, en étudiant la réactivité des acylcétènes **221** vis-à-vis des α -hydroxycétone **222**. Cette synthèse a été réalisée via une réaction entre une dioxinone **220** et un α -hydroxycétone **222** par activation thermique ou par micro-onde et en présence d'une base (*Schéma 49*). Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse du cadiolide A, B, C et ses analogues.^{[16],[77]}

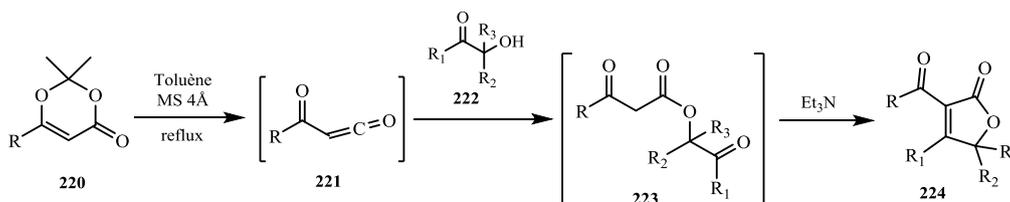


Schéma 49 : Synthèse des acylfuranone substituées.

En 2014, l'équipe de Hazeri N. a rapporté une méthode efficace pour la synthèse des dérivés du 3,4,5-furan-2(5H)one **228** par une réaction multi composant à partir d'amines **227**, d'aldéhydes **225** et d'acétylène dicarboxylates de dialkyle **226** en utilisant le maltose comme catalyseur vert (*Schéma 50*)^[78].

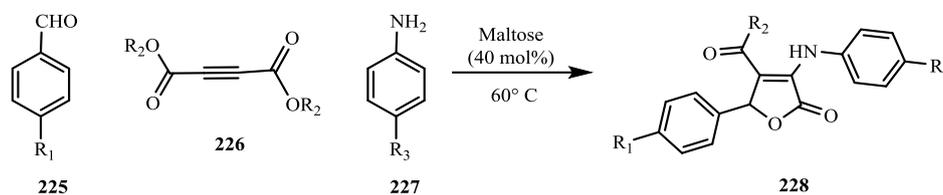


Schéma 50 : Synthèse des dérivés du 3,4,5-furan-2(5H)one.

Pour conclure, on constate que de nombreuses stratégies rapportées en littérature ont été envisagées dans le but de préparer des 2(5H)-furanones substituées. La plupart de ces stratégies reposent sur l'utilisation des réactions catalysées par des métaux de transition, des réactions multi-composants ou des réactions dont le squelette de base déjà présent sur les réactifs de départ.

Les travaux développés dans la suite de ce manuscrit s'inscrivent dans ce contexte. Il s'agit également d'ouvrir la voie au développement de nouveaux analogues de cadiolides bioactifs.

CHAPITRE

II

Synthèses des analogues de Cadiolide

I. Introduction :

Afin d'accroître la diversité des systèmes hétérocycliques et d'augmenter la probabilité de découverte de « scaffolds » à forts potentiels thérapeutiques, le développement de nouveaux squelettes hétérocycliques fortement fonctionnalisés reste un objectif essentiel de la chimie organique moderne.

En particulier, l'importance des hétérocycles à cinq chaînons dont la nature a suscité une attention considérable de la part de la communauté scientifique qui a mis au point de nombreuses stratégies de synthèse pour élaborer de tels motifs.^[79] L'innovation pharmaceutique se caractérise par des synthèses et des modifications moléculaires minutieuses en tant que composants fondamentaux de la recherche et du développement. De même, les produits naturels sont adaptés chimiquement et modifiés en fonction de leurs propriétés structurelles et biologiques. Dans une certaine mesure, la modification des produits naturels est assez différente de la découverte de médicaments à structure de *novo*.^[80]

Le but final de la modification des produits naturels est de développer des composés actifs. Tous les aspects des propriétés pharmacologiques et toxicologiques sont inclus dans le processus de modification. En fonction de la pertinence de l'activité, de l'innocuité, de la pharmacocinétique ou des aspects physico-chimiques, des modifications ciblées sont effectuées comme suit ^[80]:

- augmenter la force d'activité et la sélectivité.
- améliorer la solubilité et la propriété de séparation.
- accroître la stabilité métabolique et chimique.
- moduler les paramètres pharmacocinétiques.
- éliminer ou atténuer la toxicité et les effets indésirables.
- accroître la nouveauté et la propriété intellectuelle.

II. Présentation des cadiolides :

Depuis la fin des années 1990, de nouveaux buténolides bromés marins naturels ont été isolés d'ascidie représentant la famille des cadiolides (**Figure 4**).

Les cadiolides **A** et **B** ont d'abord été isolés sous forme de métabolites de l'ascidie *Botryllus* sp. indonésienne par l'équipe de Pr Ireland^[81]. Le cadiolide **B** a montré une activité antivirale contre le virus encéphalite japonais à une concentration de 1 µg/mL.^[82]

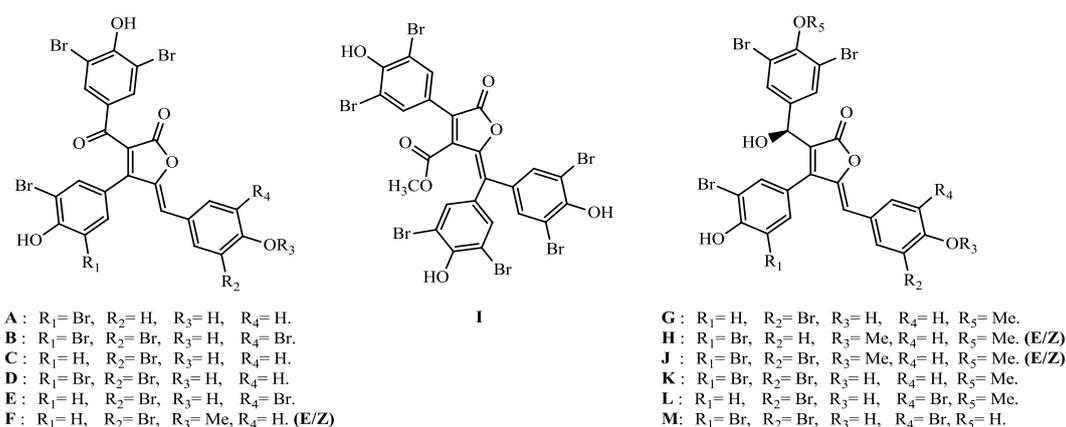


Figure 4 : Structures générales des cadiolides **A-M**.

Une série des acylfuranones bromées a été isolée de l'ascidie coréenne *Pseudodistoma antiboja* sp. en 2012. Les tests biologiques effectués ont montré une activité Gram⁺ sélective allant de faible à puissante contre des souches de *S. aureus* multi-résistantes aux médicaments. Le produit le plus puissant dans la série des cadiolides était le cadiolide **C**, avec des CMI (concentration minimale d'inhibition) contre des bactéries Gram⁺ comprises entre 0,2 et 3,1 µg/mL et contre des souches résistantes aux médicaments Gram⁻, allant de 0,13 à 0,5 µg/mL.^[83]

Dans la même année, le cadiolide **E** et trois autres **G**, **H** (Z/E), et **I** ont été rapportés et isolés d'une autre ascidie coréenne *Synoicum* sp. Recueillie au large de la côte sud-coréenne. Ces produits ont montré des effets antibactériens significatifs contre plusieurs souches Gram

positives et négatives. Pour la cytotoxicité, tous les composés testés étaient inactifs vis-à-vis des lignées cellulaires K562 et A549 ($LC_{50} > 10 \mu\text{M}$).^[84]

En 2013, les cadiolides **E**, **H** et **I** ont été évalués pour leurs activités inhibitrices vis-à-vis de l'isocitrate lyase de *C. albicans*. Ces études ont abouti à l'identification de ces cadiolides en tant qu'inhibiteurs puissants d'activité antifongique avec des valeurs d'IC₅₀ de 7.62, 17.16 et 10.36 μM , respectivement. En particulier, les deux cadiolides **E** et **I** étaient plus efficaces que le 3-nitropropionate 13.91 μM .^[85]

Un autre travail réalisé sur la *Pseudodistoma antinboja* sp. a donné quatre nouveaux cadiolides **J-M**, les seuls métabolites de tunicier halogénés décrits en 2017. Le cadiolide **J** a été caractérisé comme un mélange d'isomères *Z* et *E* (*Z* majeur) (**Figure 4**), cette famille de buténolides, a montré une forte activité contre toutes les souches à Gram⁺ résistantes aux médicaments testées sans cytotoxicité significative à 100 μM dans l'analyse au MTT. Cependant, ils n'ont pas montré d'activité inhibitrice vis-à-vis des bactéries à Gram⁻ telles que *E. coli*, *S. typhi* et *K. pneumoniae*.^[86]

Nous passerons en revue les méthodes décrites dans la bibliographie pour la synthèse des analogues de cadiolide.

III. Synthèse des analogues de cadiolides décrits dans la bibliographie :

Peu de stratégies de synthèse ont été proposées dans la littérature pour la préparation des cadiolides et leurs analogues. Nous citons ci-dessous quelques-unes qui sont en relation avec notre projet.

1. Synthèse décrite par l'équipe du Pr. Boukouvalas

La première synthèse totale de cadiolide **B 233** a été effectuée en 2005, suivant le chemin décrit dans le **Schéma 51** avec un rendement total de 42% du produit désiré en 6 étapes.^[87] La première étape est la fonctionnalisation en position 3 du 4-bromo-2(5H)-furanone **157** par un groupement alcoolbenzylique pour donner le composé **229** en utilisant un protocole rapporté en littérature^[8] qui implique la formation d'un dibutylboron-2-furanolate par un traitement de **157** avec *n*-Bu₂BOTf en présence de lutidine et la réaction d'aldolization *in situ* avec l'aldéhyde **23**. Un couplage de type Suzuki catalysé par le PdCl₂(PhCN)₂/AsPh₃ du composé **229** avec l'acide boronique **158** en présence d'Ag₂O comme base a donné l'alcool **230**,

qui a été par la suite oxydé avec le periodinane de Dess-Martin pour fournir le cétone **231** avec un rendement de 89%. Une réaction d'aldolization de **231** avec l'aldéhyde **23** en présence de TBDMSOTf et *i*-Pr₂NEt, suivie par une β-élimination *in situ* avec DBU a donné l'acylfuranone pur **232**. Enfin, ce dernier a été entièrement déméthylé par le traitement avec BBr₃ dans le CH₂Cl₂ suivi d'une réaction de bromation non contrôlée de tous les groupements phénols pour donner le cadiolide **B 233** (Schéma 51). [87]

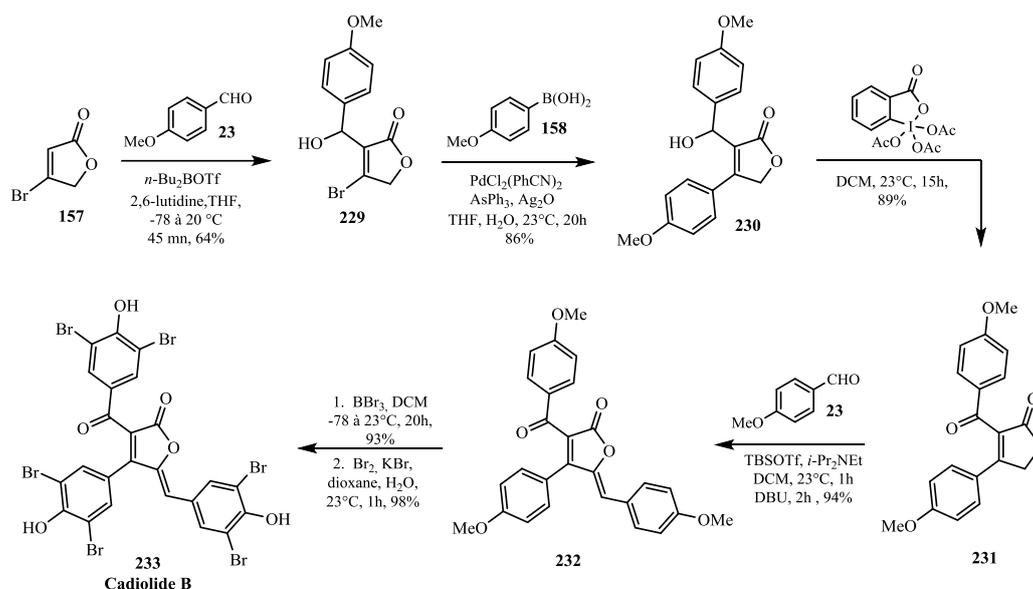
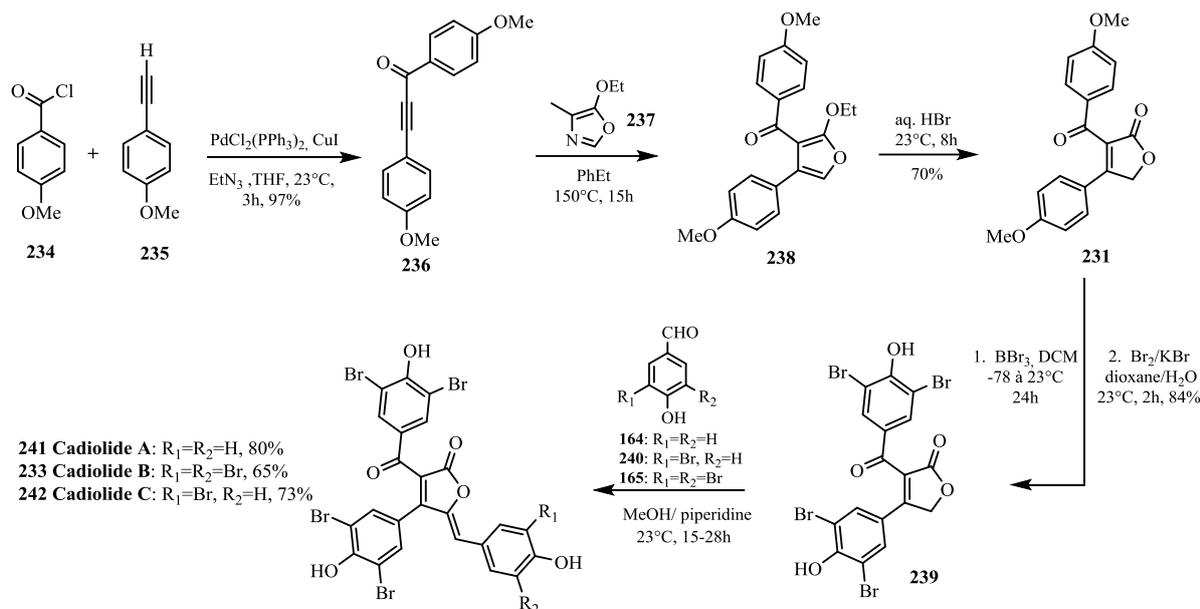


Schéma 51 : Première synthèse totale du cadiolide B.

En 2014, elle a rapporté la première synthèse des cadiolides **A 241** et **D 242** et une nouvelle synthèse de cadiolide **B 233**. [88] Comme décrit dans le Schéma 52, ces acylfuranones ont été synthétisés en utilisant une méthode élégante de réaction de “click-unclick” cycloaddition-cycloreversion à partir de l’oxazole **237** et de l’alcyne **236**. Ce dernier a été préparé par un couplage catalysé au PdCl₂(PPh₃)₂/CuI de 4-méthoxybenzoyl chlorure **234** et de 4-méthoxyphenylacetylene **235**. Le brut **238**, qui a été obtenu de la réaction de **236** et **237**, a été traité avec le HBr aqueux dans THF fournissant à température ambiante le furanone **231** avec un rendement de 70%. Ce dernier est traité par le BBr₃, puis le produit résultant est réagi avec une solution de Br₂/KBr dans l'eau et le dioxane pour obtenir le **239** avec un rendement de 84%, qui a été utilisé par la suite comme un précurseur aux cadiolides **A**, **B** et **D** en utilisant des conditions classiques de la condensation de Knoevenagel (pipéridine comme base, le méthanol comme solvant et à température ambiante), les aldéhydes utilisés **164**, **165** et **240** fournissent des acylfuranones bromés stéréo-isomériquement purs **241**, **233** et **242**, respectivement, avec 80%, 65% et 73% de rendement (Schéma 52). [88]


 Schéma 52 : Synthèse stéréo-sélective des cadiolides **A**, **B** et **D**.

Quatre ans plus tard, pour développer la synthèse et l'évaluation des analogues du cadiolide en tant qu'inhibiteurs de la formation de biofilms bactériens, elle a appliqué le protocole décrit précédemment pour préparer la lactone **243** qui a été soumise à une condensation vinylique d'aldol avec des aldéhydes aromatiques pour donner les éthers silyliques correspondants. Ces intermédiaires, sans isolement, ont été traités avec du DBU pour produire les acylfuranones **244a-d** avec des rendements de 45 à 82%. Au dernier stade, ces acylfuranones méthoxyphényles **244a-d** ont été soumis à une réaction de déméthylation avec du BBr_3 pour produire les acylfuranones **245a-d** hydroxylés avec des rendements allant de 45 à 86% (Schéma 53). [89]

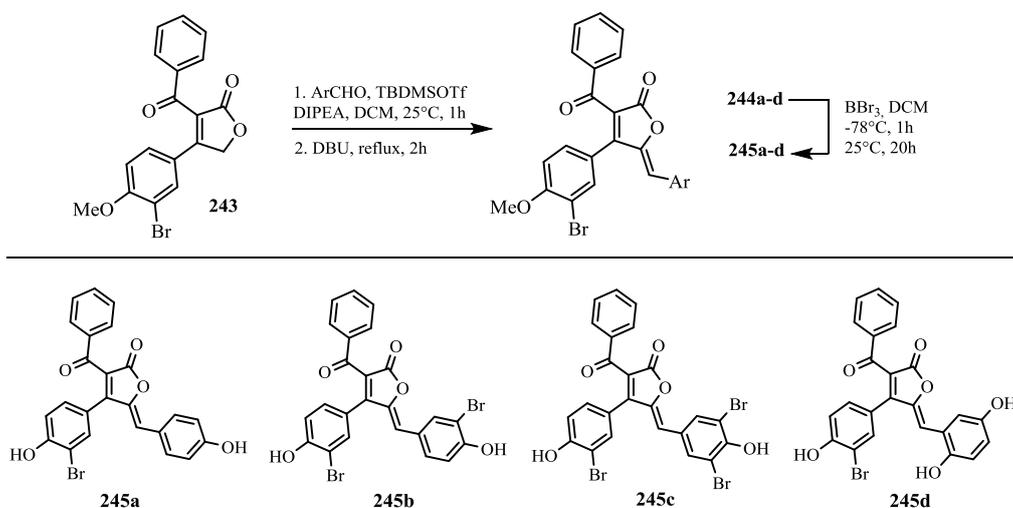


Schéma 53 : Synthèse des analogues de cadiolide inhibiteurs de la formation de biofilms bactériens.

2. Synthèse décrite par l'équipe du Dr. Franck :

Un des axes de recherche de notre équipe est consacré au développement de nouvelles voies d'accès originales, rapides et efficaces pour la synthèse de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique, où la synthèse des molécules possédant un cycle acylfuranonique occupe une grande place dans nos travaux de recherche actuels.

Une synthèse de cadiolide **B 233** avec une série d'acylfuranones méthylés a été réalisée, dans lesquels les acylfuranones **248a-g** et **232** ont été obtenues via une réaction multi-composants par condensation d'un α -hydroxycétone **21**, des dioxinone fonctionnalisées **246** et des aldéhydes **247** dans le toluène sous irradiation micro-onde en présence de 2.0 éq d'une base et du tamis moléculaire.^[16] L'intermédiaire **232** a été converti en cadiolide **B 233** à 48% de rendement global via un parcours à deux étapes (*Schéma 54*).

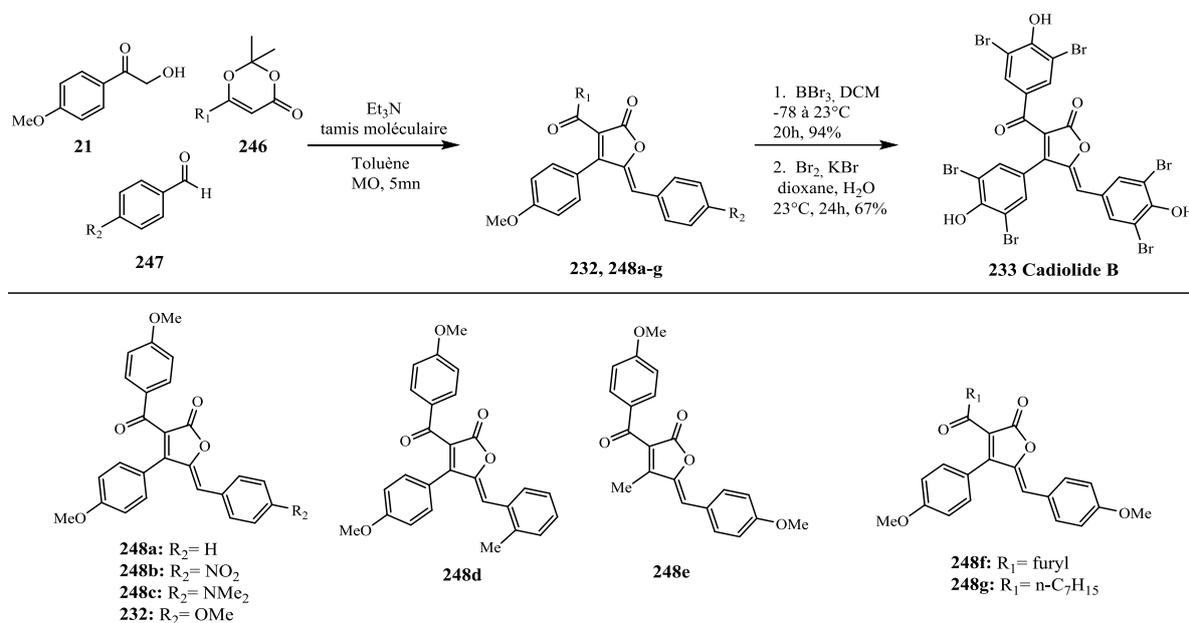


Schéma 54 : Synthèse du cadiolide B et des acylfuranones protégées via une RMC

Suite aux résultats obtenus, en 2015 l'équipe a synthétisé certains analogues du cadiolide A **241**, du cadiolide B **233** et du cadiolide C **242** (*Figure 5*)^[90], en utilisant la procédure qu'elle avait précédemment employé dans la synthèse du cadiolide B **233**.^[16] Ces analogues, qui contiennent des motifs 2(5H)-furanones, des substituants phényles monobromés, dibromés et même un substituant furylique, ont été évalués par rapport à quatre souches bactériennes à Gram⁺; *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus* et *E. faecalis* et quatre souches bactériennes Gram⁻; *S. Typhi*, *E. coli* 100, *E. coli* 405 et *E. carotovora*. Parmi ces acylfuranones, le **250c**, **251a** et **252b** ont montré une forte activité d'une valeur de CMI de 1,95 µg/mL contre *B. cereus*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. Typhi* et *E. coli* 405.

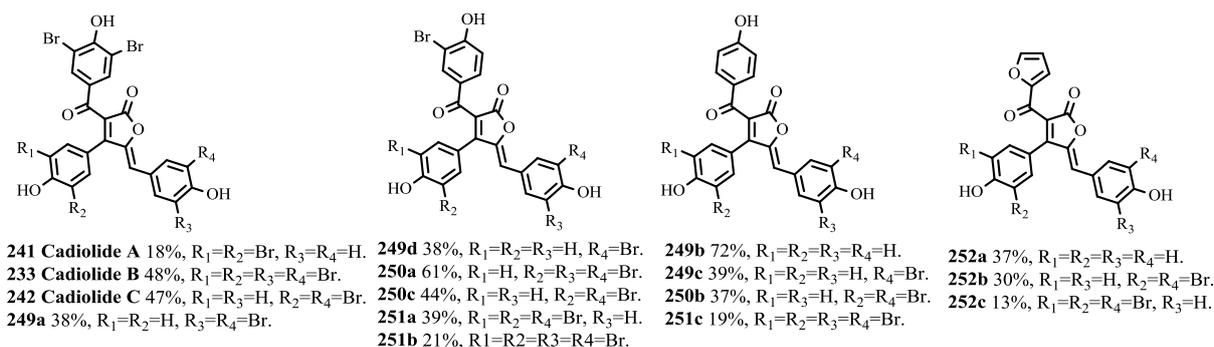


Figure 5 : Structures des analogues de cadiolide synthétisés.

Les études de la RSA (relation structure-activité) de ces résultats ont révélé que la fonction alcool du groupement phénolique est importante pour l'activité. De plus, le nombre limite de 3-4 atomes de brome plus ou moins répartis sur les trois phénols peut significativement augmenter l'activité antibactérienne (cas de **250c** et **251a** (Figure 5)). Et la substitution d'un groupement phénol par un groupement furyle au niveau de la position 3 du cycle furanonique a permis d'augmenter l'activité antibactérienne et de découvrir une nouvelle famille de molécule à fort potentiel antibactérien. [90]

IV. Présentation du projet :

Dans la continuité des travaux réalisés et des résultats obtenus^[90], l'objectif principal de ce projet est de développer de nouveaux analogues synthétiques de cadiolide pour améliorer l'activité antibactérienne. Dans un premier temps et afin de réaliser une étude de relation structure-activité aux souches bactériennes, nous avons décidé de varier la position du groupement furyle autour du squelette furanonique et d'augmenter la diversité structurale avec l'introduction de nouvelles fractions hétérocycliques comme le thiophène. En effet, les dérivés soufrés se trouvent dans beaucoup de produits naturelles et lors d'une étude RSA des analogues hétérocycliques de chalcone, Tran et coll. ont montré que la substitution d'un groupe furyle par un groupe thiophényle pouvait apporter, une amélioration de l'effet antibactérienne^[91]. Parmi les groupements de substitution des phénols, nous envisageons notamment d'introduire des groupements indole. En effet, les produits pharmaceutiques à base d'indole constituent une classe très importante de molécules thérapeutiques et sont susceptibles de remplacer à l'avenir de nombreux produits pharmaceutiques existants^[92]. Ce qui nous a amené de choisir d'introduire un groupe indole sur le squelette furanonique, qui peut jouer un rôle important dans l'activité antibactérienne.^[93] Il nous a paru intéressant d'introduire un agent fluorophore sur le squelette furanonique, donc nous avons choisi une coumarine fluorophore pour augmenter la chance de marquer et suivre spécifiquement *in-vivo* des analogues de cadiolide bioactif.

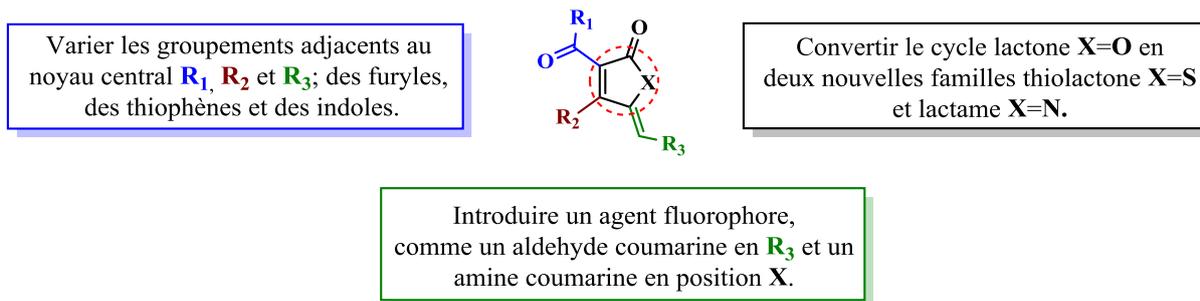


Figure 6 : Les modifications structurales envisagées.

Dans un deuxième temps et dans le but de découvrir de nouvelles familles de molécules actives, nous avons choisi d'apporter des modifications structurales par rapport au noyau central d'acylfuranone. La première modification envisagée est le remplacement de l'oxygène intracyclique de l'acylfuranone par un atome d'azote (figure 6). En effet, on trouve des lactams dans un très grand nombre de substances bioactives naturelles et molécules non naturelles, utilisées comme sous-unité structurelle privilégiée pour la conception de plusieurs agents pharmaceutiques.^[96] Les dérivés lactams ainsi développés pourront permettre d'accéder à des structures potentiellement actives facilement fonctionnalisable sur l'atome d'azote de ce cycle. Ce degré de liberté supplémentaire en termes de fonctionnalisation pourra d'améliorer rapidement et efficacement la solubilité des analogues de cadiolide voire même de lier aisément une molécule fluorescente qui permettrait de suivre et de comprendre le mécanisme d'action antibactérienne de nos analogues de cadiolides. Dans le même objectif que de remplacer l'atome d'oxygène par un atome d'azote dans le cycle furanonique, nous avons fait le choix de convertir la lactone en thiolactone, puisque les thiolactones possèdent également des activités antibactériennes, antitumorales puissantes^[94] et utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.^[94-95]

Ainsi, nous allons présenter la synthèse des acylfuranones substitués suivie des essais de conversion du cycle furanonique.

V. Synthèse d'analogues de cadiolide par variation des groupements adjacents au noyau central :

En reprenant la voie de synthèse mis au point dans notre laboratoire, une série d'analogues de cadiolide a pu être synthétisée rapidement, en une seule étape, à partir d' α -hydroxycétone **255**, d'aldéhydes **258** et de dioxinones fonctionnalisés **259**. Les conditions de cyclisation en lactone **254** se réalisent en présence de 2 éq d'une base organique : triéthylamine

et du tamis moléculaire au reflux du toluène.^[90] Ainsi, la déméthylation des phénols sera induite par un acide de Lewis fort : le tribromure de bore, permettant d'obtenir les dérivés finaux de cadiolide **253** (Schéma 55).

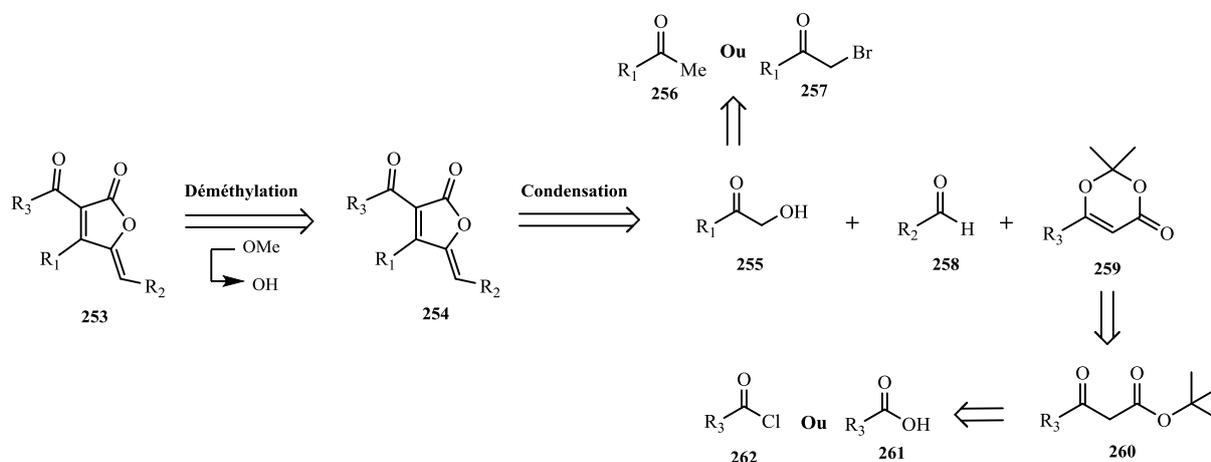


Schéma 55 : Voie rétro-synthétique envisagée.

Au cours de l'élaboration du plan de rétro-synthèse des analogues de cadiolide, deux principaux objectifs ont été fixés. Premièrement, effectuer la synthèse des différents substrats nécessaires à l'obtention des analogues de cadiolide. Deuxièmement, construire rapidement et efficacement le cycle acylfuranonique.

Différentes α -hydroxycétones, dioxinones fonctionnalisées et aldéhydes ont été préparées afin d'étendre cette réaction à différents substrats.

1. Synthèse des α -hydroxycétones

Plusieurs procédures sont décrites dans la littérature pour accéder à ces composés, dans une publication en 1973, les α -hydroxycétones **263a-c** sont synthétisées à partir des alcools α -acétyléniques **262a-c** par une réaction d'hydratation catalysée avec un sel minéral d'HgO en milieu acide (5% H₂SO₄) à 70°C, les rendements obtenus sont compris entre 24% et 49% (Schéma 56).^[97]

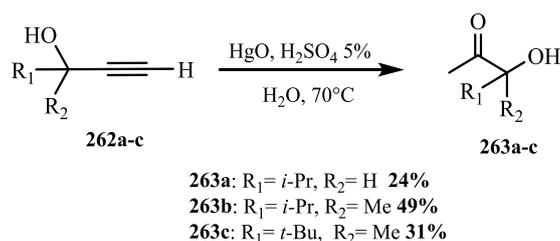


Schéma 56 : Synthèse de Katzenellenbogen.

Le premier rapport d' α -hydroxylation des cétones par formation d' α -hydroxydiméthyl acétale a été publié par Moriarty et coll.^[98] L'oxydation des dérivées de l'acétophénone **264** avec l'iodosobenzène ou l'iodobenzène diacétate en présence d'hydroxyde de potassium ou de sodium dans le méthanol constitue une voie efficace d'accès au diméthylacétate **265**. Cette méthode offre une approche indirecte pour l' α -hydroxylation des cétones, puisque le diméthylacétate **265** peut être hydrolysé dans des conditions acides pour former les α -hydroxycétones **266** correspondants avec des rendements globaux de 40-70% (*Schéma 57*).

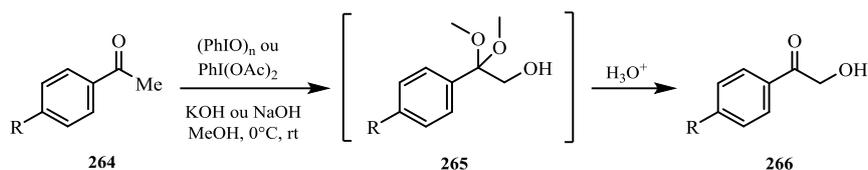


Schéma 57 : α -hydroxylation des cétones via une formation d' α -hydroxydiméthyl acétale.

Dans une autre approche, la synthèse a commencé à partir de 4-méthoxyacétophénone **267** et le TMSCl pour donner l'éther d'énol silylé **268**, puis le traitement de ce dernier avec de l'acide *m*-chloroperbenzoïque donne l' α -hydroxycétone **270** avec 87% de rendement en trois étapes (*Schéma 58*).^[27]

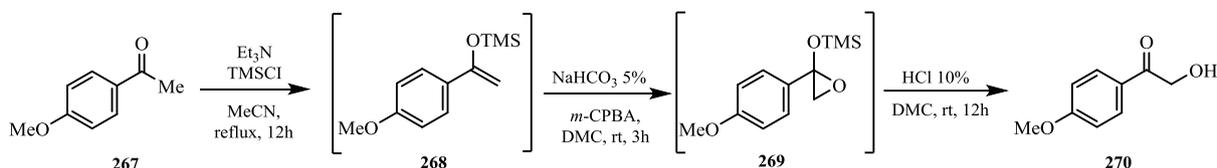


Schéma 58 : Synthèse d'un α -hydroxycétone par oxydation d'un éther d'énol silylé.

Une autre méthode consiste à l'hydroxylation d'un α -bromocétone **271** en présence de 3.0 éq de formiate de sodium en chauffant dans l'éthanol à reflux pendant 24h^{[99],[100],[101]} (*Schéma 59*).

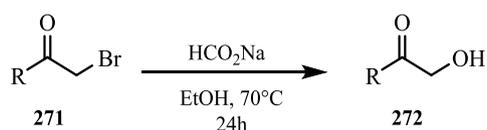


Schéma 59 : Synthèse des α -hydroxycétones à partir d'un α -bromocétone.

Pour notre étude, nous avons préféré d'utiliser cette dernière voie de synthèse à partir d'un α -bromocétone, pour préparer le 2-hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone **270** avec un rendement de 55% à partir le 2-bromo-1-(4-méthoxyphényl)éthanone **271a**.

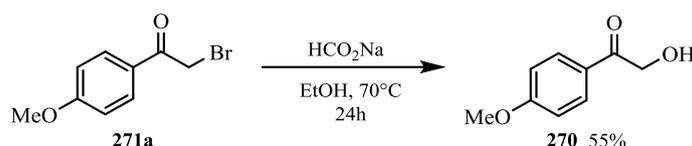


Schéma 60 : Synthèse de 2-hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone **270**

Pour améliorer les rendements des produits obtenus, une deuxième approche a été appliquée, celle développée par Moriarty (Méthode B) (**Schéma 57**). Tous les acétophénones **275a-e** utilisées sont disponibles commercialement, seul le 1-(3,5-dibromo-4-méthoxyphényl)éthanone **275c** qui a été préparé par bromation du 4-hydroxyacétophénone **273** en présence de 3.1 éq de l'acétate de sodium dans l'acide acétique pendant 2h, suivi par un traitement avec 4.0 éq d'iodométhane dans le DMF et en présence de 2.0 éq de carbonate de potassium K_2CO_3 pendant 24h à température ambiante, le produit **275c** est obtenu avec un rendement de 85% (**Schéma 61**).^[90]

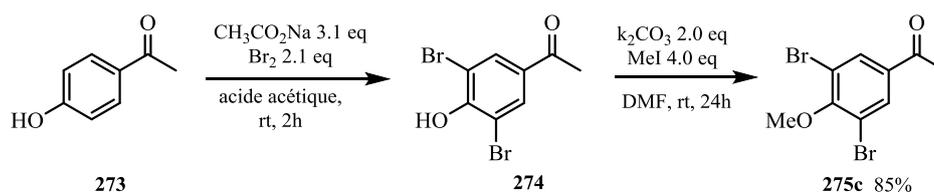


Schéma 61 : Synthèse de 1-(3,5-dibromo-4-méthoxyphényl)éthanone **275c**.

Les acétophénones **275a-e** sont oxydées avec 1.5 éq d'iodobenzène diacétate dans une solution méthanolique de potassium 4.5 éq à 0° C pendant 15 min, puis ont été agité à température ambiante pendant 3h. Ensuite, une hydrolyse directe du brute en présence de 2.0 éq d'acide *p*-toluène sulfonique dans un mélange de (THF : H_2O 3:1) à chaud (**Schéma 62**).

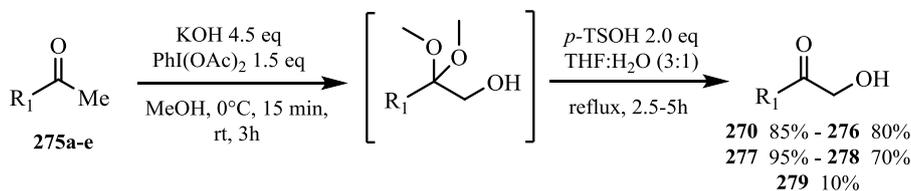


Schéma 62 : Synthèse des α -hydroxycétones **270**, **276-279** par la méthode développée par Moriarty.

Les différentes α -hydroxycétones **270**, **276-278** sont obtenues avec de très bons rendements sauf pour la 2-hydroxy-1-(thiophèn-2-yl)éthanone **279** qui a été obtenue avec un

rendement faible de 10%. Ce faible rendement nous a conduit à re-synthétiser l' α -hydroxycétone **279** en utilisant la méthode A. L' α -bromocétone **271b** a été préparée par bromation de 1-(thiophen-2-yl)éthanone **275e** avec de CuBr_2 3.0 éq dans un mélange de CHCl_3 -EtOAc à reflux pendant 24h, puis une conversion en α -hydroxycétone **279** avec un rendement de 94% (*Schéma 63*).^[102]

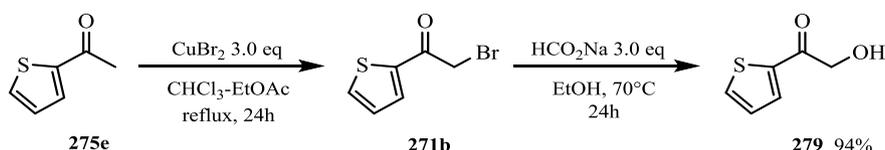
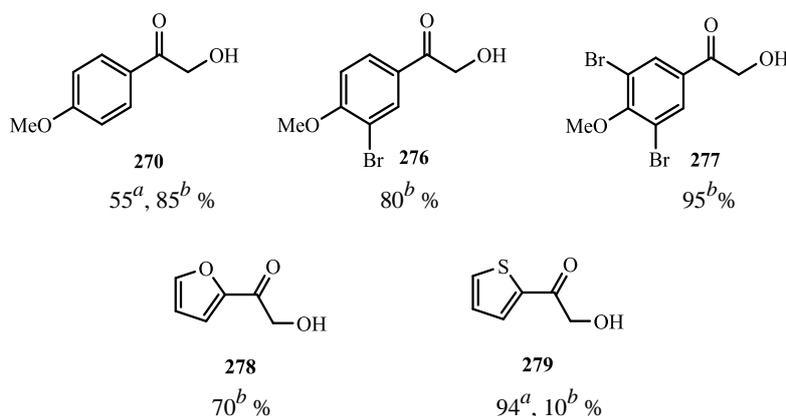


Schéma 63 : Synthèse de 2-hydroxy-1-(thiophen-2-yl)éthanone **279** par la méthode d'hydroxylation d'un α -bromocétone **271b**.

Les différentes α -hydroxycétone obtenues pour la préparation des analogues de cadiolide **270**, **276-279** sont regroupées dans la *Figure 7* :



a- Synthèse à partir de l' α -bromocétone.

b- Synthèse via une formation d' α -hydroxydiméthyl acétale.

Figure 7 : Résultats de synthèse des α -hydroxycétone **270**, **276-279**.

2. Synthèse des aldéhydes

Quelques aldéhydes **280-285**, sont des produits commerciaux et peuvent être utilisés directement par contre d'autres, tel que le 3,5-dibromo-4-méthoxybenzaldéhyde **286** et les deux coumarine-3-carbaldéhydes **287** et **288** sont synthétiques (*Figure 8*).

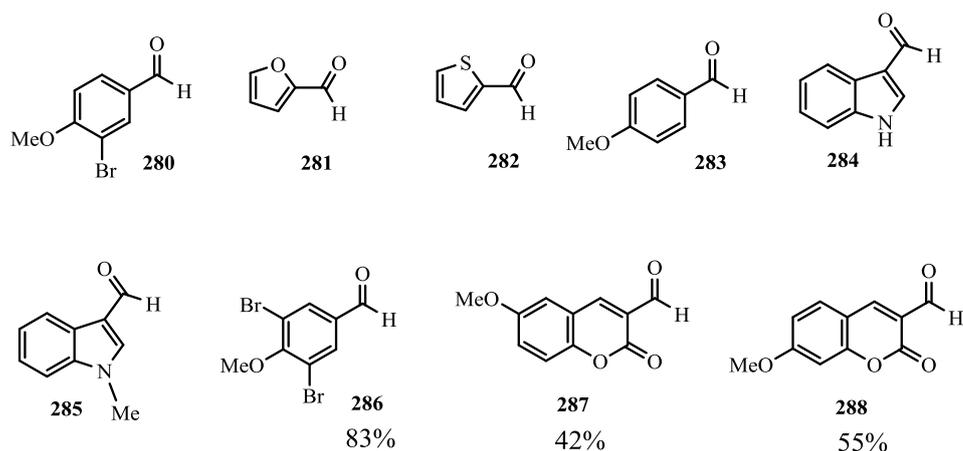


Figure 8 : Les aldéhydes commerciaux et synthétiques utilisés **280-288**.

Le 3,5-dibromo-4-méthoxybenzaldehyde **286** a été préparé par bromation d'un 4-hydroxybenzaldehyde **289** selon la méthode décrite dans le *Schéma 61*, l'aldéhyde **286** est obtenu avec un rendement de 83% (*Schéma 64*).

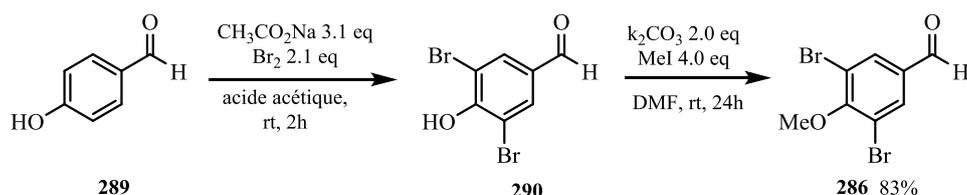


Schéma 64 : Synthèse de 3,5-dibromo-4-méthoxybenzaldehyde **286**.

Les deux coumarine-3-carbaldéhydes **287** et **288** sont synthétisées par une réaction d'estérification des dérivés de 2-hydroxybenzaldehyde **291a-b** avec 1.2 éq d'acide propiolique **292** en présence de 5.0 éq de triéthylamine et 10 mol% de 4-diméthylaminopyridine DMAP dans un solvant à température ambiante avec des rendements moyens (*Schéma 65*) selon un protocole décrite par Majumdar en 2012. ^[103]

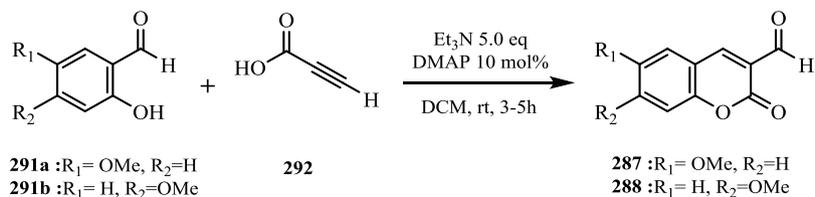


Schéma 65 : Synthèse des coumarine-3-carbaldéhydes **287** et **288**.

Mécanisme de formation des coumarine-3-carbaldéhydes **287** et **288** :

La formation des produits **287** et **288** peut être expliquée en considérant une réaction de type Baylis–Hillman à partir de l'ester **293** formé *in situ* et de la base Et_3N présente dans le milieu. Ainsi, cette base attaque l'atome de carbone polarisé d'alcyne conjugué pour générer le composé **294** qui, par couplage intramoléculaire, donne le composé **295**. Enfin, le produit **295** élimine la base pour donner les coumarine-3-carbaldéhydes **287** et **288** via la formation de l'intermédiaire **296** (*Schéma 66*).

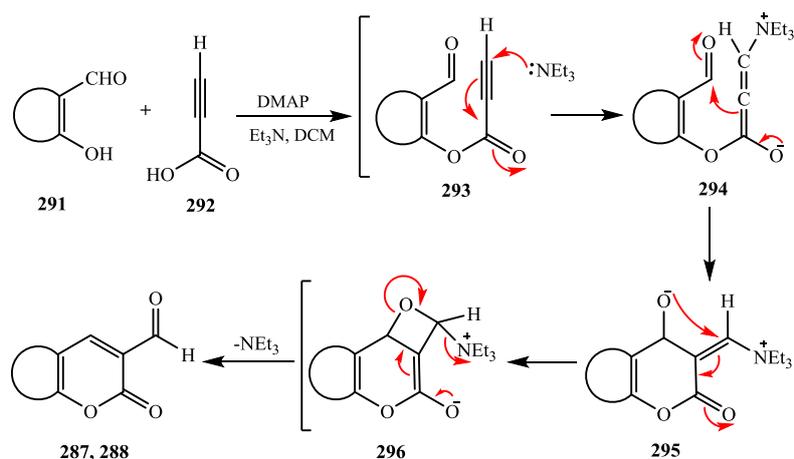


Schéma 66 : Mécanisme de formation des coumarine-3-carbaldéhydes.

Mécanisme de formation des cadiolides

Pour la synthèse des analogues de cadiolide, le mécanisme réactionnel s'opère de la façon suivante (*Schéma 67*):

Tout d'abord, portée à très haute température, la dioxinone conduit directement à la formation de l'acylcétène qui se trouve piégé par un alcool (addition nucléophile). Ensuite, des réarrangements intramoléculaires pour donner la forme stable du produit (tautomérie). Ce dernier, peut ensuite cycliser par une condensation de type Knoevenagel intramoléculaire sur une fonction cétone, suivie par un réarrangement (étape d'aromatisation).

Finalement, la réaction s'achève par une condensation de Knoevenagel entre le méthylène acide et des aldéhydes aromatiques.

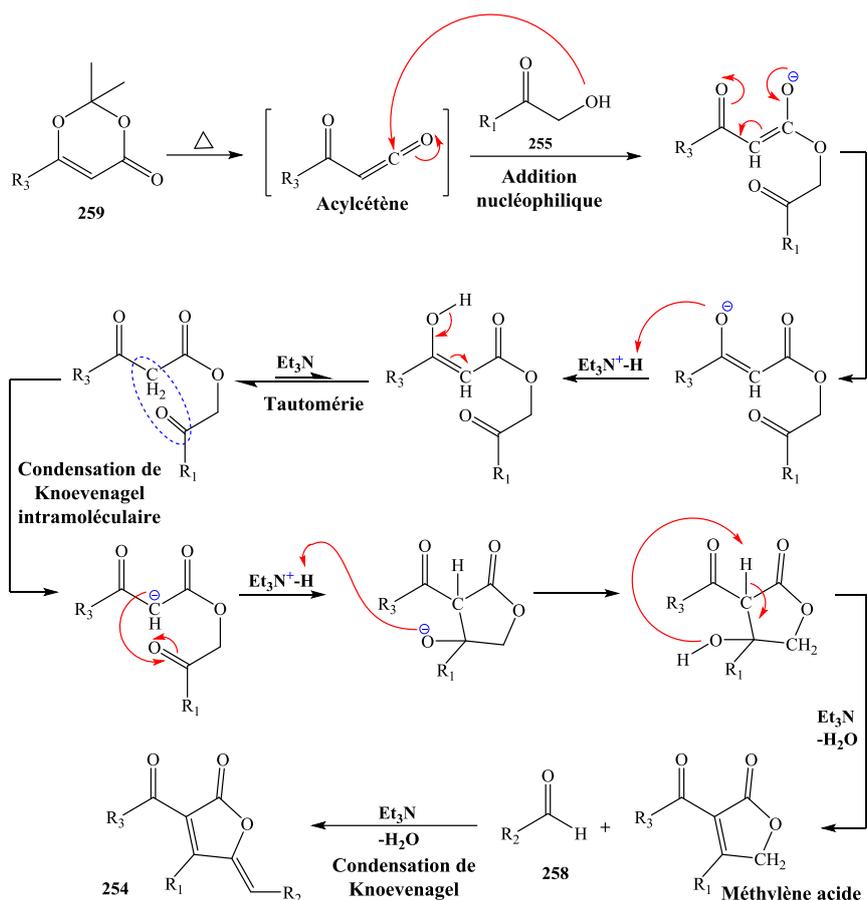


Schéma 67 : Mécanisme de formation du cadiolide.

3. Synthèse des dioxinones :

Vu que les acylcétènes sont difficiles à fonctionnaliser et qu'ils possèdent une stabilité limitée, ils sont généralement générés *in situ* et piégés par un nucléophile directement. Nous présenterons la diversité de précurseurs de l'acylcétène possibles ^[104](Schéma 68) :

La voie la plus couramment utilisée est la fragmentation d'une dioxinone thermiquement ou photo-chimiquement.^[105] D'autres voies existent à partir : d'acide de Meldrum par une réaction d'hétéro-rétro-Diels-Alder,^[106] de dihydrofuranedione qui subit une fragmentation thermique par ouverture de cycle et perte d'une molécule d'oxyde de carbone,^[107] de chlorures d'acides en présence d'une base,^[108] de diazodicétones par un réarrangement de Wolff et perd une molécule de diazote,^[109] ou β -cétoesters dans des réactions d'addition nucléophile intramoléculaire ou des cycloadditions.^{[110],[111]}

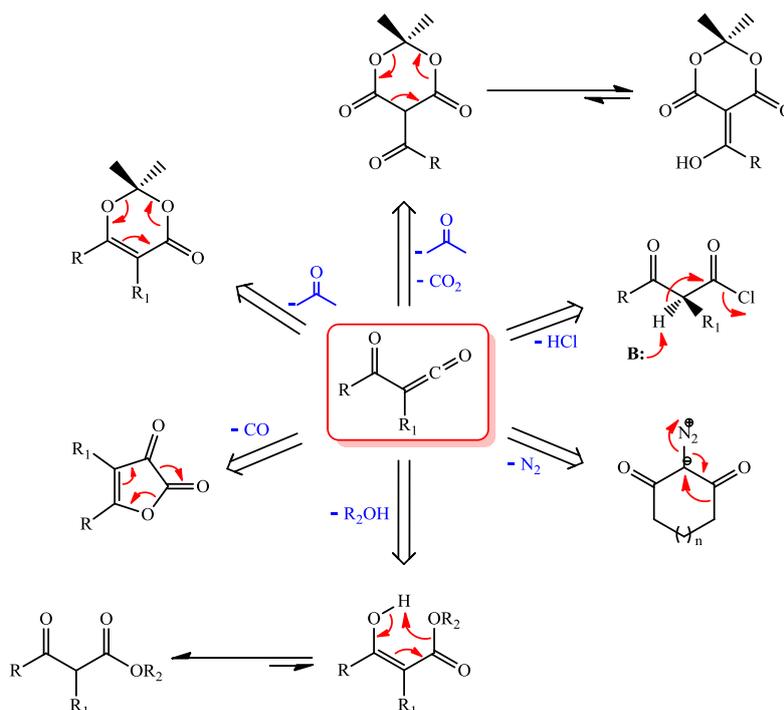


Schéma 68 : Voies d'accès aux acylcétènes.

Les dioxinones sont des bons précurseurs d'acylcétènes, ces méthodes de synthèse les plus courantes référencées dans la bibliographie sont :

3.1. Utilisation des dicétènes :

Pour étudier la réactivité du dicétène **2** avec différentes cétones en présence d'une catalyse acide, en 1953 Carroll et Bader ont porté le dicétène **2** à reflux dans l'acétone avec une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique, un composé **297** obtenu avec un rendement de 91%. Différentes analyses UV-visible et infrarouge ont été effectuées afin de déterminer la structure de ce composé qui correspond à la 2,2,6-triméthyl-4H-1,3-dioxin-4-one **297** (Schéma 69).^[112]

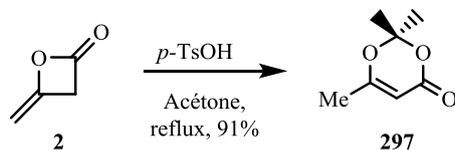


Schéma 69 : Formation de dioxinone par catalyse acide à partir de dicétène.

3.2. Utilisation des β -cétoacides ou de β -cétoesters :

Cette voie de synthèse s'articule autour de la réactivité de β -cétoacide ou de son dérivé β -cétoester *t*-butylique **298** en présence d'une cétone et d'un acide (Schéma 70). L'accès facile à ce type de précurseur peut donc permettre la production d'une grande variété de dioxinones **299**.^{[113],[114]}

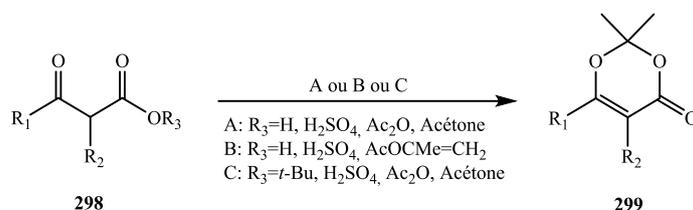


Schéma 70 : Synthèse de dioxinones à partir de β -cétoacide ou β -cétoester *t*-butylique.

Une faible sensibilité au groupement R₁ et R₂ est remarquée confirmant la généralité de cette méthode pour des produits stables en milieu acide.

3.3. Utilisation de dérivés d'acide de Meldrum :

Cette troisième approche permet d'envisager la synthèse de composés précurseurs portant des substituants instables en milieu acide. Cependant, il reste limité car il est nécessaire de chauffer dans le toluène en présence de cétone pour observer la formation de la dioxinone souhaitée. La synthèse de dioxinones **299** fonctionnellement différentes s'effectue en 2 étapes : acylation d'un acide de Meldrum **300** et ouverture en acylcétène puis piégeage par l'acétone (**Schéma 71**).^{[115], [116]}

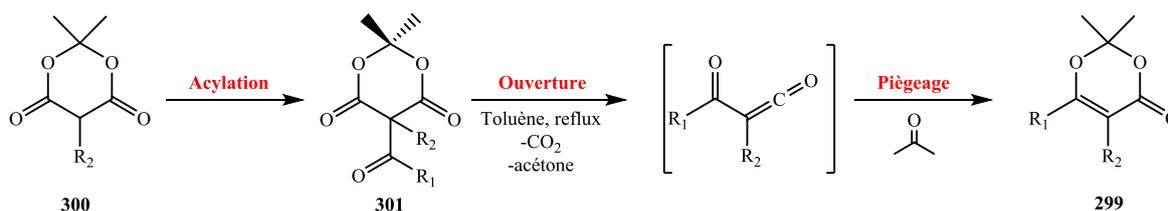


Schéma 71 : Synthèse de dioxinones fonctionnalisées à partir d'acides de Meldrum.

Les dioxinones **308-311** ont pu être synthétisées selon les conditions décrites par le Pr. Sato^{[113],[115]} à partir d'un β -cétoester *t*-butylique. Une synthèse efficace et générale a été mise au point dans l'équipe (Thèse de P.Peixoto) pour accéder aux β -cétoesters *t*-butyliques **304-307**.

La première étape consiste en la formation d'un amide de Weinreb **303** à partir des acides aromatiques **302** ou bien des chlorures d'acide correspondants. Après, l'addition d'énolates de l'acétate de *t*-butyle sur ces amides a permis l'obtention des β -cétoesters *t*-butyliques **304-307**. La deuxième étape est une réaction de cyclisation de type Hétérodiels-Alder entre l'acétone et l'acylcétène généré par dégradation en milieu très acide de β -cétoesters *t*-butyliques (**Schéma 72**).

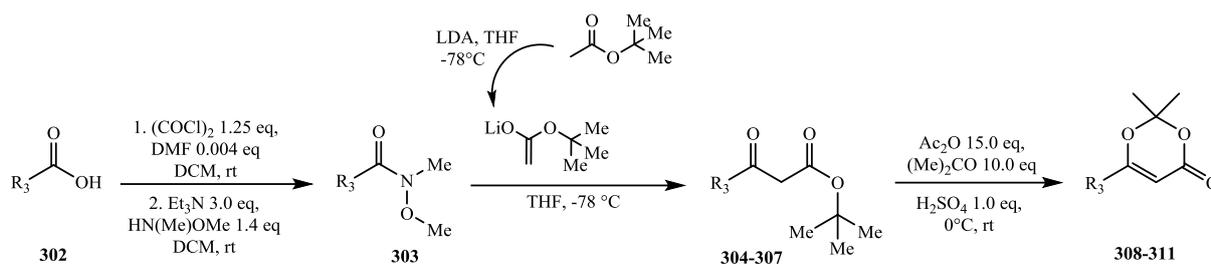


Schéma 72 : Synthèse des dioxinones **308-311**.

Pour une optimisation des conditions opératoires et après un screening rapide des quantités respectives de chaque réactif, il est apparu que seule la quantité d'acide est déterminante. En effet, une trop grande concentration en H_2SO_4 mène à une déprotection trop rapide de l'ester et sûrement à un plus faible contrôle de la cyclisation. En ce sens, l'ajout d'une quantité plus importante d'acétone et d'anhydride acétique ont permis d'obtenir une conversion totale en dioxinone sans formation de sous-produits.^[117]

Des dioxinones portant différentes fonctions ont pu être synthétisées selon cette méthode avec des rendements allant de 51 à 96% et ayant pu être purifiées sur gel de silice, ce qui assure la stabilité des dioxinones à température ambiante, une seule dioxinone commerciale utilisée est la 2,2,6-triméthyl-4H-1,3-dioxin-4-one **312**.

Les résultats obtenus pour la synthèse des β -cétoesters *t*-butyliques **304-307** et les dérivés de 4H-1,3-dioxin-4-one **308-311** sont résumés dans la **Figure 9** :

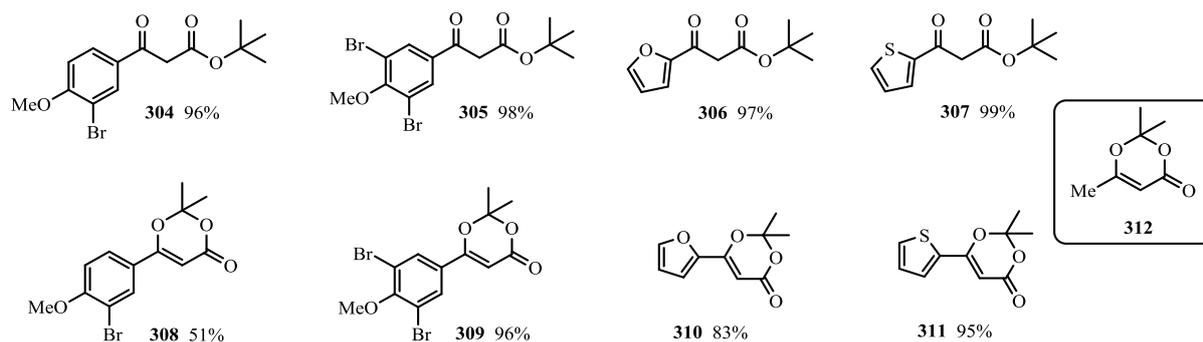


Figure 9 : Résultats de synthèse des β -cétoesters *t*-butyliques **304-307** et les dioxinones **308-311**.

Une fois les trois partenaires en main, l'étape clé de réaction d'acylfuranonisation a pu alors être entamée pour l'obtention des analogues de cadiolide désirés.

4. Synthèse des acylfuranones méthoxyphényles :

La première étape à accomplir afin d'effectuer la synthèse des analogues de cadiolides a été la cyclisation en acylfuranone **254**. C'est une réaction multi-composante entre 1.0 éq d'alcool **255**, 2.0 éq de dioxinone **259** et 1.0 éq d'aldéhyde **258**, par activation micro-onde en utilisant le triéthylamine comme base et le toluène comme solvant en présence du tamis moléculaire activé 4 Å, en chauffant à 150 °C pendant 5 min (*Schéma 73*).

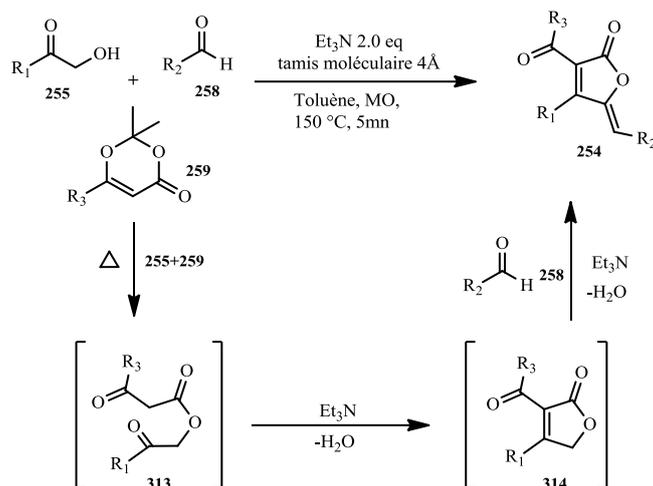


Schéma 73 : Approche de synthèse des acylfuranones méthoxyphénylés **254**.

Dans ces conditions thermiques, le dioxinone **259** fait un passage par une réaction de rétro-Diels-Alder [4+2], pour former un acylcétène, qui va subir une attaque nucléophile de l'alcool **255**. La cyclisation par condensation intramoléculaire de Knoevenagel du β -cétoster **313** sur la cétone conduit au furanone **314** avec une libération d'eau captée par le tamis moléculaire. Ensuite, une seconde condensation de type Knoevenagel intermoléculaire de la furanone **314** avec l'aldéhyde **258** pour former l'acylfuranone **254** mène aussi à la libération d'une deuxième molécule d'eau (*Schéma 73*), les rendements des acylfuranones **254** obtenus de l'ordre de 5-80%.

Puisque la libération d'une molécule d'eau à chaud pourrait entraîner une dégradation de l'acylcétène et conduite à l'acide, qui décarboxyle lors de l'ajout de la base pour donner la cétone (*Schéma 74*). Donc, l'utilisation de desséchant est important pendant la réaction pour éliminer l'eau libérée.

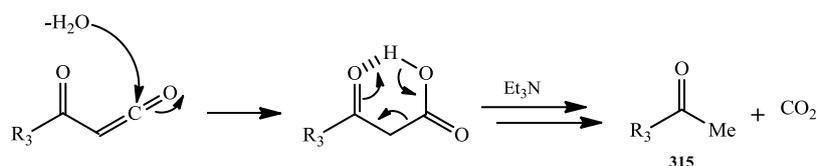
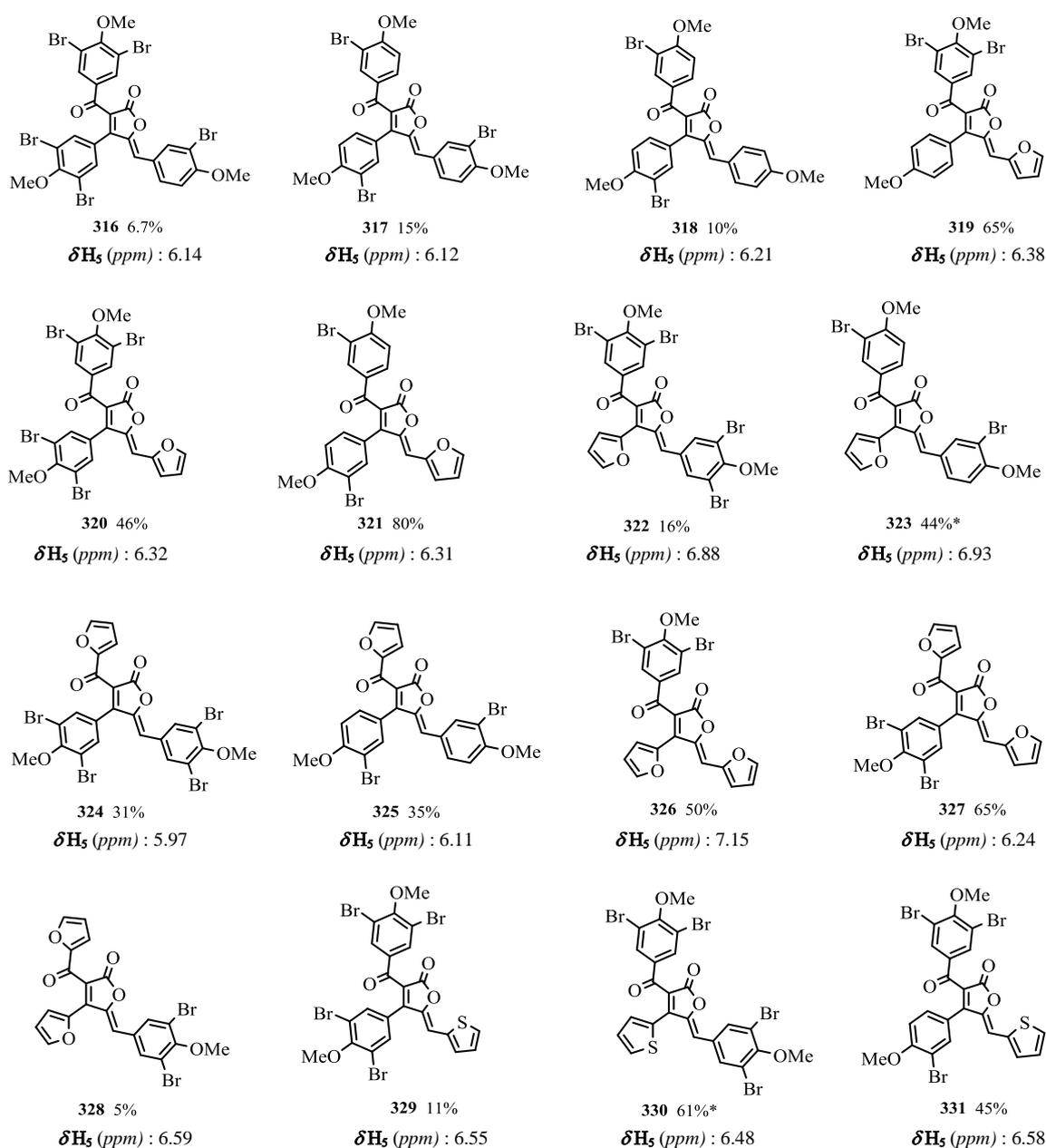
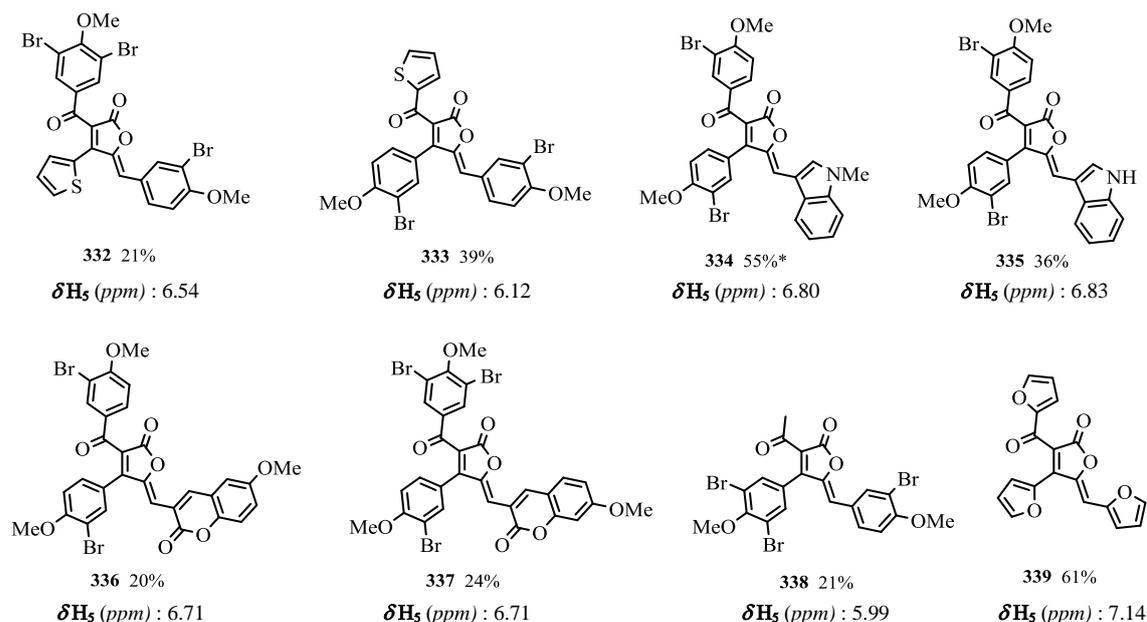


Schéma 74 : Perte de l'acylcétène par décarboxylation.

Les résultats obtenus pour la préparation des acylfuranones **316-339** sont rapportés dans la **Figure 10**, les structures des composés ont été établies sur la base des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C , et spectrométrie de masse). Le pic caractéristique qui nous a permis dans le brut réactionnel de vérifier que nous avons bien un cadiolide c'est le pic de proton de l'alcène ($\text{C}=\text{CH}$), nous avons donc mis une importance particulière sur ce proton qui est apparu dans un intervalle de [5.97-7.15 ppm]. Dans les cas des analogues **326** et **339**, nous avons pu observer un déplacement chimique très élevé par rapport aux autres signaux, cela est dû à la présence de deux groupes de furane en position 4 et 5 du cycle acylfuranone.





* Rendement calculé du brute.

Figure 10 : Figure récapitulatif des rendements d'acylfuranones **316-339**.

On remarque que les quatre acylfuranones méthoxyphényles **319**, **321**, **327** et **339** sont obtenues avec des rendements élevés, dans les autres cas, des rendements ne dépassent pas 50% après une purification sur gel de silice, malgré une conversion totale observée sur CCM.

Pour les acylfuranones **323**, **330** et **334** on remarque sur les spectres RMN 1H du brut réactionnel la présence des pics correspond au proton de l'alcène (C=CH), mais l'isolement et la purification par chromatographie sur colonne était difficile, ce qui nous a conduit à utiliser le brut réactionnel directement dans l'étape suivante.

La synthèse de produit **335** a été effectuée en deux étapes selon le *Schéma 75*, l'intermédiaire **340** a été préparé à partir de l' α -hydroxycétone **276** et le dioxinone **308** en présence de 2.0 éq de Et_3N et sous irradiation micro-onde. L'acylfuranone **334** a été préparée en une seule étape selon la procédure décrite précédemment (*Schéma 73*), il faut noter que les 2.0 éq de la base Et_3N utilisée pour ces réactions ne permettant pas d'obtenir les composés désirés, ce qui nous a conduit à utiliser une autre base organique que le triéthylamine telle que la pipéridine. Dans ces conditions les produits **334** et **335** ont pu être obtenus avec des rendements de 36 et 55% respectivement (*Schéma 75*).

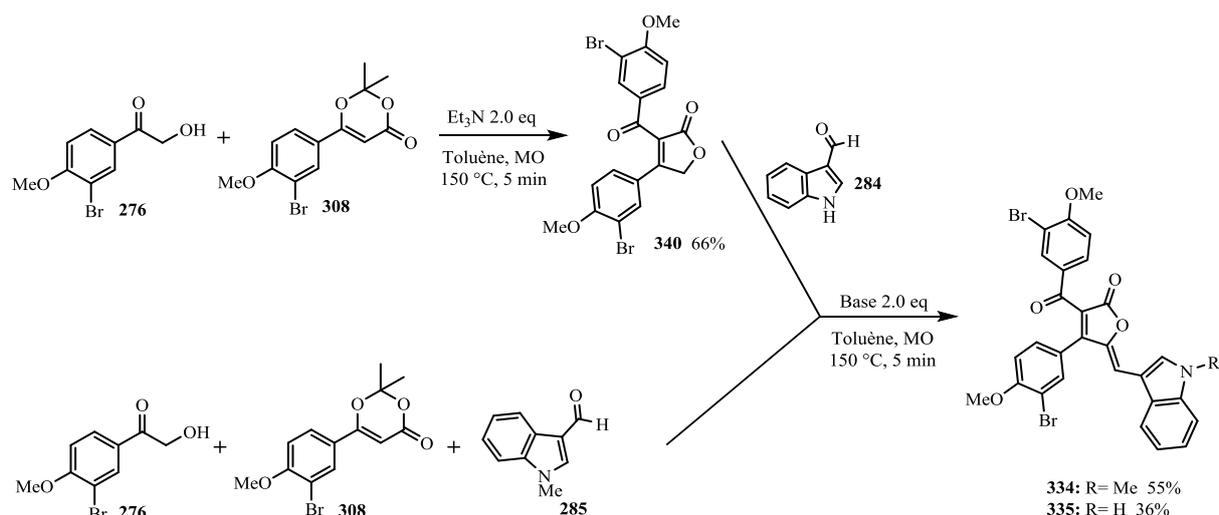


Schéma 75 : Synthèse des acylfuranones 334 et 335.

5. Déméthylation des acylfuranones méthoxyphényles :

La déméthylation des méthoxyphényles, la dernière étape nécessaire afin de compléter la synthèse des analogues de cadiolide **253**. Le groupement méthyle est un groupement protecteur bien connu des phénols, la déprotection des éthers méthyliques aromatiques peut être réalisée par des différents réactifs selon des méthodes nucléophiles (iodure de lithium, l'éthanethiolate de sodium), par l'utilisation des acides de Brønsted (chlorhydrate de pyridine, acide bromhydrique) ou des acides de Lewis fort (tribromure de bore, iodotriméthylsilane).^[118] L'acide de Lewis BBr_3 se coordonne à l'oxygène de la fonction éther et favorise le clivage (Équation 1 (1)) de la liaison $\text{C}=\text{O}$ en bromure d'alkyle et en alkoxyborane qui est hydrolysé (Équation 1 (2)) en alcool lors du traitement du milieu réactionnel.



Équation 1 : Mécanisme de BBr_3 lors de la déméthylation d'un alcool aromatique.

La déprotection des fonctions a été induite par l'acide BBr_3 dans le DCM à -78°C , ensuite le mélange a été laissé agiter pendant 20h (Schéma 76), cette voie permet d'obtenir quelques dizaines de milligrammes des composés finaux **341-358** avec des rendements variant entre 8 et 96%.

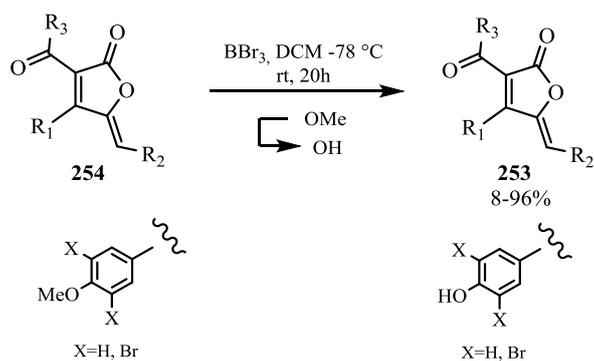
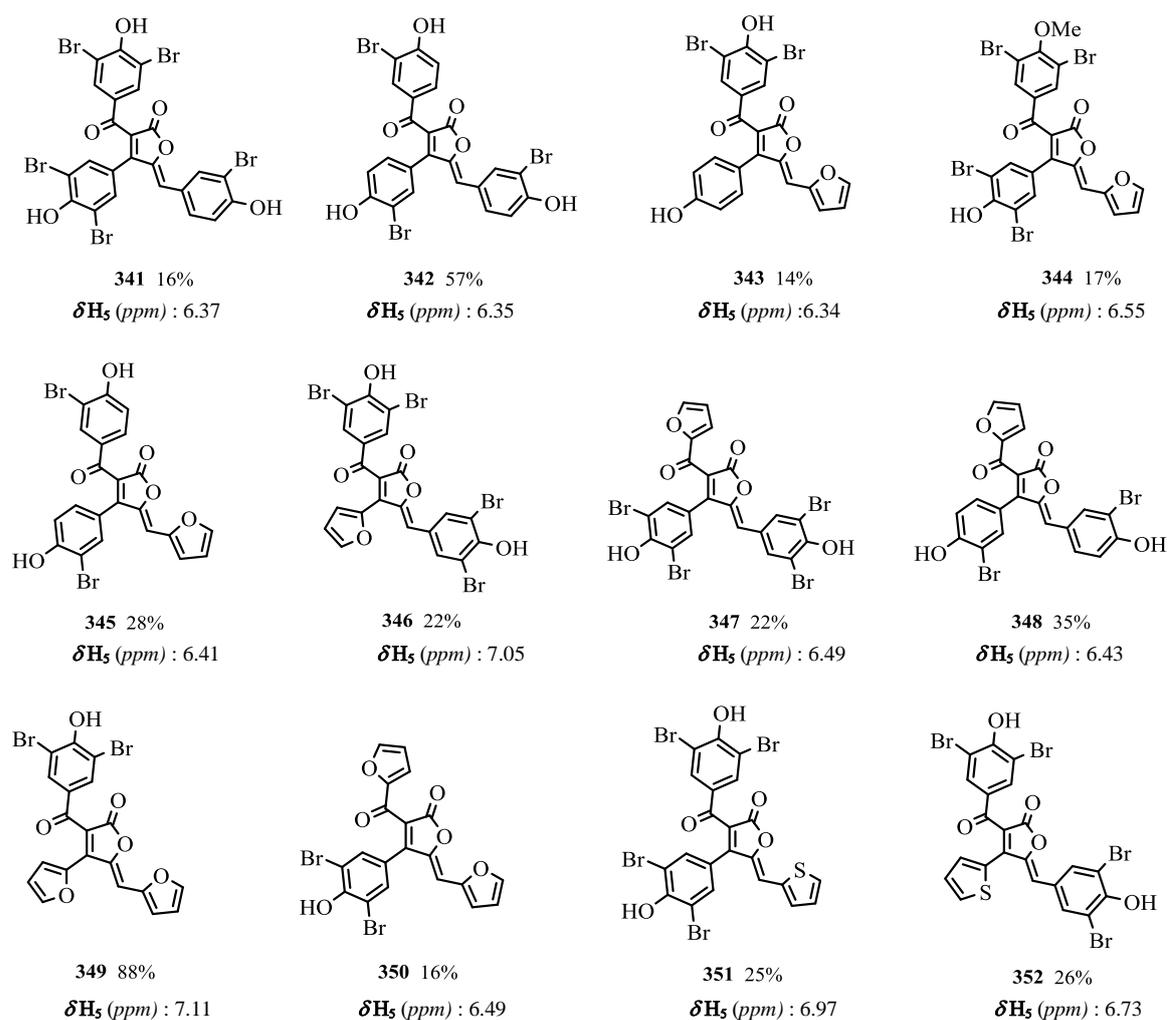


Schéma 76 : La déméthylation des acylfuranones méthoxyphényles **254**.

Les analogues de cadiolide obtenus **341-358** sont rapportés dans la **Figure 11**, les structures des produits ont été établies grâce aux données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C , masse) dans certain cas l'analyse des nouveaux pics caractéristiques correspond au proton de l'hydroxyle (OH) sont apparus. Pour les données spectroscopiques IR, une bande caractéristique de l'hydroxy (O-H) a été observée dans la zone de 3300 cm^{-1} confirmant la présence de la fonction phénol.



