

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

U.F.R. DE CHIMIE

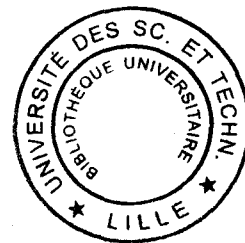
THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE I

Discipline : Chimie Organique et Macromoléculaire

Présentée et soutenue publiquement



Par

Cédric MAURIN

Le 1^{er} octobre 2004

**SYNTHESE D'INHIBITEURS POTENTIELS
DE L'INTEGRASE DU VIH-1**

Directeur de thèse : Pr. Philippe COTELLE

JURY : Président : Pr. Jean-Pierre HENICHART
 Rapporteurs : Pr. Sylviane GIORGI-RENAULT
 Pr. Jean D'ANGELO
 Examineurs : Dr. Jean-François MOUSCADET
 Pr. Philippe COTELLE

« Se donner du mal pour les petites choses,
c'est parvenir aux grandes, avec le temps. »

Samuel Beckett

A Cécile,

A mes parents, Aurélie et Julien,

A Louise,

A mes amis.

« Tout grand progrès scientifique est né
d'une nouvelle audace de l'imagination. »

John Dewey

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université des Sciences et Technologies de Lille au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Macromoléculaire (UMR CNRS 8009) dirigé par Monsieur Christian ROLANDO, Directeur de Recherches au CNRS. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à Monsieur le Professeur Philippe COTELLE qui a dirigé ce travail. Sa disponibilité permanente au cours de ces trois années m'a permis de bénéficier de sa grande rigueur scientifique et de ses compétences en synthèse organique. Ses conseils avisés m'ont toujours été d'une aide précieuse et efficace et, grâce à lui, ces dernières années ont été extrêmement formatrices.

La présence de Fabrice BAILLY, Maître de conférence à l'USTL, m'a également été très profitable. Je le remercie de tout cœur d'avoir co-encadré ce travail et de m'avoir toujours apporté son aide que ce soit à la paillasse ou au cours de la rédaction de ce manuscrit.

J'exprime également mes plus respectueux remerciements à :

- Monsieur Jean-Pierre HENICHART, Professeur à l'Institut de Chimie Pharmaceutique de Lille, pour avoir accepté de juger ce travail et de présider le jury de cette thèse,
- Madame Sylviane GIORGI-RENAULT, Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Paris, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'en être rapporteur,
- Monsieur Jean d'ANGELO, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'en être rapporteur,

- Monsieur Jean-François MOUSCADET, Directeur de Recherches au CNRS, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'examiner ce travail. Je le remercie également personnellement ainsi que toute son équipe d'avoir réalisé les tests d'activité exposés dans ce travail.

Je remercie également Monsieur Hervé VEZIN, Chargé de Recherches au CNRS, et Monsieur Eric BUISINE, Maître de conférence à l'ENSCL, pour les calculs théoriques et les manipulations de RPE réalisés au cours de ce travail ainsi que leur constante disponibilité. Leurs explications m'ont été d'une aide précieuse dans la compréhension des résultats obtenus et dans la rédaction de ce manuscrit.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à l'ensemble des stagiaires avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : Elise, Stéphanie, Judith, Gene, Amélie, Cécile et Clémence.

Je remercie l'ensemble du personnel du Laboratoire avec qui j'ai passé trois années très agréables : Anne, Eric, Gaëlle, Géraldine, Gwenaëlle, Marc, Mélanie, Stéphane, Véronique, ainsi que Messieurs Pierre Grandclaoudon, Professeur à l'ENSCL, Jean-Luc Bernier, Professeur à l'USTL, et Axel Couture, Directeur de Recherches au CNRS.

A titre plus personnel, je tiens tout d'abord à remercier Cécile de sa patience lors des derniers mois de rédaction, de toute l'aide qu'elle m'a apportée au cours de l'écriture de ce manuscrit ainsi que de son soutien permanent depuis déjà huit ans. De même, je remercie de tout cœur mes parents de leur amour ainsi que du soutien et de la confiance qu'ils m'ont toujours accordés. Enfin, je tiens à remercier mes amis et notamment Laurent, Anne et Laure qui ont toujours été à mes côtés dans les moments difficiles.

Ce travail a été principalement financé par l'Association Nationale de Recherches sur le SIDA et par le Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
------------------------------	----------

◆ LE VIH, L'INTEGRASE ET LEURS INHIBITEURS ◆

A] <u>LE VIRUS D'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE</u>	4
I] Présentation générale	4
II] Le cycle réplicatif des VIH et sa régulation	6
1) Le cycle réplicatif du VIH-1	7
a) Evénements précoces du cycle réplicatif	7
b) Etapes tardives du cycle réplicatif	8
c) Importance de la réplication du VIH sur l'évolution de l'infection	9
2) Cibles thérapeutiques	10
3) L'émergence de résistance	10
III] Les inhibiteurs du VIH-1	11
1) Les inhibiteurs d'entrée	11
a) Les inhibiteurs de l'adsorption virale	11
b) Les inhibiteurs de l'interaction gp120 – co-récepteurs cellulaires	12
c) Les inhibiteurs de fusion	13
2) Agents ciblant le « doigt de zinc » de NCp7	14
3) Les inhibiteurs de la transcriptase inverse	16
a) Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la RT	16
b) Inhibiteurs non nucléosidiques / non nucléotidiques de la RT	19
c) Inhibiteurs de Ribonucléase H	21
4) Les inhibiteurs de l'intégrase	22
5) Les inhibiteurs de transcription	23
6) Les inhibiteurs de la protéase	24
B] <u>L'INTEGRASE DU VIH-1</u>	28
I] Le rôle de l'intégrase	28
1) La coupure de dinucléotides	29
2) Le transfert de brins	30
II] La structure de l'enzyme	31
1) Le domaine N-terminal	33
2) Le domaine central	33
3) Le domaine C-terminal	35
III] Les tests d'activité de l'enzyme	35
1) Les tests d'activité <i>in vitro</i>	36
2) Les tests d'activité <i>ex vivo</i>	38

IV] Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1	40
1) Les mononucléotides, les dinucléotides et les oligonucléotides	40
a) Les mononucléotides	40
b) Les dinucléotides	40
c) Les oligonucléotides	41
2) Les peptides	41
3) Les polyphénols	43
a) Les polyphénols naturels	43
b) Les polyphénols synthétiques	50
4) Les dérivés d'acide naphthalènesulfonique	56
5) Les α,γ -dicétoacides	57
6) Autres inhibiteurs de l'IN	61
Références bibliographiques	62

◆ DESCRIPTION DES TRAVAUX ◆

INTRODUCTION	80
---------------------	----

<u>A] SYNTHÈSE D'INHIBITEURS POLYPHENOLIQUES DE L'INTEGRASE DU VIH-1</u>	86
---	----

I] Dimérisation en milieu HCl / 1,4-dioxane, synthèse des composés <u>16-20</u>	86
1) Synthèse des aryléthanals <u>4(a-f)</u>	86
a) Synthèse des 3-aryl-2,3-époxypropionates de méthyle <u>2(a-f)</u>	87
b) Synthèse des 3-aryl-2,3-époxypropionate de sodium <u>3(a-f)</u>	88
c) Synthèse des aryléthanals <u>4(a-f)</u>	88
2) Dimérisation des aryléthanals <u>4(a-f)</u> , synthèse des composés <u>5-15</u>	89
3) Déprotection des dimères, synthèse des composés <u>16-20</u>	95

II] Synthèse par couplage de Suzuki d'une série de 1,2-dihydroxy-6-phénylnaphtalènes diversement substitués sur le noyau phényle	96
---	----

1) Les différents types de couplage catalytique aryle – aryle	97
a) Couplage d'un réactif de Grignard ou d'un dérivé du zinc	97
b) Couplage de Stille	98
c) Couplage de Suzuki	99
2) Synthèse de 1,2-dihydroxy-6-phénylnaphtalènes diversement substitués sur le noyau phényle (<u>29-31,40-47</u>)	100
a) Synthèse des précurseurs	100
b) Synthèse des 1,2-diméthoxy-6-arylnaphtalènes <u>26-28</u> et <u>32-39</u> par couplage de Suzuki	104
c) Synthèse des 1,2-dihydroxy-6-arylnaphtalènes <u>29-31</u> et <u>40-47</u> , déprotection au BBr ₃	106

III] Synthèse d'analogues azotés de P2	107
1) Synthèse des bases de Tröger polyhydroxylées 52 et 54	107
a) Synthèse des méthanodibenzodiazocines 50 et 51	109
b) Synthèse des méthanodibenzodiazocine 52 et 54	112
2) Synthèse de la tétrahydroxypavinane 56	114
<u>B] SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE DE COMPOSES DE TYPE DICETOACIDE ET DE DERIVES DU L-708,906</u>	115
I] Synthèse d'acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques	115
1) Mode opératoire général pour la synthèse d' α,γ -dicétoacides	116
2) Synthèse d'acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques (poly)hydroxylés sur le cycle aromatique (64-66)	119
a) Synthèse des 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle 62 et 63	119
b) Synthèse des acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques 64 et 65	120
c) Synthèse de l'acide 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïque 66	120
3) Etude par RMN en solution des différents composés obtenus au cours de la synthèse des acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques	121
a) Etude en solution des sels de 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle 59(a-i)	121
b) Etude en solution des 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle 60(a-i) , 62 et 63 et des acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques 61(a-c,g-i) et 64-66	122
II] Etude de l'acide 4-phényl-4-oxo-2-hydroxybuténoïque (61a) en solution seul ou en présence d'un cation métallique (Mg^{2+} ou Mn^{2+})	125
1) Etude de la structure du composé 61a en solution par RMN 1H et ^{13}C	126
2) Etude du composé 61a en solution en présence de Mn^{2+} par RPE	128
3) Etude du composé 61a en solution en présence de Mn^{2+} ou de Mg^{2+} par spectroscopie de masse	129
4) Modélisation du complexe métal-ligand	130
5) Discussion sur l'ensemble des résultats de l'étude	132
III] Synthèse de molécules dérivées des DKA possédant le motif 3,5-dibenzyloxyphényle du L-708,906	133
1) Synthèse de l'acide 2-hydroxy-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propénoïque (69)	133
2) Synthèse du 3-oxo-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propanoate de méthyle (70)	134
3) Synthèse du 1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-(3,5-dibenzyloxyphényl)butèn-2-ol (71)	135
<u>C] ETUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE DES MOLECULES SYNTHETISEES</u>	136
I] Les dérivés de type 2-phénylnaphtalène	136
II] Les hétérocycles à structure contrainte	138
III] Les dérivés de type α,γ-dicétoacides et les dérivés du L-708,906	139

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

142

◆ PARTIE EXPERIMENTALE ◆

GENERALITES

145

A] SYNTHÈSE D'INHIBITEURS POLYPHENOLIQUES DE L'INTEGRASE DU VIH-1

146

I] Dimérisation d'aryléthanaux, synthèse des composés 16-20

146

- 1) Synthèse des 3-aryl-2,3-époxypropanoates de méthyle 2(a-f) 146
- 2) Synthèse des 3-aryl-2,3-époxypropanoates de sodium 3(a-f) 149
- 3) Synthèse des aryléthanaux 4(a-f) 150
- 4) Dimérisation en milieu HCl/Dioxane des aryléthanaux 4(a-f) 152
- 5) Déprotection au tribromure de bore des composés 7-10 160
- 6) Déprotection au tribromure de bore du composé 14 163

II] Synthèse par couplage de Suzuki d'une série de 1,2-dihydroxy-6-arylnaphtalènes (composés 29-31 et 40-47)

163

- 1) Préparation du sel de Frémy 163
- 2) Synthèse de la 6-bromo-1,2-naphtoquinone (22) 165
- 3) Synthèse du 6-bromo-1,2-dihydroxynaphtalène (23) 166
- 4) Synthèse du 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène (24) 166
- 5) Synthèse de l'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique (25) 167
- 6) Synthèse des 6-(trifluorométhylphényl)-1,2-diméthoxynaphtalènes (26-28) 169
- 7) Synthèse des 1,2-dihydroxy-6-(trifluorométhylphényl)naphtalènes (29-31) 171
- 8) Synthèse des 6-phényl-1,2-diméthoxynaphtalènes (32-39) 174
- 9) Synthèse des 6-phényl-1,2-dihydroxynaphtalènes (40-47) 179

III] Synthèse de bases de Tröger polyhydroxylées (composés 52-54) et du chlorhydrate de tétrahydroxypavinane (composé 57)

185

- 1) Synthèse des méthanodibenzodiazocine 50 et 51 185
- 2) Synthèse de la dihydroxyméthanodibenzodiazocine 52 186
- 3) Synthèse de la tétrahydroxyméthanodibenzodiazocine 54 187
- 4) Synthèse du chlorhydrate de tétrahydroxypavinane (57) 189

B] SYNTHÈSE DE COMPOSÉS DE TYPE DICETOACIDE ET DE DÉRIVÉS DU L-708,906

190

I] Synthèse des séries de 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobutanoates de méthyle 60(a-i) et d'acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobutanoïques 61(a-c,g-i)

190

- 1) Synthèse des sels de sodium de 4-aryl-2,4-dioxobutanoates de méthyle 59(a-i) 190
- 2) Synthèse des 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobutanoates de méthyle 60(a-j) 197
- 3) Synthèse des acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobutanoïques 61(a-c,g-i) 204

II] Synthèse d'acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoïques (poly)hydroxylés (composés 64-66)	209
1) Synthèse des 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoates de méthyle 62 et 63	209
2) Synthèse des acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoïques 64 et 65	211
3) Synthèse de l'acide 2-hydroxy-4-oxo-4-(2-hydroxyphényl)buténoïque (66)	212
III] Synthèse de dérivés du L-708,906	213
1) Synthèse du 2-méthyl-4-[3,5-dibenzyloxybenzylidène]-5(4 <i>H</i>)oxazolone (68)	213
2) Synthèse de l'acide 2-hydroxy-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propénoïque (69)	214
3) Synthèse du 3-oxo-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propanoate de méthyle (70)	215
4) Synthèse du 1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-(3,5-dibenzyloxyphényl)butèn-2-ol (71)	217
Références bibliographiques	218

***Avertissement :** Afin de faciliter la lecture de ce manuscrit, la numérotation concernant les molécules et les citations de la littérature de la partie « Le VIH, l'intégrase et leurs inhibiteurs » est indépendante de celle des parties « Description des travaux » et « Partie expérimentale ».*

Principales abréviations

Å	Ångström
Ac	Groupement acétyle
Acétone- <i>d</i> ₆	Acétone hexadeutérée
AcOEt	Acétate d'éthyle
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANRS	Association Nationale de Recherches sur le SIDA
Ar	Groupement aryle
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASV	Avian Sarcoma Virus
AZT	3'-azido-3'-déoxythymidine
<i>n</i> -BuLi	butyllithium
Bn	Groupement benzyle
¹³ C	Carbone 13
CAPE	Ester phényléthylique de l'acide caféique
CC ₅₀	Concentration en produit à partir de laquelle on observe la perte de 50% des cellules vivantes sur une période donnée
CCM	Chromatographie sur couche mince
CE ₅₀	Concentration en produit ayant 50% d'effet par rapport au test contrôle
CI ₅₀	Concentration pour laquelle le traitement par le candidat médicament conduit à une inhibition de 50% du phénomène observé
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
dec.	Décomposition
DKA	Diketoacid = Dicétoacide
DME	Diméthyléther
DMF	Diméthylformamide
DMSO- <i>d</i> ₆	Diméthylsulfoxyde hexadeutééré
E	Entgegen
ESI	Electrospray ionization
eq	Equivalent
FDA	Food and Drug Administration
gp	Glycoprotéine
¹ H	Proton
Hz	Hertz
HTLV	Human T cell leukemia virus
IN	Intégrase
<i>i</i> Pr	Groupement isopropyle

L-CA	Acide L-chicorique
lit.	Littérature (valeur de la littérature)
LTR	Long terminal repeat
M	Masse molaire
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization – time of flight
Me	Groupement méthyle
μM	Micromolaire (10^{-6} mol/L)
nM	Nanomolaire (10^{-9} mol/L)
NNRTIs	Inhibiteurs non nucléotidiques / non nucléosidiques de la transcriptase inverse
NRTIs	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
NtRTIs	Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse
Nu	Nucléophile
p	Protéine
3'-P	3'-Processing = Coupure de dinucléotides
PCR	Polymerase chain reaction = Réaction en chaîne par polymérase
pH	Potentiel hydrogène
Ph	Groupement phényle
PIC	Complexe de pré-intégration
PIs	Inhibiteurs de protéase
pKa	Négatif du logarithme de la constante d'acidité
ppm	Partie par million
PR	Protéase
Rdt	Rendement
RNase H	Ribonucléase H
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance paramagnétique électronique
RT	Reverse transcriptase = transcriptase inverse
RT-PCR	Reverse transcription – polymerase chain reaction
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
Sel de Frémy	Nitrosodisulfonate de potassium
SM	Spectroscopie de masse
SN2	Substitution nucléophile d'ordre 2
ST	Strand transfer = Transfert de brins
<i>t</i> Bu	Groupement tertibutyle
T_f	Température de fusion
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
Z	Zusammen

INTRODUCTION GENERALE

Décelé il y a vingt-quatre ans (les premiers cas ont été recensés en 1980 aux Etats-Unis),^{1,2} le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) est déjà responsable de la mort de plus de trente millions de personnes et l'épidémie continue à progresser. En 2003, on a pu dénombrer 5 millions de nouvelles infections et 3 millions de décès ce qui porte à plus de 40 millions le nombre d'individus porteurs du VIH (virus d'immunodéficience humaine) ou malades du SIDA fin 2003.³ La lutte contre cette maladie constitue donc actuellement l'une des priorités de la recherche médicale.

Les approches classiques utilisant un unique agent thérapeutique pour le traitement de la maladie se sont rapidement révélées insuffisantes en raison d'une rapide tolérance du virus. En effet, les enzymes de réplication du VIH ont la particularité de commettre un plus grand nombre d'erreurs que les enzymes de réplication des gènes des organismes supérieurs. Cette caractéristique, associée à un taux de réplication extrêmement élevé et à une forte production virale, rend compte de la capacité du virus à s'adapter à son environnement et donc à survivre.

De ce fait, la lutte contre le virus a été dirigée vers l'association de médicaments antiviraux agissant de façon additive ou synergique pour permettre une action antivirale plus puissante et limiter les chances du virus de trouver une combinaison de mutations compatible avec sa survie. D'année en année, l'arsenal thérapeutique contre le VIH s'est considérablement enrichi avec comme cible principale la transcriptase inverse et la protéase du VIH. L'inhibition de ces deux enzymes constitue donc actuellement la base de la plupart des thérapies anti-SIDA.

Néanmoins, en vue d'améliorer ces multi-thérapies, des agents anti-VIH dirigés vers d'autres cibles participant au cycle de vie du virus sont devenus nécessaires. L'inhibition de l'intégrase du VIH est justement une cible prometteuse car cette enzyme catalyse une étape essentielle dans la réplication du virus : l'intégration du génome viral dans l'ADN de la cellule-hôte.

Dans le cadre d'un projet de recherche soutenu par l'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA), nous nous sommes donc intéressés à la synthèse d'inhibiteurs potentiels de l'intégrase du VIH-1. Dans ce rapport, nous évoquerons tout d'abord l'état des recherches contre le VIH-1 et plus spécifiquement les connaissances actuelles sur l'intégrase et ses inhibiteurs avant d'aborder le sujet de l'étude. Les travaux effectués au laboratoire peuvent être dissociés en deux parties. La première concerne la synthèse de composés polyhydroxylés de type 2-phénylnaphtalène ainsi que d'hétérocycles polyhydroxylés géométriquement contraints. L'évaluation de leur activité *in vitro* sur l'intégrase du VIH-1 a permis d'effectuer une étude des relations structure – activité au sein de ces deux familles. La seconde partie de ce travail relate notamment la mise au point d'un protocole général applicable à la synthèse de composés de type α,γ -dicétoacide. Ce mode opératoire a permis la synthèse d'une dizaine de petites molécules portant cette fonction et l'étude du comportement en solution de l'une d'entre elles. La synthèse d' α,γ -dicétoacides possédant également un motif catéchol ou naphthalènediol ainsi que l'élaboration de molécules dérivées d'un des composés les plus actifs de cette famille d'inhibiteurs, le L-708,906, sont également relatées dans cette deuxième partie. Après évaluation de l'activité anti-intégrase de l'ensemble de ces molécules, une étude des relations structure – activité a été réalisée sur ce type de composés.

**LE VIH,
L'INTEGRASE
ET LEURS INHIBITEURS**

A] LE VIRUS D'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

I] Présentation générale^{4,5}

Le virus d'immunodéficience humaine (VIH) est l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) dont le nom provient de la constatation d'un effondrement de l'immunité cellulaire chez les patients infectés.

Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus.⁶ Ce type de virus possède un génome à ARN monocaténaire de haut poids moléculaire pouvant être transcrit en un ADN bicaténaire, dit proviral, grâce à une enzyme contenue dans le virion et caractéristique de cette famille : la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (RT).

Sur la base de critères de pathogénicité, cette famille des rétrovirus,⁷ très répandus parmi les diverses espèces animales, est divisée en trois sous-groupes :

- Les Oncovirus sont des virus transformants. Ce sont les rétrovirus les plus répandus et ils peuvent induire des tumeurs ou des leucémies (par exemple, le virus HTLV-1, isolé en 1980, engendre une leucémie à lymphocytes T).
- Les Spumavirus sont des virus « non pathogènes ». Identifiés chez de nombreux mammifères, dont l'homme, ces virus provoquent des infections inapparentes.
- Les Lentivirus sont des virus cytopathogènes. D'abord isolés chez l'animal, ils sont responsables de maladies à évolution lente. Le VIH-1 (forme du VIH répandue en Europe, aux Etats-Unis, en Afrique centrale et orientale et en Asie) et le VIH-2 (forme du VIH essentiellement présente en Afrique de l'Ouest) font partie de ce sous-groupe.

Antigéniquement distinct du VIH-1,⁸ le VIH-2 est également moins pathogène. Cependant, ils présentent tous les deux une structure et une morphologie sensiblement identiques. Les VIH se présentent schématiquement sous la forme de particules sphériques de 90 à 120 nm de diamètre. Ces particules sont entourées d'une enveloppe dans laquelle sont ancrées les glycoprotéines d'enveloppe externe (SU gp120) et les glycoprotéines transmembranaires (TM gp41). L'intérieur de la particule virale est tapissé de molécules

correspondant aux protéines de la matrice (MA p17) et contient également la protéase virale (PR).

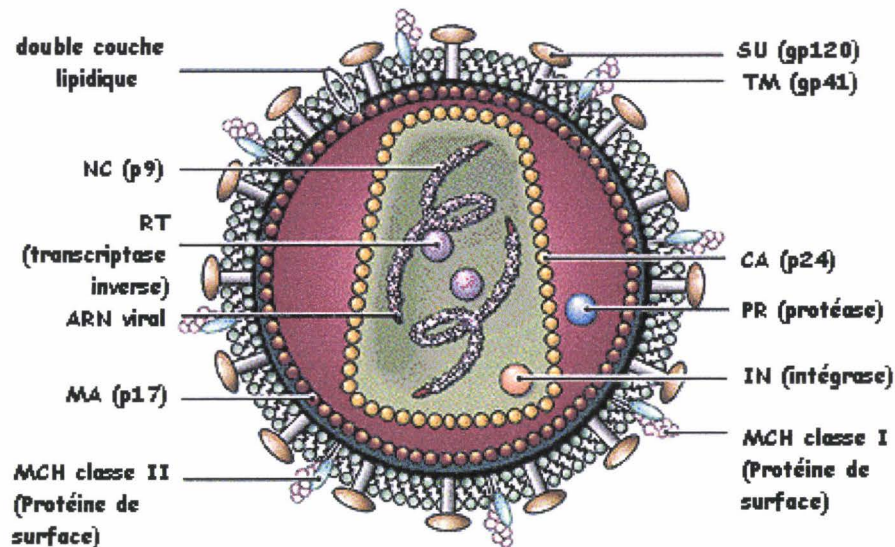


Figure 1 – Structure du VIH-1⁹

La capsid virale, en forme de tronc de cône au centre de la particule virale, est constituée de protéines (CA p24). C'est à l'intérieur de cette capsid virale que sont présents les protéines de la nucléocapsid (NC p7 et NC p9), deux des trois enzymes virales (la transcriptase inverse ou RT et l'intégrase ou IN) et le matériel génétique du virus constitué de deux molécules d'ARN identiques.

Chaque molécule d'ARN viral est flanquée à chaque extrémité d'une région répétitive R et de régions appelées U5 et U3. Elle est constituée d'environ 10000 nucléotides dont une majeure partie correspond aux trois gènes rétroviraux classiques appelés *gag*, *pol* et *env*.¹⁰ C'est à partir de ces trois gènes que sont respectivement synthétisées les protéines internes du virus (MA p17, CA p24, NC p7 et NC p9), les trois enzymes virales (PR, RT et IN) et les glycoprotéines d'enveloppe (SU gp120 et TM gp41).

L'organisation du génome du VIH est plus complexe que celle des rétrovirus classiques puisqu'il contient au moins six gènes supplémentaires codant pour des petites protéines de régulation : *vif*, *vpr*, *tat*, *rev*, *vpu* (pour le VIH-1, *vpx* pour le VIH-2) et *nef*. Ces différentes protéines jouent toutes un rôle plus ou moins identifié lors de la réplication virale.¹¹

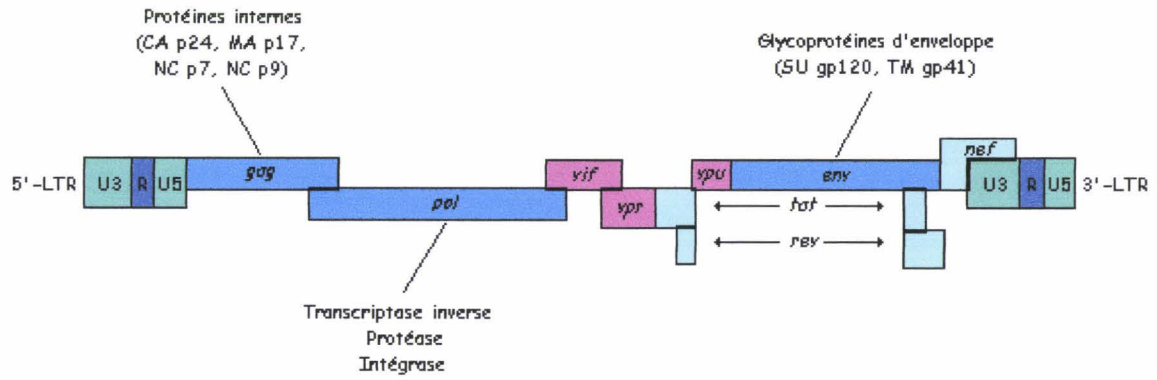


Figure 2 – Organisation du génome du VIH-1

II] Le cycle réplcatif des VIH et sa régulation ^{4,5}

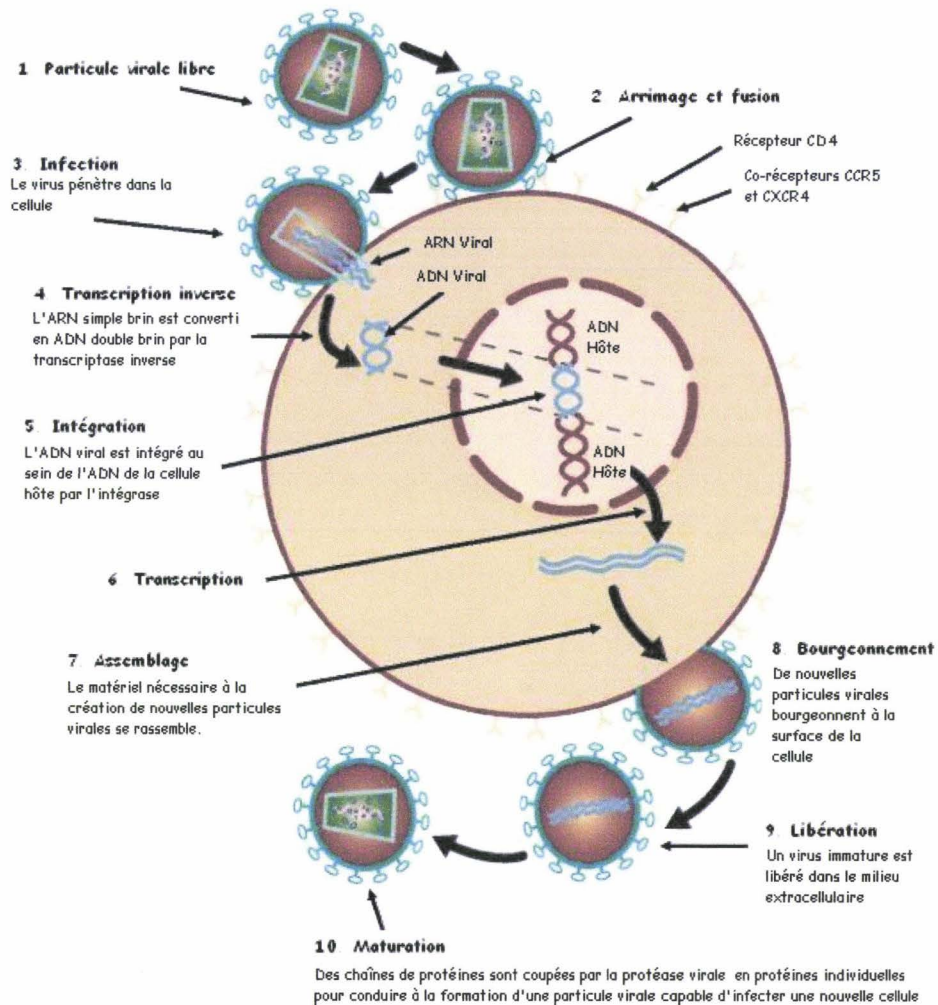


Figure 3 – Cycle réplcatif du VIH-1 ¹²

1) Le cycle répliatif du VIH-1

Le cycle répliatif des VIH comporte des événements précoces qui aboutissent à l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte et des événements plus tardifs dont résulte la formation de nouveaux virions.

a) Événements précoces du cycle répliatif

Les événements précoces comportent trois étapes majeures : la reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte, la rétrotranscription du génome viral et son intégration dans le génome de la cellule.

• Reconnaissance et entrée du virus :

L'entrée du virus dans la cellule s'effectue grâce à une reconnaissance spécifique et forte entre la glycoprotéine externe du VIH, la SU gp120 et son récepteur de haute affinité, la molécule CD4. Cette dernière caractérise les lymphocytes T-auxiliaires (lymphocytes Th ou CD4⁺) mais est également présente sur les macrophages, les cellules dendritiques des ganglions, de la rate et de l'épiderme (les cellules de Langerhans) ainsi que sur les cellules microgliales du cerveau (macrophages résidents du système nerveux central). L'interaction entre la molécule CD4 et la gp120 induit un changement conformationnel de cette dernière permettant la reconnaissance de régions particulières de cette protéine (boucle V3) par d'autres protéines de surface cellulaires appelées co-récepteurs (CCR5 sur les macrophages ou CXCR4 sur les lymphocytes Th). Il se forme un complexe trimérique CD4 – gp120 – co-récepteur indispensable pour permettre à la glycoprotéine gp41 d'exercer son activité fusionnante. Il y a entrée du VIH dans le cytoplasme de la cellule hôte où la capsid se désagrège et libère le génome.

• Rétrotranscription et intégration :

L'entrée du virus dans la cellule est suivie d'une étape importante effectuée par la transcriptase inverse (RT). L'enzyme copie l'ARN en ADN simple brin, hydrolyse le brin d'ARN et copie l'ADN simple brin pour former un ADN bicaténaire. Au cours de cette étape au mécanisme très complexe, deux régions identiques (U3 R U5) sont formées à chaque extrémité du génome viral. C'est au niveau de ces régions appelées Long Terminal Repeat (LTR) que ce dernier, sous forme d'ADN, s'intègre dans le génome de la cellule infectée.

Cette intégration nécessite le transport de l'ADN sous forme d'un complexe nucléoprotéique dans le noyau de la cellule et le clivage de l'ADN viral au niveau des LTR et de l'ADN cellulaire. L'ensemble des réactions impliquées dans ce processus est réalisé par une deuxième enzyme du VIH : l'intégrase virale. L'intégration semble pouvoir se faire dans de multiples sites de l'ADN cellulaire mais elle dépend aussi de l'activation des cellules infectées (la rétrotranscription est lente et incomplète dans les cellules au repos).

b) Étapes tardives du cycle réplcatif

Les événements ultérieurs à cette intégration constituent les étapes tardives du cycle réplcatif. Il s'agit d'étapes transcriptionnelles et post-transcriptionnelles dans lesquelles interviennent la machinerie cellulaire mais aussi des protéines de régulation du VIH.

• Les étapes transcriptionnelles :

La transcription de l'ADN proviral est réalisée par l'ARN polymérase II cellulaire. La synthèse de l'ARN viral est déclenchée à partir d'une extrémité (LTR 5') qui sert de promoteur et se termine à l'autre extrémité (LTR 3'). Cette synthèse est initiée lors de l'interaction de facteurs cellulaires avec le promoteur (LTR 5') qui contrôlent ainsi la multiplication du virus dans la cellule hôte.

La présence de ces facteurs cellulaires dans le noyau de la cellule infectée dépend souvent de l'état d'activation cellulaire qui est elle-même stimulée par des signaux transmis au niveau de la membrane de la cellule. Ces signaux sont produits lors de l'interaction de la cellule infectée avec d'autres cellules de son environnement ou encore lors de l'interaction de facteurs solubles (lymphokines ou cytokines) présents dans cet environnement avec la membrane de la cellule infectée.

La régulation de l'expression des gènes dépend de la coopération de facteurs cellulaires mais également de l'activité des protéines régulatrices virales. Au début de l'expression du provirus, les gènes de régulation seuls s'expriment. Puis les protéines régulatrices et des facteurs cellulaires orientent l'activité de l'ARN polymérase II vers la transcription des gènes codant les protéines de structure et les enzymes, au détriment des protéines de régulation.

La protéine de régulation *tat* (transactivator of transcription) des VIH joue un rôle important dans la synthèse de l'ARN viral en interagissant avec le complexe constitué par le promoteur (LTR 5') et les facteurs cellulaires qui y sont déjà fixés. C'est un activateur

puissant de la transcription et ce processus aboutit donc à la fabrication d'une quantité importante d'ARN viral dans le noyau de la cellule infectée. Le transport de cet ARN dans le cytoplasme est, quant à lui, sous le contrôle d'une deuxième protéine de régulation des VIH : la protéine *rev* (regulation of expression of viral protein).

• Les étapes post-transcriptionnelles :

Les ARN messagers viraux (ARNm) sont alors traduits en protéines virales dans le cytoplasme grâce à la machinerie de la cellule. Les ARNm donnent naissance, selon leur taille, soit aux protéines de régulation du VIH soit aux protéines constitutives des VIH issues des gènes *gag*, *pol* et *env*. Ces dernières sont synthétisées sous forme de protéines de fusion (polyprotéines) qui sont clivées soit par la troisième enzyme virale (la protéase) pour les polyprotéines *gag* et *pol*, soit par des protéases cellulaires pour la polyprotéine *env*. Cette dernière subit d'ailleurs préalablement une glycosylation dans l'appareil de Golgi pour donner la glycoprotéine précurseur Pr gp160 qui sera ensuite découpée en gp120 et gp41 par une protéase cellulaire. Ces premières étapes post-transcriptionnelles sont suivies d'un assemblage des protéines virales et de deux molécules d'ARN viral à proximité de la membrane cellulaire. Ce processus d'assemblage aboutit à la formation de nouveaux virus bourgeonnant à la surface de la cellule.

c) Importance de la réplication du VIH sur l'évolution de l'infection

La connaissance de ces mécanismes complexes qui engendrent la fabrication de virus par la cellule infectée est particulièrement importante puisque c'est sur elle que repose le développement de stratégies thérapeutiques. Ces processus sont, en effet, à la base du renouvellement rapide et constant du virus chez l'hôte, notamment au niveau des organes lymphoïdes, sièges de multiples interactions cellulaires où la réplication virale est probablement constamment stimulée. Cette stimulation aboutit, sans doute, à une dissémination importante du virus dans l'organisme avec, pour conséquence, un niveau élevé de la charge virale circulante observée chez les malades. C'est également au cours de ces processus de multiplication et de dissémination du virus chez l'hôte qu'apparaissent ou sont sélectionnées des formes virales distinctes échappant aux réponses immunitaires naturelles ou induites de l'hôte, voire aux stratégies d'interventions thérapeutiques. Ainsi, ces processus sont également à la base de la variabilité génétique des VIH. Ils sont cependant indissociables des cellules de l'hôte dans lesquelles ils se produisent et sont contrôlés.

2) Cibles thérapeutiques

La connaissance approfondie du cycle de réplication du VIH permet de fournir de nombreuses cibles potentielles à des agents thérapeutiques. Cependant, ce cycle permet aussi au virus d'avoir l'opportunité d'échapper à leur action ou de maintenir sa présence. La très grande aptitude du VIH à produire rapidement une grande variété de mutations représente un immense défi pour la mise au point d'antiviraux à action prolongée.

Les principales tentatives d'intervention thérapeutique sont :

- l'inhibition de l'entrée du virus dans la cellule,
- l'inhibition de la transcriptase inverse,
- l'inhibition de l'intégrase,
- l'inhibition de la transcription,
- l'inhibition de la protéase.

Les effets antiviraux les plus significatifs ont été obtenus à ce jour par la combinaison de deux types d'inhibiteurs de la transcriptase inverse, composés nucléosidiques et non nucléosidiques, et d'antiprotéases spécifiques. Cette combinaison est communément appelée trithérapie. Récemment (en 2003), un médicament appartenant à une nouvelle classe d'anti-SIDA, les inhibiteurs de fusion, a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration).¹³

3) L'émergence de résistance

Les enzymes de réplication du VIH ont la particularité de commettre un nombre d'erreurs relativement important en comparaison aux enzymes de réplication des gènes des organismes supérieurs. La transcriptase inverse ne « relit » aucune des copies qu'elle exécute et commet en moyenne une erreur sur 10000 nucléotides qu'elle assemble. Le génome du VIH comprenant environ 10000 nucléotides, il existe en moyenne une différence entre deux virus frères. Cette particularité, associée à un taux de réplication extrêmement rapide (un virus moyennement rapide peut produire près de 10000 virus fils par jour, c'est-à-dire être à l'origine de mille milliards de virus en quatre jours), rend compte de la capacité du virus à s'adapter à son environnement. La sélection ne conserve que les mutations favorables, les défavorables ne permettant pas au mutant de se reproduire. Il y a donc sélection de variants antigéniques lui permettant d'échapper progressivement à la réponse immune ou de mutants

résistants lui permettant d'échapper plus rapidement à l'action des antiviraux. L'émergence de souches mutantes étant directement liée à la capacité de réplication du virus, on comprend bien pourquoi une activité antivirale extrêmement puissante est nécessaire pour empêcher la production de mutants résistants par pression de sélection. C'est pourquoi l'association de médicaments antiviraux, par action additive ou synergique, peut permettre une action antivirale plus puissante et minimiser les chances du virus de trouver une combinaison de mutation compatible avec sa survie. Devant l'impossibilité actuelle d'éradiquer le virus, il convient de continuer à compléter les traitements actuels en bloquant le virus lors d'un maximum d'étapes clé de son cycle réplcatif.

III] Les inhibiteurs du VIH-1

1) Les inhibiteurs d'entrée

L'entrée du virus dans la cellule hôte peut être schématiquement décomposée en trois étapes successives et donc trois cibles thérapeutiques potentielles : l'adsorption du virus à la surface de la cellule (à travers la reconnaissance spécifique et forte entre la glycoprotéine externe du VIH, gp120, et la molécule CD4 de la cellule), la formation d'un complexe trimérique CD4 – gp120 – co-récepteur et la fusion membranaire assurée par la glycoprotéine transmembranaire gp41.

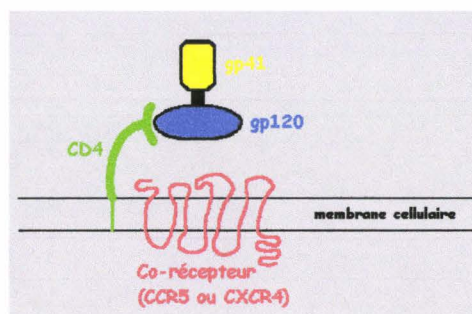
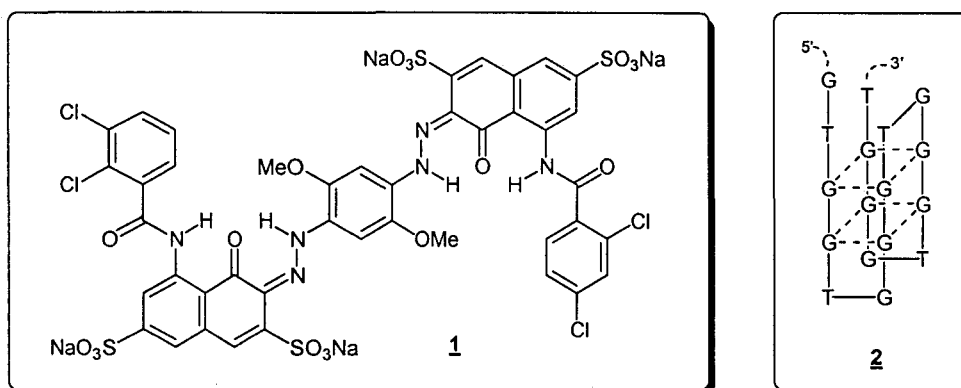


Figure 4 – Interactions au niveau de la membrane cellulaire

a) Les inhibiteurs de l'adsorption virale

Depuis que l'interaction entre la glycoprotéine gp120 et la molécule CD4 est considérée comme une cible thérapeutique prometteuse, un grand nombre de stratégies visant

à empêcher la formation de la liaison gp120-CD4 a vu le jour. On peut par exemple citer l'utilisation de formes solubles de CD4 ou de la protéine de fusion hétérotétramérique PRO-542^{14,15} qui est actuellement en phase clinique II. Ce complexe CD4-immunoglobuline G2, de part sa ressemblance avec le récepteur CD4, interagit avec les gp120 du virus empêchant leur liaison à des cellules. Deux autres molécules sont actuellement en phase clinique II : le FP-21399 **1**¹⁶ et le Zintevir **2** (T30177, AR177)^{17,18} qui fut d'abord étudié en tant qu'inhibiteur de l'intégrase avant de démontrer une activité importante dans l'inhibition de l'interaction gp120-CD4 associée à une bonne biodisponibilité. De même, il a été démontré que l'acide L-chicorique dont l'activité antivirale était précédemment attribuée à l'inhibition de l'intégrase agit sur une étape plus précoce du cycle réplcatif, l'entrée du virus dans la cellule.¹⁹



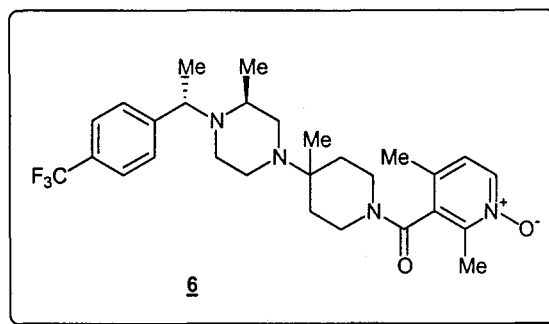
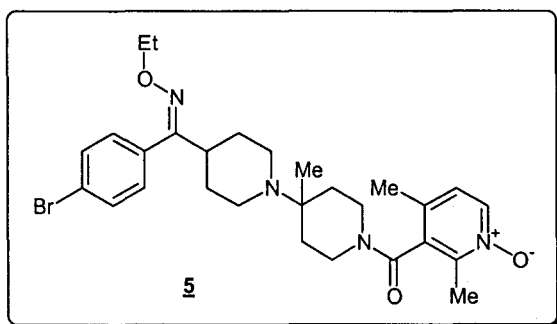
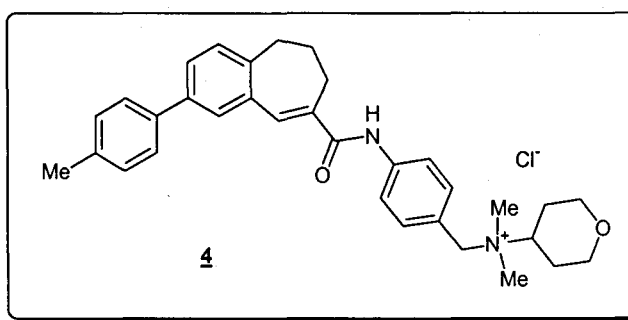
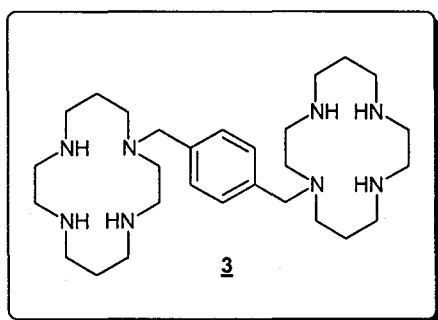
b) Les inhibiteurs de l'interaction gp120 – co-récepteurs cellulaires

L'interaction gp120 – CD4 n'est pas suffisante à la pénétration du virus dans la cellule. Une modification conformationnelle de la gp120 lui permet de former un complexe trimérique, indispensable au processus de fusion, avec le récepteur CD4 et des co-récepteurs membranaires. Inhiber l'interaction gp120 – co-récepteur interdirait alors la pénétration du virus dans le cytoplasme. Les co-récepteurs auxquels se fixe la gp120 sont de deux types : CCR5 (macrophages et lymphocytes T) et CXCR4 (lymphocytes T uniquement).^{20,21}

Plusieurs inhibiteurs spécifiques du co-récepteur CXCR4 ont été identifiés : le T22 (un peptide synthétique constitué de 18 acides aminés),²² deux de ces dérivés (le T134 et le T140)^{23,24} et le ALX40-4C (un polypeptide oligocationique composé de neuf arginines spécifique au CXCR4)^{25,26}. L'inhibiteur du co-récepteur CXCR4 qui a retenu le plus l'attention est le AMD3100 **3** qui est un composé non-cytotoxique à forte activité antivirale²⁷

dont le développement fut stoppé à cause d'effets cardiaques secondaires. Des analogues de ce produit ont alors été synthétisés dans l'espoir d'obtenir un meilleur profil clinique.²⁸

Il existe aussi des inhibiteurs spécifiques du CCR5. Le premier dérivé non-peptidique à avoir été reporté dans la littérature est le TAK-779 **4**, un dérivé d'ammonium quaternaire qui va se lier au sein d'une poche spécifique du récepteur.²⁹ Cependant, l'un des antagonistes les plus efficaces du CCR5 est le SCH-C ou SCH351125 **5** qui présente un CI_{50} de l'ordre du nanomolaire³⁰ et des recherches supplémentaires sur cette classe d'inhibiteurs ont conduit à l'obtention d'un composé de seconde génération, le SCH-D ou SCH350634 **6**.³¹

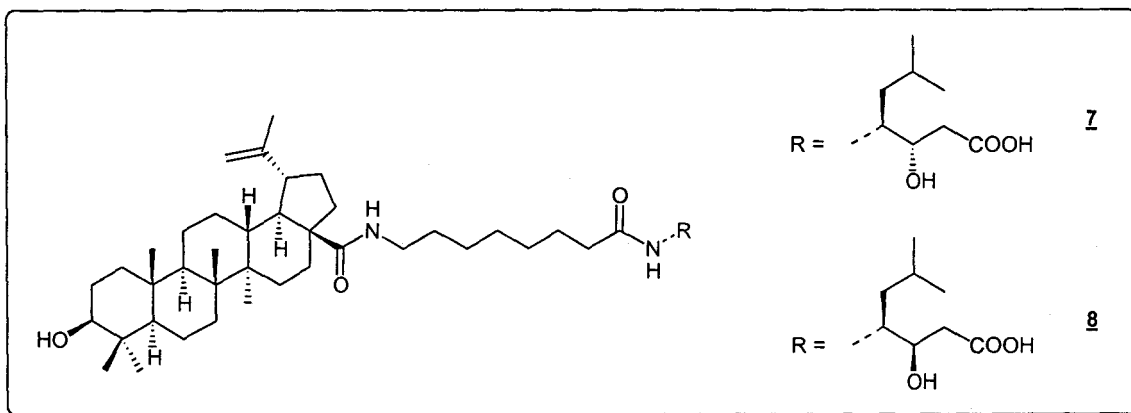


c) Les inhibiteurs de fusion

La formation d'un complexe trimérique gp120 – CD4 – co-récepteur va permettre au peptide gp41 de réaliser la fusion entre le virus et la membrane de la cellule. L'ectodomaine hélicoïdal de la gp41 se découvre révélant une profonde poche hydrophobe qu'une autre région de gp41 (C34) vient remplir pour lui permettre d'adopter une conformation favorable au processus de fusion.³² L'interaction entre ces deux régions de la gp41 constitue donc une cible thérapeutique potentiellement intéressante.

Dans le but d'occuper concurrentiellement la poche hydrophobe de la gp41, la synthèse de peptides analogues de C34 a conduit à l'obtention du Pentafuside ou T-20 qui

correspond aux résidus 127-162 de l'ectodomaine de la gp41.^{33,34} Approuvé en 2003 par la FDA, le T-20, désormais commercialisé sous le nom de Fuzeon[®], représente une réelle innovation en matière de traitement contre le SIDA car il est le premier inhibiteur de fusion à voir le jour créant donc une nouvelle classe de médicaments dans la lutte contre cette maladie. Il constitue notamment un immense espoir pour les malades qui développent des multi-résistances aux traitements actuels. Cependant, l'utilisation du T-20 est coûteuse et lourde, le patient devant subir deux injections sous-cutanées par jour de ce produit (sous la forme de deux doses de 1 mL). De plus, des résistances spécifiques au T-20 par mutation au niveau de la gp41 ont été mises en évidence à la fois *in vitro*³⁵ et *in vivo* en monothérapie.³⁶ Cependant, un autre peptide constitué de 39 acides aminés, le T-1249, est actuellement en phase clinique II avec comme principal atout une activité *in vitro* dix fois supérieure à celle du T-20 dans les mêmes conditions.³⁷ D'autres inhibiteurs de fusion, non peptidiques, ont été identifiés. Il s'agit de dérivés de l'acide bétulinique. Le RPR 103611 **7** et le IC 9564 **8** semblent en effet agir directement sur cette étape de fusion même si leur mode d'action précis reste encore à élucider.^{38,39}



2) Agents ciblant le « doigt de zinc » de NCp7

La nucléocapside de tous les rétrovirus connus est constituée de protéines contenant deux séquences Cys-X₂-Cys-X₄-His-X₄-Cys, où X représente un acide aminé quelconque. NCp7 contient notamment ces deux séquences capables de chélater de manière stoechiométrique un atome de Zn entre les trois cystéines et l'histidine, d'où leur nom de « doigt de zinc ». ⁴⁰ Ces sites constituent des cibles potentielles dans la lutte contre le virus. Cette complexation joue en effet un rôle important dans l'activité biologique des peptides qui la contiennent et des composés agissant sur ces « doigts de zinc » seraient capables

d'interférer à la fois sur des événements précoces (décapsidation) et tardifs (assemblage de nouveaux virions) du cycle répliatif. Les recherches se sont donc orientées vers des molécules capables d'induire une éjection du zinc.

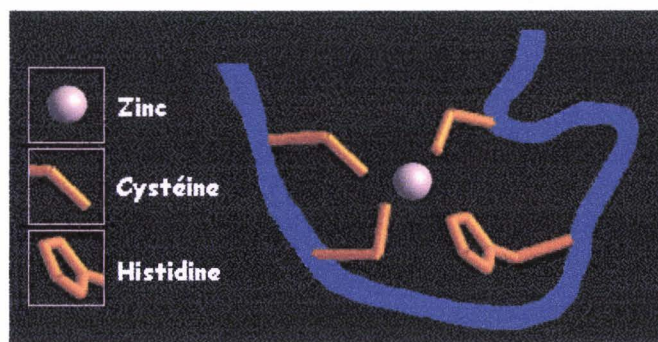
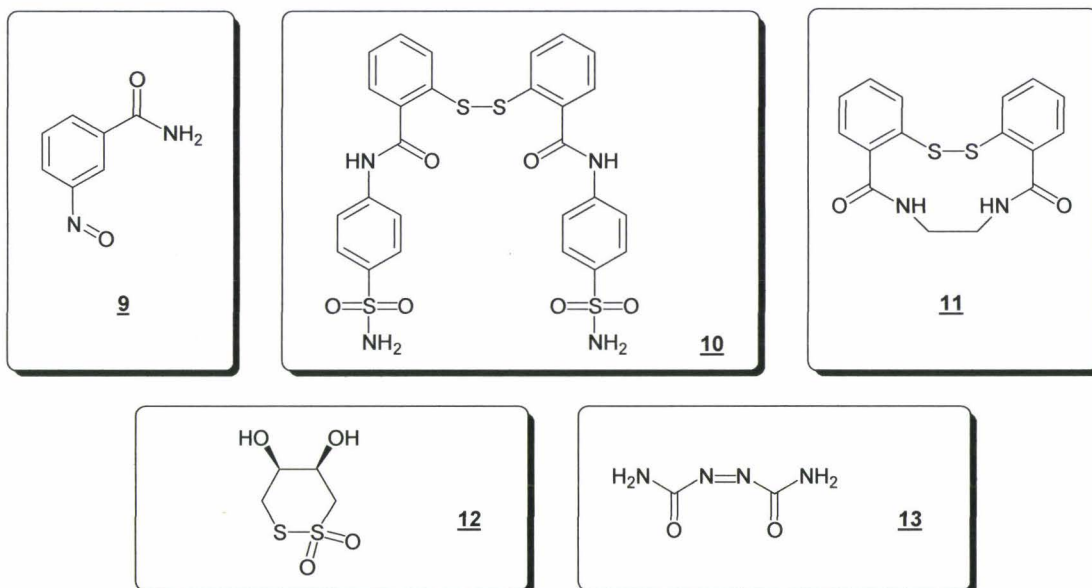


Figure 5 – « Doigt de zinc »

Le 3-nitrosobenzamide **9** (NOBA),⁴¹ les disulfures de dibenzamide (DIBA) (PD022551 **10**,⁴² SRR-SB3 **11**)⁴³, le 1,2-dithiane-4,5-diol,1,1-dioxide **12** (dithiane)⁴⁴ et l'azodicarbonamide **13** (ADA)⁴⁵ sont des composés capables de cibler sélectivement les « doigts de zinc » des NCp7.



L'ADA a d'ailleurs été le premier de ces composés à passer en phase clinique I/II. Il montre une bonne efficacité mais peut interagir avec d'autres cibles (il a démontré des propriétés immunosuppressives).⁴⁶ Il semble donc difficile d'attribuer cette activité antivirale à sa simple action sur les « doigts de zinc ».

3) Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse peuvent être, d'après leur structure et leur mécanisme d'action, classés en trois catégories : les inhibiteurs nucléosidiques (NRTIs), les inhibiteurs nucléotidiques (NtRTIs) et les inhibiteurs non nucléosidiques (NNRTIs).

a) Inhibiteurs nucléosidiques (NRTIs) et nucléotidiques (NtRTIs) de la RT

• NRTIs :

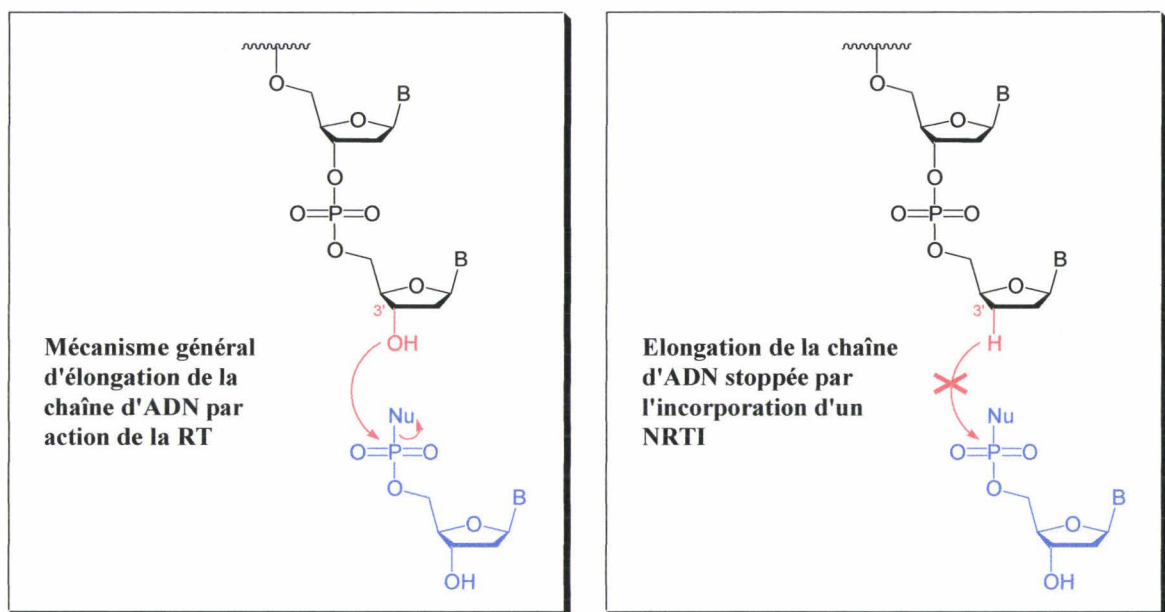
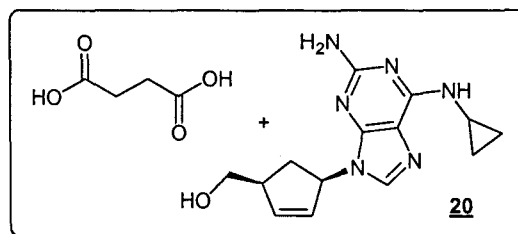
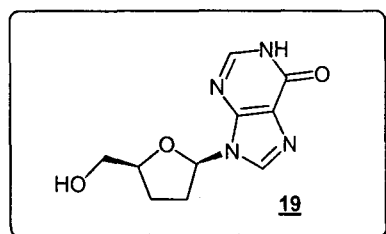
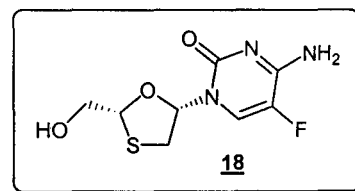
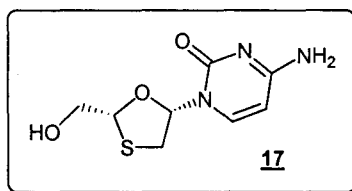
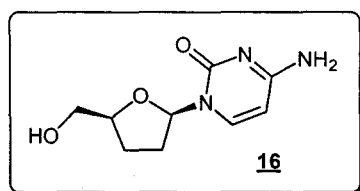
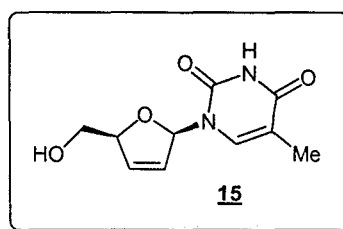
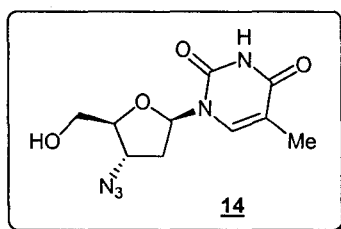


Figure 6 – Mécanisme d'action des NRTIs.