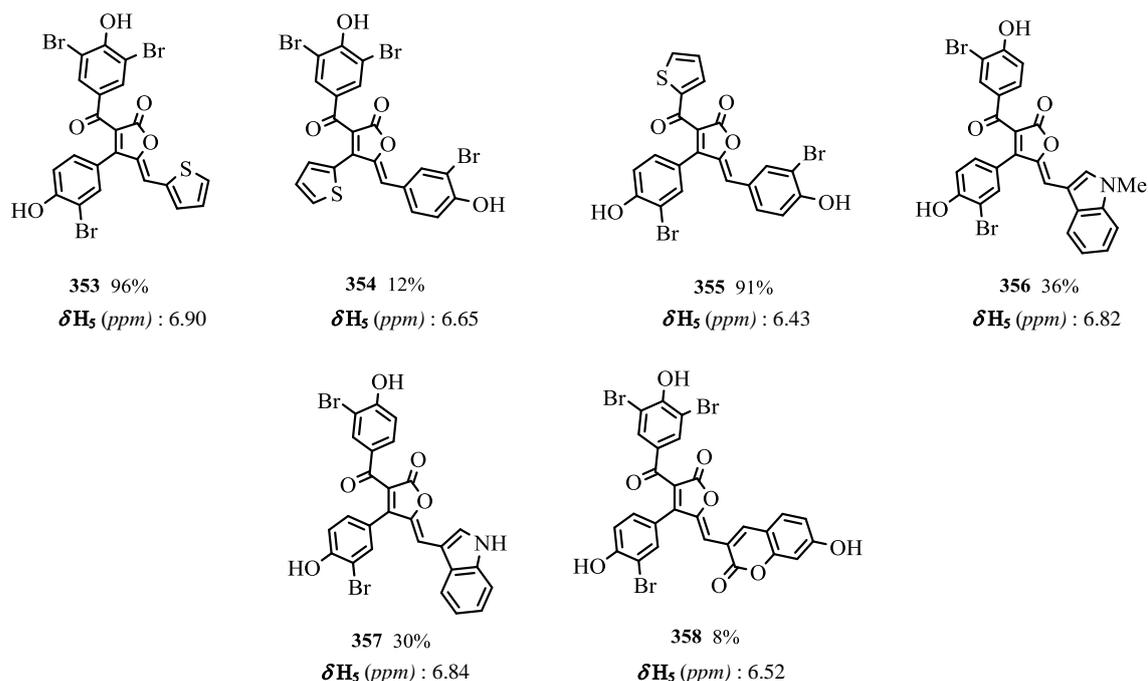


Figure 11 : Structures et rendements des analogues des cadiolides **341-358** synthétisés.

On note qu'après la déprotection du produit **320**, c'est l'analogue mono-déprotégé **344** qui a été isolé, avec un faible rendement de 17% (**Figure 11**). La structure est confirmée par l'analyse RMN 1H (présence de pic à 3.88 ppm correspond aux trois protons du méthoxy (OCH_3) et même par la masse *TLC-MS* : $m/z = 726.6 [M+Na]^+$).

Les essais de déprotection des acylfuranones **323** et **328** réalisés en présence de BBr_3 , pour donner les analogues **359** et **360** respectivement, ne s'est pas révélé concluant à cause d'un problème d'isolement dû à une forte dégradation du composé lors de la réaction, il n'a pas été jusqu'alors possible de déterminer quelle était la nature des dégradations observées.

Finalement, l'analogue de cadiolide avec le substituant coumarine **361** a été perdu lors de l'étape de purification par chromatographie sur colonne (**Figure 12**).

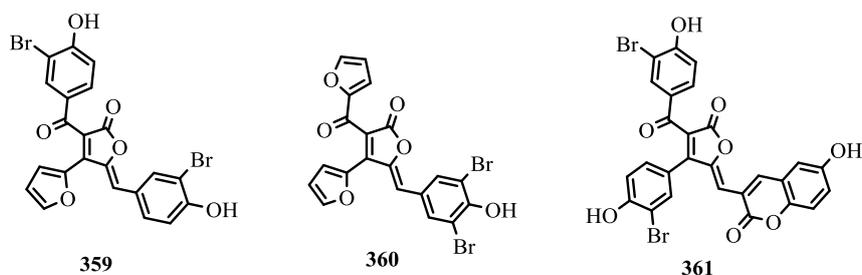


Figure 12 : Structures des analogues dégradés.

CHAPITRE

III

Synthèse des analogues soufrés et azotés de Cadiolide

I. Introduction :

Après ces résultats obtenus précédemment, nous envisageons d'élargir notre étude de relation structure-activité de l'hétéroatome adjacent au groupe carbonyle, en développant l'accès à des analogues soufrés et en synthétisant des nouveaux analogues azotés dont les structures seront définies selon notre expérience déjà acquise.

II. Les thiolactones :

Les thiolactones présentent une classe intéressante d'hétérocycles qui ont suscité beaucoup d'attention au cours des dernières années dans plusieurs domaines de recherche.^[119] Ils peuvent être trouvés dans des produits naturels^[94] comme les fruits et les légumes étant parmi les composés de saveur les plus importants et fortes, par exemple : de cassis et de pamplemousse.^[95]

L'importance de ces hétérocycles est non seulement en tant que squelette de base de la synthèse des produits naturels, mais en tant qu'unités structurales clés dans la synthèse des produits ayant des activités biologiques intéressantes.^[120]

Ce sont des esters cycliques, les membres les plus représentatifs de cette classe de composés contenant du soufre sont les thiolactones β , γ et δ , respectivement des cycles à quatre, cinq et six chaînons (**Figure13**).

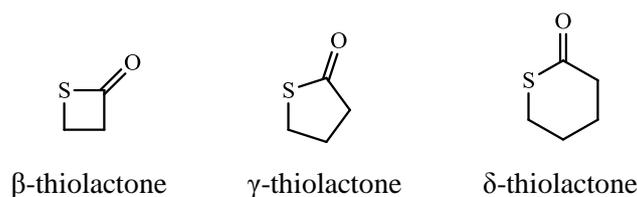


Figure 13 : Structures générales des thiolactones.

Les thiolactones sont plus sensibles à l'ouverture du cycle que leurs lactones correspondantes, à l'exception des β -thiolactones. En plus de leur différentes stabilités cycliques, il est possible de distinguer clairement le caractère réactif des lactones et des thiolactones : les thiolactones se comportent comme des agents acylants (ouverture du cycle par addition-élimination nucléophile), contrairement aux lactones présentant à la fois une activité acylante et alkylante (ouverture du cycle par substitution nucléophile).^[121]

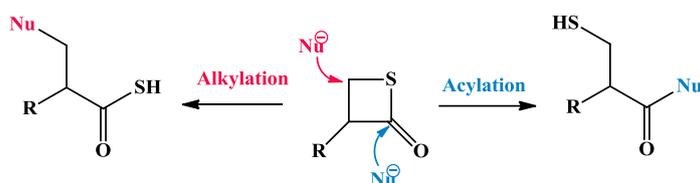


Schéma 77 : les modes de capture nucléophile par les β -thiolactones.

1. Propriétés biologiques des thiolactones :

Les thiolactones représentent une classe fascinante de composés avec des applications émergentes en biochimie, chimie médicinale, découverte des médicaments et sciences des matériaux.^[94, 120, 122] Ces molécules sont souvent des intermédiaires clés dans la synthèse de composés biologiquement actifs comme des agents anti-VIH, des antagonistes des récepteurs de l'adénosine^[95], des agents potentiels pour la prévention du cancer du sein et le contrôle du cancer de l'utérus.^[94-95, 123]

Le (5*R*)-thiolactomycine **362**, le noyau le plus répandue de la famille des thiolactones est un antibiotique qui présente son activité à un large spectre in vitro contre les bactéries Gram⁺ et Gram⁻, *M. tuberculosis*, le parasite du paludisme, *P. falciparum*, et les trypanosomes africains.^[120, 124]

Quelques thiolactones actives, comme le (5*R*)-thiolactomycine **362**, le 3-pentyl benzo[*c*]thiophen-1(3*H*)-one **363** et le 5-(2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5,6,7,7a-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2(4*H*)-one **364** sont présentés dans la **Figure 14**.

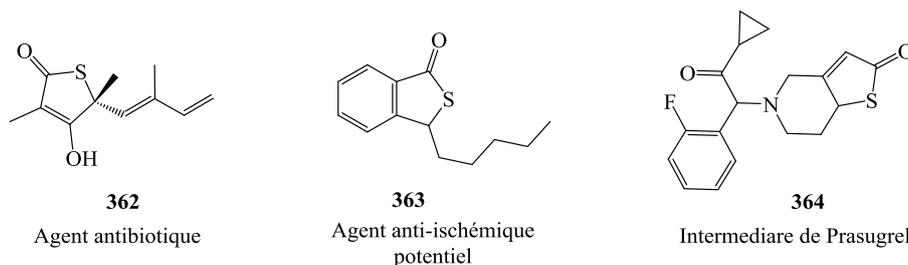


Figure 14 : Structures des thiolactones actives.

2. Synthèse des thiolactones décrites dans la bibliographie :

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour la synthèse des différents thiolactones, nous pouvons en citer quelques-unes :

En 1999, Egorova A. Y. et coll ont rapporté la synthèse d'un mélange isomérique de 5*R*-(3*H*) **366a-e** et 5*R*-(5*H*)-thiophen-2-ones **367a-e** en faisant réagir les dérivés de 4-oxopentanoate d'éthyle **365a-e** en présence du pentasulfure de phosphore à 70 - 80°C, les thiolactones sont obtenues avec des rendements variant de 12 à 56% (*Schéma 78*).^[125] La même équipe a développé une autre voie d'accès aux thiolactones 5*R*-(3*H*) **366a-e** par une réaction de thionylation directe des 2-(3*H*)-furan-2-ones **368a-b** en présence de P₂S₅, un mélange réactionnel de 3 produits est obtenu ; thiophen-2-ones **366a-b**, furan-2-thiones **369a-b** et thiophen-2-thiones **370a-b** (*Schéma 78*).

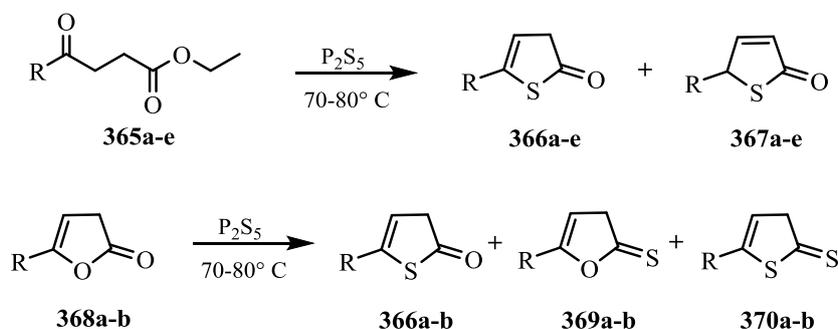


Schéma 78 : Thionylation des 2-alkyl-(3*H*)-furan-2-ones et ces analogues 4-oxoalkanoate ester non-cyclique.

Benneche T. et coll ont développé en 2011 une synthèse simple d'un mélange de *Z/E* 5-(halométhylène)-thiophène-2(5*H*)-one à partir du 2-formyl-5-méthoxythiophène **371** commercialement disponible, c'est une transformation du groupe méthoxy en un groupe carbonyl et du groupe formyle en un groupe halométhylène (*Schéma 79*). Le **372** a été obtenu avec un excès de bromure d'acétyle dans du dichlorométhane, ce qui a donné un mélange de (*Z*)- et de (*E*)-5-(bromométhylène)-thiophén-2(5*H*)-one **373** avec un rendement de 71%.^[126]

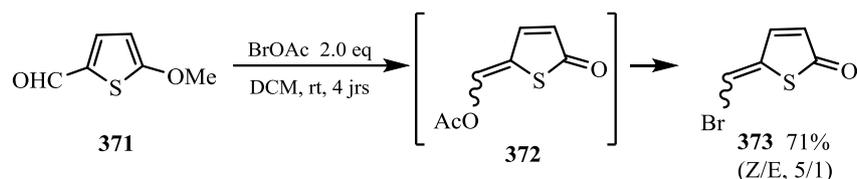


Schéma 79 : Synthèse de 5-(bromométhylène)-thiophèn-2(5H)-one **373**.

Le produit **373** avait un effet inhibiteur sur la formation de biofilm ($CI_{50} = 20 \mu M$) avec un effet minimal sur la croissance des cellules planctoniques.^[127]

Une autre méthode décrite par l'équipe de Zhang Y.^[128] une année plus tard consiste à l'utilisation de $Na_2S \cdot 9H_2O$ sur l'isobenzofuran-1,3-dione **374** pour former le benzo[c]thiophène-1,3-dione **375** avec 92% de rendement, suivie par une réaction avec des différents réactifs de Grignard **376a-h**, les rendements des produits obtenus **377a-h** varient entre 45 et 69% (**Schéma 80**).

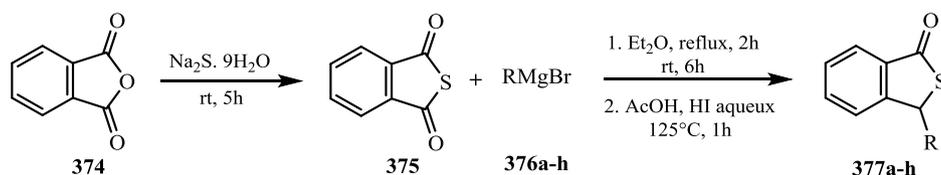


Schéma 80 : Synthèse des thiolactones **377a-h**.

Le procédé de Sakai N.^[129] décrite en 2018, met en jeu l'action d'un catalyseur à base d'indium dans une conversion directe des γ et δ -lactones **378a-c** en γ - et δ -thiolactones **379a-c** en présence de soufre (S_8) et le $PhSiH_3$ dans l'*O*-dichlorobenzène à $80^\circ C$ pendant 24h, les rendements des γ et δ -thiolactones **379a-c** étaient plutôt faibles (**Schéma 81**).

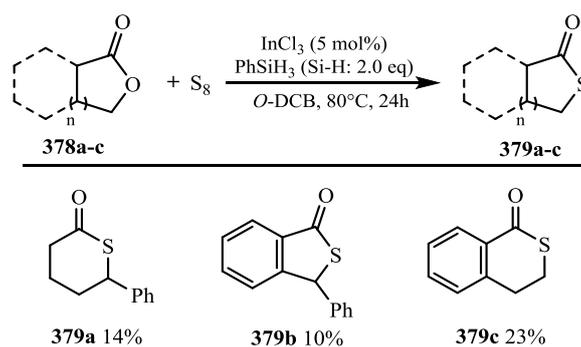


Schéma 81 : Conversion des γ et δ -lactones en γ et δ -thiolactones.

Récemment, une nouvelle approche synthétique des thiolactones a été développée en utilisant une cyclisation acylthiolyne (ATY) pour convertir les dérivés d'acide thiocarboxylique insaturés **380a-e** en thiolactones **381a-e** dans des conditions très douces est décrite par Scanlan M. E. et coll. (**Schéma 82**).^[122]

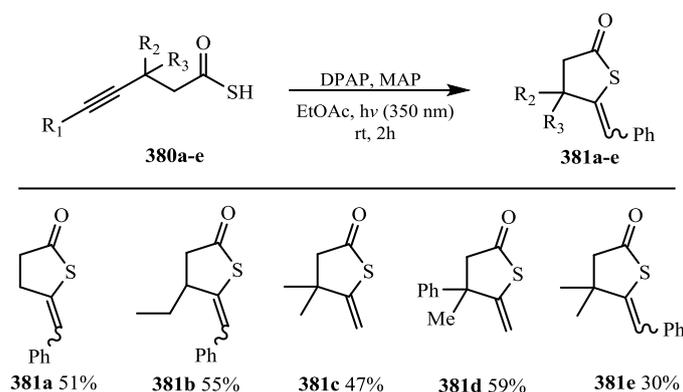


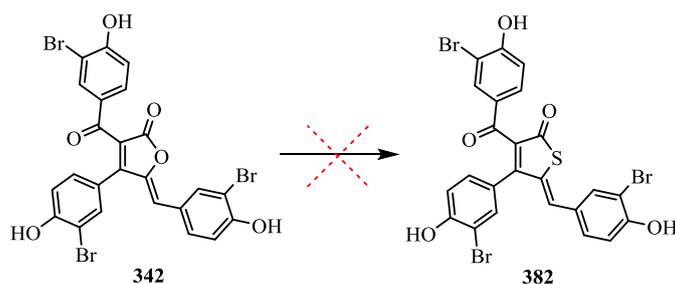
Schéma 82 : Synthèse des thiolactones **381a-e** par une cyclisation acylthiolyne.

En s'inspirant des méthodes décrites précédemment, nous avons donc pu dans notre cas, synthétiser les γ -thiolactones que nous aurons besoin.

3. Essais de cyclisation en thiolactones :

Afin de mettre en place une méthode efficace de synthèse des γ -thiolactones, un certain nombre d'essais préliminaires ont alors été réalisés.

En suivant les conditions opératoires décrites en **Schéma 80**, un premier essai a été effectué en utilisant le sulfure de sodium ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ 1,25 éq) sur l'analogue de cadiolide **342** déjà préparé, nous avons chauffé le mélange réactionnel à 100°C sous irradiation micro-onde pendant 2 mn, après vérification par une chromatographie sur couche mince aucune trace de produit attendu n'est observé. Le tableau ci-après représente l'ensemble des essais effectués ;



Entrée	Réactifs	Conditions	Résultat
1	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$	EtOH, 100°C (MO), 2mn, 10mn	—
2	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$	EtOH : H_2O , 100°C (MO), 2mn	—
3	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O} / \text{NaSH}$	EtOH : H_2O , 100°C (MO), 2mn	—

Tableau 1 : Tests préliminaires pour l'obtention d'acylthiolactones à partir d'acylfuranones

Nous avons donc décidé de chauffer à nouveau le milieu réactionnel précédent pendant 10 mn, mais le résultat est le même que précédemment. De plus nous avons remarqué l'insolubilité du $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$, ce qui nous a conduits à réaliser un autre essai mais cette fois-ci dans un mélange EtOH : H_2O (9:1), après une CCM du milieu réactionnel, pas de nouveau produit.

Un dernier essai a été réalisé, en utilisant le hydrogénosulfure de sodium NaSH dans les mêmes conditions opératoires précédentes, mais cette expérience n'a conduit à aucun produit.

Devant ce premier échec, partant d'une γ -lactone déjà préparée, la stratégie impliquant un groupement thiol a été envisagée.

4. Synthèse de thiol :

Selon le mécanisme de formation des cadiolides proposé par notre équipe (**Chapitre II, Schéma 67**), l'origine de l'atome d'oxygène dans le noyau furanonique est le groupe OH d' α -hydroxycétone, c'est ce qui nous a fait penser à la synthèse de leur dérivé thiolé (**Figure 15**).

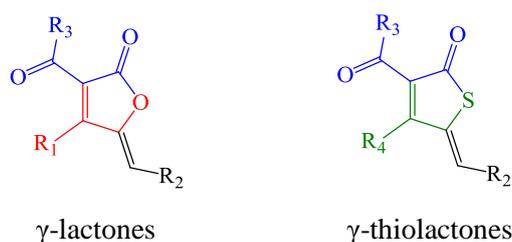


Figure 15 : Structures générales des γ -lactones et γ -thiolactones

Le 2-mercapto-1-(4-méthoxyphényl)éthanone **387** est préparé à partir le 2-bromo-1-(4-méthoxyphényl)éthanone **271a** selon deux procédés décrits dans la littérature (**Schéma 83**).

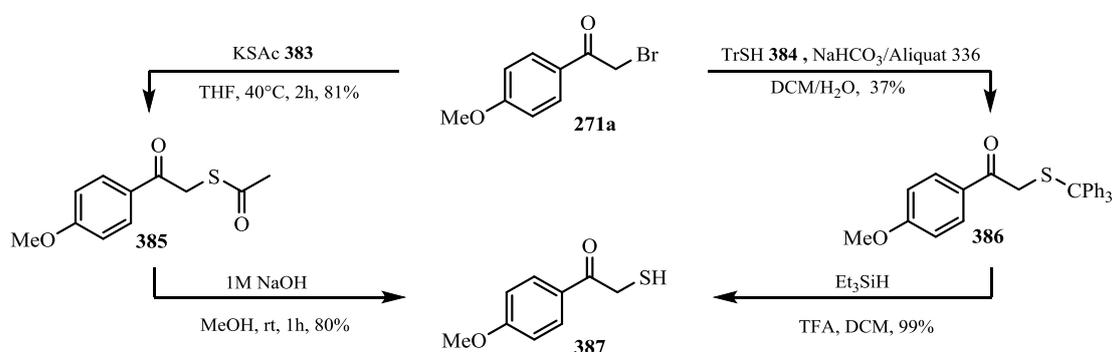


Schéma 83 : Voies de synthèse du thiol **387**.

Dans un premier lieu, un déplacement facile du bromure avec le thioacétate de potassium **383** a fourni l'analogue thioacylé correspondant **385** à 81%, qui a été facilement hydrolysé en thiol libre **387** avec 80% de rendement. La deuxième voie consiste en une réaction de **271a** avec le triphenylmethylmercaptan **384** dans une solution de bicarbonate de sodium, le 1-(4-méthoxyphényl)-2-(tritylthio)-éthanone **386** est obtenu avec 37% de rendement. Il réagit ensuite avec l' Et_3SiH et le TFA à température ambiante, une huile incolore est obtenue avec 99% de rendement.

A l'aide du dérivé thiolé **387**, la réaction de cyclisation en thiolactone a pu alors être entamée. Une réaction multi-composante entre 1,0 éq de thiol **387**, 1,5 équivalent de dioxinone **308** et 0,75 équivalent d'aldéhyde **280**, par activation micro-onde en utilisant le triéthylamine comme base et le toluène en présence du tamis moléculaire activé 4Å, en chauffant à 150 °C pendant 5 min (*Schéma 84*).

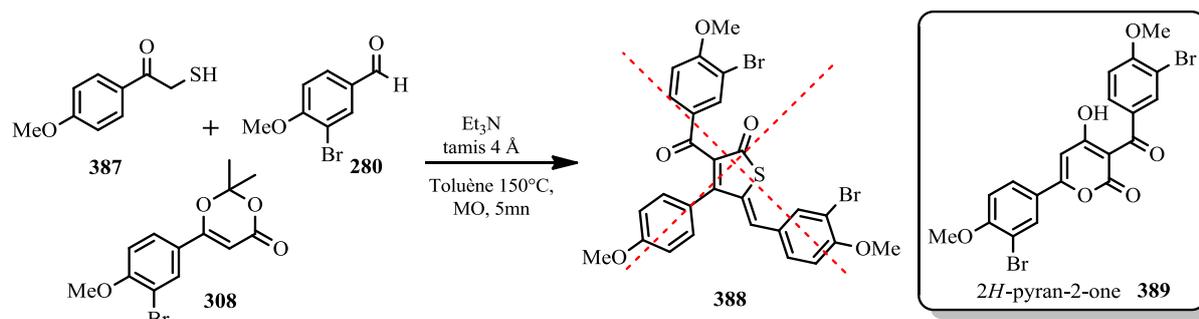


Schéma 84 : Essais de synthèse de thiolactone **388**.

Une non-conversion de l'aldéhyde **280** est observée d'après une analyse RMN du proton du brut réactionnel et après une purification par chromatographie sur gel de silice, un solide jaune est récupéré avec 32% de rendement. En effet, nous observons un proton à 6.54 ppm sous forme d'un singulet correspondant au proton d'un alcène et un autre proton apparaît à un déplacement chimique supérieur à 15.82 ppm correspondant au proton d'un énol de dicétone ou de cétoester chélate (**Figure 16**).

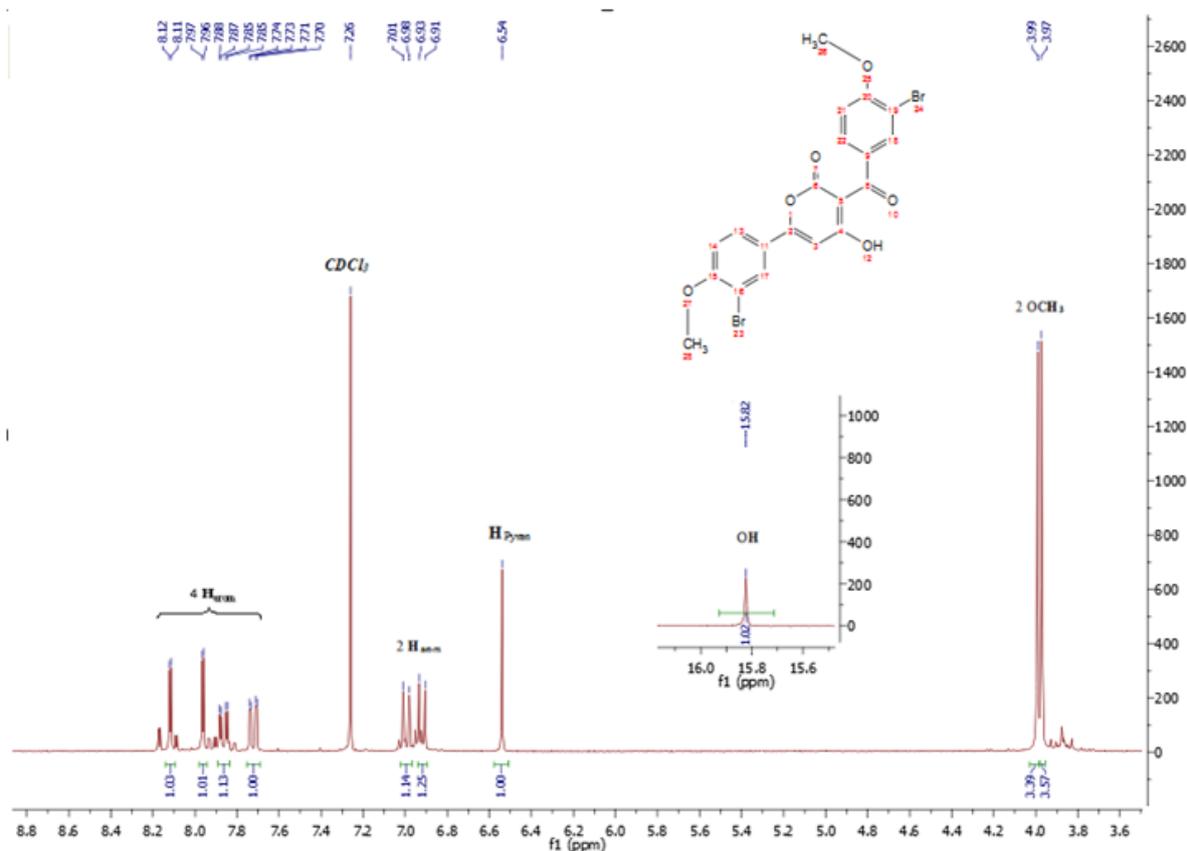


Figure 16 : Spectre RMN ^1H du produit **389**

Ainsi, la structure du produit récupéré ne correspond pas au thiolactone **388** attendu, mais au 3-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-6-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-hydroxy-2H-pyran-2-one **389** en accord avec la bibliographie pour les RMN des 2H-pyran-2-ones.

Deux autres essais de synthèse de thiolactone **388** ont été effectués mais le résultat est le même, ceci conclut donc les essais de synthèse des γ -thiolactones. La seule explication que nous avons pour cette non réactivité est la dimérisation des acylcétènes (*Schéma 85*) avant l'attaque du thiol sur le cétène. En effet, l'acylcétène **390** provient de la fragmentation thermique de la dioxinone **308** ensuite une réaction de Diels-Alder type [4+2] entre l'acylcétène et cétène d'un deuxième acylcétène peut avoir lieu.

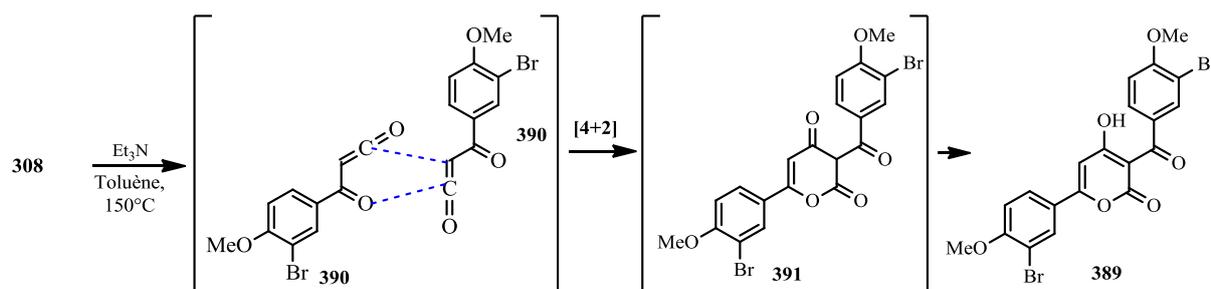


Schéma 85 : Dimérisation de l'acylcétène **390**.

III. Les lactames :

Les hétérocycles azotés sont des composants structurels importants pour les produits pharmaceutiques.^[130] Les β -, γ - et δ -lactames, des cycles à quatre, cinq et six chaînons respectivement, sont les plus représentatifs de cette classe des hétérocycles azotés (**Figure 17**).

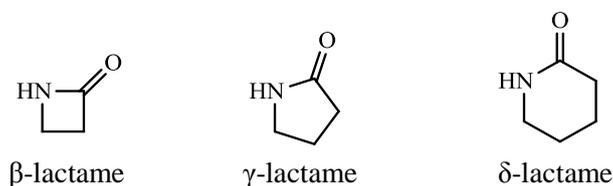


Figure 17 : Structures générales des lactames.

Les γ -lactames, également appelés γ -butyrolactames, pyrrolidin-2-ones, azolidin-2-ones ou 2-oxopyrrolidines, sont considérés comme l'un des motifs hétérocycliques les plus importants utilisés en chimie. De plus, les γ -lactames ont également servi de précieux éléments de base pour la synthèse de molécules complexes en raison de leur réactivité latente et le grand nombre de transformations hautement sélectives qu'ils peuvent subir.^[96]

1. Propriétés biologiques des lactames :

Les γ -lactames sont au cœur d'un certain nombre de produits naturels et de produits pharmaceutiques de synthèse qui possèdent une impressionnante variété de propriétés biologiques, notamment des propriétés antibactériennes, antimicrobiennes, propriétés anti-convulsivantes, antidépressives, anti-inflammatoires, anti-tumorales et d'autres propriétés tels que antipaludiques, antidiabétiques, antifongique, et des propriétés d'inhibition de l'angiogenèse tumorale.^[131]

Nous présentons dans la **Figure 18** quelques lactames actifs : le Pukeleimides **A 392** a été isolé de l'algue bleu-vert *Lyngbya majuscula* (cyanobactéries). Il est caractérisé par un noyau bis (hétérocyclique) comprenant un *N*-méthyl γ -alkylidène- γ -lactame (formes E ou Z) lié à un fragment tétramique.^[96b, 132]

L'Ampullicine **393** et l'Isoampullicine **394** ont été produites à partir d'un champignon saprophyte de type *Ampulliferina* isolé d'un pin mort, l'Isoampullicine **394** est un puissant régulateur de croissance des plantes. Le Pulchellalactame **395** isolé du champignon Ascomycete marin *Corollospora pulchella* et s'est avéré être un inhibiteur sélectif de la protéine CD45 tyrosine phosphatase.^[132]

Codinaeopsine **396**, isolé d'un champignon endophyte collecté au Costa Rica, a une activité antipaludique importante.^[131b] Ces activités biologiques ont rendu la synthèse des γ -lactames très attrayante, et un grand nombre de méthodes simples et robustes pour la construction de ces noyaux a été établi.

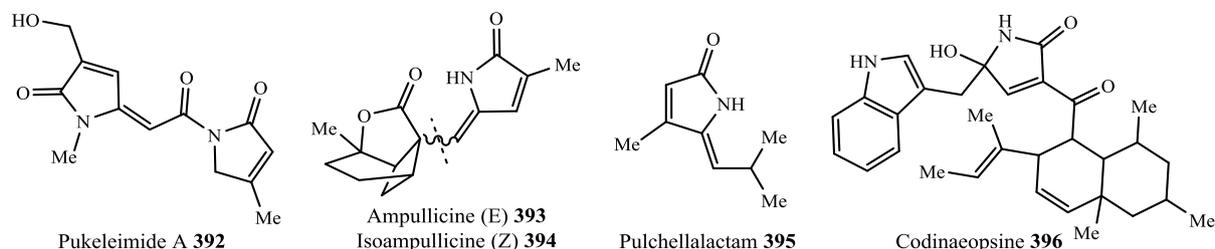


Figure 18 : Structures des lactames bioactifs.

Avant d'exposer nos propres stratégies de synthèse, il nous a semblé judicieux de citer les différentes méthodes d'accès aux γ -lactames déjà décrites dans la bibliographie.

2. Synthèses des γ -lactames décrites en littérature :

Une approche courte des hétérocycles azotés par cyclisation radicalaire à transfert d'atome catalysée par un métal de transition a été conçue par Felluga F. en 2007.^[133] Elle a été appliquée à la synthèse de (Z)-pulchellalactame **395** à partir du dichloroacétate d'allyle **399** (obtenu à partir d'isobutyraldéhyde **397**), dans ce cas la cyclisation radicalaire d'un ester allylique s'est déroulée en présence d'un complexe chlorure de cuivre (I)-bipyridine pour donner la lactone **401**, qui pourrait être convertie en (Z)-pulchellalactame **395** par aminolyse (Schéma 86).

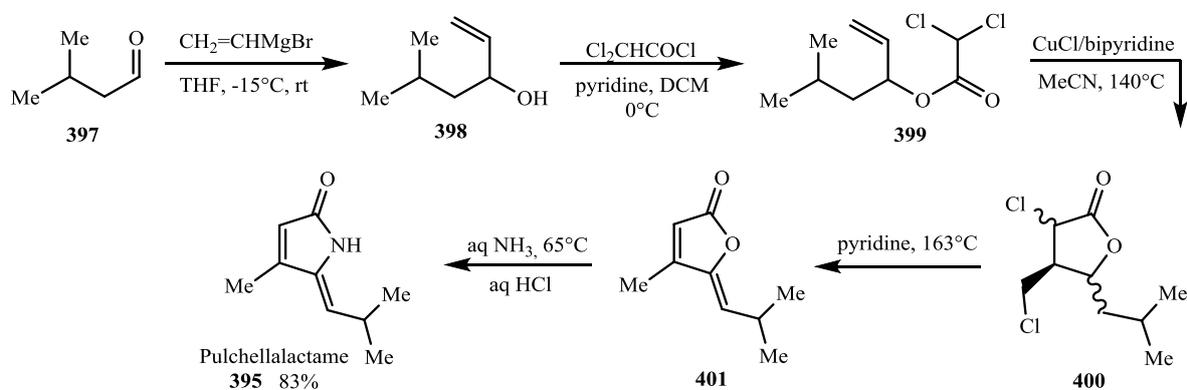


Schéma 86 : Synthèse de (Z)-pulchellalactame **395**.

En 2012, Kim N. et coll.^[132b] ont examiné la réaction du γ -propylidènebuténolide **402** avec de l'ammoniac dans de l'éthanol à température ambiante, comme indiqué dans le *Schéma 87*. le 5-hydroxypyrrol-2(5H)-one **403** a été obtenu, une déshydratation catalysée par un acide, produit la 5-propylidène-1,5-dihydropyrrol-2-one **404** avec un bon rendement 97%, de manière hautement stéréosélective. Cependant, la réaction de **402** et de la benzylamine a donné le **405** avec un rendement de 70% avec des quantités excessives (10 éq) de benzylamine ont été utilisées. De plus, une déshydratation de **405** par un acide *p*-TSOH a produit un mélange d'isomères E/Z de N-benzyl-5-propylidène-1,5-dihydropyrrol-2-one **406**. L'isomère Z s'est formé en tant que produit principal (51%) avec des quantités appréciables d'isomère E (37%).

La forme Z du composé **406** pourrait être synthétisée plus facilement à partir de **404** et de bromure de benzyle en présence de K_2CO_3 . Au cours de la réaction, ils n'ont pas observé la formation de trace de **406 E**.

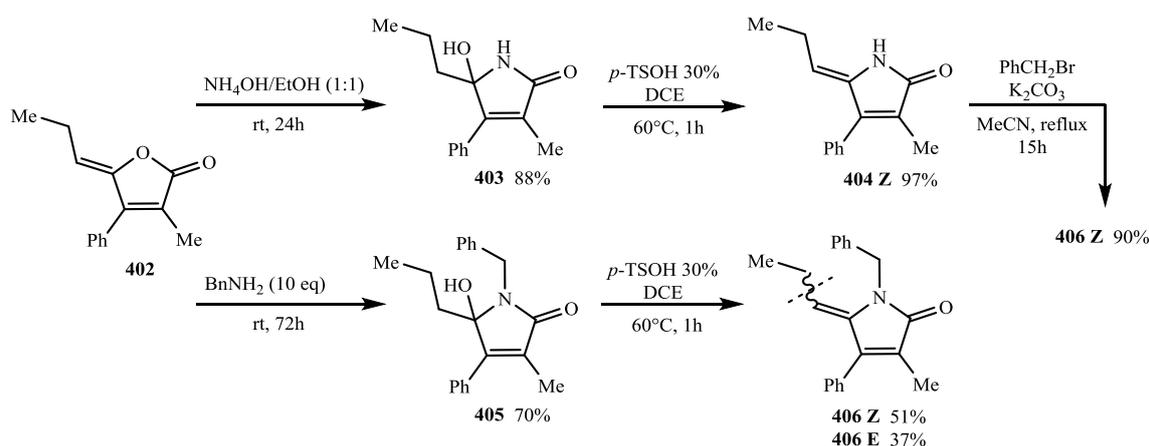


Schéma 87 : Synthèse des 5-Alkylidène-1,5-dihydropyrrol-2-ones.

Le groupe de Kalaitzakis D. en 2015^[134] met en jeu l'utilisation du bleu de méthylène comme photosensibilisateur et agent rédox pour la synthèse des 5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-ones **409a-g** à partir des furanes **407a-g**. Le bleu de méthylène a été principalement utilisé dans la photocatalyse, où l'oxydation est effectuée en présence de la lumière et d'une amine **408** (*Schéma 88*). La réaction a débuté par la photo-oxydation des furanes **407a-g** disponibles dans le commerce avec une quantité catalytique de BM (0,2% en mole) en tant que photosensibilisateur, puis par la réduction du produit avec un excès de Me_2S . Lors de l'ajout des amines 1.1 éq, les 5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-ones **409a-g** ont été obtenus avec des rendements variant entre 50 et 75%. Ensuite, des déshydratations avec différents acides ont donné les γ -lactames correspondants **410a-g** avec des rendements compris entre 58 et 70%.

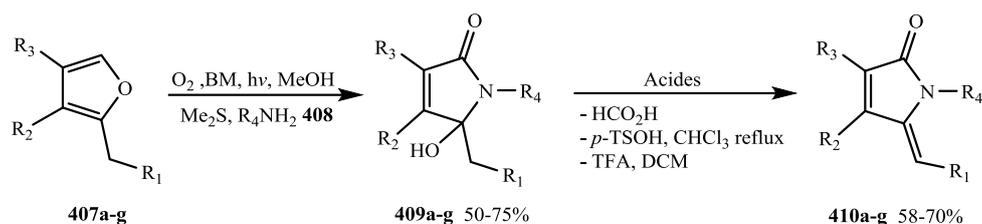


Schéma 88 : Photo-oxydation des furanes **407a-g** par le bleu de méthylène.

En 2014, les analogues de rubrolide **411a-g** ont été préparés par Pereira U.-A. et coll à partir d'acide mucobromique **183**.^[131a] Comme indiqué dans le **Schéma 89**, les produits sont préparés de manière stéréo-sélective avec des rendements allant de 44% à 68%. Un traitement ultérieur des γ -lactones **411a-g** avec un excès d'isobutylamine a entraîné la formation des γ -hydroxy- γ -lactames correspondants **412a-g**. Ces derniers ont ensuite été déshydratés avec du *p*-TSOH au reflux pour donner un mélange de *Z*- et *E*- γ -alkylidène- γ -lactams **413a-g** (23–45%).

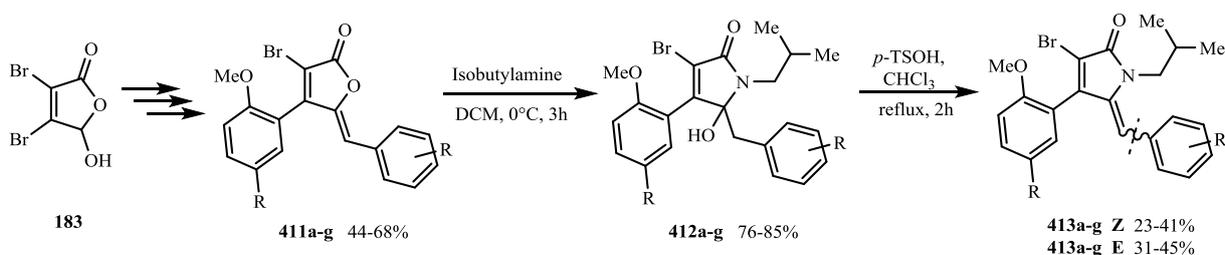


Schéma 89 : Synthèse à partir d'acide mucobromique.

L'évaluation de ces différentes classes de composés contre la formation de biofilms d'*E. faecalis* a montré que toutes les classes étaient actives et que l'activité d'inhibition du biofilm la plus élevée était causée par un lactame ($\text{CI}_{50} = 0,76 \mu\text{g} / \text{mL}$). En outre, dans presque tous les cas, au moins un des lactames est plus actif que son γ -alkylidène- γ -lactone correspondant.

En 2016, le même groupe a réalisé la synthèse de sept analogues d' γ -alkylidène- γ -lactone substitués avec un groupe β -aryle à partir d'acide mucochlorique **186** en suivant la procédure décrite précédemment. Un mélange de *Z*- et *E*- γ -alkylidène- γ -lactames **414a-b** a été obtenu (**Schéma 90**).^[135]

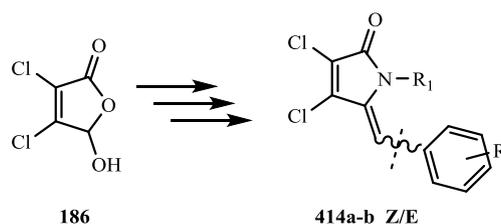
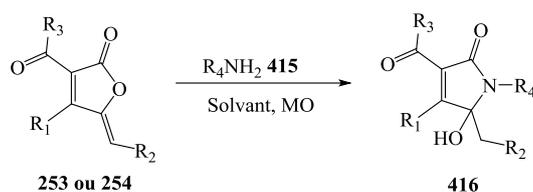


Schéma 90 : Synthèse à partir d'acide mucochlorique.

3. Essais de synthèse des γ -hydroxy- γ -lactames :

Les différents exemples rapportés dans la bibliographie pour la conversion des γ -alkylidène- γ -lactones en γ -alkylidène- γ -lactames, ont été réalisées soit sans solvant à 65°C et pendant 4h^[133] ou à température ambiante pendant 72h.^[132b] Dans une autre procédure^[131a, 135] Pereira et coll. ont utilisé le dichlorométhane comme solvant à froid (0°C) pendant 3h. Ces conditions nous fait penser à réaliser des tests sous irradiation micro-onde et en présence du solvant. Des essais de conversion ont été réalisés sur des acylfuranones hydroxyphényles **253** et même leur version méthoxyphényles **254** (Tableau 2) :



Entrée	Produit départ	Amine	Condition	Résultat
1	342	benzylamine	EtOH, 100°C, 2min	—
2	348	tryptamine	DCM, 80°C, 2min	—
3	317	benzylamine	EtOH, 100°C, 2min	416c Traces
4	331	butylamine	EtOH, 100°C, 2min	416d Traces

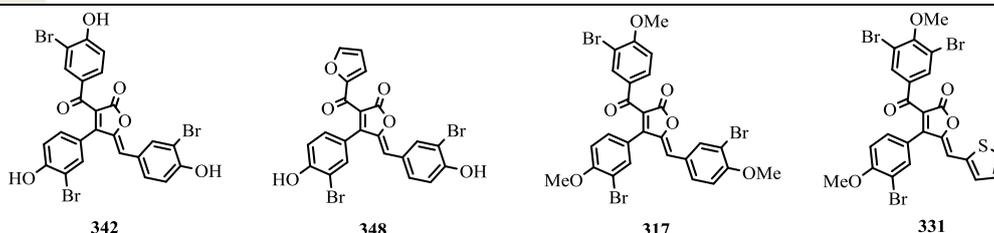


Tableau 2 : Essais de synthèse des γ -hydroxy- γ -lactames

Les deux premiers essais ont été réalisés sur des analogues de cadiolide synthétisés **342** et **348** (entrée 1 et 2) en utilisant des amines primaires 10.0 éq en présence du solvant et sous irradiation micro-onde pendant 2 min, aucune trace de produit désiré n'a été observée sur RMN ¹H du brute.

De nouveaux essais ont alors été engagés sur les acylfuranones **317** et **331** (entrée 3 et 4) en présence de 10.0 éq d'amine, utilisant l'éthanol comme solvant à 100 °C pendant 2 min. La première remarque est l'insolubilité totale des produits de départ après le chauffage et la deuxième est la présence des traces des γ -hydroxy- γ -lactames sur les spectres RMN ¹H des bruts réactionnels (Figure 19).

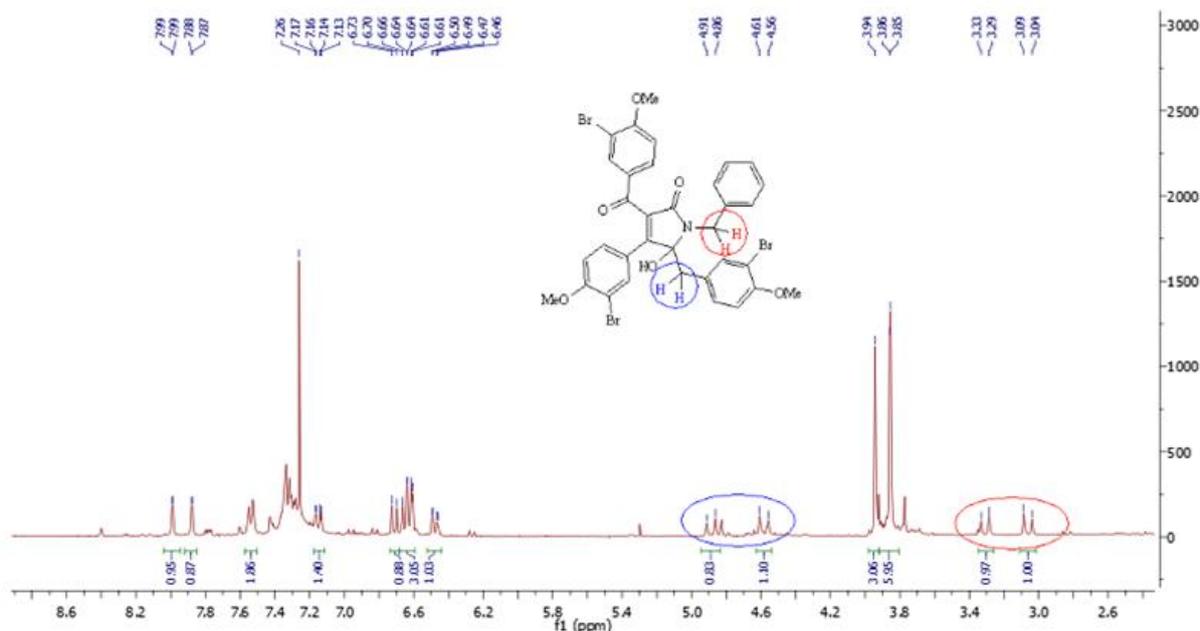


Figure 19 : Spectre de RMN ^1H de brute **416c** après une réaction dans l'EtOH.

Des faibles rendements de produits bruts ont été obtenus (10 mg de **416c** et 18 mg de **416d**). Nous n'avons donc pas pu réaliser la purification pour confirmer les structures par RMN du proton des composés **416c** et **416d**.

Devant ces premiers échecs, un autre essai a été effectué dans le dichlorométhane à la place de l'éthanol et en présence de 10.0 éq de butylamine **415c** à 80 °C (*Schéma 91*). L' γ -hydroxy- γ -lactame **417** a été obtenu avec un rendement de 88% sans purification, la structure est confirmée par RMN du proton.

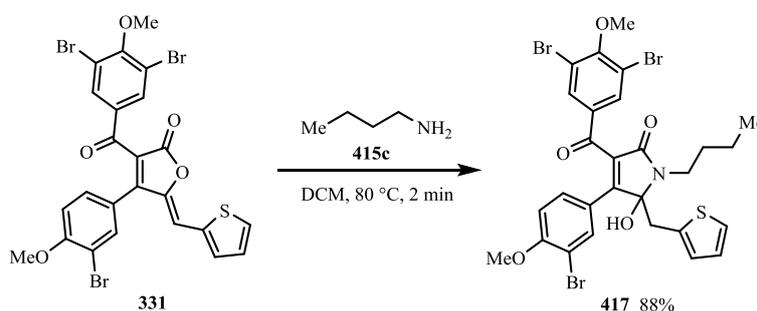


Schéma 91 : Synthèse de l' γ -hydroxy- γ -lactame **417**

Cinq autres γ -hydroxy- γ -lactames ont été synthétisés selon notre procédure développée précédemment avec différentes amines telles que la benzylamine **415a**, la tryptamine **415b** et la butylamine **415c**. Les γ -hydroxy- γ -lactames **417-422** sont rapportés dans la **Figure 20**, les structures des composés ont été établies sur la base des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C).

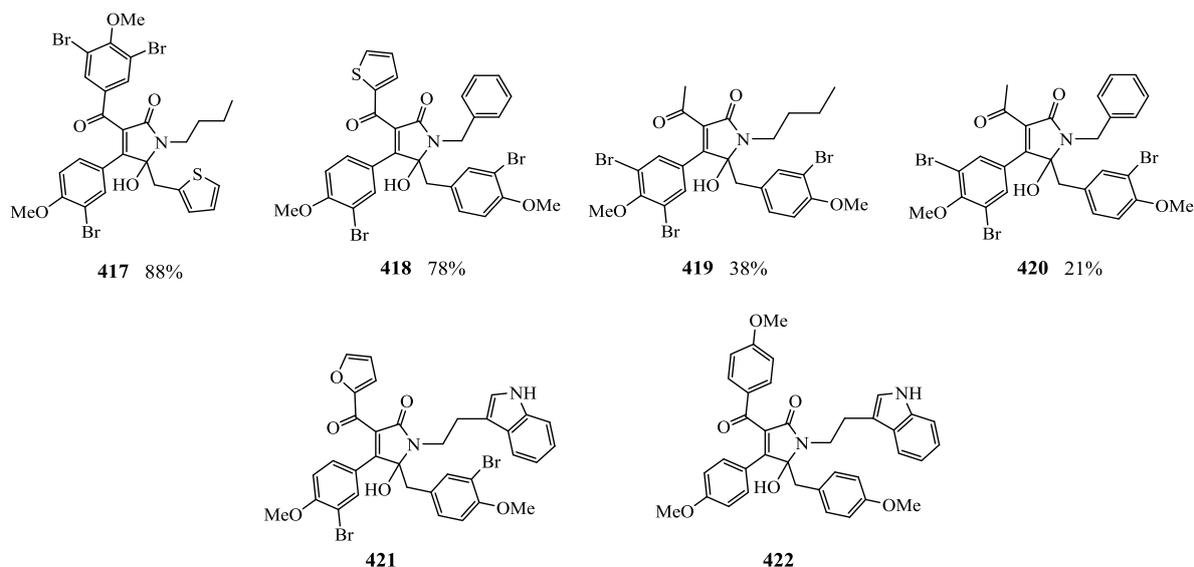


Figure 20 : Figure récapitulatif des γ -hydroxy- γ -lactames **417-422**

Les rendements des produits synthétisés varient entre 21 et 88%, seuls les deux bruts réactionnels **421** et **422** sont utilisés directement dans l'étape suivante car la purification a été difficile.

4. Essais de synthèse des γ -lactames :

La déshydratation avec des acides, une étape nécessaire afin de compléter la synthèse des γ -lactames. Selon les procédures décrites dans la littérature, l'acide le plus utilisé est l'acide *p*-toluène sulfonique (*p*-TSOH) et puisque nous utilisons un acide de Lewis pour la déméthylation des phénols (une étape qui sera faite après la déshydratation), nous avons décidé de tester l'effet du BBr_3 sur les γ -hydroxy- γ -lactames pour obtenir soit un γ -lactame déshydraté et déprotégé ou bien un γ -lactame déshydraté et non-déprotégé.

Un premier essai a été effectué, en utilisant 1.0 éq de l' γ -hydroxy- γ -lactame **417** dans le DCM avec 7.0 éq de BBr_3 ajouté au milieu réactionnel à -78°C , la réaction est suivie par CCM, le milieu réactionnel est désactivé avec du MeOH à -78°C et lavage à 0°C avec de l'eau (**Schéma 92**).

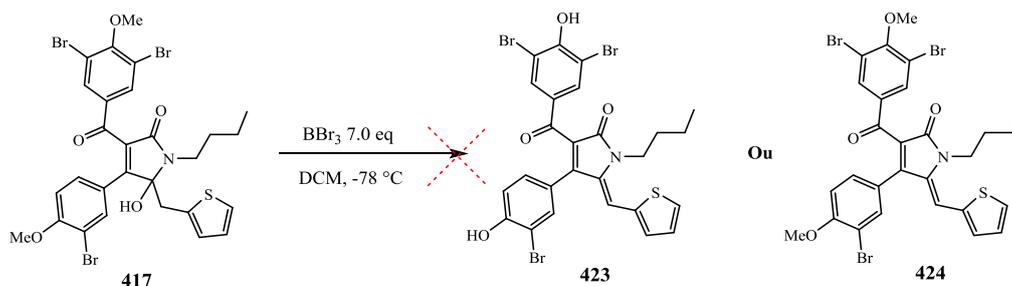


Schéma 92 : Essai de déshydratation et déméthylation de **417** avec le BBr_3 .

Un produit inattendu **425**, est également isolé et après une comparaison par l'analyse RMN ^1H de ce produit avec le produit de départ **417**, nous avons remarqué la présence des pics caractéristiques aux protons de la chaîne amine et l'absence des pics caractéristiques des groupes « méthoxy » ce qui signifie la déméthylation des phénols mais l'absence aussi de pics caractéristiques soit le singulet de l'alcène $\text{C}=\text{CH}$ attendu dans la zone [6.50-7.00 ppm] ou bien les deux doublets de COHCH_2 de produit de départ dans la zone [3.50-3.60 ppm]. Par contre, deux doublets sont apparus entre 4.57 et 4.68 ppm correspondant à un groupe de CH_2 et on a remarqué aussi la disparition des protons du noyau thiophène (**Figure 21**).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δppm : 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.29–1.37 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.52–1.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 3.55–3.64 (m, 2H, NCH_2), 4.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.96-7.06 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.20 (s, 2H, H_{arom}).

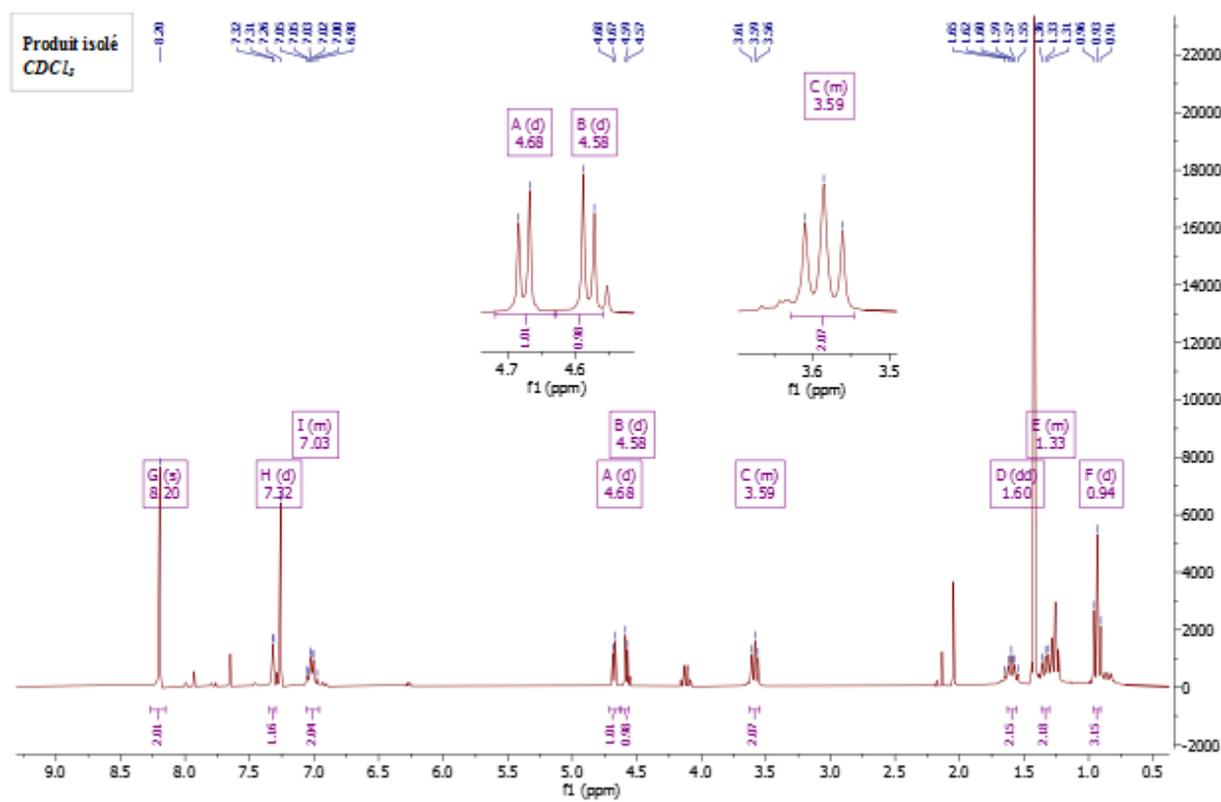


Figure 21 : Spectre RMN ^1H de produit **425**.

Alors une structure a été proposée **425**, dont la formation n'est pas encore expliquée (**Figure 22**).

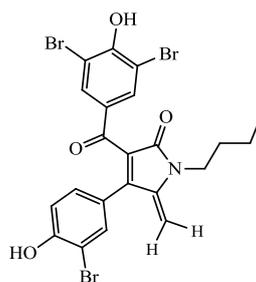


Figure 22 : Structure proposée pour le 425.

Donc l'utilisation d'un acide forte pour la réaction de déshydratation s'est révélé un échec. En suivant les protocoles décrits précédemment et en utilisant 3.0 équivalents de l'acide *p*-toluène sulfonique en réaction avec les γ -hydroxy- γ -lactames 417-422 dans le dichlorométhane et sous irradiation micro-onde à 80 °C pendant 2 min, des mélanges des *Z*- et *E*- γ -lactames 426-429 ont été obtenus avec des rendements variant entre 35 et 77% (Schéma 93).



Schéma 93 : Synthèse des *Z*- et *E*- γ -lactames 426-429.

Les *Z*- et *E*- γ -lactames 426-429 obtenus sont rapportés dans la Figure 23, les structures des produits ont été établies grâce aux données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C).

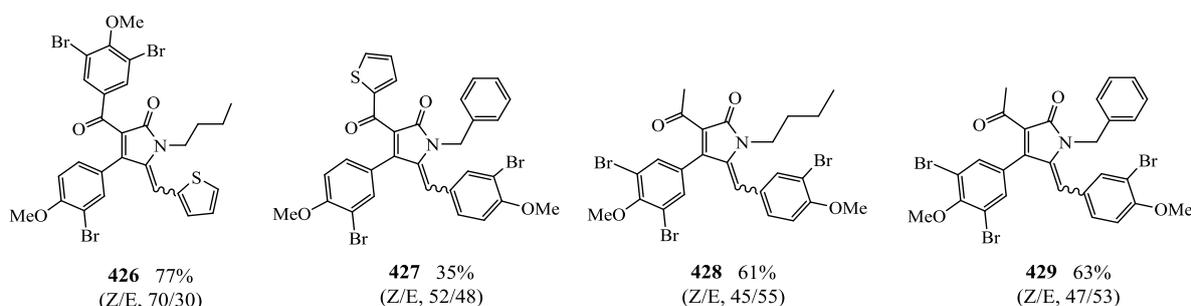


Figure 23 : Figure récapitulatif des *Z*- et *E*- γ -lactames 426-429

Mécanisme de formation des γ -lactames 426-429

Premièrement, une attaque nucléophile des amines au niveau du groupe lactone carbonyle suivie d'une ouverture du cycle furanone comme indiqué dans le Schéma 94. La fermeture de l'anneau céto-amide correspondant, bien qu'ils n'aient pas pu être isolés, conduit aux γ -hydroxy- γ -lactames. Une déshydratation catalysée par un acide de ces derniers a produit un mélange d'isomères *Z/E* de l' γ -lactames 426-429.

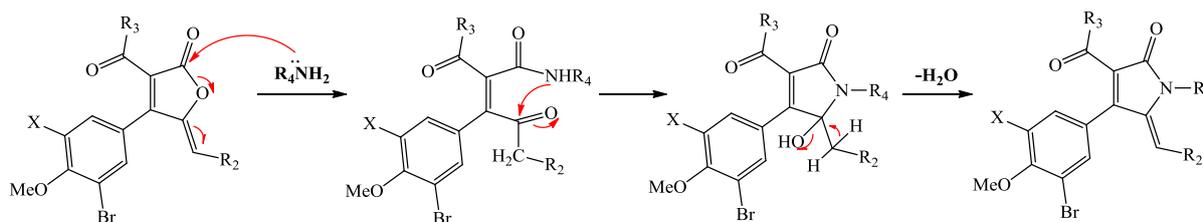


Schéma 94 : Mécanisme de formation des γ -lactames 426-429

Dans le cas des deux produits 426 et 427, l'isomère Z a été formé comme produit majeur ainsi que des quantités appréciables d'isomère E, ce rapport Z/E indique que l'encombrement stérique défavorable entre le groupe R_2 et le groupe phényle en position C-4 est plus grand que celui du fragment amine N- R_4 .

Par contre dans le cas des produits 428 et 429, les isomères E ont été obtenus avec de meilleurs rendements que la forme Z, en raison de l'effet stérique défavorable entre le groupe R_2 et le groupe amine N- R_4 . A ce stade, nous n'avons pas d'explication finale pour de tels résultats.

IV. Les β -carboline-lactames :

Les tétrahydro- β -carboline sont des motifs structuraux privilégiés que l'on retrouve largement dans les produits naturels et qui présentent un intérêt pour la chimie médicinale et la pharmacologie.^[136]

Les molécules synthétiques polycycliques à base de tryptamine ont beaucoup attiré l'attention en raison de leurs propriétés médicamenteuses vis-à-vis de différentes maladies. Parmi celles-ci, le produit naturel harmicine et ses analogues ont suscité une attention considérable pour les soins de santé. Les analogues synthétiques tétracycliques de tétrahydro- β -carboline présentent des affinités potentiellement élevées avec certaines cibles médicamenteuses, tels que les récepteurs de la sérotonine et les récepteurs de la dopamine (Figure 24).^{[136] [137]}

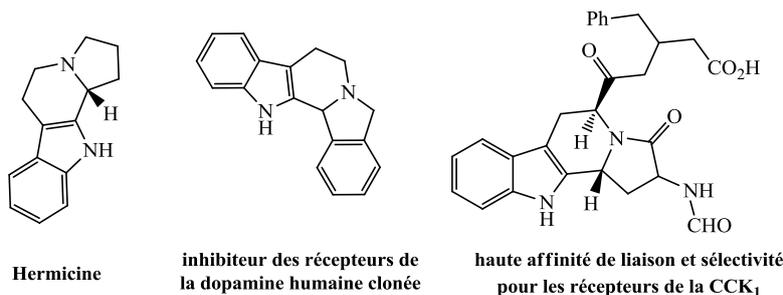


Figure 24 : Exemples des tétrahydro- β -carboline naturels.

1. Synthèses décrites des β -carboline-lactames en littérature à partir des γ -hydroxy- γ -lactames :

En 2010, Liu H. et coll. ont décrit la cyclisation des 3-hydroxyisoindolin-1-ones **430a-f** en β -carboline-lactames **431a-f** dans un milieu acide, 2.0 éq de TFA ont été utilisés dans le DCM à température ambiante pendant 20 min (*Schéma 95*).^[138]

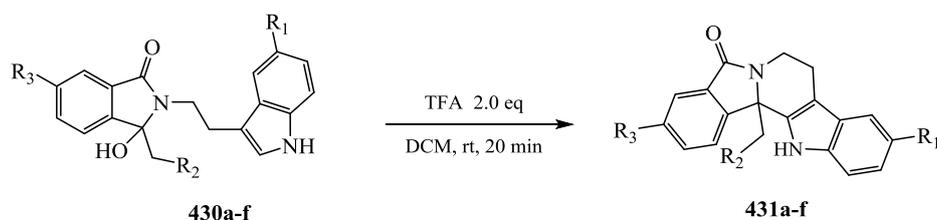


Schéma 95 : Cyclisation des 3-hydroxyisoindolin-1-ones **430a-f**

Un autre acide appliqué par Argade P. et coll.^[139] c'est l'acide chlorhydrique 2M, l' γ -hydroxy- γ -lactame **432** a subi une déshydratation amide sous azote et un réarrangement sélectif de la double liaison suivie de diastéréosélective, la cyclisation intramoléculaire a directement abouti à la (\pm) β -carboline-lactame **433** avec un rendement de 55% (*Schéma 96*).

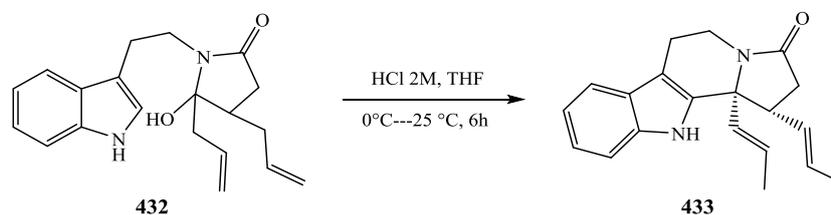


Schéma 96 : Synthèse de β -carboline-lactame **433**.

Récemment, Commeiras L. et coll. ont rapporté une synthèse en utilisant aussi l'HCl 6M et 1M dans l'*i*-PrOH pour la cyclisation des γ -hydroxy- γ -lactames **434a-g** en chauffant le milieu à 50 °C. Les rendements des produits synthétisés avec HCl 1M sont plus élevés par rapport au HCl 6M (*Schéma 97*).^[137]

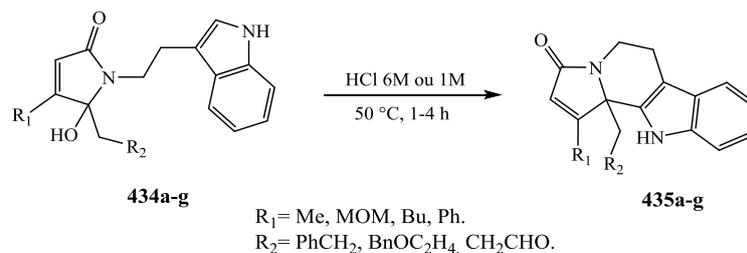


Schéma 97 : Cyclisation des γ -hydroxy- γ -lactames **434a-g** par HCl 6M et 1M.

2. Notre synthèse des β -carboline-lactames

Nous avons appliqué cette dernière procédure décrite par Commeiras L. sur les deux molécules de γ -hydroxy- γ -lactames **421** et **422** dans l'*i*-PrOH avec HCl 1M (**Schéma 98**). Les β -carboline-lactames **436** et **437** sont obtenus avec des faibles rendements 16 et 34% respectivement, les structures sont confirmées par analyse RMN ^1H et ^{13}C .

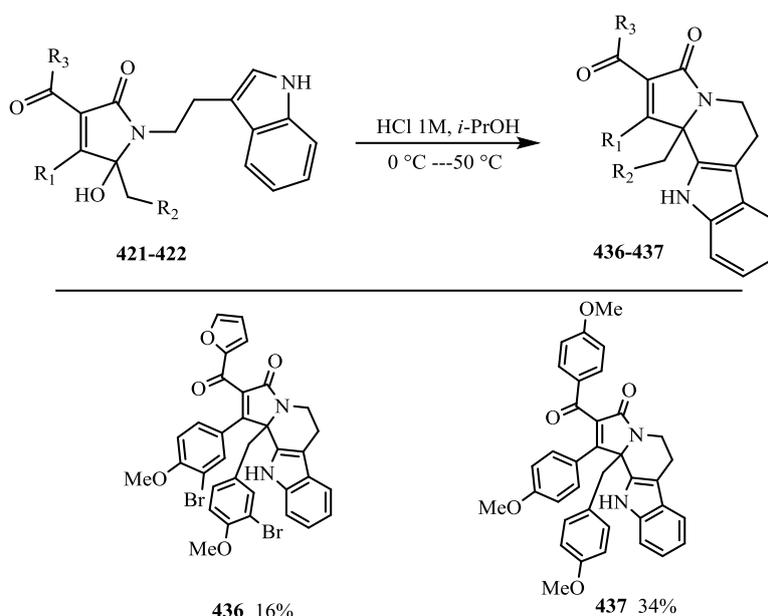


Schéma 98 : Essais de synthèse des β -carboline-lactames **436** et **437**

Les tests préliminaires de synthèse et cyclisation de γ -hydroxy- γ -lactames sur de faible quantité, conduisant à l'isolement de seulement quelques mg de produit final (validation par caractérisation RMN ^1H et de ^{13}C). Par conséquent, la caractérisation complète de certains dérivés n'a pu être réalisée par manque de matière.

3. La déméthylation des Z-, E- γ -lactames et des β -carboline-lactames :

La dernière étape afin de compléter la synthèse des analogues des γ -lactames c'est la déméthylation des phénols. La réaction a été induite par un acide de Lewis fort BBr_3 dans le DCM à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ensuite le mélange a été laissé sous agitation pendant 20h (**Schéma 99**) :

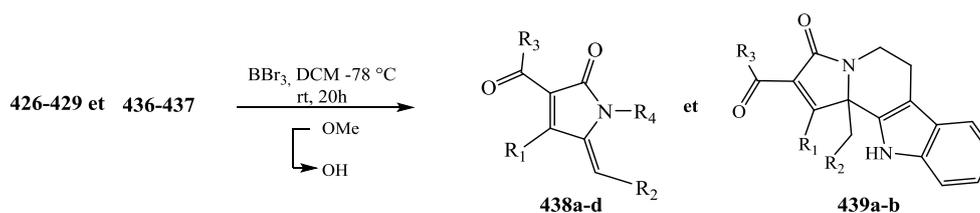


Schéma 99 : Déméthylation des Z-, E- γ -lactames et des β -carboline-lactames

Le tableau ci-après résume l'ensemble des essais effectués afin de déprotéger les γ -lactames. Tous les essais de déprotection réalisés en présence de l'acide de Lewis BBR_3 (Entrée 1-6) mais que des produits de dégradation ont été observés.

Entrée	Produit départ	Résultat
1	426	Dégradation
2	427	Dégradation
3	428	Dégradation
4	429	Dégradation
5	436	Dégradation
6	437	Dégradation

Tableau 3 : Résultats des essais de déprotection des phénols en conditions acides.

La nécessité de trouver un groupement stable et labile en milieu acide, nous a fait penser aux éthers méthoxyméthyliques, un γ -lactame possédant des phénols protégés sous forme d'éthers méthoxyméthyliques (MOM) est alors ciblé.

3.1.Synthèse de l' γ -hydroxy- γ -lactame protégés sous forme d'un éther méthoxyméthyle :

En réalisant la protection des phénols de **348** dans le DMF en présence d'un excès de chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl) et d'une base d'hydrure de sodium (NaH 60%) à froid, ensuite à température ambiante pendant 2h, le produit attendu **440** est alors isolé avec un bon rendement de 91% (*Schéma 100*) et la structure est confirmée par analyse RMN ^1H et ^{13}C .

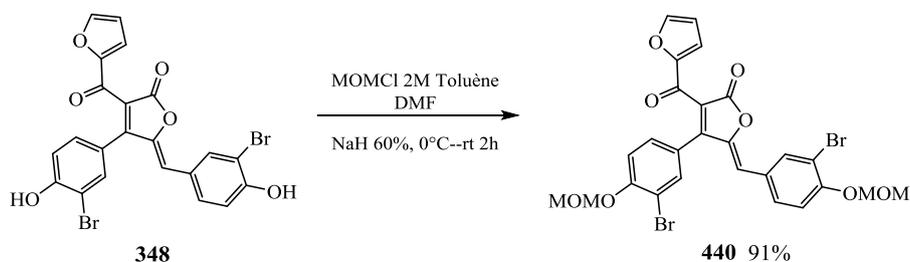


Schéma 100 : Double protection des phénols de **348** par l'utilisation de NaH.

A partir de cet intermédiaire, nous pouvons envisager la cyclisation en γ -lactame et la cyclisation en β -carboline-lactame, deux γ -hydroxy- γ -lactames **441** et **442** ont été synthétisés à partir du produit protégé **440** et des amines correspondants, en suivant les conditions opératoires décrites précédemment (*Schéma 101*).

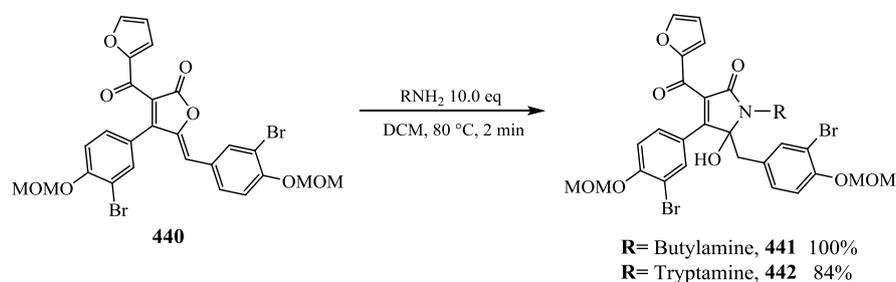


Schéma 101 : Synthèse des γ -hydroxy- γ -lactames **441** et **442**

Les γ -hydroxy- γ -lactames protégés sous forme d'un éther méthoxyméthyle **441** et **442** sont obtenus avec des excellents rendements respectivement de 100 et 84%.

3.2. Essais de déshydratation et cyclisation en β -carboline-lactames :

Un certain nombre d'essais ont été réalisés dans des différents milieux acides, aucun produit n'a été isolée, tous les réactions ont échoué (*Schéma 102*).

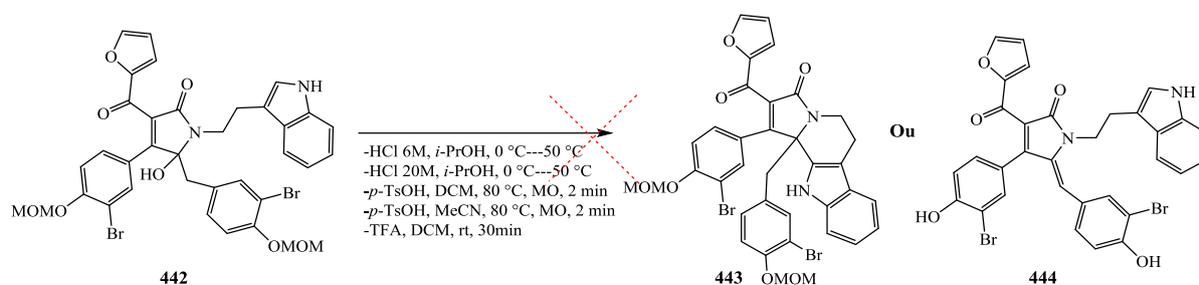


Schéma 102 : Essais de déshydratation et cyclisation en β -carboline-lactames

Nous n'avons pas encore trouvé une explication pour la non-cyclisation en β -carboline-lactame ou bien la déshydratation et même déterminer l'effet du groupement méthoxyméthyle (MOM) sur la réaction de cyclisation. Néanmoins le composé **444** reste intéressant en tant que nouvel analogue de cadiolide. Hélas, l'activité antibactérienne de ce dernier n'a pas pu être testée.

3.3. Essais de déshydratation de l' γ -hydroxy- γ -lactame **441** :

Une déshydratation de l' γ -hydroxy- γ -lactames **441** par un acide *p*-TsOH sous irradiations micro-ondes a produit un mélange d'isomères Z/E de γ -lactame déprotégé et non pas le γ -lactame protégé **445** (*Schéma 103*).

La structure du γ -lactame **446** a été établie sur la base des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse) et les données spectroscopiques IR.

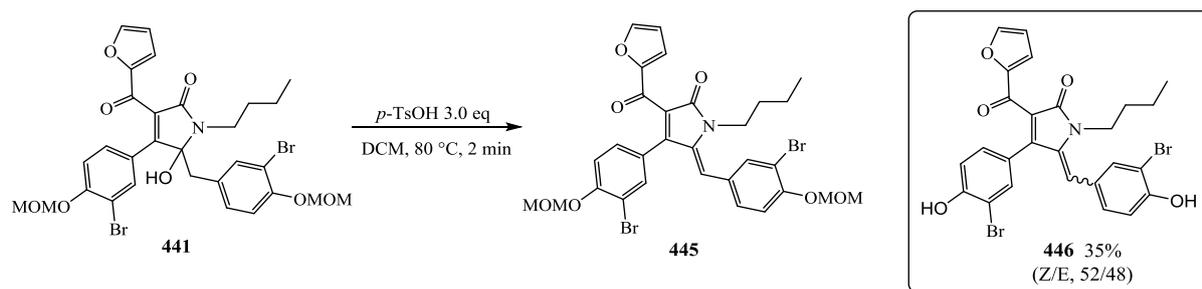


Schéma 103 : Déshydratation de l' γ -hydroxy- γ -lactame **441**

Après la synthèse réussie du γ -lactame **446**, nous nous sommes intéressés à la synthèse du γ -lactames bioactifs et traçables qui pourrait potentiellement être obtenu à l'aide d'une stratégie d'étiquetage biomoléculaire, par exemple, par radio-étiquetage ou par l'introduction de sondes fluorescentes. Ces dernières sont devenues indispensable au biologiste pour obtenir des informations sur les systèmes complexes cellulaire et comprendre les mécanismes du vivant.^[140]

3.4. Essais de synthèse des γ -lactames fluorescent :

Pour augmenter la probabilité d'identifier un γ -lactame bioactif avec des propriétés fluorescentes utiles, nous avons mis en œuvre une stratégie basée sur la possibilité d'introduire une amine fluorophore sur le fragment central de l'analogue de cadiolide (**Figure 25**).

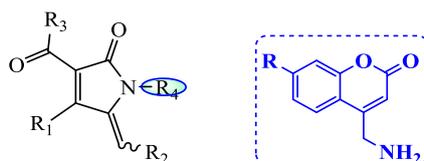


Figure 25 : γ -lactame fluorescent et une amine fluorophore.

Les coumarines sont fréquemment utilisées comme fluorophores en raison de leur bon rendement de fluorescence, de leur différence de longueurs d'onde d'absorption/émission, de leur lipophilie et de leur photo-stabilité.^[140] La coumarine est un hétérocycle d'oxygène d'abord isolé en 1820 par Voleg de la plante *Dypteryx adorata* et actuellement connu pour être présent dans un grand nombre de produits naturels.^[141]

Depuis l'antiquité égyptienne, les coumarines sont connues pour leurs propriétés thérapeutiques, à savoir les activités anticancéreuses, antimicrobiennes, anesthésiques, anti-VIH, anticoagulantes et anti-oxydantes. En outre, ils sont utilisés dans les industries cosmétiques et alimentaires comme sondes fluorescentes et, plus récemment, en tant que GsPP (groupes de protection photo-clivable).

Les GsPP sont des entités chimiques utilisées pour désactiver temporairement l'activité d'un composé, qui est obtenu par une liaison covalente entre le PPG et un groupe fonctionnel essentiel à son activité. Après irradiation, la liaison est clivée et l'activité du composé est restaurée. Pour une application biologique, la longueur d'onde utilisée doit être aussi proche que possible de la longueur d'onde du rayonnement visible afin de réduire les dommages cellulaires.^[142]

Plusieurs procédures sont décrites dans la bibliographie pour accéder à ce type de molécules.^[141, 143] En suivant ces protocoles, nous avons réalisé une synthèse totale de l'amine coumarine **452** en quatre étapes (*Schéma 104*).

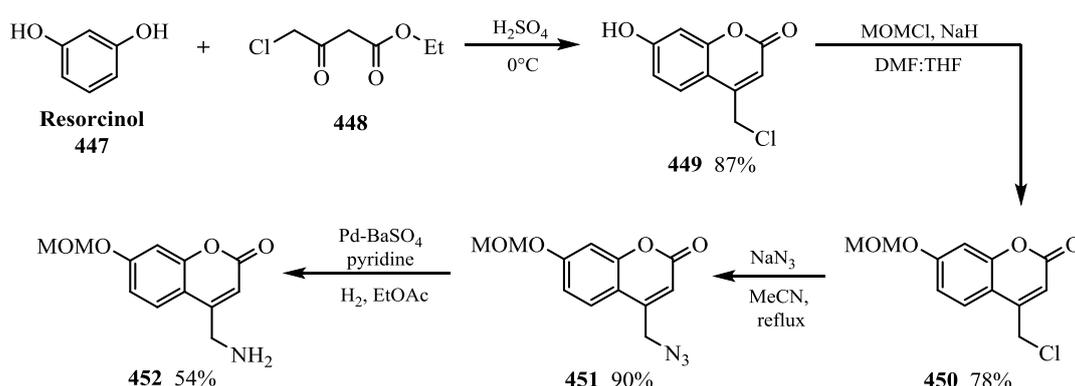


Schéma 104 : Synthèse de 4-(aminométhyl)-7-(méthoxyméthoxy)-2H-chromén-2-one **452**

La première étape implique la formation d'un chlorure **449** par un traitement du résorcinol **447** avec le 4-chloroacétoacétate d'éthyle **448** en présence de l'acide sulfurique à 0°C, le produit obtenu avec un rendement de 87%. Ensuite, une protection de la fonction phénol

sous forme d'un éther méthoxyméthylrique est réalisée par l'action du MOMCl. Le chlorure approprié **450** et le NaN₃ ont été chauffés à reflux dans l'acétonitrile distillé et l'azoture désiré **451** est alors isolé avec un bon rendement de 90%. Finalement, un traitement de l'azide avec le gaz d'hydrogène en présence d'une solution catalytique de palladium/barium sulfate 5% et la pyridine a fourni l'amine coumarine **452** attendue avec un rendement de 54%, la structure a été établie grâce aux données spectrales (RMN ¹H, ¹³C) (**Figure 36**).

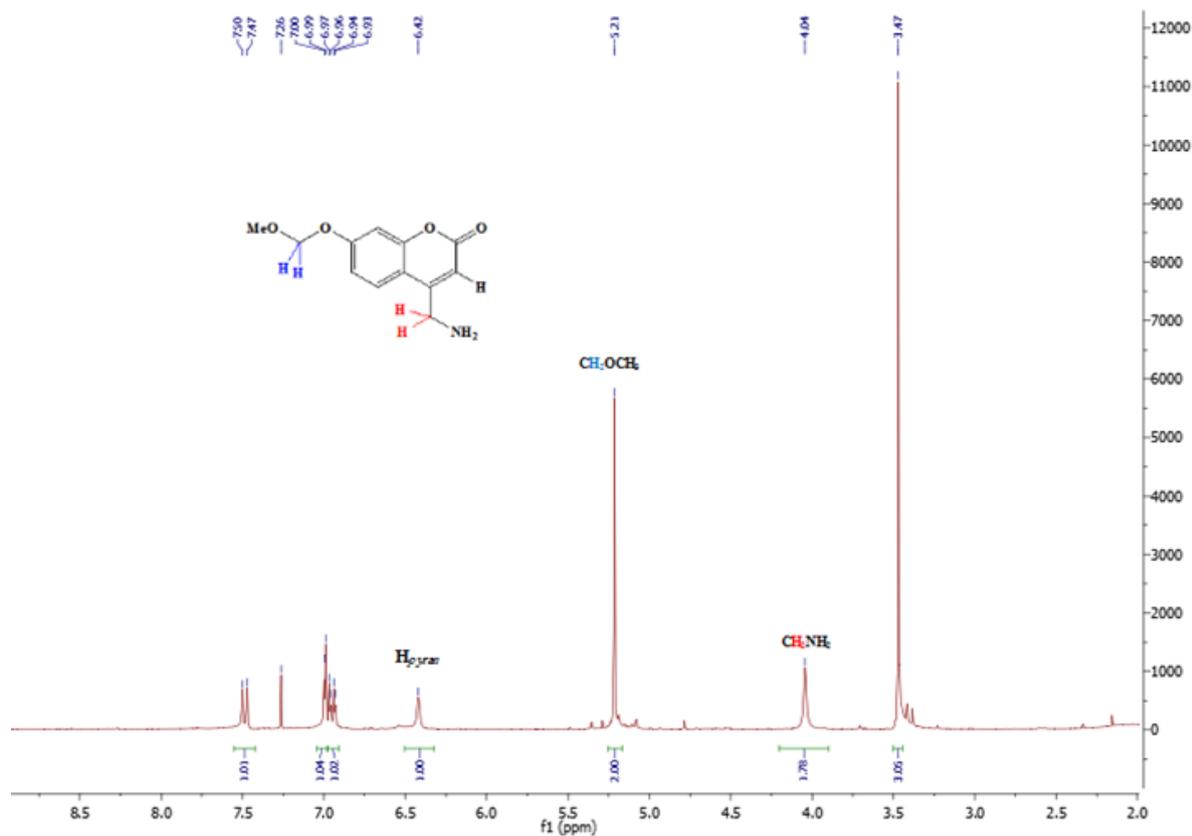


Figure 36A : Spectres RMN ¹H du produit **452**

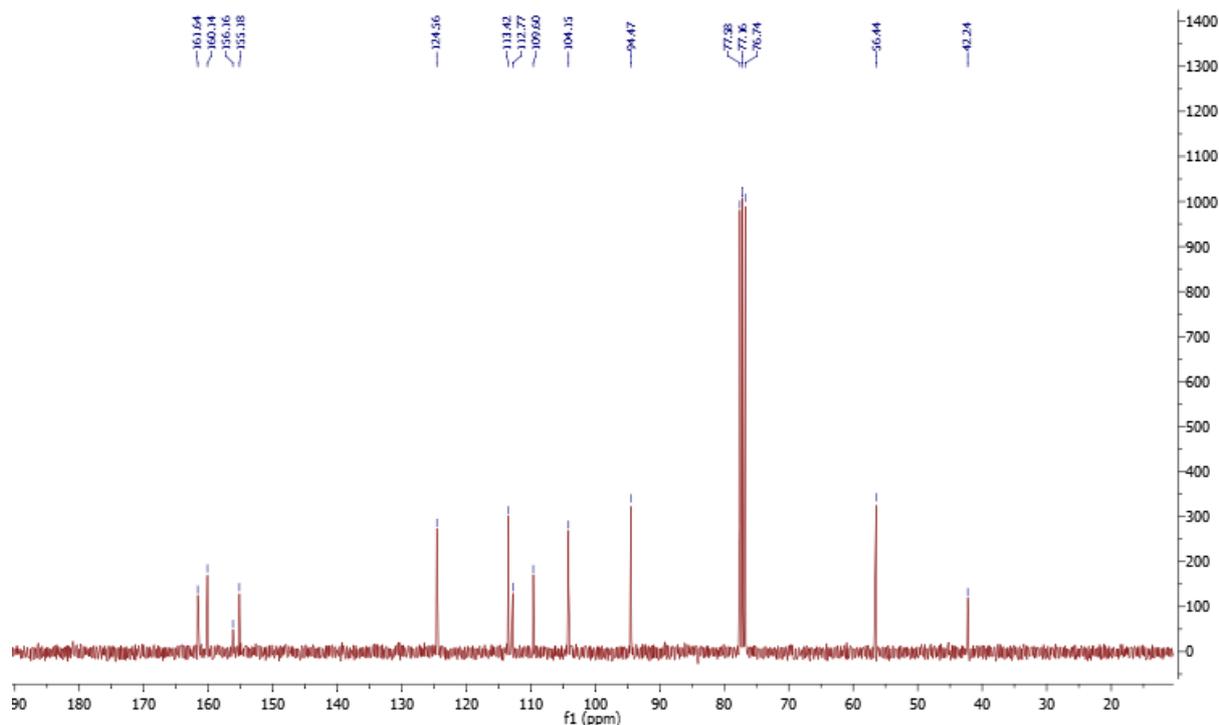


Figure 36B : Spectres RMN ^{13}C du produit **452**

En suivant notre protocole décrit précédemment dans le *Schéma 101*, l' γ -lactame **440** a été mis en réaction avec l'amine fluorophore **452** sous irradiation micro-onde dans le DCM (*Schéma 105*).

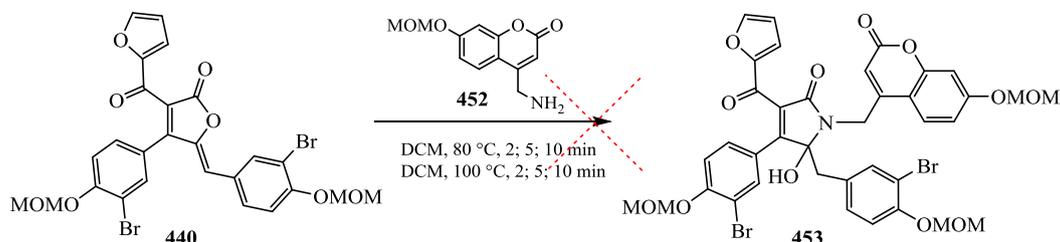


Schéma 105 : Essais de synthèse du γ -hydroxy- γ -lactame **453**

Aucune trace de produit désiré n'a été observée sur chromatographie sur couche mince ou RMN ^1H du brute, aussi on a remarqué la disparition de la fluorescence sur CCM, ce qui indique la décomposition de l'amine coumarine dans ces conditions opératoires.

Tous les essais de synthèse d'un γ -hydroxy- γ -lactame fluorescent ont échoué, cette résistance à la cyclisation en γ -hydroxy- γ -lactame et la décomposition de l'amine fluorophore utilisée reste inexplicée. Par faute de temps, nous n'avons pas pu approfondir nos recherches sur cette partie pour comprendre cette absence de réactivité et trouver une alternative pour accéder au composé **453**.

V. Bilan de synthèse des analogues de cadiolide :

Les avancées réalisées sur la synthèse des analogues de cadiolide sont présentées dans le schéma 106.

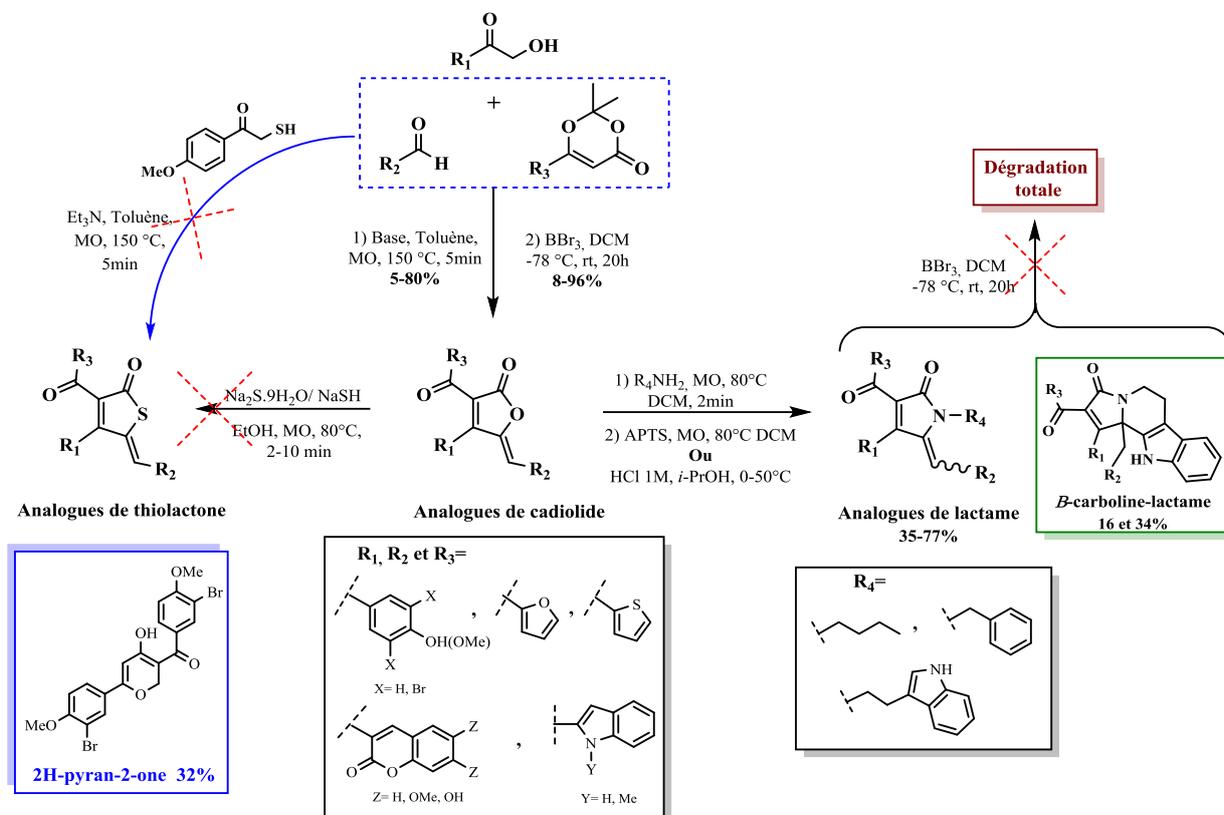


Schéma 106 : Synthèse des analogues de cadiolide modifiée.

En se basant sur la réactivité des acylcétènes pour la synthèse des nouveaux hétérocycles originaux non décrits auparavant, les dioxinones appropriées ont été engagées dans une réaction d'acylfuranonisation en présence des α-hydroxycétone, des aldéhydes et le triéthylamine. Cette voie de synthèse a permis d'obtenir 24 nouveaux acylfuranones méthoxyphényles avec différents substituants, dont le phényle, le furane, le thiophène, le coumarine-3-carbaldéhyde et des dérivés de l'indole, les rendements sont de l'ordre de 5 à 80%. Pour finir, une étape de déprotection des phénols par un acide de Lewis fort mènera à l'obtention de 18 nouveaux analogues de cadiolide avec des rendements variant entre 8 et 96%, mais trois produits n'ont pas pu être obtenus lors de cette étape, les causes de la dégradation du milieu réactionnel restent inexplicables.

L'étude des analogues de cadiolide modifié au cœur du cycle acylfuranonique a abouti à la synthèse de thiolactones et de lactames. Malgré quelques essais pour former le noyau thiophen-2(5H)-one en utilisant le sulfure de sodium hydraté, le hydrogénosulfure de sodium

ou l'utilisation des thiols, le γ -thiolactone désiré n'a pas été obtenu et à sa place le 2*H*-pyran-2-one a été récupérée avec 32% de rendement correspondant à la dimérisation des acylcétènes.

D'autre part, nous avons réussi à développer une nouvelle stratégie de synthèse en utilisant la micro-onde pour la préparation des γ -lactames par une conversion des γ -lactones en présence des amines primaires suivies par une déshydratation. Quatre mélanges d'isomères *Z*- et *E*- γ -lactames ont été isolées avec des rendements variant entre 35 et 77%, le traitement des deux dérivés du tryptamine avec l'HCl 1M a cyclisé les γ -hydroxy- γ -lactames en β -carboline-lactames, ces derniers sont obtenus avec des faibles rendements 16 et 34%.

Enfin, l'ensemble des lactames ont subi une réaction de déprotection des fonctions phénols, un échec total à cette étape et aucun produit n'a été isolé due à l'agressivité du BBr₃. Nous avons dû changer de stratégie de synthèse en utilisant un γ -lactame avec les fonctions phénols qui ont été préalablement protégées par un groupement éther méthoxyméthyle stable et labile en milieu acide est ciblé.

L'acylfuranone protégée par un éther méthoxyméthyle a été préparé avec 91% de rendement. Il a ensuite subi une réaction de cyclisation en lactames en suivant les conditions opératoires précédents, les amines utilisées sont la tryptamine, la butylamine et la coumarine amine (*Schéma 107*).

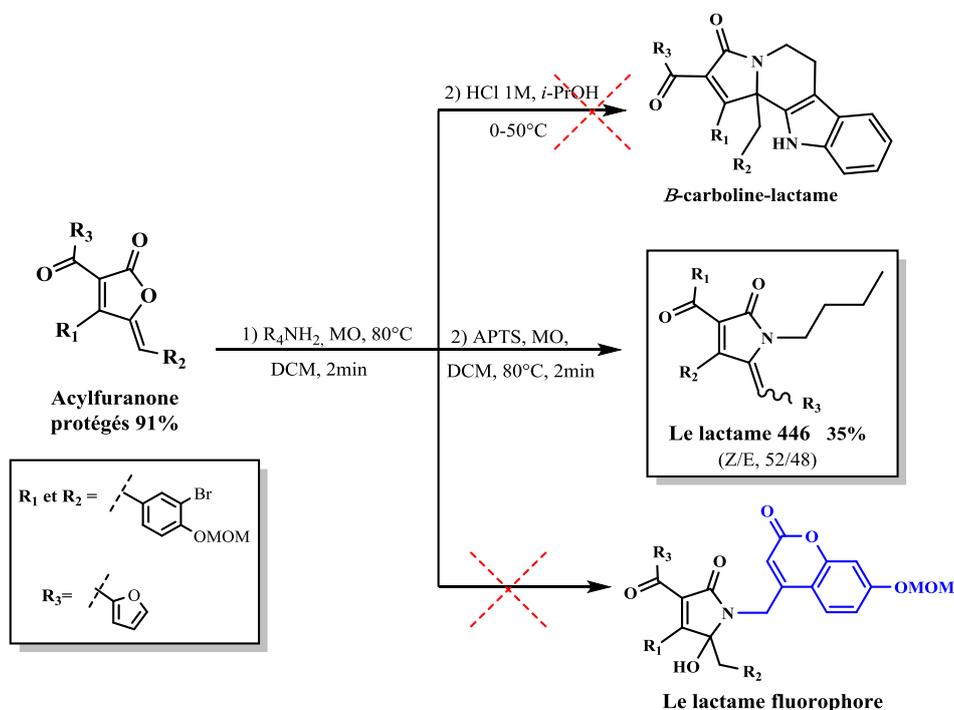


Schéma 107 : Essais de synthèse des différents lactames.

Les essais de déshydratation et cyclisation en β -carboline-lactame réalisés dans des milieux acide différents ont échoué. Par contre, la déshydratation avec l'acide *p*-toluène sulfonique a fourni un mélange d'isomère *Z*- et *E*- γ -lactame désiré avec un rendement moyen de 35%.

Concernant la réaction avec l'agent fluorophore, on a remarqué une non-cyclisation et la décomposition de l'amine, cette résistance reste inexplicée.

Finalement, le seul γ -lactame obtenu et certain analogues de cadiolide seront évalués pour leur pouvoir antibactérien sur des souches pathogènes tels que ; *Escherichia coli*, *Klebsellia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* et les VRE (Entérocoques Résistant à la Vancomycine).

CHAPITRE

IV

Les Tests Biologiques

I. Introduction :

Les propriétés chimiques, physiques et biologiques des composés ont été hypothéquées sur la base de leurs structures moléculaires. Par conséquent, les études de relation structure-activité jouent un rôle vital dans le développement de composés biologiquement actifs.^[144]

Ces dernières années, les lactones ont été étudiées en raison de leur importance dans les processus biologiques, une grande partie de leur activité a été attribuée à la capacité de se lier de manière covalente à la fonction thiol nucléophile présente dans les protéines des bactéries (enzymes) via une addition de Michael sur la double liaison de la lactone C=C, inhibant ainsi leurs processus de développement ^{[145],[146]} **Figure 27.**

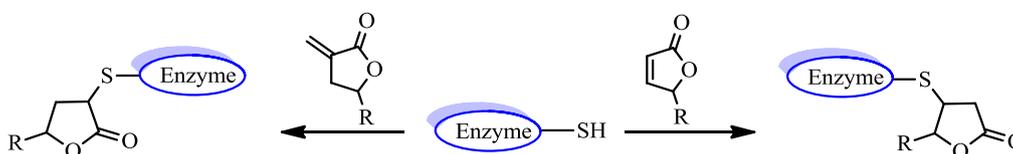


Figure 27 : lactones dans les rôles biologiques.

Les infections bactériennes constituent toujours une menace sérieuse pour la santé publique même si leur prévention et le traitement ont été améliorés au cours des dernières décennies. Les effets des antibiotiques courants ne sont plus efficaces contre les menaces

microbiennes telles que *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter* spp., également connues comme le groupe d'agents pathogènes «ESKAPE».^[147] Dans le cadre des efforts de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) pour lutter contre la résistance croissante aux antimicrobiens dans le monde entier, une première liste «d'agents pathogènes prioritaires» résistants aux antibiotiques a été publiée, énumérant les 12 familles de bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine.^[148]

La liste a été établie dans une tentative de guider et de promouvoir la recherche-développement de nouveaux antibiotiques, elle comporte trois catégories en fonction de l'urgence de besoin de nouveaux antibiotiques : critique, élevée ou moyenne. Il est donc nécessaire d'explorer de nouvelles pistes potentielles pour assurer un développement de nouvelles classes d'antibiotiques en continu.

Le présent travail a eu pour l'objectif d'évaluer les propriétés antibactériennes des analogues de cadiolide préparés, sur la croissance *in-vitro* des différentes souches bactériennes multi-résistantes et étudier l'influence des différents groupements porté par le noyau central des analogues, les tests ont été réalisés au laboratoire de Microbiologie Signaux et Micro-environnement ((LMSM) EA 4312, Normandie Université, UNIROUEN, Evreux, France), sous la direction de Pr. Olivier Lesouhaitier. De plus, un test de cytotoxicité des composés actif sera réalisé contre les cellules kératinocytes en culture, les résultats de ces différents tests sont exposés et commentés dans cette partie.

II. Etude antibactérienne :

Afin d'avoir un point de comparaison avec nos résultats obtenus précédemment^[149], nous avons inclus dans l'évaluation des activités antibactériennes l'analogue de cadiolide **342** comme référence, qui avait montré les meilleures activités dans les études préalable de l'équipe.^[149] Dans la présente étude, treize analogues synthétisés ont été évalués *in-vitro* sur des souches bactériennes standard et résistantes aux antibiotiques, y compris 11 analogues de cadiolide, le cadiolide naturel **D 341** et l'analogue γ -lactame **446**.

1. Microorganismes et témoins utilisés :

Les souches bactériennes choisies sont donc quatre bactéries Gram négatives et sept bactéries Gram positives. Ces bactéries ont été choisies pour leurs implications soit sur la santé humaine, soit dans les intoxications d'origine alimentaire.

Souches	Origine
<i>Escherichia coli</i> NCTC 10418	Collection nationale des cultures de type.
<i>Escherichia coli</i> ESBL 157	Prélèvement hospitalier (β -lactamases à spectre étendu).
<i>Klebsellia pneumoniae</i> NCTC 9633	Collection nationale des cultures de type.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10662	Collection nationale des cultures de type.
<i>Bacillus cereus</i> (University of Plymouth-UoP)	Souche de laboratoire.
<i>Bacillus subtilis</i> (UoP)	Souche de laboratoire.
<i>Micrococcus luteus</i> (Strain1-1, UoP)	Souche de laboratoire.
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC 12697	Collection nationale des cultures de type.
<i>Staphylococcus. aureus</i> NCTC12493	Collection nationale des cultures de type (résistant à la méthicilline).
<i>Staphylococcus aureus</i> EMRSA-17	Prélèvement hospitalier (résistant à la méthicilline épidémique).
Vancomycin-resistant enterococci (VRE)	Prélèvement hospitalier (résistant à la vancomycine).

Tableau 4 : Origine des bactéries testées.

Pour valider les résultats et vérifier la sensibilité des souches utilisées vis-à-vis des antibiotiques et même comparer les résultats obtenus à ceux des antibiotiques commerciaux, deux antibiotiques à large spectre ont été choisis en tant que témoins dans ces tests : la gentamicine et la vancomycine

2. Evaluation de l'activité antibactérienne :

La CMI (concentration minimale inhibitrice) a été déterminée comme la plus faible concentration composée requise pour inhiber complètement la croissance des bactéries, par la méthode de dilution de bouillon de micro-titrage et selon des directives du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)^[150]. En utilisant la méthode de microdilution du bouillon, chaque composé a été dissous dans le DMSO (diméthyle sulfoxyde) à 5 mg/mL et dilué dans du bouillon Mueller Hinton ajusté aux cations pour obtenir une concentration variant de 0,25 à 256 µg/mL. Les valeurs de la CIM ont été déterminées dans des plaques de microtitrage de polystyrène à l'aide de vancomycine et de gentamycine comme témoins.

3. Résultat et discussion :

Au cours de cette partie, nous avons tenté d'examiner l'effet inhibiteur de la croissance bactérienne contre plusieurs souches bactériennes, il faut noter que pour les bactéries à Gram négatif, tous les produits testés étaient complètement inactifs jusqu'à la plus forte concentration 256 µg.mL⁻¹ (ses résultats ne seront donc pas montrés). En revanche, dans le cas des bactéries Gram positives, des activités antibactériennes ont été observées contre presque toutes les bactéries cibles avec des CMI comprises entre 2 et 256 µg.mL⁻¹.

Les analogues de cadiolide sont divisés selon les différents substrats liés au noyau central du furanone en 6 catégories:

- Le cadiolide naturel **D 341**.
- Dérivés du furane ; le furane se présente sur les trois positions 3,4 et 5 du cycle furanonique **347**, **346** et **345** respectivement.
- Dérivés du bis-furane ; la présence de deux groupes de furane en positions 3 et 5 du cycle furanonique **350** et en positions 4 et 5 du cycle furanonique **349**.
- Dérivés du thiophène ; le groupe thiophène se présente sur les trois positions du cycle, en position 3 le produit **355**, en position 4 le produit **352**, et en position 5 les deux analogues **351** et **353**.
- Dérivés d'indole ; les produits avec les deux groupements d'indole substitués en position 5 du noyau central le **356** et **357**.
- Le dérivé de γ -lactame **446**.

a. Evaluation de l'activité antibactérienne du cadiolide naturel D :

Composé	341 Cadiolide D		342				VRE
	B. cereus	B. subtilis	M. luteus	E. faecalis NCTC 12697	S. aureus NCTC 12493	S. aureus EMRSA-17	
341	32	64	64	64	32	64	64
342 Réf	8	16	8	16	8	8	32
Gentamicine	0.25	0.25	0.25	8	0.5	>64	8
Vancomycine	1	0.5	≤0.13	4	1	2	>64

Tableau 5: Evaluations biologiques du composé référence **342** et le cadiolide **D 341**

Les concentrations d'inhibition déterminées pour le cadiolide naturel **D 341** montre une activité assez faible (entre 32 et 64 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Comme c'est mentionné dans le rapport précédent de l'équipe, sur l'effet du nombre d'atomes de brome sur l'activité [149], la présence de cinq atomes de brome sur les cycles aromatiques du cadiolide **D** semble nuire à l'activité antibactérienne, puisque le cadiolide a montré des activités moins marquées sur la plupart des souches résistantes testées que notre composé de référence **342**.

b. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés du furane :

Composé	345		346		347		VRE
	B. cereus	B. subtilis	M. luteus	E. faecalis NCTC 12697	S. aureus NCTC 12493	S. aureus EMRSA-17	
345	32	32	32	128	32	64	128
346	16	16	16	32	32	64	64
347	16	32	32	128	32	64	64

Tableau 6 : Evaluations biologiques des analogues du furane **345**, **346** et **347**

La présence d'un groupement furane sur le cycle de l'acylfuranone ne semble pas affecter l'activité, puisque les activités de cette famille de composés sont malheureusement moins bonnes par rapport à la référence quel que soit la position du groupement furane sur le

noyau central. Lorsque le groupe furane est en position méthylidène comme en **345**, l'activité observée est légèrement réduite par rapport aux analogues du furane **346** et **347**.

c. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés du bis-furane :

Composé	Structure 349		Structure 350		Structure 350		
	B. cereus	B. subtilis	M. luteus	E. faecalis NCTC 12697	S. aureus NCTC 12493	S. aureus EMRSA-17	VRE
349	16	32	32	64	16	64	64
350	128	256	256	256	64	128	256

Tableau 7 : Evaluations biologiques des analogues de bis-furane **349** et **350**

En ce qui concerne la relation position du groupe substitué-activité, lorsque les groupes phénols sont substitués par deux groupes furanes **349** et **350**, l'activité est fortement réduite par rapport aux souches testées, ce qui suggère que la présence de plus d'un groupe d'hydroxyle pourrait être favorable à l'activité antibactérienne.

Afin de confirmer l'influence du noyau furane sur l'activité antibactérienne, quatre dérivés avec un groupement thiophène ont été testés.

d. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés du thiophène

Composé	Structure 351		Structure 352		Structure 353		Structure 355	
	B. cereus	B. subtilis	M. luteus	E. faecalis NCTC 12697	S. aureus NCTC 12493	S. aureus EMRSA-17	VRE	
351	64	32	128	64	32	256	32	
352	8	8	8	16	16	16	8	
353	8	4	32	32	8	32	32	
355	4	8	8	32	8	16	32	

Tableau 8 : Evaluations biologiques des analogues de thiophène **351**, **352**, **353** et **355**

Lorsqu'un groupe phénol est substitué par une unité thiophène **351**, **352**, **353** et **355**, l'activité devient similaire ou même meilleure que le composé de référence **342** sauf pour le

dérivé **351**, l'activité observée est légèrement réduite par rapport aux autres analogues. Cet effet est plus fortement accentué lorsqu'il s'agit d'un groupe thiophène qui se trouve dans cette même position comme dans le cas de produit **351** par rapport aux autres positions du groupe thiophène **352** et **355**.

L'évaluation biologique a montré que le thiophène est le meilleur par rapport au son homologue furane (cas de l'analogue de thiophène **352** et l'analogue du furane **346**), avec des activités entre 8 et 16 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. On peut voir un effet du nombre d'atomes de brome sur l'activité en comparant les composés **351** et **353**, sont des résultats très encourageant par rapport à notre prévision de relation structure-activité.

Pour conclure l'étude de l'effet des substituants liés au noyau central du furanone, les analogues d'indoles ont été aussi testés.

e. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés d'indole :

Composé	Structure 356		Structure 357				
	B. cereus	B. subtilis	M. luteus	E. faecalis NCTC 12697	S. aureus NCTC 12493	S. aureus EMRSA-17	VRE
356	2	4	2	16	2	8	8
357	4	8	8	8	2	4	8
342 Réf	8	16	8	16	8	8	32
Gentamicine	0.25	0.25	0.25	8	0.5	>64	8
Vancomycine	1	0.5	≤0.13	4	1	2	>64

Tableau 9 : Evaluations biologiques des analogues de l'indole **356** et **357**

Le groupement indole a permis d'obtenir une nette amélioration de l'activité inhibitrice avec une concentration de 2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ moins que celle de référence **342** pour la plupart des souches testés. En remarquant que les analogues indoles **356** et **357** sont plus inhibiteurs contre les deux prélèvements hospitalières résistants testés (EMRSA-17 et VRE) par rapport au composé de référence **342 réf** et aux témoins d'activité ; la gentamicine et le vancomycine.

Ainsi, on constate que la substitution de la position du méthylidène par un indole du groupe **356** compense l'effet négatif de la diminution du nombre d'atomes de brome sur

l'activité, et qui ouvre une voie très intéressante d'une nouvelle famille d'analogue de cadiolide avec la possibilité de fonctionnaliser l'azote de l'indole avec des fonctions hydrosoluble.

Après ces résultats, nous voulions vérifier si la modification de la nature du cycle central pouvait apporter une amélioration de l'effet antibactérien. Alors le mélange d'isomères γ -lactame synthétisé, est testé contre les souches multi-résistantes.

f. Evaluation de l'activité antibactérienne du dérivé de γ -lactame :

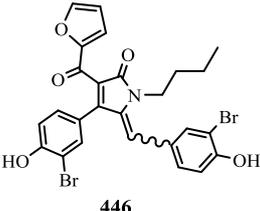
Composé							
	B. cereus	B. subtilis	M. luteus	E. faecalis NCTC 12697	S. aureus NCTC 12493	S. aureus EMRSA-17	VRE
446	4	8	16	16	8	16	16
342 Réf	8	16	8	16	8	8	32
Gentamicine	0.25	0.25	0.25	8	0.5	>64	8
Vancomycine	1	0.5	≤0.13	4	1	2	>64

Tableau 10 : Evaluations biologiques du γ -lactame **446**.

De manière intéressante et très encourageante, on observe que le mélange de deux isomères γ -lactame **446** à une activité remarquable, comparable au composé de référence **342** (une concentration de 4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), ouvrant ainsi la voie au développement d'une nouvelle famille de dérivés de cadiolide azotés présentant un net avantage de variabilité de substitution significative sur l'atome d'azote.

Puisque les isomères E et Z n'ont pas été séparés et sont en mélange, une étude plus poussée pourrait être envisagée, notamment en évaluant l'activité de chaque isomère et d'une variabilité plus importante du groupement sur l'atome d'azote.

III. Etude de la cytotoxicité :

Lorsqu'on teste une activité antimicrobienne, il est important d'évaluer l'absence de la toxicité pour l'hôte des composés synthétisés. Les résultats de l'activité décrite ci-dessus ont montré des activités antibactériennes modérées à significatives contre les souches examinées.

Par conséquent, étant donné que les composés **342**, **356**, **357** et **446** ont exercé les effets les plus pertinents contre les agents pathogènes humains, ils ont été principalement sélectionnés

pour évaluer leur impact sur une lignée cellulaire de kératinocytes humains afin d'identifier tout effet cytotoxique de ces composés sélectionnés.

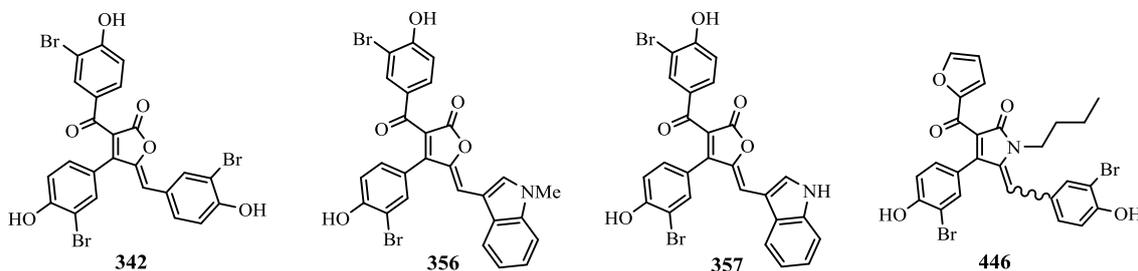


Figure 28: Structures des produits testés pour l'effet cytotoxique.

1. Evaluation de la cytotoxicité :

La lignée cellulaire utilisée pour le test de cytotoxicité de nos molécules choisies est une lignée de kératinocytes humains HaCaT à une concentration de $160 \mu\text{l.ml}^{-1}$. Les cellules sont conservées dans un milieu DMEM (milieu Eagle modifié de Dulbecco) avec un taux de glucose élevé contenant 10% de sérum de veau fœtal et 1% du cocktail d'antibiotiques (pénicilline-streptomycine) et cultivées à 37°C dans un incubateur à 95% d'air et 5% de CO_2 en atmosphère.

Les cellules ont été distribuées dans des plaques à 24 puits à une densité finale de 5.10^5 cellules par puits. Ils ont été cultivés 72h avant utilisation, 6h avant utilisation, les cellules HaCaT ont été jeunées d'antibiotiques puis un milieu frais sans sérum a été ajouté. Les cellules ont ensuite été incubées pendant 24h avec les quatre composés testés (**342**, **356**, **357** et **446**) et du DMSO qui ont été dilués dans du milieu sans sérum juste avant le dosage à une concentration finale de 0.64%, comme ces composés ont été dissous dans le DMSO, une même concentration de DMSO nécessaire à une bonne solubilité a été utilisée comme témoin (cellules + DMSO).

Les effets cytotoxiques de ces composés ont été déterminés par la mesure du LDH (lactate déshydrogénase) libérée par les kératinocytes à l'aide du kit Pierce LDH Cytotoxicity Assay (Thermo Scientific).

2. Résultat et discussion :

L'évaluation de la cytotoxicité a été faite en calculant le pourcentage de la libération de LDH par les kératinocytes cellules HaCaT après 24h de contact. Les données sont la moyenne de sept mesures issues de deux expériences indépendantes.

Les résultats montrent que les trois composés **342**, **356** et **357** sont dépourvus d'activité cytotoxique contre les cellules kératinocytaires, les pourcentages de LDH libéré étaient de 17,1%, 21,9% et 21,3% respectivement. En revanche, le composé **446**, utilisé dans les mêmes conditions, a provoqué une augmentation du terme de cytotoxicité vis-à-vis des cellules kératinocytes (une augmentation de la durée de cytotoxicité vers les cellules kératinocytes) (55,7% de libération de LDH contre 23,7% de libération de LDH dans les cellules témoins avec DMSO), il faut prendre en considération que nous avons observé la sensibilité des cellules au DMSO seul.

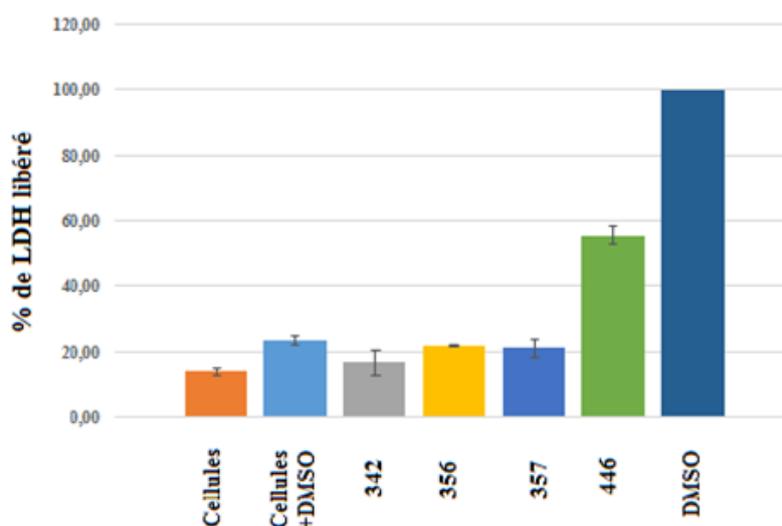


Figure 29 : Évaluation de la cytotoxicité. Effet des dérivés **342**, **356**, **357** et **446** de cadiolides.

IV. Bilan des tests biologiques :

Compte tenu des diverses évaluations biologiques, il a donc été démontré que certains éléments favorables à la croissance de l'activité ;

- Le nombre d'atome de brome optimal global présent sur les différents cycles aromatiques est de 3 à 4.
- Au moins deux fonctions hydroxyles phénoliques sont nécessaires à l'activité.

En plus, il a été déterminé que la nature du substituant a aussi une grande influence. Contrairement à nos attentes, la série furane n'a pas donné dans cette étude des résultats efficaces par rapport aux résultats encourageants montrés dans les précédents travaux^[149], par contre, la présence du groupement thiophène paraît améliorer l'activité antibactérienne.

A propos de la présence de l'atome azote au sein du squelette acylfuranone, les analogues possédant des groupements indoles se sont révélés être les meilleurs inhibiteurs. Plus particulièrement, l'analogue γ -lactame **446** a montré une activité remarquable et intéressante.

Notre approche cytotoxique a clairement démontré que le composé de référence **342** et les analogues d'indole **356** et **357** n'ont aucune activité toxique envers les cellules kératinocytes humains à une concentration de $160 \mu\text{l.ml}^{-1}$. Ceci est un net avantage pour le développement de nouvelles molécules d'analogues de cadiolide.

CHAPITRE

V

Partie expérimentale

I. Généralités :

Chaque description se décompose comme suit :

- Le nom, le numéro, la structure, la formule, le poids moléculaire, le R_f , l'aspect, le point de fusion et le rendement.
- Le mode opératoire.
- Les données spectroscopiques.

Tous les solvants et les bases aminées anhydres sont préalablement distillés selon les méthodes appropriées : distillé sur sodium et benzophénone, sur CaH_2 ou bien séchés sur colonne.

Les réactions à basses températures sont réalisées dans un bain de glace (0 °C) ou dans un bain acétone/carboglance (-40 °C à -78 °C).

L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice Merck 60F, 0.2 mm.

Les purifications sont effectuées sur colonne par chromatographie flash sur gel de silice. Le support utilisé est le gel de silice de marque Merck, granulométrie de (40 à 63 μm).

Les rendements chimiques sont exprimés en pourcentage molaire (%) par rapport au produit de départ en défaut.

II. Techniques d'analyse :

1. Point de fusion (*mp*) :

Les températures de fusion des solides amorphes sont mesurées sur un banc Koeffler.

2. Spectroscopie Infrarouge (*IR*) :

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été réalisés sur un spectrophotomètre PERKIN ELMER 100 FTIR avec ATR diamant. Toutes les valeurs de fréquence (ν) sont exposant en cm^{-1} . Seules les bandes significatives sont décrites.

3. Résonance Magnétique Nucléaire (*RMN*) :

Le spectre de résonance magnétique nucléaire a été réalisé sur un spectromètre BRUCKER AM 300 (300MHz- ^1H RMN et 75MHz- ^{13}C).

Le spectre est décrit des champs faibles vers les champs forts. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) relativement au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7.26 ppm ; $(\text{CD}_3)_2\text{O}$: δ 2.05 ppm). Les constantes de couplage (J) sont indiquées en Hertz (Hz).

Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet; dd, doublet de doublet ; m, massif ou multiplet ; br, broad.

4. Spectrométrie de Masse : *HRMS, TLC-MS* :

Les analyses HRMS ont été effectuées sur un spectromètre de masse LCT Premier XE (Waters Micromass) à temps de vol à l'accélération orthogonal (oa-TOF) équipé d'une source d'électrospray. Les expériences ont été réalisées en mode ion positif et négatif (ESI +/-).

Les analyses TLC-MS (Chromatographie en couche mince couplée à la spectrométrie de masse) ont été effectuées sur un CAMAG TLC-MS Interface 2.

5. Micro-Ondes :

Les irradiations micro-ondes ont été effectuées dans une micro-onde monomode 300 (Anton Paar), conditions de réaction étendues jusqu'à 300 °C et 30 bars (435 psi), Puissance installée de 850 W.

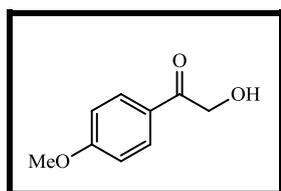
III. Mode opératoire et données spectroscopiques :

1. The general procedure for the synthesis of α -hydroxy-ketones **270** and **276-279** :

Procedure A: To a solution of KOH 4.5 eq in MeOH (0.1 mol.L⁻¹) was added a suspension of ketone 1.0 eq in MeOH at 0 °C. Then PhI(OAc)₂ 1.5 eq was added portionwise. After stirred for 3h at rt, the reaction was quenched by the addition of water. Remove the MeOH under vacuum, the product was extracted with EtOAc (50 mL × 3), and the combined organic extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvents under reduced pressure, crude was obtained without further purification. The crude was dissolved in THF: H₂O (3:1) with the addition of *p*-TSOH 2.0 eq. The mixture was stirred at reflux for 2.5-5 h. monitored by TLC, when the reaction was completed, quenched with water and extracted the product with EtOAc (50 mL × 3), the combined organic extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvents under reduced pressure, the residue was washed by Et₂O and filtered to afford α -hydroxy ketone **270-279**.

Procedure B: Sodium formate 3.0 eq was stirred in EtOH (0.1 mol.L⁻¹) for 15 min in a round-bottomed flask and the relevant acetophenone 1.0 eq was then added. The mixture was stirred at 70 °C overnight. The solution was filtered hot and concentrated under vacuum; the crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel using an appropriate gradient of cyclohexane/EtOAc as eluent to give the desired α -hydroxy ketone **270**.

- **2-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)ethanone **270****



C₉H₁₀O₃

M = 166.06 g.mol⁻¹

R_f = 0.28 (cyclohexane/EtOAc, 70/30)

White solid, Mp = 105 °C.

Following procedure B, 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (5g , 21.8 mmol) was used to afford **270** as a white solid in (1.99 g, 55%) yield.

Following procedure A, 1-(4-methoxyphenyl)ethanone (1g , 6.66 mmol) was used to afford **270** as a white powder in (355 mg, 85%) yield.

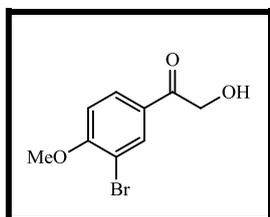
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 3.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, OH), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.82 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, CH_2), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{arom}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 55.6 (OCH_3), 65.1 (CH_2OH), 114.2 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 126.4 ($\text{C}=\text{O}$), 130.1 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 164.4 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 196.8 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): (OH) 3384, ($\text{C}=\text{O}$) 1673, ($\text{C}=\text{C}$) 1575, ($\text{C}-\text{O}$) 1030, ($\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$) 835.

TLC-MS : $m/z = 189.1$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

- **1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2-hydroxyethanone 276**



$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$

$M = 243.97 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.22$ (cyclohexane/EtOAc, 70/30)

White solid, $M_p = 100 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 80%

Following procedure A, 1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)ethanone (3g, 13.1 mmol) was used to afford **276** as a white solid in (2.09 g, 80%) yield.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 3.46 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, OH), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, CH_2), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.88 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}).

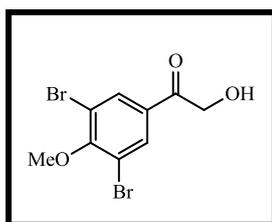
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 56.7 (OCH_3), 65.2 (CH_2OH), 111.5 (C_{arom}), 112.5 (C_{arom}), 127.4 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 129.0 (C_{arom}), 133.3 (C_{arom}), 160.6 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 196.0 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): (OH) 3381, ($\text{C}=\text{O}$) 1670, ($\text{C}=\text{C}$) 1589, ($\text{C}-\text{O}$) 1049, ($\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$) 891.

TLC-MS : $m/z = 266.9$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

- **1-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-2-hydroxyethanone 277**

Bromine (6.52 mL, 126 mmol) in acetic acid (20 ml) was added dropwise to the mixture of 4-hydroxyacetophenone **273** (8.32 g, 60 mmol) and sodium acetate (15.4 g, 186 mmol) in



$C_9H_8Br_2O_3$

$M = 323.88 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.34$ (cyclohexane/EtOAc, 70/30)

White solid, $M_p = 125 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 95%

acid acetic (140 mL) at rt over 20 min. The reaction mixture was stirred for 2h, H₂O (100 mL) was added and the solid was filtered, washed with H₂O and dried under high vacuum to afford 3,5-dibromo-4-hydroxyacetophenone **274** as a white solid. To a stirred solution of **274** in DMF (200 mL) was added K₂CO₃ (16.6 g, 120 mmol) in portions, followed by the addition of MeI (15.6 mL, 240 mmol), and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was taken in EtOAc and washed successively with H₂O (200 mL), 1 N HCl (200 mL), saturated solution of NaHCO₃ (200 mL), and brine solution (2 × 200 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford 1-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)ethanone **275c** as a white solid in (85%) yield.

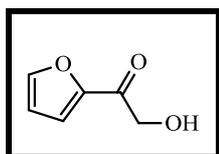
Following procedure A, 1-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)ethanone **275c** (4g, 13 mmol) was used to afford **277** as a white solid in (3.75 g, 95%) yield.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.32 (br. s, 1H, OH), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (s, 2H, CH₂), 8.06 (s, 2H, H_{arom}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 60.9 (OCH₃), 65.5 (CH₂OH), 119.1 (2×C_{arom}), 131.4 (C=O), 132.3 (2×C_{arom}), 159.0 (C-OCH₃), 195.5 (C=O).

IR (cm⁻¹): (OH) 3269, (C=O) 1698, (C=C) 1543, (C-O) 1064, (C-CH₂-O) 886.

- 1-(furan-2-yl)-2-hydroxyethanone **278**



$C_6H_6O_3$

$M = 126.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Brown solid, $M_p = 84 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 70 %

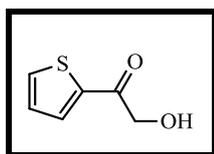
Following procedure A, 1-(furan-2-yl)ethanone (1g , 9.65 mmol) was used to afford **278** as a brown solid in (801 mg, 70%) yield.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δppm : 3.25 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, OH), 4.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, CH_2), 6.60 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.30 (dd, $J = 3.6, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.63 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δppm : 65.2 (CH_2OH), 112.7 (C_{furan}), 118.02 (C_{furan}), 147.2 (C_{furan}), 150.27 (C-C=O), 187.78 (C=O).

IR (cm^{-1}): (OH) 3382, (C=O) 1678, (C=C) 1468, (C-O) 1028, (C- CH_2 -O) 880.

- **2-hydroxy-1-(thiophen-2-yl)ethanone 279**



$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$

$M = 142.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Brown solid, $M_p = 75 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 94 %

Following procedure A, 1-(thiophen-2-yl)ethanone (2.45 ml , 22.7 mmol) was used to afford **279** as a brown solid in a low yield (322 mg, 10%).

The commercially available 1-(thiophen-2-yl)ethanone (5 mL, 46 mmol) was brominated with CuBr_2 (138 mmol) in refluxing solution of CHCl_3 -EtOAc overnight to give the corresponding α -bromoketone, which was converted to α -hydroxyketone **279** in presence of sodium formate, the reaction was performed as detailed in the general procedure B, in (6.1 g, 94%) yield.

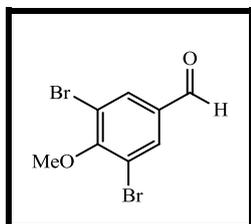
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δppm : 3.38 (br. s, 1H, OH), 4.78 (s, 2H, CH_2), 7.16 (dd, $J = 4.7, 4.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.72 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.73 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δppm : 65.5 (CH_2OH), 128.4 ($\text{C}_{\text{thiophene}}$), 132.1 ($\text{C}_{\text{thiophene}}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{thiophene}}$), 139.4 (C-C=O), 191.3 (C=O).

IR (cm^{-1}): (OH) 3414, (C=O) 1662, (C=C) 1517, (C-O) 1058, (C- CH_2 -O) 849, (C-S) 772.

2. The general procedure for the synthesis of the aldehydes 286-288 :

• 3,5-dibromo-4-methoxybenzaldehyde 286



$$M = 293.87 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0.62 \text{ (cyclohexane/EtOAc, 70/30)}$$

White solid, $M_p = 93 \text{ }^\circ\text{C}$.

$$\text{Yield} = 83\%$$

Bromine (1.63 mL, 31.5 mmol) in acetic acid (5 mL) was added dropwise to a mixture of 4-hydroxybenzaldehyde **289** (1.85 g, 15 mmol) and sodium acetate (3.85 g, 46.5 mmol) in acetic acid (35 mL) at rt over 20 min. The reaction mixture was stirred for 2 h, H_2O (75 mL) was added and the solid was filtered, washed with H_2O and dried under high vacuum to afford 3,5-dibromo-4-hydroxybenzaldehyde **290** as a white solid, $M_p = 183 \text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.42 (br. s, 1H, OH), 8.00 (s, 2H, H_{arom}), 9.80 (s, 1H, H_{Ald}). IR (cm^{-1}): (OH) 3127, (O=C-H) 2859, (C=O) 1669, (C=C) 1547, (C-O) 1142.

To a stirred solution of 3,5-dibromo-4-hydroxybenzaldehyde **290** in DMF (50 mL) was added K_2CO_3 (4.15 g, 30 mmol) in portions, followed by the addition of MeI (4 mL, 60 mmol), and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was taken in EtOAc and washed successively with H_2O (50 mL), 1 N HCl (50 mL), saturated solution of NaHCO_3 (50 mL), and brine solution (2 \times 50 mL). The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel by using cyclohexane/EtOAc (90:10) as eluent to afford 1-(3,5-dibromo-4-methoxybenzaldehyde **286** as a white solid in (3.29 g, 83%) yield.

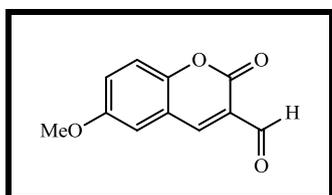
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.97 (s, 3H, OCH_3), 8.03 (s, 2H, H_{arom}), 9.86 (s, 1H, H_{Ald}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 61.0 (OCH_3), 119.5 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 134.1 (C-C=O), 134.4 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 159.3 (C-OCH₃), 188.5 (C=O).

IR (cm^{-1}): (O=C-H) 2863, (C=O) 1686, (C=C) 1546, (C-O-C) 1066.

Procedure C: A mixture of aldehyde **291a-b** 1.0 eq, Et₃N 5.0 eq and catalytic amount of DMAP (10 mol %) was stirred in CH₂Cl₂ (30 mL) at rt. A solution of propiolic acid 1.2 eq in CH₂Cl₂ (20 mL) was added dropwise to the reaction mixture and stirred at rt for 3-5h. The mixture was then poured into (25 mL) of water and extracted with CH₂Cl₂ (3×15 mL), washed with water twice and brine (20 mL) then dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuum; the crude product was purified by chromatography on silica gel to afford **287-288**.

- **6-methoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehyde 287**



C₁₁H₈O₄

M = 204.04 g.mol⁻¹

R_f = 0.4 (cyclohexane/EtOAc, 70/30)

White solid.

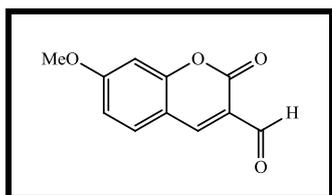
Yield = 42%

Following procedure C, starting from 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde **291a** (300 mg, 1.97 mmol), Et₃N (1.4 mL, 9.85 mmol), DMAP (24.0 mg, 10 mol%), and propiolic acid (145.5 μl, 2.36 mmol) was used to afford **287** as a white solid in (168.8 mg, 42%) yield.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO)) δ_{ppm}: 3.9 (s, 3H, OCH₃), 7.37 (s, 1H, H_{arom}), 7.38 (s, 1H, H_{arom}), 7.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 8.53 (s, 1H, H_{arom}), 10.15 (s, 1H, H_{Ald}).

TLC-MS: m/z = 227.0 [M+Na]⁺.

- **7-methoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehyde 288**



C₁₁H₈O₄

M = 204.04 g.mol⁻¹

R_f = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 70/30)

White solid.

Yield = 55%

Following procedure C, starting from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde **291b** (300 mg, 1.97 mmol), Et₃N (1.4 mL, 9.85 mmol), DMAP (24.0 mg, 10 mol%), and propiolic acid (145.5 μ l, 2.36 mmol) was used to afford **288** as a white solid in (221 mg, 55%) yield.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 4.00 (s, 3H, OCH₃), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 8.51 (s, 1H, H_{arom}), 10.09 (s, 1H, H_{Ald}).

IR (cm⁻¹): (O=C-H) 2847, (O=C=O) 1724, (C=O) 1666, (C=C) 1517, (C-O-C) 1062.

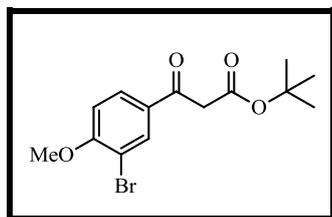
TLC-MS: *m/z* = 227.0 [M+Na]⁺.

3. The general procedure for the synthesis of β -ketoesters 304-307 :

Procedure D: Oxalyl chloride [(COCl)₂; 1.25 eq] and DMF 0.004 eq were added at rt to a stirred solution of acid 1.0 eq in CH₂Cl₂ (for a solution of 0.1 mol.L⁻¹) in a round-bottomed flask flushed with argon. After 1.5h, the solvent and the excess oxalyl chloride were removed by evaporation under vacuum. CH₂Cl₂ (for a solution of 0.1 mol.L⁻¹), *N,O*-dimethylhydroxylamine 1.4 eq and EtN₃ 3.0 eq were then successively added at rt. After 2h, the reaction was quenched at rt with a saturated solution of NaHCO₃ and the mixture extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with a saturated solution of NH₄Cl and brine. The organic layer was then dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel by using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired Weinreb amide.

n-Butyllithium (*n*-BuLi, 1.2 M in hexane, 3.1 eq) was added at -78 °C to a THF solution (for a solution of 0.1 mol.L⁻¹) containing diisopropylamine (DIPA; 3.0 eq) in a round-bottomed flask flushed with argon. After 30 min at 0 °C, the medium was recooled to -78 °C and freshly distilled *t*-Butylacetate 3.0 eq was added. After 30 min at -78 °C, Weinreb amide 1.0 eq was added at this temperature. After 1h, the reaction was quenched at 0 °C with a saturated solution of NaHCO₃ and the mixture extracted twice with EtOAc, the combined organic layers were then washed with a saturated solution of NH₄Cl. The organic layer was then dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired *tert*-butyl ester **304-307**.

- *tert*-butyl 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate **304**



$C_{14}H_{17}BrO_4$

$M = 328.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil.

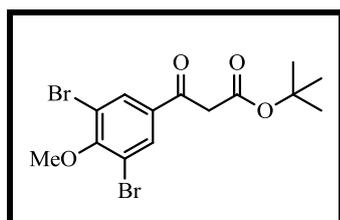
Yield = 96%

From 3-bromo-4-methoxybenzoic acid (4.5 g, 19.5 mmol), the reaction was performed as detailed in general procedure D to give **304** as colourless oil in (7.4 g, 96%) yield.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.83 (s, 2H, CH_2), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.91 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 28.0 ($3\times CH_3$), 47.3 (CH_2), 56.6 (OCH_3), 82.3 ($C(CH_3)_3$), 111.3 (C_{arom}), 112.2 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 130.4 ($C-C=O$), 134.2 (C_{arom}), 160.1 ($C-OCH_3$), 166.7 ($O=C-O$), 190.5 ($O=C-CH_2$).

- *tert*-butyl 3-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate **305**



$C_{14}H_{16}Br_2O_4$

$M = 407.94 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid.

Yield = 98%

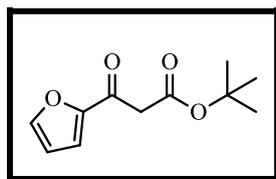
From 3,5-dibromo-4-methoxybenzoic acid (9.0 g, 29.0 mmol), the reaction was performed as detailed in general procedure D to give **305** as white solid in (11.6 g, 98%) yield.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.82 (s, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 8.09 (s, 2H, H_{arom}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 27.9 ($3\times\text{CH}_3$), 47.2 (CH_2), 60.8 (OCH_3), 82.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.7 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 130.6 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 133.1 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 158.4 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 166.0 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 189.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2$).

IR (cm^{-1}): ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$) 1717, ($\text{C}=\text{O}$) 1685, ($\text{C}=\text{C}$) 1470, (CH_2-CO) 1418, ($\text{C}-\text{C}$) 1253.

• *tert-butyl 3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoate 306*



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$

$M = 210.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.53$ (cyclohexane/EtOAc, 70/30)

White solid, $M_p = 79 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 97%

From furan-2-carbonyl chloride (3 mL, 30.0 mmol), the reaction was performed as detailed in general procedure D to give **306** as white solid in (6.19 g, 97%) yield.

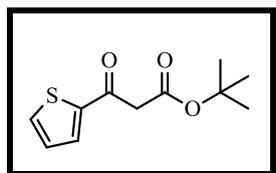
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.75 (s, 2H, CH_2), 6.56 (dd, $J = 3.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H_{furan}), 7.25 (d, $J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, H_{furan}), 7.60 (dd, $J = 1.7, 0.8 \text{ Hz}$, 1H, H_{furan}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 28.0 ($3\times\text{CH}_3$), 47.0 (CH_2), 82.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 112.7 (C_{furan}), 118.0 (C_{furan}), 146.8 (C_{furan}), 152.3 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 166.3 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 181.7 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2$).

IR (cm^{-1}): ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$) 1714, ($\text{C}=\text{O}$) 1658, ($\text{C}=\text{C}$) 1470, (CH_2-CO) 1412, ($\text{C}-\text{C}$) 1251.

TLC-MS: $m/z = 233.1$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

• *tert-butyl 3-(thiophen-2-yl)-3-oxopropanoate 307*



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$

$M = 226.07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yellow oil.

Yield = 99%

From thiophene-2-carbonyl chloride (2.4 mL, 22.5 mmol), the reaction was performed as detailed in general procedure D to give **307** as yellow oil in (5 g, 99%) yield.

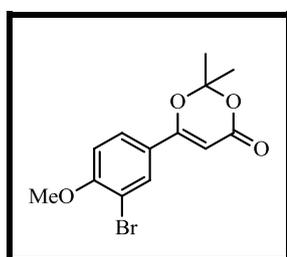
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.83 (s, 2H, CH_2), 7.14 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.68 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.73 (dd, $J = 3.8, 1.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 27.9 ($3\times\text{CH}_3$), 47.9 (CH_2), 82.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 128.2 ($\text{C}_{\text{thiophen}}$), 133.0 ($\text{C}_{\text{thiophen}}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{thiophen}}$), 143.5 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 166.2 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 185.4 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2$).

4. The general procedure for the synthesis of dioxinones 308-311 :

Procedure E: Acetic anhydride 15.0 eq and sulfuric acid 1.0 eq were added at 0 °C to an acetone solution 10.0 eq containing *tert*-Butyl Esters **304-307** 1.0 eq in a round-bottomed flask flushed with argon. The medium was then warmed slowly to rt over 10 min. After 45 min, the reaction was quenched at rt with aqueous solution containing sodium carbonate 30.0 eq and EtOAc (100 mL) was added. The biphasic medium was then stirred for 40 min (hydrolysis of the remaining acetic anhydride) and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc, the combined organic layers were then washed with a saturated solution of NH_4Cl . The organic layer was then dried with anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired dioxinones **308-311**.

- **6-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 308**



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$

$M = 312.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yellow solid, $M = 129 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 51%

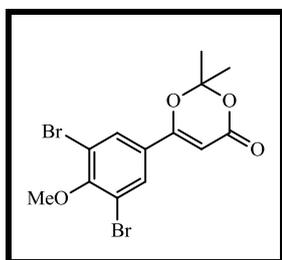
Following procedure E, *tert*-butyl ester **304** (7.4 g, 22.5 mmol) was used to afford **308** as yellow solid in (3.58 g, 51%) yield.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δppm : 1.80 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 5.79 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.63 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δppm : 25.1 ($2\times\text{CH}_3$), 56.5 (OCH_3), 90.4 ($\text{C}=\text{C}$), 106.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 111.7 (C_{arom}), 112.3 (C_{arom}), 124.7 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 158.9 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 161.7 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 163.5 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$) 1717, ($\text{C}=\text{O}$) 1611, ($\text{C}=\text{C}$) 1498.

- **6-(3,5-bromo-4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 309**



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_4$

$M = 391.91 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid, $M = 127 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 96%

Following procedure E, *tert*-butyl ester **305** (4.9 g, 12.1 mmol) was used to afford **309** as white solid in (4.55 g, 96%) yield.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δppm : 1.79 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.82 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.81 (s, 2H, H_{arom}).

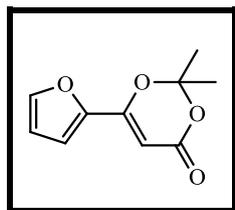
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δppm : 25.1 ($2\times\text{CH}_3$), 60.9 (OCH_3), 92.3 ($\text{C}=\text{C}$), 107.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 118.9 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 129.5 (C_{arom}), 130.6 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 157.2 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 161.1 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 161.8 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$) 1716, ($\text{C}=\text{O}$) 1616, ($\text{C}=\text{C}$) 1497.

- **6-(furan-2-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 310**

Following procedure E, *tert*-butyl ester **306** (6.19 g, 29.4 mmol) was used to afford **310** as red oil in (4.73 g, 83%) yield.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δppm : 1.77 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 5.82 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.54 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.90 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.57 (dd, $J = 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}).

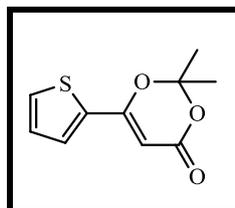

 $C_{10}H_{10}O_4$
 $M = 194.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.4$ (cyclohexane/EtOAc, 80/20)

Red oil.

Yield = 83%

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 25.1 ($2\times CH_3$), 89.8 (C=C), 107.0 ($C(CH_3)_2$), 112.4 (C_{furan}), 114.1 (C_{furan}), 146.2 (C_{furan}), 146.3 (C_{furan}), 156.3 (O-C=C), 161.6 (C=O).

• **2,2-dimethyl-6-(thiophen-2-yl)-4H-1,3-dioxin-4-one 311**


 $C_{10}H_{10}O_3S$
 $M = 210.04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Red oil.

Yield = 95%

Following procedure E, *tert*-butyl ester **307** (5.0 g, 22.1 mmol) was used to afford **311** as red oil in (4.4 g, 95%) yield.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.79 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 5.77 (s, 1H, C=CH), 7.14 (t, $J = 4.4$ Hz, $H_{\text{thiophene}}$), 7.54 (s, 1H, $H_{\text{thiophene}}$), 7.56 (s, 1H, $H_{\text{thiophene}}$).

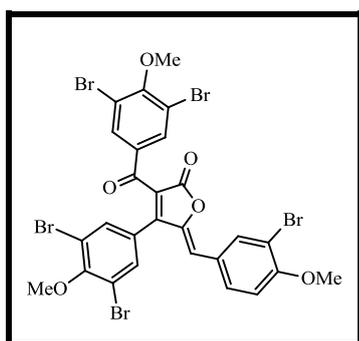
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 25.0 ($2\times CH_3$), 89.9 (C=C), 106.9 ($C(CH_3)_2$), 128.4 (C_{thiophen}), 129.1 (C_{thiophen}), 130.8 (C_{thiophen}), 134.7 (C_{thiophen}), 160.3 (O-C=C), 161.7 (C=O).

5. The general procedure for the synthesis of acylfuranones 316-339 :

Procedure F: In 5mL tube flushed with argon, dioxinones **308-312** 2.0 eq, Et_3N 2.0 eq and aldehyde **280-288** 1.0 eq were added to toluene (for a solution of $1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) containing the appropriate α -hydroxy-ketones **270-279** 1.0 eq and molecular sieves (4 Å; $200 \text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$) at rt, the tube was sealed and then heated in a microwave reactor. Over 1.5 min, the temperature was raised to 150 °C, held for 5 min, and then cooled for 5 min. the reaction was quenched at rt with 1 M HCl solution and the mixture extracted with EtOAc, the combined organic layers

were then dried with anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired methoxylated acylfuranones **316-339**.

- **5-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one 316**



$\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{Br}_5\text{O}_6$

$M = 835.69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

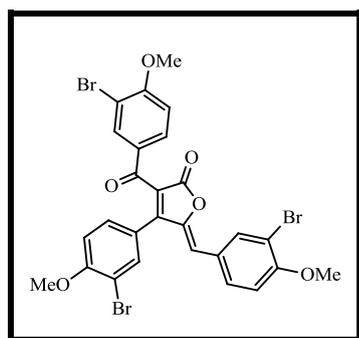
Brown solid.

Yield = 6.7%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **277** (80 mg, 0.25 mmol), dioxinone **309** (195.9 mg, 0.5 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde **280** (53 mg, 0.25 mmol) were used to afford the crude product **316** as brown solid in (14 mg, 6.7%) yield, the crude was used directly without further purification in the next step.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.14 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.17 (s, 1H, H_{arom}), 7.52 (s, 2H, H_{arom}), 7.85 (s, 1H, H_{arom}), 7.86 (s, 2H, H_{arom}), 8.03 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}).

- **3-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-5-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one 317**



$\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{Br}_3\text{O}_6$

$M = 677.87 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange solid.

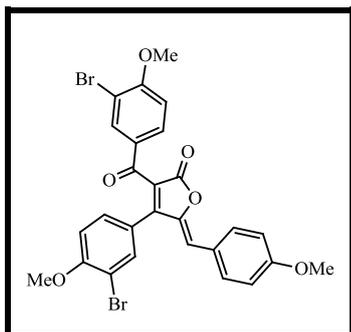
Yield = 15%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **276** (90 mg, 0.36 mmol), dioxinone **308** (190 mg, 0.61 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde **280** (66 mg, 0.3 mmol) were used to afford the crude product **317** as orange solid in (31 mg, 15%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 6.12 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.91-6.96 (m, 2H, H_{arom}), 7.36 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.79 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.87 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.00 (s, 1H, H_{arom}), 8.01 (s, 1H, H_{arom}).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{Br}_3\text{O}_6$ 677.8711, found $[\text{M}+\text{Na}+\text{ACN}]^+$ 743.8866.

- 3-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-5-(4-methoxybenzylidene)furan-2(5H)-one **318**



$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_6$

$M = 599.96 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange solid.

Yield = 10%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **276** (81 mg, 0.33 mmol), dioxinone **308** (156 mg, 0.5 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde **283** (40 μl , 0.33 mmol) were used to afford **318** as orange solid in (21 mg, 10%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.21 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.98 – 6.90 (m, 3H, H_{arom}), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.79 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.86 – 7.81 (m, 2H, H_{arom}), 8.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}).

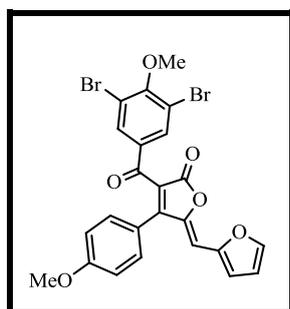
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 55.6 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 56.7 (OCH_3), 111.2 (C_{arom}), 112.0 (C_{arom}), 112.1 (C_{arom}), 112.3 (C_{arom}), 113.7 ($\text{C}=\text{CH}$), 114.7 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 118.0 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 122.6 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}).

133.4 ($2 \times C_{\text{arom}}$), 134.0 (C_{arom}), 135.0 ($C=CH$), 145.6 (C_{furanone}), 156.4 ($COCH_3$), 157.7 ($COCH_3$), 160.4 ($COCH_3$), 161.5 ($C=O_{\text{furanone}}$), 186.8 ($C=O$).

IR (cm^{-1}): 1763 (O-C=O), 1592 (C=CH), 1562 (C=O), 1492 (C=C_{arom}), 1256 (C-O-C).

HRMS (ESI): calculated for $C_{24}H_{16}Br_2O_6$ 599.9606, found $[M+Na]^+$ 622.9506.

- **3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-5-(furan-2-ylmethylene)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one 319**



$C_{24}H_{16}Br_2O_6$

$M = 559.92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.34$ (cyclohexane/EtOAc, 80/20)

Red solid, $M = 93 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 65%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **270** (83 mg, 0.5 mmol), dioxinone **309** (391.9 mg, 1.0 mmol) and furan-2-carbaldehyde **281** (41 μl , 0.5 mmol) were used to afford **319** as red solid in (182 mg, 65%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

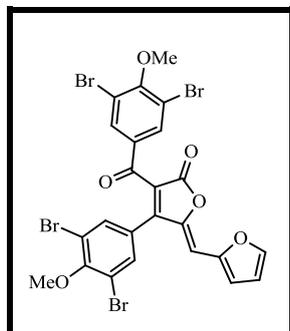
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.38 (s, 1H, $C=CH$), 6.62 (dd, $J = 3.6, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H_{furan}), 7.00 – 6.86 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 (br. s, 1H H_{furan}), 7.36 – 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.58 (d, $J = 1.7, 0.5 \text{ Hz}$, 1H, H_{furan}), 7.89 (s, 2H, H_{arom}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 55.6 (OCH_3), 60.9 (OCH_3), 106.5 ($C=CH$), 113.9 (C_{furan}), 114.7 ($2 \times C_{\text{arom}}$), 117.9 (C_{furan}), 118.6 ($2 \times C_{\text{arom}}$), 120.7 ($O=C-C-C=O$), 121.3 (C_{arom}), 131.0 ($2 \times C_{\text{arom}}$), 134.1 ($2 \times C_{\text{arom}}$), 134.2 (C_{arom}), 145.0 (C_{furan}), 145.7 (C_{furan}), 149.4 ($C=CH$), 158.1 ($COCH_3$), 158.5 ($COCH_3$), 162.0 (C_{furanone}), 165.7 ($C=O_{\text{furanone}}$), 186.1 ($C=O$).

IR (cm^{-1}): 1758 (O-C=O), 1603 (C=CH), 1507 (C=O), 1463 (C=C_{arom}), 1255 (C-O-C).

HRMS (ESI): calculated for $C_{24}H_{16}Br_2O_6$ 559.9293, found $[M+Na+ACN]^+$ 623.9466.

- **3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-5-(furan-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one 320**



$C_{24}H_{14}Br_4O_6$

$M = 717.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.44$ (cyclohexane/EtOAc, 80/20)

Brown solid.

Yield = 46%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **277** (80 mg, 0.25 mmol), dioxinone **309** (195.9 mg, 0.5 mmol) and furan-2-carbaldehyde **281** (20 μ l, 0.25 mmol) were used to afford **320** as brown solid in (82 mg, 46%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 95/05).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.91 (s, 6H, OCH_3), 6.32 (s, 1H, $C=CH$), 6.65 (ddd, $J = 3.6, 1.8, 0.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.52 (s, 2H, H_{arom}), 7.63 (dd, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.85 (s, 2H, H_{arom}).

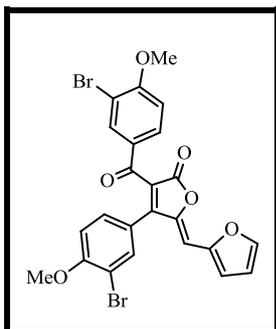
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 60.9 (OCH_3), 60.9 (OCH_3), 107.0 ($C=CH$), 114.2 (C_{furan}), 118.7 ($2\times C_{arom}$), 119.1 ($2\times C_{arom}$), 119.1 (C_{furan}), 122.7 ($O=C-C-C=O$), 126.6 (C_{arom}), 133.3 ($2\times C_{arom}$), 134.0 ($2\times C_{arom}$), 134.1 (C_{arom}), 144.2 (C_{furan}), 146.4 ($C_{furanone}$), 149.1 ($C=CH$), 155.2 (C_{furan}), 156.3 ($COCH_3$), 158.6 ($COCH_3$), 164.9 ($C=O_{furanone}$), 185.3 ($C=O$).

IR (cm^{-1}): 1755 ($O-C=O$), 1654 ($C=CH$), 1552 ($C=O$), 1459 ($C=C_{arom}$), 1256 ($C-O-C$).

HRMS (ESI): calculated for $C_{24}H_{14}Br_4O_6$ 717.7483, found $[M+Na+ACN]^+$ 781.7712.

- **3-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-5-(furan-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one 321**

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **276** (53.8 mg, 0.22 mmol), dioxinone **308** (208.7 mg, 0.66 mmol) and furan-2-carbaldehyde **281** (20 μ l, 0.22 mmol) were used to afford the crude product **321** as red solid in (100 mg, 80%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

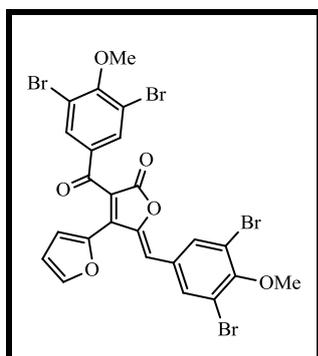

 $C_{24}H_{16}Br_2O_6$
 $M = 559.93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Red solid.

Yield = 80%

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.31 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.62 (dd, $J = 3.3, 1.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.36 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.58 (dd, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.78 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}).

- 4'-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-2'-(3,5-dibromo-4-methoxybenzylidene)-[2,3'-bifuran]-5'(2'H)-one **322**


 $C_{24}H_{14}Br_4O_6$
 $M = 717.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange solid.

Yield = 16%

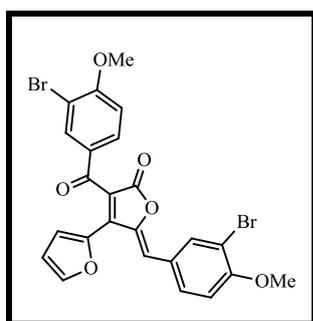
Following procedure F, α -hydroxy-ketone **278** (31.5 mg, 0.25 mmol), dioxinone **309** (196 mg, 0.5 mmol) and 3,5-dibromo-4-methoxybenzaldehyde **286** (73 mg, 0.25 mmol) were used to afford **322** as orange solid in (29 mg, 16%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.60 (dd, $J = 3.7, 1.8$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.88 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.21 (dd, $J = 3.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.68 (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 8.02 (s, 2H, H_{arom}), 8.05 (s, 2H, H_{arom}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 60.9 ($2\times\text{OCH}_3$), 113.2 (C_{arom}), 115.0 ($\text{C}=\text{CH}$), 118.7 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 118.8 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 119.0 (C_{arom}), 119.4 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 131.4 (C_{arom}), ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 133.9

($2 \times C_{\text{arom}}$), 134.0 (C_{arom}), 135.1 ($2 \times C_{\text{arom}}$), 143.5 (C_{furanone}), 143.8 (C_{arom}), 145.0 ($C=CH$), 147.1 (C_{arom}), 155.3 ($COCH_3$), 159.0 ($COCH_3$), 165.5 ($C=O_{\text{furanone}}$), 186.2 ($C=O$).

- **4'-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-2'-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-[2,3'-bifuran]-5'(2'H)-one 323**



$C_{24}H_{16}Br_2O_6$

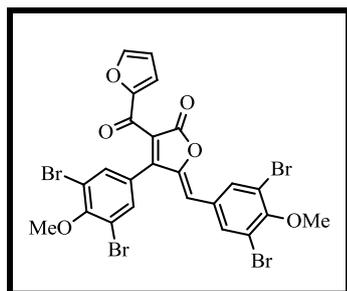
$M = 559.93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Red solid.

Yield = 44%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **278** (84 mg, 0.66 mmol), dioxinone **308** (208.7 mg, 0.66 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde **280** (47 mg, 0.22 mmol) were used to afford **323** as red solid in (54 mg, 44%) yield; **the crude was used directly without further purification in the next step.**

- **5-(3,5-dibromo-4-methoxybenzylidene)-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-3-(furan-2-carbonyl)furan-2(5H)-one 324**



$C_{24}H_{14}Br_4O_6$

$M = 717.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.32$ (cyclohexane/EtOAc, 80/20)

Orange solid.

Yield = 31%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **277** (80 mg, 0.25 mmol), dioxinone **310** (97.0 mg, 0.5 mmol) and 3,5-dibromo-4-methoxybenzaldehyde **286** (73 mg, 0.25 mmol) were used to afford **324** as orange solid in (56 mg, 31%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

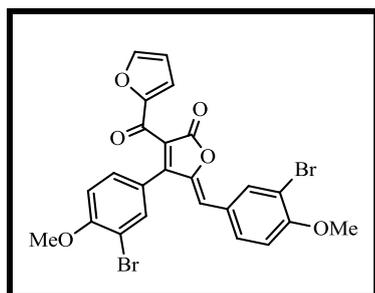
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 5.97 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.33 (dd, $J = 3.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.61 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.62 (s, 2H, H_{arom}), 7.98 (s, 2H, H_{arom}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 60.9 (OCH_3), 61.0 (OCH_3), 113.2 ($\text{C}=\text{CH}$), 114.1 (C_{furan}), 118.9 [$(2\times\text{C}_{\text{arom}})$, ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$)], 121.5 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 125.18 (C_{furan}), 126.6 (C_{arom}), 131.0 (C_{arom}), 133.4 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 135.1 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 147.6 (C_{furan}), 148.3 ($\text{C}=\text{CH}$), 151.8 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 155.1 (C_{furan}), 155.7 (COCH_3), 156.3 (COCH_3), 164.82 ($\text{C}=\text{O}_{\text{furanone}}$), 174.4 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): 1765 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1638 ($\text{C}=\text{CH}$), 1565 ($\text{C}=\text{O}$), 1471 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1264 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{O}_6$ 717.7483, found $[\text{M}+\text{Na}+\text{ACN}]^+$ 781.7653.

- **5-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-(furan-2-carbonyl)furan-2(5H)-one 325**



$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_6$

$M = 559.93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

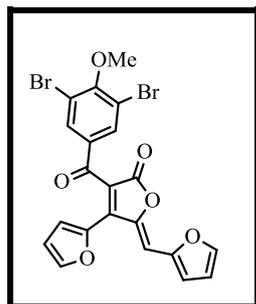
Orange solid.

Yield = 35%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **276** (163 mg, 0.66 mmol), dioxinone **310** (194 mg, 1 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde **280** (107 mg, 0.5 mmol) were used to afford **325** as orange solid in (100 mg, 35%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 6.11 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.53 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.96 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.25 (dd, $J = 3.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.42 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.56 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.85 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}).

- **4'-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-2'-(furan-2-ylmethylene)-[2,3'-bifuran]-5'(2'H)-one 326**


 $C_{21}H_{12}Br_2O_6$
 $M = 519.89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.36$ (cyclohexane/EtOAc, 80/20)

Red solid.