Des analogues nucléosidiques peuvent jouer le rôle d'inhibiteurs de la transcriptase inverse. Leur mécanisme d'action est relativement simple : métabolisés en dérivés 5'-triphosphates dans le cytoplasme de la cellule, ils deviennent ligands compétitifs de la transcriptase inverse qui les incorpore à l'ADN natif. L'absence de motif 3'-hydroxyle, essentiel à la formation de la liaison 3'-5' phosphodiester avec le nucléotide suivant lors de l'élongation de la chaîne d'ADN viral, induit une terminaison de chaîne précoce.⁴⁷

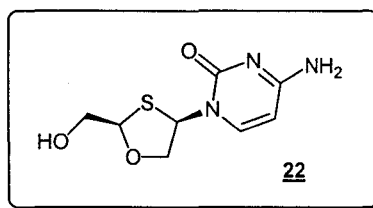
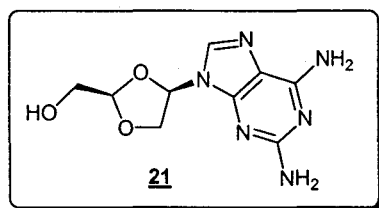
A l'heure actuelle, sept médicaments anti-SIDA sont des NRTIs. La zidovudine **14** (3'-azido-3'-déoxythymidine ou AZT), molécule connue depuis 1964,⁴⁸ est un analogue structural de la déoxythymidine. Le groupement hydroxyle en 3' du déoxyribose ayant été remplacé par le groupement azido N₃, la zidovudine est un inhibiteur puissant utilisé sous le

nom commercial de Retrovir[®]. Historiquement, il est le premier médicament efficace utilisé dans la lutte contre le SIDA.⁴⁹ La stavudine **15** (2',3'-didéhydro-3'-déoxythymidine ou d4T)⁵⁰ agit par ses métabolites phosphorylés et inhibe la transcriptase inverse. Commercialisée sous la dénomination Zerit[®], elle est utilisée en combinaison avec d'autres médicaments pour éviter l'apparition d'une résistance. La zalcitabine **16** (2',3'-didéoxycytidine ou ddC)⁵¹ (Hivid[®]) qui, contrairement à la cytosine, ne possède pas de groupement hydroxyle en position 3' est métabolisée en ddC triphosphate. La lamivudine **17** (2'-déoxy-3'-thiacytidine ou 3TC),⁵² pour laquelle un atome de carbone du noyau ribose a été remplacé par un atome de soufre et dont l'énantiomère lévogyre est nettement moins toxique que la forme dextrogyre,⁵³ est commercialisé sous le nom d'Epivir[®]. C'est un des traitements anti-SIDA les mieux tolérés mais il induit très rapidement des résistances. L'emtricitabine **18** (2',3'-didéoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine ou (-)-FTC)^{54,55} est plus connue sous le nom de Coviracil[®]. Elle fait partie de la même famille que le 3TC (lamivudine) et est également un médicament relativement bien toléré. La didanosine **19** (2',3'-didéoxyinosine ou ddi)⁵⁶ est commercialisée sous le nom de Videx[®] tandis que l'abacavir **20**,⁵⁷ analogue de la guanosine, est commercialisé sous le nom de Ziagen[®].



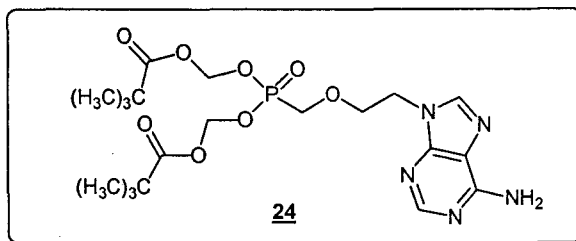
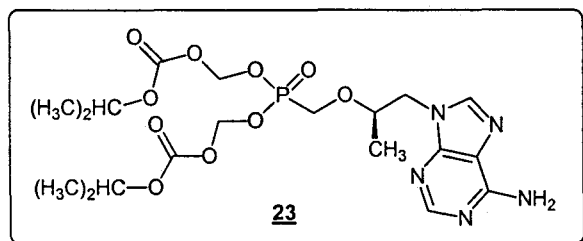
Malgré l'efficacité de l'ensemble de ces composés, l'apparition de résistances (mutations génétiques viables) est inévitable. Pour retarder celle-ci, ces médicaments ne sont

pas utilisés seuls mais en multithérapie, c'est-à-dire associés à d'autres médicaments agissant de manière différente. Pourtant, même avec ces traitements lourds, des souches de VIH-1 multi-résistantes peuvent apparaître. On cherche donc actuellement à obtenir des inhibiteurs de transcriptase inverse qui soient également actifs contre des souches reconnues comme résistantes à certains NRTIs actuellement commercialisés. Ainsi l'amdoxovir **21** ((-)-β-D-2,6-diaminopurine dioxolane ou DAPD),^{58,59} actuellement en phase clinique I/II, s'est montré actif contre des souches résistantes à l'AZT et au 3TC. De même, le BCH-10652 **22** (2'-déoxy-3'-oxa-4'-thiocytidine ou dOTC),⁶⁰ est lui aussi en phase clinique de développement. Malgré sa ressemblance structurale avec le 3TC, il peut être employé sous forme de racémique⁶¹ et présente (à dose importante) une activité contre des souches résistantes au 3TC.⁶²

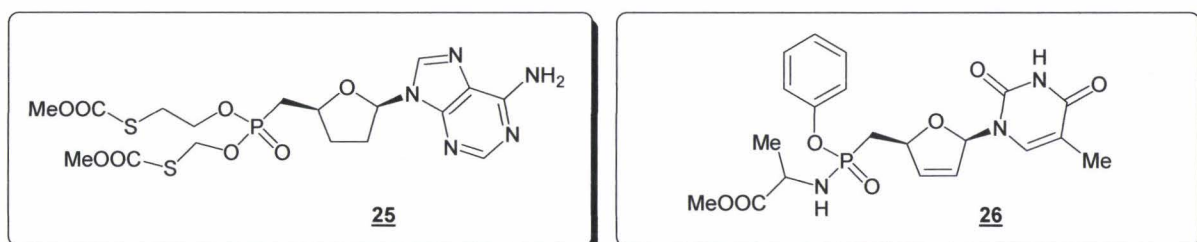


• *NtRTIs* :

Les NRTIs ne sont actifs sur la rétrotranscription qu'après être passés sous une forme 5'-triphosphate au sein de la cellule, ce qui constitue leur première étape de phosphorylation. Les analogues nucléotidiques PMEA et PMPA présentent donc l'avantage, par rapport aux composés nucléosidiques, de n'avoir à subir que deux étapes de phosphorylation pour être convertis en métabolites actifs car ils sont déjà équipés d'un groupement phosphoré. De manière à favoriser l'entrée de ces molécules dans les cellules, des prodrogues, dérivées d'esters lipophiles, ont été synthétisées : le bis(POC)-PMPA **23**^{63,64} récemment mis sur le marché sous le nom de Viread[®] et le bis(POM)-PMEA **24**⁶⁵ actuellement en phase clinique III dans le cadre du traitement du SIDA mais également de l'hépatite B.



Des recherches concernant des dérivés des NRTIs directement sous forme nucléotidique ont également conduit à l'obtention de prodrogues avec une activité intéressante. Ainsi, le bis(S-acétyl-2-thioéthyl)phosphotriester du ddA **25** s'est révélé mille fois plus efficace contre le VIH que son parent nucléosidique, le ddA (2',3'-didéoxyadénosine).⁶⁶ De même, un dérivé du d4T, le So324 **26**,⁶⁷⁻⁶⁹ a été synthétisé et présente des avantages thérapeutiques prometteurs.



b) Inhibiteurs non nucléosidiques / non nucléotidiques de la RT (NNRTIs)

Alors que les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques agissent directement au niveau du site de liaison du substrat de la transcriptase inverse, les NNRTIs agissent au niveau d'un site allostérique différent.

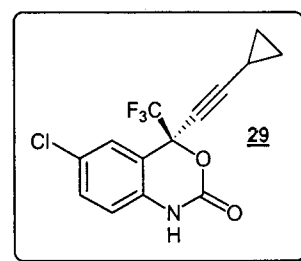
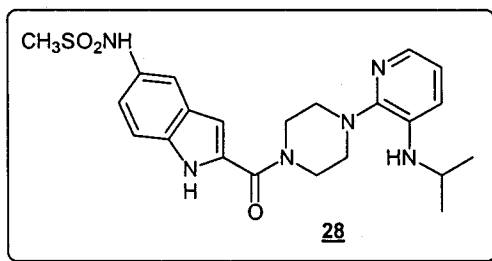
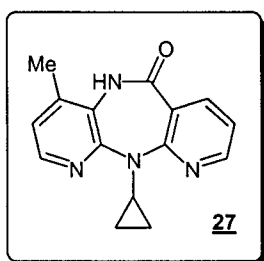


Figure 7 - Structure tridimensionnelle de la transcriptase inverse⁷⁰

La transcriptase inverse est un dimère composé de deux polypeptides : p66 (66 kDa) et p51 (51 kDa).⁷¹ Les NNRTIs se lient à l'enzyme au niveau de p66 dans une poche hydrophobe située à 10 Å du site de liaison.⁷² La création de liaisons hydrogène et

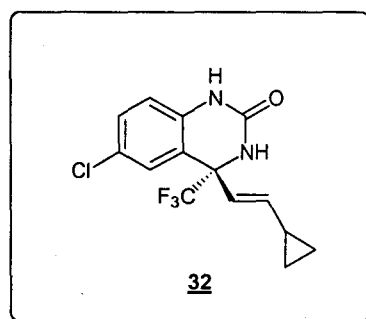
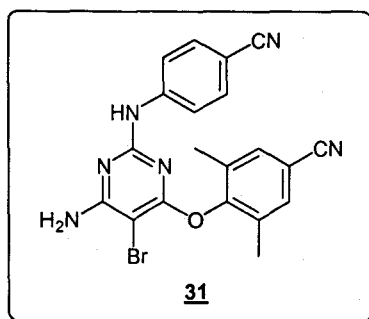
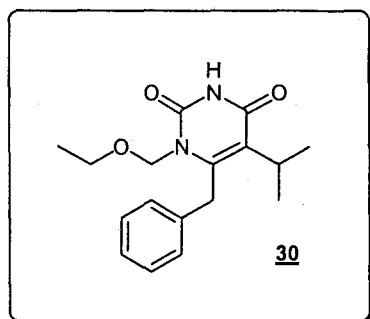
d'interactions hydrophobes avec les différents acides aminés de cette zone induit alors une distorsion des résidus aspartiques du site actif de l'enzyme. Celle-ci ne peut donc plus assurer correctement sa tâche au sein du cycle de réplication du VIH.⁷³

Plus de trente types de structures de composés différents ont été identifiés en tant que NNRTIs.⁷⁴ A l'heure actuelle, seuls trois composés ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et sont utilisés dans le traitement contre le SIDA. La névirapine **27**,⁷⁵ commercialisée sous la dénomination Viramune[®], est le premier NNRTI approuvé par la FDA. La délavirdine **28**,⁷⁶ commercialisée sous le nom de Rescriptor[®], est le moins utilisé des médicaments de cette classe et le troisième NNRTI sur le marché est l'éfavirenz **29**,⁷⁷ connu sous le nom de Sustiva[®].

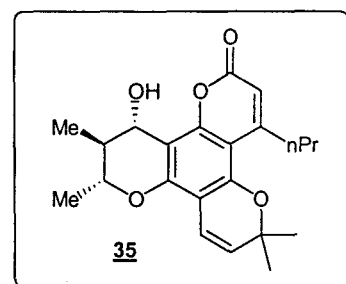
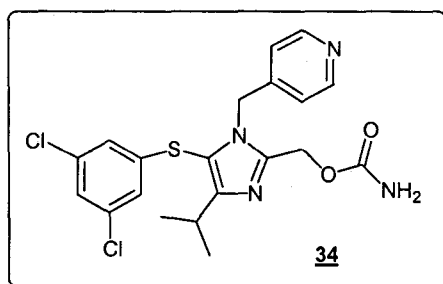
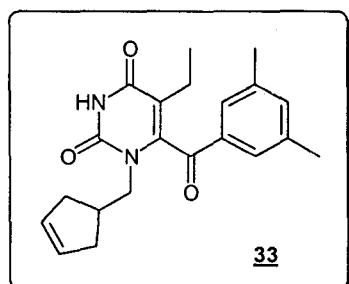


Le point commun de ces trois NNRTIs est qu'ils engendrent une hypersensibilité mais surtout des résistances rapides liées à des mutations sur la transcriptase inverse. Afin de prévenir l'apparition de ces résistances, les NNRTIs doivent donc être utilisés dès le début de l'infection en concentrations suffisamment importantes et en combinaison avec des NRTIs et/ou des PIs.⁷⁴

La recherche de nouveaux NNRTIs s'oriente vers l'obtention de molécules qui induisent moins facilement des résistances en inhibant également certaines formes mutantes de transcriptase inverse. Le chef de file de la nouvelle génération de NNRTIs est l'émivirine **30** (MKC-442)^{78,79} qui est actuellement en phase clinique III. De nombreux autres composés sont en phase clinique moins avancée ou encore en phase préclinique. Le TMC125 **31**, et le DPC 083 **32** démontrent, à des concentrations très faibles de l'ordre du nanomolaire, une activité importante contre un grand nombre des souches mutantes les plus courantes de la transcriptase inverse.^{80,81}



Le SJ-3366 **33** inhibe la transcription inverse à des concentrations nanomolaires⁸² tout en affichant un indice thérapeutique de l'ordre de plusieurs millions. De même, en démontrant une bonne efficacité face à des résistances induites par des mutations de l'enzyme,⁸³ la capravirine **34** (S-1153, AG1549) a atteint le stade des essais cliniques de phase II/III. Enfin, il convient de citer le seul NNRTI d'origine naturelle. Le (+)-Calanolide A **35** est issu d'un arbre tropical de Malaisie et fait l'objet d'une étude clinique de phase I.⁸⁴

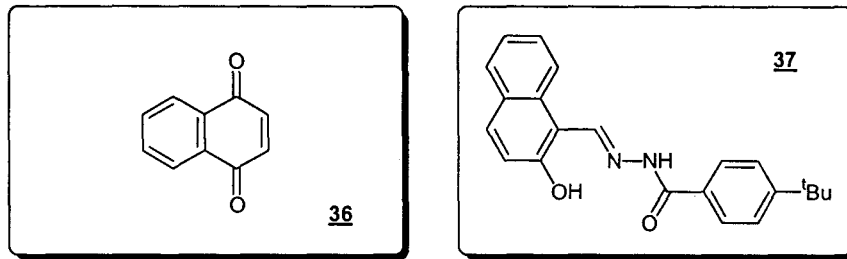


c) Inhibiteurs de Ribonucléase H

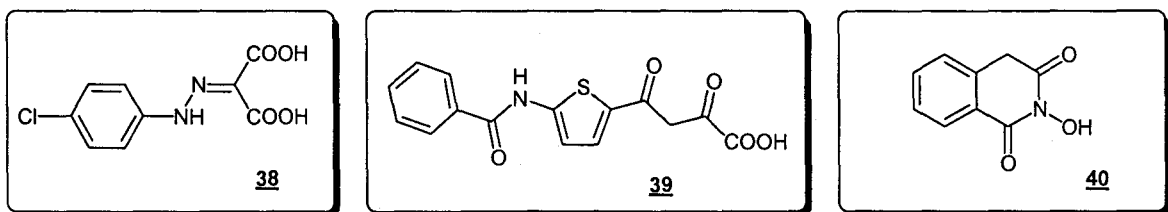
La transcriptase inverse est une enzyme bifonctionnelle composée d'un domaine ADN polymérase et d'un domaine ribonucléase H (RNase H). Le domaine ADN polymérase, sur lequel agissent les NRTIs, les NtRTIs et les NNRTIs, n'est pas le seul impliqué dans les mécanismes de création d'un ADN viral double brin. En effet, après la rétrotranscription de l'ARN viral en ADN viral grâce au domaine ADN polymérase, le brin d'ARN doit être éliminé pour permettre la formation d'un ADN viral bicaténaire. Cette étape primordiale est effectuée par le domaine ribonucléase H de l'enzyme ce qui en fait une cible thérapeutique potentielle.⁸⁵ Cette étape requiert la présence d'ions métalliques divalents⁸⁶ dont le rôle dans le mécanisme de clivage de l'ARN n'a pas encore été résolu mais dont les sites de liaisons avec l'enzyme constituent des cibles potentielles. Il semble d'ailleurs que l'inhibition de la

RNase H du VIH-1 peut se produire par des mécanismes directs (liaison au domaine RNase H de la transcriptase inverse) ou indirects (modulation allostérique de l'activité).

A l'instar de la névirapine⁸⁷ qui, en plus d'induire une forte inhibition sur l'activité de polymérisation, affecte le clivage réalisé par la RNase H, un certain nombre de composés actifs sur le domaine ADN polymérase présente également une activité sur RNase H. C'est par exemple le cas de la 1,4-naphtalènedione **36**⁸⁸ et de la BBNH **37** (N-(4-*tert*-butylbenzoyl)-2-hydroxy-1-naphtaldéhyde hydrazone).^{89,90} Cette dernière peut se lier indépendamment sur les deux sites et possède donc une activité similaire sur les deux domaines. La 1,4-naphtalènedione démontre même une activité supérieure sur RNase H.



Certaines molécules présentent une inhibition sélective de ce domaine de l'enzyme. C'est le cas du composé CPHM **38** (4-chlorophénylhydrazone de l'acide mésoxalique).⁹¹ De même, l'acide 4-[5-(benzoylamino)thièn-2-yl]-2,4-dioxobutanoïque **39** inhibe sélectivement le clivage réalisé par la RNase H et n'a pas d'effet sur la polymérisation d'ADN.⁹² Récemment, une série de petites molécules N-hydroxyimides (**40** par exemple) a également révélé une activité significative dans l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH-1 tout en démontrant une sélectivité sur la RNase H.⁸⁶



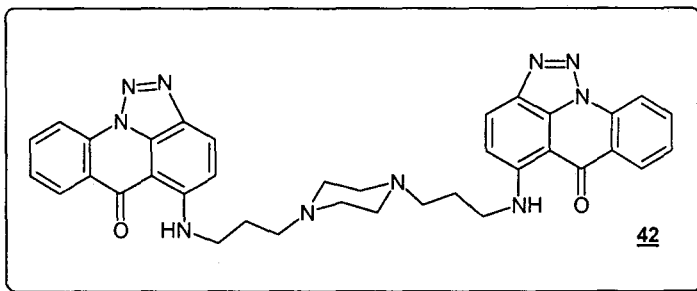
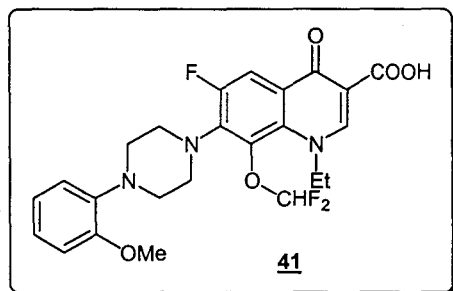
4) Les inhibiteurs de l'intégrase

Cette partie sera développée en détail dans le chapitre suivant.

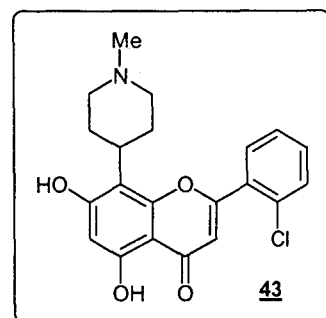
5) Les inhibiteurs de transcription

Au niveau de l'étape de transcription, l'expression des gènes viraux est conditionnée par l'intervention de facteurs cellulaires qui viennent se lier aux promoteurs LTR de l'ADN viral et par l'interaction de la protéine de régulation *tat* avec la séquence TAR (transactivation response) de cette même zone d'ADN.⁹³ Parmi les facteurs cellulaires les plus importants, NF- B apparaît comme une cible de choix mais la recherche d'inhibiteur de *tat* apporterait plus de spécificité.⁹⁴ Cette protéine constituée de 86 acides aminés active la transcription mais se lie également à de nombreux autres récepteurs que la séquence TAR de l'ADN viral. Des composés ciblant *tat* présentent donc un intérêt conséquent dans la lutte contre le SIDA.⁹⁵

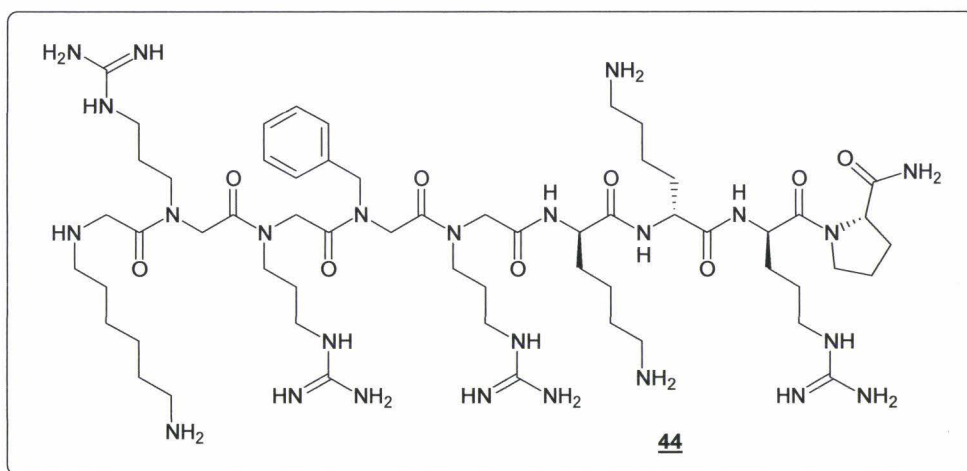
Un certain nombre de composés inhibant la réplication du VIH-1 en agissant sur le processus de transcription ont été découverts ces dernières années. Parmi eux, les dérivés de la fluoroquinoline K-12 **41**, K-37, K-38 et K-42 démontrent une activité qui peut être attribuée à l'inhibition de *tat*^{96,97} et vraisemblablement de certains facteurs cellulaires.⁹⁸ La bistriazoloacridone témacrazine **42** bloque également la transcription de l'ADN viral sans interférer avec la transcription des gènes cellulaires⁹⁹ mais engendre des résistances associées à des mutations au niveau de certaines positions des LTR.



Le flavopiridol **43** (L86-8275, HMR1275) est notamment un inhibiteur de la protéine kinase P-TEFb, actuellement en essai clinique pour le traitement du cancer.¹⁰⁰ L'inhibition de ce facteur cellulaire, qui forme un complexe avec *tat* pour activer la transcription, induit donc un blocage de la transactivation par la protéine *tat*.



Une autre piste de recherche consiste à synthétiser des analogues peptidiques de *tat* capables d'entrer en compétition avec cette protéine lors de sa liaison avec les LTR.¹⁰¹ Le CGP64222 **44**, oligomère peptidique constitué de neuf résidus et structurellement proche des résidus 48-56 de *tat*, empêche l'interaction TAR – *tat* et supprime toute réplication virale.¹⁰² Il démontre également une activité anti-VIH en agissant au niveau de l'entrée du virus dans la cellule de part son interaction avec le co-récepteur CXCR4.¹⁰³



6) Les inhibiteurs de la protéase

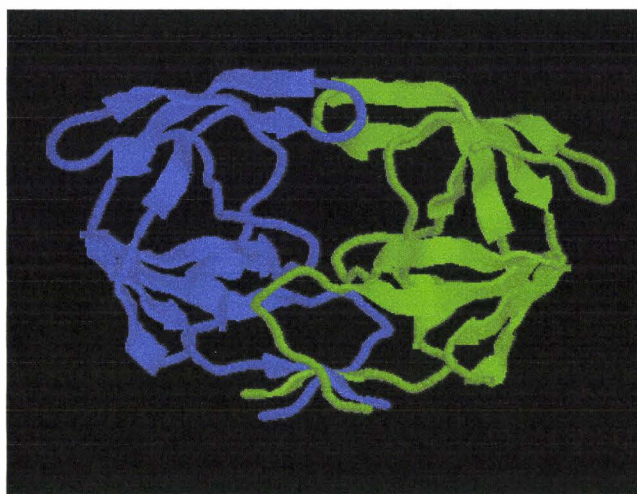


Figure 8 - Structure tridimensionnelle de la protéase¹⁰⁴

La protéase est la troisième enzyme spécifique au VIH à intervenir dans son cycle de réplication. Son rôle est de cliver spécifiquement les polyprotéines *gag* et *gag-pol* afin d'obtenir les protéines structurales et les protéines fonctionnelles (enzymes) du virus afin de

permettre la création de nouveaux virions. Son implication dans la maturation et la production de nouveaux virions rend son action indispensable à l'infection de nouvelles cellules et elle constitue donc une cible thérapeutique très intéressante.¹⁰⁵

La protéase du VIH-1 appartient à la famille des protéases aspartiques et possède une structure homo-dimérique comportant un axe de symétrie C_2 .¹⁰⁶⁻¹¹⁰ Ses deux monomères sont deux polypeptides de 99 acides aminés qui présentent des conformations identiques. Le site actif se situe entre ces deux sous-unités. Il est cerné par deux feuillets β flexibles et par la triade Asp-Thr-Gly (caractéristique des protéases aspartiques) de chacun des deux monomères. Les résidus aspartiques de cette triade sont essentiels pour le bon fonctionnement de la protéase. L'un étant sous forme carboxylate et le second sous forme protonée, ils agissent de manière différente et complémentaire pour permettre de réaliser le clivage des polyprotéines *gag* et *gag-pol*.¹¹¹ Le premier déprotone une molécule d'eau, libérant un ion hydroxyde qui réalise au sein du site actif de l'enzyme une attaque nucléophile sur le carbonyle de la liaison peptidique à couper. L'intermédiaire chargé ainsi créé arrache alors un proton au deuxième résidu aspartique et se réorganise pour conduire aux produits d'hydrolyse : le polypeptide est clivé.