Yield = 50%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **278** (31.5 mg, 0.25 mmol), dioxinone **309** (196 mg, 0.5 mmol) and furan-2-carbaldehyde **281** (20 μ l, 0.25 mmol) were used to afford **326** as red solid in (65 mg, 50%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

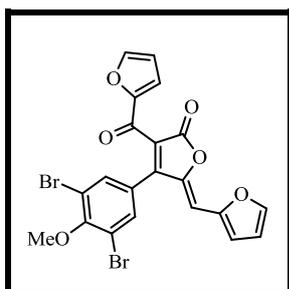
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.64 (ddd, $J = 3.6, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.15 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.31-7.27 (m, 2H, H_{furan}), 7.62 (dd, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.67 (dd, $J = 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 8.02 (s, 2H, H_{arom}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 60.9 (OCH_3), 107.5 (C_{furan}), 113.2 ($\text{C}=\text{CH}$), 113.9 (C_{furan}), 117.7 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 118.2 (C_{furan}), 118.8 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 119.3 (C_{furan}), 134.0 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 142.3 (C_{arom}), 143.7 (C_{furan}), 143.9 (C_{furan}), 145.7 (C_{furan}), 147.0 (C_{furan}), 149.5 ($\text{C}=\text{CH}$), 158.8 (COCH_3), 165.9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{furanone}}$), 186.5 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): 1750 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1622 ($\text{C}=\text{CH}$), 1523 ($\text{C}=\text{O}$), 1456 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1229 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

HRMS (ESI): calculated for $C_{21}H_{12}Br_2O_6$ 519.8980, found $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}+\text{ACN}]^+$ 581.8993.

- **4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-3-(furan-2-carbonyl)-5-(furan-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one 327**


 $C_{21}H_{12}Br_2O_6$
 $M = 519.89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.30$ (cyclohexane/EtOAc, 80/20)

Yellow solid.

Yield = 65%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **277** (80 mg, 0.25 mmol), dioxinone **310** (97 mg, 0.5 mmol) and furan-2-carbaldehyde **281** (20 μ l, 0.25 mmol) were used to afford **327** as yellow solid in (84 mg, 65%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

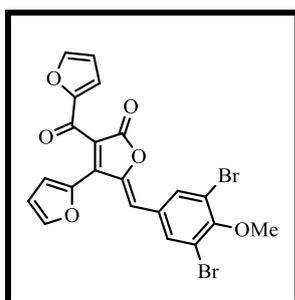
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.93 (s, 3H, OCH_3), 6.24 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.57 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.63 (ddd, $J = 3.6, 1.7, 0.4$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.25 (br. s, 1H, H_{furan}), 7.33 (dd, $J = 3.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.60 (ddd, $J = 2.9, 1.7, 0.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.63 (s, 2H, H_{arom}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 60.9 (OCH_3), 106.1 ($\text{C}=\text{CH}$), 113.0 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 113.9 (C_{furan}), 118.3 (C_{furan}), 118.7 ($2\times\text{C}_{\text{furan}}$), 121.4 (C_{furan}), 126.9 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 133.3 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 144.7 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 146.0 (C_{furan}), 148.0 (C_{furan}), 149.1 ($\text{C}=\text{CH}$), 151.8 (COCH_3), 154.7 (C_{furan}), 156.1 (C_{furan}), 165.0 ($\text{C}=\text{O}_{\text{furanone}}$), 174.6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): 1756 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1630 ($\text{C}=\text{CH}$), 1556 ($\text{C}=\text{O}$), 1457 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1247 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_6$ 519.8980, found $[\text{M}+\text{Na}+\text{ACN}]^+$ 583.9152.

- **2'-(3,5-dibromo-4-methoxybenzylidene)-4'-(furan-2-carbonyl)-[2,3'-bifuran]-5'(2'H)-one 328**



$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_6$

$\text{M} = 519.89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Brown solid.

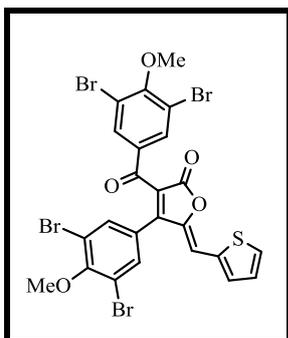
Yield = 5%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **278** (31.5 mg, 0.25 mmol), dioxinone **310** (97 mg, 0.5 mmol) and 3,5-dibromo-4-methoxybenzaldehyde **286** (73 mg, 0.25 mmol) were used to afford **328** as brown solid in a low yield (7 mg, 5%) after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.94 (s, 3H, OCH_3), 6.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.60 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.88 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.28 (dd, $J = 3.6, 0.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.31 (dd,

$J = 3.7, 0.6$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{\text{furan}}$), 7.65 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{\text{furan}}$), 7.69 (dd, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{\text{furan}}$), 8.05 (s, 2H, \mathbf{H}_{arom}).

- **3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-5-(thiophen-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one 329**



$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{O}_5\text{S}$

$M = 733.73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

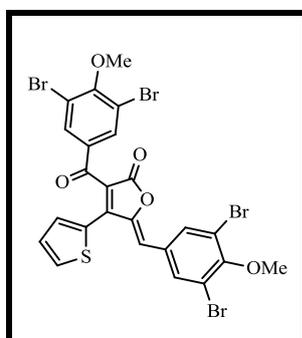
Orange solid.

Yield = 11%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **277** (80 mg, 0.25 mmol), dioxinone **309** (195.9 mg, 0.5 mmol) and thiophene-2-carbaldehyde **282** (23 μl , 0.25 mmol) were used to afford the crude product **329** as brown solid in (20 mg, 11%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 6.55 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.17 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{\text{thiophene}}$), 7.54 (s, 2H, \mathbf{H}_{arom}), 7.55 (s, 1H, $\mathbf{H}_{\text{thiophene}}$), 7.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, $\mathbf{H}_{\text{thiophene}}$), 7.87 (s, 2H, \mathbf{H}_{arom}).

- **3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-5-(3,5-dibromo-4-methoxybenzylidene)-4-(thiophen-2-yl)furan-2(5H)-one 330**



$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{O}_5\text{S}$

$M = 733.73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

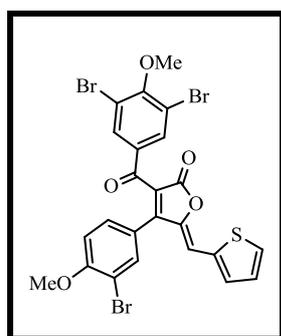
Yellow solid.

Yield = 61%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **279** (94.7 mg, 0.66 mmol), dioxinone **309** (392 mg, 1.0 mmol) and 3,5-dibromo-4-methoxybenzaldehyde **286** (196 mg, 0.66 mmol) were

used to afford the crude product **330** as yellow solid in (300 mg, 61%) yield; **the crude was used directly without further purification in the next step.**

- **4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-5-(thiophen-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one 331**



$C_{24}H_{15}Br_3O_5S$

$M = 655.81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.27$ (cyclohexane/EtOAc, 80/20)

Yellow solid.

Yield = 45%

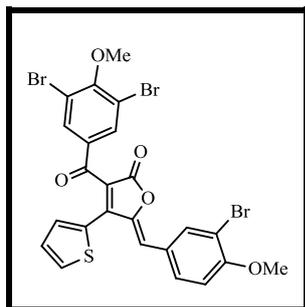
Following procedure F, α -hydroxy-ketone **276** (80 mg, 0.33 mmol), dioxinone **309** (392 mg, 1 mmol) and thiophene-2-carbaldehyde **282** (30 μ l, 0.33 mmol) were used to afford **331** as yellow solid in (98 mg, 45%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 95/05).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 6.58 (s, 1H, $C=CH$), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.15 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.36 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.89 (s, 2H, H_{arom}).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 56.5 (OCH_3), 60.9 (OCH_3), 112.0 (C_{arom}), 112.3 (C_{arom}), 112.5 ($O=C-C-C=O$), 118.6 ($2\times C_{arom}$), 121.9 ($C=CH$), 122.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 134.1 ($2\times C_{arom}$), 134.2 (C_{arom}), 136.2 (C_{arom}), 144.9 ($C_{furanone}$), 156.7 ($C=CH$), 158.0 ($COCH_3$), 158.6 ($COCH_3$), 165.1 ($C=O_{furanone}$), 185.7 ($C=O$).

TLC-MS: $m/z = 678.8$ $[M+Na]^+$.

- **4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-5-(thiophen-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one 332**



$$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{O}_5\text{S}$$

$$M = 655.81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Orange solid.

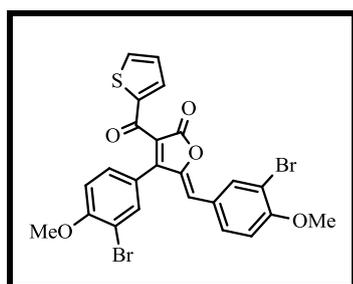
Yield = 21%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **279** (46.8 mg, 0.33 mmol), dioxinone **309** (392 mg, 1 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde **280** (70 mg, 0.33 mmol) were used to afford **332** as orange solid in (47 mg, 21%) yield, the crude was used directly without further purification in the next step.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 6.54 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.14 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.42 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.60 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.87 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.95 (s, 2H, H_{arom}), 8.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}).

TLC-MS : $m/z = 678.9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- *5-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-(thiophene-2-carbonyl)furan-2(5H)-one 333*



$$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_5\text{S}$$

$$M = 575.9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Yellow solid.

Yield = 39%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **276** (81 mg, 0.33 mmol), dioxinone **311** (210 mg, 1 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde **280** (70 mg, 0.33 mmol) were used to afford **333** as yellow solid in (75 mg, 39%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 6.12 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.93 (s, 1H, H_{arom}), 6.96 (s, 1H, H_{arom}), 7.14 – 7.05 (m, 1H, H_{arom}), 7.42 (dd, $J =$

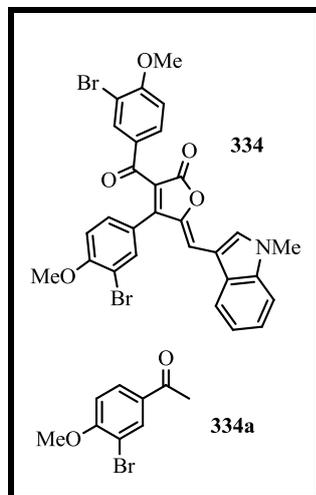
8.5, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.65 – 7.62 (m, 1H, H_{arom}), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.70 (dd, $J = 4.9, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.87 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 56.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 112.0 (C_{arom}), 112.1 (C_{arom}), 112.3 (C_{arom}), 112.4 (C_{arom}), 116.18 ($\text{C}=\text{CH}$), 122.2 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 123.6 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 132.1 (C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 135.5 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 136.1 (C_{arom}), 143.3 ($\text{C}=\text{CH}$), 146.4 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 156.1 (C_{arom}), 157.5 (COCH_3), 157.9 (COCH_3), 165.9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{furanone}}$), 180.6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): 1755 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1635 ($\text{C}=\text{CH}$), 1585 ($\text{C}=\text{O}$), 1496 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1271 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 732 ($\text{C}-\text{S}$).

TLC-MS : $m/z = 598.9$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

- **3-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-5-((1-methyl-1H-indol-3-yl)methylene)furan-2(5H)-one 334 and 1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)ethanone 334a**



334 $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}_5$

$M = 622.98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

334a $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$

$M = 227.98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

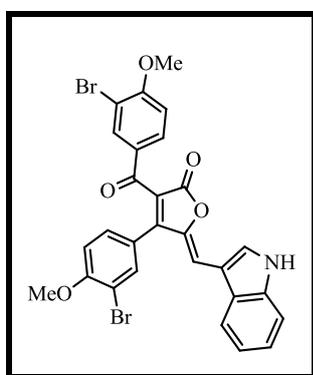
Red solid.

Yield = 55%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **276** (30 mg, 0.12 mmol), dioxinone **308** (58.5 mg, 0.18 mmol), 1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde **285** (15 mg, 0.09 mmol), and Piperidine (0.31 μl , 0.32 mmol) were used to afford the compounds **334** and **334a** as red solid in (32 mg, 55%) yield after purification by flash chromatography on silica gel using an appropriate gradient of a (cyclohexane/EtOAc/ CH_2Cl_2 , 30/20/50) mixture as eluent.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 2.54 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{Ketone}}$), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 6H, $\text{NCH}_3_{\text{Indole}}$, $\text{OCH}_3_{\text{Ketone}}$), 6.80 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{Ketone}), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.36 – 7.28 (m, 2H, H_{Indol}), 7.60 – 7.52 (m, 2H, H_{Indol}), 7.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.92 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.01 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H_{Ketone}), 8.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ketone}), 8.20 (s, 1H, H_{Indol}).

- **5-((1H-indol-3-yl)methylene)-3-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one 335**



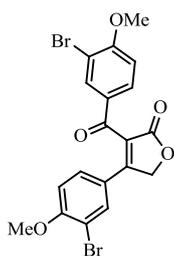
$\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_5$

$M = 608.96 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Red solid.

Yield = 36%

In 5ml tube flushed with argon, dioxinones **308** (117 mg, 0.37 mmol), and Et_3N 2.0 eq were added to toluene (for a solution of $1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) containing the appropriate α -hydroxyketones **276** (61 mg, 0.25 mmol), and molecular sieves (4 \AA ; $200 \text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$) at rt, the tube was sealed and then heated in a microwave reactor. Over 1.5 min, the temperature was raised to $150 \text{ }^\circ\text{C}$, held for 5 min, and then cooled for 5 min. the reaction was quenched at rt with 1 M HCl solution and the mixture extracted with EtOAc, the combined organic layers were then dried with anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired acylfuranones **3-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one 340** in (88 mg, 66%) yield.

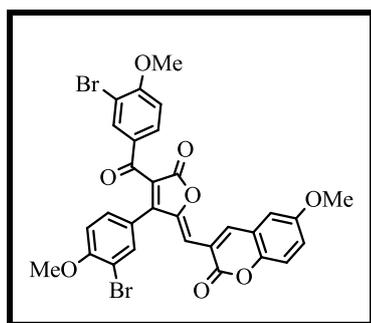


$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 5.29 (s, 2H, CH_2), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.39 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.85 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}).

To a stirred solution of toluene (for a solution of 1.0 mol.L⁻¹) containing the appropriate acylfuranone **340** obtained above (80 mg, 0.16 mmol) in 5 mL tube flushed with argon, 1*H*-indole-3-carbaldehyde **284** (24 mg, 0.16 mmol) and Piperidine (0.31 µl, 0.32 mmol) were then added, the tube was sealed and then heated in a microwave reactor. Over 1.5 min, the temperature was raised to 150 °C, held for 5 min, and then cooled for 5 min. the reaction was quenched at rt with 1 M HCl solution and the mixture extracted with EtOAc, the combined organic layers were then dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 30/20/50) mixture as eluent to give the crude product **335** as red solid in (35 mg, 36%) yield.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.83 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, C=CH), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.18 – 7.29 (m, 2H, H_{Indol}), 7.53 – 7.61 (m, 2H, H_{Indol}), 7.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.93 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.27 (br. s, 1H, H_{Indol}), 11.24 (br. s, 1H, NH).

- **3-((4-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-5-oxofuran-2(5H)-ylidene)methyl)-6-methoxy-2H-chromen-2-one 336**



C₃₀H₂₀Br₂O₈

M = 667.95 g.mol⁻¹

Brown solid.

Yield = 20%

Following procedure F, α-hydroxy-ketone **276** (80 mg, 0.33 mmol), dioxinone **308** (312 mg, 1.0 mmol) and 6-methoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehyde **287** (67 mg, 0.33 mmol) were used to afford the crude product **336** as brown solid in (45 mg, 20%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

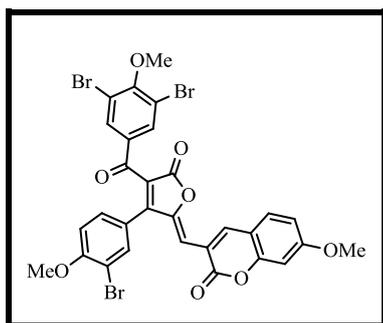
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 6.71 (s, 1H, C=CH), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.17 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29 (s, 1H, H_{arom}), 7.40

(dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.79 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.74 (s, 1H, H_{arom}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 56.0 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 56.7 (OCH_3), 108.9 ($\text{C}_{\text{chromen}}$), 110.4 (C_{arom}), 111.2 (C_{arom}), 111.4 ($\text{C}=\text{CH}$), 112.2 (C_{arom}), 112.3 (C_{arom}), 112.7 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 117.9 (C_{arom}), 119.9 (C_{arom}), 121.9 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 129.8 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 134.1 (C_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 144.2 ($\text{C}_{\text{chromen}}$), 148.1 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 149.6 ($\text{C}_{\text{chromen}}$), 155.6 ($\text{C}=\text{CH}$), 156.7 (COCH_3), 158.2 (COCH_3), 160.6 ($\text{C}=\text{O}_{\text{chromen}}$), 160.7 (COCH_3), 165.6 ($\text{C}=\text{O}_{\text{furanone}}$), 186.3 ($\text{C}=\text{O}$).

TLC-MS: $m/z = 690.9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- **3-((3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-5-oxofuran-2(5H)-ylidene)methyl)-7-methoxy-2H-chromen-2-one 337**



$\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{Br}_3\text{O}_8$

$M = 745.86$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

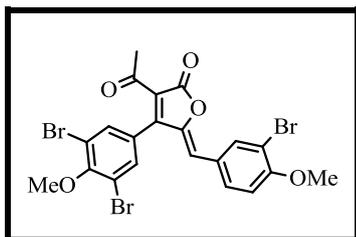
Brown solid.

Yield = 24%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **276** (80 mg, 0.33 mmol), dioxinone **309** (392 mg, 1.0 mmol) and 7-methoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehyde **288** (67 mg, 0.33 mmol) were used to afford the crude product **337** as brown solid in (60 mg, 24%) yield, the crude was used directly without further purification in the next step.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 6.71 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.77-6.84 (m, 1H, H_{arom}), 6.92-6.98 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.86 (s, 2H, H_{arom}), 8.71 (s, 1H, H_{arom}).

- **3-acetyl-5-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one 338**


 $C_{21}H_{15}Br_3O_5$
 $M = 585.84 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

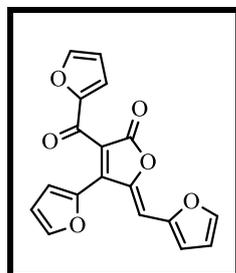
Orange solid.

Yield = 21%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **277** (162 mg, 0.5 mmol), dioxinone **312** (100 μ l, 0.75 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde **280** (80 mg, 0.37 mmol) were used to afford **338** as orange solid in (46 mg, 21%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.59 (s, 3H, O=C-CH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 5.99 (s, 1H, C=CH), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.56 (s, 2H, H_{arom}), 7.84 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}).

• *4'-(furan-2-carbonyl)-2'-(furan-2-ylmethylene)-[2,3'-bifuran]-5'(2'H)-one 339*


 $C_{18}H_{10}O_6$
 $M = 322.04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.24$ (cyclohexane/EtOAc, 80/20)
Orange solid, $M = 176$ °C.

Yield = 61%

Following procedure F, α -hydroxy-ketone **278** (31.5 mg, 0.25 mmol), dioxinone **310** (97.1 mg, 0.5 mmol) and furan-2-carbaldehyde **281** (20 μ l, 0.25 mmol) were used to afford **339** as orange solid in (49 mg, 61%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 85/15).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.58 (ddd, $J = 3.6, 1.7, 0.5$ Hz, 2H, H_{furan}), 6.63 (ddd, $J = 3.6, 1.8, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.14 (s, 1H, C=CH), 7.28 – 7.25 (m, 1H, H_{furan}), 7.31 (dd, $J = 3.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.33 (dd, $J = 3.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.60 (dd, $J = 1.8, 0.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.65 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.68 (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 106.9 (C_{arom}), 112.8 (C=CH), 113.0 (C_{arom}), 113.6 (C_{arom}), 117.6 (C_{arom}), 118.1 (O=C-C=O), 119.1 (C_{arom}), 121.1 (C_{arom}), 142.4 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 143.0 (C_{arom}), 144.0 (C_{arom}), 145.3 (C_{arom}), 146.6 (C_{arom}), 147.9 (C_{arom}), 149.4 (C_{arom}), 152.1 (C=CH), 165.8 (C=O_{furanone}), 175.9 (C=O).

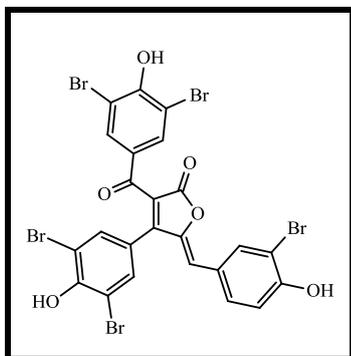
IR (cm^{-1}): 1752 (O-C=O), 1627 (C=CH), 1560 (C=O), 1458 (C=C_{arom}), 1246 (C-O-C).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_6$ 322.0477, found $[\text{M}-\text{H}]^-$ 321.0400.

6. The general procedure for the demethylation of acylfuranones 341-358 :

Procedure G: To a stirred solution of methoxylated acylfuranones **316-338** in CH_2Cl_2 (5 mL) was added BBR_3 10.0 eq at -78°C . The mixture was then slowly warmed to rt over 20 h. the reaction was quenched at -78°C with MeOH then at 0°C with H_2O and the mixture stirred for 10 min, filtered and washed twice with H_2O . The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, to give the desired cadiolide analogues **341-358**.

- **5-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzoyl)-4-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-one 341**



$\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{Br}_5\text{O}_6$

$M = 793.63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 93/07)

Brown solid.

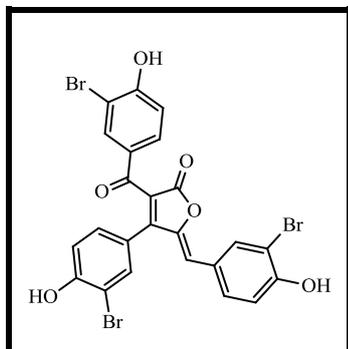
Yield = 16%

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **316** (57 mg, 0.068 mmol) was used to afford **341** (9 mg, 16%) as brown solid after purification by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98/02).

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 6.37 (s, 1H, C=CH), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.68 (s, 2H, H_{arom}), 7.77 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.90 (s, 2H, H_{arom}), 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}). [OH not detectable]

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{Br}_5\text{O}_6$ 793.6353, found $[\text{M}-\text{H}]^-$ 792.6361.

- **3-(3-bromo-4-hydroxybenzoyl)-5-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-one 342**



$C_{24}H_{13}Br_3O_6$

$M = 635.82 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange solid.

Yield = 57%

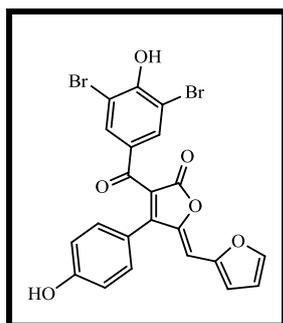
Following procedure G, methoxylated acylfuranones **317** (60 mg, 0.088 mmol) was used to afford **342** (32 mg, 57%) as orange solid after purification by flash chromatography on silica gel ($CH_2Cl_2/MeOH$, 90/10).

1H RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm: 6.35 (s, 1H, C=CH), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.31 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.61 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.76 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}). [OH not detectable]

IR (cm^{-1}): 3188 (O-H), 1737 (O-C=O), 1619 (C=CH), 1555 (C=O), 1476 (C=C_{arom}), 1191 (C-OH).

HRMS (ESI): calculated for $C_{24}H_{13}Br_3O_6$ 635.8242, found $[M-H]^-$ 634.8173.

- **3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzoyl)-5-(furan-2-ylmethylene)-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-one 343**



$C_{22}H_{12}Br_2O_6$

$M = 531.89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Brown solid.

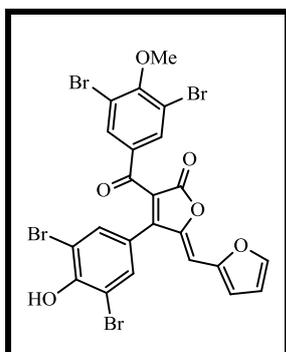
Yield = 14%

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **319** (52 mg, 0.092 mmol) was used to afford **343** (7 mg, 14%) as brown solid after purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ MeOH, 98/02).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δppm: 6.34 (s, 1H, C=CH), 6.69 (ddd, *J* = 3.5, 1.8, 0.5 Hz, 1H, H_{furan}), 6.97 – 6.90 (m, 2H, H_{arom}), 7.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_{furan}), 7.42 – 7.35 (m, 2H, H_{arom}), 7.76 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H, H_{furan}), 7.87 (s, 2H, H_{arom}). [OH not detectable]

HRMS (ESI): calculated for C₂₂H₁₂Br₂O₆ 531.8902, found [M-H]⁻ 530.8999.

- 4-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-5-(furan-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one **344**



C₂₃H₁₂Br₄O₆

M = 703.73 g.mol⁻¹

Black solid.

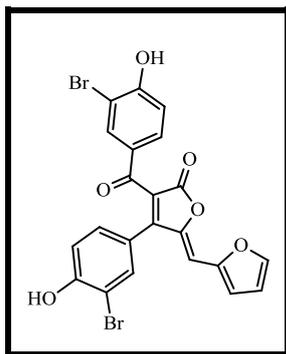
Yield = 17%

Following procedure G, methoxylated acylfuranone **320** (32 mg, 0.044 mmol) was used to afford the mono-methoxylated acylfuranone **344** (5.5 mg, 17%) as black solid after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δppm: 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.55 (s, 1H, C=CH), 6.75 (ddd, *J* = 3.6, 1.8, 0.5 Hz, 1H, H_{furan}), 7.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_{furan}), 7.66 (s, 2H, H_{arom}), 7.85 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H, H_{furan}), 7.99 (s, 2H, H_{arom}). [OH not detectable]

TLC-MS: m/z = 726.6 [M+Na]⁺.

- 3-(3-bromo-4-hydroxybenzoyl)-4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-5-(furan-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one **345**



$$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_6$$

$$M = 531.89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0.39 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{ MeOH, 94/06)}$$

Brown solid.

$$\text{Yield} = 28\%$$

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **321** (100 mg, 0.17 mmol) was used to afford **345** (27 mg, 28%) as brown solid after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/ EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 6.41 (s, 1H, C=CH), 6.72 (ddd, $J = 3.5, 1.8, 0.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.14 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.36 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.83 – 7.76 (m, 2H, H_{arom}), 8.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.58 (br. s, 1H, OH), 10.00 (br. s, 1H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 104.8 (C=CH), 110.7 (C_{furan}), 110.8 (C_{arom}), 114.2 (C_{arom}), 117.0 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 117.5 (C_{furan}), 122.4 (O=C-C-C=O), 124.4 (C_{arom}), 130.6 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 134.7 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 146.2 (C_{furan}), 146.6 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 150.4 (C=CH), 155.5 (C_{furan}), 157.0 (COH), 160.1 (COH), 166.2 (C=O_{furanone}), 187.3 (C=O).

IR (cm^{-1}): 3303 (O-H), 1729 (O-C=O), 1638 (C=CH), 1594 (C=O), 1496 (C=C_{arom}), 1301 (C-OH).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_6$ 531.8980, found $[\text{M}-\text{H}]^-$ 530.8889.

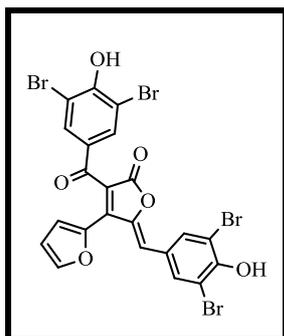
- 4'-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzoyl)-2'-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzylidene)-[2,3'-bifuran]-5'(2'H)-one **346**

$$\text{C}_{22}\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{O}_6$$

$$M = 689.71 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0.32 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{ MeOH, 92/08)}$$

Brown solid.



Yield = 22%

Following procedure G, methoxylated acylfuranone **322** (60 mg, 0.083 mmol) was used to afford **346** (11 mg, 22%) as brown solid after purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ MeOH, 95/05).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.20 (s, 1H, OH), 6.41 (s, 1H, OH), 6.59 (dd, *J* = 3.7, 1.8 Hz, 1H, H_{furan}), 6.88 (s, 1H, C=CH), 7.18 (dd, *J* = 3.7, 0.6 Hz, 1H, H_{furan}), 7.67 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H, H_{furan}), 8.01 (s, 2H, H_{arom}), 8.05 (s, 2H, H_{arom}).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 6.72 (dd, *J* = 3.7, 1.8 Hz, 1H, H_{furan}), 7.05 (s, 1H, C=CH), 7.39 (dd, *J* = 3.7, 0.5 Hz, 1H, H_{furan}), 7.83 (dd, *J* = 1.8, 0.5 Hz, 1H, H_{furan}), 8.22 – 8.17 (m, 4H, H_{arom}). [OH not detectable]

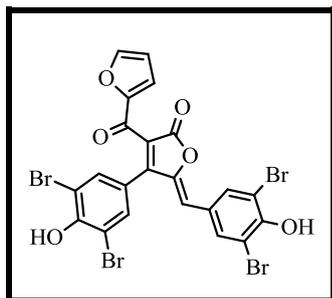
¹³C RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 110.7 (C_{arom}), 110.9 (C=CH), 113.0 (2×C_{arom}), 113.1 (2×C_{arom}), 118.0 (O=C-C-C=O), 119.5 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 130.7 (C_{furanone}), 133.7 (2×C_{arom}), 134.8 (2×C_{arom}), 142.7 (C_{arom}), 143.4 (C_{arom}), 144.4 (C=CH), 147.4 (C_{arom}), 151.8 (COH), 155.7 (COH), 165.3 (C=O_{furanone}), 185.9 (C=O).

IR (cm⁻¹): 3429 (O-H), 1745 (O-C=O), 1644 (C=CH), 1579 (C=O), 1474 (C=C_{arom}), 1149 (C-OH).

HRMS (ESI): calculated for C₂₂H₁₀Br₄O₆ 689.7170, found [M-H]⁻ 688.7084

- *5-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzylidene)-4-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-3-(furan-2-carbonyl)furan-2(5H)-one 347*

Following procedure G, methoxylated acylfuranone **324** (150 mg, 0.2 mmol) was used to afford **347** (26 mg, 18%) as orange solid after purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ MeOH, 98/02).


 $C_{22}H_{10}Br_4O_6$
 $M = 689.71 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.32 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH, 94/06)}$

Orange solid.

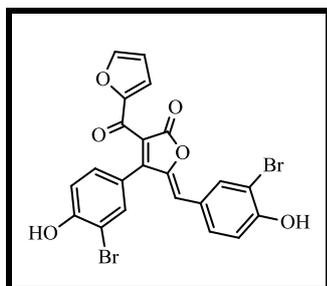
Yield = 22%

$^1\text{H RMN (300 MHz, (CD}_3)_2\text{CO)}$ δ_{ppm} : 6.49 (s, 1H, C=CH), 6.68 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.47 (dd, $J = 3.6, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.75 (s, 2H, H_{arom}), 7.88 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 8.16 (s, 2H, H_{arom}), 9.19 (s, 1H, OH), 9.20 (s, 1H, OH).

$\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$: 3265 (O-H), 1742 (O-C=O), 1630 (C=CH), 1563 (C=O), 1457 (C=C_{arom}), 1150 (C-OH).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{22}H_{10}Br_4O_6$ 689.7170, found $[\text{M-H}]^-$ 688.7081.

- **5-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-3-(furan-2-carbonyl)furan-2(5H)-one 348**


 $C_{22}H_{12}Br_2O_6$
 $M = 531.9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

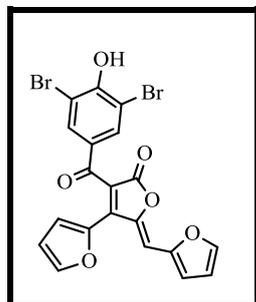
Orange solid.

Yield = 35%

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **325** (90 mg, 0.16 mmol) was used to afford **348** (30 mg, 35%) as orange solid after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 30/20/50).

$^1\text{H RMN (300 MHz, (CD}_3)_2\text{CO)}$ δ_{ppm} : 6.43 (s, 1H, C=CH), 6.65 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{arom}) 7.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.45 – 7.35 (m, 2H, H_{arom}), 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.89 – 7.79 (m, 2H, H_{arom}), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.61 (br. s, 2H, OH).

- **4'-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzoyl)-2'-(furan-2-ylmethylene)-[2,3'-bifuran]-5'(2'H)-one 349**



$C_{20}H_{10}Br_2O_6$

$M = 505.88 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.26$ ($CH_2Cl_2/MeOH, 96/04$)

Black solid, $M_p = 72 \text{ }^\circ\text{C}$.

Yield = 88%

Following procedure G, methoxylated acylfuranone **326** (130 mg, 0.25 mmol) was used to afford **349** (112 mg, 88%) as black solid after filtration and without purification.

1H RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm: 6.72 (dd, $J = 3.7, 1.8$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.74 (ddd, $J = 3.5, 1.8, 0.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.11 (s, 1H, C=CH), 7.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.33 (dd, $J = 3.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.84 (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.89 (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 8.20 (s, 2H, H_{arom}). [OH not detectable]

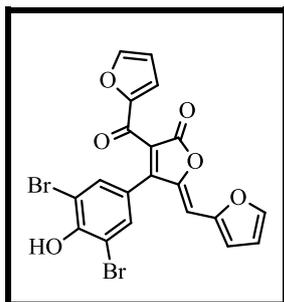
^{13}C RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm: 105.7 (C_{arom}), 111.4 (C=CH), 113.9 ($2\times C_{arom}$), 114.3 (C_{arom}), 117.7 (O=C-C-C=O), 119.0 (C_{arom}), 119.9 (C_{arom}), 131.8 ($C_{furanone}$), 134.7 ($2\times C_{arom}$), 143.2 (C_{arom}), 143.5 (C_{arom}), 144.5 (C_{arom}), 146.6 (C_{arom}), 148.2 (C=CH), 150.4 (C_{arom}), 156.4 (COH), 166.3 (C=O_{furanone}), 186.9 (C=O).

IR (cm^{-1}): 3376 (O-H), 1750 (O-C=O), 1615 (C=CH), 1580 (C=O), 1455 (C=C_{arom}), 1143 (C-OH).

HRMS (ESI): calculated for $C_{20}H_{10}Br_2O_6$ 505.8824, found $[M-H]^-$ 504.8729.

TLC-MS: $m/z = 528.5$ $[M+Na]^+$.

- **4-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-3-(furan-2-carbonyl)-5-(furan-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one 350**


 $C_{20}H_{10}Br_2O_6$
 $M = 505.88 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.37 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{ MeOH, 98/02)}$

Orange solid.

Yield = 16%

Following procedure G, methoxylated acylfuranone **327** (192 mg, 0.37 mmol) was used to afford **350** (29 mg, 16%) as orange solid after purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ MeOH, 99/01).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δppm: 6.49 (s, 1H, C=CH), 6.67 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.73 (ddd, $J = 3.5, 1.8, 0.5$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.16 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.45 (dd, $J = 3.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.75 (s, 2H, H_{arom}), 7.83 (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 7.87 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 9.17 (s, 1H, OH).

¹³C RMN (75 MHz, (CDCl₃) δppm: 106.0 (C=CH), 110.3 (2×C_{arom}), 113.0 (C_{arom}), 113.9 (C_{arom}), 118.2 (2×C_{arom}), 121.4 (C_{arom}), 123.1 (O=C-C-C=O), 132.9 (2×C_{arom}), 144.8 (C_{furanone}), 145.9 (C_{arom}), 148.1 (C_{arom}), 149.2 (C=CH), 151.5 (COH), 151.9 (C_{arom}), 154.7 (C_{arom}), 165.2 (C=O_{furanone}), 174.9 (C=O).

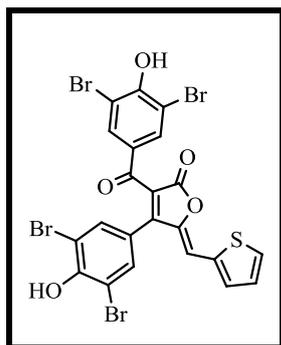
IR (cm⁻¹): 3133 (O-H), 1754 (O-C=O), 1636 (C=CH), 1569 (C=O), 1457 (C=C_{arom}), 1150 (C-OH).

HRMS (ESI): calculated for C₂₀H₁₀Br₂O₆ 505.8824, found [M - H]⁻ 504.8750.

- 3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzoyl)-4-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-5-(thiophen-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one **351**

 $C_{22}H_{10}Br_4O_5S$
 $M = 705.69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.28 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{ MeOH, 92/08)}$

Orange solid.



Yield = 25%

Following procedure G, methoxylated acylfuranone **329** (65.5 mg, 0.089 mmol) was used to afford **351** (16 mg, 25%) as orange solid after purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ MeOH, 98/02).

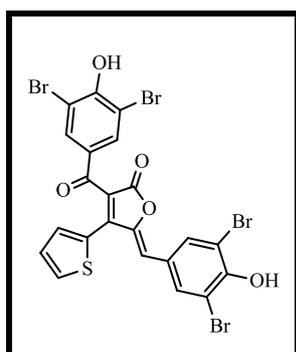
¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δppm: 6.97 (s, 1H, C=CH), 7.22 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 1H, H_{thiophene}), 7.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_{thiophene}), 7.72 (s, 2H, H_{arom}), 7.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{thiophene}), 8.07 (s, 2H, H_{arom}). [OH not detectable]

¹³C RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO) δppm: 111.3 (2×C_{arom}), 111.6 (2×C_{arom}), 112.0 (C=C), 123.9 (2×C_{arom}), 124.1 (O=C-C-C=O), 128.9 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 134.1 (2×C_{arom}), 134.5 (C_{arom}), 134.8 (2×C_{arom}), 137.4 (C_{furanone}), 146.0 (C=C), 153.4 (COH), 155.7 (COH), 165.6 (C=O_{furanone}), 185.9 (C=O).

IR (cm⁻¹): 3457 (O-H), 1739 (O-C=O), 1622 (C=CH), 1555 (C=O), 1468 (C=C_{arom}), 1153 (C-OH), 741 (C-S).

HRMS (ESI): calculated for C₂₂H₁₀Br₄O₅S 705.6942, found [M-H]⁻ 704.6844.

- 3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzoyl)-5-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzylidene)-4-(thiophen-2-yl)furan-2(5H)-one **352**

C₂₂H₁₀Br₄O₅SM = 705.69 g.mol⁻¹R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/ MeOH, 92/08)

Orange solid.

Yield = 26%

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **330** (150 mg, 0.2 mmol) was used to afford **352** (38 mg, 26%) as orange solid after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 30/20/50).

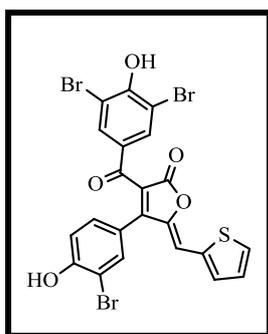
¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 6.73 (s, 1H, C=CH), 7.23 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H, H_{thiophene}), 7.60 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H, H_{thiophene}), 7.84 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H_{thiophene}), 8.15 (s, 2H, H_{arom}), 8.23 – 8.17 (m, 2H, H_{arom}). [OH not detectable]

¹³C RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 111.6 (2×C_{arom}), 111.8 (2×C_{arom}), 114.1 (O=C-C-C=O), 123.2 (C=CH), 128.8 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 131.4 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 134.7 (2×C_{arom}), 135.7 (2×C_{arom}), 147.4 (C=CH), 150.2 (C_{furanone}), 152.8 (COH), 156.6 (COH), 165.9 (C=O_{furanone}), 185.6 (C=O).

IR (cm⁻¹): 3264 (O-H), 1735 (O-C=O), 1662 (C=CH), 1578 (C=O), 1474 (C=C_{arom}), 1145 (C-OH), 675 (C-S).

HRMS (ESI): calculated for C₂₂H₁₀Br₄O₅S 705.6942, found [M-H]⁻ 704.6859.

- 4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzoyl)-5-(thiophen-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one **353**



C₂₂H₁₁Br₃O₅S

M = 627.78 g.mol⁻¹

R_f = 0.31 (CH₂Cl₂/ MeOH, 94/06)

Orange solid.

Yield = 96%

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **331** (98 mg, 0.15 mmol) was used to afford **353** (90 mg, 96%) as orange solid after filtration and without purification.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 6.90 (s, 1H, C=CH), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.20 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.07 (s, 2H, H_{arom}), 9.42 (br. s, 1H, OH), 9.53 (br. s, 1H, OH).

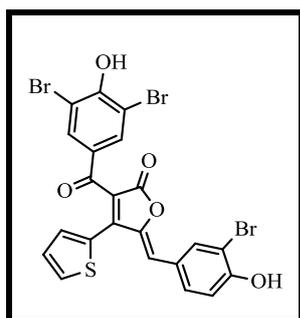
^{13}C RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 110.7 (C_{arom}), 111.2 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 111.6 (C_{arom}), 117.3 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 122.6 ($\text{C}=\text{CH}$), 123.4 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 131.6 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 134.2 (C_{arom}), 134.8 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 134.9 (C_{arom}), 137.4 (C_{arom}), 146.2 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 156.0 ($\text{C}=\text{CH}$), 156.8 (COH), 156.9 (COH), 165.7 ($\text{C}=\text{O}_{\text{furanone}}$), 186.3 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): 3358 (O-H), 1751 (O-C=O), 1600 ($\text{C}=\text{CH}$), 1556 ($\text{C}=\text{O}$), 1495 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1160 (C-OH), 715 (C-S).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{O}_5\text{S}$ 627.7857, found $[\text{M}-\text{H}]^-$ 626.7758.

TLC-MS: $m/z = 650.8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- 5-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzoyl)-4-(thiophen-2-yl)furan-2(5H)-one 354



$\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{O}_5\text{S}$

$M = 627.78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 94/06)

Brown solid.

Yield = 12%

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **332** (119 mg, 0.18 mmol) was used to afford **354** (14 mg, 12%) as brown solid after purification by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98/02).

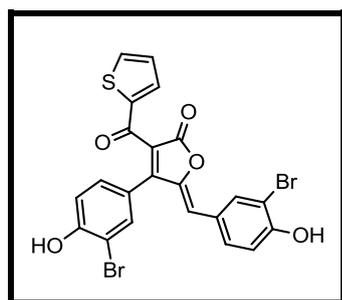
^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 6.65 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.26 – 7.16 (m, 2H, H_{arom}), 7.55 (dd, $J = 3.7, 1.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.82 – 7.74 (m, 2H, H_{arom}), 7.92 (s, 2H, H_{arom}), 8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}). [OH not detectable]

^{13}C RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 111.6 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 111.8 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 114.1 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 123.2 ($\text{C}=\text{CH}$), 128.8 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 131.4 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 134.7 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 135.7 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 147.4 ($\text{C}=\text{CH}$), 150.2 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 152.8 (COH), 156.6 (COH), 165.9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{furanone}}$), 185.6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): 3343 (O-H), 1740 (O-C=O), 1619 (C=CH), 1553 (C=O), 1477 (C=C_{arom}), 1183 (C-OH), 681 (C-S).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{O}_5\text{S}$ 627.7856, found $[\text{M}-\text{H}]^-$ 626.7753.

- **5-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-3-(thiophene-2-carbonyl)furan-2(5H)-one 355**



$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_5\text{S}$

$M = 547.85 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96/04)

Yellow solid.

Yield = 91%

Following procedure G, methoxylated acylfuranone **333** (50 mg, 0.086 mmol) was used to afford **355** (43 mg, 91%) as yellow solid after purification by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99/01).

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 6.43 (s, 1H, C=CH), 7.23 – 7.04 (m, 3H, H_{arom}), 7.40 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.89 – 7.78 (m, 2H, H_{arom}), 7.98 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.54 (br. s, 2H, OH).

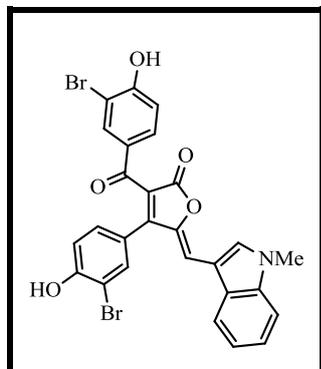
^{13}C RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 110.7 (C_{arom}), 110.9 (C_{arom}), 116.0 (C=CH), 117.5 (C_{arom}), 117.7 (C_{arom}), 122.6 (O=C-C-C=O), 124.1 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 136.7 (C_{arom}), 137.1 (C_{arom}), 137.1 (C_{arom}), 144.2 (C_{arom}), 147.0 (C=CH), 156.2 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 156.4 (COH), 156.9 (COH), 166.2 (C=O_{furanone}), 182.0 (C=O).

IR (cm^{-1}): 3226 (O-H), 1722 (O-C=O), 1640 (C=CH), 1593 (C=O), 1489 (C=C_{arom}), 1194 (C-OH), 729 (C-S).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_5\text{S}$ 547.8552, found $[\text{M}-\text{H}]^-$ 546.8674.

TLC-MS: $m/z = 570.9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- **3-(3-bromo-4-hydroxybenzoyl)-4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-5-((1-methyl-1H-indol-3-yl)methylene)furan-2(5H)-one 356**



$C_{27}H_{17}Br_2NO_5$

$M = 594.94 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.37$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 94/06)

Red solid.

Yield = 36%

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **334** (32 mg, 0.051 mmol) was used to afford **356** (11 mg, 36%) as red solid after purification by flash chromatography on silica gel ($CH_2Cl_2/MeOH$, 98/02).

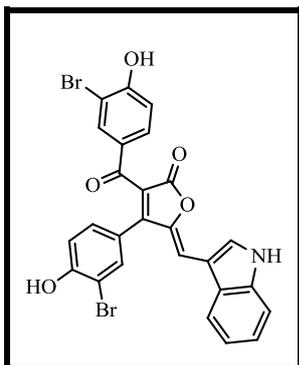
1H RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm: 4.05 (s, 3H, NCH_3), 6.82 (s, 1H, $C=CH$), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.26 – 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.36 – 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.41 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.77 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.19 (s, 1H, H_{arom}), 9.65 (br. s, 1H, OH), 10.10 (br. s, 1H, OH).

RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm: 33.7 (CH_3), 110.4 (C_{arom}), 110.6 (C_{arom}), 110.6 ($C=CH$), 111.1 ($O=C-C-C=O$), 111.3 (C_{indol}), 116.8 (C_{arom}), 117.4 (C_{arom}), 119.6 (C_{indol}), 121.2 (C_{indol}), 122.1 (C_{indol}), 123.4 (C_{arom}), 123.9 (C_{indol}), 128.3 (C_{indol}), 131.0 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 134.9 ($HC-NH$), 135.7 (C_{arom}), 135.9 (C_{arom}), 138.1 (C_{indol}), 144.7 ($C=CH$), 156.0 ($C_{furanone}$), 156.7 (COH), 159.6 (COH), 166.7 ($C=O_{furanone}$), 187.7 ($C=O$).

IR (cm^{-1}): 3281 (O-H), 1757 (O-C=O), 1651 ($C=CH$), 1595 (C=O), 1469 ($C=C_{arom}$), 1300 (C-N-C), 1237 (C-OH).

HRMS (ESI): calculated for $C_{27}H_{17}Br_2NO_5$ 594.9453, found $[M-H]^-$ 593.9387.

- **5-((1H-indol-3-yl)methylene)-3-(3-bromo-4-hydroxybenzoyl)-4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-one 357**



$$\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_5$$

$$M = 580.92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0.33 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{ MeOH, 94/06)}$$

Red solid.

Yield = 36%

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **335** (35 mg, 0.057 mmol) was used to afford **357** (10 mg, 30%) as red solid after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 30/20/50).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 6.84 (s, 1H, C=CH), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.22 (dt, *J* = 19.3, 6.9 Hz, 2H, H_{arom}), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.78 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{arom}), 8.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.25 (s, 1H, H_{arom}), 11.19 (br. s, 1H, NH). [OH not detectable]

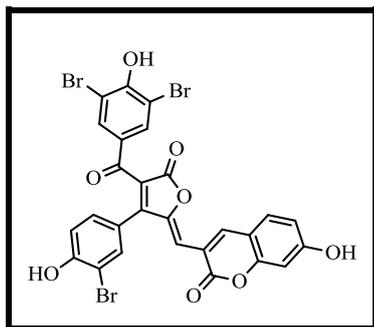
¹³C RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm: 110.5 (C_{arom}), 110.6 (C_{arom}), 111.3 (C=CH), 111.6 (O=C-C-C=O), 113.1 (C_{indol}), 116.9 (C_{arom}), 117.4 (C_{arom}), 119.6 (C_{indol}), 121.6 (C_{indol}), 122.0 (C_{indol}), 123.4 (C_{arom}), 123.9 (C_{indol}), 127.7 (C_{indol}), 131.0 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 134.9 (HC-NH), 135.9 (C_{arom}), 137.4 (C_{indol}), 145.0 (C=CH), 156.0 (C_{furanone}), 156.7 (COH), 159.8 (COH), 166.7 (C=O_{furanone}), 187.7 (C=O).

IR (cm⁻¹): 3320 (O-H), 1707 (O-C=O), 1625 (C=CH), 1593 (C=O), 1482 (C=C_{arom}), 1362 (C-NH-C), 1227 (C-OH).

HRMS (ESI): calculated for C₂₆H₁₅Br₂NO₅ 580.9297, found [M-H]⁻ 579.9224.

- **3-((4-(3-bromo-4-hydroxybenzoyl)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-5-oxofuran-2(5H)-ylidene)methyl)-6-hydroxy-2H-chromen-2-one 358**

Following procedure G, methoxylated acylfuranones **337** (60 mg, 0.08 mmol) was used to afford **358** (4.5 mg, 8%) as red solid after purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ MeOH, 80/20).


 $C_{27}H_{13}Br_3O_8$
 $M = 703.81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.27$ ($CH_2Cl_2/MeOH, 90/10$)

Red solid.

Yield = 8%

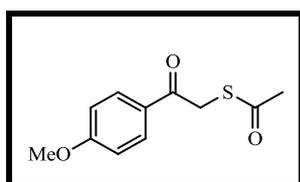
1H RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm: 6.52 (s, 1H, C=CH), 6.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.96 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.91 (s, 2H, H_{arom}), 8.71 (s, 1H, H_{arom}). [OH not detectable]

IR (cm^{-1}): 3250 (O-H), 1781 (O-C=O), 1698 (O-C=O_{coumarin}), 1611 (C=CH), 1554 (C=O), 1456 (C=C_{arom}), 1230 (C-OH).

HRMS (ESI): calculated for $C_{27}H_{13}Br_3O_8$ 703.8140, found $[M - H]^-$ 702.8044.

7. The synthesis of thiol derivatives 385-387 and the 2H-pyran-2-one 389 :

- *S*-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl) ethanethioate 385


 $C_{11}H_{12}O_3S$
 $M = 224.05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid.

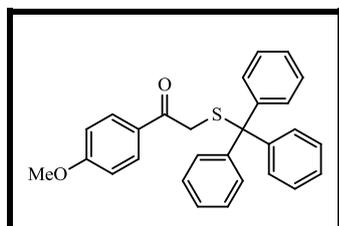
Yield = 81%

In a RB flask flushed with argon, to a THF (10 mL) solution containing 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone **271a** (500 mg, 2.19 mmol) was added KSAc (499 mg, 4.38 mmol) the mixture was stirred at 40 °C for 2h to afford **385** (400 mg, 81%) as white solid after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc, 80/20).

1H RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm: 2.40 (s, 3H, CCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.36 (s, 2H, CH₂), 7.05 – 6.86 (m, 2H, H_{arom}), 8.07 – 7.90 (m, 2H, H_{arom}).

^{13}C RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 30.2 (CH_3), 36.3 (CH_2), 55.5 (OCH_3), 113.9 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 128.5 (C_{arom}), 130.9 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 164.0 (COCH_3), 191.8 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 194.4 (C=O).

- *1-(4-methoxyphenyl)-2-(tritylthio)ethanone 386*



$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}$

$M = 424.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

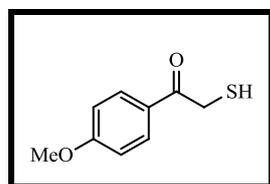
White solid.

Yield = 37%

In a RB flask flushed with argon and charged with the solution of sodium bicarbonate (179 mg, 2.13 mmol) in water (2.5 mL), with methyl-trioctylammonium chloride (50 μl , 0.11 mmol) and triphenylmethylmercaptan (603 mg, 2.18 mmol). The flask was cooled with ice and the solution of 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone **271a** (500 mg, 2.18 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added dropwise with stirring. The mixture was stirred at rt for 2h, the aqueous layer was separated and CH_2Cl_2 was evaporated the residue was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc, 80/20), to afford **386** (340 mg, 37%) as white solid.

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 3.49 (s, 2H, CH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.88–6.80 (m, 2H, H_{arom}), 7.35–7.18 (m, 9H, H_{arom}), 7.50–7.44 (m, 6H, H_{arom}), 7.69–7.62 (m, 2H, H_{arom}).

- *2-mercapto-1-(4-methoxyphenyl)ethanone 387*



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$

$M = 182.04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

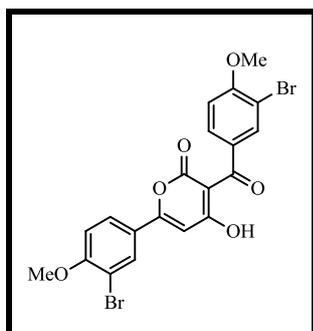
Colorless oil.

Procedure H: A solution of **385** (200 mg, 0.89 mmol) in MeOH was stirred vigorously while aqueous solution of 1 M NaOH was added, the mixture was stirred at rt for 1h, then extracted with CH_2Cl_2 (25 mL) twice the combined organic layers were dried with MgSO_4 and the solvent was evaporated under vacuum. The crude product **387** (131 mg, 80%) was used without purification.

Procedure I: To a solution of **386** (100 mg, 0.23 mmol) and Et₃SiH (41 μl, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL), TFA (90 μl, 1.17 mmol) was added; the reaction mixture was stirred at rt for 1h. The mixture was quenched with aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc (3 × 20 mL), the organic layers were dried with MgSO₄ and the solvent was evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc, 80/20), to afford **387** (41 mg, 99%) as colorless oil.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δppm: 2.13 (t, J = 7.3Hz, 1H, SH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (d, J = 7.3Hz, 2H, CH₂), 6.90–6.99 (m, 2H, H_{arom}), 7.88–7.99 (m, 2H, H_{arom}).

- **3-(3-bromo-4-methoxybenzoyl)-6-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-hydroxy-2H-pyran-2-one 389**



C₂₀H₁₄Br₂O₆

M = 509.91 g.mol⁻¹

Yellow solid.

Yield = 32%

Following procedure F, 2-mercapto-ethanone **387** (17 mg, 0.093 mmol), dioxinone **308** (43 mg, 0.14 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde **280** (15 mg, 0.07 mmol) were used to afford the pyranone **389** as yellow solid in (23 mg, 32%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

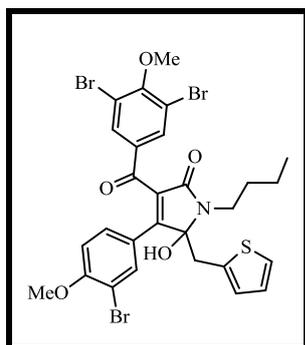
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δppm: 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.54 (s, 1H, H_{Pyran}), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{arom}), 15.82 (s, 1H, OH).

8. The general procedure for the synthesis of γ-hydroxy-γ-lactams 417-422 :

Procedure J: In 5mL MW tube, acylfuranone 1.0 eq was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). Then the amine 10.0 eq was added at rt, the tube was sealed and then heated in a microwave reactor. Over 1.5 min, the temperature was raised to 80 °C, held for 2 min, and then cooled for

5 min. the mixture was quenched at rt with 2 M HCl solution and extracted with CH₂Cl₂, washed with saturated NaHCO₃ solution and brine, the combined organic layers was dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired γ -hydroxy- γ -lactams **417-422**.

- **4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-1-butyl-3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-5-hydroxy-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one 417**



C₂₈H₂₆Br₃NO₅S

M = 726.91 g.mol⁻¹

Orange solid.

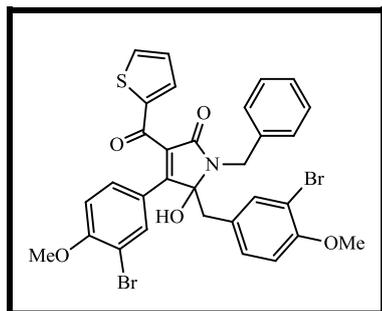
Yield = 88%

Following procedure J, methoxylated acylfuranones **331** (32 mg, 0.048 mmol), and butylamine (48 μ l, 0.48 mmol) were used to afford the γ -hydroxy- γ -lactam **417** as orange solid in (31 mg, 88%) yield without further purification.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.39 (dq, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.90–1.67 (m, 2H, CH₂C₂H₅), 3.33–3.24 (m, 1H, NCH₂), 3.37 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, OH-CCH₂), 3.52 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, OH-CCH₂), 3.67–3.55 (m, 1H, NCH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{arom}), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.83 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.19 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.57 (s, 2H, H_{arom}), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{arom}). [OH not detectable]

- **1-benzyl-5-(3-bromo-4-methoxybenzyl)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-(thiophene-2-carbonyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one 418**

Following procedure J, methoxylated acylfuranones **333** (20 mg, 0.034 mmol), and benzylamine (38 μ l, 0.34 mmol) were used to afford the γ -hydroxy- γ -lactam **418** as orange solid in (18 mg, 78%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

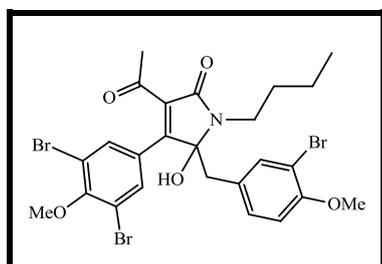

 $C_{31}H_{25}Br_2NO_5S$
 $M = 682.98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange solid.

Yield = 78%

$^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.08 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, COHCH_2), 3.31 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, COHCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, NCH_2), 4.92 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, NCH_2), 6.54 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{arom}), 6.70–6.58 (m, 3H, \mathbf{H}_{arom}), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{arom}), 6.94 (dd, $J = 4.6, 4.1$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{arom}), 7.39–7.27 (m, 4H, \mathbf{H}_{arom}), 7.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, \mathbf{H}_{arom}), 7.72–7.65 (m, 1H, \mathbf{H}_{arom}), 7.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{arom}). [OH not detectable]

- **3-acetyl-5-(3-bromo-4-methoxybenzyl)-1-butyl-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one 419**


 $C_{25}H_{26}Br_3NO_5$
 $M = 658.93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

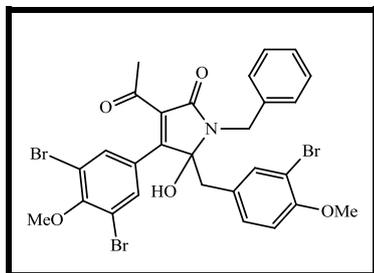
Yellow solid.

Yield = 38%

Following procedure J, methoxylated acylfuranones **338** (150 mg, 0.25 mmol), and butylamine (253 μl , 2.5 mmol) were used to afford the γ -hydroxy- γ -lactam **419** as yellow solid in (64 mg, 38%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.39 – 1.28 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.78 – 1.61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 2.30 (s, 3H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 3.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, COHCH_2), 3.27 (ddd, $J = 14.0, 9.9, 6.0$ Hz, 1H, NCH_2), 3.52 (ddd, $J = 14.1, 9.9, 5.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (br. s, 1H, OH), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{arom}), 6.76 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{arom}), 6.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, \mathbf{H}_{arom}), 7.50 (s, 2H, \mathbf{H}_{arom}).

- **3-acetyl-1-benzyl-5-(3-bromo-4-methoxybenzyl)-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one 420**



$C_{28}H_{24}Br_3NO_5$

$M = 692.92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

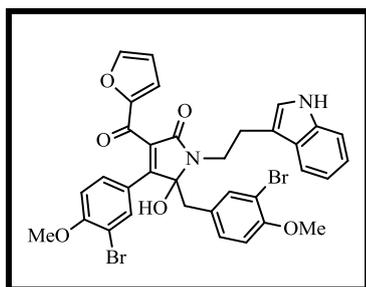
Orange solid.

Yield = 21%

Following procedure J, methoxylated acylfuranones **338** (150 mg, 0.25 mmol), and benzylamine (279 μl , 2.5 mmol) were used to afford the γ -hydroxy- γ -lactam **420** as orange solid in (37 mg, 21%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.34 (s, 3H, O=C-CH₃), 2.97 (s, 2H, COHCH₂), 3.57 (s, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.55 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, NCH₂), 4.73 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, NCH₂), 6.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H, H_{arom}), 6.74 (s, 1H, H_{arom}), 7.36 – 7.27 (m, 3H, H_{arom}), 7.46 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.52 (s, 2H, H_{arom}).

- **1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-5-(3-bromo-4-methoxybenzyl)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-(furan-2-carbonyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one 421**



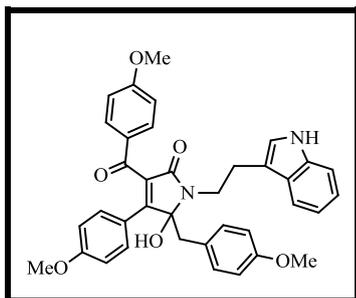
$C_{34}H_{28}Br_2N_2O_6$

$M = 720.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange solid.

Following procedure J, methoxylated acylfuranones **325** (20 mg, 0.035 mmol), and tryptamine (57 mg, 0.35 mmol) were used to afford the γ -hydroxy- γ -lactam **421** as orange solid, the crude (32 mg) was used directly without purification in the next step.

- **1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-5-hydroxy-3-(4-methoxybenzoyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one 422**



$$\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$$

$$M = 602.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

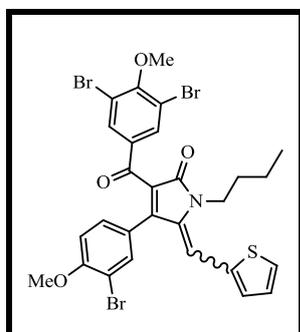
Orange solid.

Following procedure J, methoxylated acylfuranones **232** (42 mg, 0.095 mmol), and tryptamine (152 mg, 0.95 mmol) were used to afford the γ -hydroxy- γ -lactam **422** as orange solid, the crude (60 mg) was used directly without purification in the next step.

9. The general procedure for the synthesis of γ -lactams 426-429 :

Procedure K: In 5mL MW tube, a stirred solution of γ -hydroxy- γ -lactams **417-420** 1.0 eq in CH_2Cl_2 (1 mL), *p*-TsOH 3.0 eq was added at rt, the tube was sealed and then heated in a microwave reactor. Over 1.5 min, the temperature was raised to 80 °C, held for 2 min, and then cooled for 5 min. The mixture was washed with saturated NaHCO_3 solution and brine, then extracted with CH_2Cl_2 , the combined organic layers was dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired γ -lactams **426-429**.

- **4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-1-butyl-3-(3,5-dibromo-4-methoxybenzoyl)-5-(thiophen-2-ylmethylene)-1H-pyrrol-2(5H)-one 426**



$$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Br}_3\text{NO}_4\text{S}$$

$$M = 708.9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \text{ (Z/E, 70/30).}$$

Orange solid.

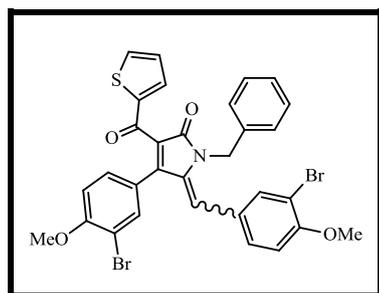
Yield = 77%

Following procedure K, the γ -hydroxy- γ -lactam **417** (19 mg, 0.026 mmol), and *p*-TsOH (15 mg, 0.078 mmol) were used to afford the γ -lactam **426** as orange solid in (14 mg, 77%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δppm : (**Z**) 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.09 (dt, $J = 14.8$, 7.4 Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.46 (dt, $J = 18.2$, 5.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 3.95 – 3.77 (m, 8H, $2 \times \text{OCH}_3$, NCH_2), 6.35 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.12 – 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.14 (dt, $J = 3.4$, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.30 – 7.23 (m, 1H, H_{arom}), 7.47 (dd, $J = 5.0$, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.87 (s, 2H, H_{arom}).

(**E**) 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.38 – 1.27 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.79 – 1.64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 3.99 – 3.75 (m, 8H, $2 \times \text{OCH}_3$, NCH_2), 6.47 (dt, $J = 3.6$, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 6.64 – 6.58 (m, 1H, H_{arom}), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.78 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.12 – 7.06 (m, 1H, H_{arom}), 7.17 (dd, $J = 5.1$, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.30 – 7.23 (m, 1H, H_{arom}), 7.83 (s, 2H, H_{arom}).

- **1-benzyl-5-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-(thiophene-2-carbonyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one 427**



$\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}$

$M = 664.97 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Z/E**, 52/48).

Yellow solid.

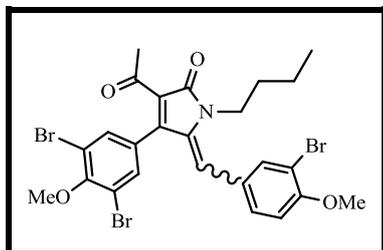
Yield = 35%

Following procedure K, the γ -hydroxy- γ -lactam **418** (18 mg, 0.026 mmol), and *p*-TsOH (15 mg, 0.079 mmol) in dichloroethane (1 mL), were used to afford the γ -lactam **427** as yellow solid in (6 mg, 35%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δppm : (**Z, E**) 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.89 (s, 2H, NCH_2), 5.03 (s, 2H, NCH_2), 6.19 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.64 (m, 4H, H_{arom}), 6.80 (m, 2H, H_{arom}), 6.87 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 – 6.96 (m, 2H, H_{arom}), 7.05 (dd, $J = 4.9$, 3.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.08 (dd, $J = 4.9$, 3.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.18 – 7.12 (m, 4H, H_{arom}), 7.25 (dd, $J = 2.1$, 0.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.43 – 7.30 (m, 6H, H_{arom}), 7.57 (m, 2H, H_{arom}), 7.69 – 7.61 (m, 3H, H_{arom}).

TLC-MS: $m/z = 688.0$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

- **3-acetyl-5-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-1-butyl-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one 428**



$C_{25}H_{24}Br_3NO_4$

$M = 640.92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Z/E, 45/55).

Orange solid.

Yield = 61%

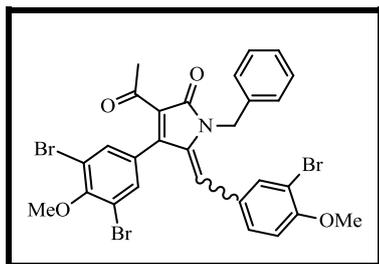
Following procedure K, the γ -hydroxy- γ -lactam **419** (64 mg, 0.097 mmol), and *p*-TsOH (55 mg, 0.29 mmol) were used to afford the γ -lactam **428** as orange solid in (38 mg, 61%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: (Z) 0.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.98 – 0.88 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.50 – 1.35 (m, 2H, $CH_2C_2H_5$), 2.56 (s, 3H, $O=C-CH_3$), 3.65 – 3.57 (m, 2H, NCH_2), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 6.09 (s, 1H, $C=CH$), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.97 (ddd, $J = 6.4, 2.1, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.48 (s, 2H, H_{arom}), 7.51 (dd, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}).

(E) 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.29 – 1.17 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.72 – 1.61 (m, 2H, $CH_2C_2H_5$), 2.51 (s, 3H, $O=C-CH_3$), 3.79 – 3.72 (m, 2H, NCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.78 (s, 1H, $C=CH$), 6.96 (ddd, $J = 14.8, 2.1, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.20 (s, 2H, H_{arom}), 7.23 – 7.18 (m, 1H, H_{arom}).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: (13.6, 13.9 ($2\times CH_2CH_3$)), (19.8, 20.3 ($2\times CH_2CH_3$)), (30.2, 30.8 ($2\times O=C-CH_3$)), (30.9, 31.2 ($2\times CH_2C_2H_5$)), (39.6, 41.7 ($2\times NCH_2$)), (56.3, 56.5 ($2\times OCH_3$)), (60.5, 60.9 ($2\times OCH_3$)), (111.2, 111.3 ($2\times C=CH$)), (111.4, 111.7 ($2\times C_{arom}$)), (117.5, 117.9 ($4\times C_{arom}$)), (118.1, 119.0 ($2\times O=C-C-C=O$)), (126.9, 127.6 ($2\times C_{arom}$)), (127.9, 129.3 ($2\times C_{arom}$)), (129.7, 129.7 ($2\times C_{arom}$)), (129.9, 131.8 ($2\times C=CH$)), (133.7, 133.7 ($4\times C_{arom}$)), (134.2, 134.4 ($2\times C_{arom}$)), (138.0, 138.8 ($2\times C_{arom}$)), (146.2, 151.6 ($2\times C_{furanone}$)), (153.9, 154.9 ($2\times COCH_3$)), (155.4, 156.3 ($2\times COCH_3$)), (165.6, 168.4 ($2\times C=O_{furanone}$)), (194.9, 195.6 ($2\times C=O$)).

- **3-acetyl-1-benzyl-5-(3-bromo-4-methoxybenzylidene)-4-(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one 429**



$$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Br}_3\text{NO}_4$$

$$M = 676.91 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \text{ (Z/E, 47/53)}.$$

Orange solid.

Yield = 63%

Following procedure K, the γ -hydroxy- γ -lactam **420** (37 mg, 0.053 mmol), and *p*-TsOH (30 mg, 0.16 mmol) were used to afford the γ -lactam **429** as orange solid in (23 mg, 63%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: (Z) 2.62 (s, 3H, O=C-CH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.87 (s, 2H, NCH₂), 6.04 (s, 1H, C=CH), 6.59 (m, 2H, H_{arom}), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 6.89 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.97 (ddd, *J* = 8.5, 2.1, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.35 (m, 3H, H_{arom}), 7.48 (s, 2H, H_{arom}).

(E) 2.57 (s, 3H, O=C-CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.00 (s, 2H, NCH₂), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{arom}), 6.73 (s, 1H, C=CH), 6.82 (ddd, *J* = 8.5, 2.1, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.15 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 2H, H_{arom}), 7.20 (s, 2H, H_{arom}), 7.23 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.40 – 7.29 (m, 3H, H_{arom}).

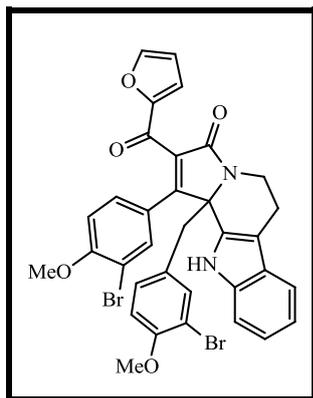
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: (31.0, 31.3 (2×O=C-CH₃)), (43.5, 45.4 (2×NCH₂)), (56.3, 56.5 (2×OCH₃)), (60.5, 60.9 (2×OCH₃)), (111.2, 111.2 (2×C=CH)), (111.2, 111.6 (2×C_{arom})), (117.5, 117.9 (4×C_{arom})), (119.5, 120.2 (2×O=C-C-C=O)), (126.3, 127.1 (4×C_{ph})), (126.7, 127.3 (2×C_{ph})), (127.5, 127.6 (2×C_{arom})), (127.9 (2×C_{arom})), (128.5, 129.1 (4×C_{ph})), (129.6, 129.8 (2×C_{arom})), (130.0, 131.5 (2×C=CH)), (133.7, 133.7 (4×C_{arom})), (134.3, 134.4 (2×C_{arom})), (136.1, 136.3 (2×C_{ph})), (137.7, 138.4 (2×C_{arom})), (146.8, 152.2 (2×C_{furanone})), (154.1, 155.0 (2×COCH₃)), (155.4, 156.3 (2×COCH₃)), (165.9, 168.7 (2×C=O_{furanone})), (194.8, 195.4 (2×C=O)).

10. The general procedure for the synthesis of β -carboline-lactams 436-437

Procedure L: To a stirred solution of γ -hydroxy- γ -lactams **421** and **422** 1.0 eq in *i*-PrOH was added dropwise HCl 1M 10.0 eq at 0 °C, the reaction was then heated at 50 °C until the disappearance of the γ -hydroxy- γ -lactam, the mixture was cooled to rt and quenched with H₂O, extracted with EtOAc twice and washed with brine solution, the combined organic layers

was dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired β -carboline-lactams **436-437**.

- **11b-(3-bromo-4-methoxybenzyl)-1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2-(furan-2-carbonyl)-5,6,11,11b-tetrahydro-3H-indolizino[8,7-b]indol-3-one 436**



$\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 702.02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil.

Yield = 16%

Following procedure L, the γ -hydroxy- γ -lactam **421** (32 mg, 0.044 mmol) was used to afford the β -carboline-lactam **436** as colourless oil in (5 mg, 16%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

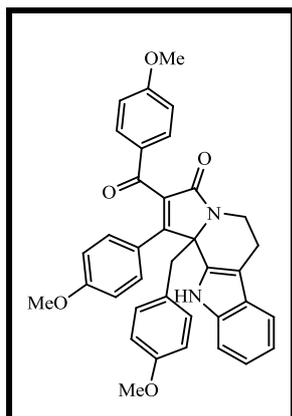
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.92 – 2.70 (m, 3H, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_2), 3.32 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.48 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (dd, $J = 11.8, 5.3$ Hz, 1H, NCH_2CH_2), 6.41 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.84 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.19 – 7.13 (m, 1H, H_{arom}), 7.23 – 7.20 (m, 1H, H_{arom}), 7.25 – 7.23 (m, 1H, H_{arom}), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.56 – 7.48 (m, 3H, H_{arom}), 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}). [NH not detectable]

- **2-(4-methoxybenzoyl)-11b-(4-methoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5,6,11,11b-tetrahydro-3H-indolizino[8,7-b]indol-3-one 437**

$\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$

$M = 584.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange oil.



Yield = 34%

Following procedure L, the γ -hydroxy- γ -lactam **422** (60 mg, 0.099 mmol) was used to afford the β -carboline-lactam **437** as orange oil in (20 mg, 34%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90/10).

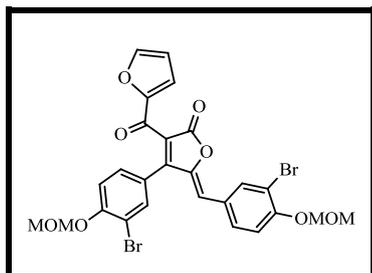
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.87 – 2.76 (m, 1H, NCH_2CH_2), 3.11 – 2.88 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3.53 (s, 2H, CH_2Ph), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.76 – 4.62 (m, 1H, NCH_2CH_2), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{arom}), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{arom}), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.21 – 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.60 (s, 1H, H_{arom}). [NH not detectable]

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 22.0 (NCH_2CH_2), 36.6 (CH_2Ph), 42.8 (NCH_2), 55.3 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 68.8 (N-C-CH_2), 110.7 (C_{arom}), 111.2 (C_{arom}), 113.6 ($2 \times \text{C}_{\text{arom}}$), 114.1 ($2 \times \text{C}_{\text{arom}}$), 114.6 ($2 \times \text{C}_{\text{arom}}$), 119.0 (C_{arom}), 120.1 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 124.3 (O=C-C-C=O), 126.4 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 130.4 ($2 \times \text{C}_{\text{arom}}$), 131.2 ($2 \times \text{C}_{\text{arom}}$), 131.4 (C_{arom}), 132.0 ($2 \times \text{C}_{\text{arom}}$), 135.6 (C-NH-C), 136.2 (C-NH-C), 158.5 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 159.1 (COCH_3), 160.6 (COCH_3), 164.1 (COCH_3), 168.1 ($\text{C=O}_{\text{furanone}}$), 190.5 (C=O).

11. The synthesis of cadiolides analogues 440-442 and 446 :

- **5-(3-bromo-4-(methoxymethoxy)benzylidene)-4-(3-bromo-4-(methoxymethoxy)phenyl)-3-(furan-2-carbonyl)furan-2(5H)-one 440**

To a stirred solution of acylfuranone **348** (50 mg, 0.094 mmol) in DMF (4 mL) were added MOMCl 2M Toluene (0.28 mL, 0.56 mmol) and NaH 60% (20 mg, 0.56 mmol) portionwise at 0 °C. After stirring 2h at rt, quenched at 0°C with saturated NH_4Cl solution and extracted with EtOAc, the combined organic layers was dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered,


 $C_{26}H_{20}Br_2O_8$
 $M = 619.95 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.45$ (Cyclohexane/ EtOAc, 70/30)

Brown solid.

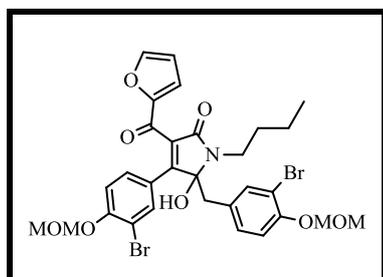
Yield = 91%

and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired **440** (53 mg, 91%) as brown solid.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.51 (s, 6H, OCH_3), 5.28 (s, 2H, CH_2), 5.29 (s, 2H, CH_2), 6.11 (s, 1H, $C=CH$), 6.53 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.25 (dd, $J = 3.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.37 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.56 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.75 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 56.6 (OCH_3), 56.70 (OCH_3), 94.9 (CH_2), 94.9 (CH_2), 112.9 (C_{arom}), 113.1 (C_{arom}), 113.3 ($C=C$), 115.6 (C_{arom}), 115.7 (C_{arom}), 116.1 (C_{arom}), 121.2 ($O=C-C-C=O$), 123.1 (C_{arom}), 123.2 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 146.6 ($C=C$), 147.9 (C_{arom}), 151.9 ($C_{furanone}$), 155.2 (C_{arom}), 155.7 ($COCH_3$), 156.7 ($COCH_3$), 165.6 ($C=O_{furanone}$), 175.3 ($C=O$).

- **5-(3-bromo-4-(methoxymethoxy)benzyl)-4-(3-bromo-4-(methoxymethoxy)phenyl)-1-butyl-3-(furan-2-carbonyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one 441**


 $C_{30}H_{31}Br_2NO_8$
 $M = 693.04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0.31$ (Cyclohexane/ EtOAc, 70/30)

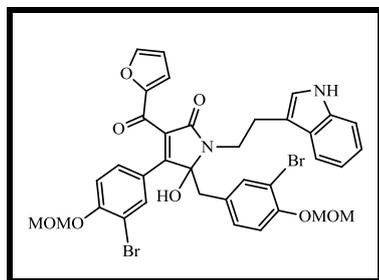
Orange solid.

Yield = 100%

Following procedure J, methoxylated acylfuranones **440** (53 mg, 0.085 mmol), and butylamine (84 μ l, 0.85 mmol) were used to afford the crude γ -hydroxy- γ -lactam **441** as orange solid in (59 mg, 100%) yield.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.42 (dt, $J = 15.0, 7.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.82 – 1.69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 3.11 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, COHCH_2), 3.25 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, COHCH_2), 3.42 – 3.31 (m, 1H, NCH_2), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.75 – 3.63 (m, 1H, NCH_2), 5.19 (s, 2H, CH_2OCH_3), 5.27 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.45 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.74 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.57 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{arom}). [OH not detectable]

- *1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-5-(3-bromo-4-(methoxymethoxy)benzyl)-4-(3-bromo-4-(methoxymethoxy)phenyl)-3-(furan-2-carbonyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one*
442



$\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_8$

$M = 780.05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Orange solid.

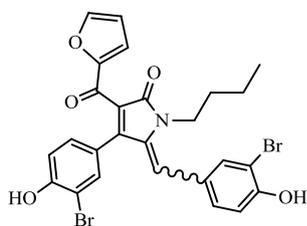
Yield = 84%

Following procedure J, methoxylated acylfuranones **440** (60 mg, 0.096 mmol), and tryptamine (57 mg, 0.96 mmol) were used to afford the γ -hydroxy- γ -lactam **442** as orange solid in (63 mg, 84%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.98 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, COHCH_2), 3.12 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, COHCH_2), 3.34 – 3.16 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2$, OH), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.67 – 3.55 (m, 1H, NCH_2), 4.07 – 3.94 (m, 1H, NCH_2), 5.16 (s, 2H, CH_2OCH_3), 5.20 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.54 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.68 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.01 – 6.95 (m, 2H, H_{arom}), 7.23 – 7.09 (m, 3H, H_{arom}), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.55 (s, 1H, H_{arom}), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.28 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 24.3 (NCH_2CH_2), 40.3 (NCH_2), 41.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 56.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 93.0 (CH_2OCH_3), 94.9 (COH), 95.3 (CH_2OCH_3), 111.6 (C_{arom}), 112.4 (C_{arom}), 112.8 (C_{arom}), 112.9 (C_{arom}), 113.0 (C_{arom}), 115.5 (C_{arom}), 115.9 (C_{arom}), 119.0 (C_{arom}), 119.8 (C_{arom}), 122.1 (O=C-C-C=O), 122.4 (C_{arom}), 122.7 (HC-NH), 125.3 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 129.8 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 136.3 (C_{arom}), 148.5 (C_{arom}), 152.1 (C_{arom}), 153.1 (COCH_2), 154.6 (COCH_2), 155.3 ($\text{C}_{\text{furanone}}$), 166.1 ($\text{C=O}_{\text{furanone}}$), 179.2 (C=O).

- **5-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-1-butyl-3-(furan-2-carbonyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one 446**



$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}_5$

$M = 586.98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Z/E, 57/43).

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/ EtOAc, 50/50)

Orange solid.