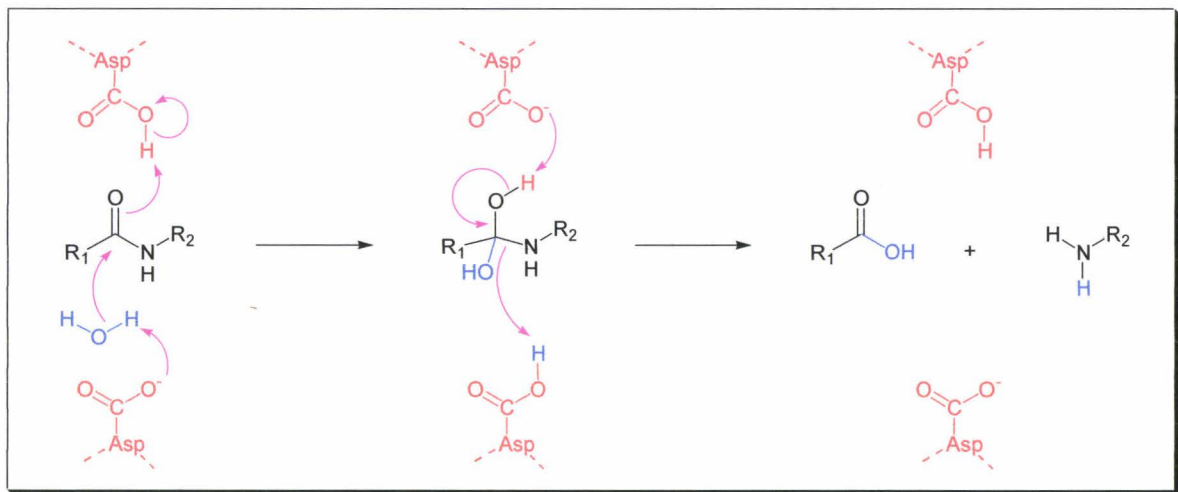
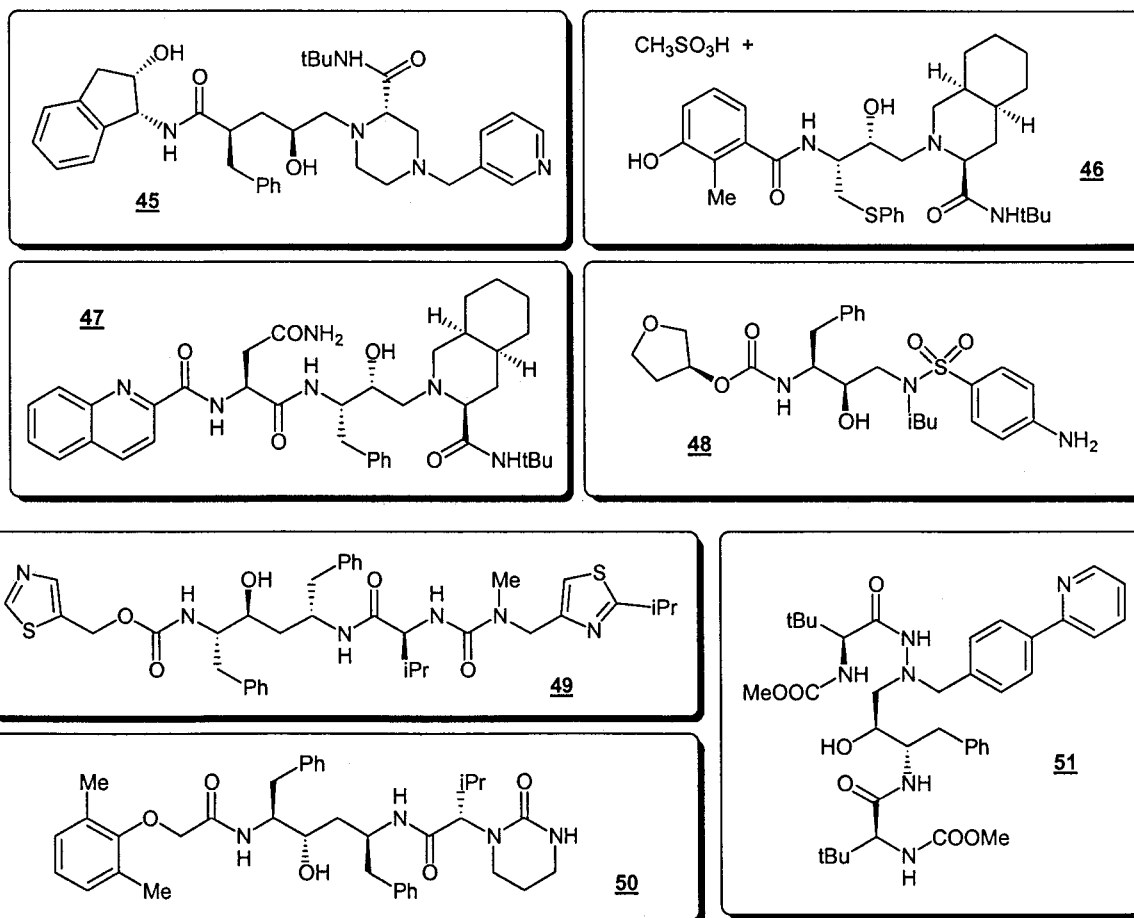


Figure 9 – Mécanisme de clivage d'une liaison peptidique par la protéase

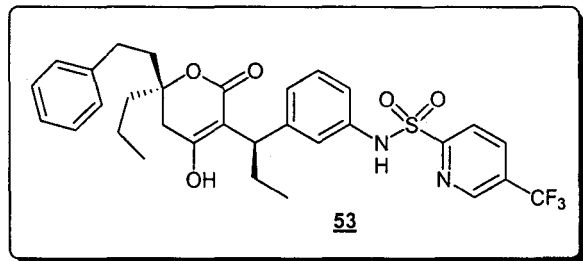
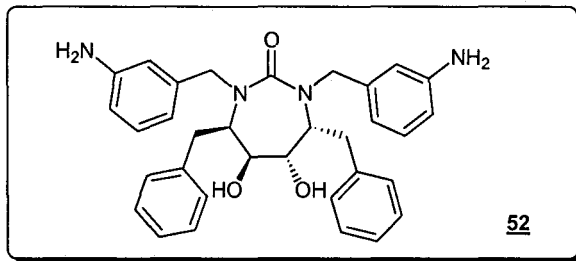
Tous les inhibiteurs de protéase virale (PIs) actuellement sur le marché fonctionnent sur le même principe : ce sont des inhibiteurs peptidomimétiques agissant sur le site actif.¹¹¹ Ils miment les polypeptides habituellement clivés par l'enzyme. La liaison peptidique

habituellement hydrolysée chez *gag* et *gag-pol* est remplacée par une liaison non hydrolysable chez les PIs qui bloquent l'action de l'enzyme.

Les inhibiteurs de protéase approuvés par la FDA sont au nombre de sept. L'Indinavir **45** (Crixivan[®]),¹¹² le Nelfavir **46** (Viracept[®]),^{113,114} le Saquinavir **47** (Invirase[®] et Fortovase[®]),^{115,116} l'Amprénavir **48** (Agenerase[®]),¹¹⁷ le Ritonavir **49** (Norvir[®])¹¹⁸ et le Lopinavir **50** (utilisé en association avec le ritonavir sous l'appellation Kaletra[®])¹¹⁹ sont tous des analogues non clivables des substrats habituels de la protéase. Le Lopinavir est utilisé en association avec du Ritonavir car celui-ci inhibe fortement le métabolisme du Lopinavir et permet donc d'obtenir de plus fortes concentrations plasmatiques lors d'une administration par voie orale.¹¹⁹ Le septième inhibiteur de protéase, l'Atazanavir **51** (Zrivada[®]),^{120,121} n'a été approuvé par la FDA qu'en 2003. Il offre plusieurs avantages par rapport aux autres PIs : sa posologie est unique quotidienne, il ne provoque pas d'augmentation significative des taux de lipides (ce qui est un des effets secondaires des autres PIs) et, à l'instar du ritonavir, il est également capable d'amplifier l'action des autres PIs.^{120,122}



L'apparition de résistances incite cependant à rechercher de nouveaux inhibiteurs, notamment non-peptidiques, qui pourraient présenter une meilleure biodisponibilité par voie orale ainsi que des propriétés pharmacocinétiques plus intéressantes. Cette recherche a conduit à la mise en avant de 4-hydroxycoumarines et 4-hydroxy-2-pyrones,¹²³ de dérivés de sulfonamides substitués,¹²⁴ d'urées cycliques (DMP-323 et DMP-450 par exemple),^{125,126} de cyanoguanidines cycliques,¹²⁷ d'analogues aza-dipeptidiques¹²⁸ et du tipranavir.^{129,130} Le principal avantage de l'urée cyclique DMP-450 **52**, actuellement en phase clinique I/II, est sa bonne biodisponibilité par voie orale.¹²⁶ Les analogues aza-dipeptidiques présentent un gros potentiel anti-VIH en affichant une bonne biodisponibilité par administration orale, en démontrant un bon profil pharmacocinétique et en ne présentant pas de résistances croisées avec des souches résistantes au Saquinavir.¹²⁸ Cette classe d'inhibiteurs a d'ailleurs confirmé ce potentiel avec l'atazanavir récemment approuvé par la FDA.^{120,121} Enfin, le tripanavir **53** a démontré une bonne activité contre des souches de VIH-1 isolées de patients présentant des multirésistances aux autres PIs.¹³¹



Indépendamment de la protéase elle-même, les protéasomes jouent un rôle dans le traitement des polyprotéines *gag* et constituent donc aussi des cibles thérapeutiques potentielles. Des inhibiteurs de protéasome tels que l'époxomicine ont démontré leur capacité à inhiber la production de nouveaux virions en bloquant le traitement des polyprotéines *gag* par la protéase.¹³²

B] L'INTEGRASE DU VIH-1

I] Le rôle de l'intégrase

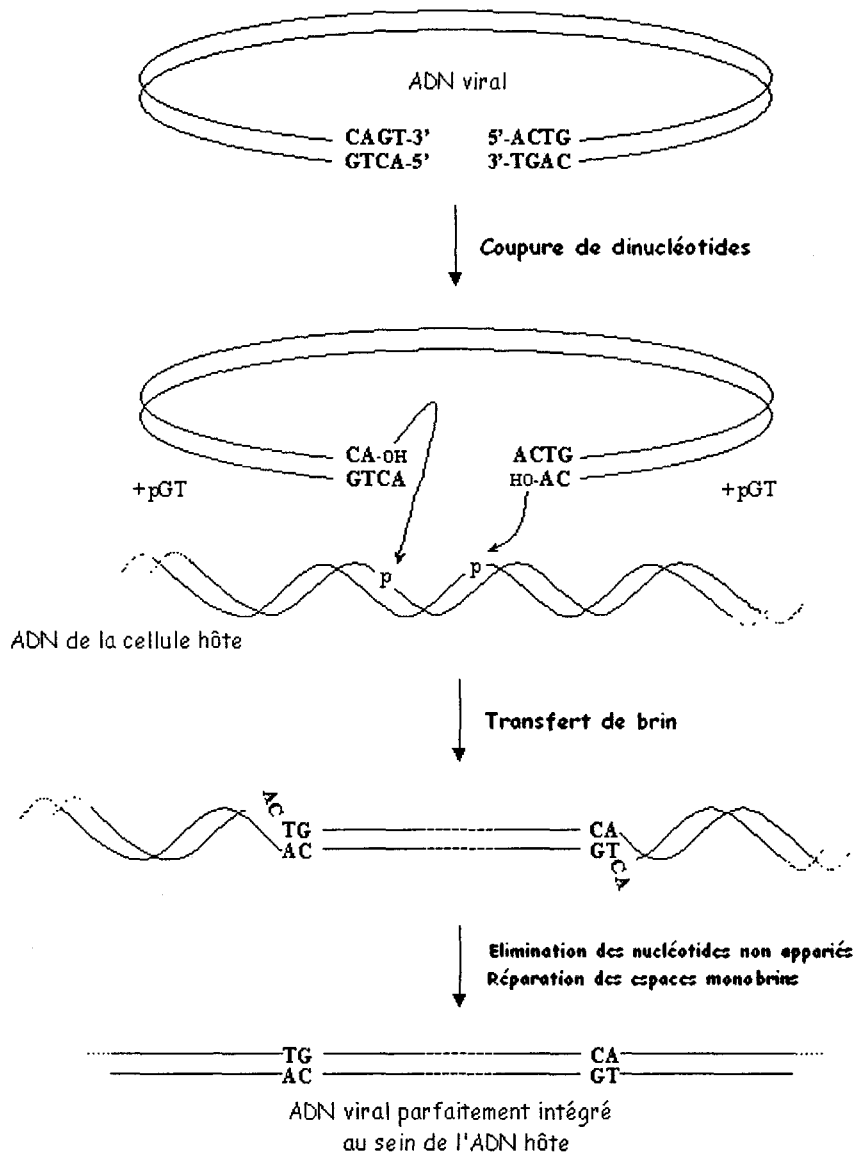


Figure 10 – Processus d'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN hôte

L'intégrase permet l'intégration de l'ADN viral double brin linéaire au sein de l'ADN de la cellule hôte. Cette intégration se déroule en plusieurs étapes¹³³ dont deux majeures qui reposent sur deux réactions endonucléasiques, distinctes en spécificité, en temps et en lieu : la coupure de dinucléotides (3'-P) et le transfert de brins (ST).

Le moment exact où l'intégrase se lie à l'ADN viral n'est pas connu mais il semblerait qu'il y ait une interaction physique et fonctionnelle entre la transcriptase inverse et l'intégrase^{134,135} et donc que l'interaction ADN-IN débute au cours du processus de transcription inverse. Sur des cellules infectées par le VIH-1, le double brin d'ADN viral a d'ailleurs été isolé avec plusieurs dizaines de molécules d'intégrase au sein d'une importante structure nucléoprotéinique appelée complexe de préintégration (PIC).^{136,137} En plus d'ADN viral et d'intégrase, le PIC est constitué de protéine de la matrice virale, de transcriptase inverse, de protéine de la nucléocapside, de protéine virale R, de protéine cellulaire HMG I et vraisemblablement d'autres protéines cellulaires. Le comportement exact de cette association est encore en cours d'étude mais elle joue vraisemblablement un rôle très important dans l'enchaînement des étapes d'intégration.

1) La coupure de dinucléotides

L'analyse d'ADN viral isolé de cellules infectées montre que la préparation de l'intégration débute au sein du cytoplasme. Dès que la synthèse de l'ADN viral est terminée, celui-ci est amputé de deux nucléotides à chaque extrémité 3' au niveau des LTRs.¹³³ Cette première étape, nommée coupure de dinucléotides, a pu être reproduite *in vitro* en utilisant de l'intégrase purifiée et des substrats d'ADN représentant la terminaison de l'ADN viral.¹³⁸ Lors de cette réaction, le dinucléotide GT de l'extrémité 3' est spécifiquement retiré de l'oligonucléotide utilisé, conduisant à la création d'un nouveau groupement hydroxyle. L'extrémité 3' de l'ADN viral est alors représentée par le dinucléotide CA-3'-OH (caractéristique que l'on retrouve chez tous les rétrovirus).

En marquant un brin d'ADN avec du phosphore d'isotope 32 ,¹³⁹ il a clairement été démontré que le clivage assuré par l'intégrase a bien lieu au niveau du phosphate situé entre l'adénine et la guanine (le rôle de nucléophile étant joué par de l'eau). Afin d'étudier de plus près le mécanisme de cette réaction, celle-ci a été réalisée sur un oligonucléotide comportant un phosphorothioate de chiralité connue au niveau du site de clivage. L'inversion de chiralité constatée a ainsi permis d'établir que la coupure de l'ADN s'effectue par une substitution nucléophile d'ordre 2. La transestérification n'ayant lieu qu'en une seule étape, cela exclut donc l'existence d'un intermédiaire covalent entre l'intégrase et l'ADN.

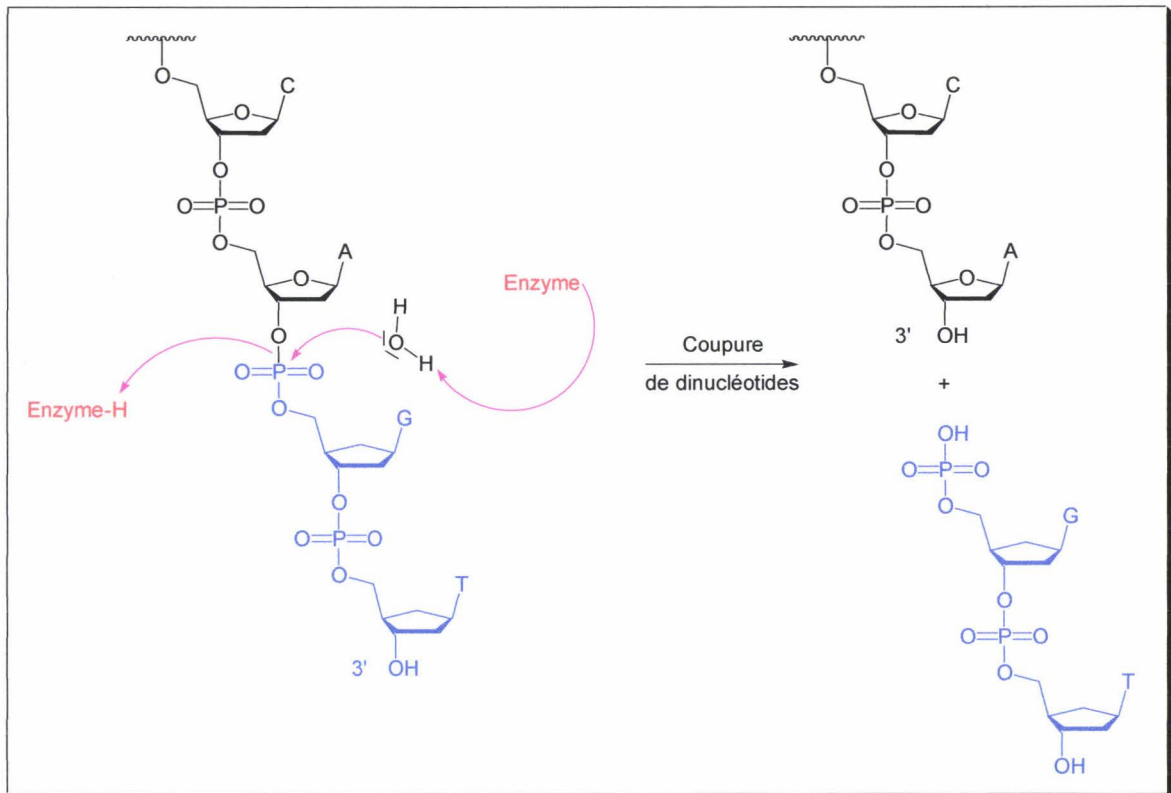


Figure 11 – Mécanisme général de la coupure de dinucléotides effectuée par l'intégrase

La coupure de dinucléotides requiert donc un mécanisme relativement similaire à ceux déjà identifiés chez certaines ADN polymérases¹⁴⁰ et suppose donc la présence d'un nucléophile, de l'intégrase ainsi que de deux cations divalents. En se basant sur le mécanisme établi pour l'activité exonucléasique 3'-5' de l'ADN polymérase d'*Escherichia coli*,¹⁴¹ dont la structure du domaine catalytique est relativement proche de celle de l'intégrase, le mécanisme d'action peut être postulé. L'attaque nucléophile sur l'atome de phosphore du dinucléotide terminal serait réalisée par un ion hydroxyde activé par un premier métal divalent. L'état de transition pentacoordiné résultant de cette attaque et l'oxyanion libéré seraient alors stabilisés par un second métal divalent.

2) Le transfert de brins

Si la réaction de coupure de dinucléotides a lieu dans le cytoplasme, l'ADN viral doit obligatoirement entrer au sein du noyau pour être intégré à l'ADN de la cellule infectée. Pour cela, l'intégrase et l'ADN viral restent associés au sein du complexe de préintégration (PIC)¹³⁶ mais le mécanisme d'entrée reste pour l'instant assez obscur (il n'y a pas de mécanisme général sur ce point pour les différents rétrovirus).¹⁴² Leur connaissance serait

pourtant d'une grande utilité en permettant d'envisager de nouvelles stratégies pour bloquer l'intégration.

A l'intérieur du noyau, les extrémités 3' de l'ADN viral viennent s'insérer au sein du génome de la cellule hôte au cours d'une seconde étape catalysée par l'intégrase que l'on nomme transfert de brins. Comme dans le cas de la réaction de coupure de dinucléotides, la mise au point de différentes expériences *in vitro* a permis une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette étape.

Les deux extrémités 3' de l'ADN viral s'insèrent dans l'ADN cible au niveau de deux liaisons phosphodiester distantes de cinq paires de bases. Cette insertion ne se fait pas sur un site spécifique du génome hôte mais toutes ses zones ne sont pas favorables à l'intégration.^{143,144} Il y a donc des régions où cette réaction s'effectue de manière préférentielle, sans doute guidée par des interactions complexes entre l'ADN hôte et des protéines cellulaires associées au PIC.

Le transfert de brins met en jeu un mécanisme relativement semblable à celui de la coupure de dinucléotides.¹³⁹ La transestérification directe n'est plus effectuée par une molécule d'eau, l'intégrase disposant l'extrémité 3' de l'ADN viral de manière à ce que le groupement hydroxyle puisse jouer le rôle de nucléophile. Cette attaque de la liaison phosphodiester de l'ADN hôte permet la jonction entre l'extrémité 3' de l'ADN viral et une extrémité 5' de l'ADN cible.

La liaison de l'ADN viral aux deux brins de l'ADN cellulaire s'effectue de manière concertée¹⁴⁵ puis l'intégration est complétée par la perte des deux nucléotides non appariés à chaque extrémité 5' de l'ADN viral et par la réparation des espaces monobrins générés par l'insertion. Cette étape est vraisemblablement effectuée par des enzymes de réparation cellulaire,¹⁴⁶ bien qu'un rôle de la transcriptase inverse et de l'intégrase ait également été évoqué.¹⁴⁷

II] La structure de l'enzyme

L'intégrase du VIH-1, codée par le gène *pol* du VIH, est une enzyme de 32 kDa qui comporte 288 acides aminés et se compose de trois domaines distincts :

- un domaine N-terminal : composé des résidus 1 à 50, il possède un motif Histidine-Histidine-Cystéine-Cystéine (HHCC) liant un cation zinc,¹⁴⁸

- un domaine catalytique central : composé des résidus 50 à 212, il possède une triade d'acides aminés D64, D116 et E152 (DD35E) et il est responsable de l'activité catalytique de l'enzyme¹⁴⁹ ainsi que de contacts spécifiques avec l'ADN,
- un domaine C-terminal : composé des résidus 212 à 288, il est connu comme liant fortement mais non spécifiquement l'ADN.¹⁵⁰

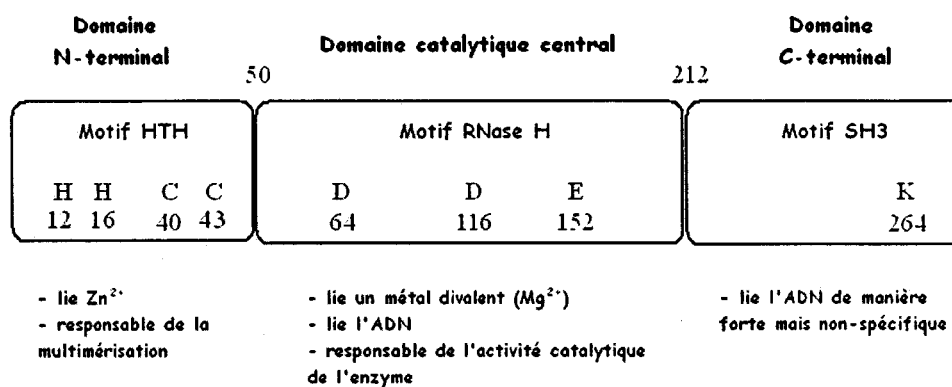


Figure 12 – Représentation schématique des trois domaines de l'intégrase du VIH-1

L'élucidation complète de la structure tridimensionnelle de l'intégrase du VIH-1 serait très utile à la conception de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme. De plus, elle permettrait de mieux étudier les mécanismes d'action des inhibiteurs déjà identifiés et donc d'envisager plus facilement des modifications structurales.

Bien que la structure tridimensionnelle de l'intégrase dans sa totalité n'ait pas encore été établie, des études cristallographiques de protéines tronquées incluant deux des trois domaines ont été réalisées.^{151,152} Les structures obtenues sont d'ailleurs parfaitement en accord avec les premières études cristallographiques et spectroscopiques effectuées individuellement sur chaque domaine et ont permis de mieux cerner le positionnement relatif de chaque partie dans le contexte d'une structure plus complète. Un modèle de l'intégrase entière, sous forme de tétramère, a même été proposé¹⁵² en se basant sur ces deux structures partielles dont la combinaison conduit pourtant à plusieurs incompatibilités stériques interdisant une modélisation complète de la structure de l'enzyme. L'hypothèse selon laquelle l'intégrase se présente sous une forme oligomérique est tout de même renforcée par la tendance à la dimérisation que l'on retrouve pour chaque domaine isolé de l'enzyme et par la démonstration du fonctionnement sous forme tétramérique de l'intégrase de l'ASV.¹⁵³

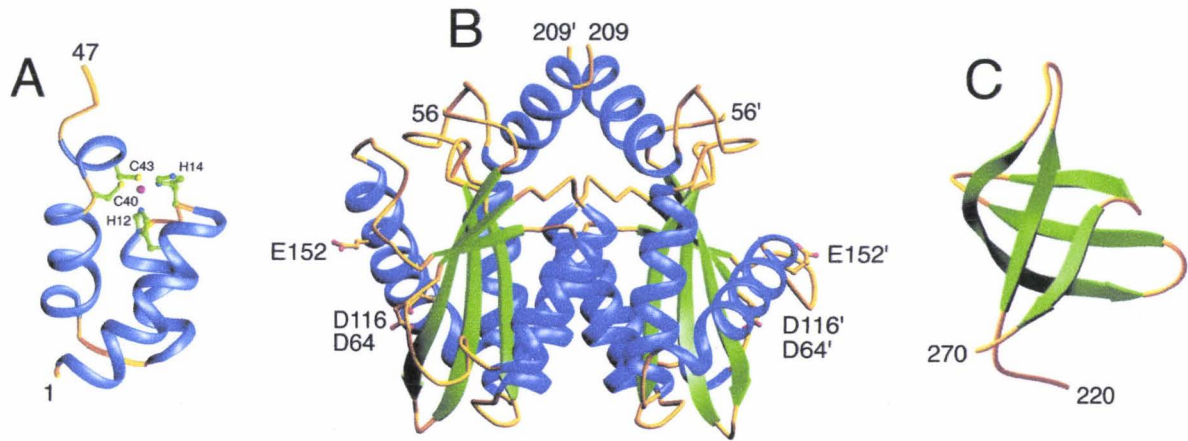


Figure 13 – Structures des trois domaines de l'intégrase du VIH-1 ¹⁵⁴

A, le domaine N-terminal ; B, le domaine catalytique central ; C, le domaine C-terminal

1) Le domaine N-terminal

Le domaine N-terminal, constitué des résidus 1 à 50 de l'intégrase, est caractérisé par la présence de deux résidus Histidine et de deux résidus Cystéine qui constituent un motif HHCC, motif classique de liaison du zinc.^{148,155} La structure de ce domaine a été résolue par RMN.¹⁵⁶ En solution, celui-ci adopte une structure dimérique avec une interface entre les deux monomères composée majoritairement de résidus hydrophobes. Chaque unité est composée de quatre hélices α organisées autour d'un cation Zn^{2+} coordonné par le motif HHCC. Le domaine N-terminal isolé lie donc un équivalent de zinc, ce qui stabilise l'état de repliement du domaine et est nécessaire à une activité optimale de l'enzyme.^{155,157} De plus, cette liaison du zinc apparaît jouer un rôle important au niveau de la multimérisation de l'intégrase du VIH-1 par formation d'interactions protéine - protéine.^{155,158}

2) Le domaine central

Le domaine central, constitué des résidus 50 à 212, est caractérisé par la présence de résidus de type acide (deux résidus aspartique, D64 et D116, et un résidu glutamique, E152). Ces résidus, très conservés parmi les intégrases rétrovirales, constituent une triade impliquée dans la coordination de cations divalents, l'ensemble étant indispensable à l'activité catalytique de l'enzyme.¹⁴⁹ L'analogie catalytique et structurale de l'intégrase avec d'autres protéines de la famille des polynucléotides transférases Mg^{2+} -dépendantes¹⁵⁹ suggère fortement que le cation impliqué dans l'activité naturelle de l'enzyme est Mg^{2+} .

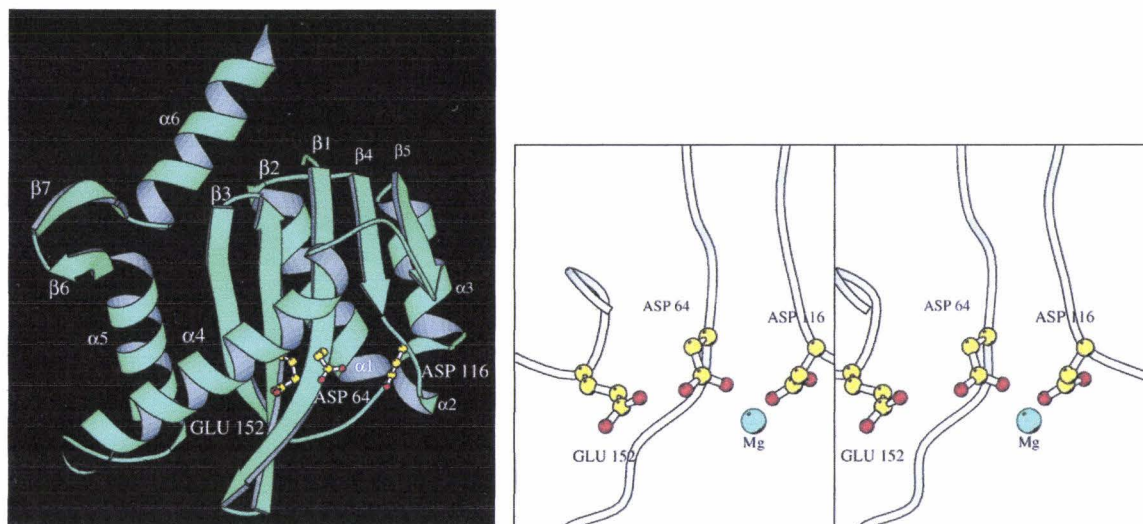


Figure 14 – Structure tridimensionnelle du domaine catalytique central (à gauche) et de la triade DDE en présence de magnésium (à droite).¹⁶⁰

Plusieurs équipes ont rapporté des structures cristallisées,¹⁵⁹⁻¹⁶² résolues par rayons X, du domaine central seul ou en présence d'un cation métallique divalent. Celui-ci cristallise sous forme d'un dimère d'allure sphérique, chaque monomère constituant un hémisphère. Chaque monomère comprend un feuillet β central de cinq enchaînements antiparallèles ($\beta 1$ - $\beta 5$), six hélices α ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) ainsi qu'un court feuillet β constitué de deux enchaînements antiparallèles ($\beta 6$ - $\beta 7$) et situé entre les hélices $\alpha 5$ et $\alpha 6$.¹⁶⁰ Dans la structure résolue en présence de Mg^{2+} ,¹⁶⁰ le cation est coordonné par D64 et D116 tandis que le troisième résidu de la triade E152 ne participe pas à la liaison du métal. Deux molécules d'eau réalisent une coordination octaédrique du Mg^{2+} avec les atomes d'oxygène de D64 et D116. Face à ce site catalytique clé, on trouve une petite boucle flexible constituée des résidus 140 à 149 qui est sans doute impliquée dans des mouvements essentiels au cours du cycle catalytique.

Alors que les études structurales concernant l'intégrase ne révèlent qu'un seul site de liaison de Mg^{2+} ,¹⁶⁰ le nombre d'ions métalliques présents et requis dans le site actif durant le processus catalytique demeure controversé. Aussi bien des études biochimiques que structurales suggèrent la présence d'un deuxième ion métallique. Sur l'intégrase de l'ASV (Avian Sarcoma Virus), on a en effet pu observer la présence d'un métal supplémentaire coordonné par D64 et E157 en utilisant Zn^{2+} ou Cd^{2+} .¹⁶³ Une étude cristallographique du domaine de la RNase H de la transcriptase inverse du VIH-1 a également révélé l'existence de deux sites de complexation : deux ions Mn^{2+} complexé par quatre résidus acides (D443, E476,

D498 et D544).¹⁶⁴ Ces résultats et d'autres études sur diverses phosphotransférases laissent penser qu'il y a deux sites de liaison possibles pour des cations, emplacements qui peuvent être occupés simultanément et dont l'occupation peut être affectée par l'ADN au cours du cycle réplcatif. En réalisant une simulation de dynamique moléculaire (2 ns) du domaine catalytique de l'intégrase en présence de deux ions Mg^{2+} , deux modes vibrationnels ont été identifiés pour la région 141-148.¹⁶⁵ Cette boucle semble se stabiliser si la chaîne latérale de E152 s'oriente vers le site actif. Ce comportement conformationnel est causé par l'introduction du second cation métallique dont le site de liaison ne peut pas être précisément localisé. Cette étude est en accord avec l'hypothèse selon laquelle ce deuxième métal serait apporté au niveau du site actif par l'ADN venant s'y lier.

3) Le domaine C-terminal

Le domaine C-terminal est constitué des résidus 212 à 288. La structure de cette partie isolée de l'enzyme a été résolue par RMN.^{166,167} Elle se présente en solution sous forme dimérique, chaque sous-unité étant composée d'un tonneau β de cinq enchaînements antiparallèles. La dimérisation crée un sillon en forme de selle, limité par la boucle entre les feuillets $\beta 1$ et $\beta 2$, qui contient plusieurs résidus chargés positivement (comme la Lys-264) et qui est de forme et de taille propres à accommoder l'ADN double brin. Il a été par ailleurs suggéré que la dimérisation de ce domaine était importante pour une multimérisation correcte de l'intégrase du VIH-1.¹⁵⁰

III] Les tests d'activité de l'enzyme

Plusieurs tests permettent d'évaluer l'activité des inhibiteurs d'intégrase. Les plus simples à mettre en œuvre et donc les plus utilisés sont les tests d'activité *in vitro*¹⁶⁸ mais un bon inhibiteur *in vitro* peut s'avérer inactif lors de tests *ex vivo*. Ces résultats sont généralement exprimés sous la forme de CI_{50} (Concentration d'Inhibition) ou de CE_{50} (Concentration d'Efficacité) qui sont les concentrations du composé testé nécessaires pour observer une diminution de 50% du phénomène observé (une diminution de moitié de l'activité de l'enzyme ou du virus selon les cas). La cytotoxicité du composé est évaluée par la

valeur de CC_{50} qui représente la concentration en produit à partir de laquelle on observe la perte de 50% des cellules vivantes sur une période donnée.

1) Les tests d'activité *in vitro*

Ces tests sont généralement effectués en présence d'IN recombinante purifiée. Cependant, l'IN peut également être d'origine virale avec notamment l'utilisation de complexes de pré-intégration (PIC).¹⁶⁹

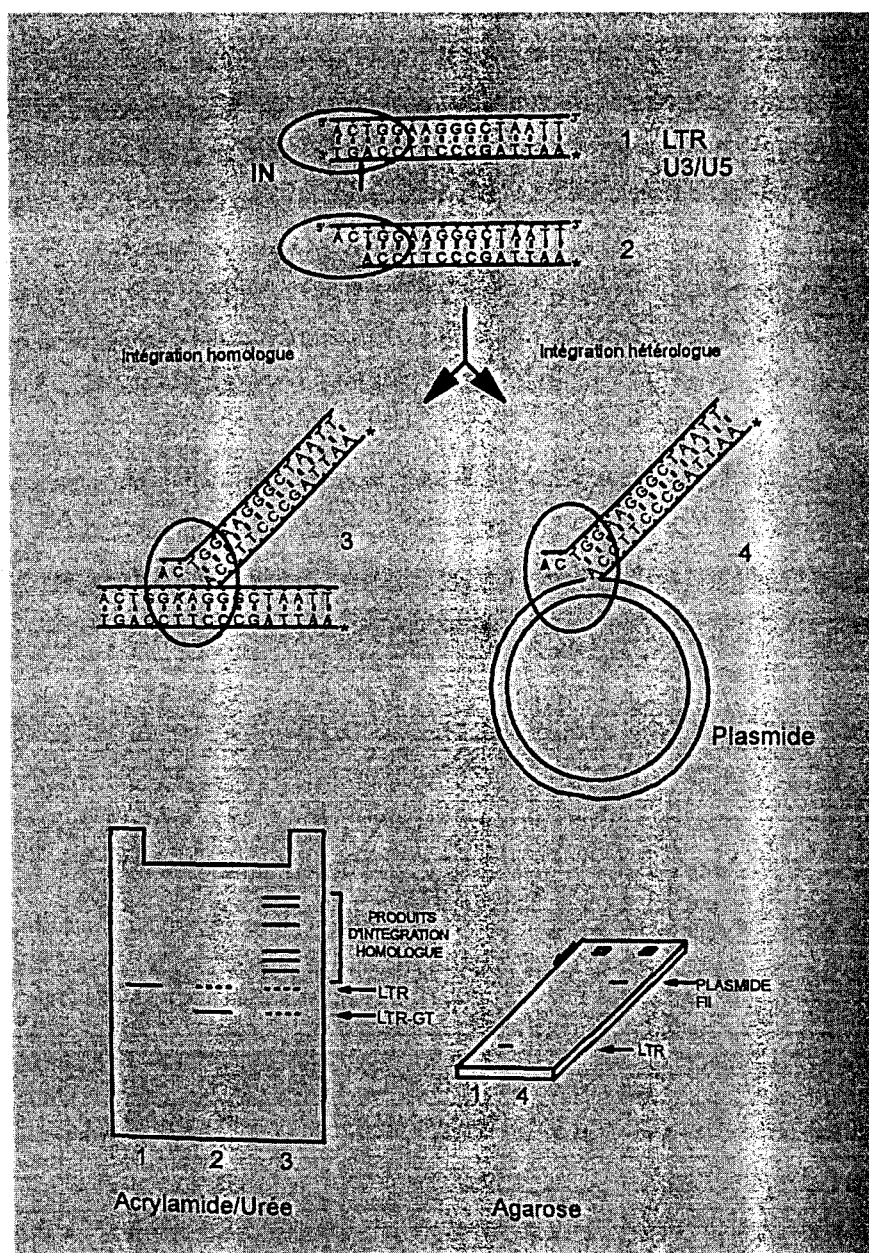


Figure 15 – Représentation schématique du test d'activité de la coupure de dinucléotides (2) et du test d'activité du transfert de brins (3 ou 4)

Test d'activité de la coupure de dinucléotides (3'-P) :

Le test concernant la coupure de dinucléotides est facile en mettre en œuvre. Il vise à évaluer *in vitro* l'activité de l'inhibiteur sur la première étape effectuée *in vivo* par l'enzyme. Un oligonucléotide, 21-mer double brin, mime l'extrémité LTR de l'ADN viral avec la séquence CA située deux nucléotides en amont de l'extrémité 3',¹³⁸ l'extrémité 5' étant marquée au moyen d'un phosphate radioactif. En présence d'IN et d'un cofacteur cationique (Mg^{2+} ou Mn^{2+}), cet oligomère est amputé de deux nucléotides. Le produit de la réaction, 19-mer, est alors séparable du 21-mer par électrophorèse sur gel d'acrylamide en conditions dénaturantes. La comparaison entre la proportion 19-mer/21-mer en présence et en absence du composé testé permet d'évaluer son activité.

Test d'activité du transfert de brins (ST) :

Il vise à évaluer *in vitro* l'activité de l'inhibiteur sur la deuxième étape effectuée *in vivo* par l'enzyme. Il peut être réalisé dans des conditions similaires à celles décrites pour la coupure de dinucléotides¹⁷⁰ mis à part l'utilisation d'un substrat directement amputé en 3' du dinucléotide GT afin de mimer une extrémité maturée. Cet oligonucléotide peut constituer à la fois le substrat et la cible de la réaction. Les produits du transfert de brins se présentent alors comme une série de produits de taille supérieure séparables par électrophorèse sur gel d'acrylamide en conditions dénaturantes.¹⁴³ Un plasmide de grande taille peut également servir de cible pour l'intégration ce qui facilite la séparation des produits par électrophorèse sur gel d'aragose.^{143,171} L'activité du composé testé est alors évaluée de la même manière que pour la coupure de dinucléotides.

Avec ces tests, l'intégration d'une seule extrémité est reproduite, c'est pourquoi de nouvelles conditions (substrats de plus grande taille) permettant l'étude de l'intégration concertée des deux extrémités ont été mises au point.¹⁷² En plus de distinguer les produits d'intégration concertée, on peut différencier les produits d'intégration homologue (intégration dans un second ADN substrat) des produits d'intégration hétérologue (intégration dans le plasmide cible).

Test de désintégration :

La réaction de désintégration qui est également catalysée par l'IN est la réaction inverse du transfert de brins. Un substrat mime le produit de l'intégration d'une extrémité de l'ADN viral et le produit de la réaction de désintégration correspond donc à un fragment d'ADN de plus petite taille séparable par électrophorèse sur gel. L'intérêt principal de ce test est que cette réaction ne requiert que le domaine catalytique de l'IN.¹⁵⁷

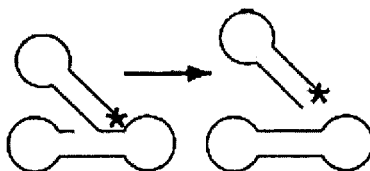


Figure 16 – Représentation schématique de la réaction de désintégration

2) Les tests d'activité ex vivo

Les tests *in vitro* permettent d'évaluer rapidement l'activité d'un grand nombre de produits. Cependant, peu de composés actifs *in vitro* présentent une activité significative lors de tests *ex vivo* (en culture cellulaire). L'évaluation de l'activité sur cellule et de la cytotoxicité constitue donc une deuxième étape essentielle dans la recherche de nouveaux médicaments. Ces tests peuvent être réalisés sur deux types de lignées cellulaires.

La première possibilité est d'utiliser des cellules dérivées de lignées lymphoïdes qui sont les cibles naturelles du VIH-1, c'est-à-dire des cellules MT-4 ou des cellules CEM.¹⁷³ On compare alors la quantité de virus produite dans le milieu cellulaire à la suite d'une infection par le VIH-1 en présence et en absence du composé à évaluer. Cette mesure peut être effectuée soit directement, en déterminant la quantité de virus par un test anticorps-antigène (méthode ELISA),⁴ soit indirectement, en évaluant la présence d'enzymes impliquées dans la réplication virale (en général, on mesure l'activité de la transcriptase inverse).

La seconde possibilité est l'utilisation de cellules HeLa à la surface desquelles on fait exprimer le récepteur CD4.¹⁷³ Un gène dit rapporteur (généralement la β -galactosidase)

permet alors de détecter la présence de la protéine transactivatrice *tat*. Si le provirus est correctement intégré dans le génome hôte, cette protéine est produite par la cellule et va transactiver le gène rapporteur. Dans le cas de la β -galactosidase, une réaction enzymatique permet de révéler et de quantifier son expression par coloration. On peut alors comparer l'efficacité de l'infection de ces cellules en présence et en absence du composé à tester. Si les conditions expérimentales de ce test sont moins proches des conditions physiologiques de la réplication du virus, elles permettent de ne mettre en évidence que les composés inhibant une étape précoce du cycle réplcatif (jusqu'à l'étape d'intégration).

Ces différents tests *ex vivo* ne permettent cependant pas d'évaluer directement l'activité des composés sur l'IN. Il faut donc faire appel à des méthodes de tests indirects pour connaître cette activité.^{174,175} On mesure alors par PCR (pour l'ADN) ou RT-PCR (pour l'ARN) la quantité d'ARN viral entré dans la cellule, la quantité d'ADN viral dans le cytoplasme, la quantité d'ADN viral dans le noyau et la quantité d'ADN viral intégré dans le génome des cellules infectées. Dans le cas d'un composé qui n'inhibe que l'étape d'intégration, seule la quantité d'ADN viral intégré sera modifiée lors de son utilisation. Une méthode plus précise consiste à mesurer la quantité d'ADN circulaire dans le noyau. En effet, plus un composé inhibe l'intégration, plus la cellule éliminera de l'ADN viral non intégré en le circularisant.

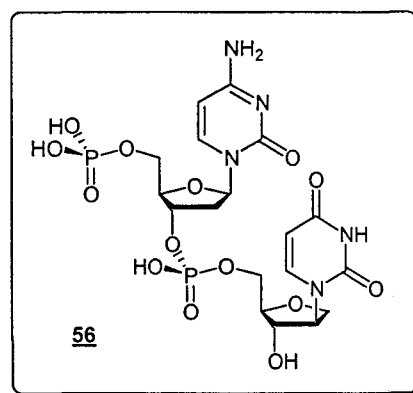
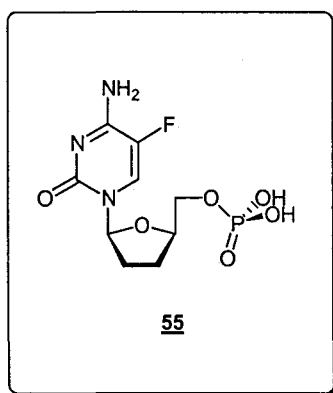
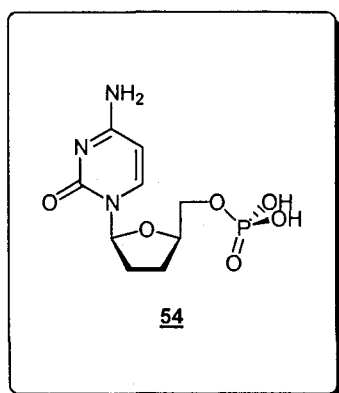
Une autre méthode, qualitative, visant à confirmer qu'un inhibiteur agisse bien sur l'IN consiste à cultiver des virus en présence de ce composé pendant un temps suffisamment long pour faire apparaître des résistances à ce produit. Si on constate chez les virus résistants l'existence de mutations dans le gène de l'IN, cela permet de mettre en évidence que cette enzyme constitue bien la cible du composé testé.¹⁹

IV] Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-11) Les mononucléotides, les dinucléotides et les oligonucléotidesa) Les mononucléotides

Pour ce type de composés, les meilleurs résultats *in vitro* concernant l'inhibition des réactions catalysées par l'IN ont été obtenus avec une série de mononucléotides comportant le motif cytosine.¹⁷⁶ Le L-ddCMP 54 et le L-5FddCMP 55 inhibent l'IN avec des CI_{50} de l'ordre de 40-50 μ M pour les étapes de 3'-P et de ST.

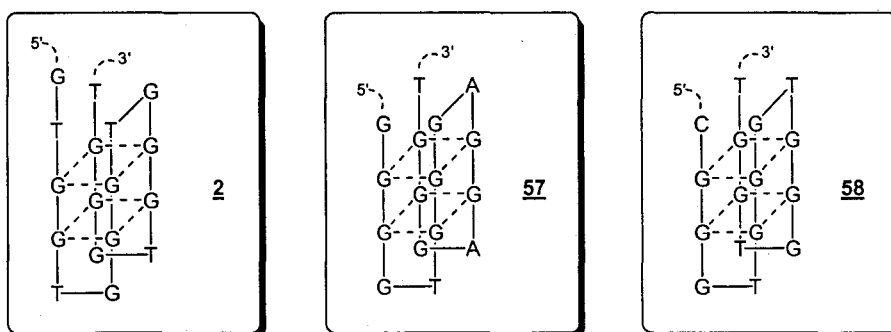
b) Les dinucléotides

Le 3'-P consiste en la coupure de deux nucléotides à chaque extrémité 3' de l'ADN viral. Cela tend donc à prouver la capacité de l'enzyme à reconnaître des dinucléotides et à interagir avec ceux-ci. De plus, des dinucléotides avaient déjà été identifiés comme inhibiteurs de la RNase, enzyme possédant des analogies structurales avec l'IN. Toutes les combinaisons de dinucléotides naturels ont alors été testées sur les réactions de 3'-P et de ST permettant l'identification de 5'-AC, 5'-AT et 5'-CT comme inhibiteurs possédant des CI_{50} inférieures à 10 μ M sur ces deux réactions.¹⁷⁷ Cependant, en milieu cellulaire, on observe une perte d'activité due au clivage de ces dinucléotides naturels par les nucléases cellulaires. Cette constatation a conduit à l'élaboration de dinucléotides synthétiques et notamment pdCpIsodU 56, qui est totalement résistant au clivage par les 5'- et 3'-exonucléases.¹⁷⁸ Son activité sur l'IN est du même ordre de grandeur que celle des dinucléotides naturels précédemment identifiés (CI_{50} de 6-7 μ M).



c) Les oligonucléotides

De nombreuses études se sont concentrées sur des oligonucléotides structurés, sous forme de « triplex »^{179,180} ou de « tétrade »^{181,182} par exemple. La capacité de ces oligonucléotides à se structurer ou à engendrer des structures intermoléculaires avec l'ADN-substrat joue un rôle clé pour l'effet d'inhibition sur l'action de l'enzyme. Une série d'oligonucléotides constitués entièrement de déoxyguanosine et de thymidine, appelés quartets de guanosine, s'est révélée particulièrement active avec des CI_{50} de l'ordre du nanomolaire pour les réactions de 3'-P et de ST.¹⁸¹ Ces oligonucléotides agissent vraisemblablement directement sur le site catalytique.¹⁸² L'un d'entre eux, le T30177 2 (Zintevir) est d'ailleurs en phase clinique II mais son activité anti-VIH est également attribuée à l'inhibition d'une étape plus précoce du cycle réplcatif, l'adsorption virale.^{17,18}



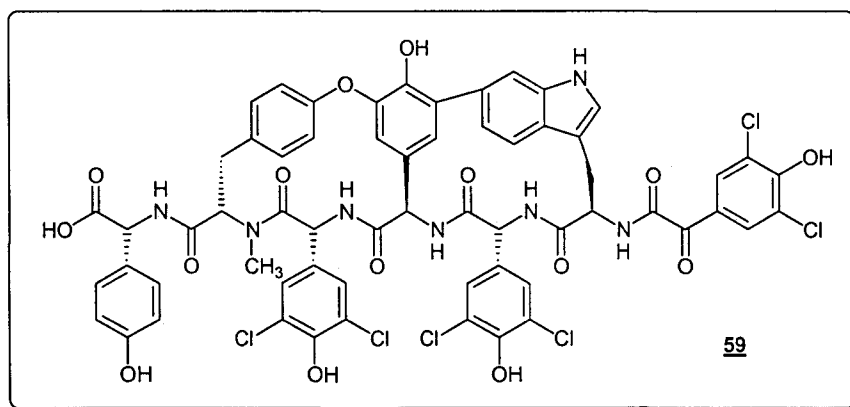
Des oligonucléotides ne formant pas de structures particulières présentent également des interactions intéressantes avec l'IN.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Des oligonucléotides comportant un motif 6-oxocytidine ont notamment démontré une inhibition de l'activité de l'enzyme avec des CI_{50} de l'ordre du micromolaire.¹⁸⁵ Ils agissent en perturbant la nucléoprotéine IN-ADN, inhibant de ce fait la réaction d'intégration réalisée par le PIC.¹⁸⁶ Récemment de courts aptamères d'ADN, ODN93del 57 et ODN112del 58, ont affiché une inhibition de l'IN à des concentrations submicromolaires (respectivement $CI_{50} = 121$ et 160 nM pour le 3'-P et $CI_{50} = 166$ et 108 nM pour le ST) et une inhibition de l'infection virale avec une CI_{50} aux alentours de 20 nM.¹⁸⁷ De plus, ces composés ne présentent pas d'effets cytotoxiques.

2) Les peptides

Plusieurs approches ont été tentées afin d'isoler des inhibiteurs peptidiques de faible masse moléculaire.

L'une d'elles a consisté à créer une chimiothèque par méthode combinatoire et à tester chaque peptide obtenu sur l'enzyme. Un hexapeptide (HCKFWW) a ainsi été identifié en 1995 comme étant capable d'inhiber l'action de l'IN avec une CI_{50} d'environ 2 μM .¹⁸⁸ Plus récemment, un peptide 33-mer, I_{33} , se liant fortement à l'enzyme a été isolé, ce qui a conduit à la sélection d'un dodécapeptide (YQLLRMIYKNI), EBR_{28} , correspondant à la région N-terminale de I_{33} .¹⁸⁹ Celui-ci adopte une conformation α -hélicoïdale et la substitution à tour de rôle de chaque résidu de EBR_{28} par une alanine a permis l'identification des résidus essentiels aux phénomènes d'inhibition. Ainsi, le remplacement de la leucine en position 3 par une alanine affecte énormément l'activité du dodécapeptide et la région centrale (positions 5 à 9) se révèle également très importante. EBR_{28} montre un effet antiviral significatif sur des cellules humaines infectées par le VIH-1 ($CI_{50} = 40 \mu M$), activité que plusieurs observations semblent attribuer à l'effet inhibiteur du peptide sur l'IN. Cependant cette hypothèse n'a pas encore été confirmée.

Certains inhibiteurs peptidiques sont également d'origine naturelle. C'est le cas des protéines MAP30 et GAP31 respectivement isolées des plantes médicinales *Momordica charantia* et *Gelonium multiflorum*.¹⁹⁰ Leur particularité essentielle est leur absence totale de toxicité liée à leur incapacité à pénétrer une cellule saine. En 2001, le criblage d'une chimiothèque de produits naturels a permis d'isoler un autre composé naturel intéressant, l'isocomplestatine **59**.¹⁹¹ Cet hexapeptide bicyclique isolé de la bactérie *Streptomyces* sp. présente des CI_{50} de 0,2 μM et de 4 μM respectivement pour le 3'-P et le ST *in vitro* et de 0,2 μM pour la réplication du VIH-1 en culture cellulaire.



Une autre approche dans la recherche de nouveaux inhibiteurs de nature peptidique a consisté à réaliser la synthèse de peptides reproduisant la séquence d'acides aminés composant les hélices $\alpha 1$ (INH1, résidus 93 à 107) ou $\alpha 5$ (INH5, résidus 167 à 187) du domaine

catalytique de l'IN.¹⁹² INH5 inhibe les réactions catalysées par l'IN en présence de Mn^{2+} avec des CI_{50} de 11 μM pour le 3'-P et de 4,7 μM pour le ST alors que INH1 présente des valeurs de CI_{50} plus élevées (250 μM pour le 3'-P et 150 μM pour le ST). Cependant, INH5 testée sur IN d'origine virale en présence de Mg^{2+} a démontré une activité à des concentrations bien plus faibles, illustrée par des CI_{50} de 85 nM pour le 3'-P et de 60 nM pour le ST. De plus, la réaction de désintégration catalysée par le domaine catalytique de l'IN est également inhibée par INH5 avec un CI_{50} de 50 μM . En utilisant des méthodes spectroscopiques (dichroïsme circulaire et fluorescence) et des expériences de chromatographie par exclusion stérique, il a été montré que INH1 interagit avec l'hélice $\alpha 5$ du domaine catalytique de l'IN tandis que INH5 se lie à l'hélice $\alpha 1$ avec une affinité plus forte. Utilisant la même approche que pour l'identification des inhibiteurs INH1 et INH5, un autre peptide dérivé de l'hélice $\alpha 6$ s'est montré actif vis-à-vis de la réaction de 3'-P catalysée par une souche mutante d'IN (F185K/C280S) en présence de Mn^{2+} .¹⁹³

3) Les polyphénols

Un grand nombre d'inhibiteurs de l'IN du VIH-1 fait partie de cette classe de molécules. On peut les classer suivant leur structure (molécule contenant une partie catéchol ou (poly)phénol) et leur origine (naturelle ou synthétique). Un grand nombre de composés aromatiques polyhydroxylés se sont révélés hautement cytotoxiques mais d'autres sont fréquemment consommés et dépourvus de toxicité. En se basant sur des considérations structurales, on peut facilement déduire que les catéchols peuvent agir en tant que chélateurs de métaux, être engagés dans des réactions d'oxydoréduction ou s'insérer dans l'ADN (quand le nombre de noyau aromatique est suffisant). C'est pourquoi il est difficile dans la recherche des mécanismes d'inhibition mis en jeu par ce type de composés de faire la distinction entre une chélation de Mg^{2+} au niveau du site actif, une réaction d'oxydoréduction (avec la fonction thiol du C65 par exemple) ou une interaction avec l'ADN hôte ou viral.

a) Les polyphénols naturels

Les flavonoïdes :

Une des premières familles de polyphénols naturels à avoir été étudiée dans la lutte contre l'IN est la famille des flavonoïdes,¹⁹⁴ probablement à cause du large éventail d'effets

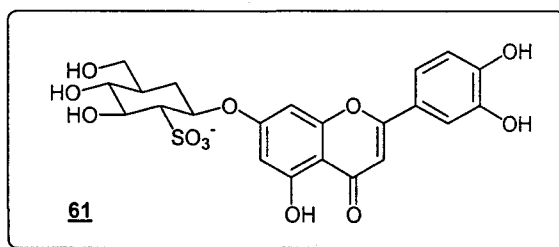
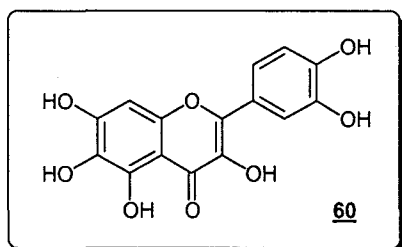
biochimiques attribués à ces produits¹⁹⁵ mais également parce qu'un grand nombre de ces composés est facilement accessible. La comparaison entre la structure et l'activité des flavonoïdes permet de constater que :

- l'activité requiert la présence d'au moins trois groupements hydroxyle adjacents,
- la présence d'un groupement hydroxyle en position 3 n'est pas essentielle pour l'inhibition de l'IN (flavonol/flavone),
- l'absence de double liaison entre C2 et C3 conduit à des composés inactifs (taxifoline/quercétine),
- l'activité est réduite ou annihilée par la présence de groupements glycosyle ou méthoxyle.