Yield = 87%

Following procedure K, the γ -hydroxy- γ -lactam **441** (21 mg, 0.03 mmol), and *p*-TsOH (17 mg, 0.09 mmol) were used to afford the γ -lactam **446** as orange solid in (15 mg, 87%) yield after purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80/20).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: (Z) 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.96 – 0.81 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.44 (td, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 3.70 – 3.57 (m, 2H, NCH_2), 6.10 (br. s, 1H, OH), 6.24 (br. s, 2H, C=CH , OH), 6.49 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.20 – 7.15 (m, 2H, H_{arom}), 7.23 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.49-7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.55 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H, H_{arom}).

(E) 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.33 – 1.21 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.70 (dt, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 3.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, NCH_2), 5.82 (br. s, 1H, OH), 5.92 (br. s, 1H, OH), 6.45 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.70 (br. d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{arom} , C=CH), 6.88 – 6.82 (m, 1H, H_{arom}), 6.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.96 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.10 (br. d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}).

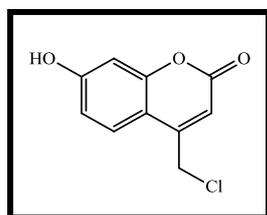
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: (13.6, 13.9 ($2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$)), (19.8, 20.3 ($2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$)), (30.3, 30.9 ($2\times\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$)), (39.6, 41.8 ($2\times\text{NCH}_2$)), (109.7, 110.0 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (110.1, 110.2 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (112.7 ($2\times\text{C}=\text{CH}$)), (115.5, 115.7 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (116.0, 116.1 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (116.9, 117.4 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (121.1, 121.3 ($2\times\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$)), (123.7, 124.8 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (127.0, 128.0 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (128.8, 132.5 ($2\times\text{C}=\text{CH}$)), (130.2, 130.4 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (130.8, 130.9 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (132.8, 133.0 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (133.4, 133.7 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (137.7, 138.6 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (146.5, 151.5 ($2\times\text{C}_{\text{furanone}}$)), (147.7, 147.8 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (152.2, 152.9 ($2\times\text{COH}$)), (152.4, 152.4 ($2\times\text{C}_{\text{arom}}$)), (152.8, 153.8 ($2\times\text{COH}$)), (165.5, 168.1 ($2\times\text{C}=\text{O}_{\text{furanone}}$)), (177.6, 177.8 ($2\times\text{C}=\text{O}$)).

IR (cm^{-1}): 3150 (O-H), (2968-2865) (CH_2, CH_3), 1663 (N-C=O), 1596 (C=CH), 1561 (C=O), 1457 (C=C_{arom}), 1287 (C-OH), 1029 (C-N).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}_5$ 586.9866, found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 587.9868.

12. The synthesis of coumarines 449-452

- 4-(chloromethyl)-7-hydroxy-2H-chromen-2-one 449



$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClO}_3$

$M = 210.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (cyclohexane/EtOAc, 60/40)

White solid.

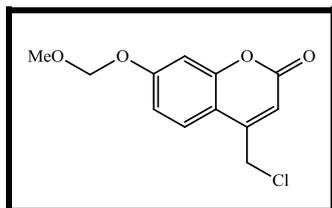
Yield = 87%

Resorcinol **447** (5 g, 49.4 mmol) was dissolved in (30 mL) of sulfuric acid at 0 °C. Then ethyl-4-chloroacetoacetate **448** (6.9 mL, 50.9 mmol) was slowly added and the mixture was stirred for 1h, the reaction mixture was then poured into ice-water and the solid was filtered and washed with water, yielding the desired product **449** as white solid (9.082 g, 87%).

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 4.91 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H, CH_2Cl), 6.40 (s, 1H, H_{pyran}), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.90 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.48 (br. s, 1H, OH).

TLC-MS: $m/z = 233.0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- 4-(chloromethyl)-7-(methoxymethoxy)-2H-chromen-2-one 450



$$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$$

$$M = 254.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0.37 \text{ (cyclohexane/EtOAc, 60/40)}$$

White solid.

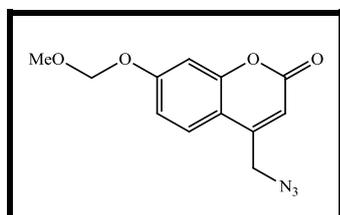
Yield = 78%

To a stirred solution of **449** (210 mg, 1.0 mmol) in DMF:THF (2.5:5 mL) were added MOMCl 2M Toluene (3 mL, 6.0 mmol) and NaH 60% (240 mg, 6.0 mmol) portionwise at 0 °C. After stirring 2h, the reaction mixture was quenched at 0 °C with saturated NH₄Cl solution and extracted with EtOAc, the combined organic layers was dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then washed with Et₂O to give the desired **450** (200 mg, 78%) as white solid.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δppm: 3.49 (s, 3H, OCH₃), 4.62 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, CH₂Cl), 5.24 (s, 1H, CH₂OCH₃), 6.42 (s, 1H, H_{pyran}), 7.01 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δppm: 41.4 (CH₂Cl), 56.5 (OCH₃), 94.5 (CH₂-OCH₃), 104.3 (C_{arom}), 111.8 (CH-C=O), 113.3 (C_{arom}), 113.7 (C_{arom}), 125.3 (C_{arom}), 149.5 (C_{arom}), 155.6 (C-CH₂Cl), 160.6 (C=O), 160.7 (C-O-CH₂).

- **4-(azidomethyl)-7-(methoxymethoxy)-2H-chromen-2-one 451**



$$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$$

$$M = 261.07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

White solid.

Yield = 90%

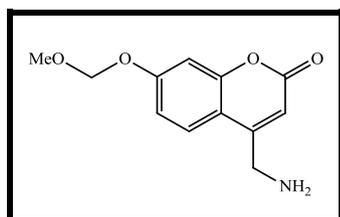
The appropriate chloride **450** (161 mg, 0.63 mmol) and NaN₃ (61 mg, 0.95 mmol) were refluxed in dry CH₃CN (5 mL) for 2h, the reaction mixture was quenched at rt with H₂O and extracted with EtOAc, the combined organic layers was dried with anhydrous MgSO₄, filtered,

and concentrated under vacuum. The crude was purified to give the desired **451** (150 mg, 90%) as white solid.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.49 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H, CH_2N_3), 5.24 (s, 1H, CH_2OCH_3), 6.38 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H, H_{pyran}), 6.99 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 50.6 (CH_2N_3), 56.4 (OCH_3), 94.3 ($\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 103.9 (C_{arom}), 111.6 (C_{arom}), 111.6 (C_{arom}), 113.5 (CH-C=O), 124.5 (C_{arom}), 148.6 ($\text{C-CH}_2\text{N}_3$), 155.1 (C_{arom}), 160.4 (C-O-CH_2), 160.4 (C=O).

- 4-(aminomethyl)-7-(methoxymethoxy)-2H-chromen-2-one **452**



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

$M = 235.08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid.

Yield = 54%

Hydrogen gas was bubbled through a solution containing **451** (300 mg, 1.14 mmol), 5% Pd-BaSO₄ (975 mg, 2.87 mmol) and pyridine (920 μl , 11.4 mmol) in EtOAc (10 mL). After 3min, the hydrogen needle was placed above the solution and the reaction was allowed to stir for 1h, the mixture was filtered through celite using EtOAc, and then concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel, using an appropriate gradient of a cyclohexane/EtOAc mixture as eluent to give the desired **452** (147 mg, 54%) as white solid.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.47 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (br. s, 2H, CH_2NH_2), 5.21 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.42 (br. s, 1H, H_{pyran}), 6.95 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}). [NH_2 not detectable]

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 42.2 (CH_2NH_2), 56.4 (OCH_3), 94.4 ($\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 104.1 (C_{arom}), 109.6 (C_{arom}), 112.7 (CH-C=O), 113.4 (C_{arom}), 124.5 (C_{arom}), 155.1 (C_{arom}), 156.1 ($\text{C-CH}_2\text{NH}_2$), 160.1 (C-O-CH_2), 161.6 (C=O).



Conclusion générale et perspectives

Conclusion Générale

Au cours de ce travail doctoral, la réactivité des acylcétènes a été appliquée à l'obtention de nouveaux analogues de produits naturels γ -lactones « Cadiolides » ayant une application dans les produits pharmaceutiques antibiotiques. Pour cela, nous avons apporté des modifications structurales par rapport au groupement adjacent au noyau central furanonique et des modifications de la nature de ce noyau.

L'introduction des groupements furane, thiophène, coumarine et des indoles, nous ont permis d'obtenir dix-huit nouveaux analogues de cadiolide originaux non décrites auparavant, et puisque le rendement obtenu pour certains analogues est faible, nous n'avons pas pu obtenir suffisamment de quantité de matière pour évaluer les intérêts biologiques de tous ces hétérocycles synthétisés, alors les tests antibactériens sont réalisés avec une série de douze analogues de cadiolide sur différentes souches résistantes de bactéries Gram positive et négative.

La variété de structures a pu permettre d'émettre une relation structure-activité, une comparaison a été faite entre les nouveaux analogues synthétisés et un produit de référence avec des antibiotiques standards (Gentamicine et Vancomycine) pour montrer l'influence du groupement aromatique.

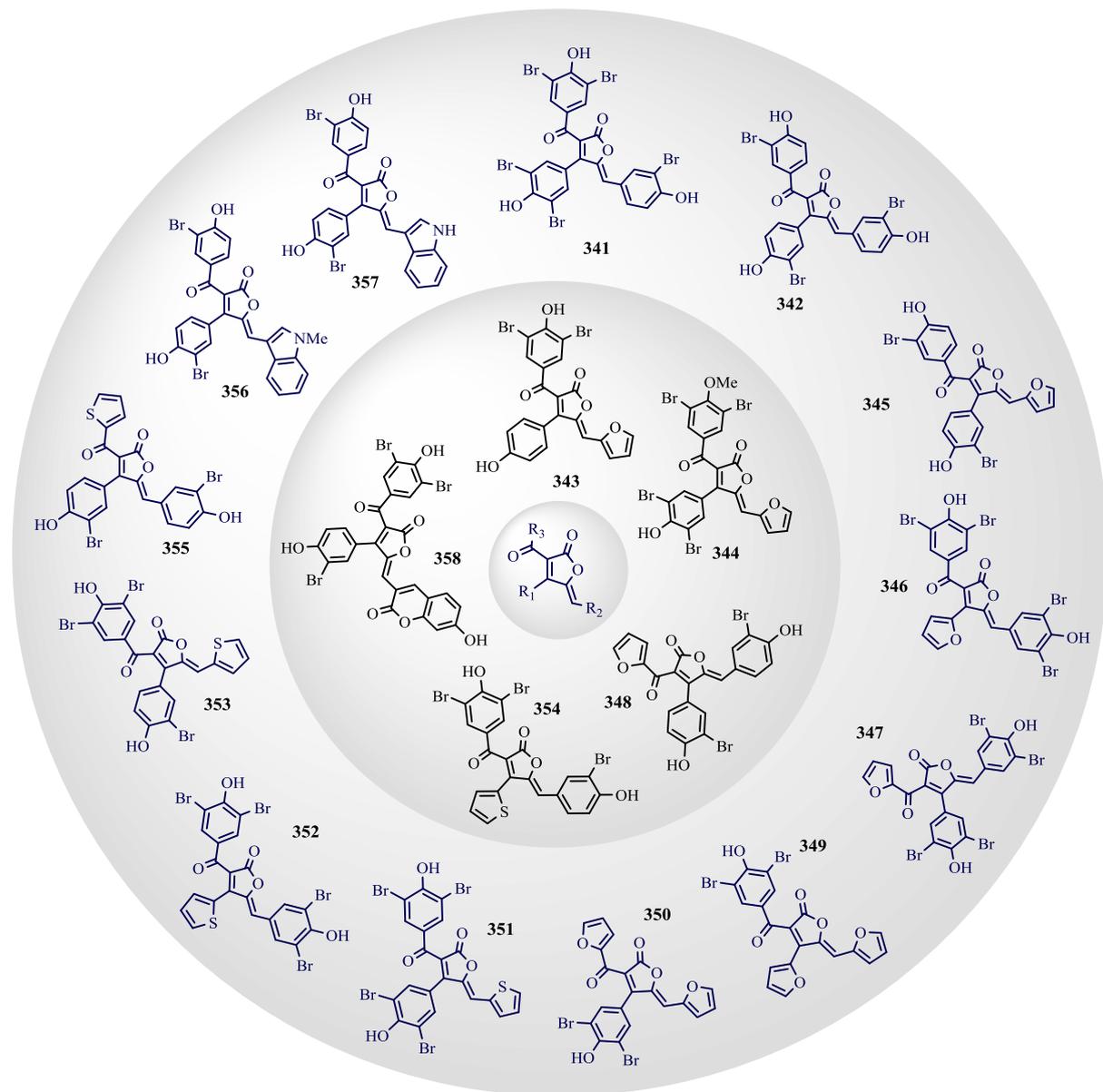


Figure 30 : Structures des analogues de cadiolide synthétisés et évalués pour leurs intérêts biologiques.

En effet, les concentrations d'inhibitions déterminées montrent que la présence de plus que quatre atomes de brome sur l'hétérocycle a pour effet de diminuer l'inhibition bactérienne. En revanche, la présence de plus qu'un groupement hydroxyle sur les analogues induit une augmentation de l'activité bactérienne.

Lorsqu'un groupement phénol est substitué par un groupement furane, l'activité est fortement diminuée par rapport aux souches testées, et plus fortement pour les analogues bis-furane. Par contre, pour les analogues possédant un groupement thiophène à la place d'un groupe phénol, l'activité devient similaire voire meilleure que le produit de référence.

Une bonne révélation est observée pour les analogues possédant les dérivés indoliques, une meilleure activité est obtenue avec des CMI entre 2 et 8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Associer avec un test cytotoxicité, ces résultats nous révèlent que ces analogues indoliques pourraient avoir un intérêt majeur pour réduire l'infection bactérienne, tout en maintenant l'intégrité des cellules hôtes.

Par la suite, nous avons effectué des essais de modification de la nature du noyau aromatique central, et malgré les tentatives réalisées sur les γ -lactones, nous n'avons pas trouvé une bonne stratégie qui conduit à la formation des γ -thiolactones.

D'autre part, nous avons ainsi découvert une voie de synthèse originale qui conduit à une nouvelle série des hétérocycles azotés hautement fonctionnalisés, ce sont les γ -lactames.

Cette approche en deux étapes a été effectuée premièrement par conversion des γ -lactones sous micro-onde avec des amines primaires en γ -hydroxy- γ -lactames, en suite la déshydratation de ces γ -hydroxy- γ -lactames nous a permis d'obtenir quatre mélanges d'isomères des γ -lactames protégés et deux produits de type β -carboline-lactames.

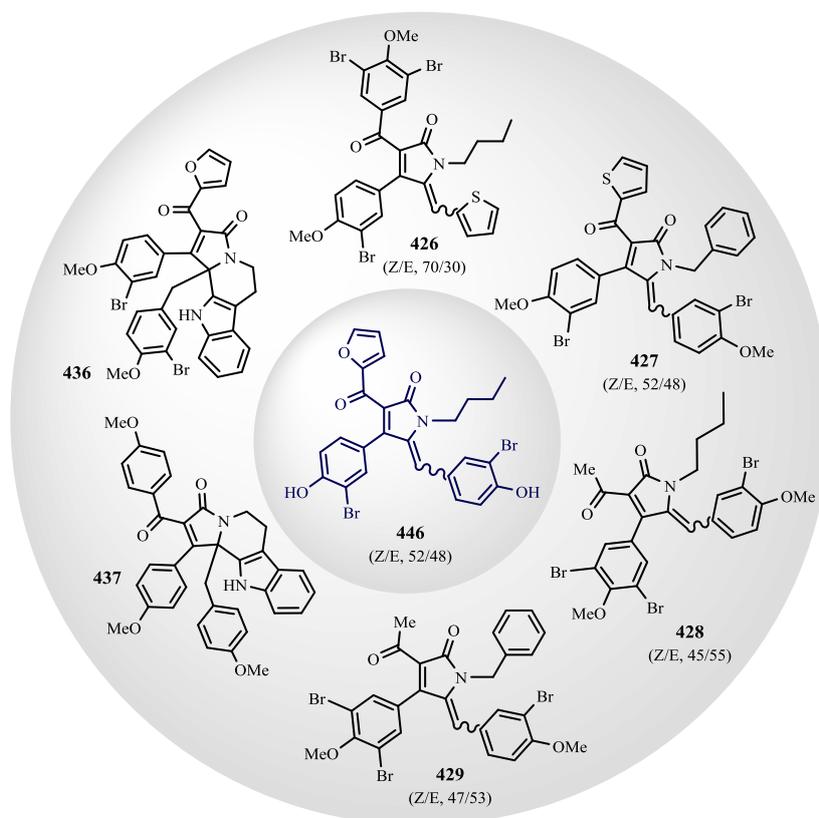


Figure 31 : Structures des γ -lactames protégés et déprotégés synthétisés.

Cependant, la condition de déprotection n'a pas permis d'obtenir les γ -lactames déprotégés correspondants, l'agressivité de l'acide utilisé devait être la cause de ce piètre résultat, une procédure exigeant des conditions réactionnelles plus douces a été préconisée. Agréablement, l'utilisation de l'éther méthoxyméthyle comme un groupe protecteur a permis d'obtenir l'analogue γ -lactames correspondant comme un mélange d'isomère (Z/E, 52/48) avec un rendement de 35%.

Concernant la synthèse d'un γ -lactame fluorophore, les conditions opératoires réalisées n'ont pas permis d'introduire une amine fluorophore synthétisée sur le squelette de γ -lactame.

L'étude de l'effet de γ -lactame sur l'activité révèle un pouvoir antibactérien intéressant et encourageant, et ouvre la voie vers une nouvelle famille de molécules antibactériennes inspirées du squelette cadiolide.

Perspectives

Les données biologiques combinées (activité antibactérienne et cytotoxicité) montrent que l'indole N-méthylé a une activité similaire à l'indole libre, alors une des perspectives envisageables est d'introduire des fonctions hydrosolubles sur l'atome d'azote du groupement indole malgré une cytotoxicité plus élevée.

Afin d'approfondir la synthèse des γ -lactames, nous pensons étendre cette approche à partir des analogues de cadiolides qui ont montrés une bonne activité et des amines intéressantes afin de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés importants.

En ce qui concerne la synthèse des hétérocycles soufrés, les conditions réactionnelles d'introduction de l'atome de soufre reste à optimiser pour la conversion directe des γ -lactones en γ -thiolactones, il serait utile peut-être d'utiliser le soufre (S_8) dans des conditions catalytiques, comme décrit par l'équipe de Pr. Sakai N. (**Chapitre II, Schéma 81**).



Références

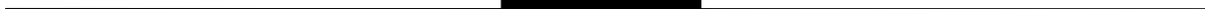
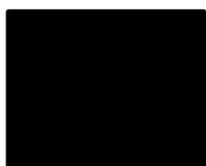
- [1] R. Kaur, K. Palta, M. Kumar, M. Bhargava and L. Dahiya, *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2018**, *28*, 783-812.
- [2] a) A. Husain, S. A. Khan, F. Iram, M. A. Iqbal and M. Asif, *European journal of medicinal chemistry* **2019**, *171*, 66-92; b) M. Seitz and O. Reiser, *Current opinion in chemical biology* **2005**, *9*, 285-292.
- [3] M. Ishar, T. Raj, S. K. Agrawal, A. Saxena, L. Singh, R. Singh and S. S. Bhella, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2008**, *18*, 4809-4812.
- [4] a) E. Ancheeva, M. El-Neketi, G. Daletos, W. Ebrahim, W. Song, W. Lin and P. Proksch in *Anti-infective compounds from marine organisms*, Springer, **2018**, pp. 97-155; b) X. Li, H. Bai, Y. Yang, J. Yoon, S. Wang and X. Zhang, *Advanced Materials* **2019**, *31*, 1805092.
- [5] B. Yu, E. Zhang and Y. Fang, *Heterocycles: an international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry* **2013**, *87*, 163-176.
- [6] a) R. Rossi, M. Lessi, C. Manzini, G. Marianetti and F. Bellina, *Current Organic Chemistry* **2017**, *21*, 964-1018; b) N. B. Carter, A. E. Nadany and J. B. Sweeney, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2002**, 2324-2342.
- [7] S. P. Brown, N. C. Goodwin and D. W. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 1192-1194.
- [8] J. Boukouvalas, N. Lachance, M. Ouellet and M. Trudeau, *Tetrahedron letters* **1998**, *39*, 7665-7668.
- [9] a) X. P. Fang, M. J. Rieser, Z. M. Gu, G. X. Zhao and J. L. McLaughlin, *Phytochemical Analysis* **1993**, *4*, 27-48; b) J. K. Rupprecht, Y.-H. Hui and J. L. McLaughlin, *Journal of Natural Products* **1990**, *53*, 237-278; c) L. Zeng, F.-E. Wu, N. H. Oberlies, J. L. McLaughlin and S. Sastrodihadjo, *Journal of Natural Products* **1996**, *59*, 1035-1042.
- [10] B. Halliwell, *Drugs* **1991**, *42*, 569-605.
- [11] a) D. Black, *J. Chem. Soc* **1966**, *23*, 1123-1127; b) E. Lattmann, S. Dunn, S. Niamsanit and N. Sattayasai, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2005**, *15*, 919-921.
- [12] J. Jung, S. Pummangura, C. Chaichantipyuth, C. Patarapanich, P. Fanwick, C.-J. Chang and J. McLaughlin, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5043-5054.
- [13] D. Kuhnt, T. Anke, H. Besl, M. Bross, R. Herrmann, U. Mocek, B. Steffan and W. Steglich, *The Journal of antibiotics* **1990**, *43*, 1413-1420.
- [14] a) H. Pagani, G. Lancini, G. Tamoni and C. Coronelli, *The Journal of antibiotics* **1973**, *26*, 1-6; b) X.-p. Fang, J. E. Anderson, C.-j. Chang and J. L. McLaughlin, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9751-9758.
- [15] a) G. Gallo, C. Coronelli, A. Vigevani and G. Lancini, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5677-5680; b) B. S. Davidson and C. M. Ireland, *Journal of Natural Products* **1990**, *53*, 1036-1038.
- [16] P. A. Peixoto, A. Boulangé, S. Leleu and X. Franck, *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2013*, 3316-3327.
- [17] a) P. A. Peixoto, A. Boulange, M. Ball, B. Naudin, T. Alle, P. Cosette, P. Karuso and X. Franck, *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 15248-15256; b) P. J. Bell and P. Karuso, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 9304-9305.
- [18] J. M. Hutchison, S.-p. Hong and M. C. McIntosh, *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 4185-4191.
- [19] R. S. Ward, *Natural product reports* **1993**, *10*, 1-28.
- [20] D. Villemin and L. Liao, *Tetrahedron letters* **1996**, *37*, 8733-8734.
- [21] R. S. Bresalier, R. S. Sandler, H. Quan, J. A. Bolognese, B. Oxenius, K. Horgan, C. Lines, R. Riddell, D. Morton and A. Lanas, *New England Journal of Medicine* **2005**, *352*, 1092-1102.
- [22] a) M. V. N. De Souza, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2005**, *2*, 139-145; b) J. Zhang, K. D. Sarma and T. T. Curran, *Synlett* **2013**, *24*, 550-569.
- [23] R. Lacey, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1954**, 816-822.
- [24] J. Colonge and J. Dreux, *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seance De L'academie Des Sciences* **1956**, *243*, 498-500.
- [25] V. I. Tyvorskii, A. S. Kukharev, O. G. Kulinkovich, N. De Kimpe and K. A. Tehrani, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1801-1808.
- [26] L. Liao and D. Villemin, *Journal of Chemical Research* **2000**, *2000*, 179-181.
- [27] S. P. Chavan, A. B. Pathak, A. Pandey and U. R. Kalkote, *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 4253-4263.
- [28] N. Cheikh, N. Bar, N. Choukchou-Braham, B. Mostefa-Kara, J.-F. Lohier, J. Sopkova and D. Villemin, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1540-1551.
- [29] M. Graziano and M. Iesce, *Synthesis* **1985**, *1985*, 1151-1153.
- [30] R. Ramage, O. Owen and I. Southwell, *Tetrahedron letters* **1983**, *24*, 4487-4490.
- [31] J. Boukouvalas, F. Maltais and N. Lachance, *Tetrahedron letters* **1994**, *35*, 7897-7900.
- [32] S. Y. Ko and J. Lerpiniere, *Tetrahedron letters* **1995**, *36*, 2101-2104.
- [33] S. Chien-Chang, C. Shiu-Ching, C. Cheng-Jen and H. Li-Kang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3141-3146.

- [34] a) X. Huang and H. Zhou, *Organic letters* **2002**, *4*, 4419-4422; b) J. Wu, Q. Zhu, L. Wang, R. Fathi and Z. Yang, *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 670-673.
- [35] J. P. Cenal, C. R. Carreras, C. E. Tonn, J. I. Padrón, M. A. Ramírez, D. D. Diaz, F. García-Tellado and V. S. Martin, *Synlett* **2005**, *2005*, 1575-1578.
- [36] J. Boukouvalas, P. P. Beltran, N. Lachance, S. Cote, F. Maltais and M. Pouliot, *Synlett* **2007**, *2007*, 0219-0222.
- [37] J. Boukouvalas and R. P. Loach, *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 8109-8112.
- [38] R. Lacey, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1960**, 3153-3160.
- [39] R. Rossi, F. Bellina, M. Biagetti and L. Mannina, *Tetrahedron letters* **1998**, *39*, 7799-7802.
- [40] P. Forgione, P. D. Wilson and A. G. Fallis, *Tetrahedron letters* **2000**, *41*, 17-20.
- [41] M. Chiarucci, M. Locritani, G. Cera and M. Bandini, *Beilstein journal of organic chemistry* **2011**, *7*, 1198.
- [42] C. Grundmann and E. Kober, *Journal of the American Chemical Society* **1955**, *77*, 2332-2333.
- [43] V. Fiandanese, D. Bottalico and G. Marchese, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10213-10218.
- [44] M. Yamamoto, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1981**, 582-587.
- [45] A. C. Campbell, M. S. Maidment, J. H. Pick and D. F. Stevenson, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1985**, 1567-1576.
- [46] J. Font, F. Sánchez-Ferrando, C. Segura, J. F. Piniella, G. A. Jeffrey and J. R. Ruble, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1990**, *27*, 183-187.
- [47] Y. Kim, N.-H. Nam, Y.-J. You and B.-Z. Ahn, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2002**, *12*, 719-722.
- [48] A. Sorg and R. Brueckner, *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 4523-4526.
- [49] V. A. Mahajan, P. D. Shinde, H. B. Borate and R. D. Wakharkar, *Tetrahedron letters* **2005**, *46*, 1009-1012.
- [50] R. Zhang, D. Chan, S. Jessica, G. Iskander, D. S. Black and N. Kumar, *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry* **2009**.
- [51] S. I. Ngi, J. Petrignet, R. Duwald, E. M. El Hilali, M. Abarbri, A. Duchêne and J. Thibonnet, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 2936-2941.
- [52] P. Langer, *Synthesis* **2002**, *2002*, 0441-0459.
- [53] H. Kikuchi, Y. Tsukitani, H. Nakanishi, I. Shimizu, S. Saitoh, K. Iguchi and Y. Yamada, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1983**, *31*, 1172-1176.
- [54] F. F. Paintner, G. Bauschke and M. Kestel, *Tetrahedron letters* **2000**, *41*, 9977-9980.
- [55] C. O. de Echagüen and R. M. Ortuño, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12457-12462.
- [56] R. Rossi, F. Bellina and E. Raugei, *Synlett* **2000**, *2000*, 1749-1752.
- [57] F. Bellina and R. Rossi, *Synthesis* **2002**, *2002*, 2729-2732.
- [58] F. Bellina, C. Anselmi, S. Viel, L. Mannina and R. Rossi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9997-10007.
- [59] F. Bellina, C. Anselmi and R. Rossi, *Tetrahedron letters* **2001**, *42*, 3851-3854.
- [60] A. Evidente, G. Randazzo and A. Ballio, *Journal of Natural Products* **1986**, *49*, 593-601.
- [61] U. A. Pereira, L. C. Barbosa, A. J. Demuner, A. A. Silva, M. Bertazzini and G. Forlani, *Chemistry & biodiversity* **2015**, *12*, 987-1006.
- [62] J. Boukouvalas and L. C. McCann, *Tetrahedron letters* **2010**, *51*, 4636-4639.
- [63] M. Karak, J. A. Acosta, L. C. Barbosa and J. Boukouvalas, *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *2016*, 3780-3787.
- [64] S. S. Thorat, M. N. Palange and R. Kontham, *ACS Omega* **2018**, *3*, 7036-7045.
- [65] J. Zhang, P. G. Blazicka, D. Belmont and J. G. Davidson, *Organic letters* **2002**, *4*, 4559-4561.
- [66] F. Bellina, C. Anselmi, F. Martina and R. Rossi, *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, *12*, 2290-2302.
- [67] M. a. J. Ortega, E. Zubía, J. M. Ocaña, S. Naranjo and J. Salvá, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3963-3967.
- [68] H. P. Steenackers, J. Levin, J. C. Janssens, A. De Weerd, J. Balzarini, J. Vanderleyden, D. E. De Vos and S. C. De Keersmaecker, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2010**, *18*, 5224-5233.
- [69] M. E. Krafft and J. Pankowski, *Synlett* **1991**, *1991*, 865-866.
- [70] a) E.-i. Negishi, A. Alimardanov and C. Xu, *Organic letters* **2000**, *2*, 65-67; b) E.-i. Negishi, M. Hata and C. Xu, *Organic letters* **2000**, *2*, 3687-3689.
- [71] S. Inack Ngi, K. Cherry, V. Héran, L. Commeiras, J. L. Parrain, A. Duchêne, M. Abarbri and J. Thibonnet, *Chemistry—A European Journal* **2011**, *17*, 13692-13696.
- [72] D. Rambabu, S. Bhavani, K. S. Nalivela, S. Mukherjee, M. B. Rao and M. Pal, *Tetrahedron letters* **2013**, *54*, 2151-2155.
- [73] S. Nakamura, R. Yamaji and M. Hayashi, *Chemistry—A European Journal* **2015**, *21*, 9615-9618.
- [74] D. Hermann and R. Brückner, *Organic letters* **2018**, *20*, 7455-7460.
- [75] K. P. Haval and N. P. Argade, *Synthesis* **2007**, *2007*, 2198-2202.
- [76] T. B. Rasmussen, M. Manefield, J. B. Andersen, L. Eberl, U. Anthoni, C. Christophersen, P. Steinberg, S. Kjelleberg and M. Givskov, *Microbiology* **2000**, *146*, 3237-3244.

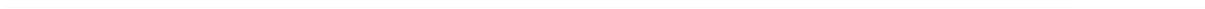
- [77] A. Boulange, J. Parraga, A. Galan, N. Cabedo, S. Leleu, M. J. Sanz, D. Cortes and X. Franck, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2015**, *23*, 3618-3628.
- [78] F. Farhadpour, N. Hazeri, S. Salahi, P. Dastoorani, R. Doostmohammadi, M. Lashkari, M. Ghashang and M. T. Maghsoodlou, *Iranian Journal of Catalysis* **2014**, *4*, 247-251.
- [79] X. Jusseau, L. Chabaud and C. Guillou, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2595-2615.
- [80] Z. Guo, *Acta Pharmaceutica Sinica B* **2017**, *7*, 119-136.
- [81] C. J. Smith, R. L. Hettich, J. Jompa, A. Tahir, M. V. Buchanan and C. M. Ireland, *The Journal of organic chemistry* **1998**, *63*, 4147-4150.
- [82] D. Smitha, M. M. K. Kumar, H. Ramana and D. V. Rao, *Natural product research* **2014**, *28*, 12-17.
- [83] W. Wang, H. Kim, S.-J. Nam, B. J. Rho and H. Kang, *Journal of natural products* **2012**, *75*, 2049-2054.
- [84] T. H. Won, J.-e. Jeon, S.-H. Kim, S.-H. Lee, B. J. Rho, D.-C. Oh, K.-B. Oh and J. Shin, *Journal of natural products* **2012**, *75*, 2055-2061.
- [85] C.-H. Ahn, T. H. Won, H. Kim, J. Shin and K.-B. Oh, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2013**, *23*, 4099-4101.
- [86] W. Wang, H. Kim, R. S. Patil, A. G. Giri, D. H. Won, D. Hahn, Y. Sung, J. Lee, H. Choi and S.-J. Nam, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2017**, *27*, 574-577.
- [87] J. Boukouvalas and M. Pouliot, *Synlett* **2005**, *2005*, 343-345.
- [88] J. Boukouvalas and C. Thibault, *The Journal of organic chemistry* **2014**, *80*, 681-684.
- [89] S. Z. Mairink, L. C. Barbosa, J. Boukouvalas, S. H. Pedroso, S. G. Santos, P. P. Magalhães and L. M. Farias, *Medicinal Chemistry Research* **2018**, *27*, 2426-2436.
- [90] A. Boulangé, J. Parraga, A. Galan, N. Cabedo, S. Leleu, M. J. Sanz, D. Cortes and X. Franck, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2015**, *23*, 3618-3628.
- [91] T.-D. Tran, T.-T.-N. Nguyen, T.-H. Do, T.-N.-P. Huynh, C.-D. Tran and K.-M. Thai, *Molecules* **2012**, *17*, 6684-6696.
- [92] T. V. Sravanthi and S. L. Manju, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, *91*, 1-10.
- [93] N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma and E. H. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620-6662.
- [94] B. Beck, S. Srivastava, K. Khoury, E. Herdtweck and A. Dömling, *Molecular diversity* **2010**, *14*, 479-491.
- [95] Z. Paryzek and I. Skiera, *Organic preparations and procedures international* **2007**, *39*, 203-296.
- [96] a) J. Caruano, G. Muccioli and R. Robiette, *Organic & biomolecular chemistry* **2016**, *14*, 10134-10156; b) L.-W. Ye, C. Shu and F. Gagosz, *Organic & biomolecular chemistry* **2014**, *12*, 1833-1845.
- [97] J. A. Katzenellenbogen and S. B. Bowlus, *The Journal of organic chemistry* **1973**, *38*, 627-632.
- [98] a) R. M. Moriarty, H. Hu and S. C. Gupta, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 1283-1286; b) R. M. Moriarty and O. Prakash, *Accounts of Chemical Research* **1986**, *19*, 244-250; c) R. M. Moriarty and O. Prakash, *Organic Reactions* **2004**, *54*, 273-418.
- [99] C. Ma, W. M. Kwok, W. S. Chan, Y. Du, J. T. W. Kan, P. H. Toy and D. L. Phillips, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 2558-2570.
- [100] H.-J. Shue, X. Chen, J. H. Schwerdt, S. Paliwal, D. J. Blythin, L. Lin, D. Gu, C. Wang, G. A. Reichard and H. Wang, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2006**, *16*, 1065-1069.
- [101] Y. Miyazaki, J. Tang, Y. Maeda, M. Nakano, L. Wang, R. T. Nolte, H. Sato, M. Sugai, Y. Okamoto and A. T. Truesdale, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2007**, *17*, 1773-1778.
- [102] B. Letafat, S. Emami, N. Mohammadhosseini, M. A. Faramarzi, N. Samadi, A. Shafiee and A. Foroumadi, *Chemical and pharmaceutical bulletin* **2007**, *55*, 894-898.
- [103] K. Majumdar, S. Samanta, I. Ansary and B. Roy, *RSC Advances* **2012**, *2*, 2137-2143.
- [104] H. M. Davies and E. J. Sorensen, *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 2981-2982.
- [105] R. J. Clemens and J. A. Hyatt, *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50*, 2431-2435.
- [106] A. E.-A. M. Gaber and H. McNab, *Synthesis* **2001**, *2001*, 2059-2074.
- [107] a) S. Murai, K. Hasegawa and N. Sonoda, *Angewandte Chemie* **1975**, *87*, 668-669; b) E. Vostrov, E. Leont'eva, O. Tarasova and A. Maslivets, *Russian journal of organic chemistry* **2003**, *39*, 103-107.
- [108] a) A. K. Miller, M. R. Banghart, C. M. Beaudry, J. M. Suh and D. Trauner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8919-8930; b) K. Bell, D. V. Sadasivam, I. R. Gudipati, H. Ji and D. Birney, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1295-1297.
- [109] M. Boukraa, M. Sabbah, L. Soulère, M. L. El Efrif, Y. Queneau and A. Doutheau, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2011**, *21*, 6876-6879.
- [110] J. A. Marshall and P. M. Eidam, *Organic letters* **2008**, *10*, 93-96.
- [111] E. G. Yang, K. Sekar and M. J. Lear, *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 4406-4408.
- [112] M. F. Carroll and A. R. Bader, *Journal of the American Chemical Society* **1953**, *75*, 5400-5402.
- [113] M. SATO, H. OGASAWARA, K. OI and T. KATO, *Chemical and pharmaceutical bulletin* **1983**, *31*, 1896-1901.
- [114] K. E. Henegar and J. D. Winkler, *Tetrahedron letters* **1987**, *28*, 1051-1054.
- [115] M. Sato, K. Sekiguchi, H. Ogasawara and C. Kaneko, *Synthesis* **1985**, *1985*, 224-226.

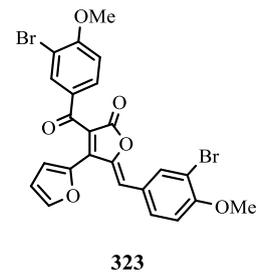
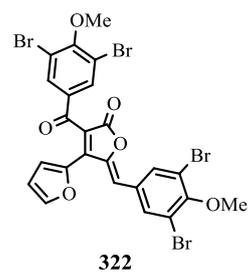
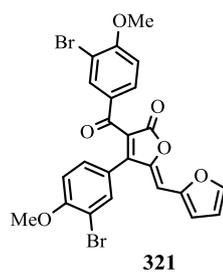
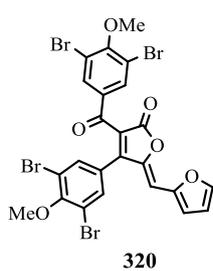
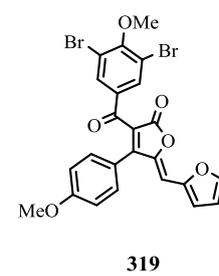
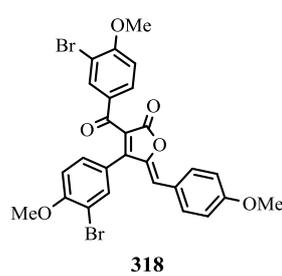
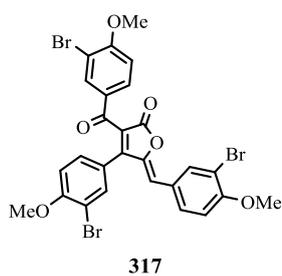
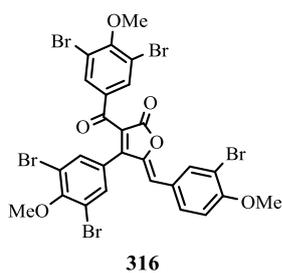
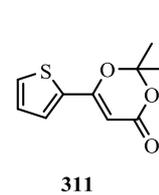
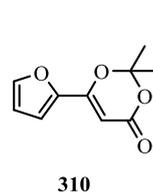
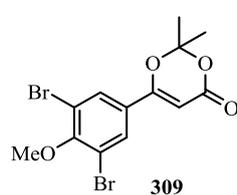
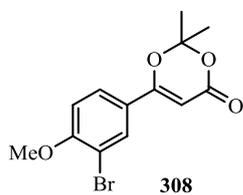
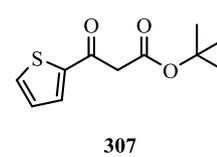
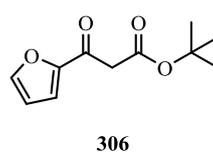
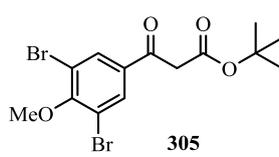
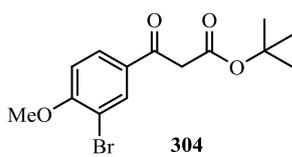
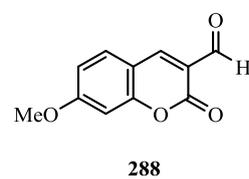
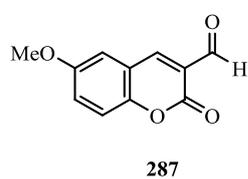
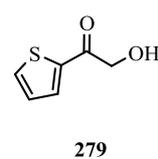
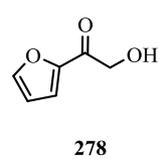
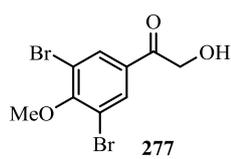
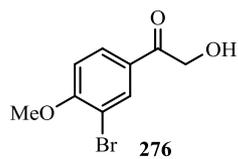
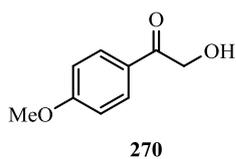
- [116] J. H. Sahrner, H. Sucipto, S. C. Wenzel, M. Groh, R. W. Hartmann and R. Müller, *ChemBioChem* **2015**, *16*, 946-953.
- [117] P. Peixoto in *Synthèse de nouveaux marqueurs fluorescents basés sur la structure de l'épicocconone pour la détection des protéines*, Vol. Rouen, INSA, **2009**.
- [118] D. Bosc in *Synthèse et évaluation biologique d'hétérocycles à cinq chaînons, inhibiteurs de la protéine farnésyltransférase*, Vol. **2011**.
- [119] D. Frank, P. Espeel, S. Claessens, E. Mes and F. E. Du Prez, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6616-6625.
- [120] H.-H. Liu and Y. Chen, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1872-1876.
- [121] P. Espeel and F. E. Du Prez, *European Polymer Journal* **2015**, *62*, 247-272.
- [122] R. O. McCourt, F. Dénès, G. Sanchez-Sanz and E. M. Scanlan, *Organic letters* **2018**, *20*, 2948-2951.
- [123] C. Townsend, F. Kuhajda, K. Subburaj and J. M. Sturdivant in *Novel compounds, pharmaceutical compositions containing same, and methods of use for same*, Vol. Google Patents, **2010**.
- [124] a) A. Kamal, A. A. Shaik, S. Azeza, M. S. Malik and M. Sandbhor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2890-2895; b) J. M. McFadden, G. L. Frehywot and C. A. Townsend, *Organic letters* **2002**, *4*, 3859-3862.
- [125] A. Y. Egorova, V. Sedavkina and N. Morozova, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1999**, *35*, 41-44.
- [126] T. Benneche, G. Herstad, M. Rosenberg, S. Assev and A. A. Scheie, *RSC advances* **2011**, *1*, 323-332.
- [127] N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng, Y. Du, E. Bonsu and H. O. Sintim, *Future medicinal chemistry* **2015**, *7*, 647-671.
- [128] J. Wu, J. Ling, X. Wang, T. Li, J. Liu, Y. Lai, H. Ji, S. Peng, J. Tian and Y. Zhang, *Journal of medicinal chemistry* **2012**, *55*, 7173-7181.
- [129] N. Sakai, S. Horikawa and Y. Ogiwara, *Synthesis* **2018**, *50*, 565-574.
- [130] Y. L. Nosood, A. Ziyaei Halimehjani and F. V. González, *The Journal of organic chemistry* **2018**, *83*, 1252-1258.
- [131] a) U. A. Pereira, L. C. Barbosa, C. R. Maltha, A. J. Demuner, M. A. Masood and A. L. Pimenta, *European journal of medicinal chemistry* **2014**, *82*, 127-138; b) S. Soleimani-Amiri, E. Vessally, M. Babazadeh, A. Hosseinian and L. Edjlali, *RSC advances* **2017**, *7*, 28407-28418.
- [132] a) B. Nay, N. Riache and L. Evanno, *Natural product reports* **2009**, *26*, 1044-1062; b) B.-R. Park, C.-H. Lim, J.-W. Lim and J.-N. Kim, *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2012**, *33*, 1337-1340.
- [133] F. Felluga, F. Ghelfi, U. M. Pagnoni, A. F. Parsons, M. Pattarozzi, F. Roncaglia and E. Valentin, *Synthesis* **2007**, *2007*, 1882-1886.
- [134] D. Kalaitzakis, A. Kouridaki, D. Noutsias, T. Montagnon and G. Vassilikogiannakis, *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 6283-6287.
- [135] U. Pereira, T. Moreira, L. Barbosa, C. Maltha, I. Bomfim, S. Maranhão, M. Moraes, C. Pessoa and F. Barros-Nepomuceno, *MedChemComm* **2016**, *7*, 345-352.
- [136] V. Nagaraju, D. Purnachander, K. Goutham, S. Suresh, B. Sridhar and G. V. Karunakar, *Asian Journal of Organic Chemistry* **2016**, *5*, 1378-1387.
- [137] M. Mardjan, S. Perie, J.-L. Parrain and L. Commeiras, *Organic & biomolecular chemistry* **2017**, *15*, 3304-3309.
- [138] Y. Zhou, Y. Zhai, J. Li, D. Ye, H. Jiang and H. Liu, *Green Chemistry* **2010**, *12*, 1397-1404.
- [139] M. G. Kalshetti and N. P. Argade, *The Journal of organic chemistry* **2017**, *82*, 11126-11133.
- [140] E. Chorell-, J. S. Pinkner, C. Bengtsson, S. Edvinsson, C. K. Cusumano, E. Rosenbaum, L. B. Johansson, S. J. Hultgren and F. Almqvist, *Chemistry—A European Journal* **2012**, *18*, 4522-4532.
- [141] R. Conceição, G. Hungerford, S. P. Costa and M. S. T. Gonçaves, *Dyes and Pigments* **2018**, *148*, 368-379.
- [142] a) K. V. Sashidhara, R. K. Modukuri, D. Choudhary, K. B. Rao, M. Kumar, V. Khedgikar and R. Trivedi, *European journal of medicinal chemistry* **2013**, *70*, 802-810; b) R. E. Patre, J. B. Shet, P. S. Parameswaran and S. G. Tilve, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6488-6490; c) A. C. Donnelly, J. R. Mays, J. A. Burlison, J. T. Nelson, G. Vielhauer, J. Holzbeierlein and B. S. Blagg, *The Journal of organic chemistry* **2008**, *73*, 8901-8920; d) A. A. H. Kadhum, A. A. Al-Amiery, A. Y. Musa and A. B. Mohamad, *International journal of molecular sciences* **2011**, *12*, 5747-5761.
- [143] a) L. Pisani, G. Muncipinto, T. F. Miscioscia, O. Nicolotti, F. Leonetti, M. Catto, C. Caccia, P. Salvati, R. Soto-Otero and E. Mendez-Alvarez, *Journal of medicinal chemistry* **2009**, *52*, 6685-6706; b) S. Starcevic, P. Brozic, S. Turk, J. Cesar, T. Lanišnik Rižner and S. Gobec, *Journal of medicinal chemistry* **2011**, *54*, 248-261.
- [144] a) D. Rogers and A. J. Hopfinger, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **1994**, *34*, 854-866; b) X. Zhang, S. Zhang, Y. Yang, D. Wang and H. Gao, *Phytochemistry* **2019**, *161*, 41-74.
- [145] B. H. Alizadeh, A. Foroumadi, S. Emami, M. Khoobi, F. Panah, S. K. Ardestani and A. Shafiee, *European journal of medicinal chemistry* **2010**, *45*, 5979-5984.
- [146] C. J. Cavallito and T. H. Haskell, *Journal of the American Chemical Society* **1945**, *67*, 1991-1994.
- [147] A. Tahrioui, S. Ortiz, O. C. Azuama, E. Bouffartigues, N. Benalia, D. Tortuel, O. Maillot, S. Chemat, M. Kritsanida and M. Feuilloley, *Frontiers in Microbiology* **2020**, *11*.

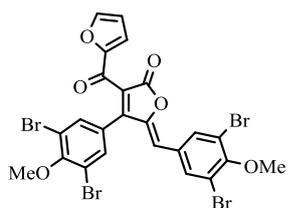
- [148] WHO in *Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics*. Geneva: World Health Organization., Vol. 27 Feb **2017**.
- [149] A. Boulangé, J. Parraga, A. Galàn, N. Cabedo, S. Leleu, M. J. Sanz, D. Cortes and X. Franck, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, 23, 3618-3628.
- [150] M. Balouiri, M. Sadiki and S. K. Ibsouda, *Journal of pharmaceutical analysis* **2016**, 6, 71-79.



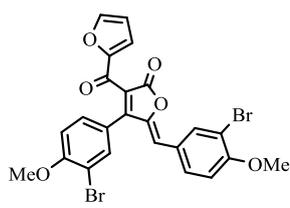
Annexes



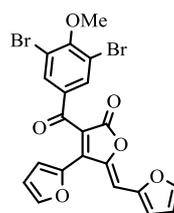




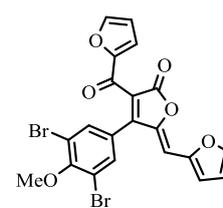
324



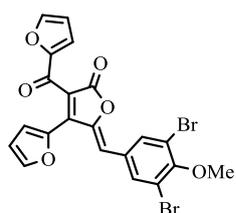
325



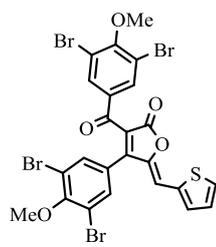
326



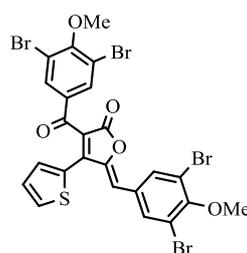
327



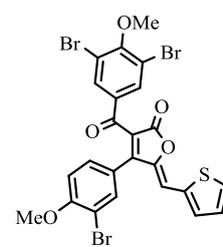
328



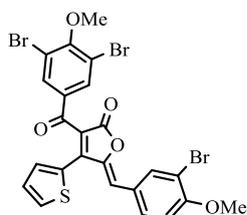
329



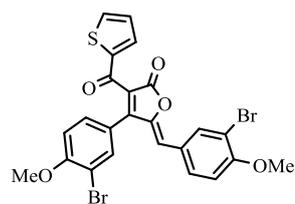
330



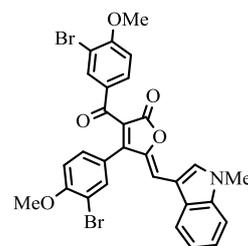
331



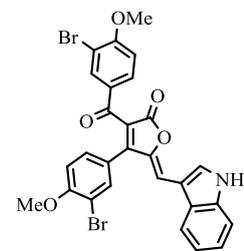
332



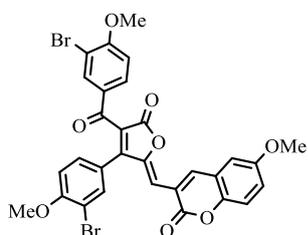
333



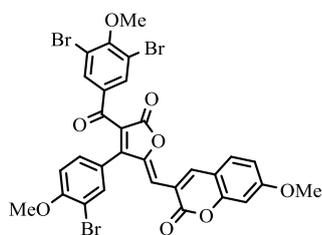
334



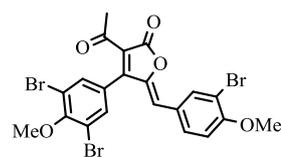
335



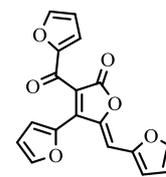
336



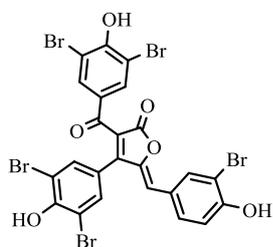
337



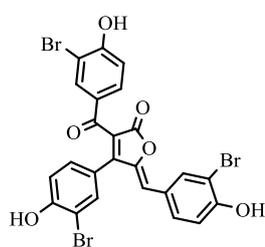
338



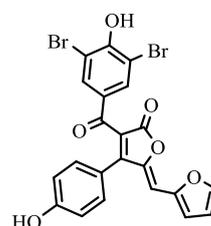
339



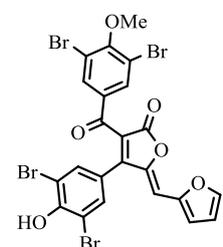
341



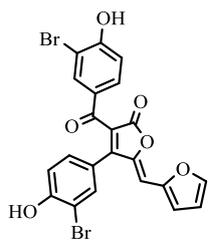
342



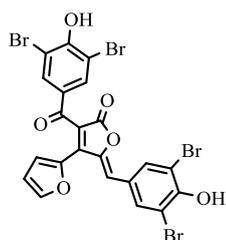
343



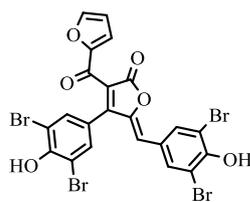
344



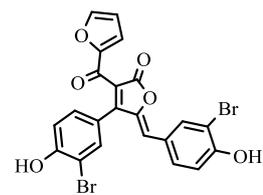
345



346



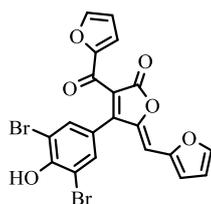
347



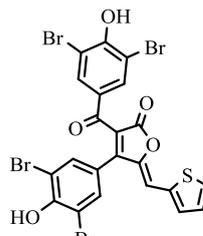
348



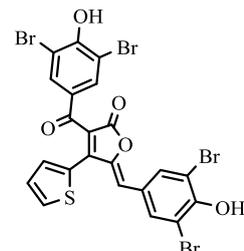
349



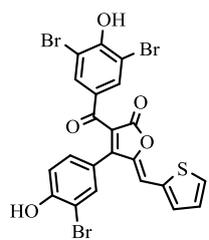
350



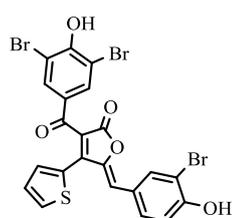
351



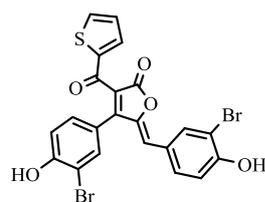
352



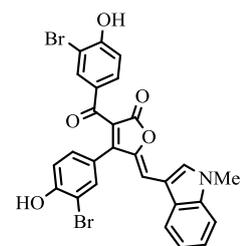
353



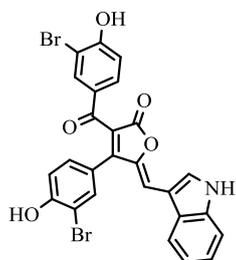
354



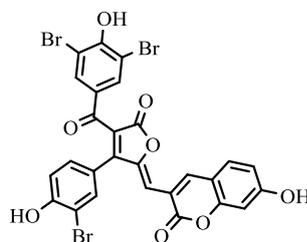
355



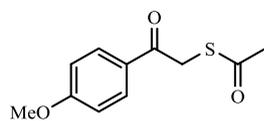
356



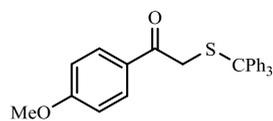
357



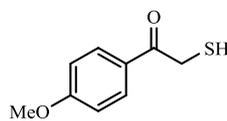
358



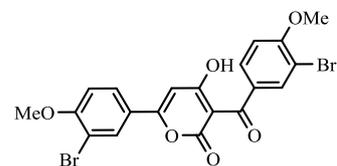
385



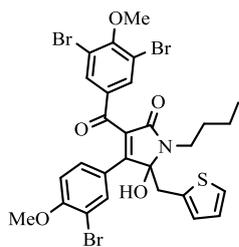
386



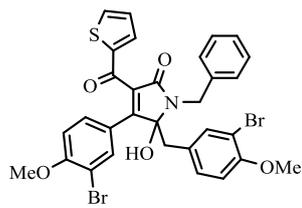
387



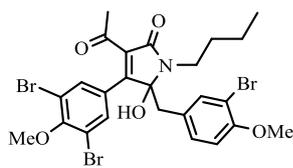
389



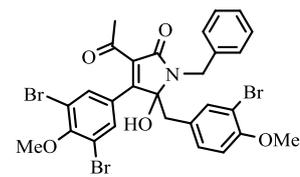
417



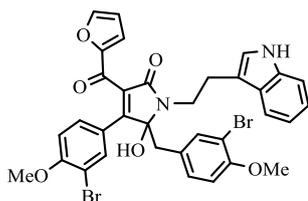
418



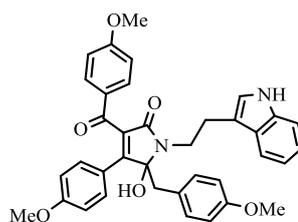
419



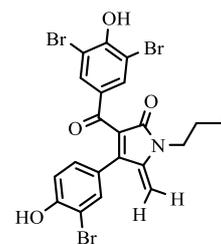
420



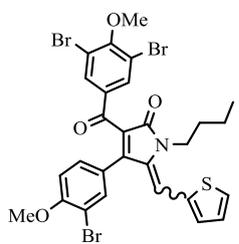
421



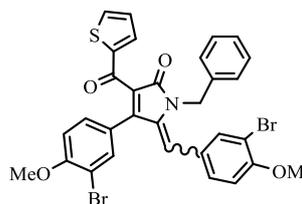
422



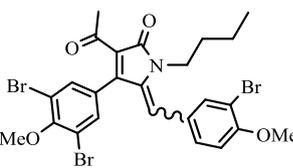
425



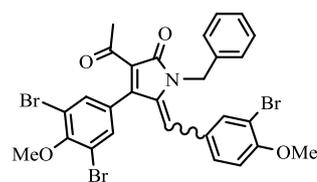
426



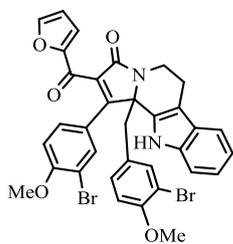
427



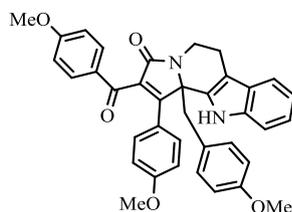
428



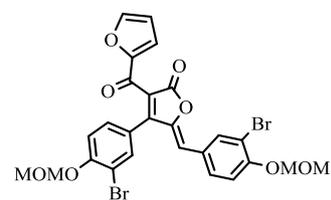
429



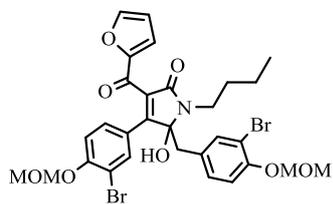
436



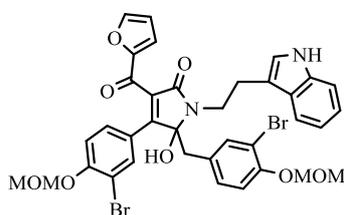
437



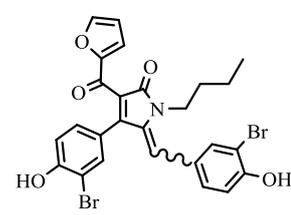
440



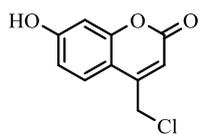
441



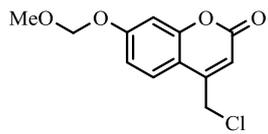
442



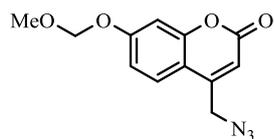
446



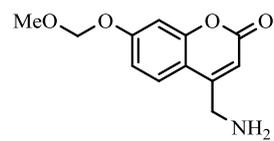
449



450



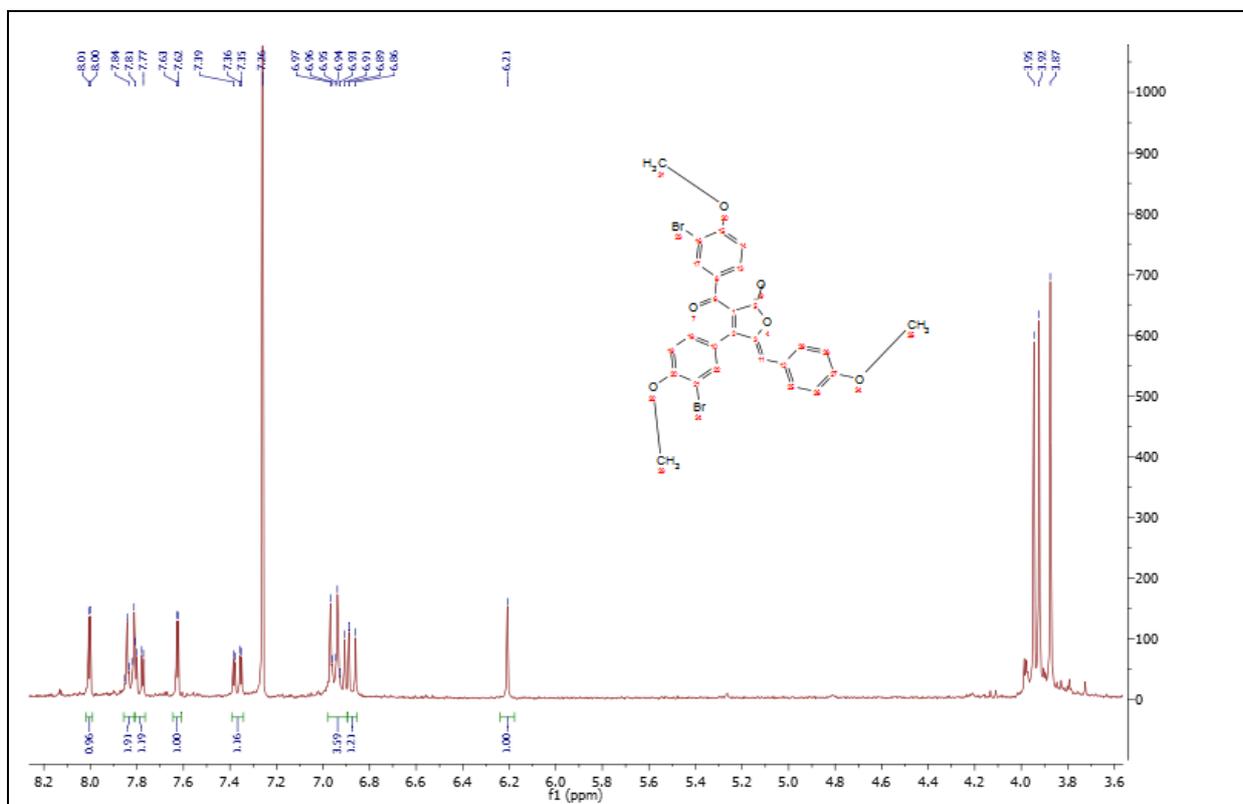
451



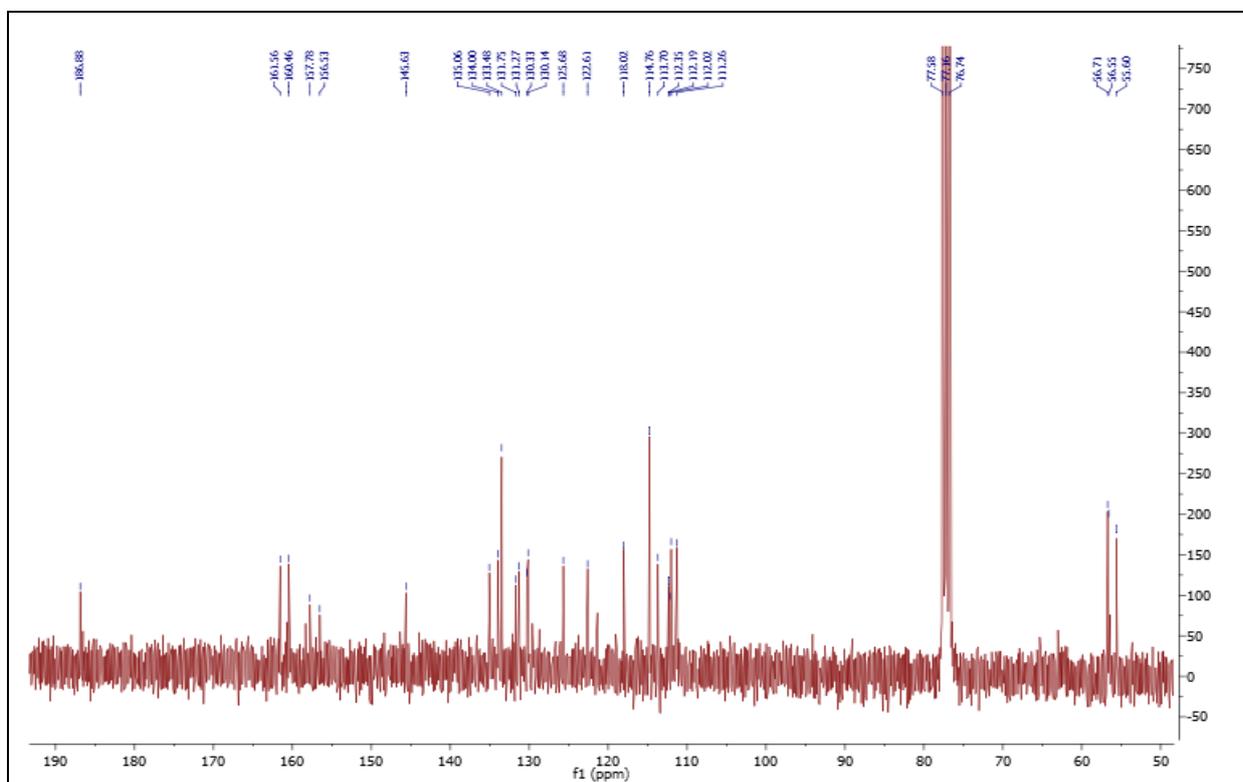
452

Produit 318

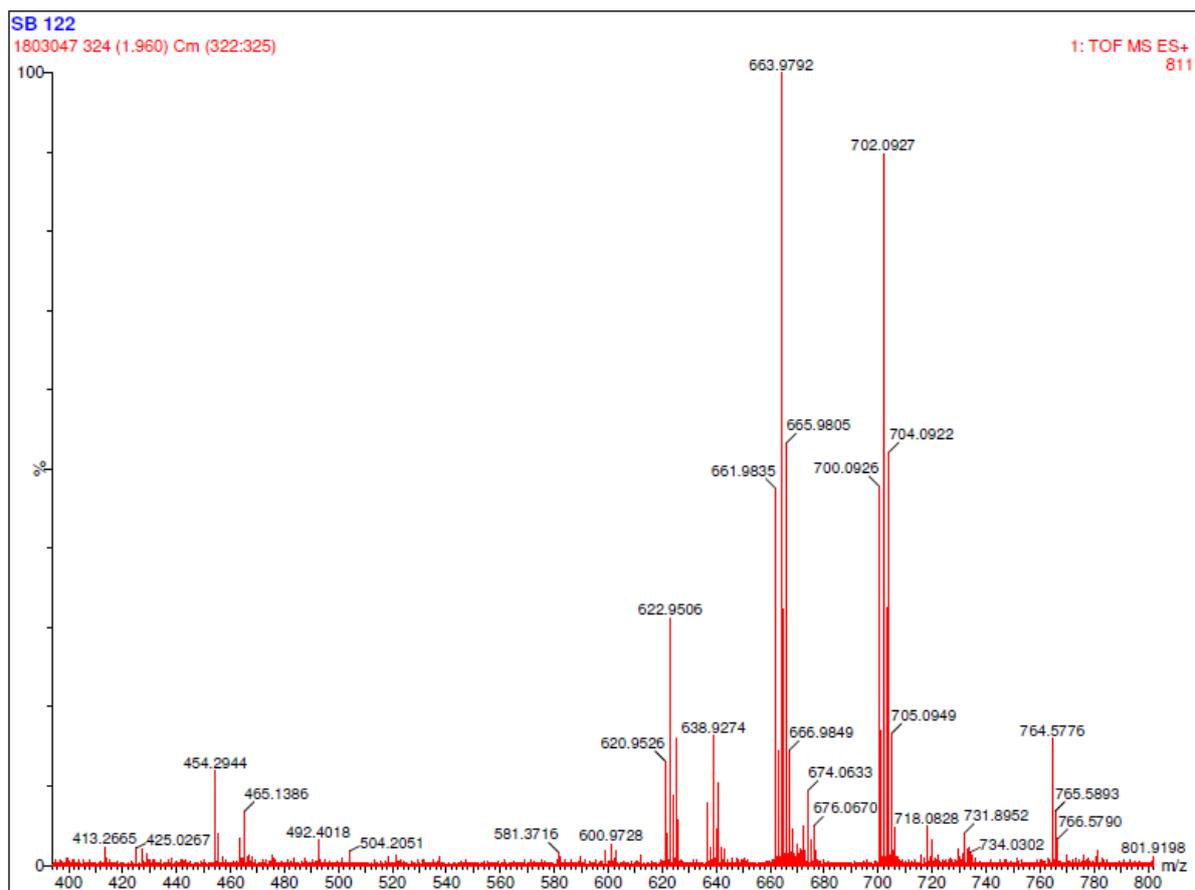
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du CDCl_3

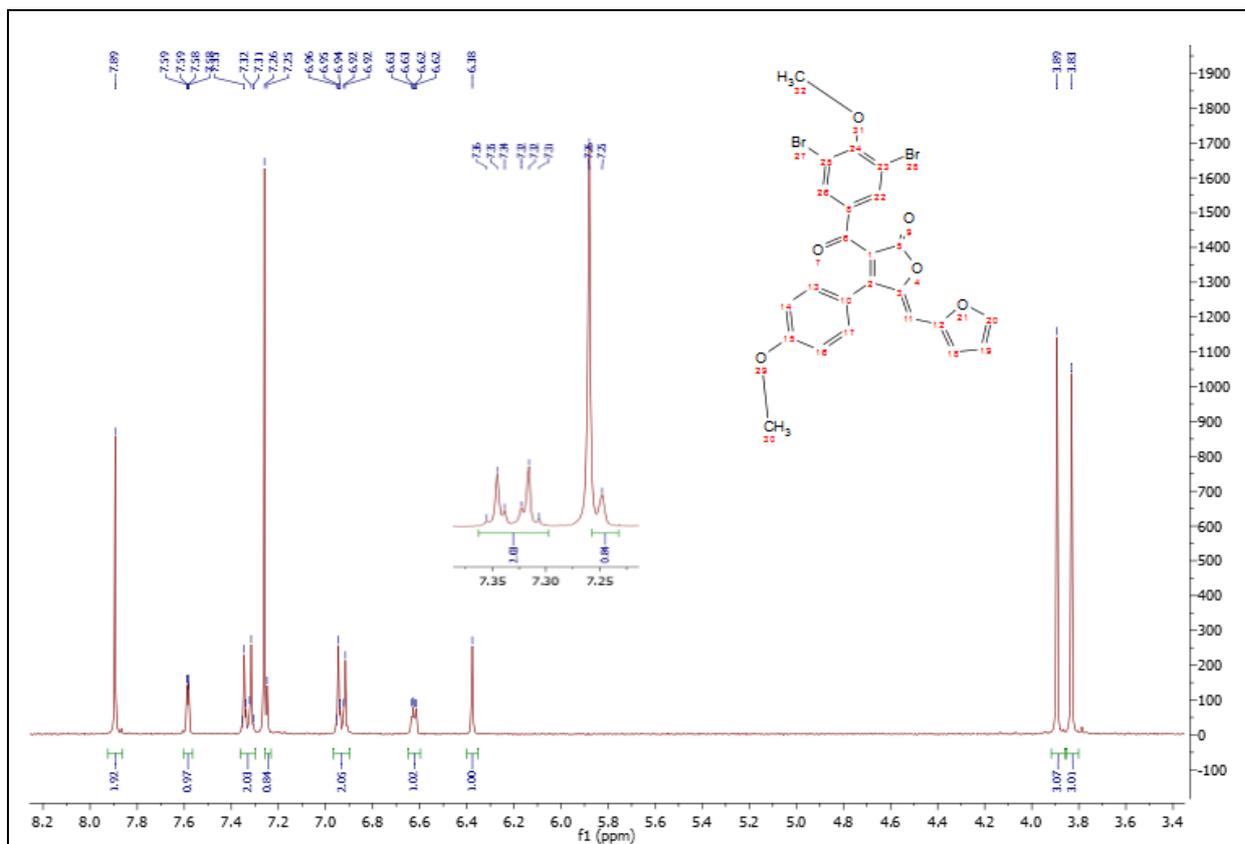


- La spectrométrie de masse à haute résolution HRMS (ESI)

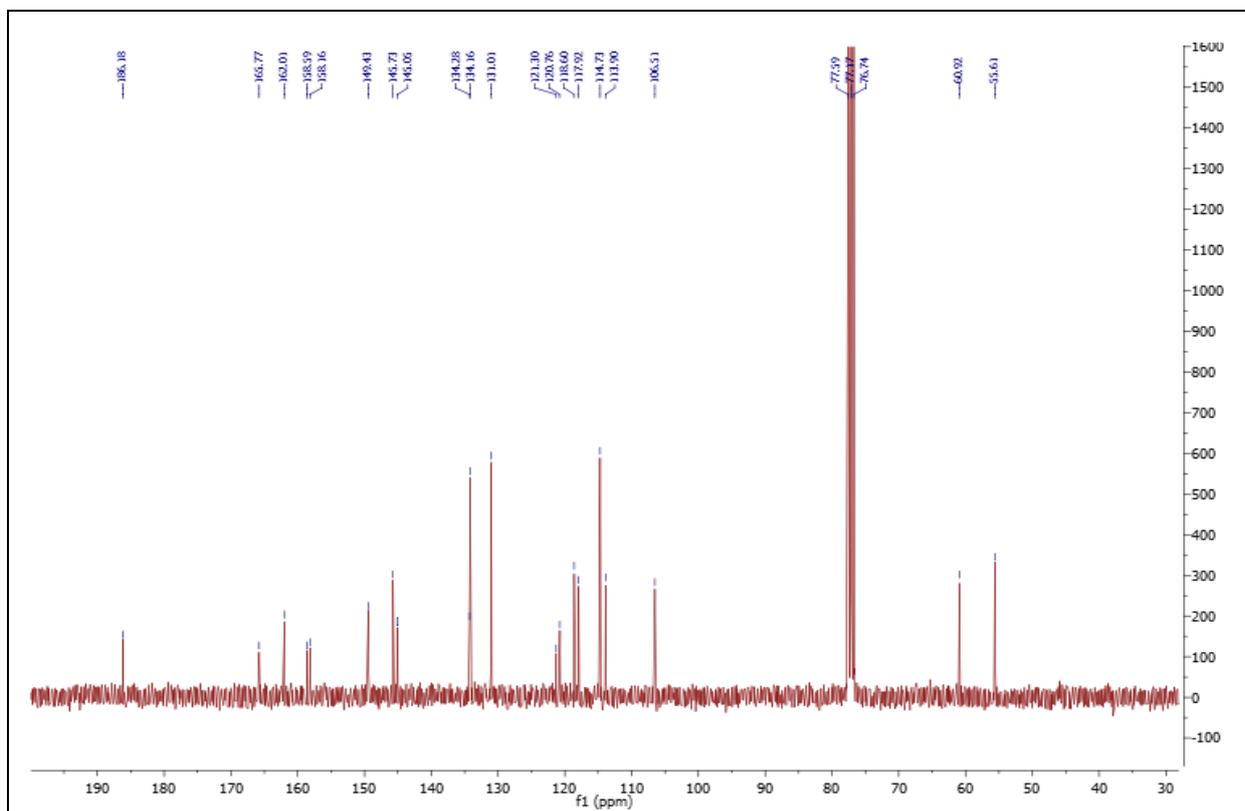


Produit 319

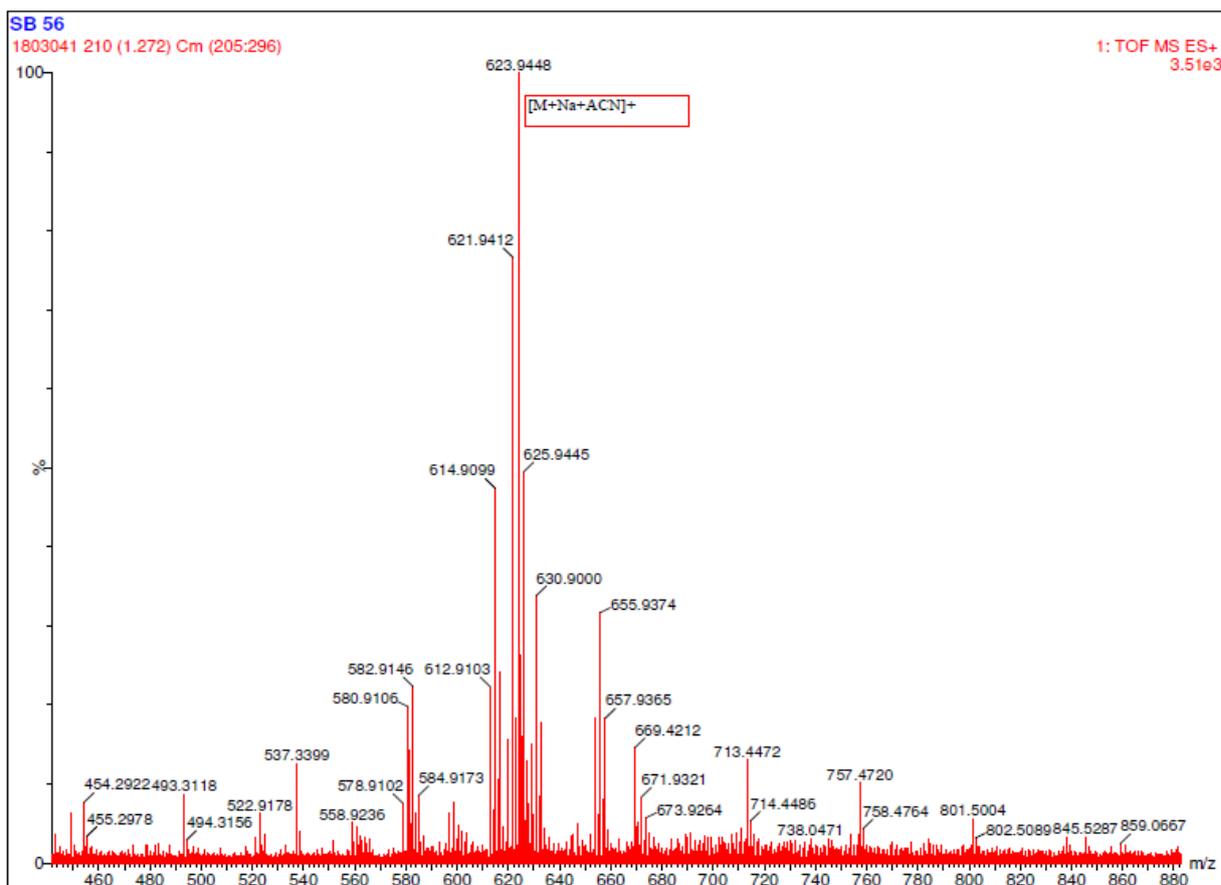
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du CDCl_3