La quercétagétine **60** inhibe aussi bien les réactions de 3'-P ($CI_{50} = 0,8 \mu\text{M}$) et de ST ($CI_{50} = 0,1 \mu\text{M}$) que la réaction de désintégration ($CI_{50} = 0,8 \mu\text{M}$ en présence de Mg^{2+} , $CI_{50} = 0,4 \mu\text{M}$ en présence Mn^{2+}).¹⁹⁴ La quasi planéité, l'aromaticité et la polarité des flavonoïdes peuvent permettre à ces composés des interactions de type empilement (stacking) avec l'adénine ou la guanine. Cette interaction avec des bases de l'ADN au niveau du site actif peut être responsable de l'effet inhibiteur de ces composés. Cependant, les flavonoïdes sont surtout connus pour être impliqués dans des réactions d'oxydoréduction et de chélation de métaux divalents. S'il y a participation d'une réaction d'oxydoréduction dans les mécanismes d'inhibition de ces composés, celle-ci est alors locale et protégée à l'intérieur du micro-environnement de l'IN. Par contre, l'intervention d'un phénomène de chélation dans le mécanisme d'inhibition est largement suggérée par la différence d'activité suivant que l'on utilise Mn^{2+} ou Mg^{2+} (flavonoïde plus efficace avec le premier de ces cations). La chélation d'un métal de transition par les flavonoïdes a largement été étudiée.¹⁹⁵ Il y a trois sites possibles pour complexer un métal au sein d'un flavonoïde contenant des groupements hydroxyle en C3, C5 et C3' et C5'. Le groupement OH-3 est normalement le premier site de complexation occupé suivi par OH-5 et la fonction catéchol. Cependant, aucune corrélation claire entre la présence d'un groupement hydroxyle en position 3 et l'inhibition de l'IN n'a pu être établie.

Récemment, la thalassioline A **61**, identifiée en tant que lutéonine 7- β -D-glucopyranosyl-2''-sulfate, a démontré une activité sur l'inhibition *in vitro* de l'IN ($CI_{50} = 2,1 \mu\text{M}$ (3'-P) et $0,4 \mu\text{M}$ (ST)) et une activité antivirale ($CI_{50} = 27 \mu\text{M}$) associées à une très faible toxicité.¹⁹⁶ En comparaison avec la lutéonine,¹⁹⁴ flavone dont elle dérive, la thalassioline A est

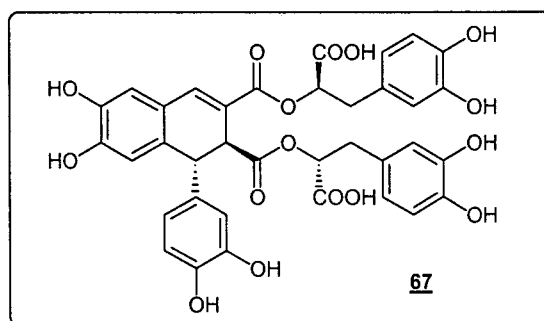
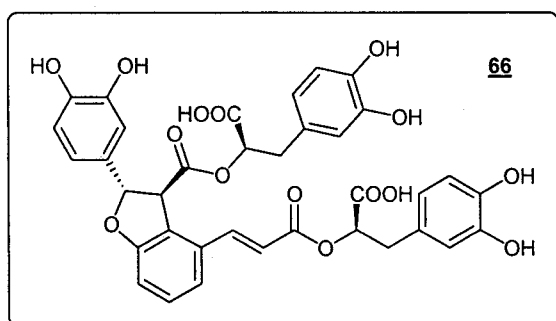
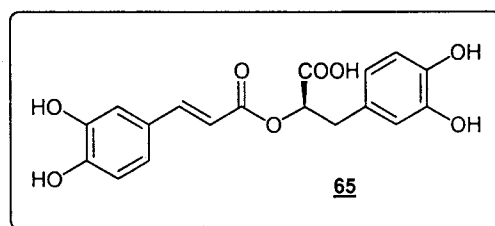
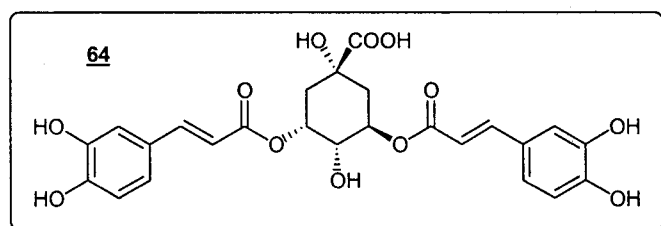
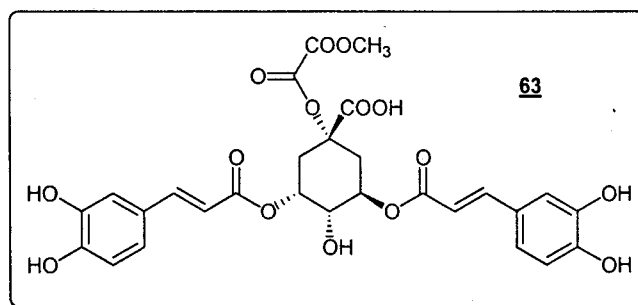
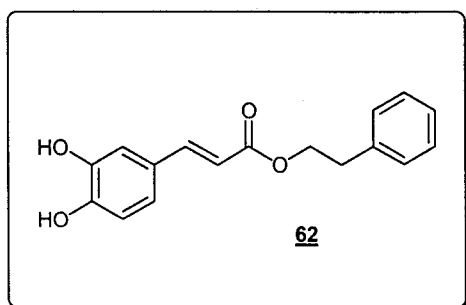
20 à 60 fois plus active. Des études de modélisation moléculaire démontrent que la structure d'un tel produit est favorable à la création de liaisons avec le domaine catalytique de l'IN. L'oxygène en 6' est ainsi coordonné à l'ion Mg^{2+} (qui est également complexé par D64 et D116), le sulfate interagit avec K156 et K159 et le cycle benzopyranone est proche de E152 et Q148 alors que le cycle catéchol s'étend dans l'espace entre Q148 et D116 et présente des interactions supplémentaires avec N117 et F139. C'est un mode d'association avec l'enzyme que l'on retrouve de manière récurrente chez les inhibiteurs d'IN. Une partie de l'inhibiteur interagit avec l'ion Mg^{2+} complexé par D64 et D116 tandis que l'autre partie interagit avec d'autres résidus d'acides aminés proches de la poche superficielle du site actif. Il faut cependant souligner que ces études de modélisation moléculaire ont été réalisées à partir de la structure cristallographique de l'IN complexée avec le 5-CITEP.¹⁹⁷ L'étude effectuée sur cette structure n'avait révélé la présence que d'un ion Mg^{2+} au sein du site actif. Il serait intéressant de prendre en compte l'existence d'un deuxième Mg^{2+} dans une prochaine étude de docking.¹⁶⁵ De plus, la classification des thalassiolines dans les inhibiteurs de l'IN de type flavonoïde peut éventuellement être remise en cause puisque le motif β -D-glucose sulfate semble jouer un rôle clé pour l'activité.



Les esters d'acides caféiques et les lignanes :

Le premier dérivé d'acide caféique reporté en tant qu'inhibiteur de l'IN est l'ester phényléthylique de l'acide caféique **62** (CAPE), un produit naturel fabriqué par les abeilles. Le CAPE est dix fois plus efficace dans l'inhibition du ST ($CI_{50} = 19 \mu M$) que dans celle du 3'-P ($CI_{50} = 220 \mu M$).¹⁹⁸ La préincubation du CAPE avec l'IN augmente grandement l'inhibition du 3'-P mais elle affecte peu celle du ST. L'importance de la nature du cation métallique utilisé est également mise en avant lors de tests sur l'étape de désintégration ($CI_{50} = 65 \mu M$ avec Mn^{2+} et $155 \mu M$ avec Mg^{2+}).¹⁹⁴ Un article récent indique une activité de l'acide caféique lors de tests *in vitro* sur l'IN.¹⁹⁹ Celui-ci semble être un inhibiteur plus puissant de 3'-P ($CI_{50} = 2,8 \mu M$ sur 3'-P et ST non dissociés) que de ST ($CI_{50} = 24 \mu M$), ce qui est

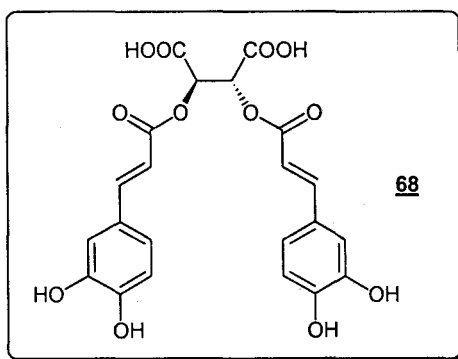
surprenant par rapport aux résultats précédemment obtenus avec le CAPE. D'autres composés possédant deux motifs caféiques, l'acide 1-méthoxyoxalyl-3,5-dicaffeoylquinique **63** (1-MO-3,5-DCQA) et l'acide 3,5-dicaffeoylquinique **64** (3,5-DCQA), inhibent également les réactions de 3'-P, de ST et de désintégration.²⁰⁰



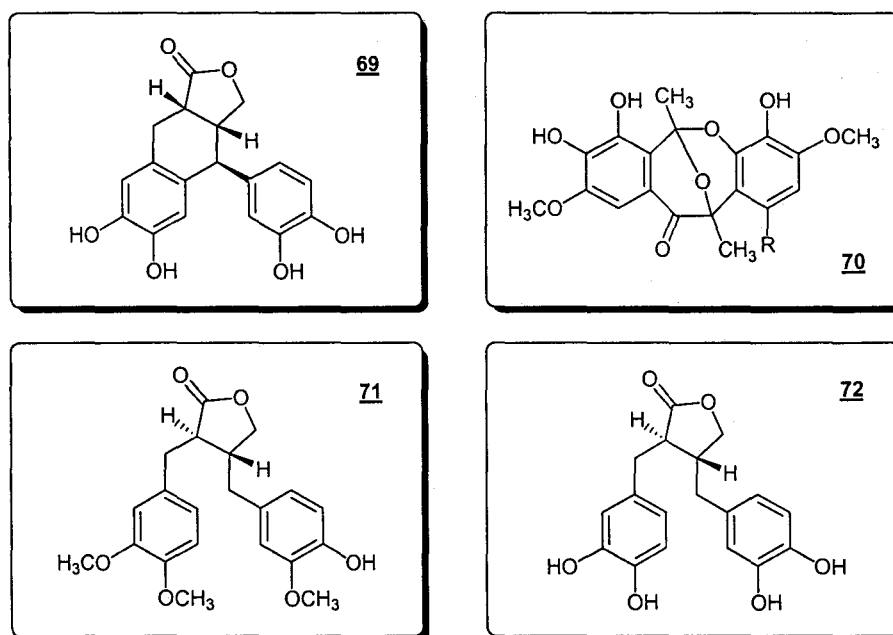
L'acide rosmarinique **65**, un ester de l'acide caféique et de l'acide 3,4-dihydroxyphényllactique que l'on trouve dans des espèces de *Boraginaceae*,²⁰¹ inhibe le 3'-P ($CI_{50} = 9 \mu M$) et le ST ($CI_{50} = 4 \mu M$) en présence de Mn^{2+} .²⁰² Après un screening visant à évaluer l'activité sur l'inhibition de l'IN d'extraits aqueux et méthanoliques d'herbes utilisées dans la médecine chinoise, il a d'ailleurs été suggéré que leur activité anti-intégrase devait être en grande partie due à des polyphénols tels que par exemple l'acide rosmarinique.²⁰³ L'acide rosmarinique, son ester méthylique et ses sels de calcium et de magnésium ont été isolés à partir d'extraits de *Coleus parvifolius*. Lors de l'évaluation des propriétés anti-IN de ces composés, les rosmarinates de calcium et de magnésium se sont révélés cinq fois plus actifs que l'acide rosmarinique ($CI_{50} = 0,8-1,0 \mu M$ vs $5 \mu M$).²⁰⁴

L'acide lithospermique B **66** (un dimère de l'acide rosmarinique) et l'acide lithospermique ont également été isolés des extraits aqueux d'une sauge (*Salvia miltiorrhiza*).²⁰⁵ Ils sont actifs sur les réactions de 3'-P et de ST à des concentrations submicromolaires ainsi que sur l'infection au VIH-1 de cellules H9 ($CI_{50} = 2,0-6,9 \mu M$). De plus, ces composés présentent une très faible cytotoxicité, ce qui en fait des inhibiteurs prometteurs du VIH-1. Le lithospermate de magnésium, isolé d'extraits de *Coleus parvifolius* ou de *Cordia spinescens*, est deux fois plus actif que l'acide lithospermique contre l'IN²⁰⁴ et présente également une activité submicromolaire contre la transcriptase inverse.²⁰⁶ Par contre, même si les sels de sodium et de potassium de la rabdosiine **67**, un autre dimère de l'acide rosmarinique issu de l'*Arnebia euchroma*, se sont révélés être des molécules anti-VIH ($CI_{50} = 2-20 \mu M$), ils présentent l'inconvénient d'être cytotoxiques ($EC_{50} = 60-70 \mu M$).²⁰⁷

L'acide L-chicorique **68** (L-CA) est également un excellent inhibiteur de l'IN.²⁰⁰ En effet, il est actif contre le 3'-P ($CI_{50} = 147 \text{ nM}$), le ST ($CI_{50} = 126 \text{ nM}$) et la désintégration ($CI_{50} = 316 \text{ nM}$) mais également contre le développement des cellules MT-2 ($DE_{50} = 4,2 \mu M$ (« Dose Efficace 50 ») ; $DL_{50} = 700 \mu M$ (« Dose Létale 50 »)). En le testant contre d'autres cibles virales potentielles, il a été démontré que le L-CA agissait moins efficacement sur celles-ci que sur l'IN et ce composé semblait donc être un inhibiteur sélectif de cette enzyme.²⁰⁸ Il a également été prouvé qu'il agit directement sur le domaine catalytique de l'enzyme.²⁰⁹ D'après King *et al.*,²¹⁰ l'apparition d'une forme mutante d'IN résultant de la substitution de l'acide aminé de la position 140 (sérine à la place d'une glycine : G140S) à une souche de VIH-1 sensible au L-CA suffit à rendre le virus résistant à ce composé. Cette simple constatation tend à confirmer la sélectivité du L-CA et la localisation de son action au niveau du domaine catalytique de l'enzyme.



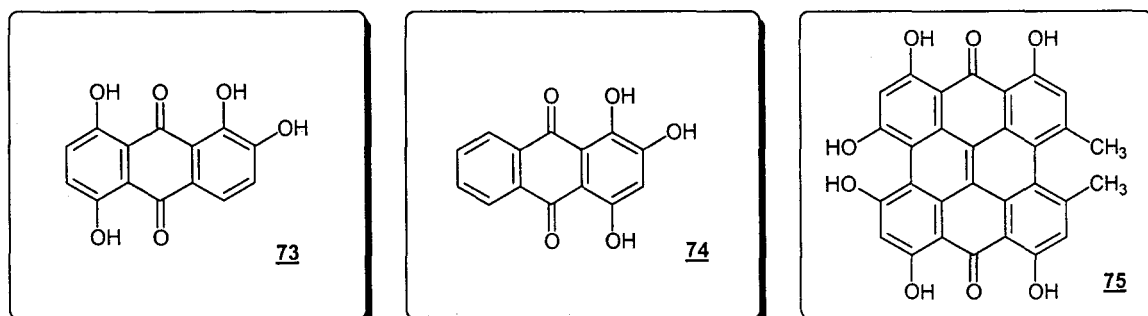
Dans la famille des lignanes, l' α -conidendrol **69** et le β -conidendrol ont démontré qu'ils inhibent les réactions catalysées par l'IN à des concentrations submicromolaires et qu'ils possèdent un haut degré de sélectivité.²¹¹ Cependant, ils ne présentent pas d'activité antivirale, ni de cytotoxicité sur cellules MT-4, jusqu'à des concentrations de 100 μ M. Le β -conidendrol s'est également révélé inactif sur des complexes préassemblés.²¹² Les intégrastatines **70**, hétérocycles aromatiques tétracycliques produits par des espèces fongiques, ont également été testées en tant qu'inhibiteurs de l'IN.²¹³ Elles inhibent les deux réactions catalysées par l'enzyme à des concentrations de l'ordre du micromolaire.



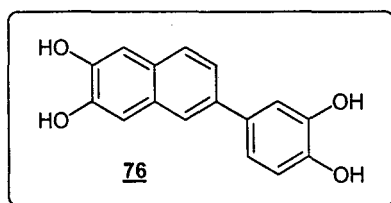
La (-)-arctigénine **71**, identifiée en tant qu'inhibiteur de réplication du VIH-1 dans les systèmes cellulaires humains infectés, permet d'éviter l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de l'ADN de la cellule mais se révèle pourtant inactive dans des essais sur le 3'-P et le ST avec une IN purifiée.²¹⁴ Par contre, son analogue déméthylé **72** inhibe ces deux réactions ($CI_{50} = 21,4 \mu$ M pour le 3'-P et 5,4 μ M pour le ST) mais ne montre aucune activité anti-VIH dans des essais cellulaires. On peut donc penser que l'activité anti-VIH de l'arctigénine est due soit à ses métabolites déméthylés, soit à son action dans une étape plus précoce du cycle répliatif du virus. On peut également remarquer que la (-)-arctigénine déméthylée en position 3', 3'' et 4' (**72**) est un analogue ouvert de l' α -conidendrol **69** mais possède pourtant une activité dix fois plus faible que celui-ci, ce qui tend à démontrer l'importance de la rigidité de la structure des bis-catéchols dans l'inhibition de l'intégrase.

Les polyaromatiques naturels :

De nombreuses molécules aromatiques polycycliques polyhydroxylées agissent comme des inhibiteurs d'IN purifiée. Parmi eux, plusieurs anthraquinones, tels que la quinalizarine **73**, la purpurine **74** ou encore d'autres dérivés aromatiques comme l'hypéricine **75**, sont actifs à la fois sur IN purifiée et sur complexes de préintégration (PICs).^{169,215} Les anthraquinones polyphénoliques peuvent se lier à l'IN en l'absence d'ADN, ce qui tend à prouver que cette liaison à l'IN fait au moins partie des mécanismes d'inhibition de ce type de composés. Cependant, le fait que la quinalizarine et ses analogues soient actifs sur PICs implique que le blocage de l'interaction IN-ADN n'est pas le seul mécanisme d'inhibition. D'autres expériences mettent en avant le rôle vraisemblable d'une liaison avec le métal du site actif. Cela appuie l'hypothèse selon laquelle la quinalizarine et ses dérivés pourraient former un complexe ternaire avec l'IN et un ion métallique. La quinalizarine démontre également une activité contre le VIH-1 *in vivo*, mais est cytotoxique à des concentrations proches des niveaux nécessaires à l'inhibition virale.²¹⁶



Un 2-phénylnaphtalène tétrahydroxylé naturel **76** synthétisé au laboratoire (**P2**), qui peut également être isolé à partir de l'éponge *Jaspis* sp., inhibe les réactions de 3'-P et de ST réalisées en présence de Mg^{2+} ($CI_{50} = 2,1 \mu M$).²¹⁷ Cette molécule présente une activité antivirale correcte ($CI_{50} = 9,9 \mu M$) mais également une toxicité relativement importante ($CT_{50} = 51 \mu M$).



b) Les polyphénols synthétiques**Les dérivés du CAPE :**

Après avoir identifié le CAPE comme étant un inhibiteur d'IN, une étude a cherché à établir les relations structure-activité sur ce type de molécule.²¹⁸ Une série d'esters de l'acide caféique a alors été synthétisée avec des molécules plus rigides (rotationnellement contraintes) ou des dérivés de type amide. En accord avec les précédentes études de relations structure-activité, deux groupements hydroxyle sont requis en position ortho sur un cycle aromatique pour obtenir une bonne inhibition de l'IN et un troisième groupement hydroxyle adjacent augmente l'activité. Chez les analogues de conformation contrainte, on a pu constater que les 7,8-dihydroxynaphtalène-2-carboxylates sont plus actifs que les 6,7-dihydroxynaphtalènes-2-carboxylates. On a d'ailleurs pu constater le même comportement avec une série d'analogues de l'isoquinoline. Finalement, les dérivés du CAPE de type amide portant deux motifs catéchols se sont révélés aussi actifs que le CAPE, ce qui a conduit au développement d'une série de bis-arylamides.²¹⁹

Pour leur part, les ligands d'affinité irréversible ont prouvé leur efficacité dans l'étude d'un grand nombre de systèmes d'enzyme et de protéine. Lors d'une première approche dans la recherche de structures dirigées contre l'IN, une série d'ester arylisothiocyanate d'acide caféique a été synthétisée.²²⁰ Le choix de la fonction isothiocyanate est lié à sa réactivité potentielle vis-à-vis des thiols et des amides, le but étant de sonder la présence de ces fonctions nucléophiles à proximité de la zone où le CAPE se lie à l'enzyme. Ces esters arylisothiocyanate d'acide caféique sont aussi actifs que le CAPE pour chacune des réactions catalysées par l'IN ($CI_{50} = 1-4 \mu M$ pour le 3'-P et le ST). Introduire un groupement isothiocyanate sur diverses positions du cycle aromatique dans la partie phényléthyle de la molécule n'affecte guère son activité, ce qui démontre une certaine insensibilité à cette fonction de la région à laquelle se lie l'inhibiteur.

Les dérivés renfermant deux motifs cafeoyl :

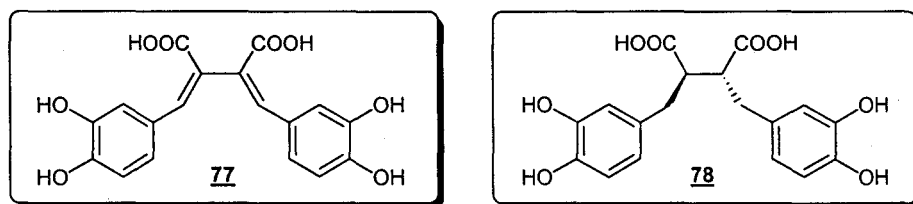
Suite à la découverte de l'activité des acides dicafeoylquiniques naturels contre l'IN,²⁰⁰ des nouveaux cafeoyl glucosides,²²¹ dicafeoyl ou digalloyl pyrrolidines et dérivés du furane²²² ont été synthétisés et testés comme inhibiteurs de l'IN sans amélioration significative de l'activité.

Etant donné les excellents résultats obtenus avec l'acide L-chicorique **68** lors d'essais sur l'inhibition de l'IN, des études complémentaires sur les relations structure-activité dans le cas d'analogues du L-CA ont été simultanément publiées.^{223,224} Dans l'une d'elles, la toxicité cellulaire et l'activité anti-VIH d'une première série de dérivés du L-CA ont été évaluées sur cultures cellulaires (cellules MT-2).²²³ Leur action sur l'IN a aussi été évaluée lors d'essais de désintégration. Dans l'autre étude, une autre série d'analogues a été évaluée.²²⁴ L'inhibition des étapes de 3'-P et de ST, la toxicité cellulaire ainsi que l'activité anti-VIH sur des cellules CEM et des cellules MT-4 ont ainsi été mesurées. De ces deux études, les relations structure-activité suivantes peuvent être établies :

- les deux groupes carboxyliques libres sont nécessaires pour obtenir une activité maximale,
- la stéréochimie de l'acide chicorique n'a pas d'effet significatif sur l'activité,
- alors que deux groupes cafeoylole sont nécessaires, le blocage de la fonction catéchol lors de la conversion en acétate, n'entraîne qu'une diminution de l'activité d'un facteur dix, probablement à cause d'un clivage partiel de ces fonctions acétate lors des essais sur l'enzyme,
- les groupements cafeoylole peuvent être liés au noyau diacide de la molécule par l'intermédiaire d'une fonction ester ou amide.

Cependant, la toxicité du L-CA est sujette à controverse, le L-CA et ses analogues se révélant toxiques sur cellules CEM-SS. Des études plus poussées ont montré que l'activité antivirale est extrêmement dépendante de la multiplicité de l'infection ainsi que de l'ordre d'addition du composé. Heureusement le L-CA et quelques uns de ses dérivés se sont révélés actifs sur cellules MT-4 ($CI_{50} = 1,7-5,3 \mu M$) à des concentrations plus faibles que celles induisant une cytotoxicité ($40-60 \mu M$). Les indices de sélectivité obtenus, de l'ordre de dix, sont tout de même très différents de ceux reportés par Robinson *et al.*²⁰⁰

Une seconde série d'études sur les relations structure-activité pour ce type de composés a conduit à l'identification de nouvelles molécules structurellement dérivées qui inhibent à la fois l'IN et la réplication virale.²²⁵ Le dimère de l'acide caféique **77** est aussi actif que le L-CA et le stéréoisomère D,L de sa forme tétrahydro **78** est plus actif contre la réplication du VIH. Cependant, ces composés sont quatre à cinq fois plus toxiques que L-CA, ce qui peut vraisemblablement être attribué à leur capacité à former des espèces biradicalaires.²²⁶



Il a récemment été démontré par Pluymers *et al.* que le L-CA doit en réalité son activité anti-VIH en culture cellulaire à une interaction avec la protéine de surface gp120 de l'enveloppe virale.¹⁹ Après plusieurs passages du virus en présence de L-CA, on constate en effet des mutations au niveau des boucles V2, V3 et V4 de gp120 alors qu'aucune mutation n'est détectée sur l'IN. De plus, en complète contradiction avec les affirmations de King *et al.*,²¹⁰ l'IN portant la mutation G140S apparaît comme étant aussi sensible à l'effet du L-CA que l'IN d'origine virale. Des expériences de temps d'addition corroborent l'existence d'une interaction du L-CA lors l'étape d'adsorption du virus. Ces résultats remettent donc en cause la corrélation entre l'activité anti-VIH du L-CA et l'inhibition de l'IN.

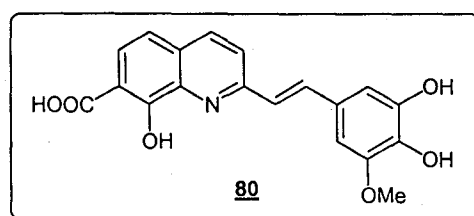
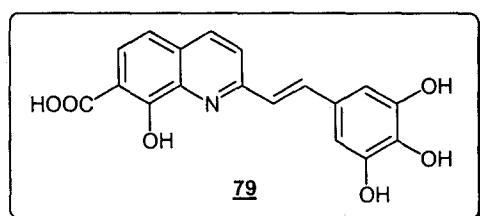
Des prédictions de modélisation moléculaire²²⁷ basée sur la structure cristalline d'un complexe IN-5-CITEP¹⁹⁷ suggèrent que le L-CA se loge dans une poche de liaison et remplit entièrement la partie superficielle du domaine catalytique de l'IN. Dans ce modèle, le L-CA interagit avec K156 et K159 ainsi qu'avec C65, T66 et H67. Mais les contacts les plus favorables sont avec E152 et Q148. Les deux groupements carboxyliques interagissent avec les résidus K156, K159 et H67. Un des cycles catéchols montre d'importants contacts avec E152 et forme des liaisons hydrogènes avec Q148 alors que le second interagit faiblement avec E92. De manière à présenter le maximum d'interactions, le L-CA doit adopter une forme pliée dans laquelle les deux cycles aromatiques forment un angle d'environ 90°.

Les polyaromatiques polyphénoliques :

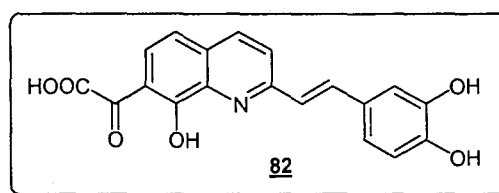
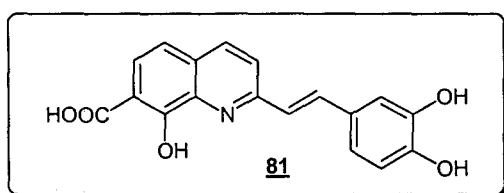
Sous ce terme sont regroupés les naphthalènes, les quinoléines, les isoquinoléines et les quinazolines liés à un cycle catéchol (ou un groupe pyrrogallol) par l'intermédiaire d'une simple liaison ou d'une liaison éthylénique. La famille phare de cette classe est indiscutablement celle des dérivés styrylquinoléiniques.²²⁸⁻²³¹

Le motif clé dans les dérivés styrylquinoléiniques est la présence d'un groupement carboxylique en position 7 et d'un groupement hydroxyle en position 8. Ces styrylquinoléines

polyhydroxylées sont des inhibiteurs de l'IN efficaces sur les réactions catalysées par l'enzyme ainsi que sur la réaction de désintégration à des concentrations micromolaires ou même submicromolaires. De plus, elles bloquent la réplication du VIH-1 en culture cellulaire et sont généralement dépourvues de cytotoxicité. Le composé **79** est actuellement un des composés les plus actifs sur l'IN reportés pour cette famille de molécules ($CI_{50} = 0,3 \mu\text{M}$ pour le 3'-P et $0,4 \mu\text{M}$ pour le ST sur IN recombinante purifiée).²²⁹ Malheureusement, son excellente activité en milieu cellulaire ($CI_{50} = 1,2 \mu\text{M}$) est associée à une importante cytotoxicité ($CT_{50} = 10 \mu\text{M}$). La méthylation du groupement hydroxyle en position 3 sur le cycle phényle permet cependant de perdre cette cytotoxicité tout en ne diminuant que faiblement l'activité (composé **80**).^{229,231}



La substitution du cycle phényle par divers groupements électrodonneurs ou électroattracteurs ou son remplacement par différents cycles hétéroaromatiques n'affecte que peu l'inhibition de l'IN. Par contre, le remplacement du groupement carboxylique libre par une fonction ester ou carboxycarbonyle²³² diminue fortement l'activité du composé ce qui prouve l'importance cruciale de cette fonction ($CI_{50} = 1 \mu\text{M}$ pour le ST et $1 \mu\text{M}$ pour l'activité anti-VIH-1 avec **81** contre respectivement $100 \mu\text{M}$ et $10 \mu\text{M}$ avec **82**).

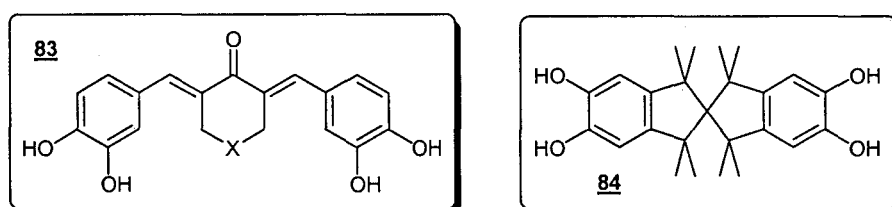


Partant de l'hypothèse selon laquelle le groupement carboxylique en position 7 ne serait pas essentiel à l'inhibition de l'IN, une série de dérivés styrylquinazoline a été synthétisée.²³³ Le meilleur résultat dans l'inhibition de la réaction de 3'-P est obtenu avec une styrylquinazoline portant un cycle catéchol ($CI_{50} = 20,8 \mu\text{M}$) mais les composés obtenus sont tous moins efficaces que la molécule parente. Cette étude confirme donc bien l'importance de la présence du groupement carboxylique de la position 7 dans les mécanismes d'inhibition.

En plus du dérivé 2-phénylnaphtalène naturel **76** préalablement présenté,²¹⁷ des dérivés 1,3-diméthylphénylnaphtalène ont été synthétisés. Quatre d'entre eux se sont révélés modestement actifs dans l'inhibition de l'IN et contre la réplication de cellules infectées par le VIH-1. Il est intéressant de remarquer que le remplacement du cycle catéchol par un motif trifluorométhylphényle conduit à une légère diminution de la cytotoxicité.

Les bis-catéchols géométriquement contraints :

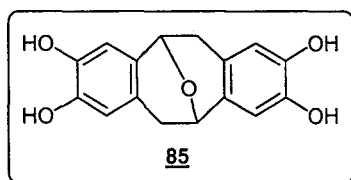
La première caractéristique structurale générale commune à de nombreux inhibiteurs de l'IN, proposée par Burke *et al.*,²¹⁹ est la présence de deux unités aryle, dont l'une contient le motif catéchol, séparées par un segment de liaison approprié. Le rôle de l'agent de liaison est particulièrement important puisque le positionnement relatif des deux unités aryliques peut conduire à une grande diversité de structure tridimensionnelle. Par exemple, les flavonoïdes plans comme la quercétagine¹⁹⁴ et les conidendrols pliés²¹¹ présentent des activités similaires dans l'inhibition de l'IN. Des composés cinnamoyles ont été construits avec des structures géométriquement ou conformationnellement contraintes caractérisées par une disposition *syn* du groupement carbonyle au niveau de la double liaison vinylique.²³⁴ Cinq bis(3,4-dihydroxybenzylidène)cyclovalones **83**, affichant une structure coplanaire ou quasi coplanaire, démontrent une bonne aptitude à l'inhibition de la réaction de 3'-P (CI₅₀ = 0,2-1,0 μM) mais également une incapacité à inhiber la réplication du VIH-1 à des concentrations inférieures à celles impliquant une cytotoxicité pour les cellules MT-4.



Le 3,3,3',3'-tétraméthyl-1,1'-spirobis(indan)-5,5',6,6'-tétrol **84** (TMS),²³⁵ de part sa structure rigide et volumineuse, est un outil intéressant pour des études de docking.²²⁷ Le carbone spiro de la molécule contraint les deux cycles aromatiques à prendre une position orthogonale l'un par rapport à l'autre. Etant un composé chiral, les deux énantiomères ont été pris en considération dans l'étude de docking. En ce qui concerne l'énantiomère (S), une très claire préférence pour une seule position au sein du site actif s'est dégagée. La structure du ligand s'insère de manière quasiment idéale autour de la chaîne proéminente de E152. La

plupart des contacts de type Van der Waals ont lieu avec E152 et N155. Les quatre groupements hydroxyle sont impliqués dans des liaisons hydrogènes avec T66, Q148 et E152. La mise en avant d'une seule position préférentielle est moins évidente dans le cas de l'énantiomère (R). Le meilleur résultat est obtenu avec un placement relativement similaire à l'énantiomère (S) : le composé s'étire autour de la chaîne de E152 avec des contacts supplémentaires avec D64, C65, T66 et H67.

Les époxydibenzocyclooctènes présentent eux aussi une structure pliée rigide avec des cycles aromatiques quasi-perpendiculaires. L'angle d'environ 90° entre les deux cycles est appuyé par les données cristallographiques du squelette non substitué²³⁶ et par de la modélisation moléculaire.²³⁷ Testé en tant qu'inhibiteurs de l'IN, l'analogue tétrahydroxylé, le tétrahydrodibenzocyclooctène **85** (TEBCO), s'est révélé actif sur les réactions de 3'-P et de ST (CI₅₀ = 1,3 μM) mais dépourvu d'activité antivirale et de toxicité cellulaire (jusqu'à 100 μM). Une étude de dynamique moléculaire sur 2 ns montre qu'un des deux motifs dihydroxyphényle se lie près de N155, K156, K159 et E152 tandis que l'autre interagit plus faiblement avec Q148 et E152.²³⁸ Ce type de structure est à rapprocher des intégrastatines **70**. Ces molécules (**70** et **85**) sont rigides et présentent des angles entre les deux cycles aromatiques très similaires.

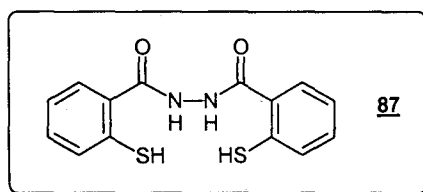
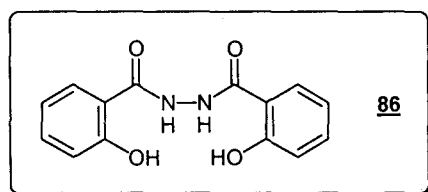


Ces deux derniers exemples d'étude par docking et par dynamique moléculaire indiquent que des molécules volumineuses telles que le TMS et le TEBCO peuvent se positionner au niveau du site catalytique de l'intégrase dans une poche extensible près de E152 et de la boucle flexible (résidus 141 à 148).

Les salicyl et thiosalicylhydrazines :

En se basant sur une classe d'inhibiteurs connus de l'IN, des études de modélisation moléculaire ont mis en évidence plusieurs modèles de pharmacophore en s'appuyant sur une base de données 3D répertoriant 152 composés dont les résultats sur l'inhibition de l'enzyme sont connus.²³⁹ Cela a mené à la découverte d'une nouvelle classe d'inhibiteurs de type

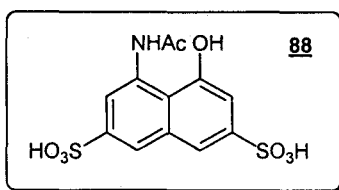
hydrazide.²⁴⁰⁻²⁴² Des études de relations structure-activité sur ces inhibiteurs ont révélé que le motif salicylique est nécessaire pour obtenir une activité, ce qui conduit à penser que ces molécules pourraient agir en chélatant le métal divalent situé dans le site actif de l'IN. Cela a été confirmé par la synthèse de nouveaux dérivés de type mercaptosalicylhydrazide.²⁴² Contrairement à la salicylhydrazide **86** uniquement active en présence de Mn^{2+} , ces composés inhibent l'IN lors d'essais réalisés avec Mg^{2+} ($CI_{50} = 7-20 \mu M$ pour le 3'-P et $5-18 \mu M$ pour le ST) et sont actifs contre des complexes IN-ADN préassemblés avec Mg^{2+} ($CI_{50} = 8-30 \mu M$ pour le 3'-P et $10-20 \mu M$ pour le ST). De plus, d'autres expériences ont démontré que ces produits sont sélectifs contre l'IN et présentent une activité antivirale ($CI_{50} = 4,3-17,8 \mu M$) mais également une certaine cytotoxicité ($CC_{50} = 14,4-34,0 \mu M$).



L'étude par docking de la *N,N*-bis(2-mercaptobenzoyl)hydrazide **87** ne permet pas d'observer de liaison hydrogène entre la molécule et l'enzyme. Cependant, la distance la plus courte (4,86 Å) obtenue au cours d'essais en dynamique moléculaire, identifiée entre le soufre de C65 et un des atomes de soufre de la molécule, laisse penser que la formation d'une liaison disulfure est possible. Après formation d'une liaison disulfure avec C65, le composé se positionnerait de lui-même sur le site actif de manière à chélater l'ion Mg^{2+} et à former un complexe ternaire avec l'IN.

4) Les dérivés d'acide naphtalènesulfonique

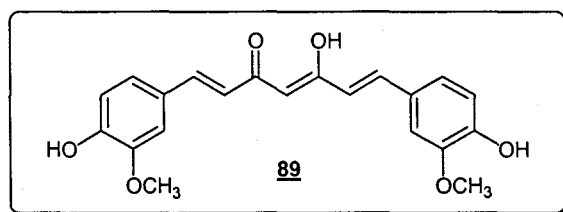
Partant de la structure d'inhibiteurs connus de l'IN, le CAPE et un dérivé d'antraquinone (le NSC 115290), une recherche dans la base de données 3D du National Cancer Institute (NCI) a été effectuée. En se basant sur un pharmacophore caractérisé par trois points spatiaux différents, 60 structures ont alors été sélectionnées et testées *in vitro* contre l'IN.²⁴³ Ces tests ont notamment permis d'identifier des dérivés d'acide naphtalènesulfonique comme étant de bons inhibiteurs de l'intégrase. Le disulfonate Y-3 **88** démontre des valeurs de CI_{50} de $16,2 \mu M$ pour le 3'-P et de $10,9 \mu M$ pour le ST. Y-3 s'est également montré actif sur l'intégrase de l'ASV (avian sarcoma virus).²⁴⁴



La structure du complexe formé entre le domaine central de l'IN de l'ASV et Y-3 a été décrite par analyse aux rayons X, avec et sans cation Mn^{2+} .²⁴⁴ Deux molécules d'inhibiteur sont proches, interagissant l'une avec l'autre, et chacune d'entre elles s'associe à un monomère d'IN. L'ensemble correspond donc globalement à l'association de deux molécules d'inhibiteur et de deux monomères d'IN. Suite à la caractérisation de cette structure cristalline, Y-3 a alors été choisi par Sotriffer *et al.* afin de réaliser une étude de docking sur l'IN du VIH-1.²²⁷ Celle-ci montre que le noyau aromatique se place « horizontalement » dans le site actif au dessus de D64. Un des deux sulfonates est très favorablement placé entre K156 et K159 alors que l'autre se positionne entre l'ion Mg^{2+} et l'amide de Q148. L'oxygène de la fonction amide de Y-3 est coordonné avec l'ion Mg^{2+} tandis que d'autres interactions ont lieu avec C65, T66 et N155.

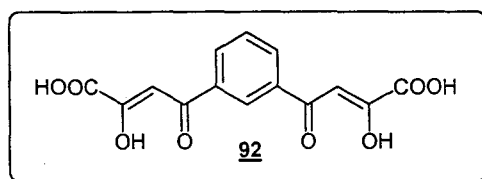
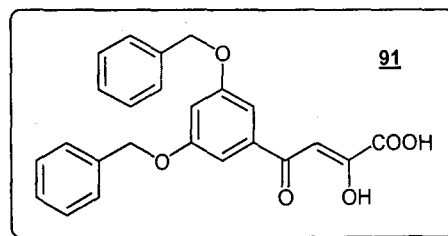
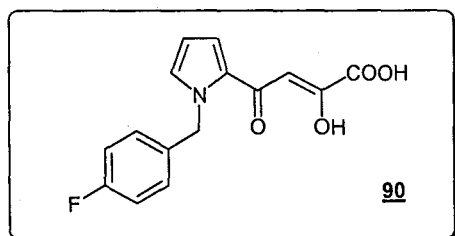
5) Les α,γ -dicétoacides

La première molécule possédant un motif « 1,3-dicéto » reportée dans le cadre de l'inhibition de l'IN a été la curcumine **89**.²⁰² Les analogues de la curcumine ont en effet montré une activité lors d'essais *in vitro* en présence de Mn^{2+} . Cependant, le remplacement de l'ion Mn^{2+} par Mg^{2+} entraîne la disparition de cette activité. De plus, ces composés sont hautement cytotoxiques.²³⁴

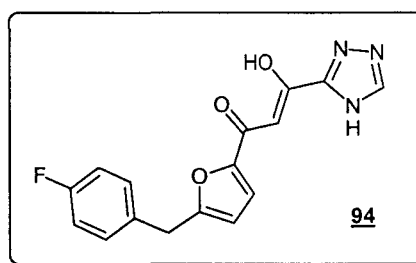
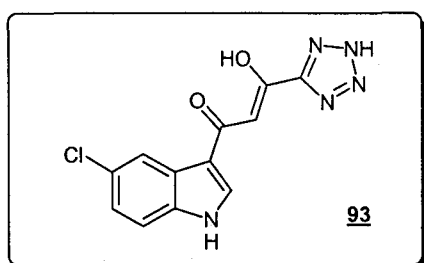


Les inhibiteurs de type α,γ -dicétoacide ont été décrits pour la première fois en 2000 par la firme pharmaceutique Merck.^{245,246} Après le test de plus de 250000 échantillons, un certain nombre d'inhibiteurs a été identifié dont le plus efficace et le plus spécifique

comportait notamment un motif α,γ -dicétoacide. Si cette fonction a une très grande importance pour obtenir l'inhibition de l'IN, elle n'est pas suffisante pour conférer une activité. L-731,988 **90** et L-708,906 **91** sont ainsi deux des molécules les plus actives dans des essais de ST en présence d'IN purifiée. Ce sont aussi les inhibiteurs de PICs les plus efficaces. Par contre, ce sont des inhibiteurs sélectifs de la réaction de ST : les concentrations en L-731,988 requises pour inhiber de 50% le 3'-P sont 70 fois plus importantes que celles nécessaires pour inhiber de 50% le ST (6000 nM contre 80 nM). L'inhibition de la réaction de désintégration implique même des concentrations encore plus importantes, le CI_{50} étant approximativement de 20 μ M (que ce soit avec le domaine central ou avec la totalité de l'enzyme). L-731,988 et L-708,906 inhibent la réplication du VIH-1 avec des valeurs micromolaires de CI_{50} . Des concentrations plus importantes préviennent même la propagation du VIH-1 en culture cellulaire pendant plusieurs semaines. Des mutations à proximité des résidus du site actif de l'IN induisent une résistance du virus ou de l'enzyme isolée, établissant cette nouvelle classe de molécules comme la première classe biologiquement validée en tant qu'inhibiteur de l'IN. Il a été démontré que le L-731,988 est capable d'entrer en compétition avec l'ADN cible en se fixant aux LTR de l'ADN viral sous la forme d'un complexe.²⁴⁷ La liaison à l'IN s'effectue par interaction entre la fonction acide carboxylique et l'ion Mg^{2+} coordonné par D64 et D116 (site I).^{248,249} Le motif cétoénol se lie à l'autre ion Mg^{2+} (site II) qui pourrait être apporté au niveau du site actif par l'ADN substrat comme le laisse supposer une simulation de dynamique moléculaire.¹⁶⁵ Il est à noter qu'une molécule simplement constituée d'un phényle substitué par deux fonctions α,γ -dicétoacide en position 1,3 (**92**) inhibe à la fois le 3'-P ($CI_{50} = 7,8 \mu$ M) et le ST ($CI_{50} = 1,8 \mu$ M) malgré l'absence de toute autre fonction.²⁵⁰



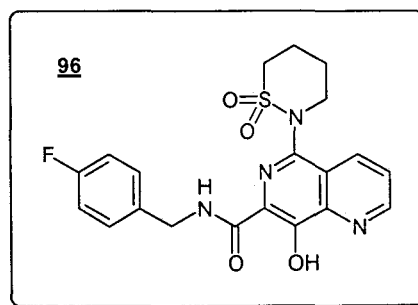
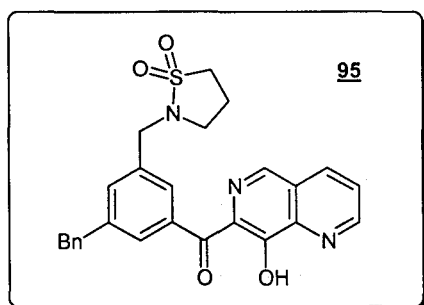
Le groupe Shionogi s'est intéressé dans un premier brevet²⁵¹ à des α,γ -dicétoacides comportant des groupements indole diversement substitués qui inhibent l'intégrase purifiée avec des valeurs de CI_{50} inférieures à 10 μ M. Le remplacement de la fonction carboxylique par un bioisostère, le cycle tétrazole, a permis l'obtention du 5-CITEP **93** dont la co-cristallisation avec le domaine catalytique central de l'IN a permis d'accéder à la première structure cristalline déterminée par rayons X d'un inhibiteur complexé avec cette région de l'enzyme.¹⁹⁷ Une variante plus soluble du domaine central de l'IN contenant deux mutations (F185K et W131E) a été utilisée et la structure du complexe a entièrement été déterminée avec une résolution de 2,1 Å. A l'intérieur de l'unité cristallographique asymétrique, on peut observer trois molécules du domaine central dont deux forment un dimère. Chaque molécule 5-CITEP se lie dans le site actif de chaque monomère d'IN. L'inhibiteur ne remplace pas l'ion Mg^{2+} qui, à sa place habituelle, est coordonné par quatre molécules d'eau. Le noyau indole du 5-CITEP interagit avec Q148 et l'hydroxyle de l'énol est une distance susceptible de donner une liaison hydrogène avec E152. Le cycle tétrazole possède des contacts rapprochés avec N155, T66, K156 et K159. Cette structure 5-CITEP-IN a permis d'obtenir une première idée de l'environnement du site actif de l'intégrase en présence d'un inhibiteur s'y liant et a constitué un outil important pour mettre au point des nouvelles structures antivirales et réaliser des études de docking ou de dynamique moléculaire.



De nombreuses modifications dans la structure des composés de type α,γ -dicétoacides ont été effectuées permettant l'élaboration et le test sur IN d'un grand nombre de molécules.^{252,253} Parmi les nombreux composés synthétisés par la firme Shionogi, le S-1360 **94** fait preuve d'une activité remarquable ($CI_{50} = 20$ nM sur l'activité catalytique de l'IN purifiée) qui lui a valu de devenir le premier inhibiteur de l'IN du VIH-1 à entrer en étude clinique.^{254,255} Il présente une CE_{50} et une CC_{50} de 200 et 12000 nM sur cellules MT-4 infectées et l'isolation d'enzymes mutantes résistantes au S-1360 a permis de montrer que

cette résistance est due à des substitutions d'acides aminés à proximité du site actif de l'IN. De plus, les trois principaux mutants résistants (Q148K, I151L et N155S) n'induisent qu'une faible réplication virale et le S-1360 est actif contre des souches de VIH-1 résistantes aux NRTIs, NNRTIs et PIs, possédant même une action synergique avec certains d'entre eux (AZT, 3TC, névirapine et nelfinavir). L'ensemble de ces propriétés lui permettent d'être actuellement en phase clinique II afin d'être évalué sur l'homme. Malheureusement, les résultats récents semblent mettre en avant un problème de biodisponibilité dû à une rapide métabolisation par voie hépatique du composé (sous la forme d'un dérivé réduit au niveau de la fonction énolique).²⁵⁶

Des modifications apportées directement sur la partie α,γ -dicétoacide ont conduit à l'étude d'acides dioxo-hex-2-énoïques qui inhibent l'IN *in vitro* à des concentrations autour de 10 μM ²⁵⁷ mais surtout au remplacement de ce motif par un groupement 8-hydroxy-[1,6]-naphtyridine.²⁵⁸ Cette dernière innovation a permis la mise au point de molécules (composé **95** par exemple) possédant d'intéressantes activités anti-IN et l'étude de ce type de composé a notamment permis la découverte du L-870,810 **96** dont la capacité à bloquer la réplication du VIH-1 en culture cellulaire ($\text{CI}_{95} = 100 \text{ nM}$) a fait de lui le deuxième inhibiteur de l'IN à passer en étude clinique.²⁵⁹ Tout comme le S-1360, il semble être un inhibiteur compétitif du site de liaison à l'ADN cible du complexe IN/ADN viral. Toutefois, même si sa découverte découle de modifications apportées sur des molécules de type α,γ -dicétoacide, le L-870,810 constitue une nouvelle classe d'inhibiteurs dont la structure est plus proche de celle des styrylquinoléines actives sur l'IN (motif 8-hydroxyquinoléine substitué en position 7 par un « C=O ») que de celle des α,γ -dicétoacides.



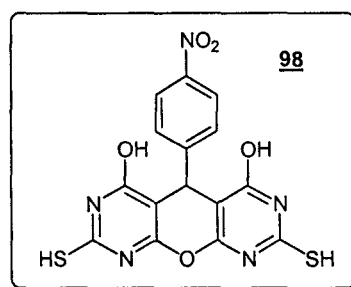
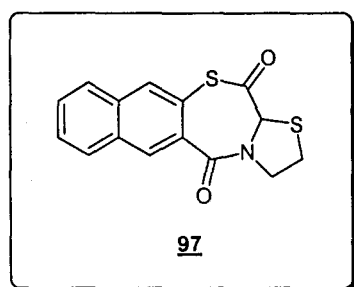
6) Autres inhibiteurs de l'IN

L'évaluation de l'activité sur IN purifiée d'extraits de nombreux produits naturels a conduit à la découverte de plusieurs familles d'inhibiteurs comme l'equisetine,²⁶⁰ l'acide intégrique,^{261,262} les intégracides,²⁶³ la complestatine,²⁶⁴ les intégracines,²⁶⁵ l'intégramycine,²⁶⁶ les lamellarines²⁶⁷ et les ibistérols.²⁶⁸ Ces composés couvrent une grande diversité structurale (terpénoïdes, polyaromatiques, alkylaromatiques, peptides bicycliques, dérivés polyhydroxypolycycliques) et sont isolés à partir de métabolites fongiques, d'extraits microbiens et de mollusques ou d'éponges marines.

Les thiazolothiazépines et les pyranodipyrimidines représentent deux nouvelles classes d'inhibiteurs synthétiques de l'IN.

Les thiazolothiazépines (composé 97 par exemple) ont été découvertes lors de la recherche de produits actifs sur l'IN.²⁶⁹ Elles démontrent une activité modeste lors d'essais réalisés en présence de Mg^{2+} ($CI_{50} > 40 \mu M$). Par contre elles sont actives sur les complexes IN-ADN préassemblés ce qui laisse penser qu'elles sont capables de se lier à cette structure et de la rendre inactive. Elles présentent en outre une activité antivirale à des concentrations relativement importantes ($> 60 \mu M$).

Une série de pyranodipyrimidines a été identifiée en tant qu'inhibiteurs de la réplication en milieu cellulaire.²⁷⁰ Le produit le plus actif, V-165 98, inhibe la réplication du VIH-1 dans des cellules MT-4 avec une CE_{50} de $8,9 \mu M$ ce qui est 14 fois moins que son CC_{50} . V-165 inhibe aussi bien l'activité de la transcriptase inverse que celle de l'intégrase à des concentrations micromolaires lors d'essais enzymatiques mais des expériences supplémentaires ont montré que V-165 agit sur le cycle réplcatif du virus au moment correspondant à l'étape d'intégration.



Références bibliographiques

– Introduction et le VIH, l'intégrase et leurs inhibiteurs –

- 1 – Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men—New York City and California. Centers for Disease Control *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* **1981**, *30*, 305-308.
- 2 – *Pneumocystis carinii pneumonia* and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence for a new acquired cellular immunodeficiency. Gottleib, M.S.; Schroff, R.; Schanker, H.M.; Weisman, J.D.; Phan, P.T.; Wolf, R.A.; Saxon, A.S. *New Engl. J. Med.* **1981**, *305*, 1425-1431.
- 3 – Le point sur l'épidémie de SIDA : décembre 2003. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) / Organisation Mondiale de la Santé (OMS) **2003**.
- 4 – Sida et infection par le VIH. Cassuto, J.-P.; Pesce, A.; Quaranta, J.-F. *Masson* **1996** (3^{ème} édition).
- 5 – <http://anne.decoستر.free.fr>
(<http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vretrov0.html>)
- 6 – Relationship of AIDS to other retroviruses. Wain-Hobson, S.; Alizon, M.; Montagnier, L. *Nature* **1985**, *313*, 743.
- 7 – Retroviruses. Varmus, H. *Science* **1988**, *240*, 1427-1435.
- 8 – Genetic variability in human immunodeficiency viruses. Alizon, M.; Montagnier, L. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1987**, *511*, 376-384.
- 9 – Figure modifiée, figure d'origine accessible sur <http://www.tthivclinic.com>.
- 10 – Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. Wain-Hobson, S.; Sonigo, P.; Danos, O.; Cole, S.; Alizon, M. *Cell* **1985**, *40*, 9-17.
- 11 – Regulation of HIV and HTLV gene expression. Varmus, H. *Genes Dev.* **1988**, *2*, 1055-1062.
- 12 – Figure modifiée, figure d'origine accessible sur <http://www.aids.org/factSheets/400-HIV-Life-Cycle.html>.
- 13 – HIV and AIDS: 20 years of science. Fauci, A.S. *Nat. Med.* **2003**, *9*, 839-843.
- 14 – Expression and characterization of CD4-IgG2, a novel heterotetramer that neutralizes primary HIV type 1 isolates. Allaway, G.P.; Davis-Bruno, K.L.; Beaudry, G.A.; Garcia, E.B.; Wong, E.L.; Ryder, A.M.; Hasel, K.W.; Gauduin, M.C.; Koup, R.A.; McDouglas, J.S.; Maddon, P.J. *AIDS Res. Hum. Retrov.* **1995**, *11*, 533-539.
- 15 – Structural flexibility and functional valence of CD4-IgG2 (PRO 542): potential for cross-linking human immunodeficiency virus type 1 envelope spikes. Zhu, P.; Olson, W.C.; Roux, K.H. *J. Virol.* **2001**, *75*, 6682-6686.
- 16 – A fusion inhibitor (FP-21399) for the treatment of human immunodeficiency virus infection: a phase I study. Dezube, B.J.; Dahl, T.A.; Wong, T.K.; Chapman, B.; Ono, M.; Yamaguchi, N.; Gillies, S.D.; Chen, L.B.; Crumpacker, C.S. *J. Infect. Dis.* **2000**, *182*, 607-610.
- 17 – T30177, an oligonucleotide stabilized by an intramolecular guanosine octet, is a potent inhibitor of laboratory strains and clinical isolates of human immunodeficiency virus type 1. Ojwang, J.O.; Buckheit, R.W.; Pommier, Y.; Mazumder, A.; De Vreese, K.; Esté, J.A.; Reymen, D.; Pallansch, L.A.; Lackman-Smith, C.; Wallace, T.L.; De Clercq, E.; McGrath, M.S.; Rando, R.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2426-2435.
- 18 – Human Immunodeficiency Virus glycoprotein gp120 as the primary target for the antiviral action of AR177 (Zintevir). Esté, J.A.; Cabrera, C.; Schols, D.; Cherepanov, P.; Gutierrez, A.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Debyser, Z.; Rando, R.F.; Clotet, B.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *53*, 340-345.