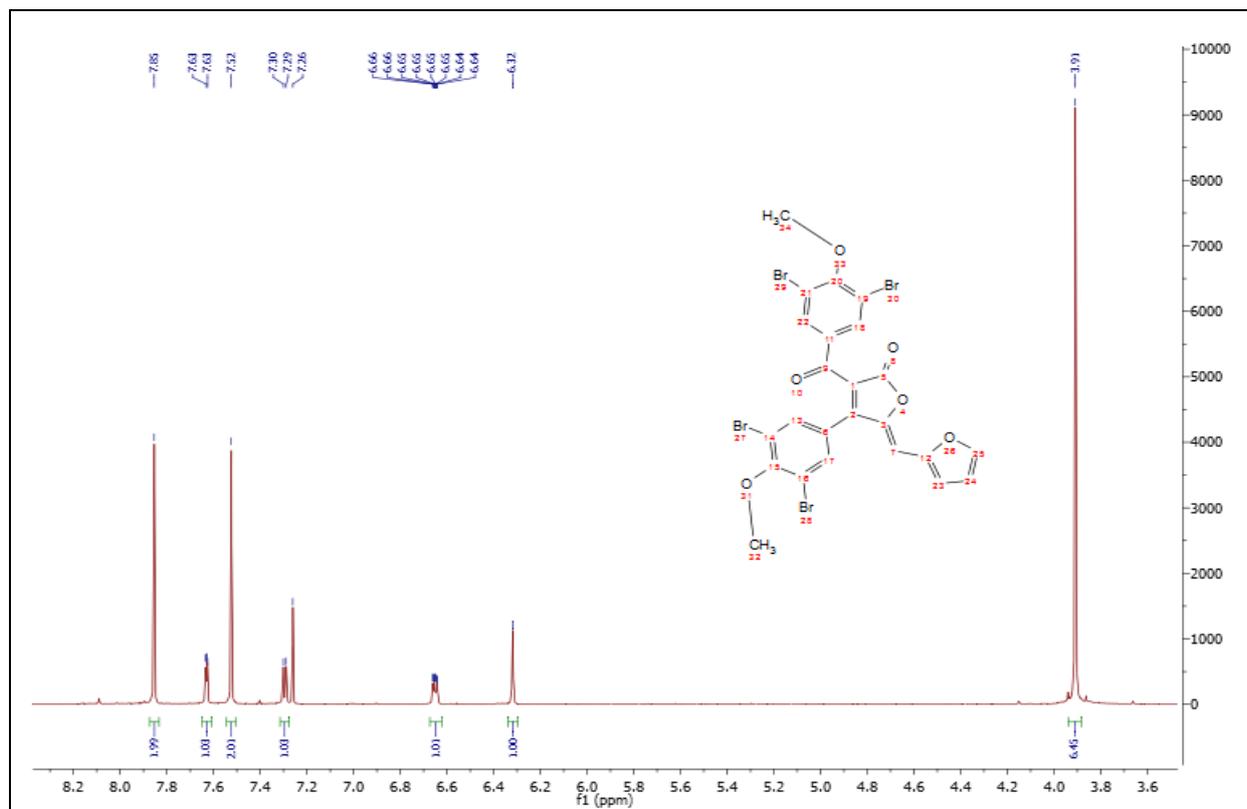


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

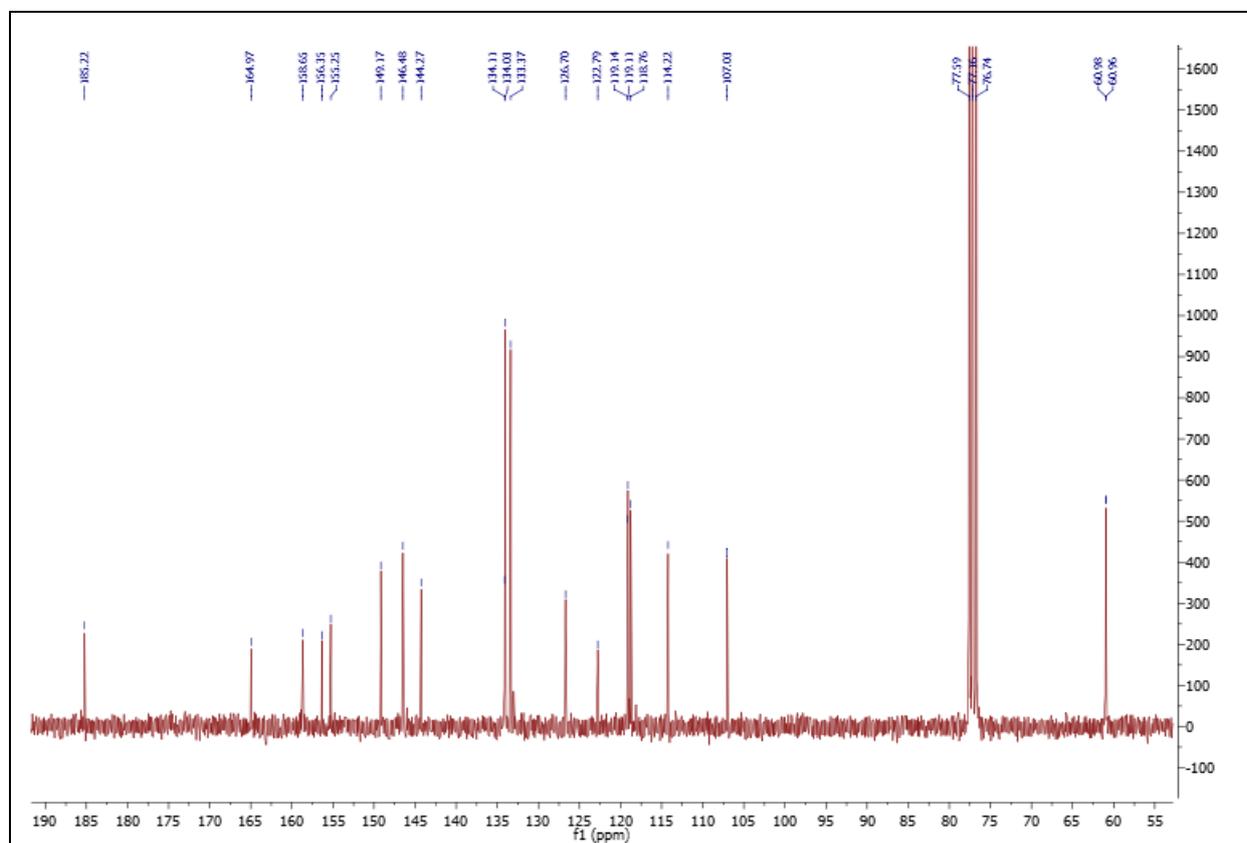


Produit 320

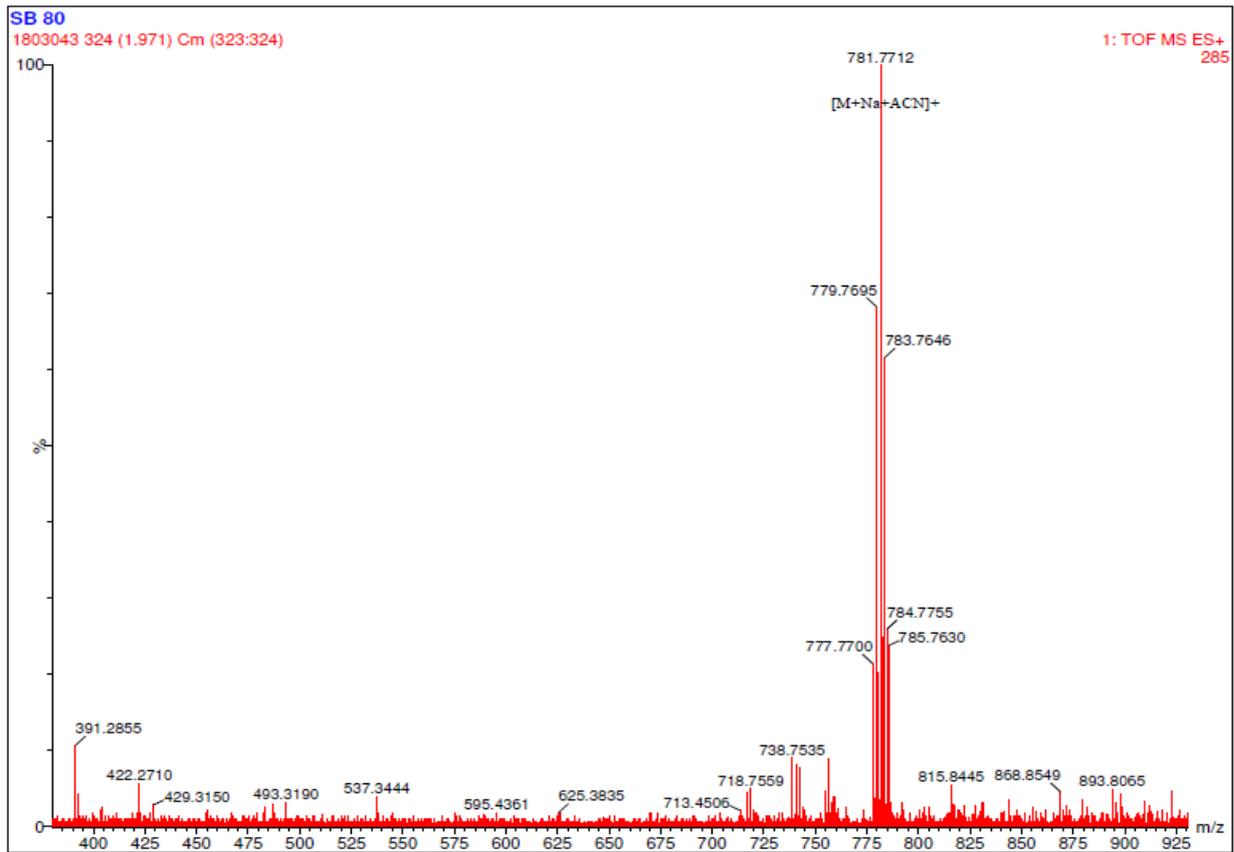
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du CDCl_3

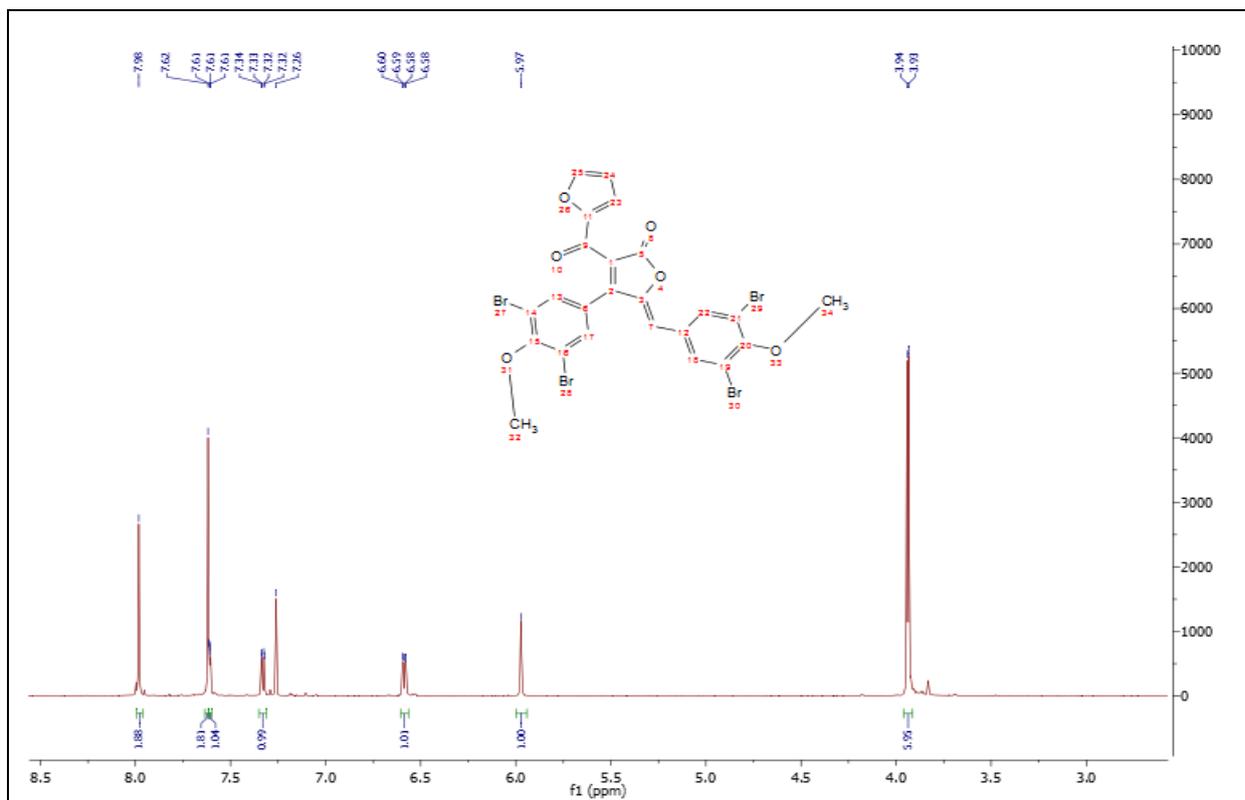


- La spectrométrie de masse à haute résolution HRMS (ESI)

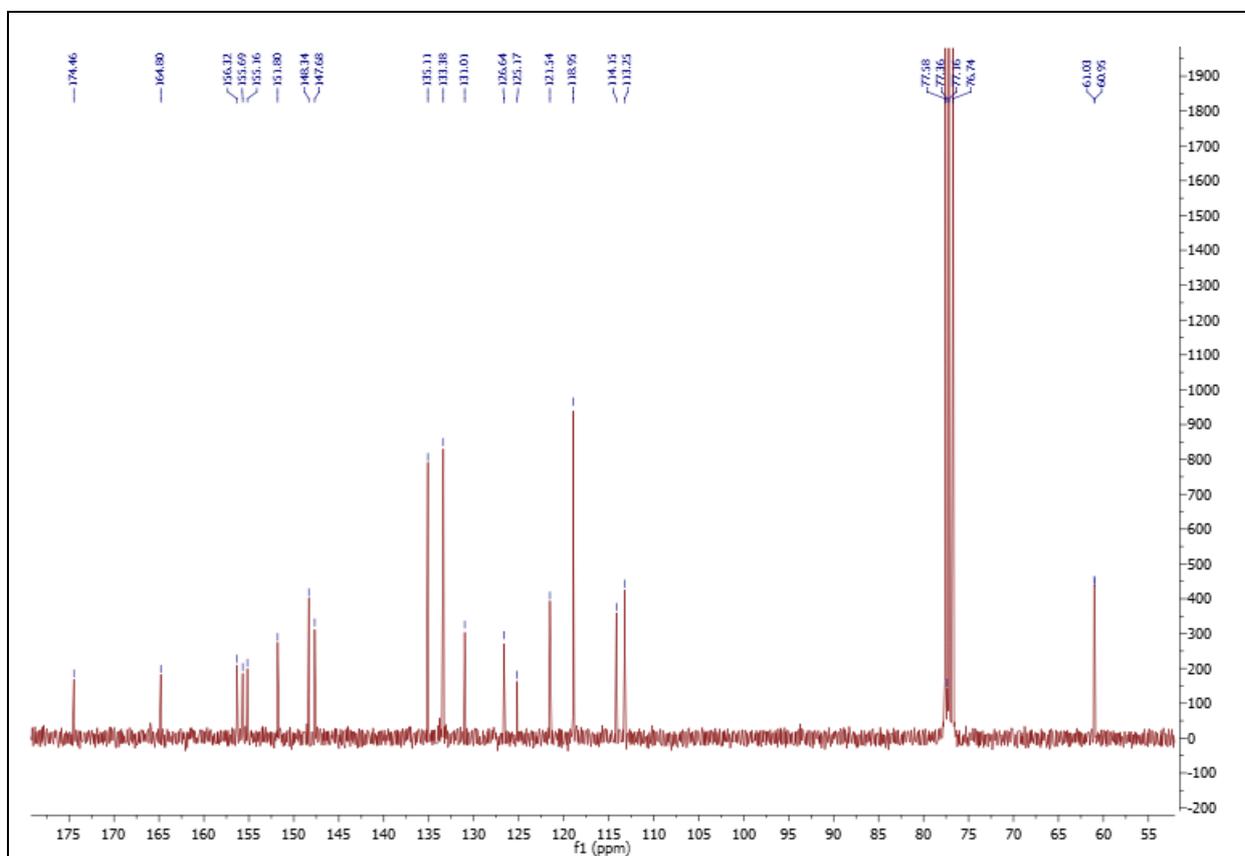


Produit 324

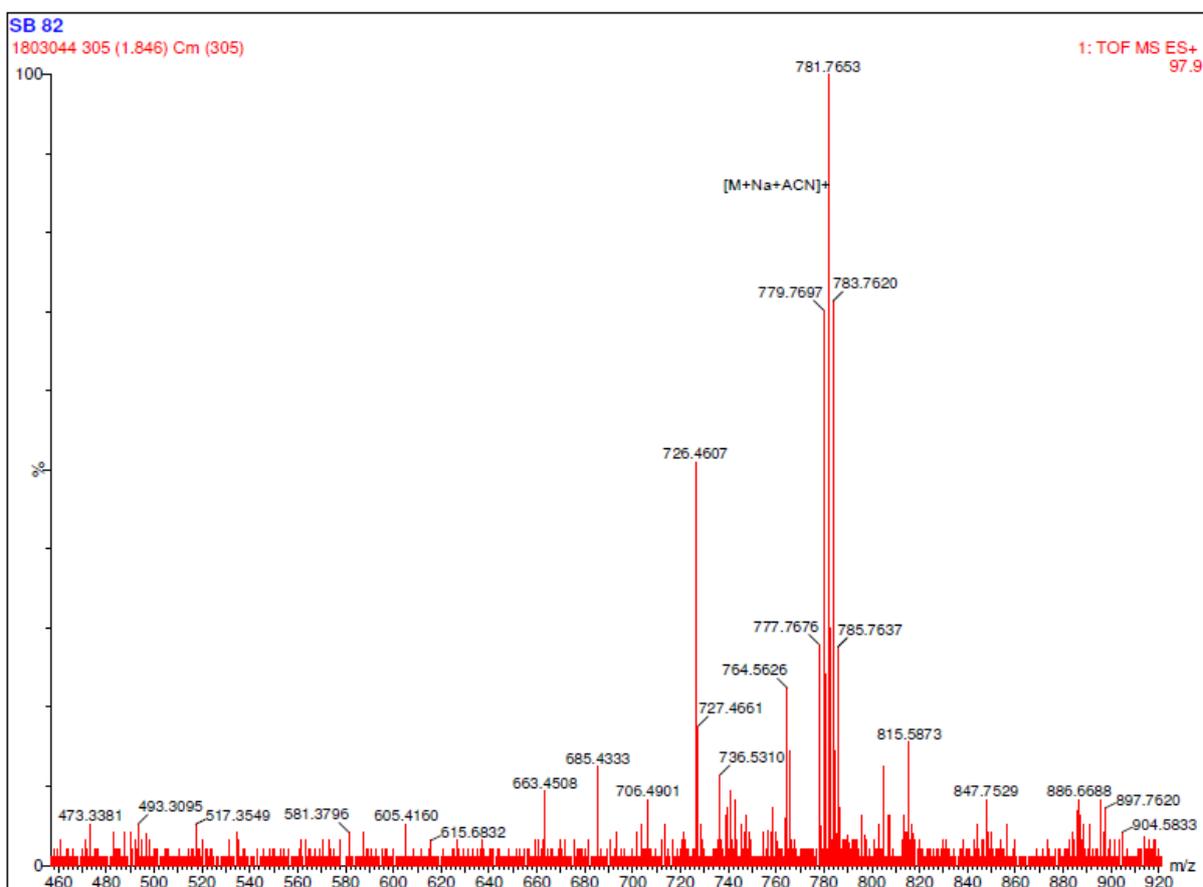
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du CDCl_3

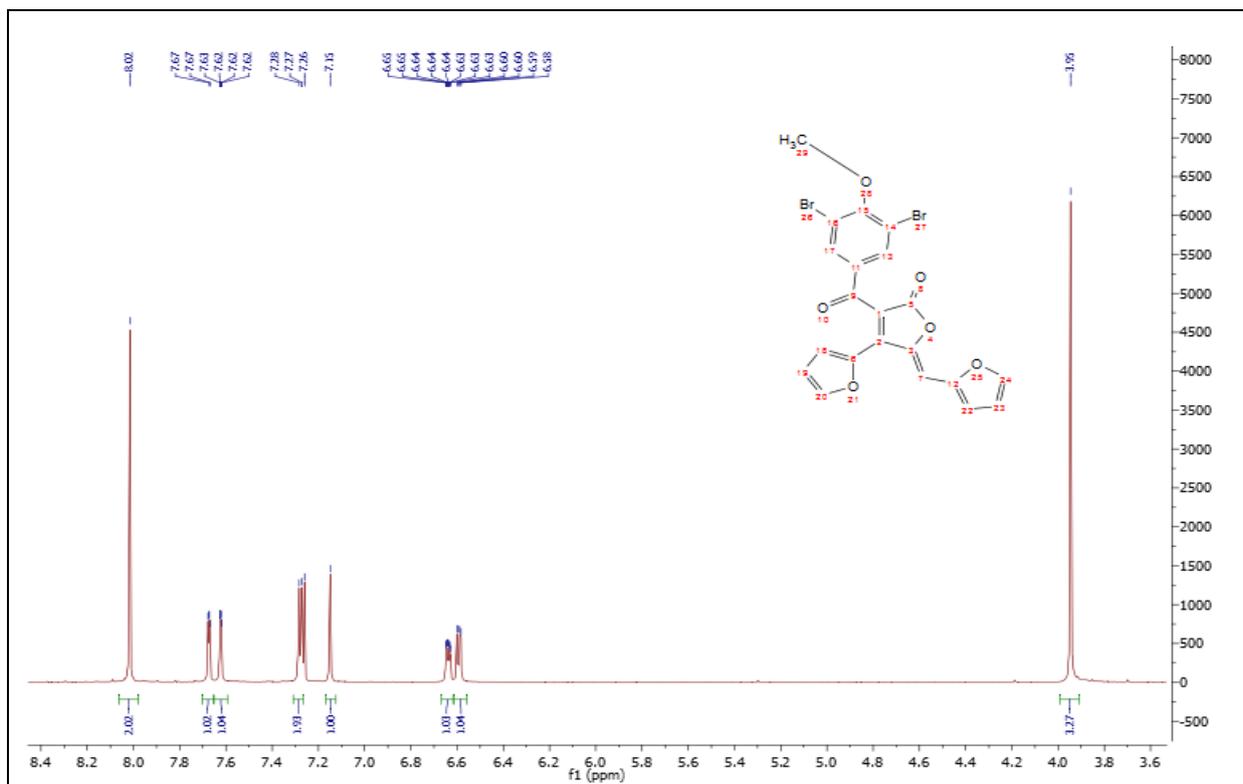


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

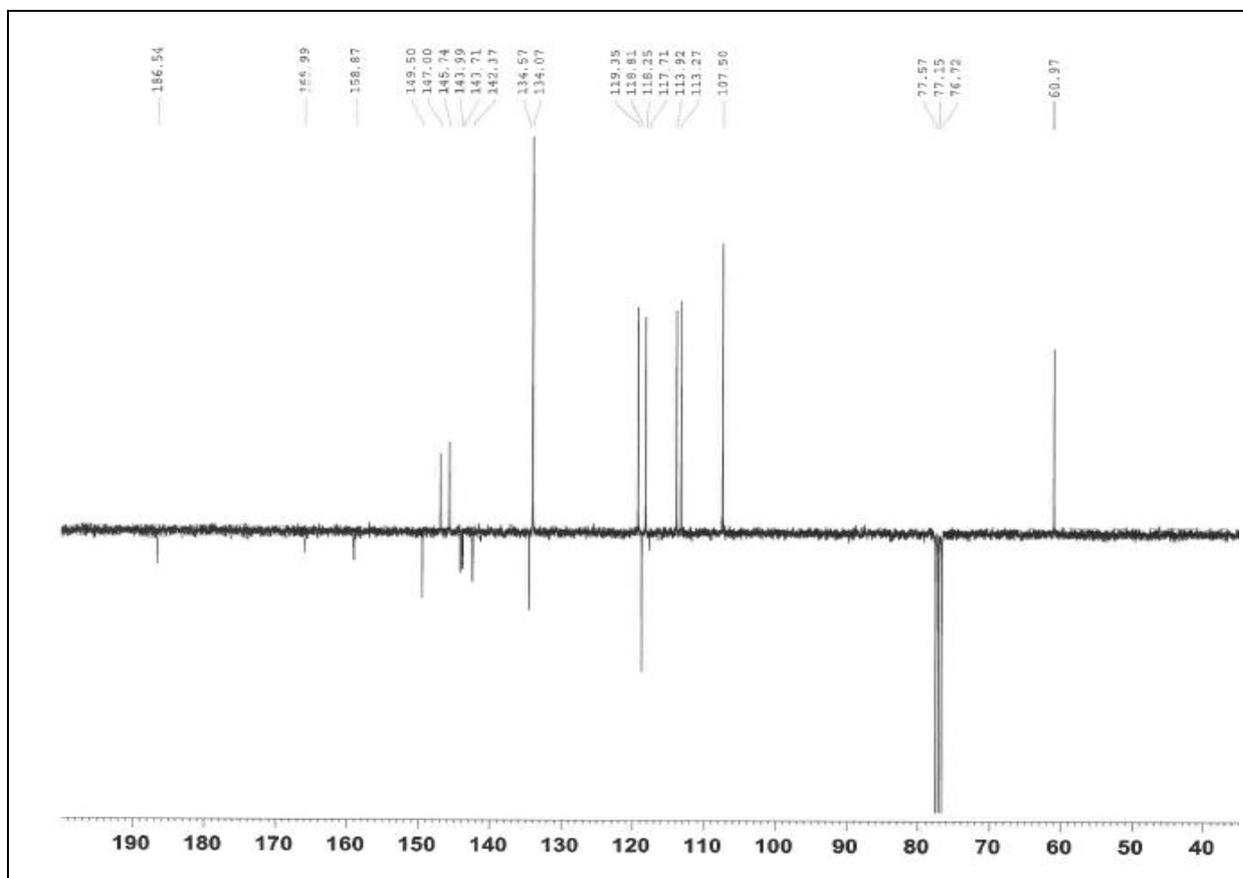


Produit 326

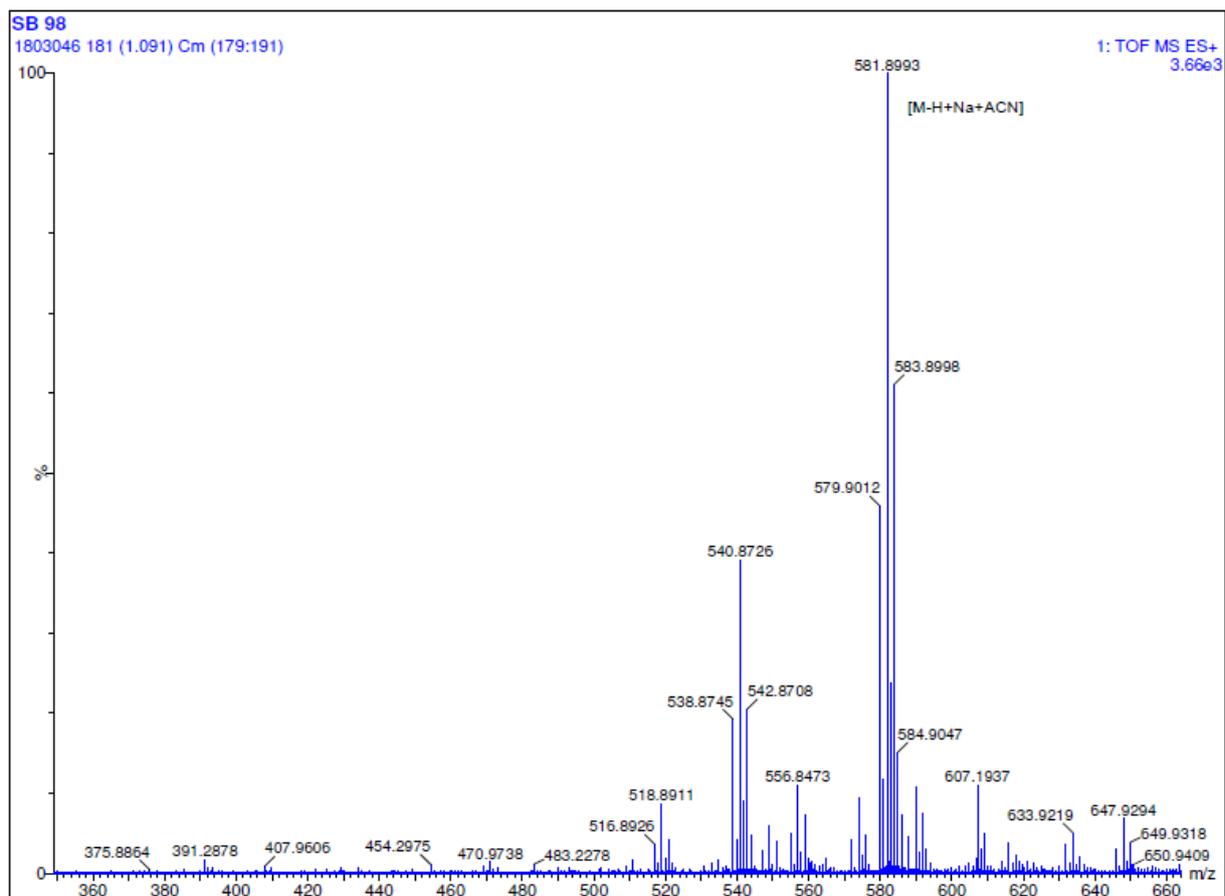
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



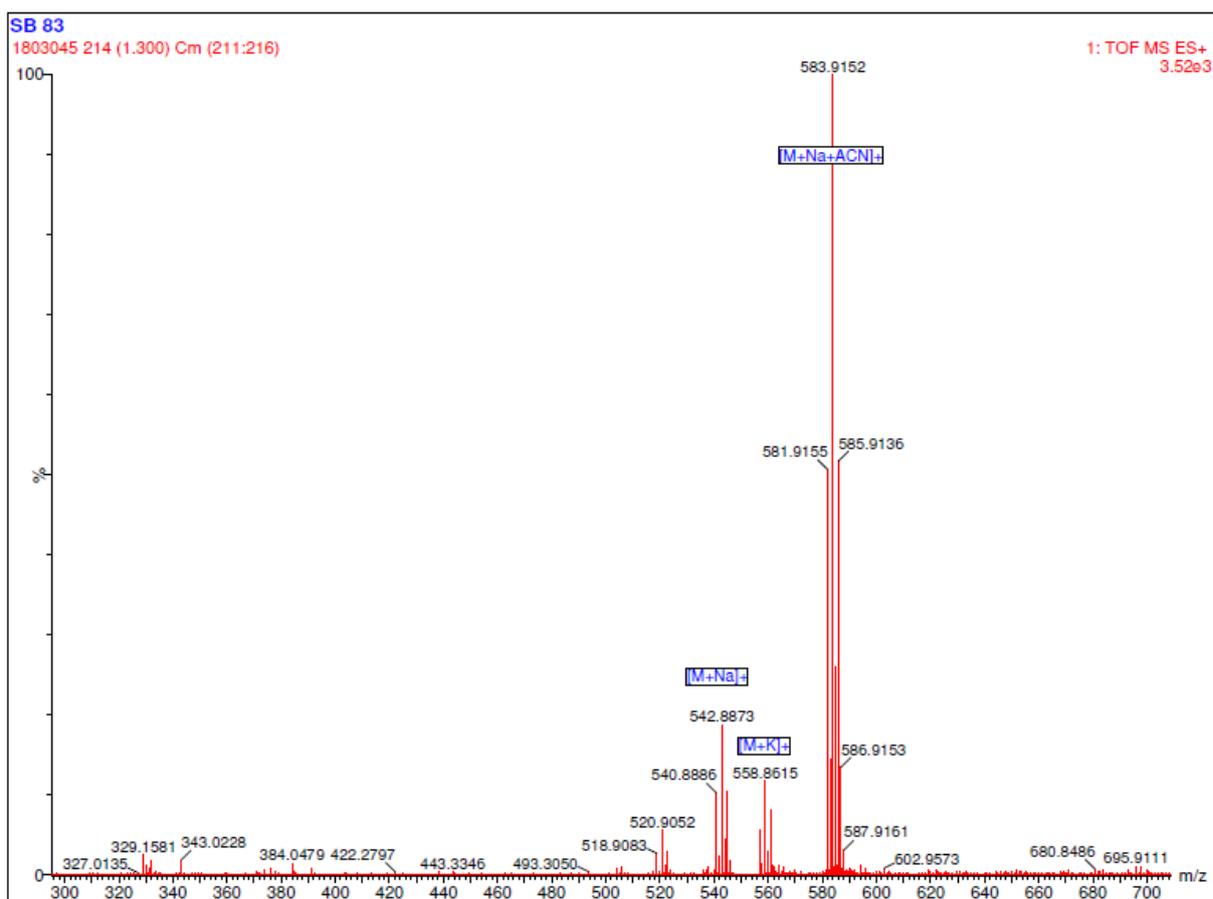
- Spectre RMN ^{13}C DEPT à 75 MHz dans du CDCl_3

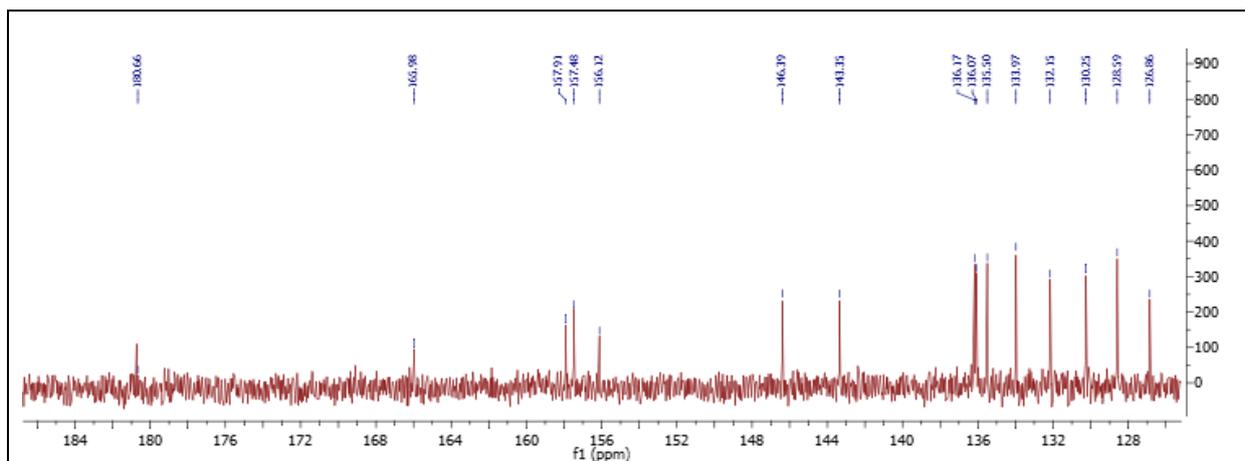


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

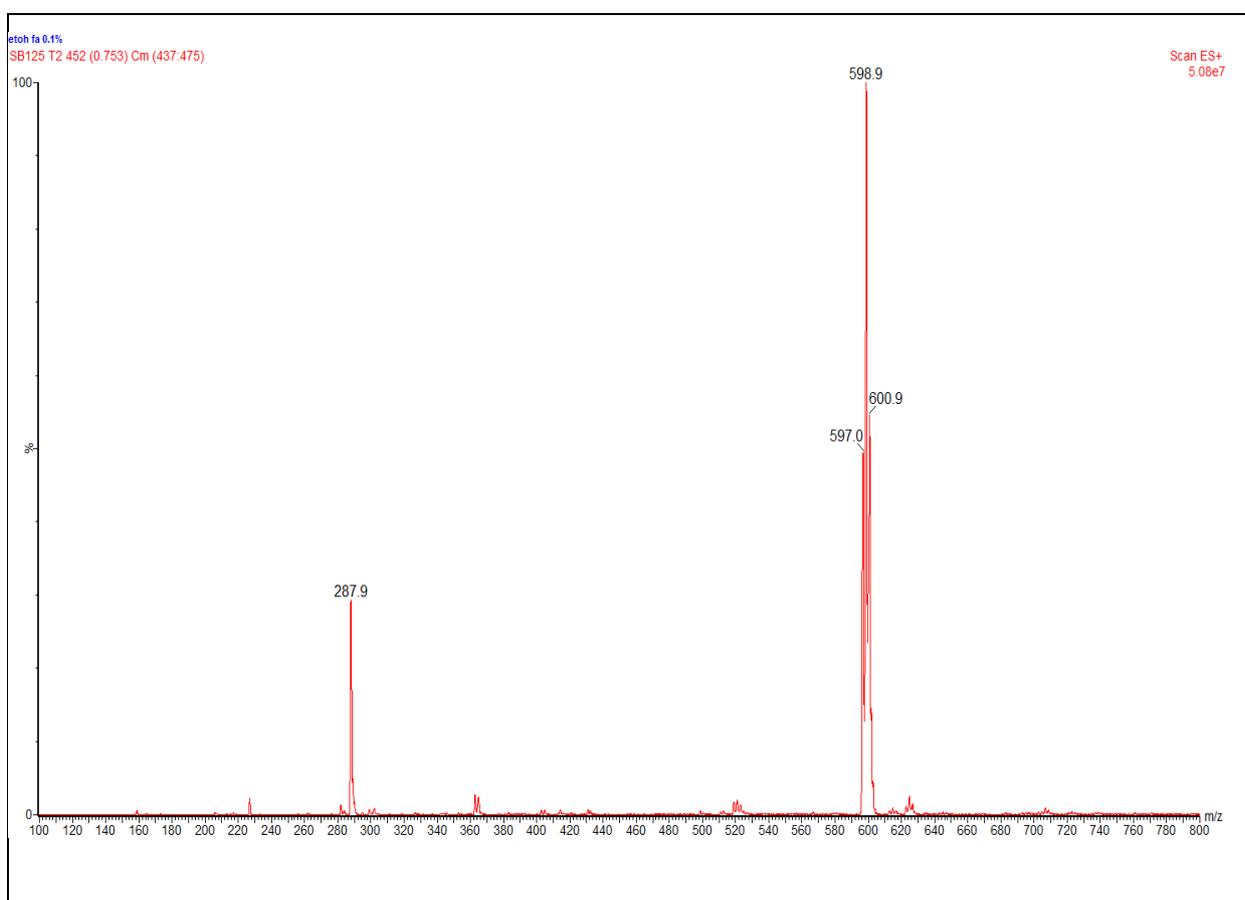


- La spectrométrie de masse à haute résolution HRMS (ESI)



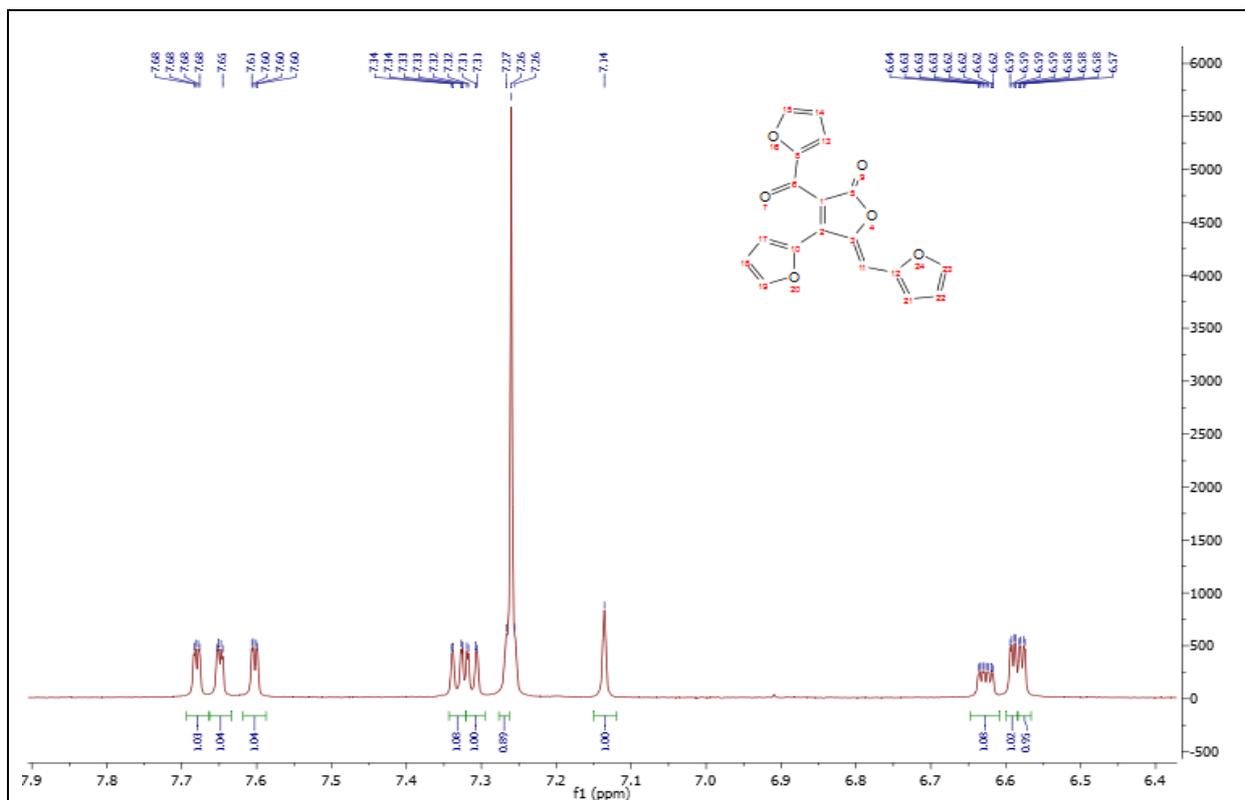


■ L'analyse TLC-MS

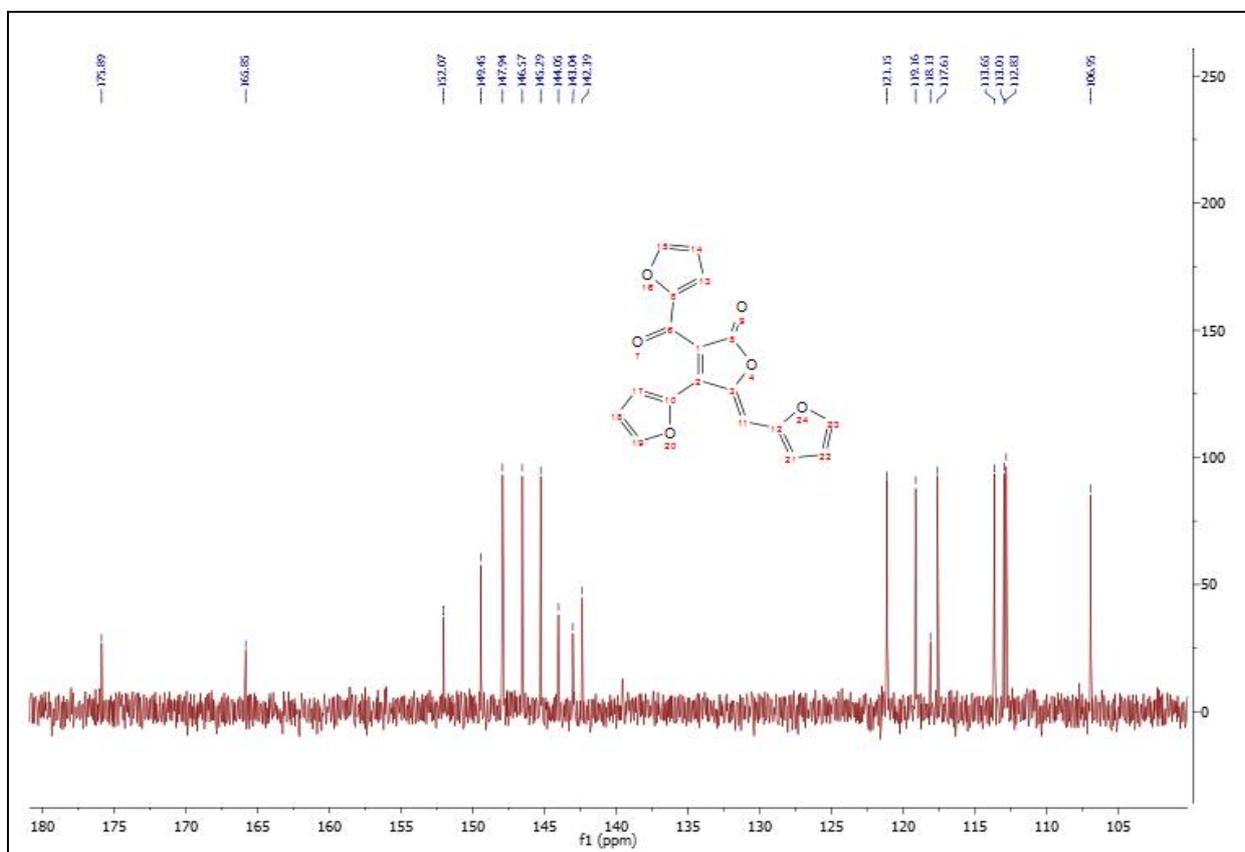


Produit 339

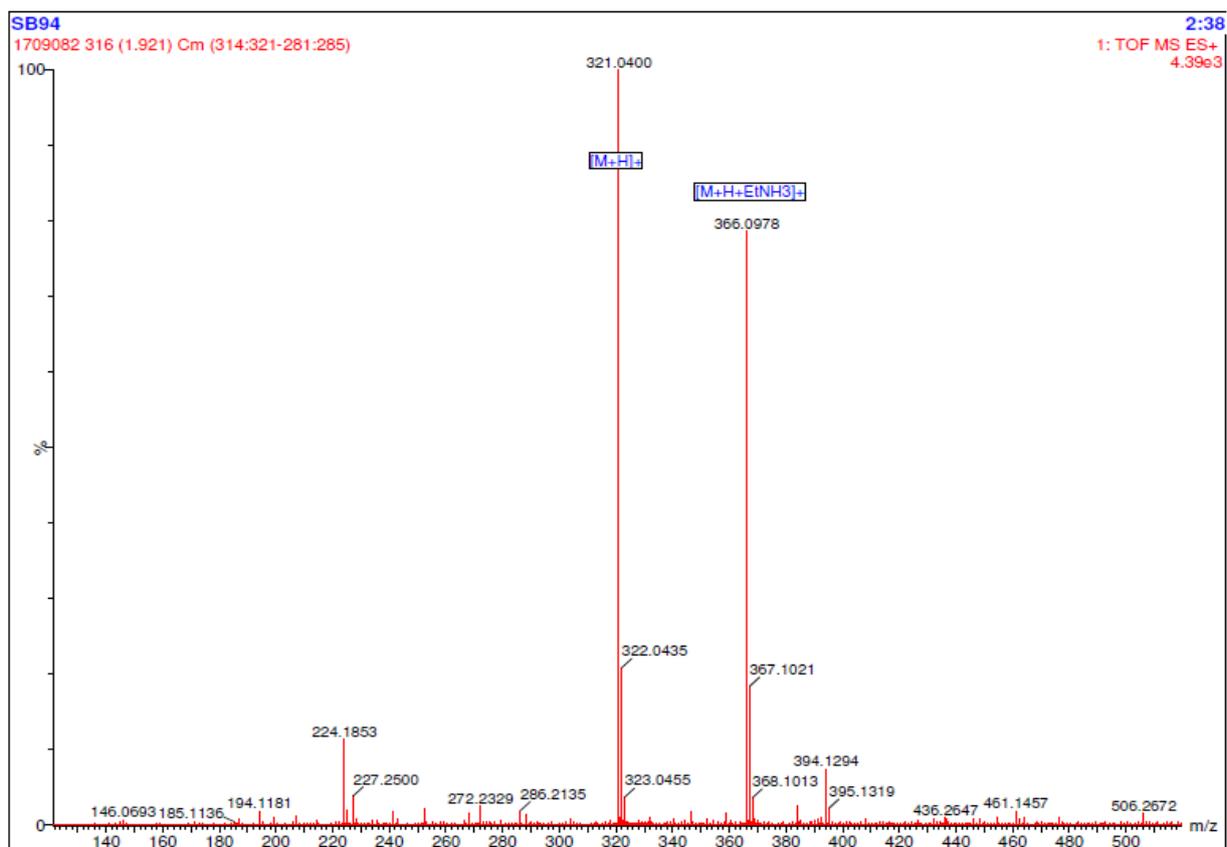
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du CDCl_3

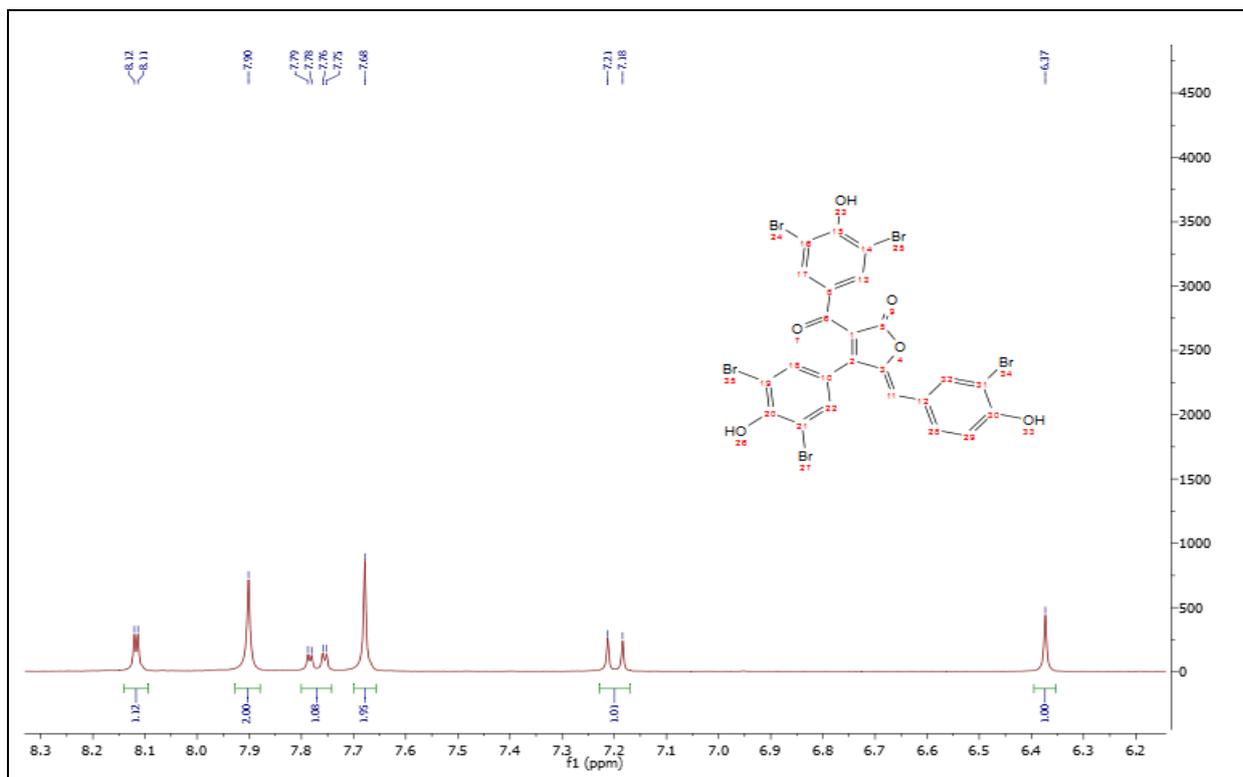


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

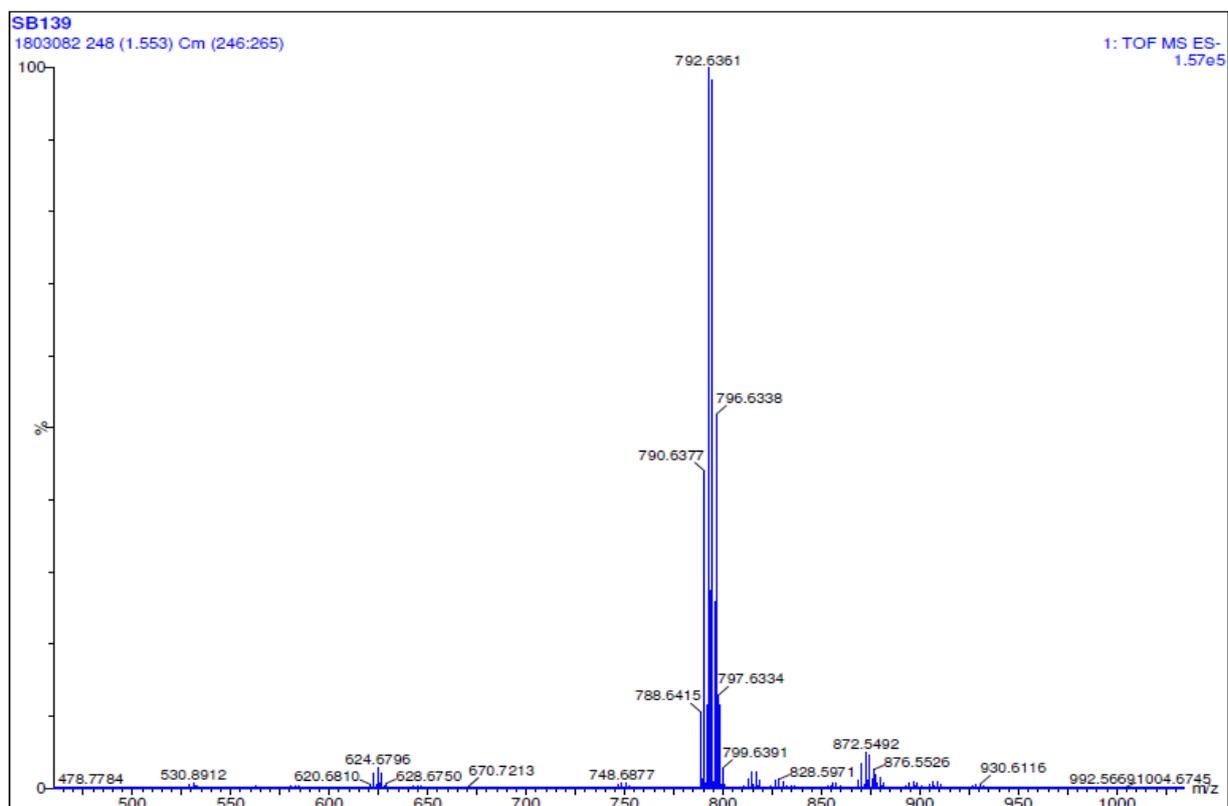


Produit 341

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

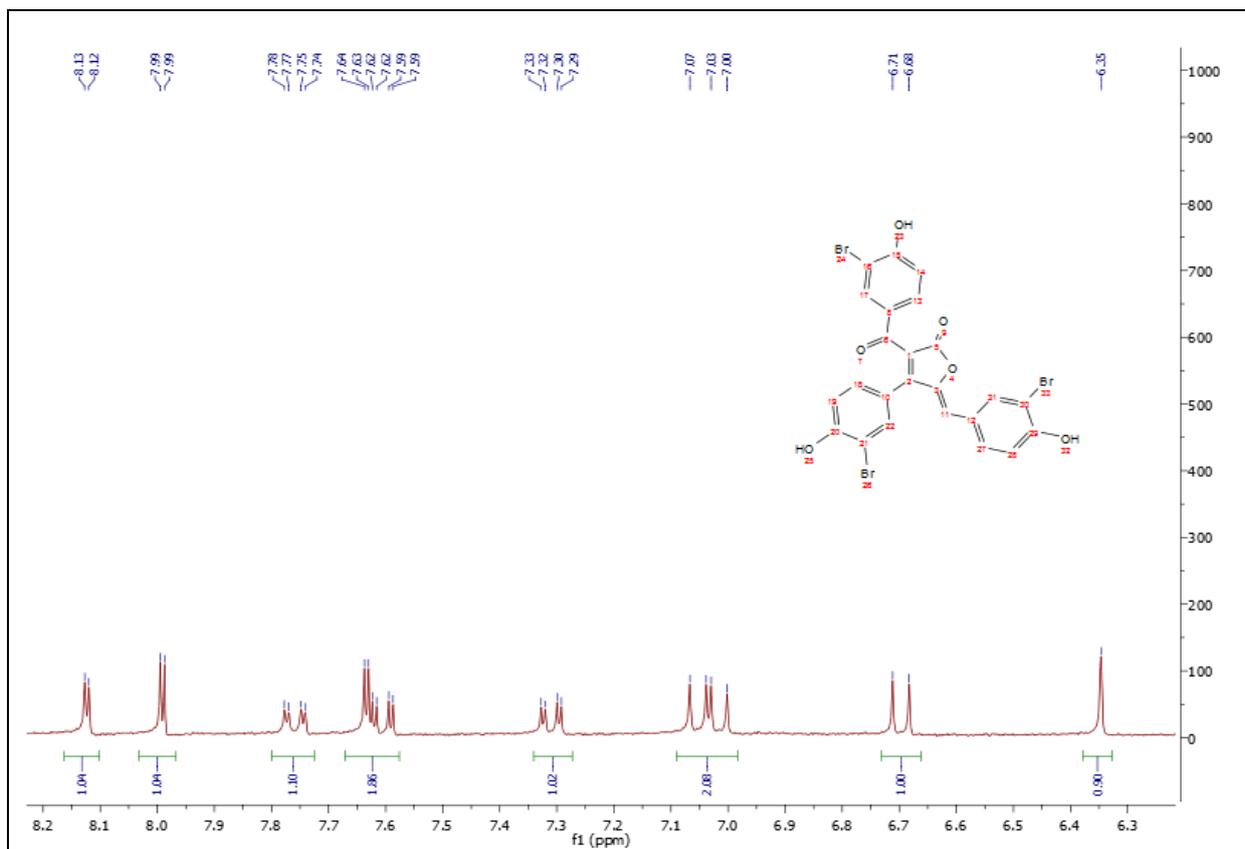


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

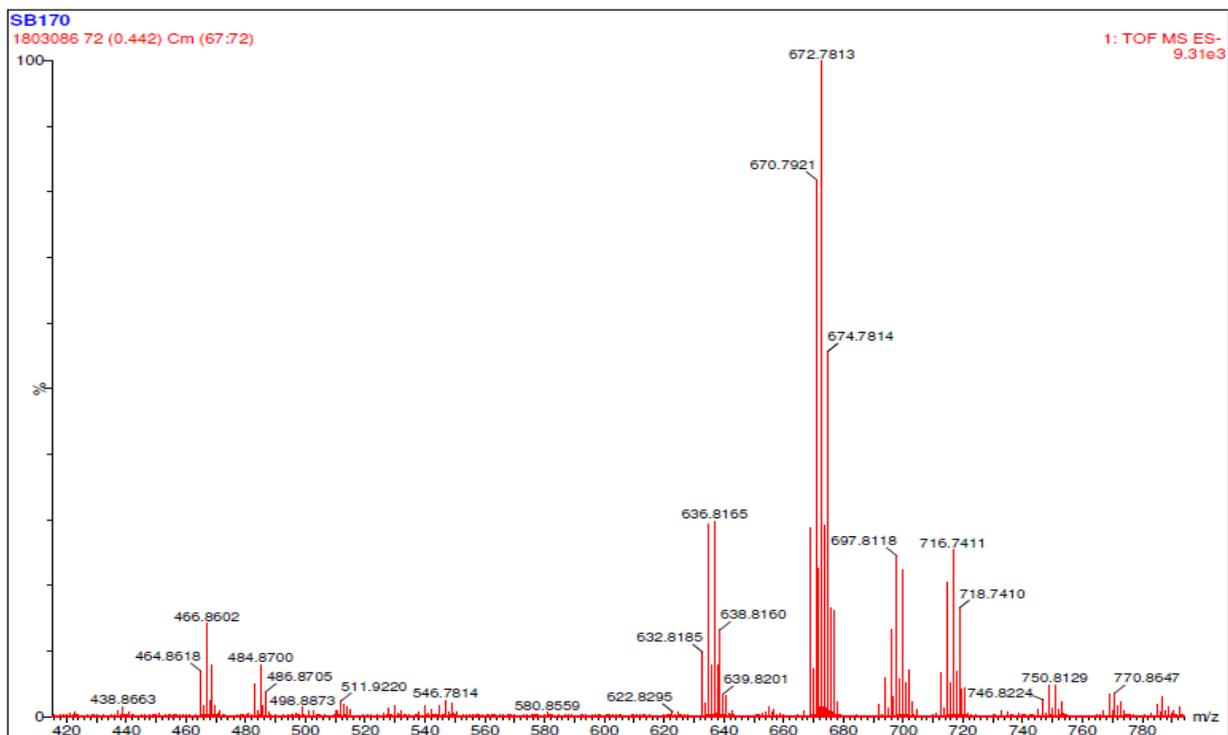


Produit 342

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

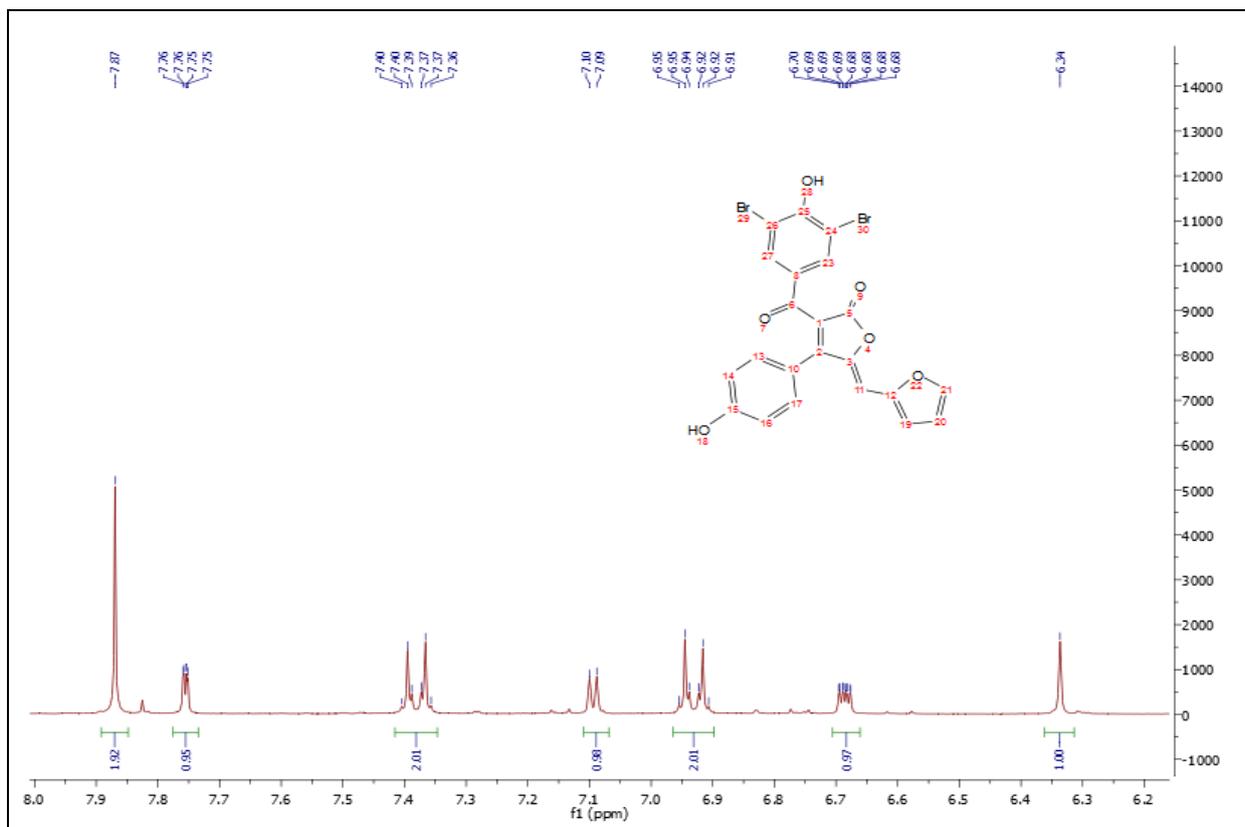


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

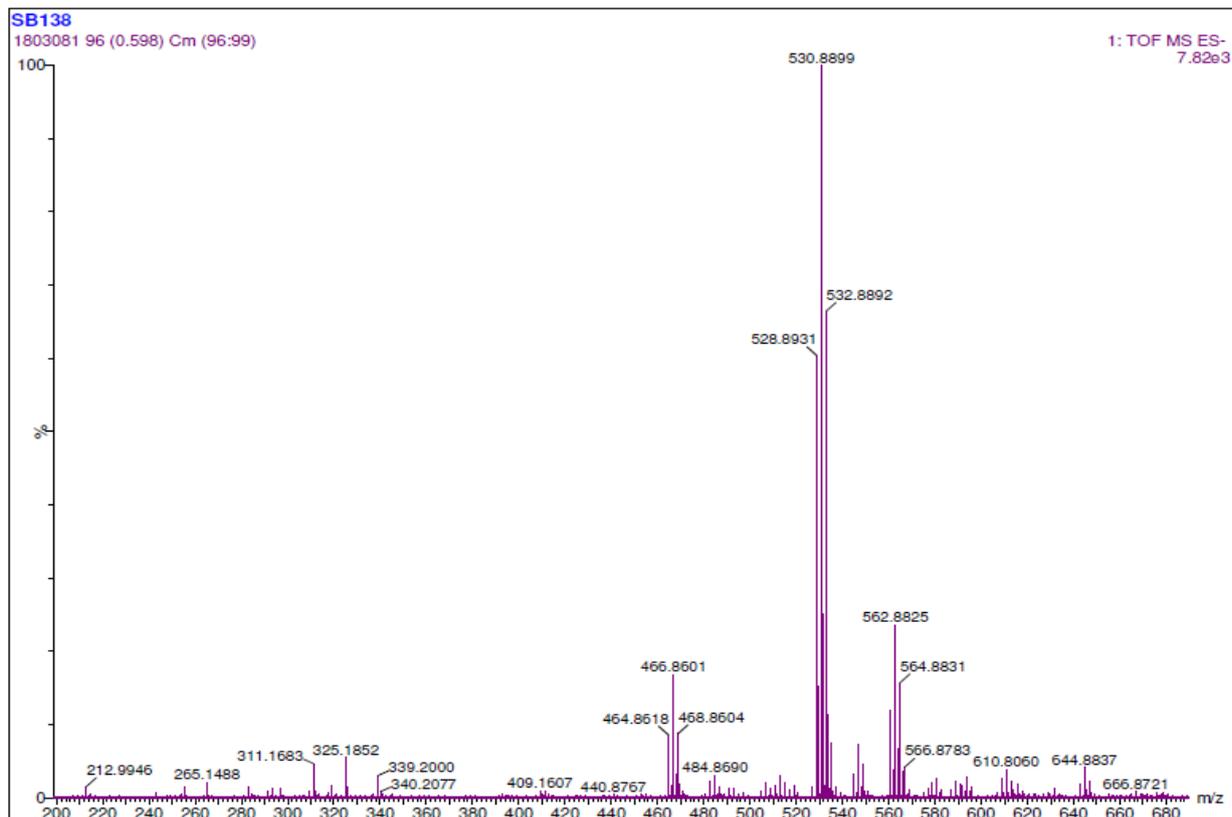


Produit 343

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

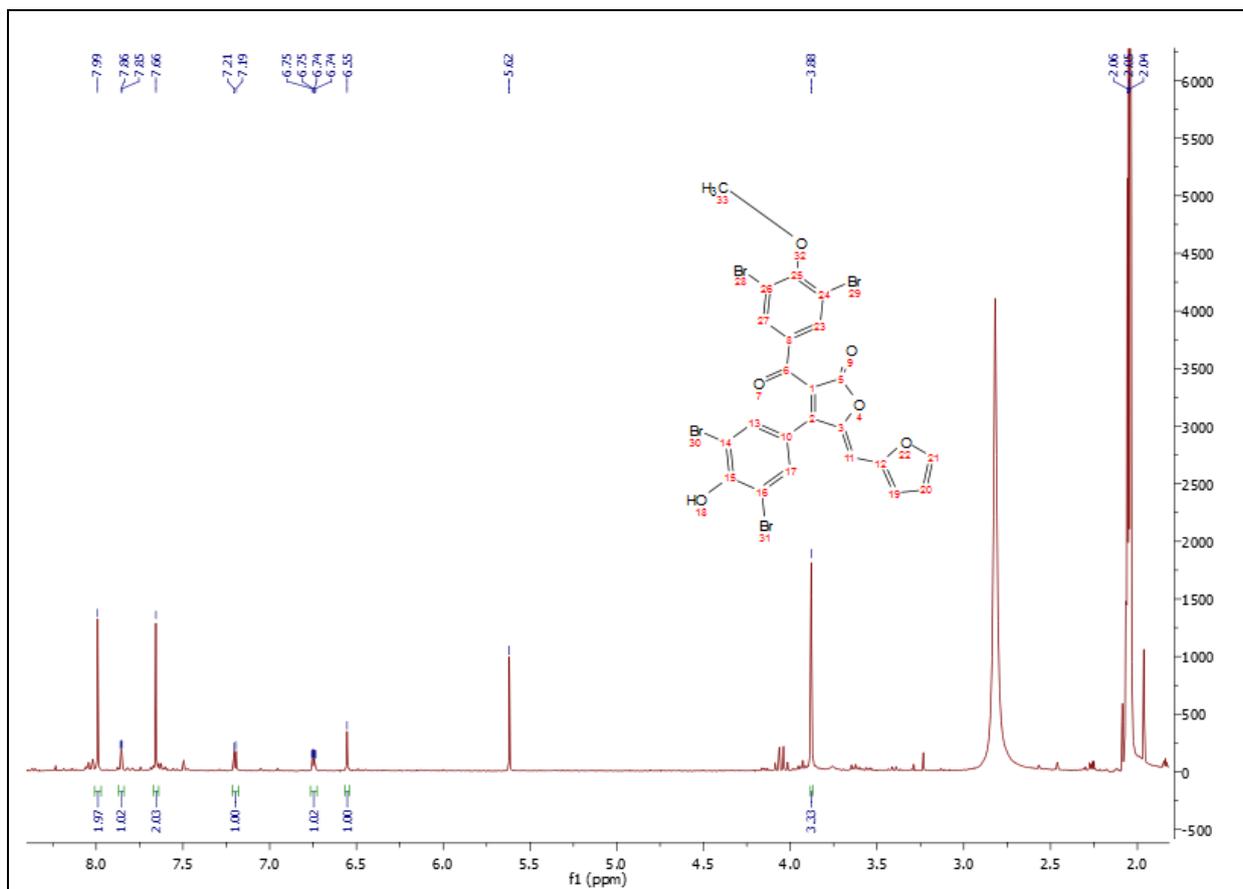


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

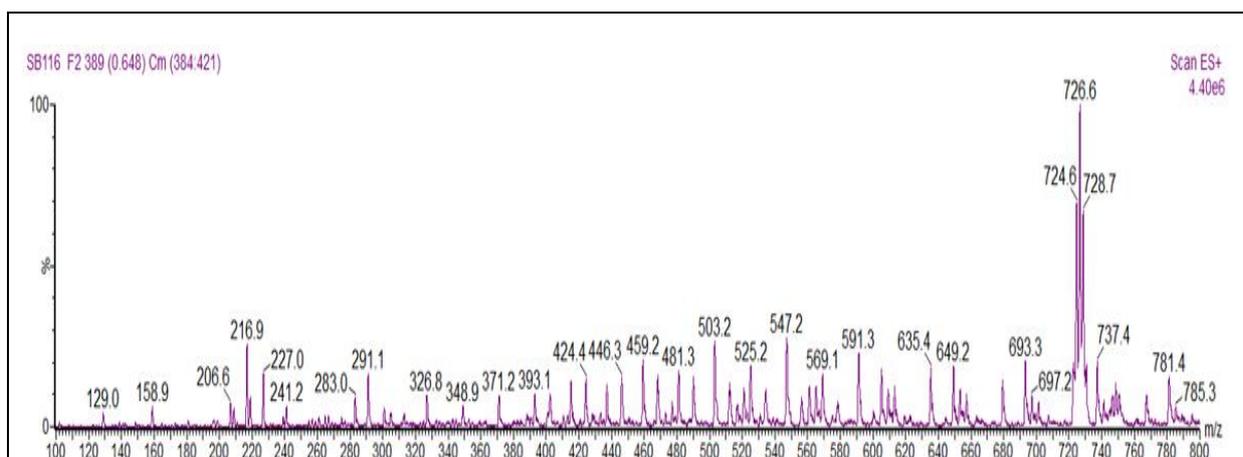


Produit 344

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

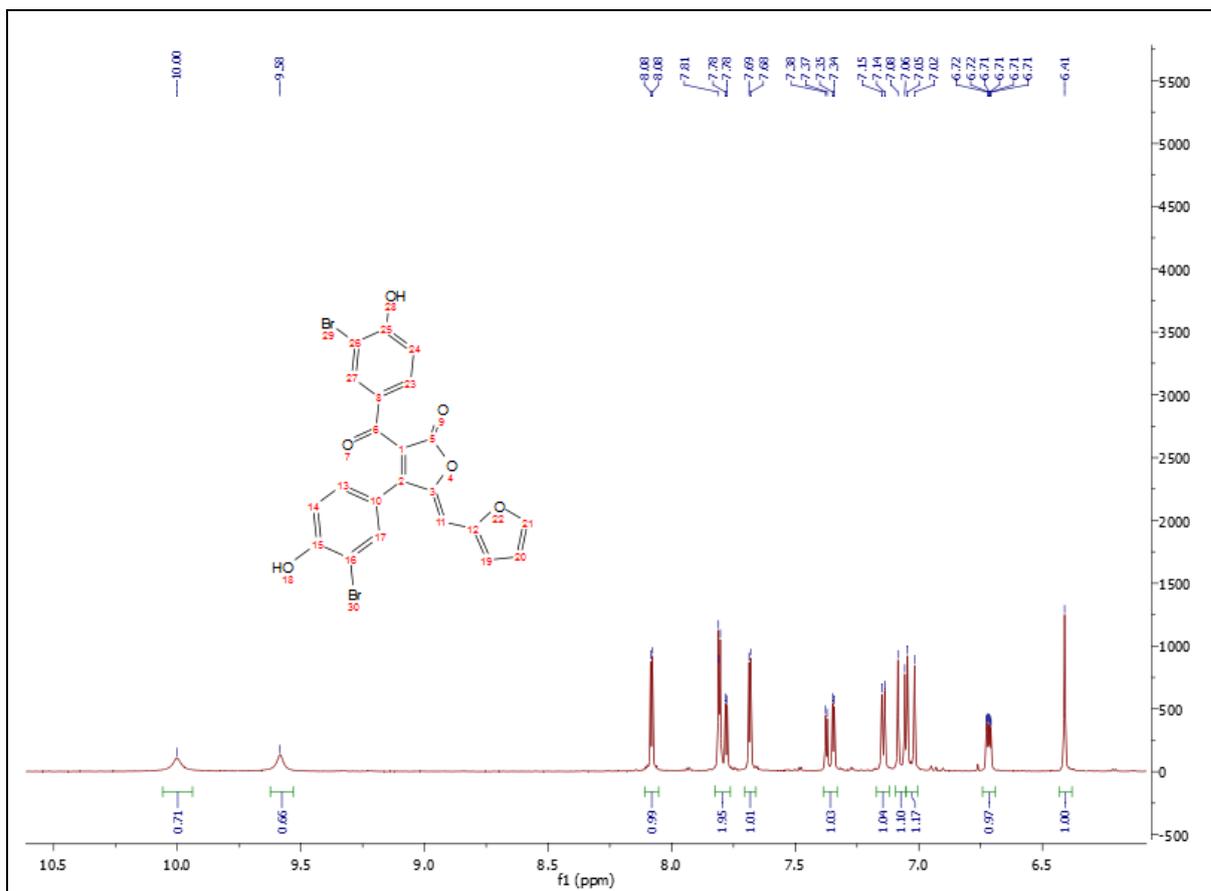


- L'analyse TLC-MS

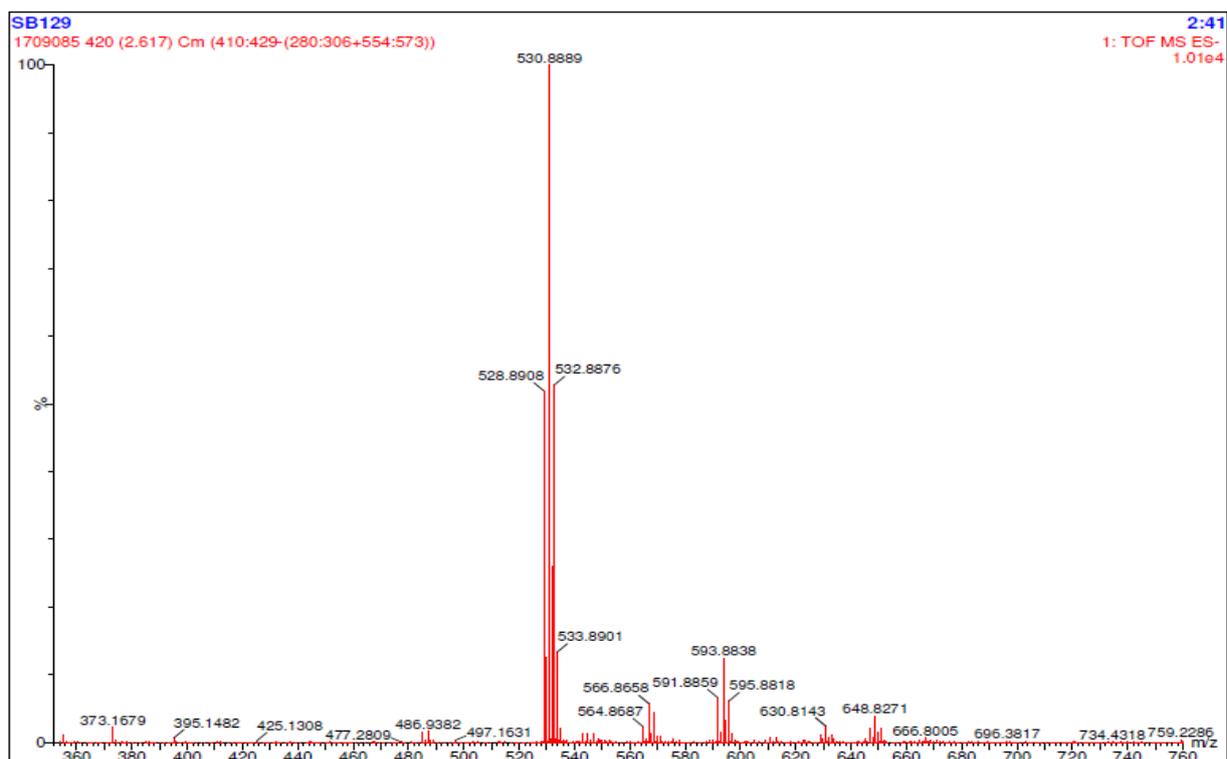


Produit 345

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

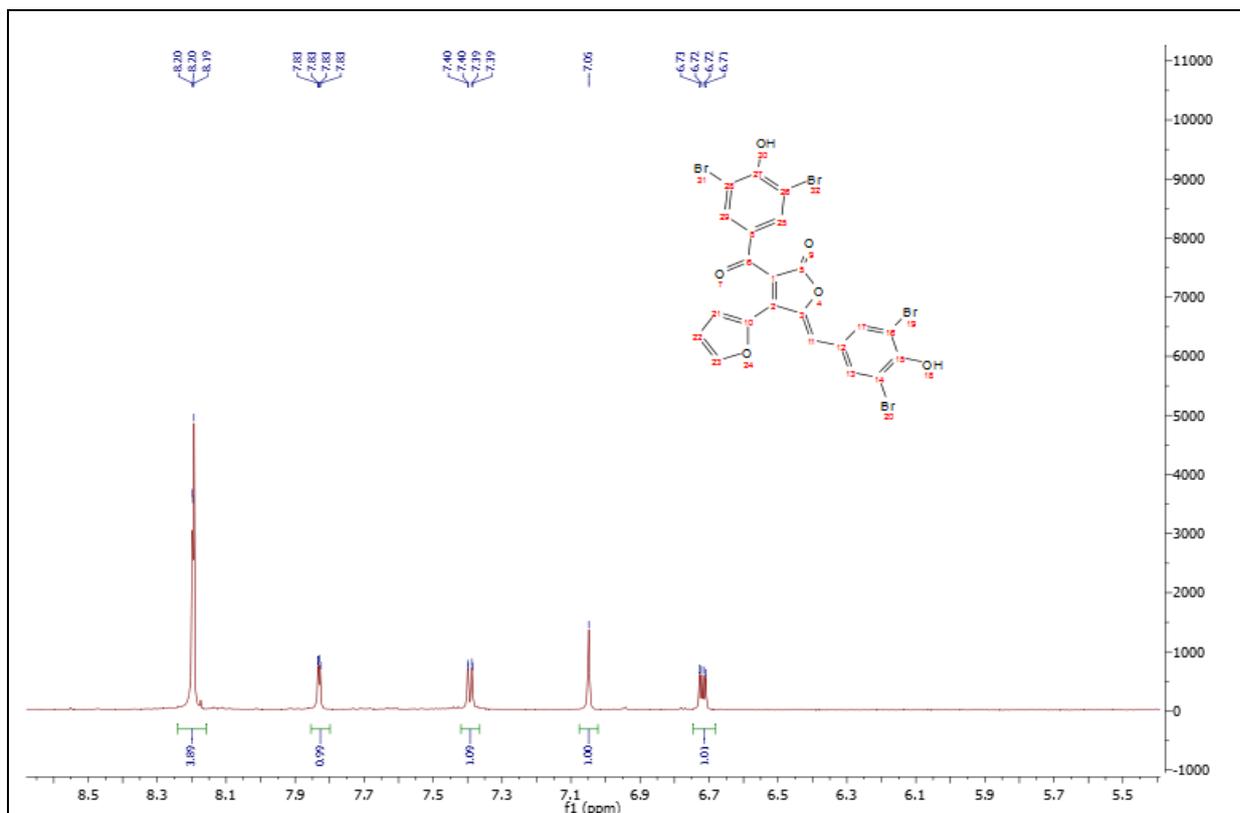


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

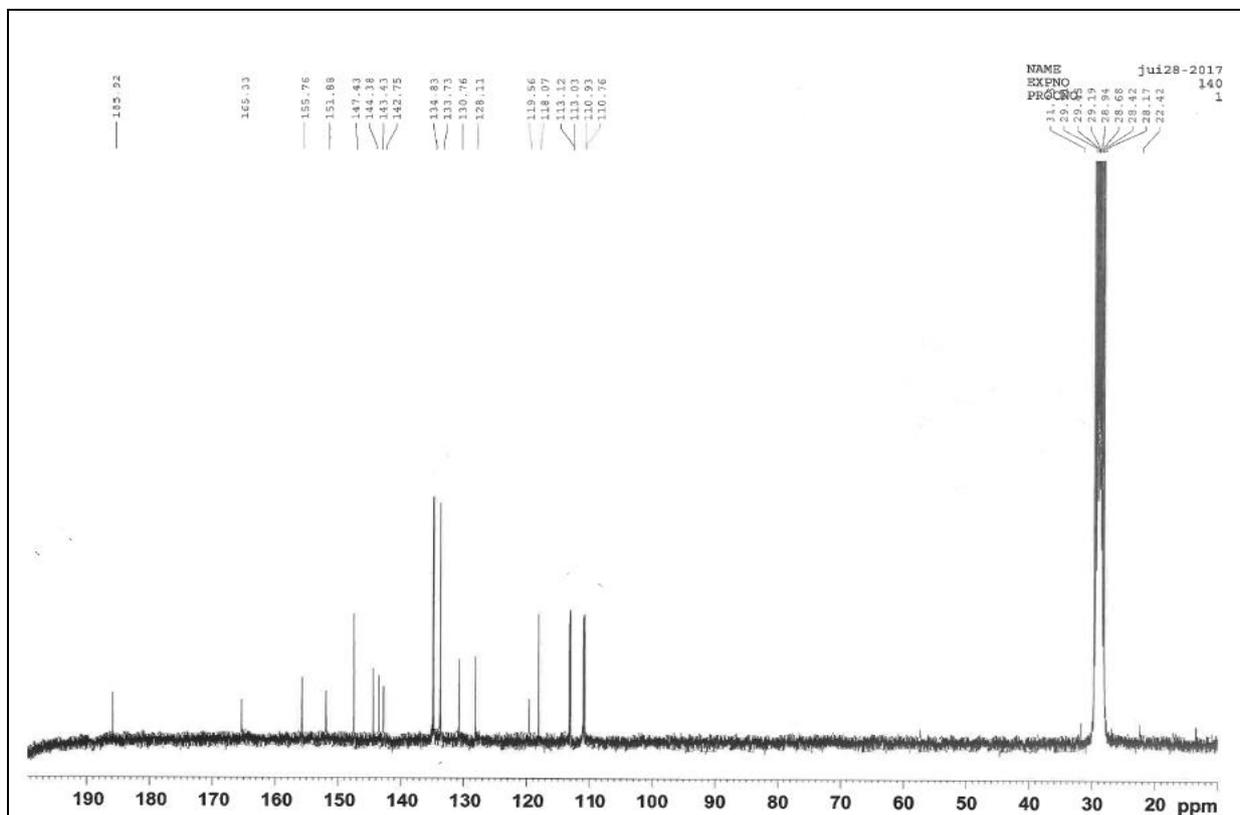


Produit 346

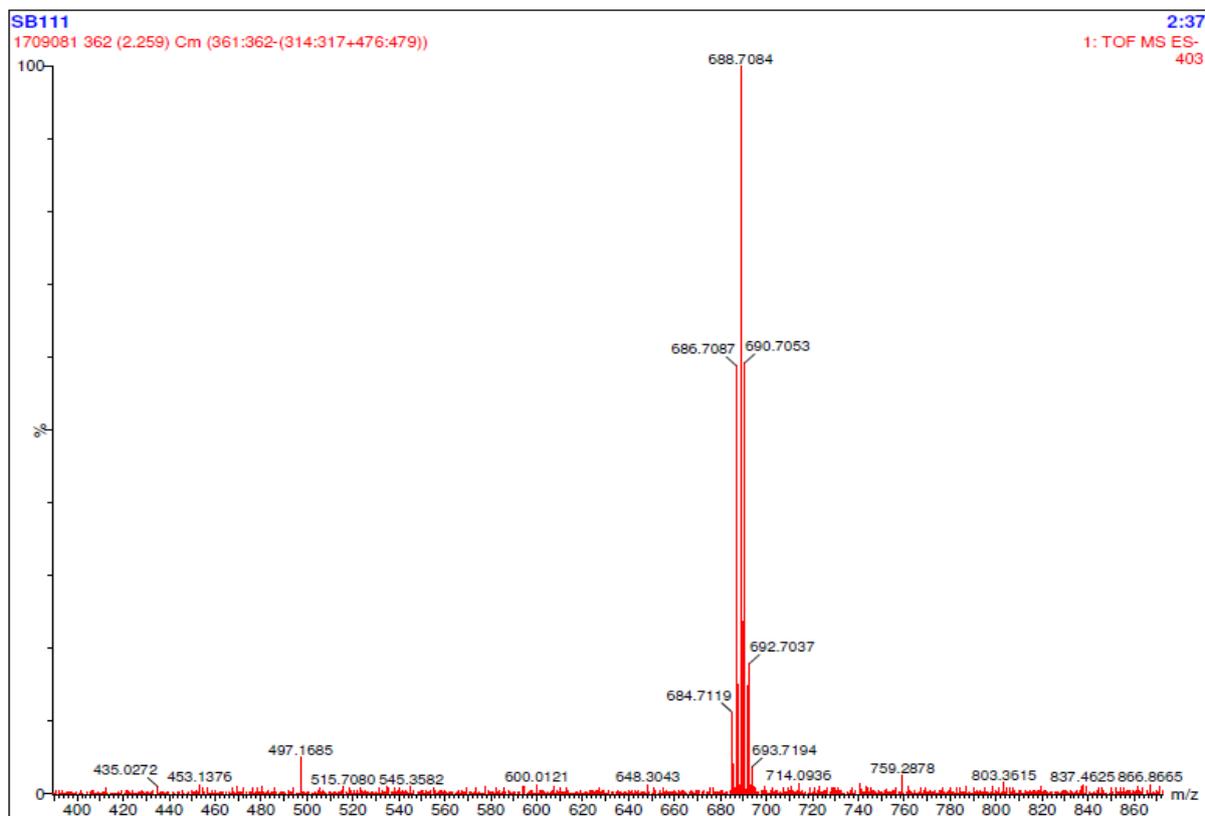
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

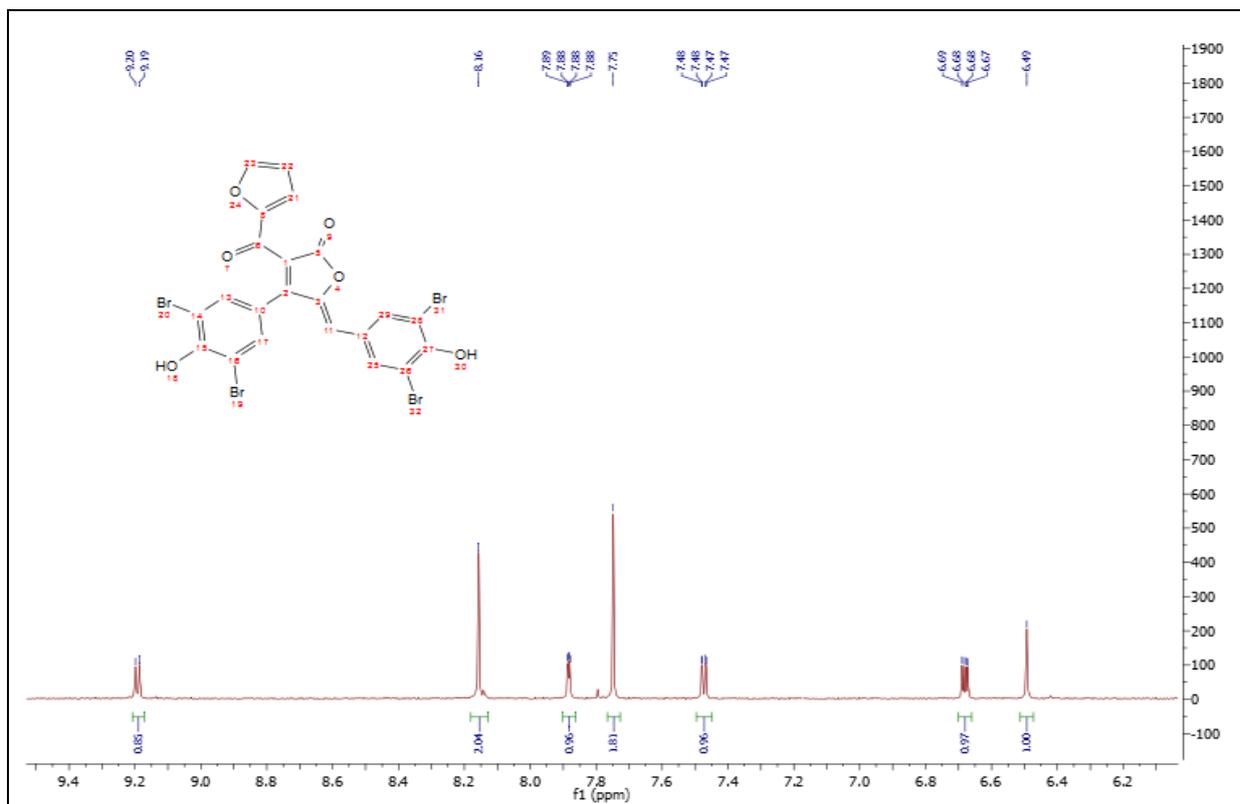


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

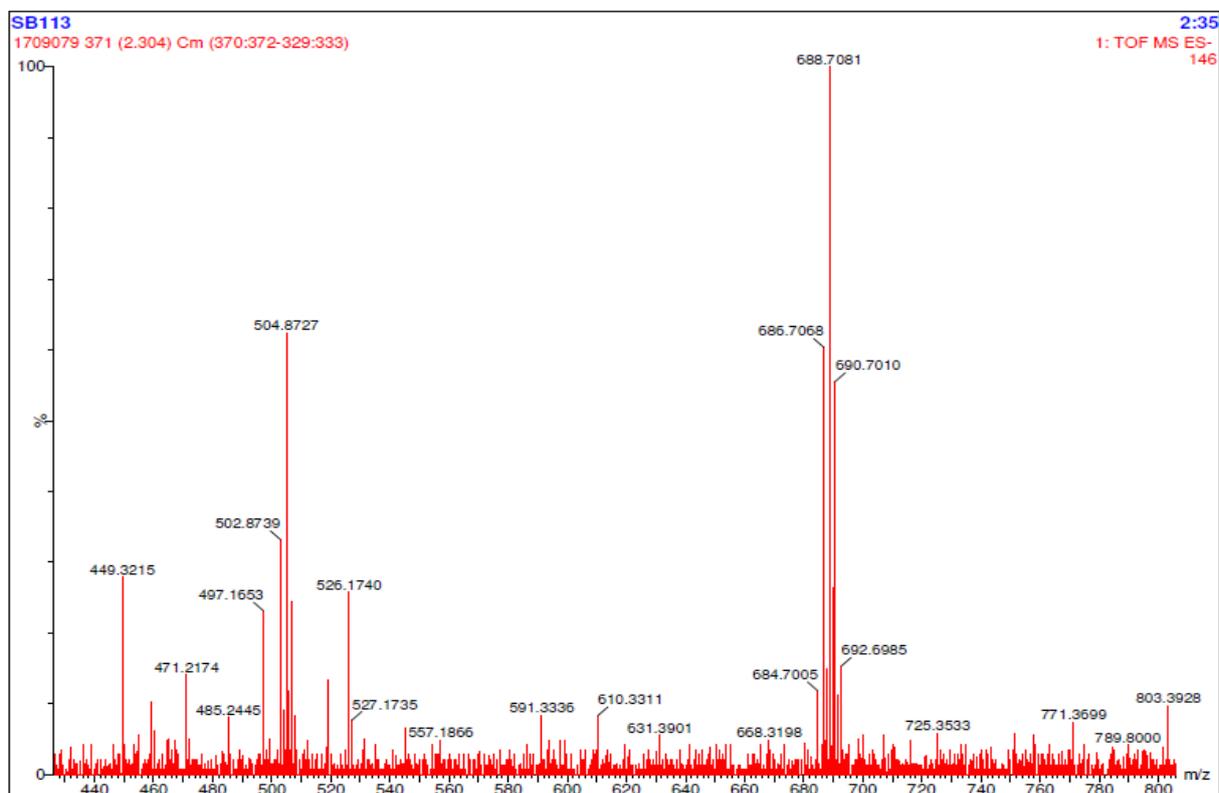


Produit 347

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

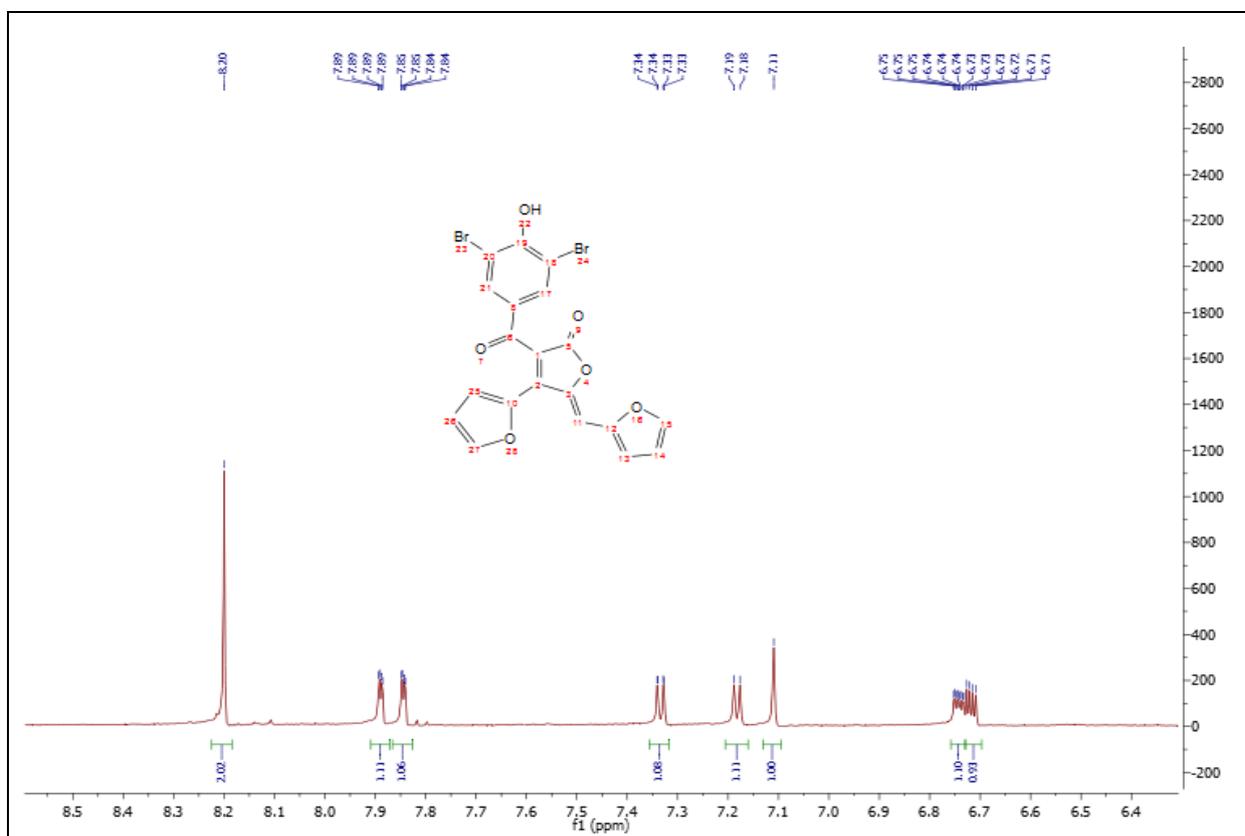


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

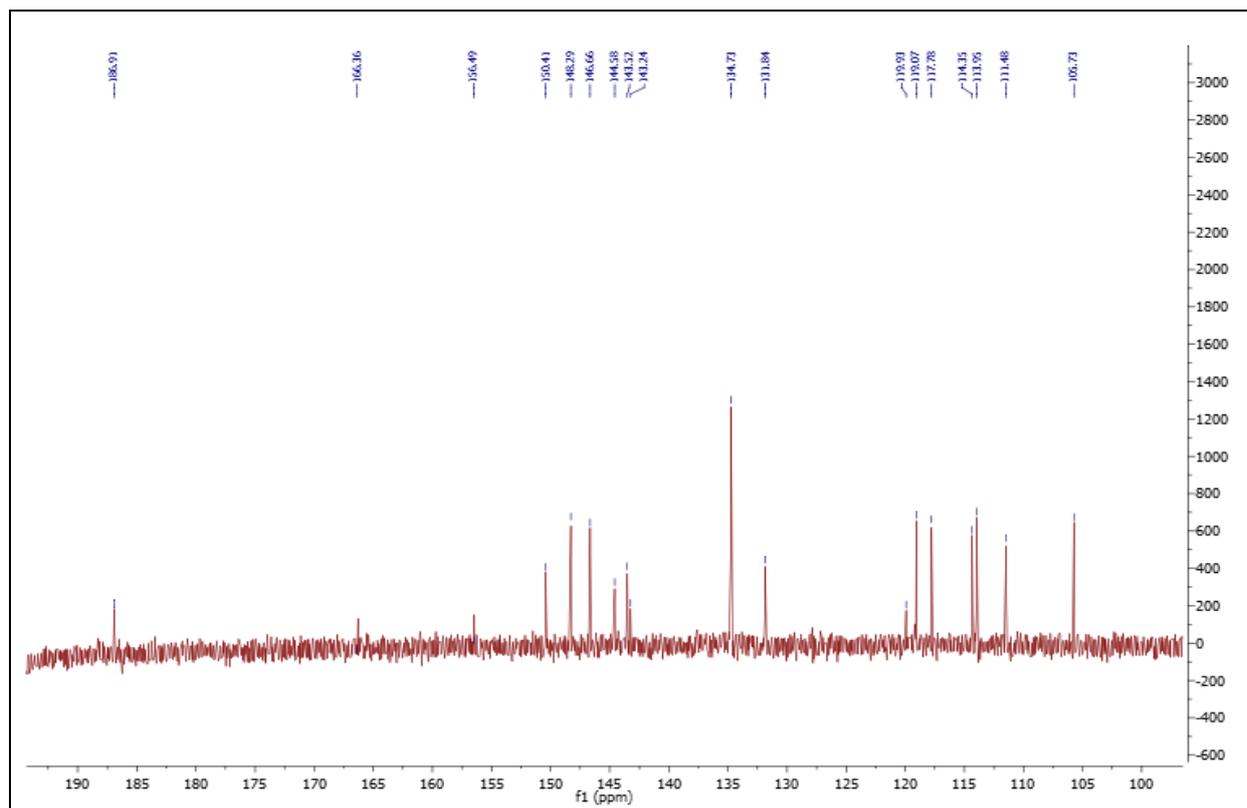


Produit 349

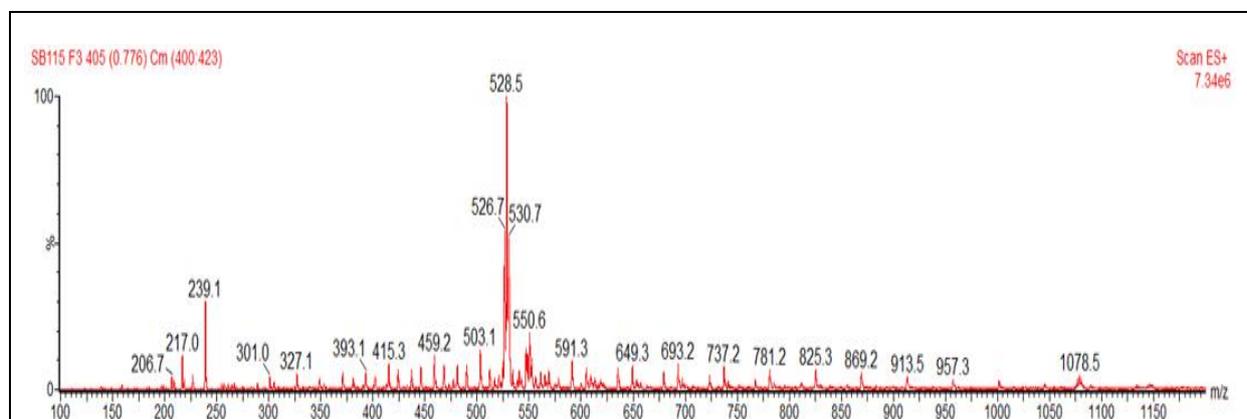
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



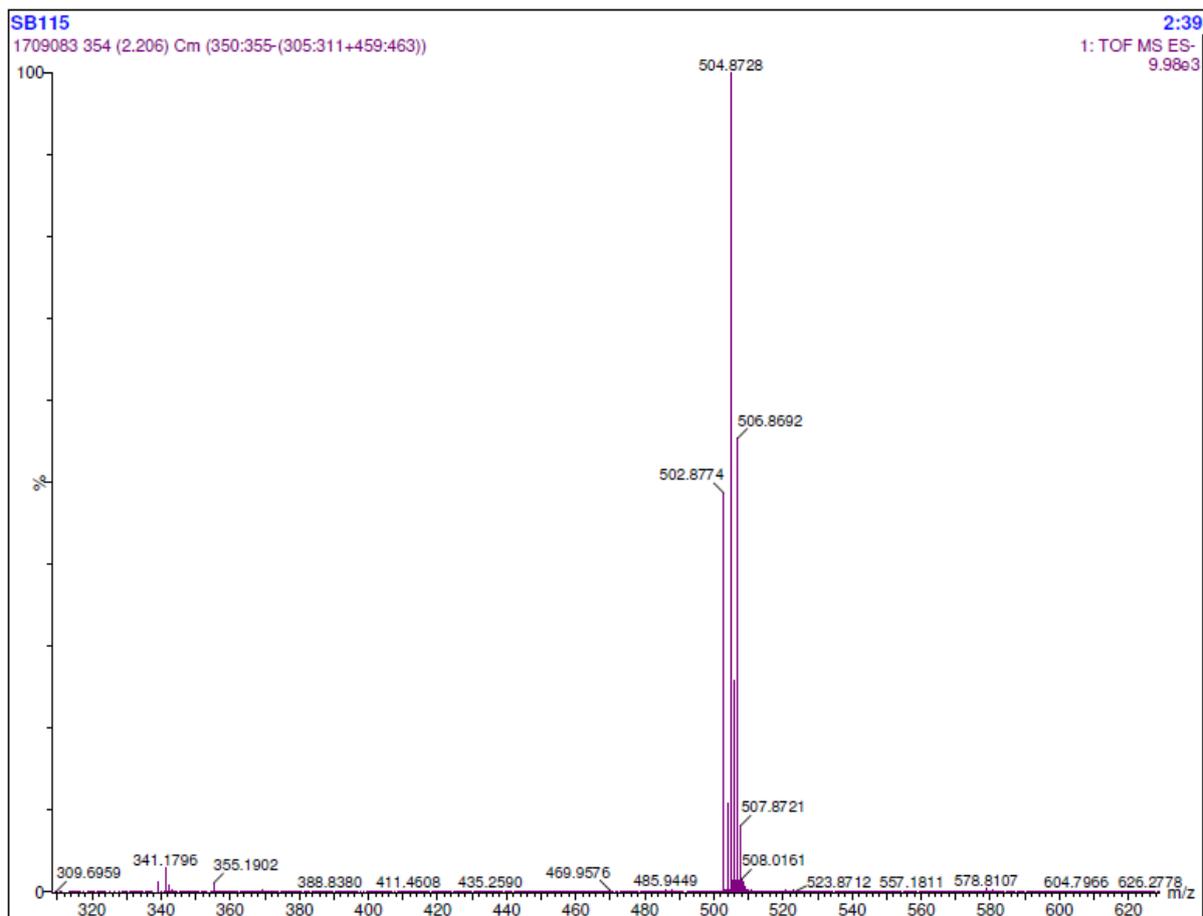
- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



▪ L'analyse TLC-MS

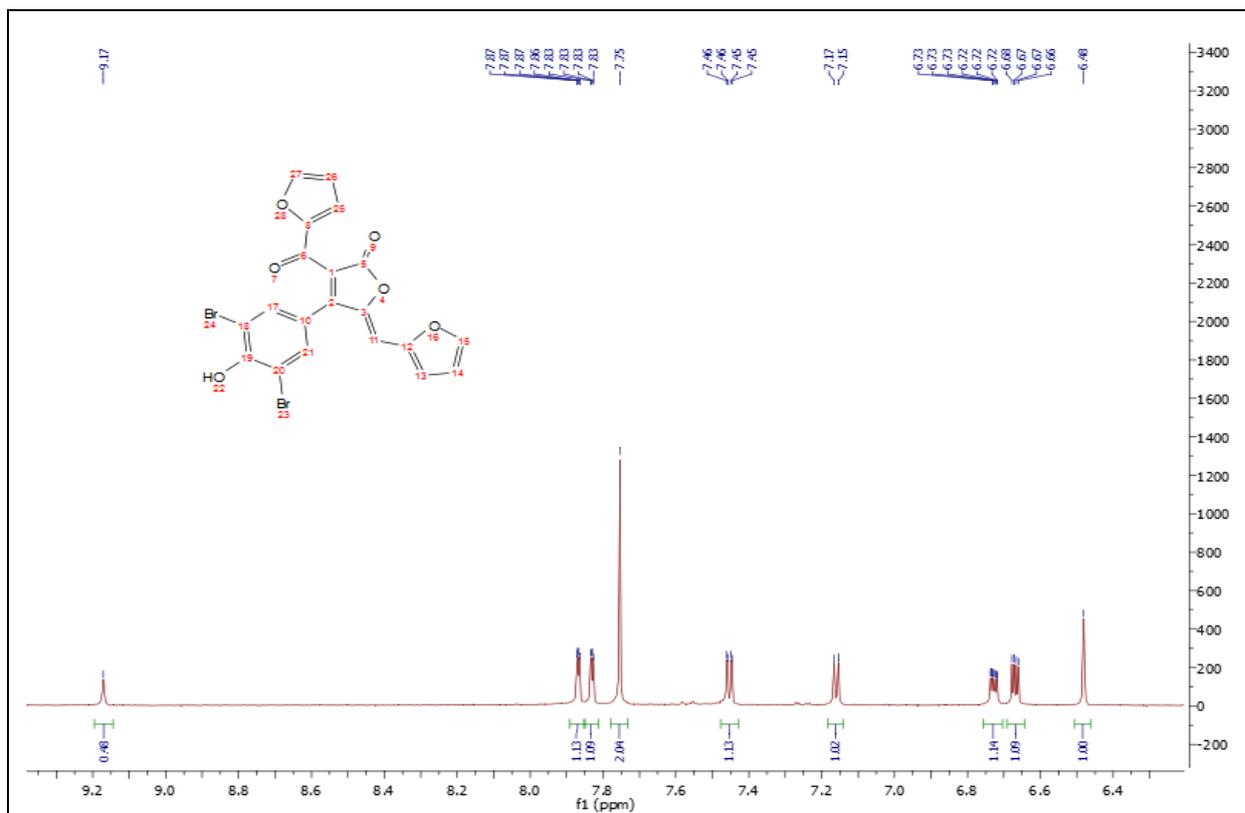


▪ La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

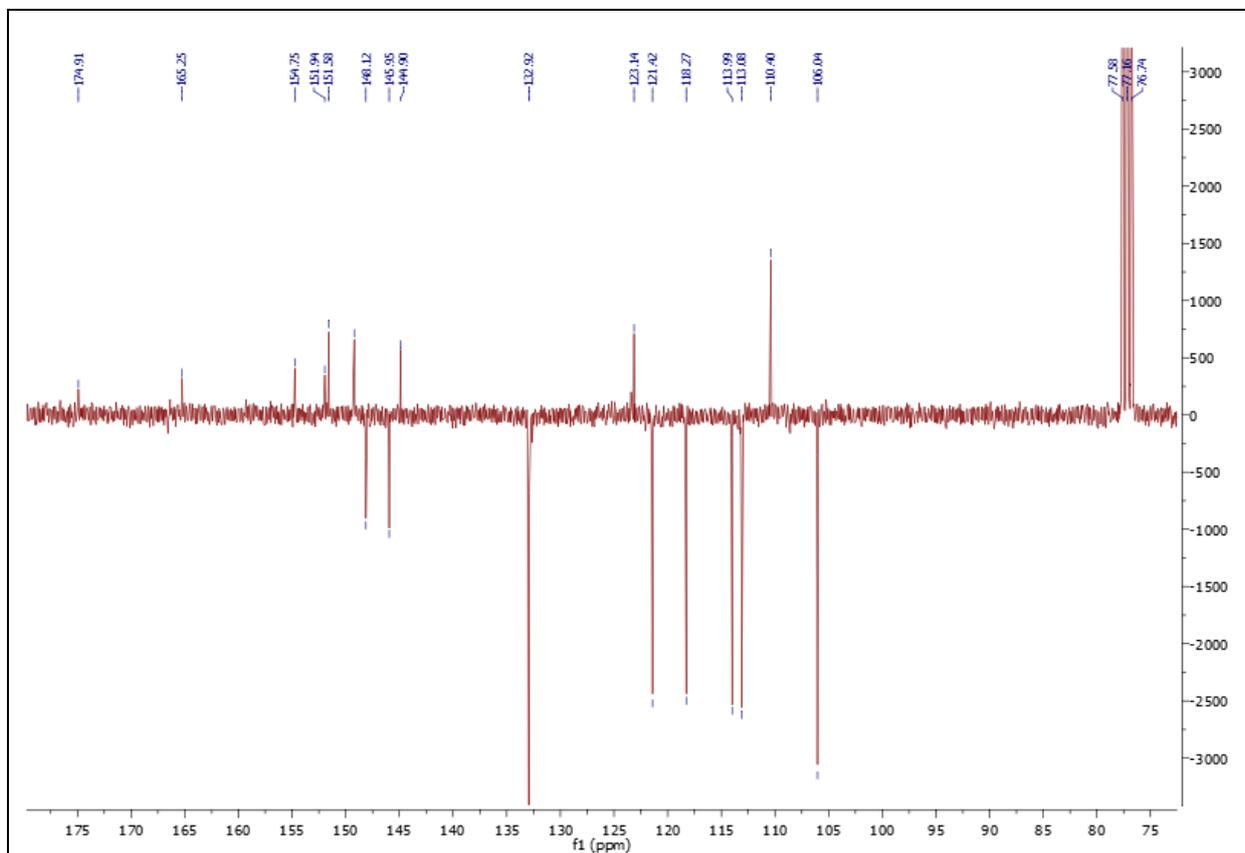


Produit 350

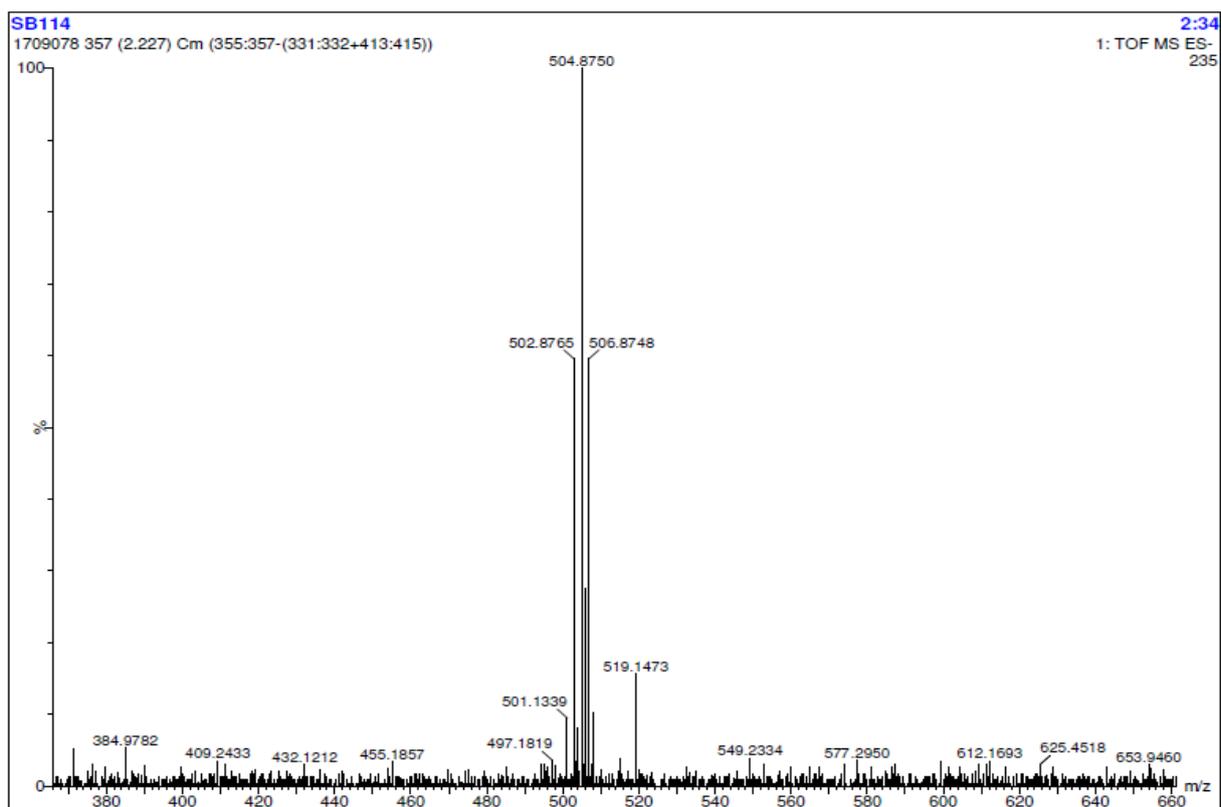
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



- Spectre RMN ^{13}C DEPT à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

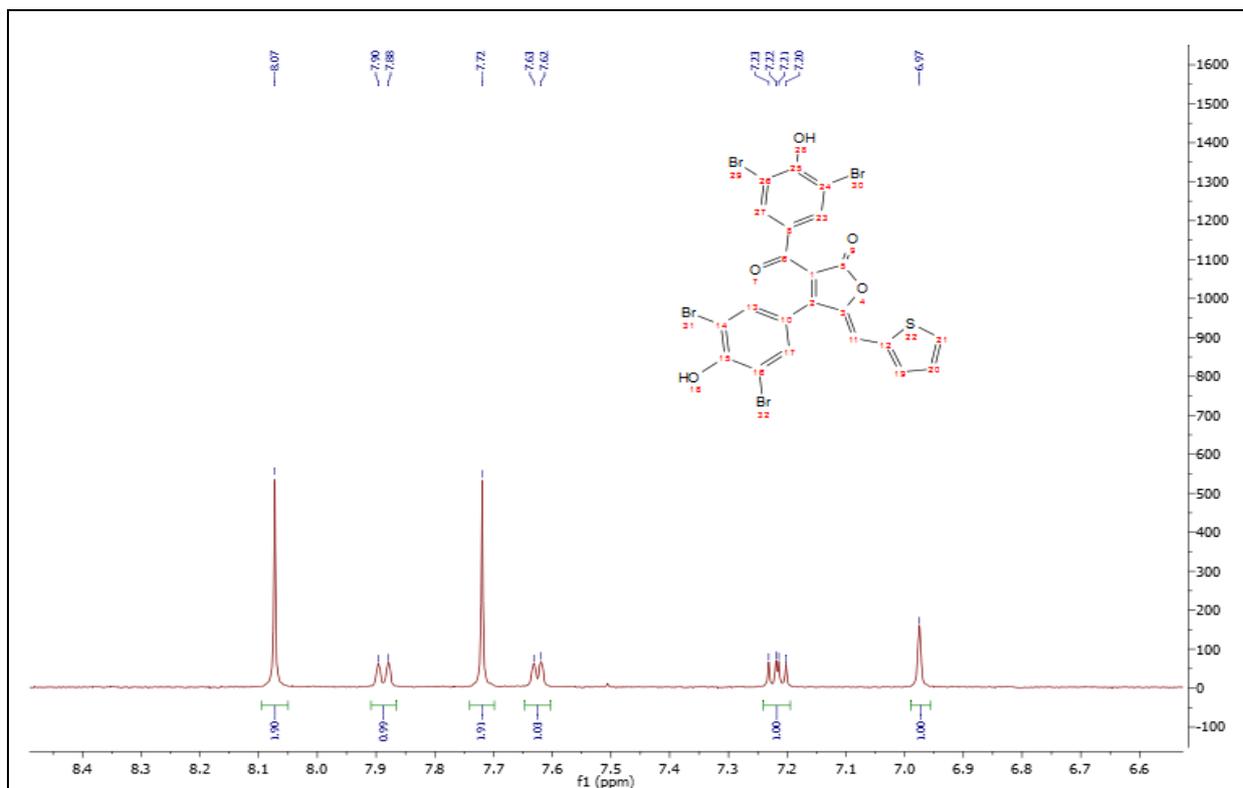


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

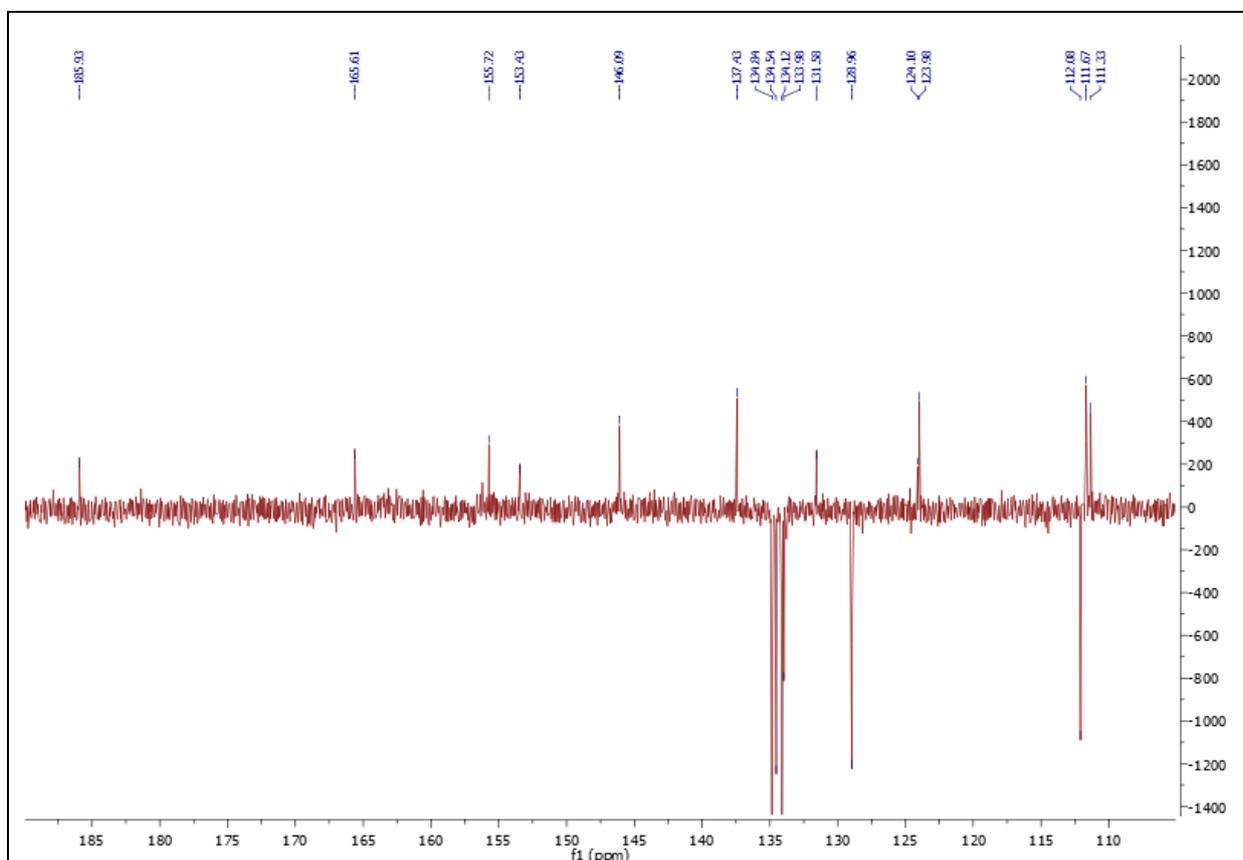


Produit 351

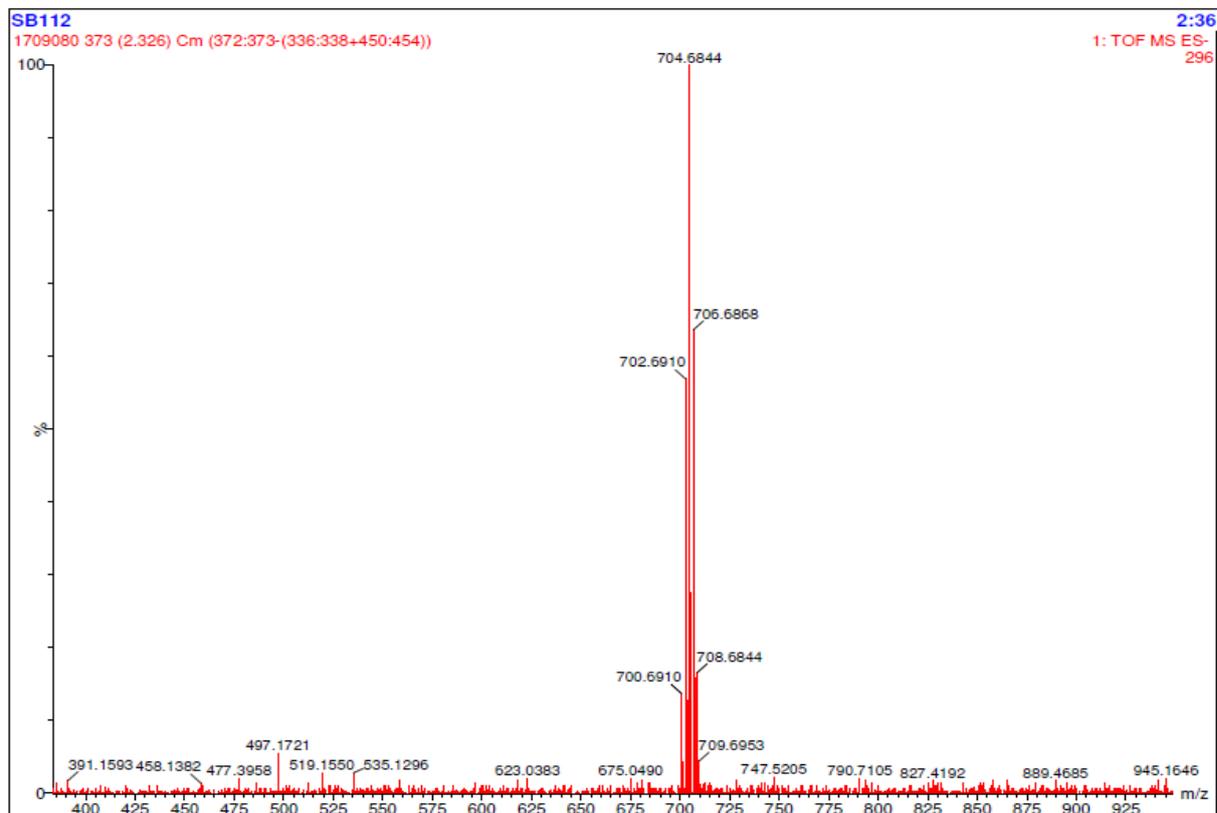
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



- Spectre RMN ^{13}C DEPT à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

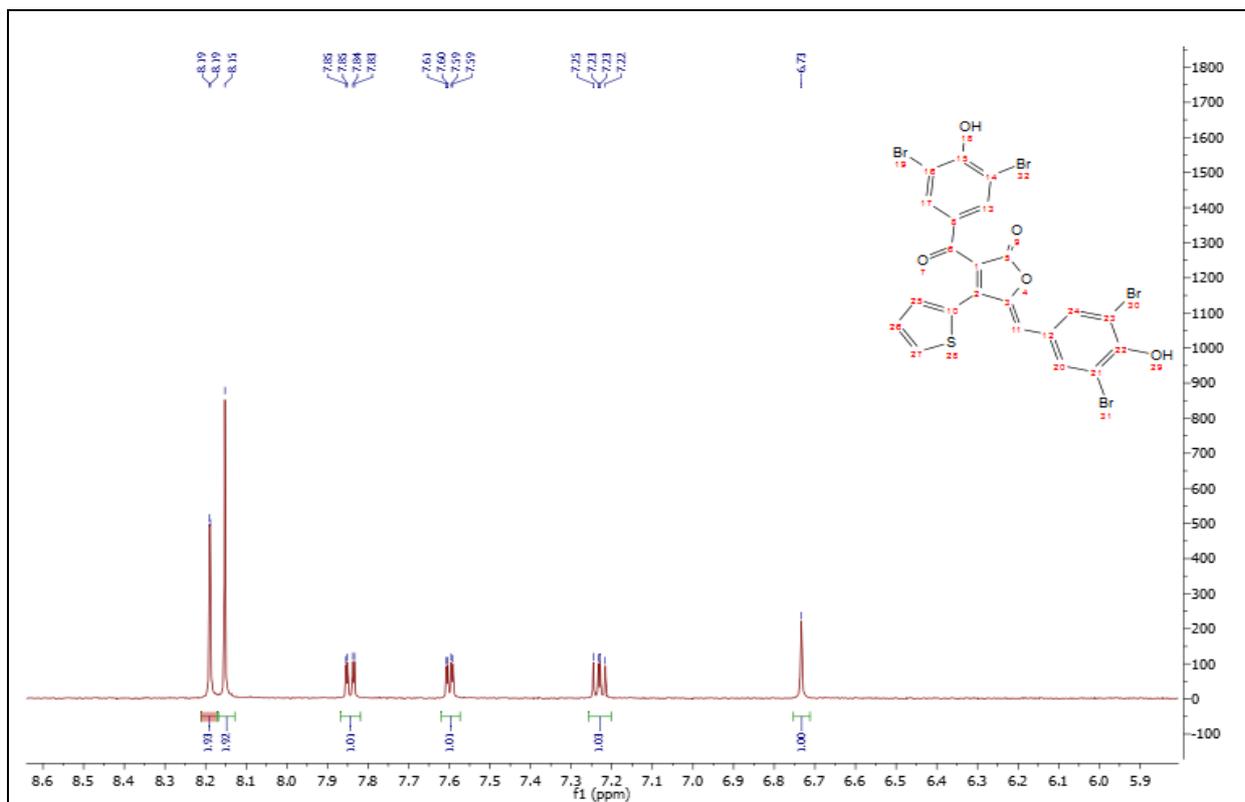


- La spectrométrie de masse à haute résolution HRMS (ESI)

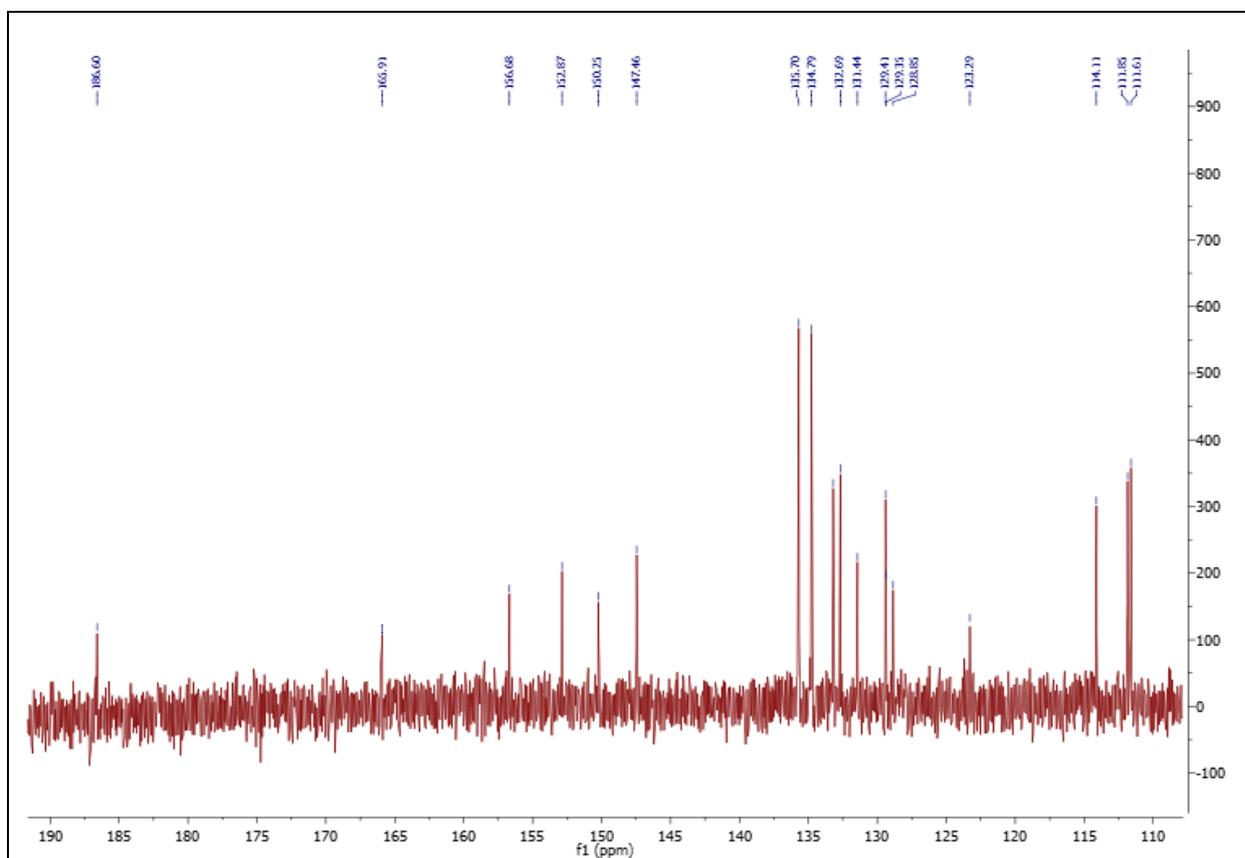


Produit 352

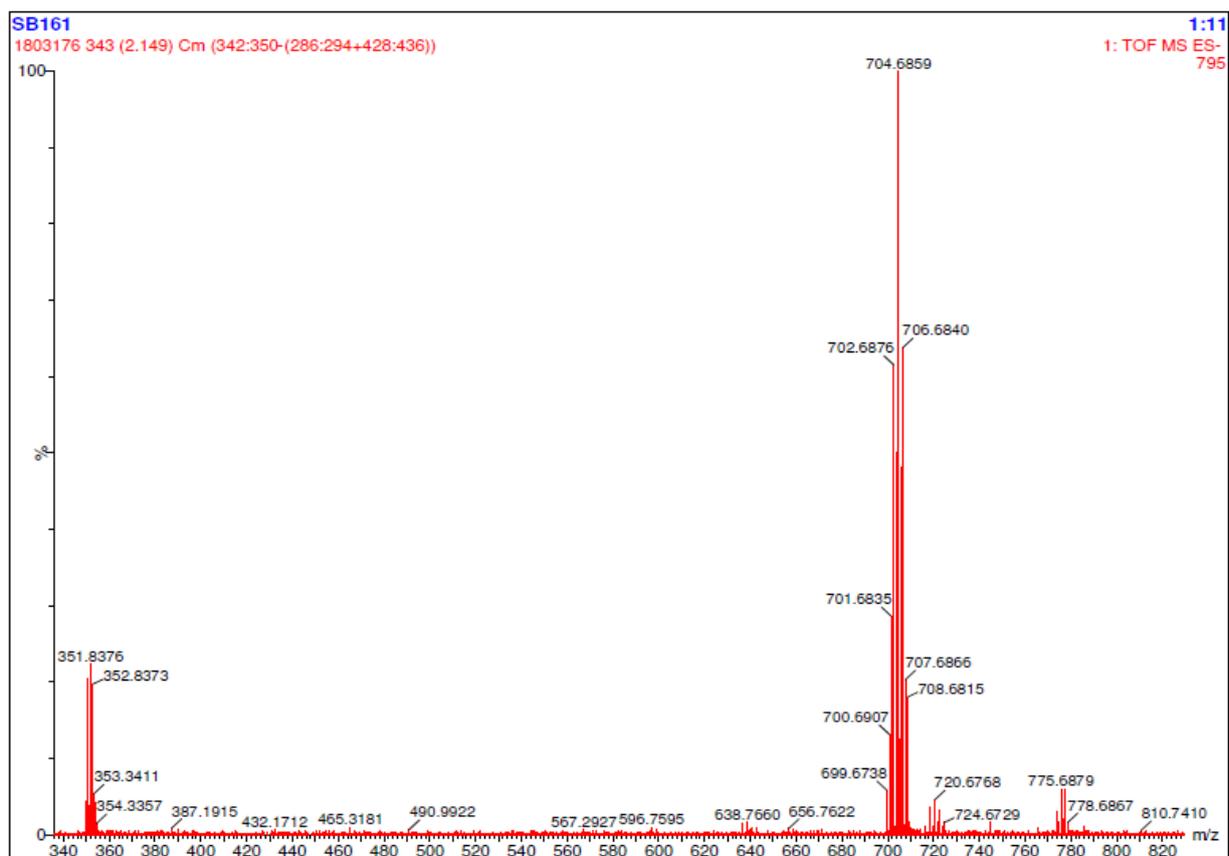
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

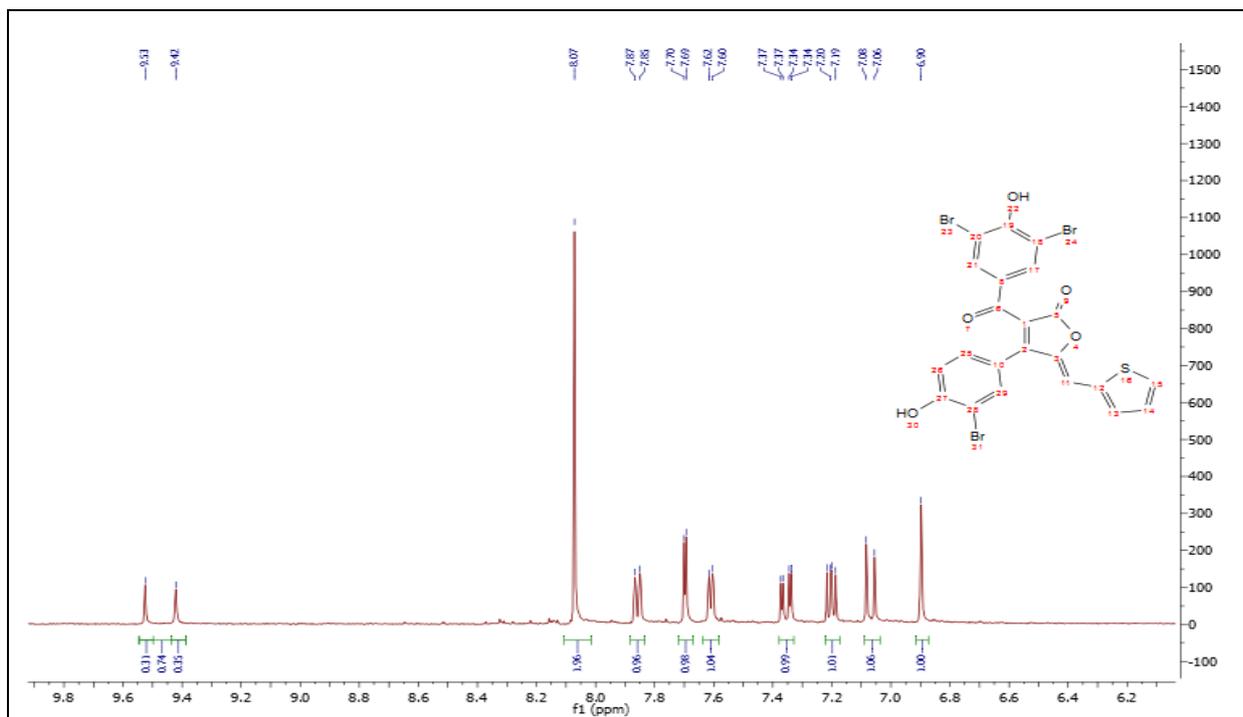


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

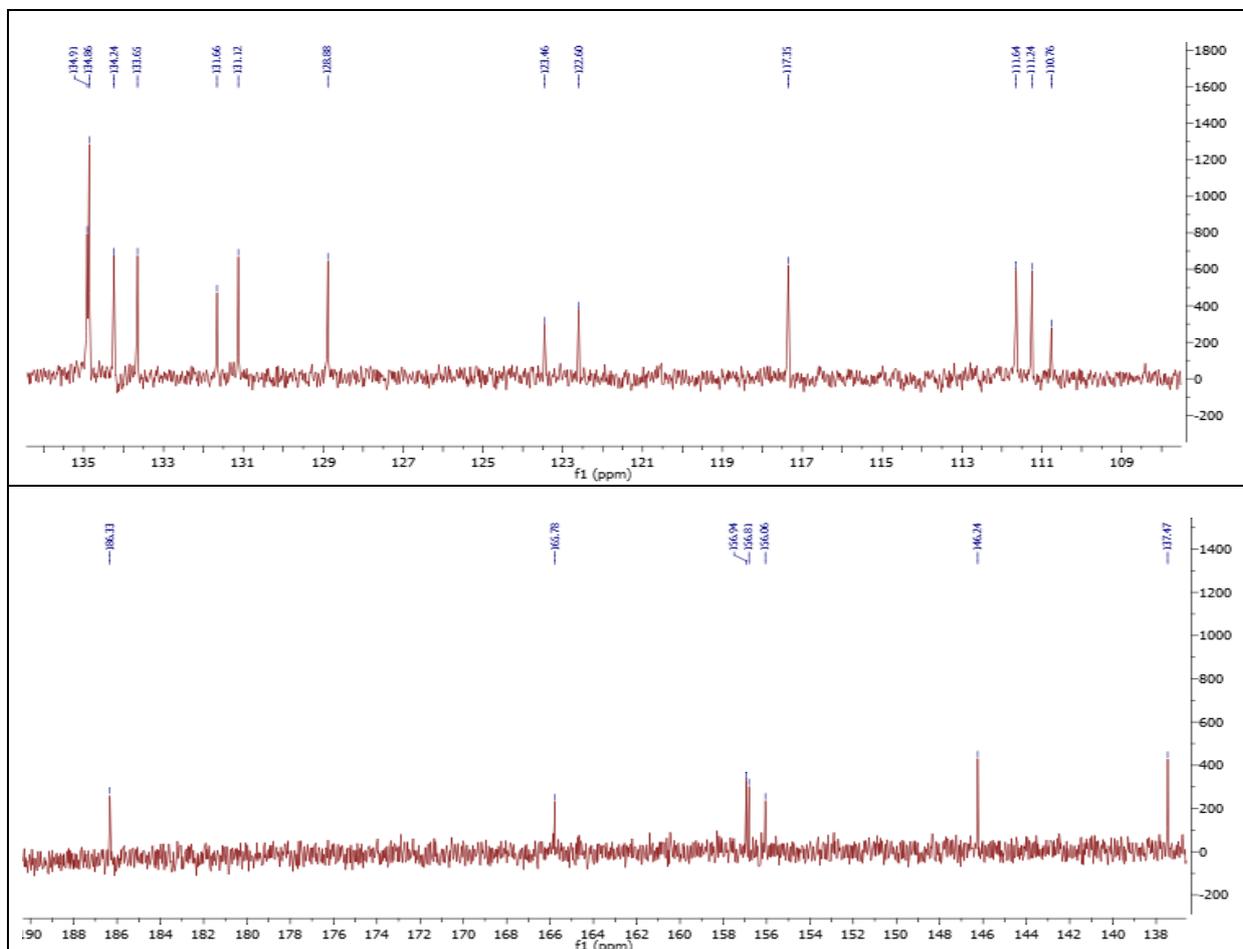


Produit 353

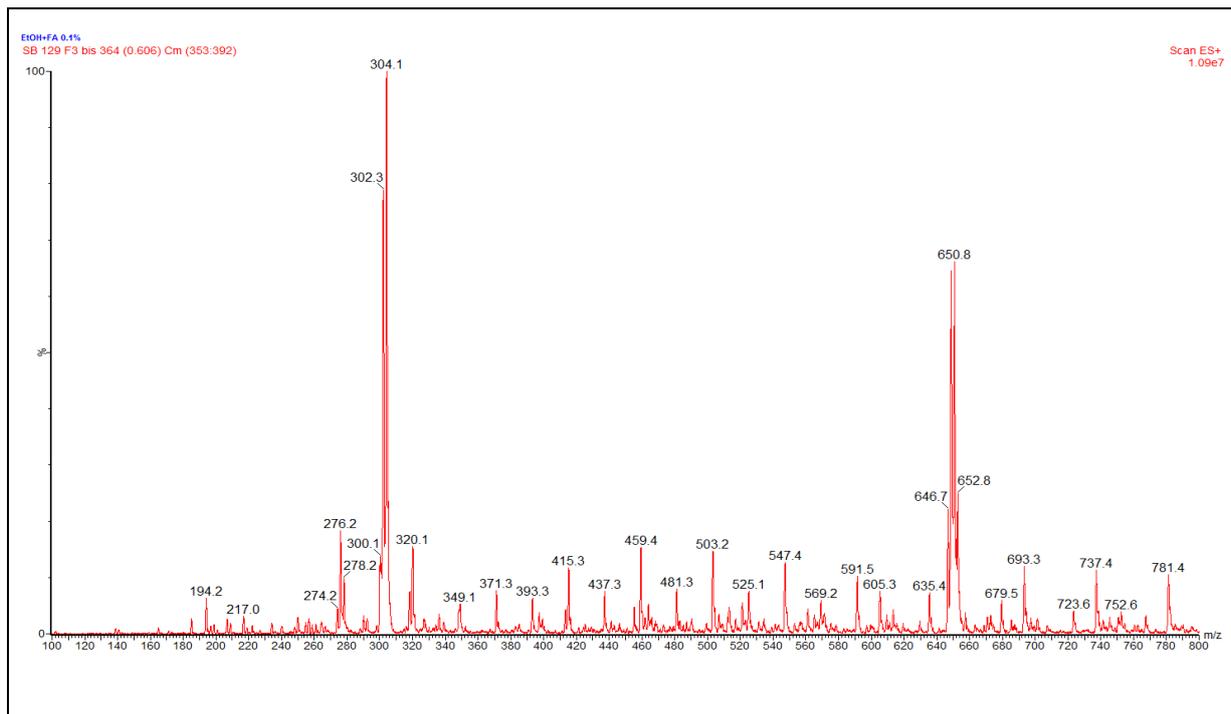
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



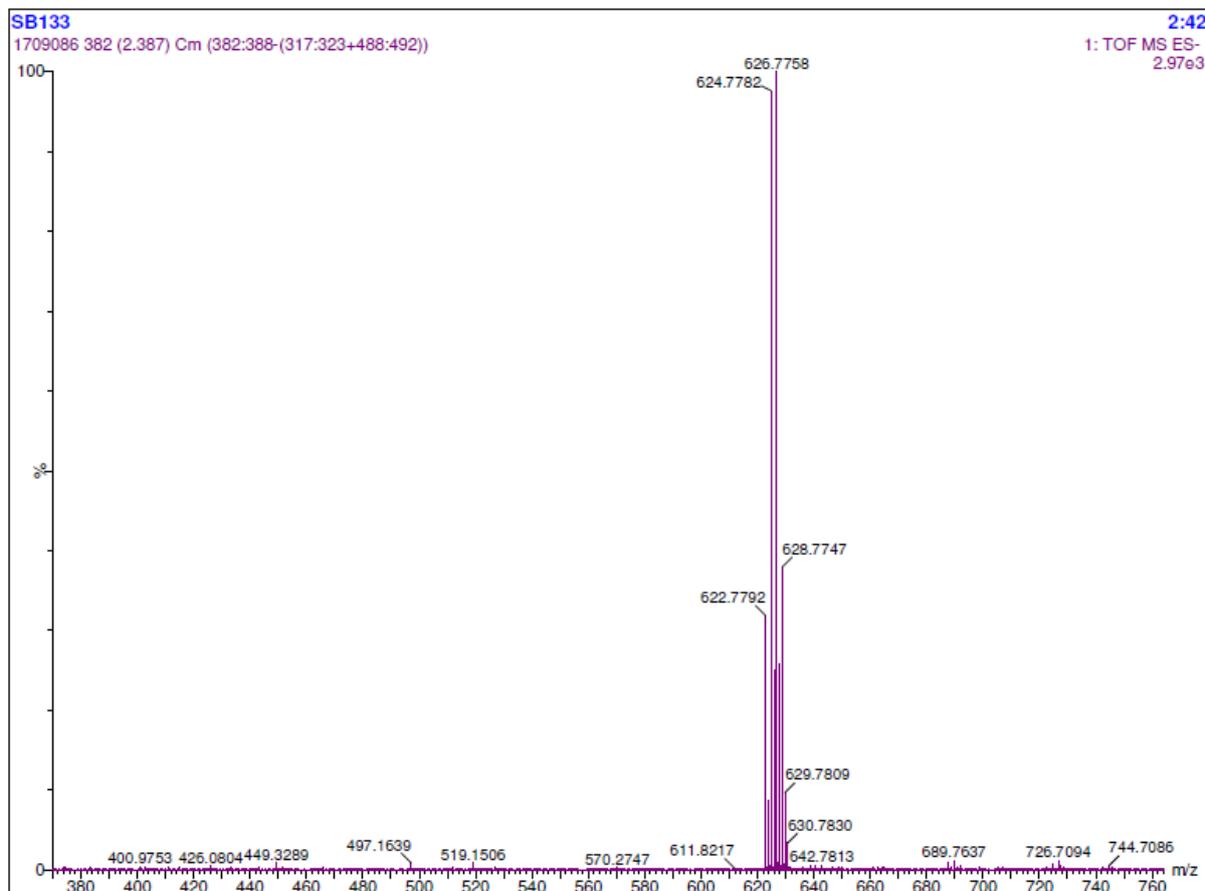
- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



▪ L'analyse TLC-MS

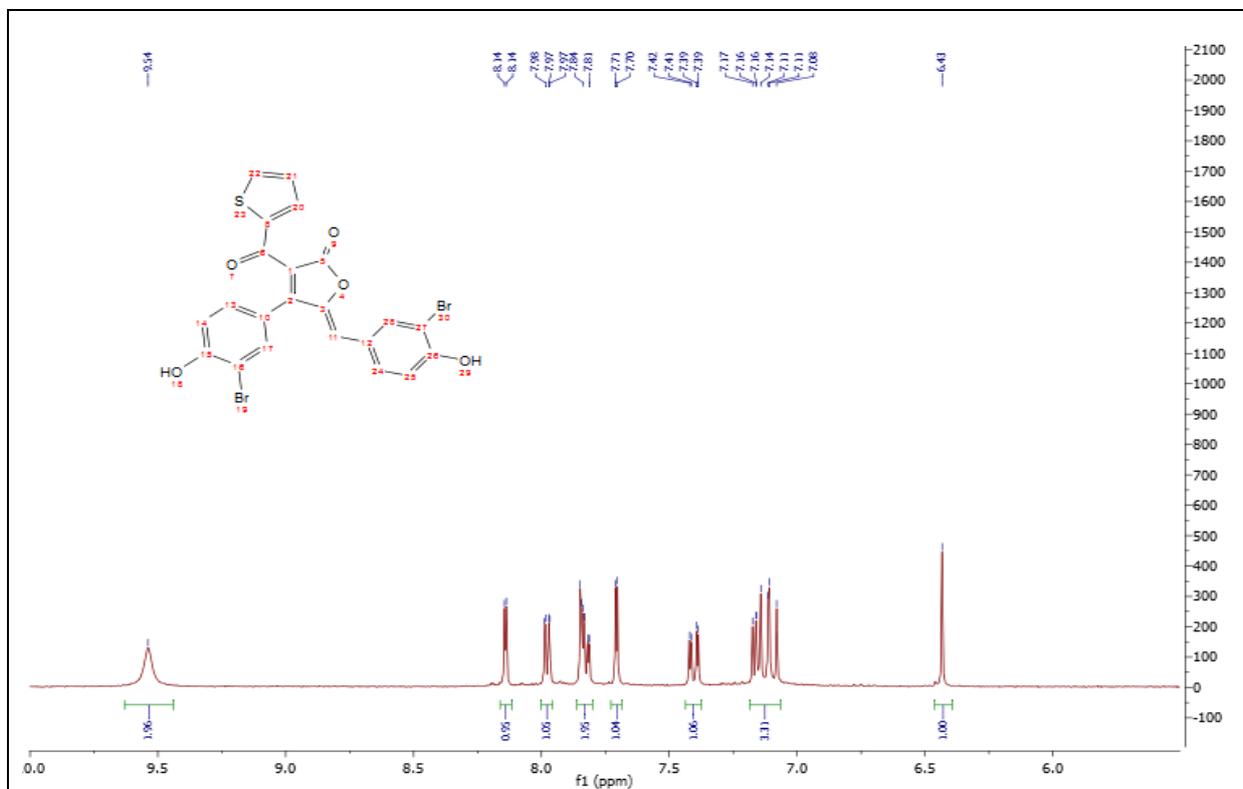


▪ La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

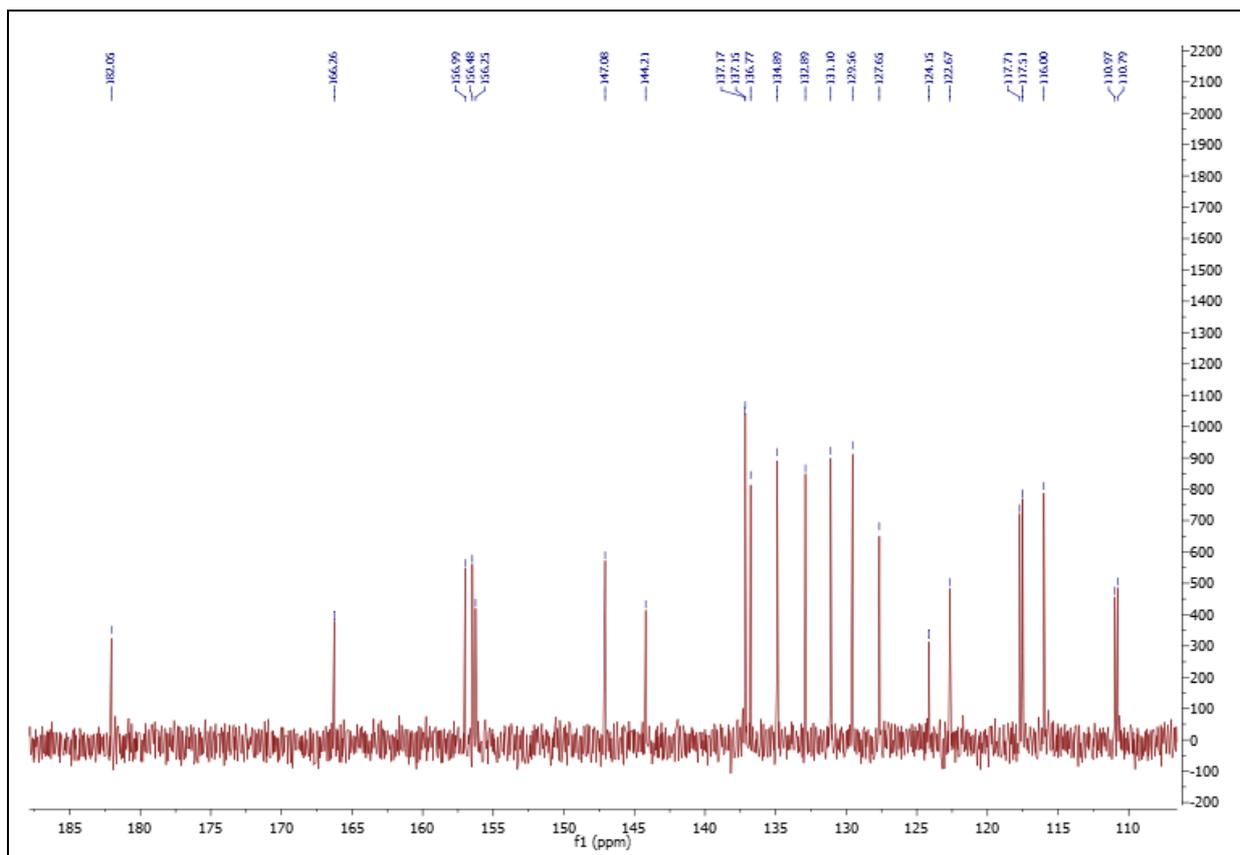


Produit 355

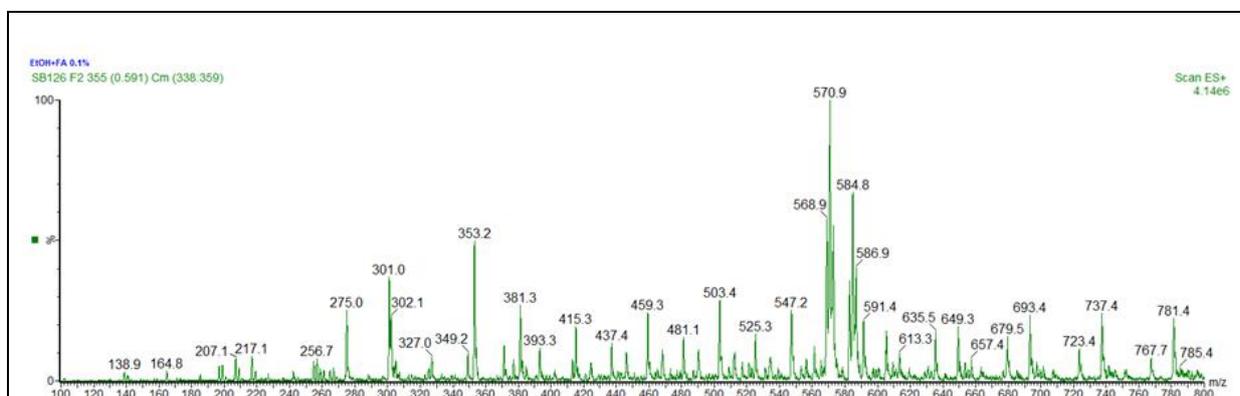
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



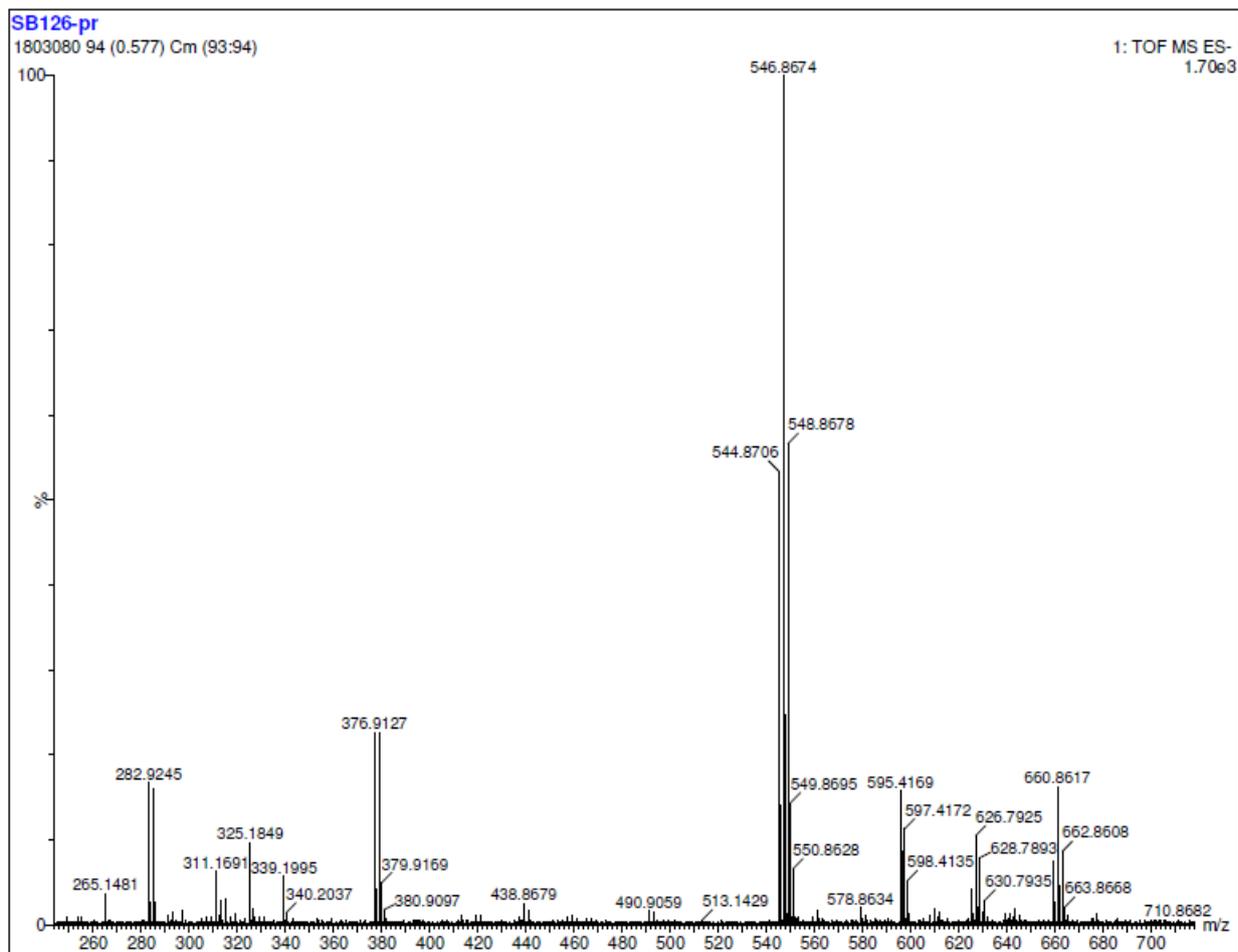
- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



■ L'analyse TLC-MS

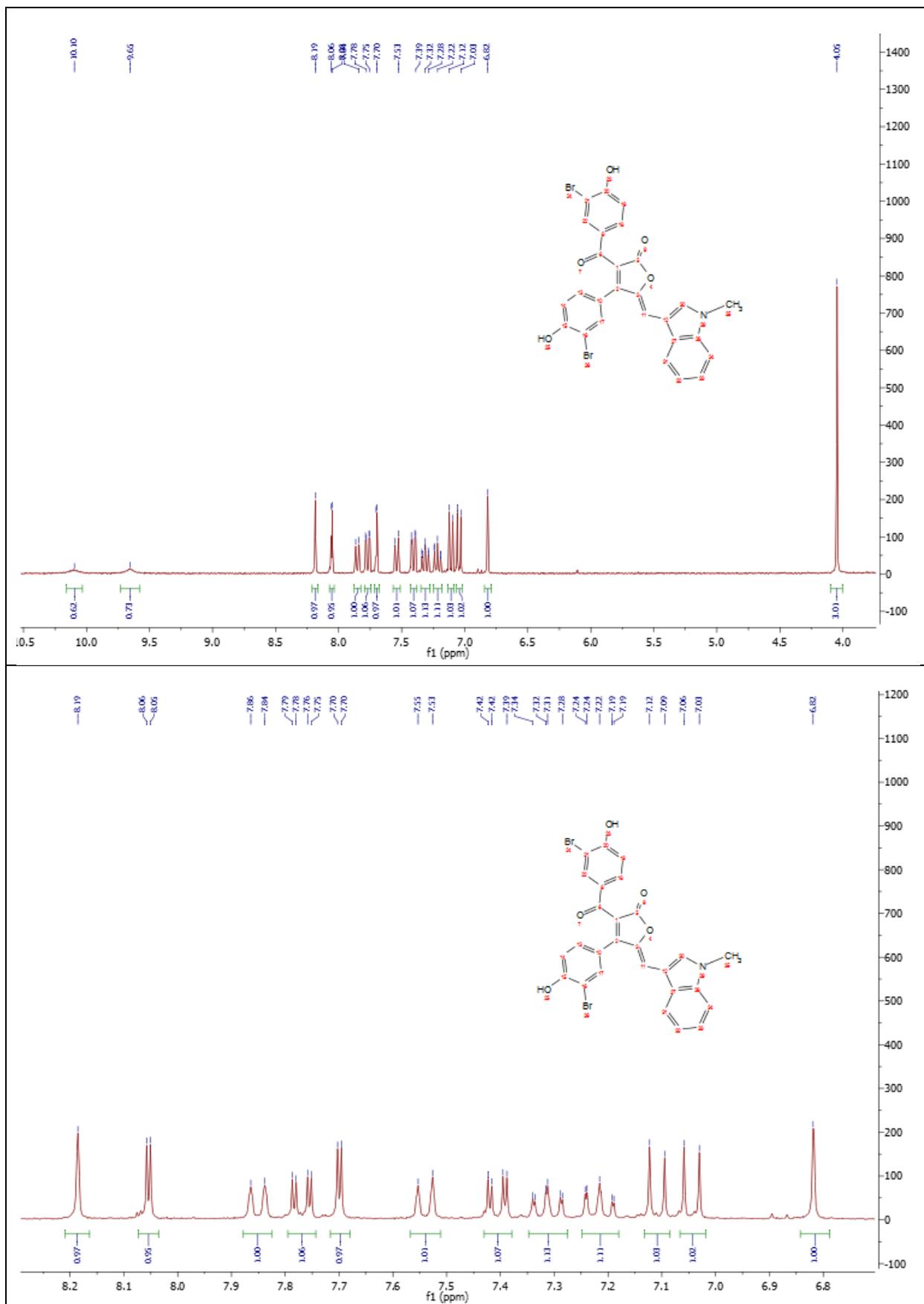


■ La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

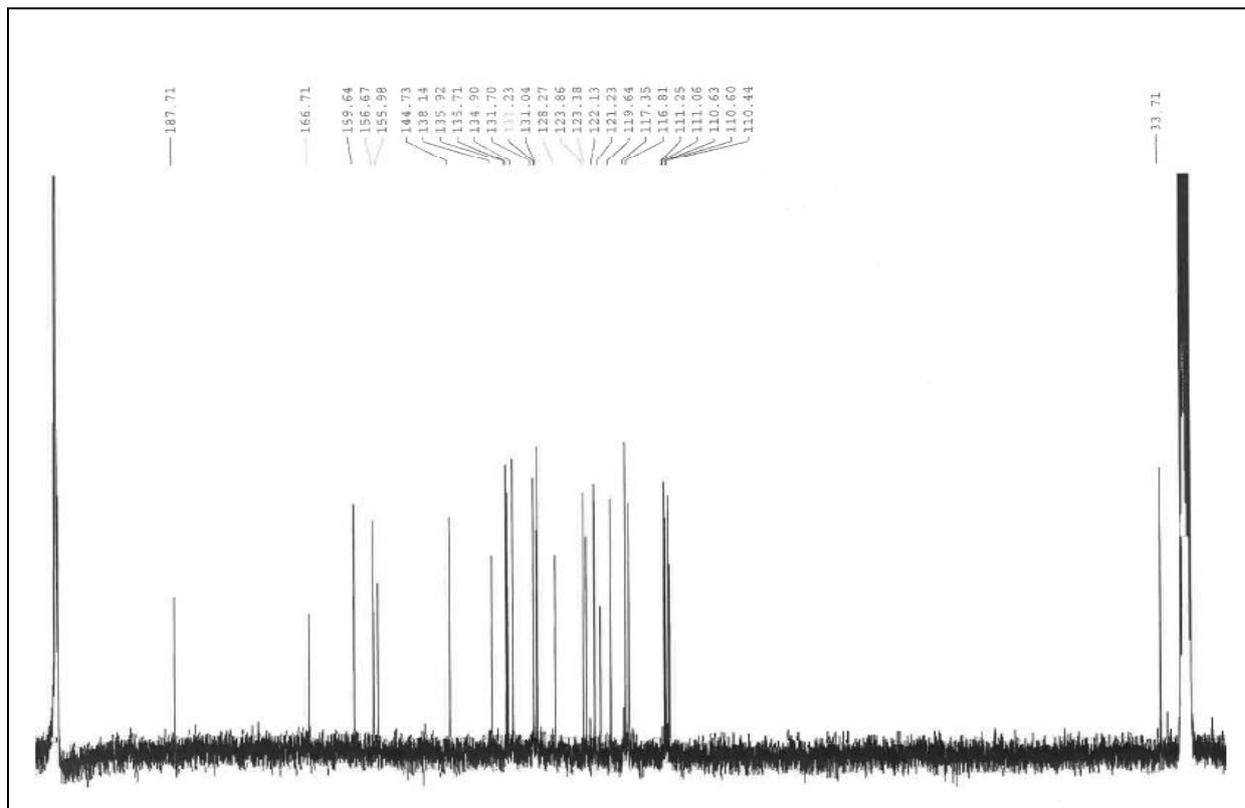


Produit 356

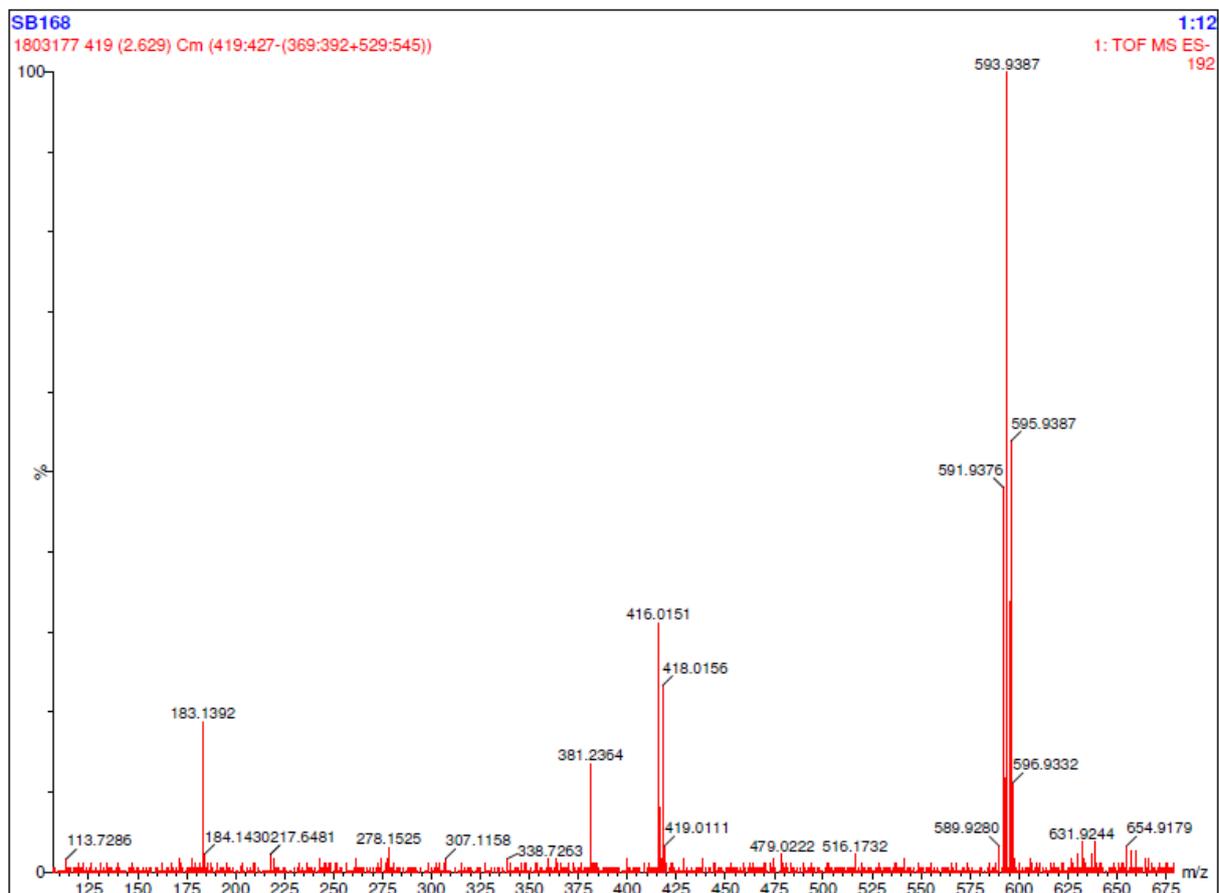
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

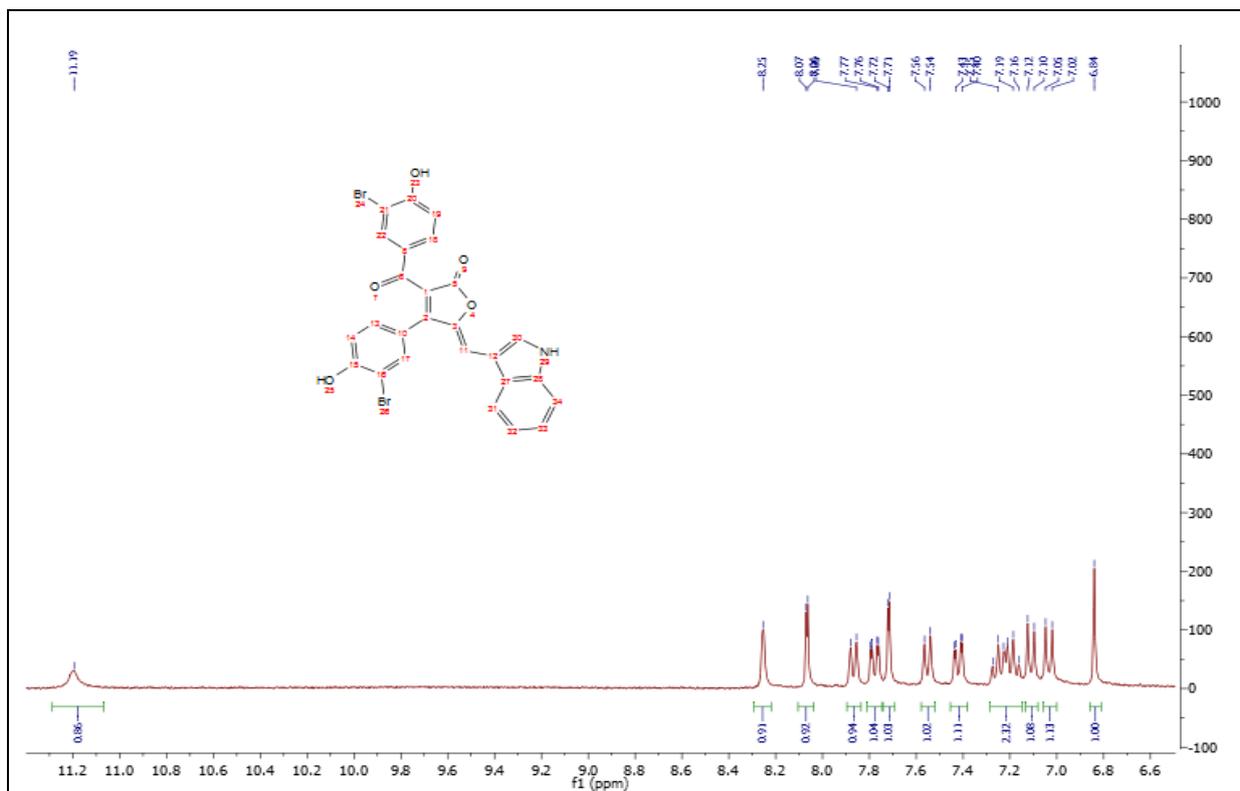


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

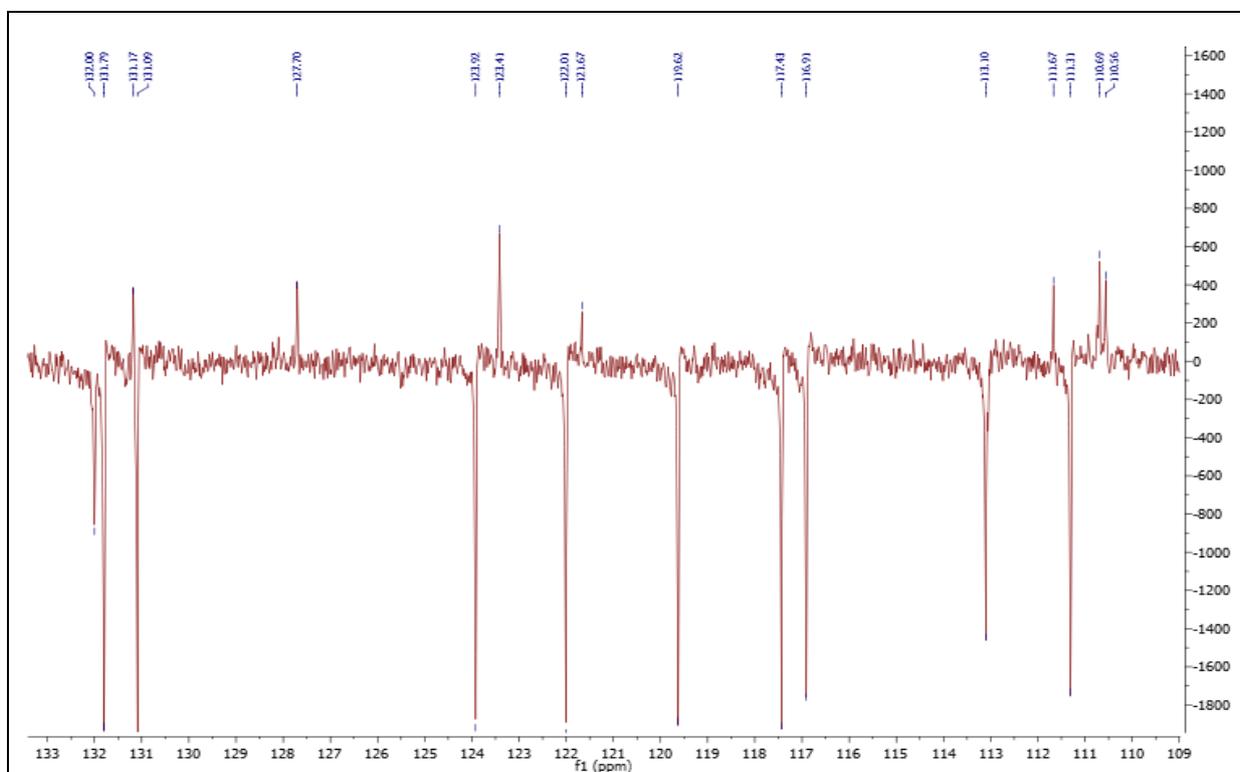


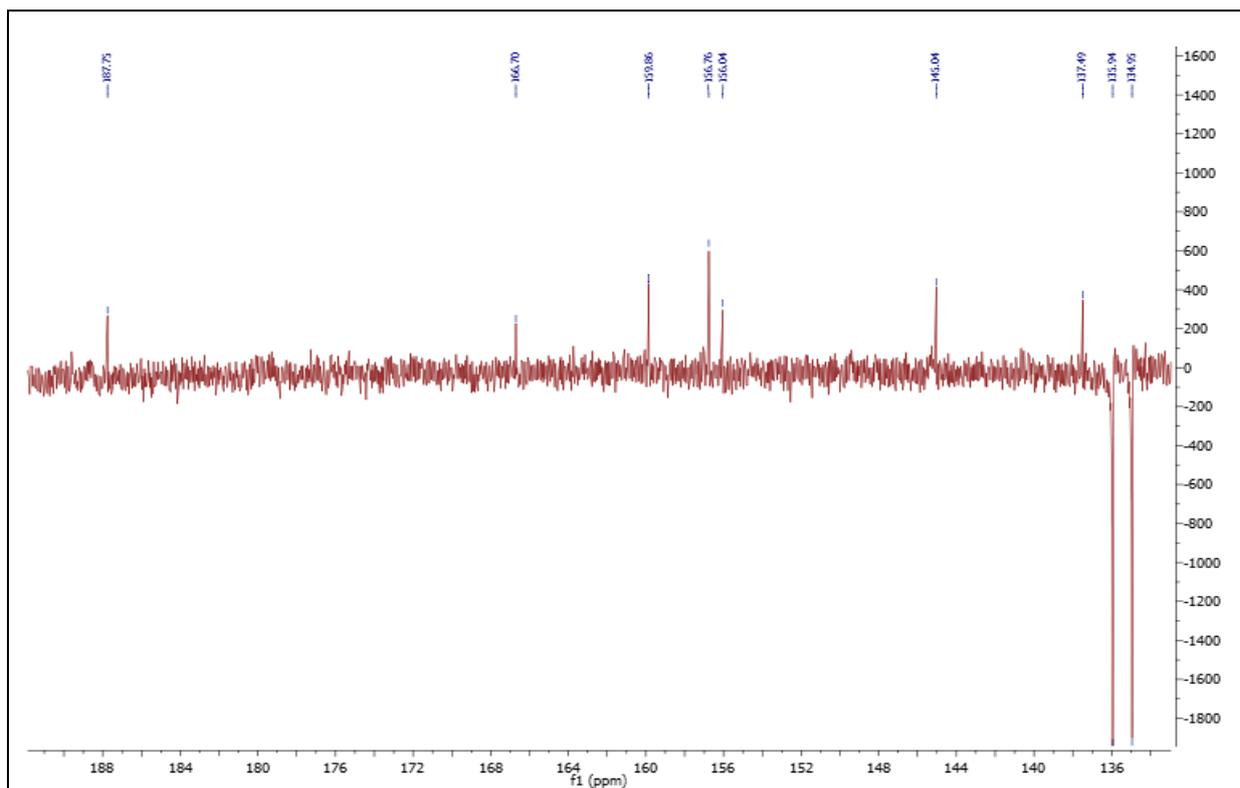
Produit 357

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

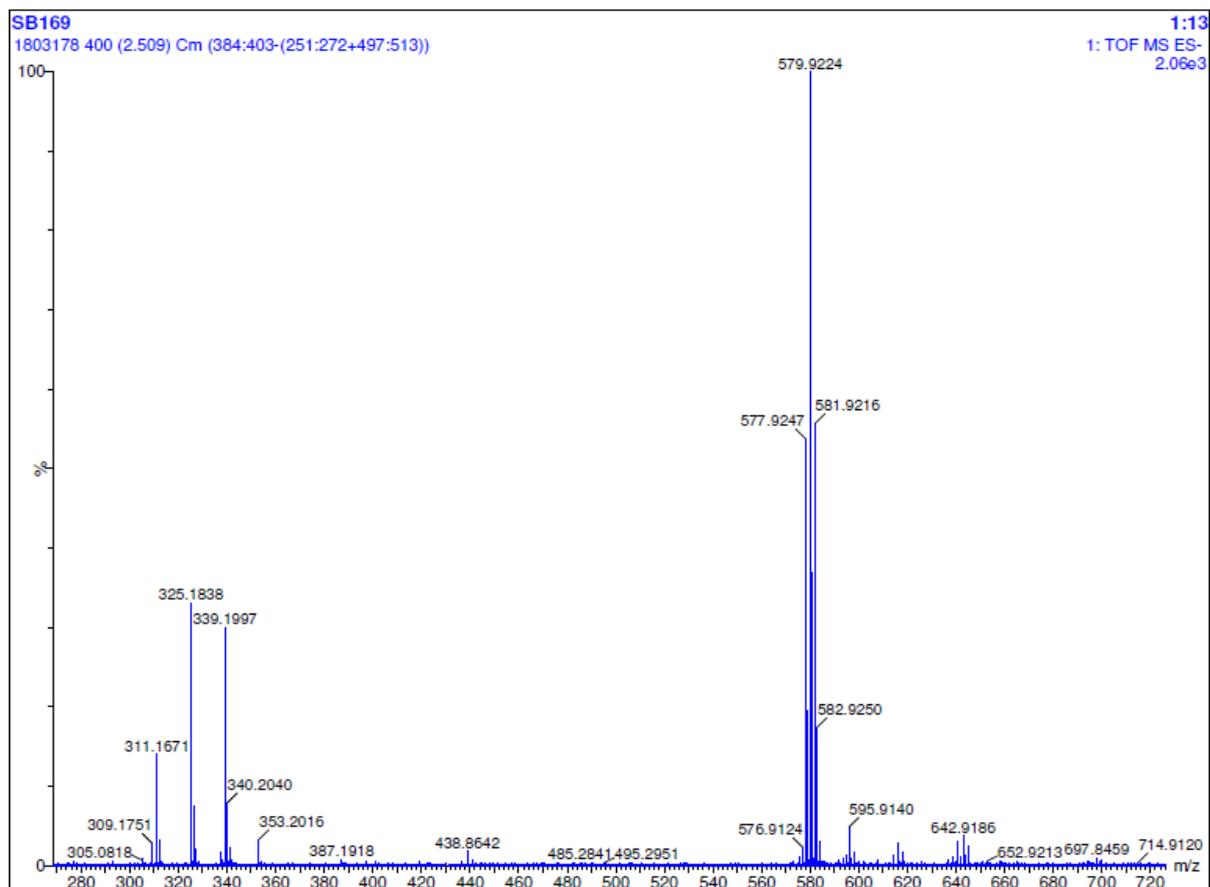


- Spectre RMN ^{13}C DEPT à 75 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



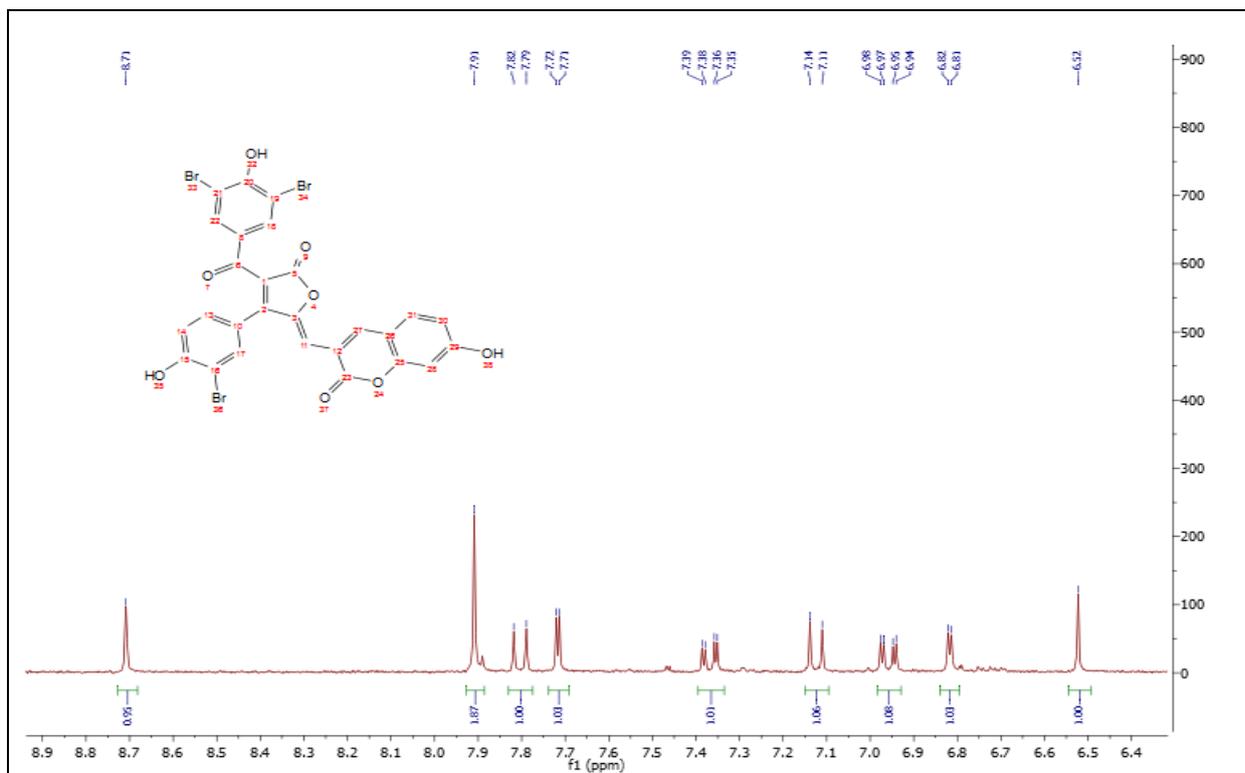


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

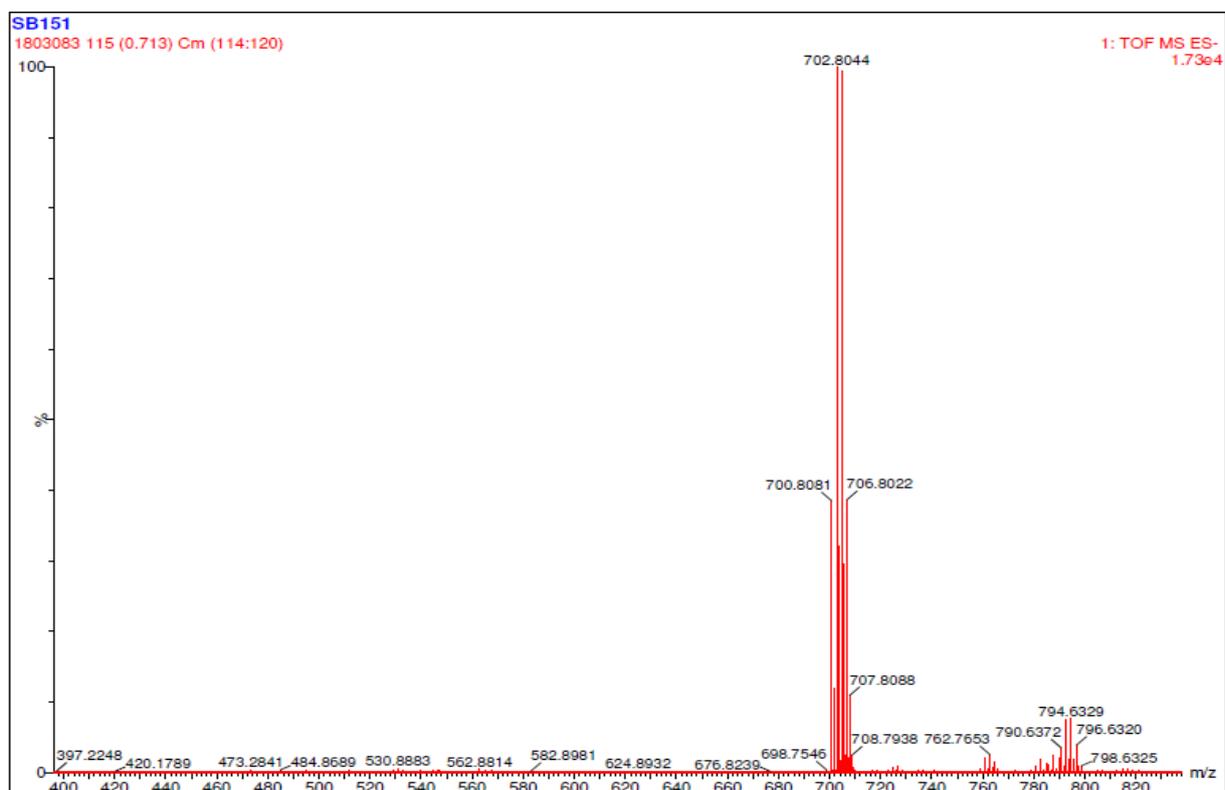


Produit 358

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

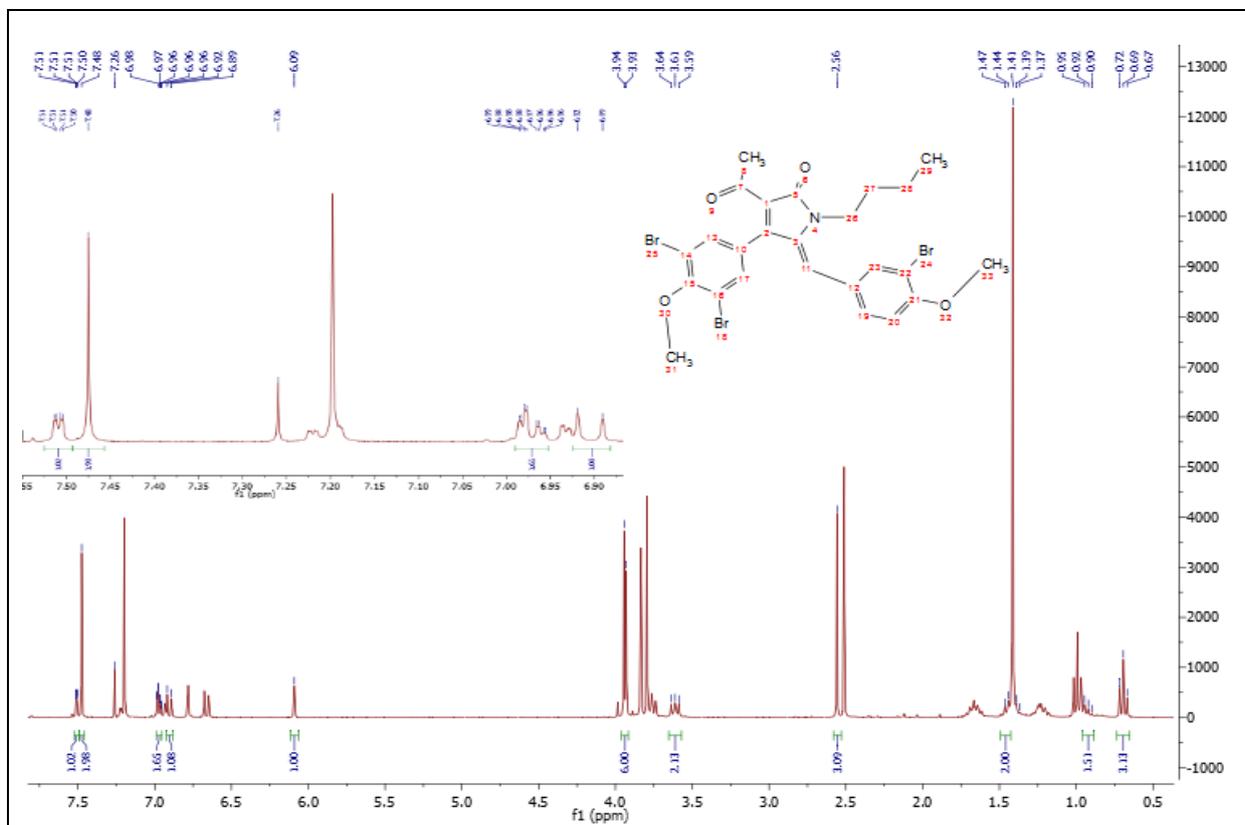


- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)

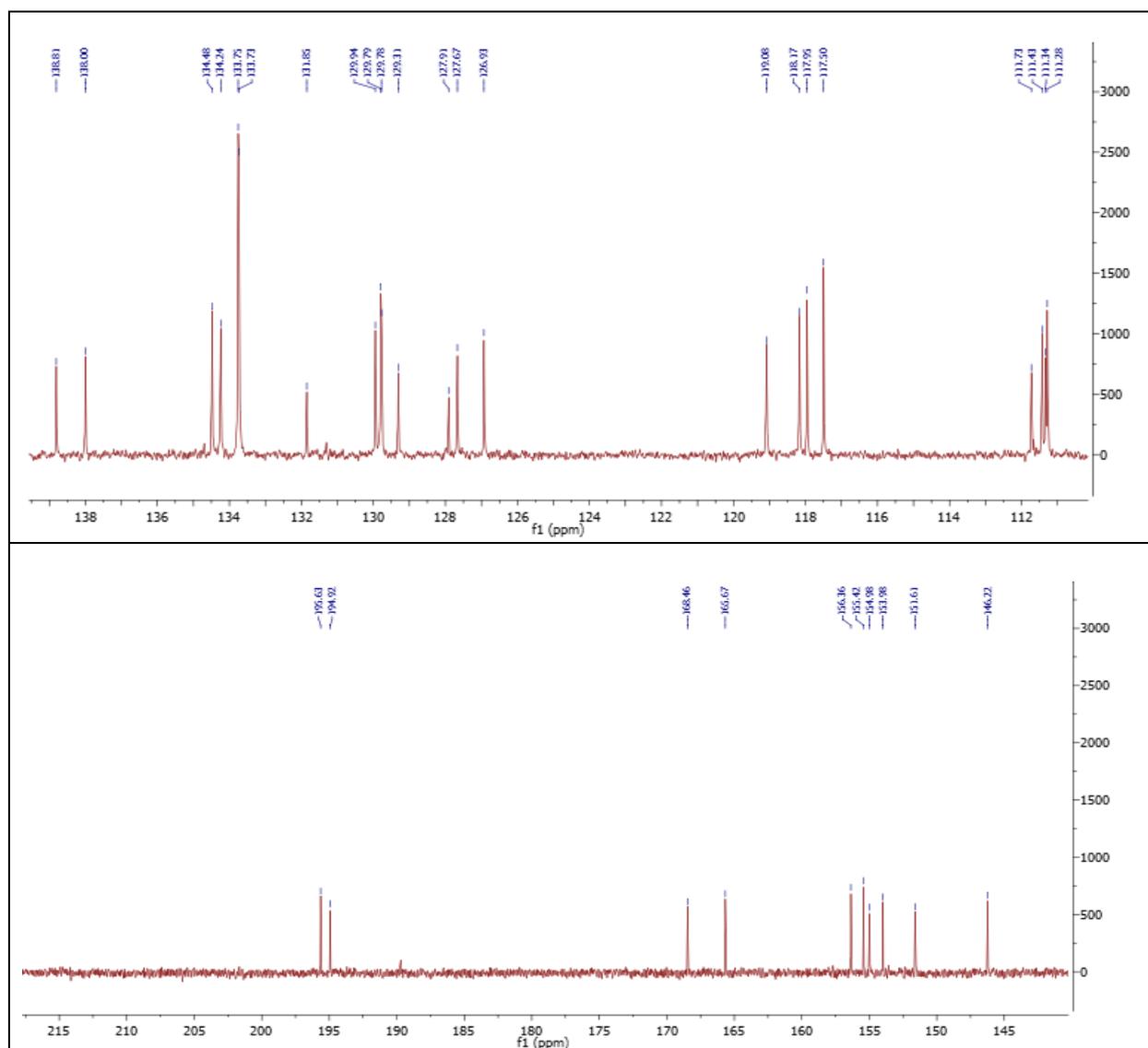


Produit 428

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3 (la forme *Z*)

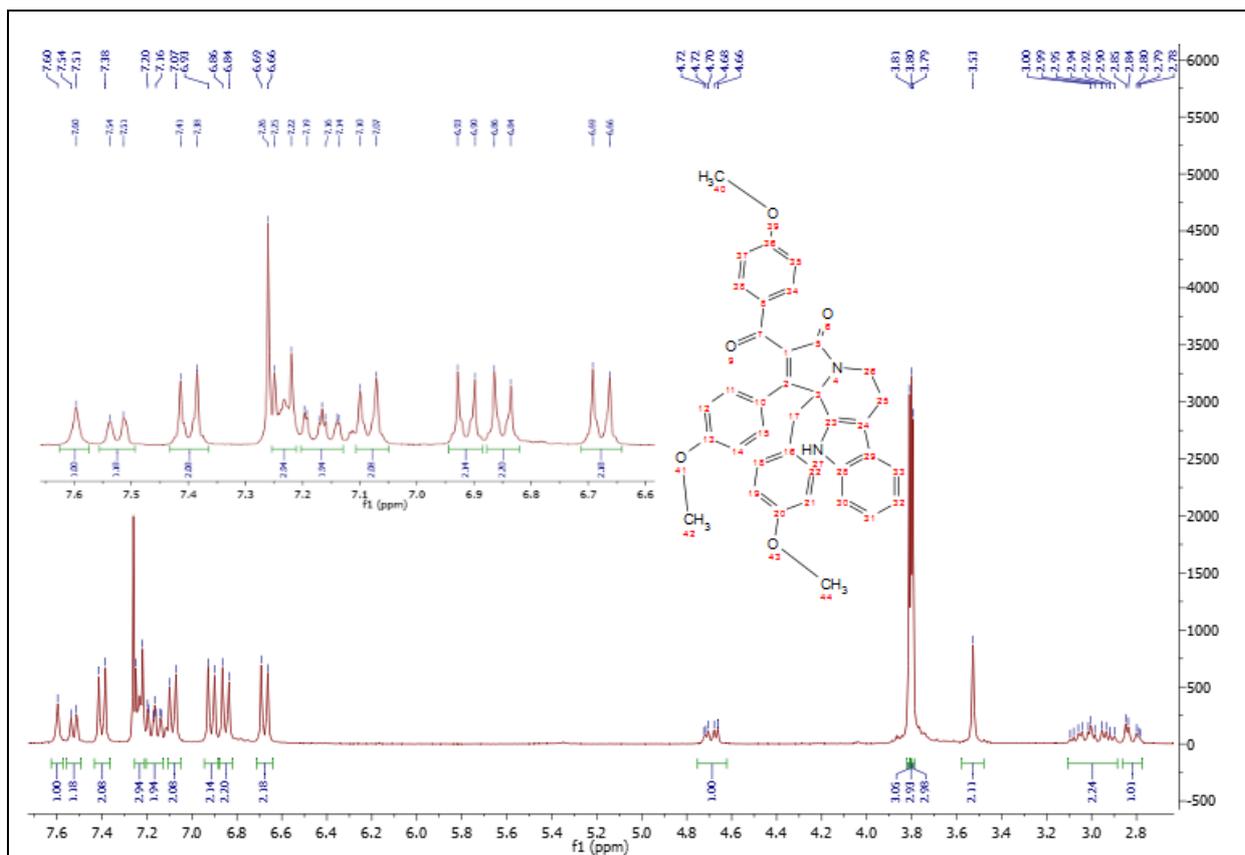


- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3 (la forme *E*)

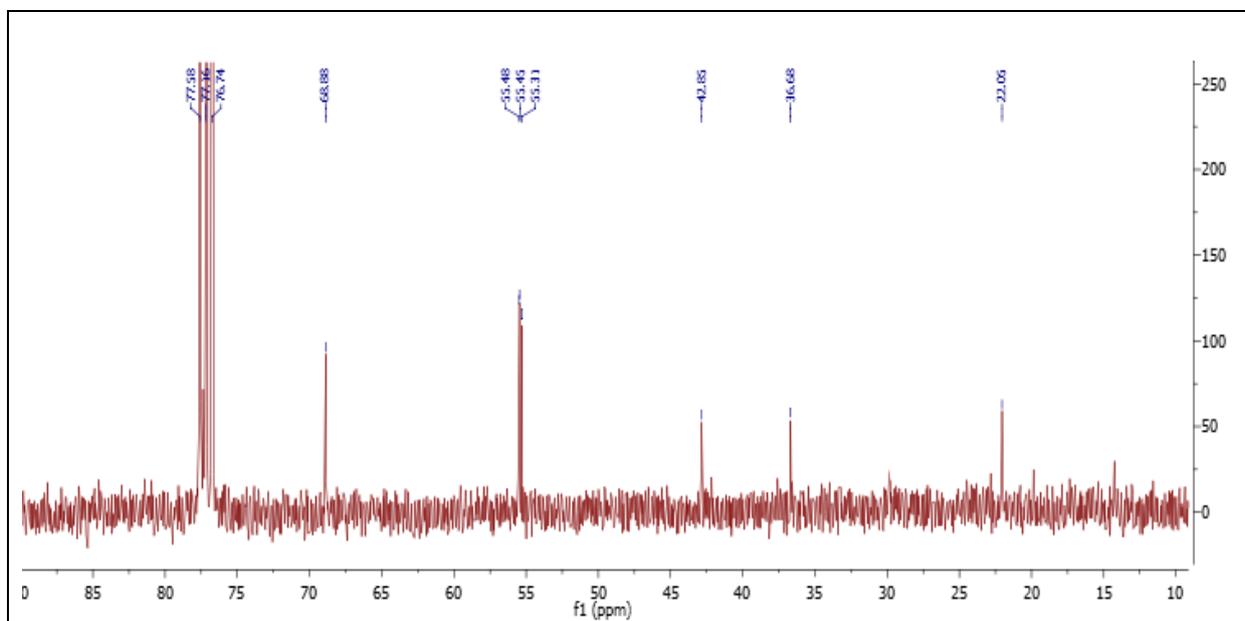


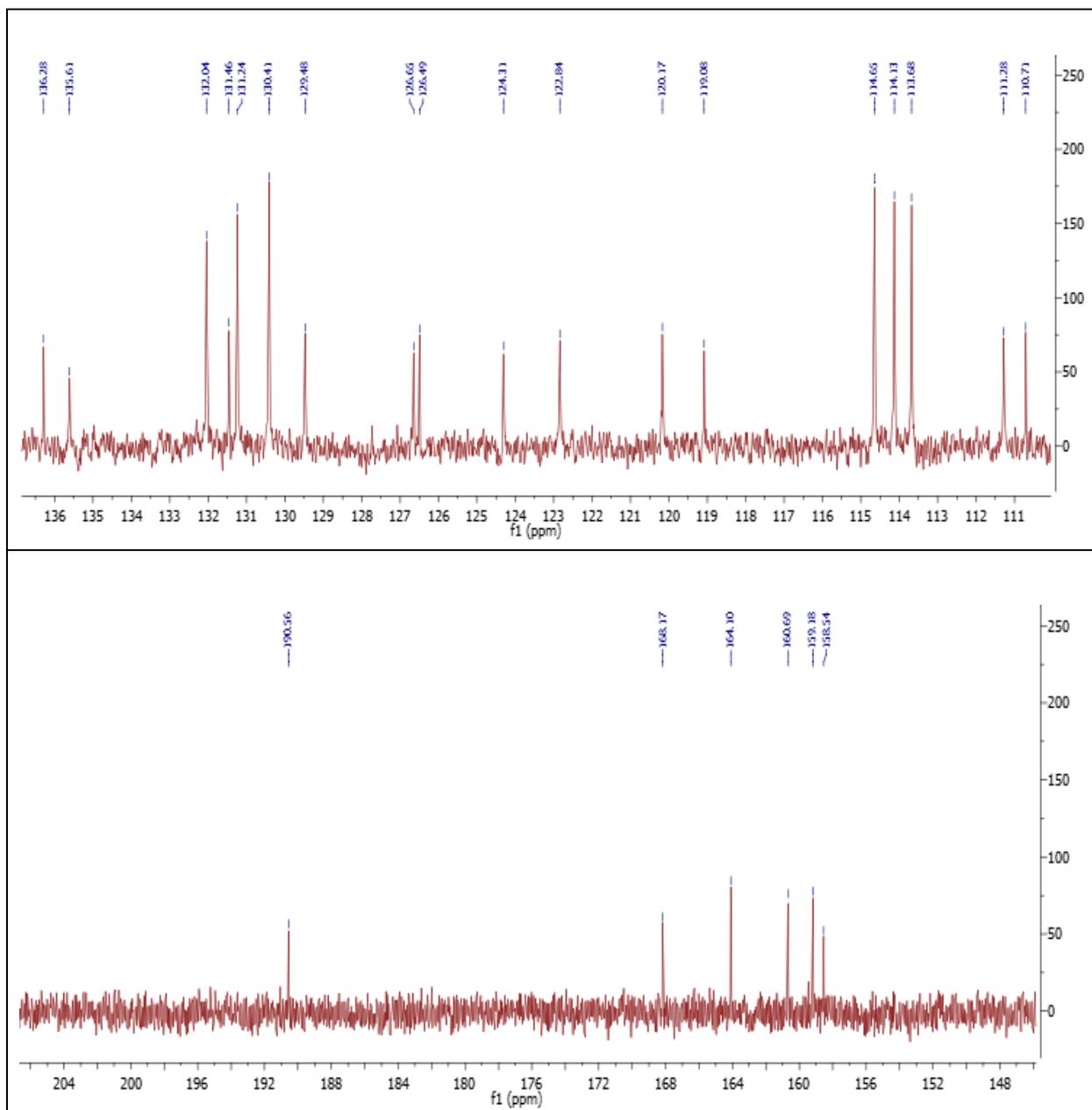
Produit 437

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



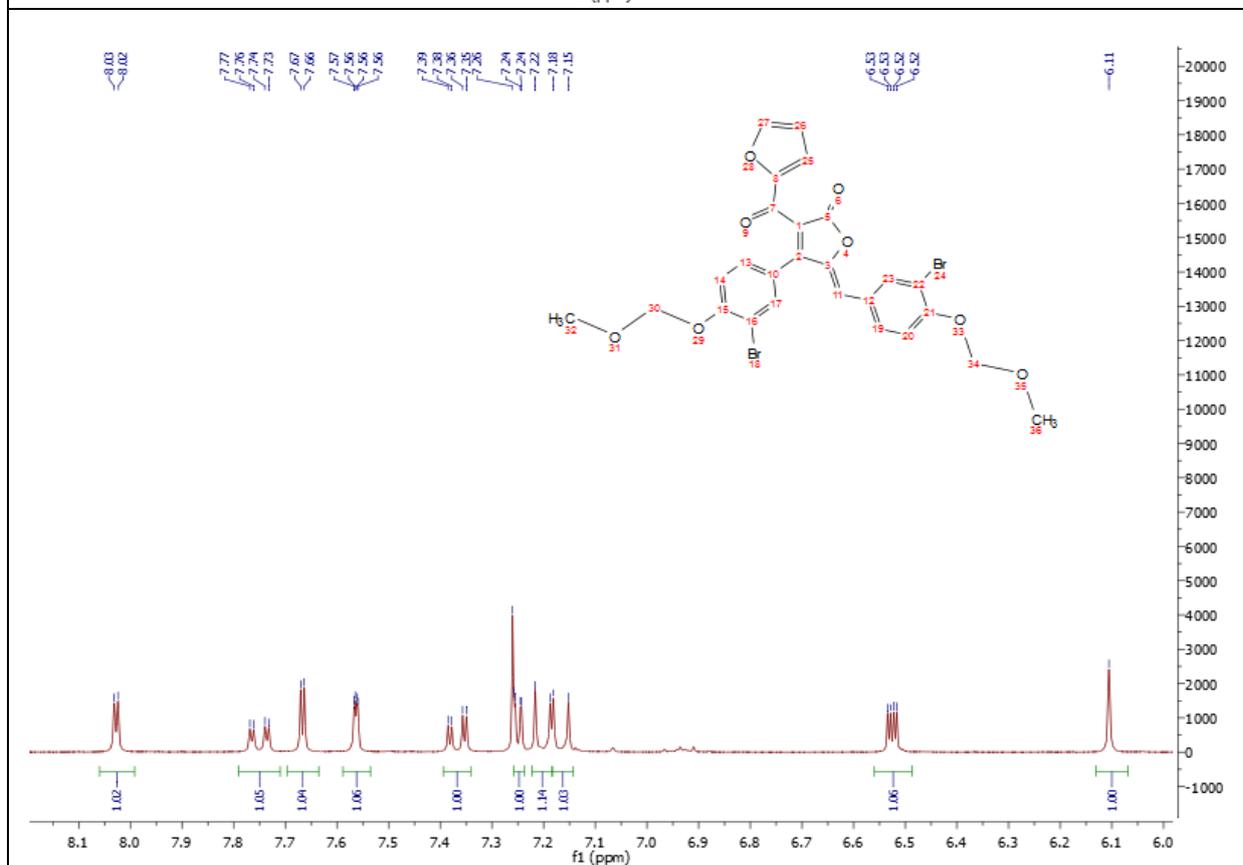
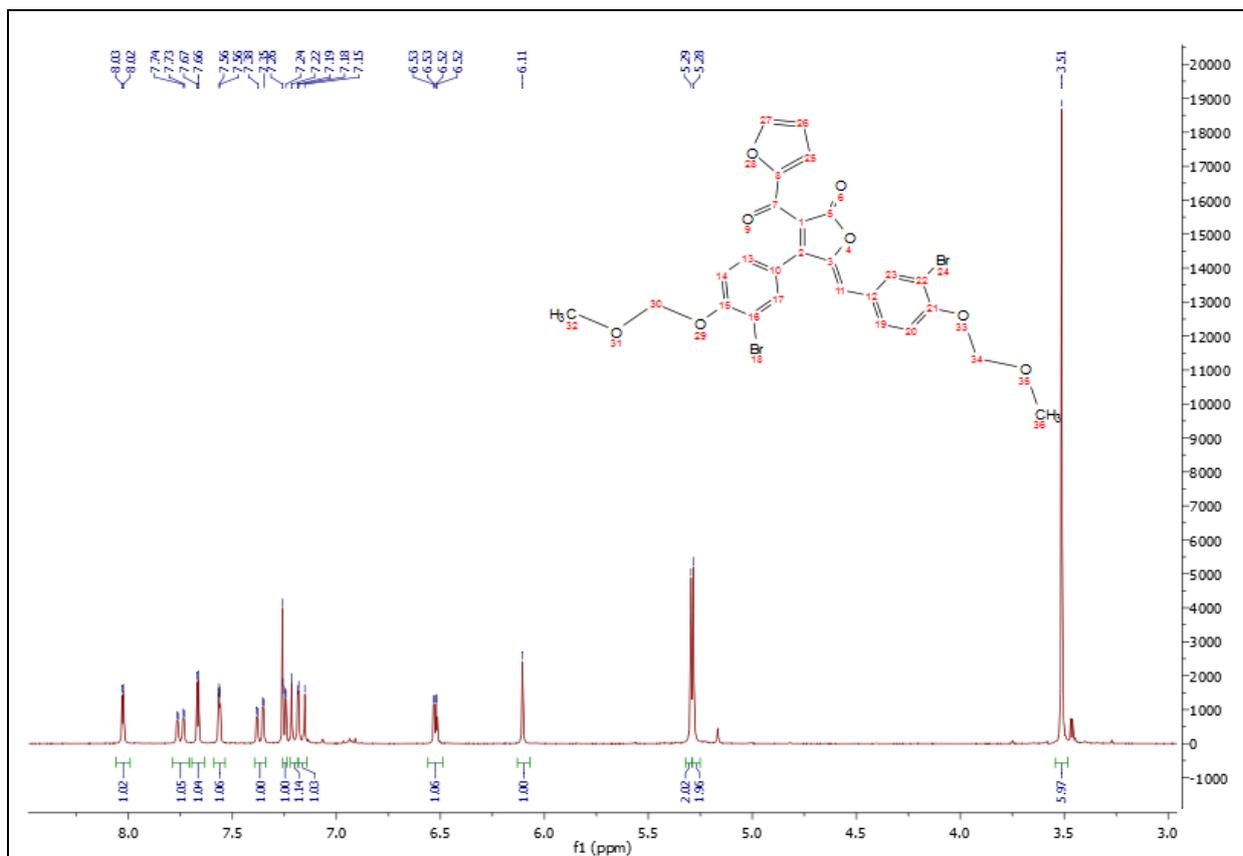
- Spectre RMN ¹³C à 75 MHz dans du CDCl₃



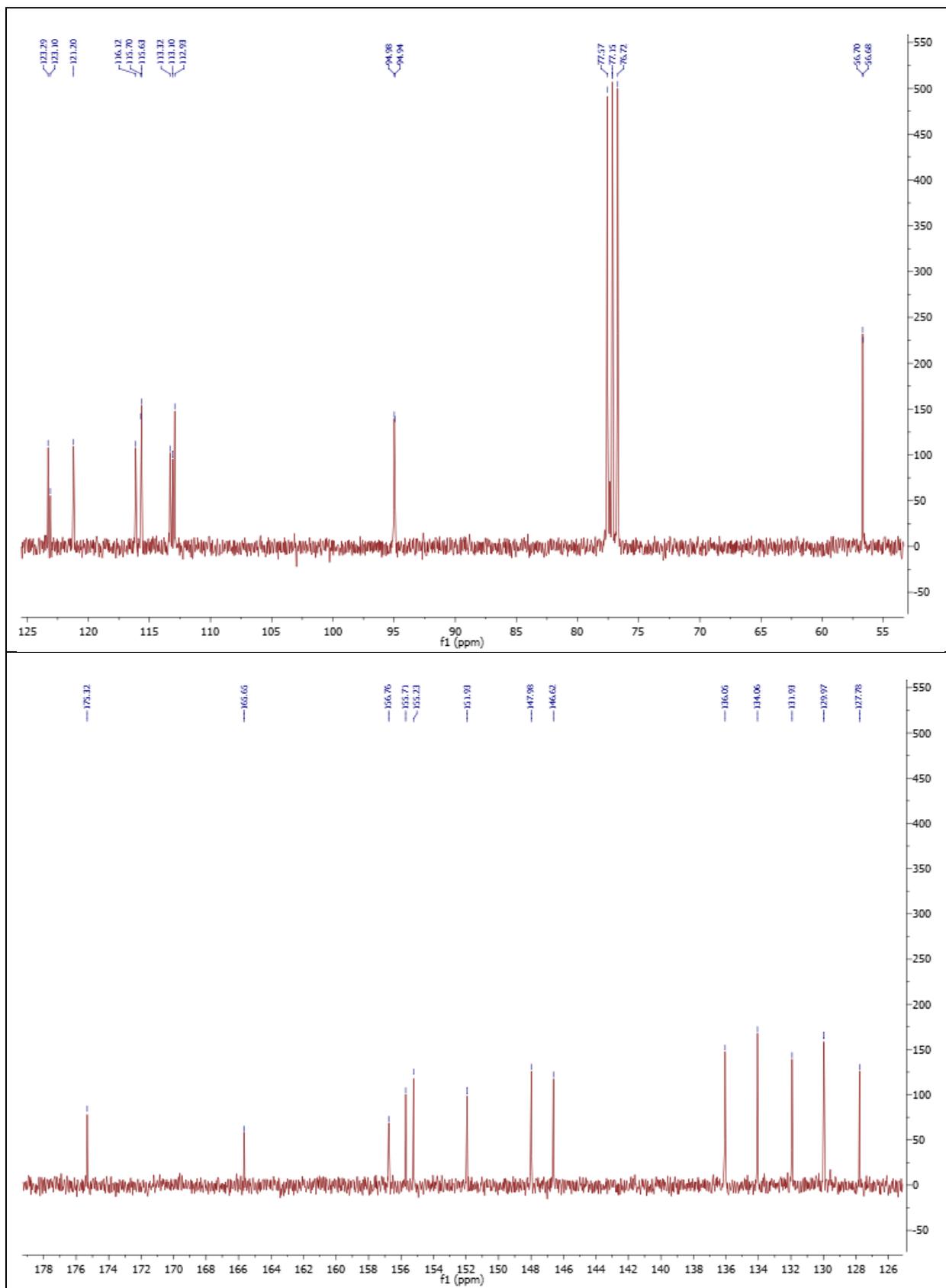


Produit 440

- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3

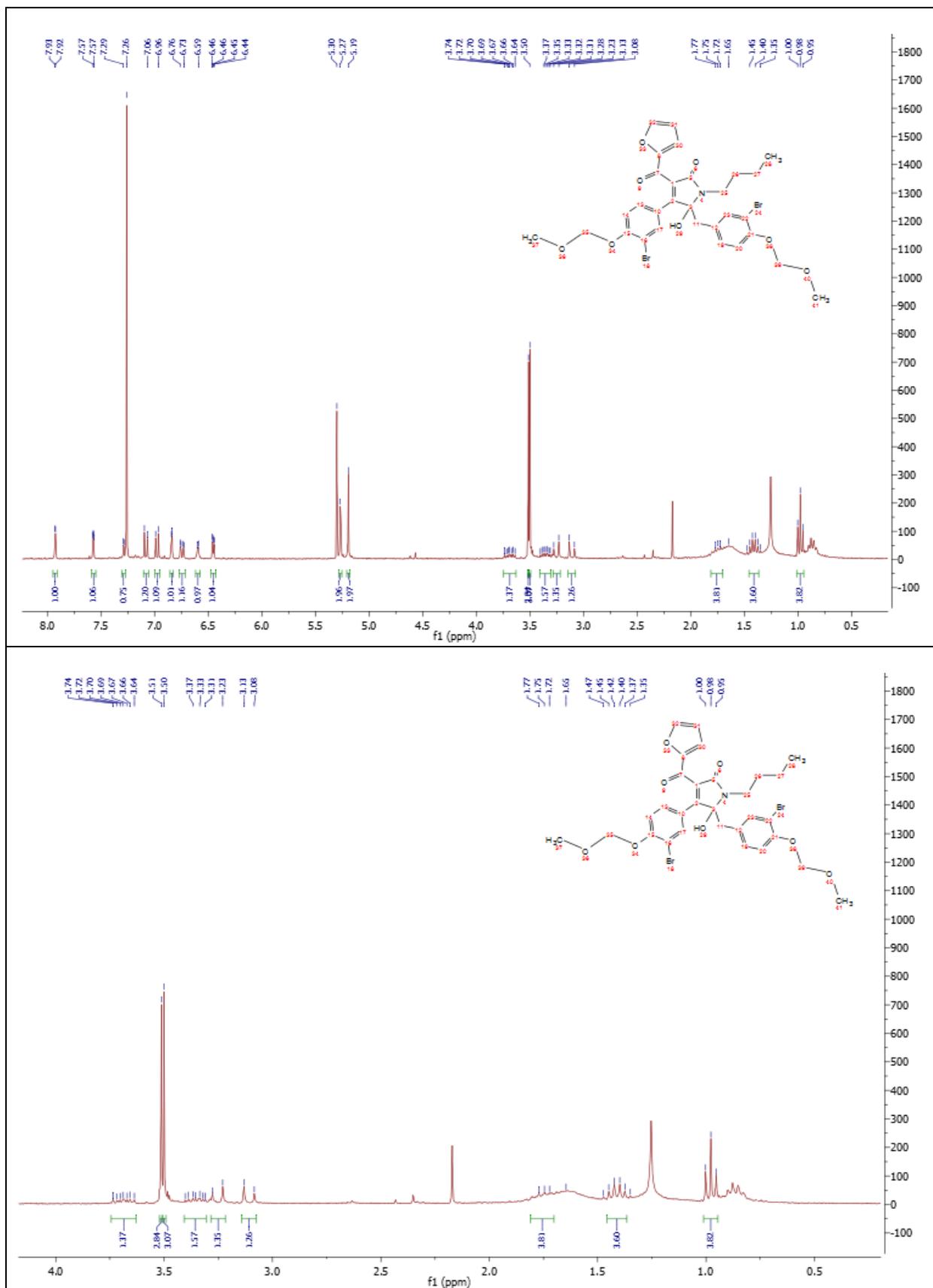


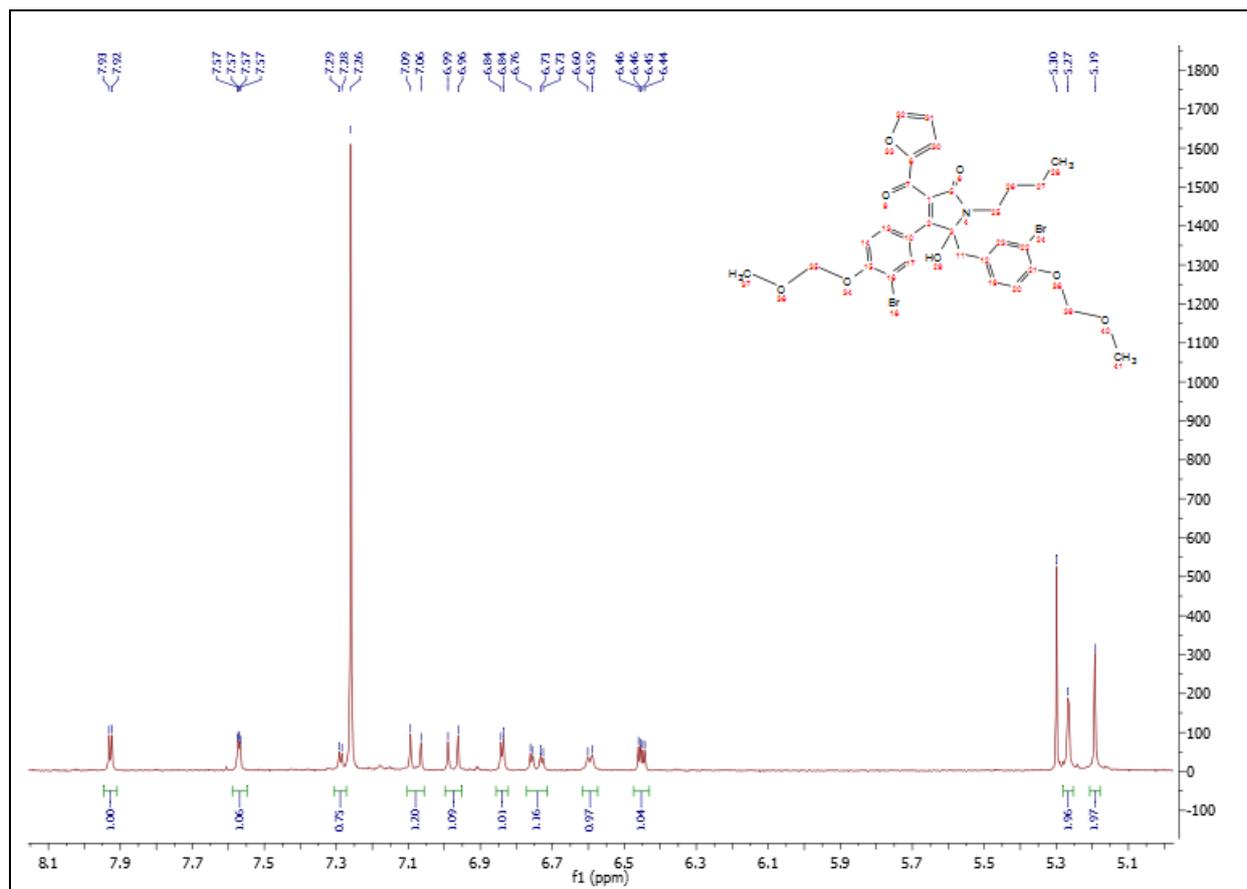
- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du CDCl_3



Produit 441:

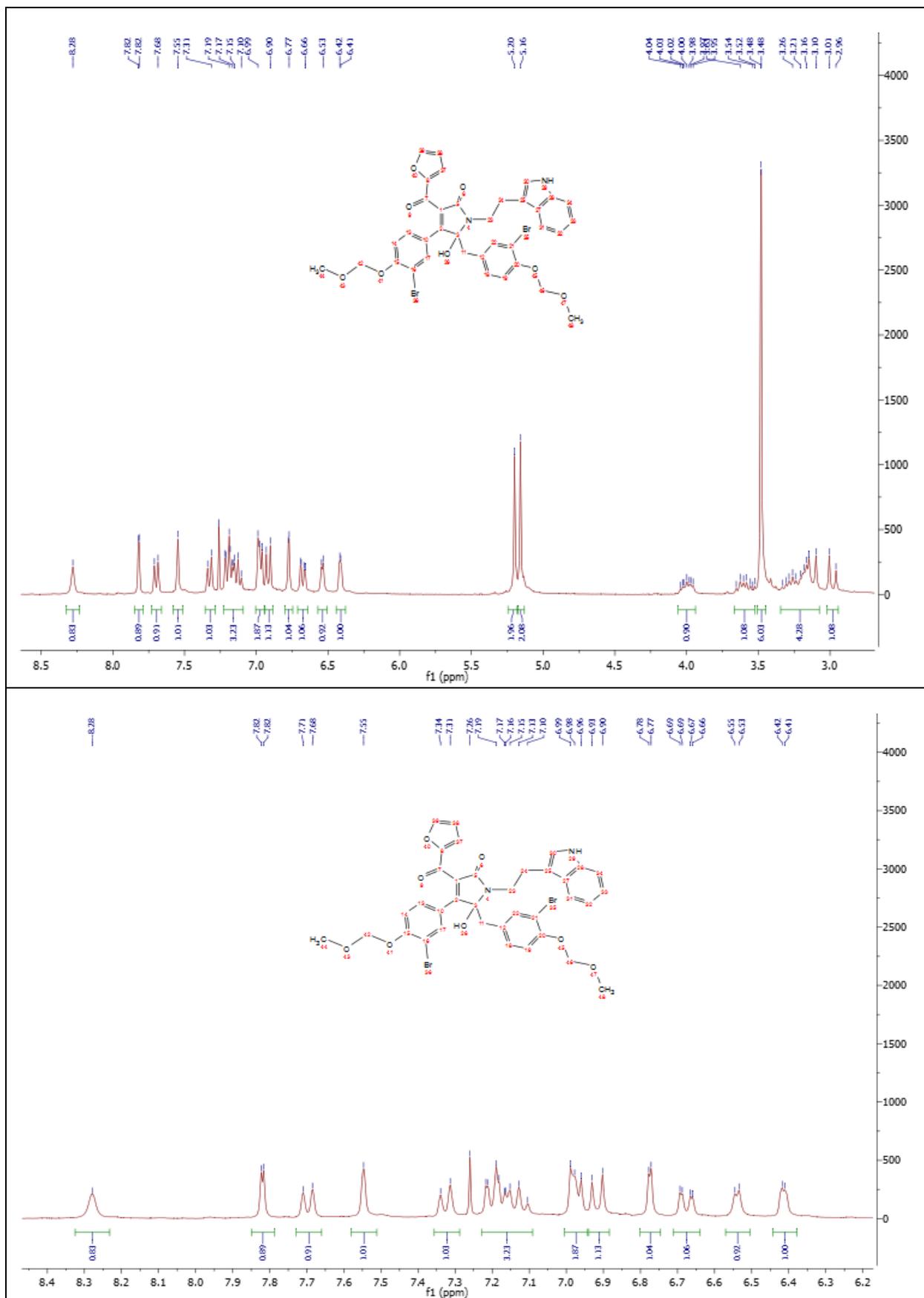
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



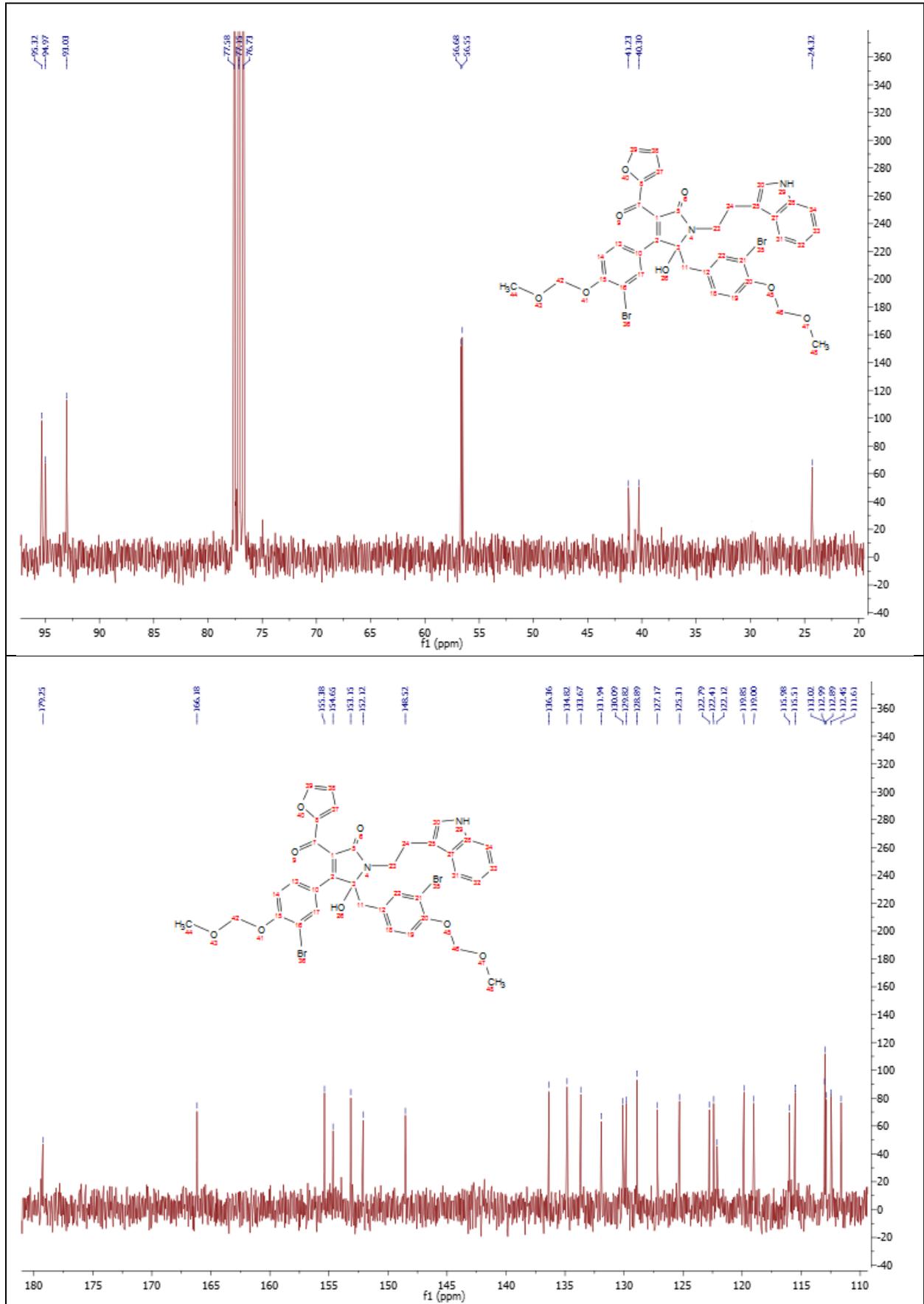


Produit 442:

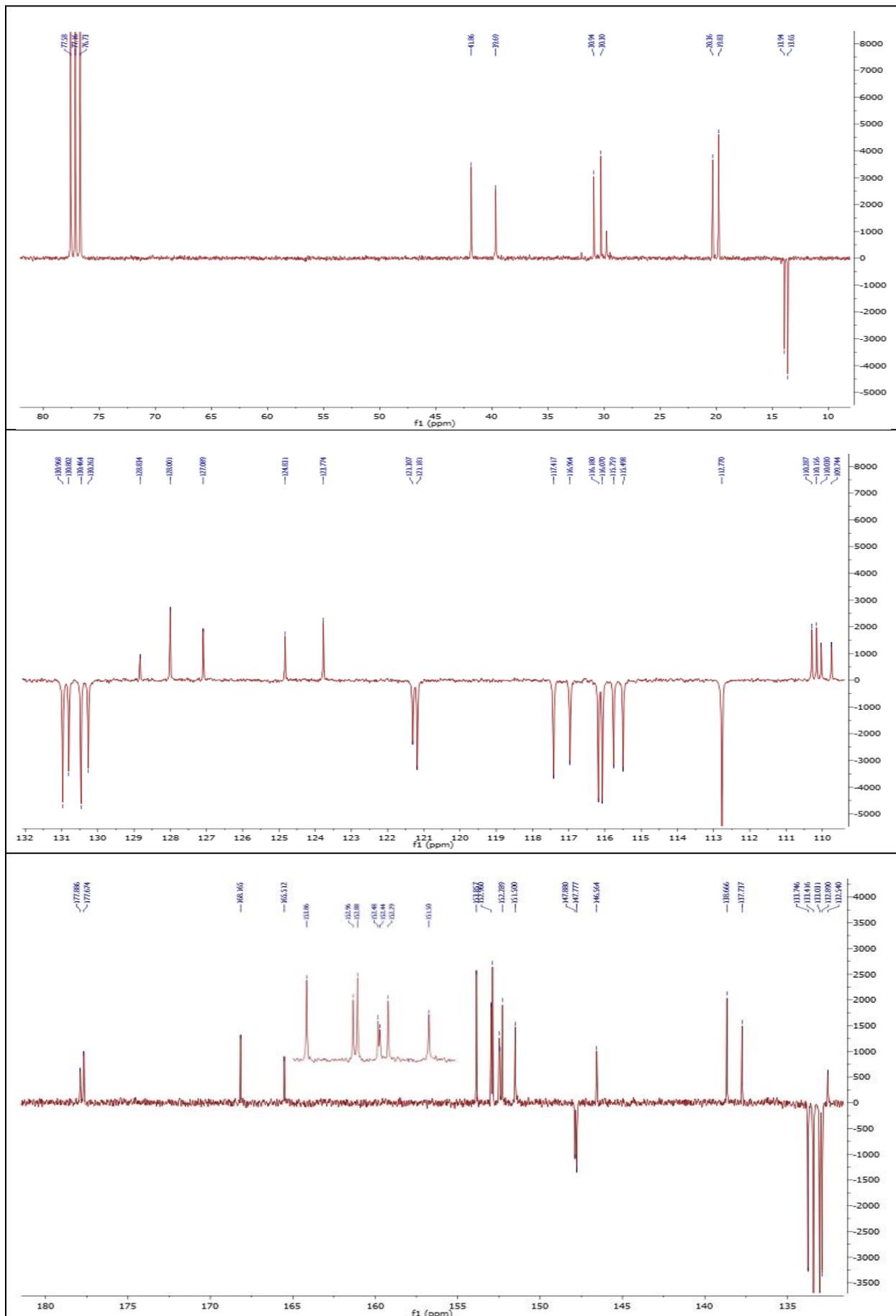
- Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans du CDCl_3



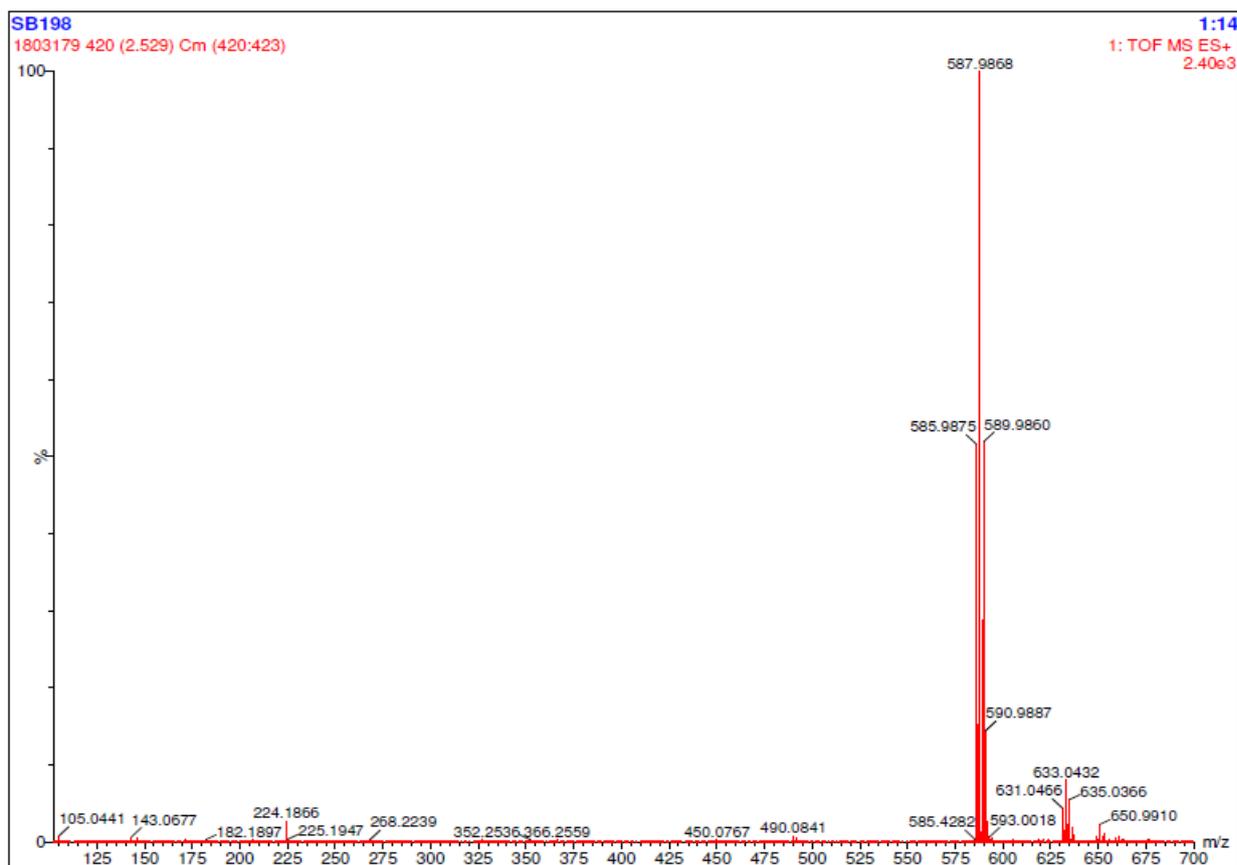
- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du CDCl_3



- Spectre RMN ^{13}C à 75 MHz dans du CDCl_3



- La spectrométrie de masse à haute resolution HRMS (ESI)



Ce travail de thèse a fait l'objet d'une communication scientifique dans le 2^{ème} symposium sur les catalyses et les produits chimiques spécialisés, le 1-3 octobre 2018 à Tlemcen, Algérie. Sous le titre de : « **Synthetic studies and antibacterial activities of cadiolides analogues** ». S. Bekri, Y. Datoussaid, S. Leleu, X. Franck, N. Choukchou-Braham

Aussi, une publication dans la revue scientifique : *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, sous le titre « **New Antibacterial Cadiolide Analogues active Against Antibiotic Bacterial Resistant Strains** »

Bekri, S., Desriac, F., Barreau, M., Clamens, T., Gallavardin, T., Le Nahenec-Martel, P., Vieillard, J., Datoussaid, Y., Choukchou-Braham, N., Lesouhaitier, O., Franck, X., Leleu, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2020, vol 30(21), p 127580.



Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters
journal homepage: www.elsevier.com

New Antibacterial Cadiolide Analogues active Against Antibiotic Bacterial Resistant Strains

Sarra Bekri^{a,b}, Florie Desriac^{c,d}, Magalie Barreau^c, Thomas Clamens^c, Thibault Gallavardin^a, Patricia Le Nahenec-Martel^a, Julien Vieillard^a, Yazid Datoussaid^b, Noureddine Choukchou-Braham^b, Olivier Lesouhaitier^c, Xavier Franck^a and Stéphane Leleu^{a,*}

^a Normandie Univ, CNRS, INSA Rouen, UNIROUEN, COBRA (UMR 6014 and FR 3038), 76000 Rouen, France

^b Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, Faculté des Sciences, Université Abou-Bekr Belkaid, BP 119, 13000 Tlemcen, Algeria.

^c Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM) EA 4312, Normandie Université, UNIROUEN, Evreux, France

^d Faculty of Health: Medicine, Dentistry and Human Sciences. University of Plymouth, Plymouth, United-Kingdom.

ARTICLE INFO

Article history:

Received
Revised
Accepted
Available online

Keywords:

Cadiolide analogues
Antibacterial
Antibiotic-resistance
Natural Products

ABSTRACT

The synthesis of new cadiolide analogues was carried out using a one-pot multi component synthesis. The antibacterial activity of these molecules was evaluated on standard and antibiotic resistant bacterial strains chosen for their involvement in human health or in food-born poisoning. Four molecules have shown good activities with MICs of 2 µg/mL⁻¹. The introduction of an indole group or the conversion of the lactone into lactam have highlighted two new families of molecules with promising antibacterial activity. In addition, most of these active molecules are devoid of cytotoxic activity against keratinocyte cells.

2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

ملخص :

أجبر ظهور البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية العديد من المجموعات البحثية على إكتشاف مركبات جديدة مضادة للبكتيريا. من بينها الكاديوليدات و هي فئة من المركبات الطبيعية البحرية، تم عزلها أول مرة من النوع بوتريليوس. و قد تم إثبات أنها تثبط نمو المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين، بتراكيز مماثلة أو أقل من المضادات الحيوية السائدة حاليا. و بالتالي فإن الغرض من هذا العمل هو توسيع النطاق الحالي من نظائر الكاديوليدات و تقييم قوتها المضادة للبكتيريا.

الجزء الأول من هاته المذكرة ينقسم إلى قسمين: القسم الأول مخصص لتخليق نظائر الكاديوليدات باختلاف المجموعات المجاورة للنواة المركزية، و قد تم إجراء التوليف باستخدام تفاعل متعدد المكونات بواسطة إشعاع الموجات الدقيقة (الميكروويف) مع مجموعة متنوعة من الكيتو-كحولات، ألدهيدات عطرية و ديوكسينونات وظيفية في وجود قاعدة. يتعلق القسم الثاني بالتغيرات في طبيعة الحلقة المركزية للكاديوليدات عن طريق استبدال ذرة الأكسجين بالكبريت أو النيتروجين.

الجزء الثاني يتألف من دراسة و تقييم النشاط المضاد للبكتيريا لنظائر الكاديوليدات المحضرة، على مختلف السلالات البكتيرية متعددة المقاومة في المختبر و دراسة تأثير المجموعات المختلفة التي تحملها النواة المركزية لهاته النظائر. بالإضافة لذلك، تم إجراء اختبار السمية الخلوية للمركبات النشطة ضد الخلايا الكيراتينية المزروعة.

الكلمات المفتاحية : كاديوليدات، مضادات حيوية، مضادات الجراثيم، متعدد المكونات، كيتو-كحولات، ديوكسينونات، متعدد المقاومة.

Résumé :

L'émergence de bactéries devenues résistantes aux antibiotiques a obligé de nombreux groupes de recherche à la découverte de nouveaux composés antibactériens. Parmi eux, les cadiolides, une classe de produits naturels marins isolés pour la première fois de *Botryllus* sp., se sont avérés efficaces pour inhiber la croissance du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline à des concentrations similaires ou inférieures aux principaux antibiotiques actuels. Ainsi, le but de ce travail est d'élargir la gamme d'analogues de cadiolide existante et d'évaluer leur pouvoir antibactérien.

La première partie de cette thèse est repartie en deux volets : le premier est consacré à la synthèse d'analogues de cadiolide par variation des groupements adjacents au noyau central, la synthèse a été réalisée à l'aide d'une réaction multi-composant par irradiation micro-onde, avec une variété de céto-alcools, d'aldéhydes aromatiques et dioxinones fonctionnalisées en présence d'une base. Le deuxième volet concerne la modification de la nature du cycle central du cadiolide par le remplacement de l'oxygène par un soufre ou l'azote.

La deuxième partie consiste en l'étude et l'évaluation de l'activité antibactérienne des analogues de cadiolide préparés, sur la croissance *in-vitro* des différentes souches bactériennes multi-résistantes et étudier l'influence des différents groupements portés par le noyau central des analogues. De plus, un test de cytotoxicité des composés actifs été réalisé contre les cellules kératinocytes en culture.

Mots-clés : cadiolides, antibiotiques, antibactériens, multi-composant, cétoalcools, dioxinones, multi-résistantes.

Abstract :

The emergence of bacteria that have become resistant to antibiotics has forced many research groups to discover new antibacterial compounds. Among them, cadiolides, a class of marine natural products, isolated for the first time from *Botryllus* sp., have been shown to be effective in inhibiting the growth of MRSA at similar or lower concentrations than current major antibiotics. Thus, the aim of this work is to expand the existing cadiolide analogue range and evaluate their antibacterial power.

The first part of this thesis is divided in two folds: the first is devoted to the synthesis of cadiolide analogue by variation of the groups adjacent to the central nucleus; the synthesis was carried out by using a multi-component reaction by microwave irradiation, with a variety of keto-alcohols, aromatic aldehydes and functionalized dioxinones in the presence of a base. The second fold concerns the change in the nature of the central cycle of the cadiolide by replacing oxygen with sulphur or nitrogen.

The second part consists in the study of the evaluation of the antibacterial activity of prepared cadiolide analogues, on the *in-vitro* growth of the different bacterial strains resistant and to study the influence of different groups carried by the central nucleus of analogues. In addition, a cytotoxicity test for the active compounds was carried out against keratinocyte cells in culture.

Key words : cadiolides, antibiotics, antibacterials, multi-component, keto-alcohols, dioxinones, multi-resistant.