- 19 – Viral entry as the primary target for the anti-HIV activity of chicoric acid and its tetra-acetyl esters. Pluymers, W.; Neamati, N.; Pannecouque, C.; Fikkert, V.; Marchand, C.; Burke, T.R., Jr.; Pommier, Y.; Schols, D.; De Clercq, E.; Debyser, Z.; Witvrouw, M. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 641-648.
- 20 – Two distinct CCR5 domains can mediate coreceptor usage by human immunodeficiency virus type 1. Doranz, B.J.; Lu, Z.-H.; Rucker, J.; Zhang, T.-Y.; Sharron, M.; Cen, Y.-H.; Wang, Z.-X.; Guo, H.-H.; Du, J.-G.; Accavitti, M.A.; Doms, R.W.; Peiper, S.C. *J. Virol.* **1997**, *71*, 6305-6314.
- 21 – A seven-transmembrane domain receptor involved in fusion and entry of T-cell-tropic human immunodeficiency virus type 1 strains. Berson, J.F.; Long, D.; Doranz, B.J.; Rucker, J.; Jirik, F.R.; Doms, R.W. *J. Virol.* **1996**, *70*, 6288-6295.
- 22 – A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection. Murakami, T.; Nakajima, T.; Koyanagi, Y.; Tachibana, K.; Fujii, N.; Tamamura, H.; Yoshida, N.; Waki, M.; Matsumoto, A.; Yoshie, O.; Kishimoto, T.; Yamamoto, N.; Nagasawa, T. *J. Exp. Med.* **1997**, *186*, 1389-1393.
- 23 – T134, a small-molecule CXCR4 inhibitor, has no cross-drug resistance with AMD3100, a CXCR4 antagonist with a different structure. Arakaki, R.; Tamamura, H.; Premanathan, M.; Kanbara, K.; Ramanan, S.; Mochizuki, K.; Baba, M.; Fujii, N.; Nakashima, H. *J. Virol.* **1999**, *73*, 1719-1723.
- 24 – A low-molecular-weight inhibitor against the chemokine receptor CXCR4: a strong anti-HIV peptide T140. Tamamura, H.; Xu, Y.; Hattori, T.; Zhang, X.; Arakaki, R.; Kanbara, K.; Omagari, A.; Otaka, A.; Ibuka, T.; Yamamoto, N.; Nakashima, H.; Fujii, N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *253*, 877-882.
- 25 – A small-molecule inhibitor directed against the chemokine receptor CXCR4 prevents its use as an HIV-1 coreceptor. Doranz, B.J.; Grovit-Ferbas, K.; Sharron, M.P.; Mao, S.-H.; Bidwell Goetz, M.; Daar, E.S.; Doms, R.W.; O'Brien, W.A. *J. Exp. Med.* **1997**, *186*, 1395-1400.
- 26 – Safe use of the CXCR4 inhibitor ALX40-4C in humans. Doranz, B.J.; Filion, L.G.; Diaz-Mitoma, F.; Sitar, D.S.; Sahai, J.; Baribaud, F.; Orsini, M.J.; Benovic, J.L.; Cameron, W.; Doms, R.W. *AIDS Res. Hum. Retrov.* **2001**, *17*, 475-486.
- 27 – Inhibition of HIV infection by bicyclams, highly potent and specific CXCR4 antagonists. De Clercq, E. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 833-839.
- 28 – New therapeutics that modulate chemokine networks. Schwarz, M.K.; Wells, T.N. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 347-358.
- 29 – A binding pocket for a small molecules inhibitor of HIV-1 entry within the transmembrane helices of CCR5. Dragic, T.; Trkola, A.; Thompson, D.A.D.; Cormier, E.G.; Kajumo, F.A.; Maxwell, E.; Lin, S.W.; Ying, W.; Smith, S.O.; Sakmar, T.P.; Moore, J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 5639-5644.
- 30 – Discovery of 4-[(Z)-(4-bromophenyl)-(ethoxyimino)methyl]-1'-[(2,4-dimethyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4'-methyl-1,4'-bipiperidine N-oxide (SCH 351125): an orally bioavailable human CCR5 antagonist for the treatment of HIV infection. Palani, A.; Shapiro, S.; Clader, J.W.; Greenlee, W.J.; Cox, K.; Strizki, J.; Endres, M.; Baroudy, B.M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3339-3342.
- 31 – Piperazine-based CCR5 antagonists as HIV-1 inhibitors. II. Discovery of 1-[(2,4-dimethyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4-methyl-4-[3(S)-methyl-4-[1(S)-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1-piperazinyl]-piperidine N1-oxide (Sch-350634), an orally bioavailable, potent CCR5 antagonist. Tagat, J.R.; Steensma, R.W.; McCombie, S.W.; Nazareno, D.V.; Lin, S.-I.; Neustadt, B.R.; Cox, K.; Xu, S.; Wojcik, L.; Murray, M.G.; Vantuno, N.; Baroudy, B.M.; Strizki, J.M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3343-3346.
- 32 – Evidence that a prominent cavity in the coiled coil of HIV type 1 gp41 is an attractive drug target. Chan, D.C.; Chutkowski, C.T.; Kim, P.S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 15613-15617.
- 33 – Peptides corresponding to a predictive α -helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. Wild, C.T.; Shugars, D.C.; Greenwell, T.K.; McDanal, C.B.; Matthews, T.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 9770-9774.

- 34 – Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry.
Kilby, J.M.; Hopkins, S.; Venetta, T.M.; DiMassimo, B.; Cloud, G.A.; Lee, J.Y.; Alldredge, L.; Hunter, E.; Lambert, D.; Bolognesi, D.; Matthews, T.; Johnson, M.R.; Nowak, M.A.; Shaw, G.M.; Saag, M.S. *Nat. Med.* **1998**, *4*, 1302-1307.
- 35 – Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides.
Rimski, L.T.; Shugars, D.C.; Matthews, T.J. *J. Virol.* **1998**, *72*, 986-993.
- 36 – Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy.
Wei, X.; Decker, J.M.; Liu, H.; Zhang, Z.; Arani, R.B.; Kilby, J.M.; Saag, M.S.; Wu, X.; Shaw, G.M.; Kappes, J.C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1896-1905.
- 37 – T-1249, Trimeris Inc.
Conway, B. *Current Opinion in Anti-Infective Investigational Drugs* **2000**, *2*, 317-322.
- 38 – Triterpene derivatives that block entry of human immunodeficiency virus type 1 into cells.
Mayaux, J.-F.; Bousseau, A.; Pauwels, R.; Huet, T.; Hénin, Y.; Dereu, N.; Evers, M.; Soler, F.; Poujade, C.; De Clercq, E.; Le Pecq, J.-B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 3564-3568.
- 39 – Role of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope in the anti-HIV activity of the betulinic acid derivative IC9564.
Holz-Smith, S.L.; Sun, I.-C.; Jin, L.; Matthews, T.J.; Lee, K.-H.; Ho Chen, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 60-66.
- 40 – Recombinant HIV-1 nucleocapsid protein accelerates HIV-1 reverse transcriptase catalyzed DNA Strand Transfer reactions and modulates RNase H activity.
Peliska, J.A.; Balasubramanian, S.; Giedroc, D.P.; Benkovic, S.J. *Biochemistry* **1994**, *33*, 13817-13823.
- 41 – The site of antiviral action of 3-nitrosobenzamide on the infectivity process of human immunodeficiency virus in human lymphocytes.
Rice, W.G.; Schaeffer, C.A.; Graham, L.; Bu, M.; McDouglas, J.S.; Orloff, S.L.; Villinger, F.; Young, M.; Oroszlan, S.; Fesen, M.R.; Pommier, Y.; Mendeleyev, J.; Kun, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 9721-9724.
- 42 – The *in vitro* ejection of zinc from human immunodeficiency virus (HIV) type 1 nucleocapsid protein by disulfide benzamides with cellular anti-HIV activity.
Tummino, P.J.; Scholten, J.D.; Harvey, P.J.; Holler, T.P.; Maloney, L.; Gogliotti, R.; Domagala, J.; Hupe, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 969-973.
- 43 – SRR-SB3, a disulfide-containing macrolide that inhibits a late stage of the replicative cycle of human immunodeficiency virus.
Witvrouw, M.; Balzarini, J.; Pannacouque, C.; Jhaumeer-Laulloo, S.; Esté, J.A.; Schols, D.; Cherepanov, P.; Schmit, J.-C.; Debyser, Z.; Vandamme, A.-M.; Desmyter, J.; Ramadas, S.R.; De Clercq, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 262-268.
- 44 – Inhibition of multiple phases of human immunodeficiency virus type 1 replication by a dithiane compound that attacks the conserved zinc fingers of retroviral nucleocapsid proteins.
Rice, W.G.; Baker, D.C.; Schaeffer, C.A.; Graham, L.; Bu, M.; Terpening, S.; Clanton, D.; Schultz, R.; Bader, J.P.; Buckheit, R.W., Jr.; Field, L.; Singh, P.K.; Turpin, J.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 419-426.
- 45 – Azodicarbonamide inhibits HIV-1 replication by targeting the nucleocapsid protein.
Rice, W.G.; Turpin, J.A.; Huang, M.; Clanton, D.; Buckheit, R.W., Jr.; Covell, D.G.; Wallqvist, A.; McDonnell, N.B.; DeGuzman, J.; Summers, M.F.; Zalkow, L.; Bader, J.P.; Haugwitz, R.D.; Sausville, E.A. *Nat. Med.* **1997**, *3*, 341.
- 46 – Azodicarbonamide inhibits T-cell responses *in vitro* and *in vivo*.
Tassignon, J.; Ismaili, J.; Le Moine, A.; Van Laethem, F.; Leo, O.; Vandeveld, M.; Goldman, M. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 947-950.
- 47 – Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase.
Furman, P.A.; Fyfe, J.A.; St Clair, M.H.; Weinhold, K.; Rideout, J.L.; Freeman, G.A.; Nusinoff Lehrman, S.; Bolognesi, D.P.; Broder, S.; Mitsuya, H.; Barry, D.W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 8333-8337.
- 48 – Nucleosides. V. The Monomesylates of 1-(2'-Deoxy- β -D-lyxofuranosyl)thymine.
Horwitz, J.P.; Chua, J.; Noel, M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2076-2078.

- 49 – 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III / lymphadenopathy-associated virus *in vitro*.
Mitsuya, H.; Weinhold, K.J.; Furman, P.A.; St Clair, M.H.; Nusinoff Lehrman, S.; Gallo, R.C.; Bolognesi, D.; Barry, D.W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096-7100.
- 50 – Antiretroviral activity of stavudine (2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine, D4T).
Riddler, S.A.; Anderson, R.E.; Mellors, J.W. *Antivir. Res.* **1995**, *27*, 189-203.
- 51 – ddC (zalcitabine).
Skowron, G. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1996**, *394*, 257-269.
- 52 – Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and *in vitro* toxicity of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH-189), a novel heterocyclic nucleoside analog.
Soudeyns, H.; Yao, X.J.; Gao, Q.; Belleau, B.; Kraus, J.L.; Nguyen-Ba, N.; Spira, B.; Wainberg, M.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1386-1390.
- 53 – The separated enantiomers of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189) both inhibit human immunodeficiency virus replication *in vitro*.
Coates, J.A.V.; Cammack, N.; Jenkinson, H.J.; Mutton, I.M.; Pearson, B.A.; Storer, R.; Cameron, J.M.; Penn, C.R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 202-205.
- 54 – Asymmetric synthesis and biological evaluation of β -L-(2R,5S)- and α -L-(2R,5R)-1,3-oxathiolane-pyrimidine and -purine nucleosides as potential anti-HIV agents.
Jeong, L.S.; Schinazi, R.F.; Beach, J.W.; Kim, H.O.; Nampalli, S.; Shanmuganathan, K.; Alves, A.J.; McMillan, A.; Chu, C.K.; Mathis, R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 181-195.
- 55 – Affinity of the antiviral enantiomers of oxathiolane cytosine nucleosides for human 2'-deoxycytidine kinase.
Shewach, D.S.; Liotta, D.C.; Schinazi, R.F. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 1540-1543.
- 56 – Didanosine. An update on its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV disease.
Perry, C.M.; Balfour, J.A. *Drugs*, **1996**, *52*, 928-962.
- 57 – 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity.
Daluge, S.M.; Good, S.S.; Faletto, M.B.; Miller, W.H.; St Clair, M.H.; Boone, L.R.; Tisdale, M.; Parry, N.R.; Reardon, J.E.; Dornsife, R.E.; Averett, D.R.; Krenitsky, T.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1082-1093.
- 58 – Mechanism of action of 1- β -D-2,6-diaminopurine dioxolane, a prodrug of the human immunodeficiency virus type 1 inhibitor 1- β -D-dioxolane guanosine.
Furman, P.A.; Jeffrey, J.; Kiefer, L.L.; Feng, J.Y.; Anderson, K.S.; Borroto-Esoda, K.; Hill, E.; Copeland, W.C.; Chu, C.K.; Sommadossi, J.P.; Liberman, I.; Schinazi, R.F.; Painter, G.R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 158-165.
- 59 – DAPD (Emory university/ Triangle pharmaceuticals/ Abbott laboratories).
Corbett, A.H.; Rublein, J.C. *Drugs*, **2001**, *2*, 348-353.
- 60 – Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity, intracellular metabolism, and pharmacokinetic evaluation of 2'-deoxy-3'-oxa-4'-thiocytidine.
De Muys, J.M.; Gourdeau, H.; Nguyen-Ba, N.; Taylor, D.L.; Ahmed, P.S.; Mansour, T.; Locas, C.; Richard N.; Wainberg, M.A.; Rando, R.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1835-1844.
- 61 – Drug resistance and drug combination features of the human immunodeficiency virus inhibitor, BCH-10652 [(+/-)-2'-deoxy-3'-oxa-4'-thiocytidine, dOTC].
Taylor, D.L.; Ahmed, P.S.; Tyms, A.S.; Wood, L.J.; Kelly, L.A.; Chambers, P.; Clarke J.; Bedard, J.; Bowlin, T.L.; Rando, R.F. *Antivir. Chem. Chemother.* **2000**, *11*, 291-301.
- 62 – Antiviral activity of 2'-deoxy-3'-oxa-4'-thiocytidine (BCH-10652) against lamivudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 in SCID-hu thy/liv mice.
Stoddart, C.A.; Moreno, M.E.; Linqvist-Stepps, V.D.; Bare, C.; Bogan, M.R.; Gobbi, A.; Buckheit, R.W., Jr.; Bedard, J.; Rando, R.F.; McCune, J.M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 783-786.
- 63 – Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), bis(isopropylloxymethylcarbonyl) PMPA.
Robbins, B.L.; Srinivas, R.V.; Kim, C.; Bischofberger, N.; Fridland, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 612-617.

- 64 – Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults.
Barditch-Crovo, P.; Deeks, S.G.; Collier, A.; Safrin, S.; Coakley, D.F.; Miller, M.; Kearney, B.P.; Coleman R.L.; Lamy, P.D.; Kahn, J.O.; McGowan, I.; Lietman, P.S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2733-2739.
- 65 – Synthesis, *in vitro* antiviral evaluation, and stability studies of bis(S-acyl-2-thioethyl) ester derivatives of 9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]adenine (PMEA) as potential PMEA prodrugs with improved oral bioavailability.
Benzaria, S.; Pélicano, H.; Johnson, R.; Maury, G.; Imbach, J.L.; Aubertin, A.M.; Obert, G.; Gosselin, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4958-4965.
- 66 – Equal inhibition of the replication of human immunodeficiency virus in human T-cell culture by ddA BIS(SATE)phosphotriester and 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine.
Pericaud, C.; Aubertin, A.M.; Benzaria, S.; Pélicano, H.; Girardet, J.L.; Maury, G.; Gosselin, G.; Kim, A.; Imbach, J.L. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 11-14.
- 67 – Mechanism of anti-HIV action of masked alaninyl d4T-MP derivatives.
Balzarini, J.; Karlsson, A.; Aquaro, S.; Perno, C.F.; Cahard, D.; Naesens, L.; De Clercq, E.; McGuigan, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 7295-7299.
- 68 – Phosphoramidate derivatives of d4T as inhibitors of HIV: The effect of amino acid variation.
McGuigan, C.; Tsang, H.W.; Cahard, D.; Turner, K.; Velazquez, S.; Salgado, A.; Bidois, L.; Naesens, L.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Antivir. Res.* **1997**, *35*, 195-204.
- 69 – The presence of substituents on the aryl moiety of the aryl phosphoramidate derivative of d4T enhances anti-HIV efficacy in cell culture: a structure-activity relationship.
Siddiqui, A.Q.; Ballatore, C.; McGuigan, C.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 393-399.
- 70 – <http://160.114.99.91/astrojan/prot/gif/revtrkp.gif>
- 71 – Characterization of highly immunogenic p66/p51 as the reverse transcriptase of HTLV-III/LAV.
Di Marzo Veronese, F.; Copeland, T.D.; DeVico, A.L.; Rahman, R.; Oroszlan, S.; Gallo, R.C.; Sarngadharan, M.G. *Science*, **1986**, *231*, 1289-1291.
- 72 – Locations of anti-AIDS drug binding sites and resistance mutation in the three-dimensional structure of HIV-1 reverse transcriptase: Implications for mechanisms of drug inhibition and resistance.
Tantillo, C.; Ding, J.; Jacobo-Molina, A.; Nanni, R.G.; Boyer, P.L.; Hughes, S.H.; Pauwels, R.; Andries, K.; Janssen, P.A.J.; Arnold, E. *J. Mol. Biol.* **1994**, *243*, 369-387.
- 73 – Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors.
Esnouf, R.; Ren, J.; Ross, C.; Jones, Y.; Stammers, D.; Stuart, D. *Nat. Struct. Biol.* **1995**, *2*, 303-308.
- 74 – The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection.
De Clercq, E. *Antivir. Res.* **1998**, *38*, 153-179.
- 75 – Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor.
Merluzzi, V.J.; Hargrave, K.D.; Labadia, M.; Grozinger, K.; Skoog, M.; Wu, J.C.; Shih, C.K.; Eckner, K.; Hattox, S.; Adams, J. *Science* **1990**, *250*, 1411-1413.
- 76 – Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[(1-methylethyl)amino]-pyridinyl]piperazine monomethanesulfonate (U-90152S), a second-generation clinical candidate.
Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C.; Tarpley, W.G. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1505-1508.
- 77 – L-743,726 (DMP-266): a novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase.
Young, S.D.; Britcher, S.F.; Tran, L.O.; Payne, L.S.; Lumma, W.C.; Lyle, T.A.; Huff, J.R.; Anderson, P.S.; Olsen, D.B.; Carroll, S.S.; Pettibone, D.J.; O'Brien, J.A.; Ball, R.G.; Balani, S.K.; Lin, J.H.; Chen, I.W.; Schleif, W.A.; Sardana, V.V.; Long, W.J.; Byrnes, V.W.; Emini, E.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602-2605.
- 78 – Selective and synergistic inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by a non-nucleoside inhibitor, MKC-442.
Yuasa, S.; Sadakata, Y.; Takashima, H.; Sebiya, K.; Inouye, N.; Ubasawa, M.; Baba, M. *Mol. Pharm.* **1993**, *44*, 895-900.

- 79 – Synthesis and antiviral activity of 6-benzyl analogs of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT) as potent and selective anti-HIV-1 agents.
Tanaka, H.; Takashima, H.; Ubasawa, M.; Sekiya, K.; Inouye, N.; Baba, M.; Shigeta, S.; Walker, R.T.; De Clercq, E.; Miyasaka, T. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2860-2865.
- 80 – Expanded-spectrum nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors inhibit clinically relevant mutant variants of human immunodeficiency virus type 1.
Corbett, J.W.; Ko, S.S.; Rodgers, J.D.; Jeffrey, S.; Bachelier, L.T.; Klabe, R.M.; Diamond, S.; Lai, C.-M.; Rabel, S.R.; Saye, J.A.; Adams, S.P.; Trainor, G.L.; Anderson, P.S.; Erickson-Viitanen, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 2893-2897.
- 81 – Evolution of anti-HIV drug candidates. Part 3: diarylpyrimidine (DAPY) analogues.
Ludovici, D.W.; De Corte, B.L.; Kukla, M.J.; Ye, H.; Ho, C.Y.; Lichtenstein, M.A.; Kavash, R.W.; Andries, K.; de Béthune, M.-P.; Azijn, H.; Pauwels, R.; Lewi, P.J.; Heeres, J.; Koymans, L.M.H.; de Jonge, M.R.; Van Aken, K.J.A.; Daeyaert, F.F.D.; Das, K.; Arnold, E.; Janssen, P.A.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2235-2239.
- 82 – SJ-3366, a unique and highly potent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) that also inhibits HIV-2.
Buckheit, R.W.; Watson, K.; Fliakas-Boltz, V.; Russell, J.; Loftus, T.L.; Osterling, M.C.; Turpin, J.A.; Pallansch, L.A.; White, E.L.; Lee, J.-W.; Lee, S.-H.; Oh, J.-W.; Kwon, H.-S.; Chung, S.G.; Cho, E.-H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 393-400.
- 83 – S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of human immunodeficiency virus type 1.
Fujiwara, T.; Sato, A.; El-Farrash, M.; Miki, S.; Abe, K.; Isaka, Y.; Kodama, M.; Wu, Y.; Chen, L.B.; Harada, H.; Sugimoto, H.; Hatanaka, M.; Hinuma, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1340-1345.
- 84 – Safety and pharmacokinetics of single doses of (+)-Calanolide A, a novel, naturally occurring nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy, human immunodeficiency virus-negative human subjects.
Creagh, T.; Ruckle, J.L.; Tolbert, D.T.; Giltner, J.; Eiznhamer, D.A.; Dutta, B.; Flavin, M.T.; Xu, Z.-Q. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 1379-1386.
- 85 – HIV-1 integrase and RNase H activities as therapeutic targets.
Andréola, M.L.; Richard De Soultrait, V.; Fournier, M.; Parissi, V.; Desjobert, C.; Litvak, S. *Expert Opin. Ther. Targets* **2002**, *6*, 433-446.
- 86 – Two-metal ion mechanism of RNA cleavage by HIV RNase H and mechanism-based design of selective HIV RNase H inhibitors.
Klumpp, K.; Qi Hang, J.; Rajendran, S.; Yang, Y.; Derosier, A.; Wong Kai In, P.; Overton, H.; Parkes, K.E.B.; Cammack, N.; Martin, J.A. *Nucleic Acids Res.* **2003**, *31*, 6852-6859.
- 87 – Nevirapine alters the cleavage specificity of ribonuclease H of human immunodeficiency virus 1 reverse transcriptase.
Palaniappan, C.; Fay, P.J.; Bambara, R.A. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 4861-4869.
- 88 – Inhibitory effects of quinones on RNase H activity associated with HIV-1 reverse transcriptase.
Min, B.-S.; Miyashiro, H.; Hattori, M. *Phytother. Res.* **2002**, *16*, 857-862.
- 89 – Inhibition of the ribonuclease H and DNA polymerase activities of HIV-1 reverse transcriptase by *N*-(4-*tert*-butylbenzoyl)-2-hydroxy-1-naphthaldehyde hydrazone.
Borkow, G.; Fletcher, R.S.; Barnard, J.; Arion, D.; Motakis, D.; Dmitrienko, G.I.; Parniak, M.A. *Biochemistry* **1997**, *36*, 3179-3185.
- 90 – Destabilization of the HIV-1 reverse transcriptase dimer upon interaction with *N*-acyl hydrazone inhibitors.
Sluis-Cremer, N.; Arion, D.; Parniak, M.A. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 398-405.
- 91 – Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase-catalyzed DNA strand transfer reactions by 4-chlorophenylhydrazone of mesoxalic acid.
Davis, W.R.; Tomsho, J.; Nikam, S.; Cook, E.M.; Somand, D.; Peliska, J.A. *Biochemistry* **2000**, *39*, 14279-14291.
- 92 – Inhibition of HIV-1 ribonuclease H by a novel diketo acid, 4-[5-(benzoylamino)thien-2-yl]-2,4-dioxobutanoic acid.
Shaw-Reid, C.A.; Munshi, V.; Graham, P.; Wolfe, A.; Witmer, M.; Danzeisen, R.; Olsen, D.B.; Carroll, S.S.; Embrey, M.; Wai, J.S.; Miller, M.D.; Cole, J.L.; Hazuda, D.J. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 2777-2780.
- 93 – HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell.
Cullen, B.R. *Cell* **1998**, *93*, 685-692.

- 94 – Human immunodeficiency virus gene regulation as a target for antiviral chemotherapy. Daelemans, D.; Vandamme, A.M.; De Clercq, E. *Antivir. Chem. Chemother.* **1999**, *10*, 1-14.
- 95 – HIV-1 *trans*-activating (tat) protein both a target and a tool in therapeutic approaches. Watson, K.; Edwards, R.J. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 1521-1528.
- 96 – Potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus type 1 transcription by piperazinyloxoquinoline derivatives. Baba, M.; Okamoto, M.; Makino, M.; Kimura, Y.; Ikeuchi, T.; Sakaguchi, T.; Okamoto, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1250-1255.
- 97 – Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication and cytokine production by fluoroquinoline derivatives. Baba, M.; Okamoto, M.; Kawamura, M.; Makino, M.; Higashida, T.; Takashi, T.; Kimura, Y.; Ikeuchi, T.; Tetsuka, T.; Okamoto, T. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *53*, 1097-1103.
- 98 – Inhibition of the RNA-dependant transactivation and replication of human immunodeficiency virus type 1 by a fluoroquinoline derivative K-37. Okamoto, H.; Cujec, T.P.; Okamoto, M.; Peterlin, B.M.; Baba, M.; Okamoto, T. *Virology* **2000**, *272*, 402-408.
- 99 – Inhibition of acute-, latent-, and chronic-phase human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication by a bistriazolacridone analog that selectively inhibits HIV-1 transcription. Turpin, J.A.; Buckheit, R.W., Jr.; Derse, D.; Hollingshead, M.; Williamson, K.; Palamone, C.; Osterling, M.C.; Hill, S.A.; Graham, L.; Schaeffer, C.A.; Bu, M.; Huang, M.; Cholody, W.M.; Michejda, C.J.; Rice, W.G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 487-494.
- 100 – Flavopiridol inhibits P-TEFb and blocks HIV-1 replication. Chao, S.-H.; Fujinaga, K.; Marion, J.E.; Taube, R.; Sausville, E.A.; Senderowicz, A.M.; Peterlin, B.M.; Price, D.H. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 28345-28348.
- 101 – Inhibition of HIV-1 transcription and virus replication using soluble tat peptide analogs. Kashanchi, F.; Sadaie, M.R.; Brady, J.N. *Virology* **1997**, *227*, 431-438.
- 102 – An inhibitor of the tat/TAR RNA interaction that effectively suppresses HIV-1 replication. Hamy, F.; Felder, E.R.; Heizmann, G.; Lazdins, J.; Aboul-Ela, F.; Varani, G.; Karn, J.; Klimkait, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 3548-3553.
- 103 – A second target for the peptoid tat/transactivation response element inhibitor CGP64222: inhibition of human immunodeficiency virus replication by blocking CXC-chemokine receptor 4-mediated virus entry. Daelemans, D.; Schols, D.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Hatse, S.; Van Dooren, S.; Hamy, F.; Klimkait, T.; De Clercq, E.; Vandamme, A.-M. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 116-124.
- 104 – http://www.clunet.edu/BioDev/omm/hiv_protease/frames/family.htm
- 105 – The HIV-1 protease as a therapeutic target for AIDS. Debouck, C. *AIDS Res. Hum. Retrov.* **1992**, *8*, 153-164.
- 106 – Human immunodeficiency virus protease. Bacterial expression and characterization of the purified aspartic protease. Darke, P.L.; Leu, C.-T.; Davis, L.J.; Heimbach, J.C.; Diehl, R.E.; Hill, W.S.; Dixon, R.A.F.; Sigal, I.S. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 2307-2312.
- 107 – Human immunodeficiency virus 1 protease expressed in *Escherichia coli* behaves as a dimeric aspartic protease. Meek, T.D.; Dayton, B.D.; Metcalf, B.W.; Dreyer, G.B.; Strickler, J.E.; Gorniak, J.G.; Rosenberg, M.; Moore, M.L.; Magaard, V.W.; Debouck, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 1841-1845.
- 108 – Three-dimensional structure of aspartyl protease from human immunodeficiency virus HIV-1. Navia, M.A.; Fitzgerald, P.M.; McKeever, B.M.; Leu, C.T.; Heimbach, J.C.; Herber, W.K.; Sigal, I.S.; Darke, P.L.; Springer, J.P. *Nature* **1989**, *337*, 615-620.
- 109 – Conserved folding in retroviral proteases: crystal structure of a synthetic HIV-1 protease. Wlodawer, A.; Miller, M.; Jaskolski, M.; Sathyanarayana, B.K.; Baldwin, E.; Weber, I.T.; Selk, L.M.; Clawson, L.; Schneider, J.; Kent, S.B. *Science* **1989**, *245*, 616-621.
- 110 – Design, activity, and 2.8 Å crystal structure of a C2 symmetric inhibitor complexed to HIV-1 protease. Erickson, J.; Neidhart, D.J.; VanDrie, J.; Kempf, D.J.; Wang, X.C.; Norbeck, D.W.; Plattner, J.J.; Rittenhouse, J.W.; Turon, M.; Wideburg, N. *Science* **1990**, *249*, 527-533.
- 111 – Recent developments in HIV protease inhibitor therapy. Molla, A.; Granneman, G.R.; Sun, E.; Kempf, D.J. *Antivir. Res.* **1998**, *39*, 1-23.

- 112 – L-735,524: an orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor.
Vacc, J.P.; Dorsey, B.D.; Schleif, W.A.; Levin, R.B.; McDaniel, S.L.; Darke, P.L.; Zugay, J.; Quintero, J.C.; Blahy, O.M.; Roth, E.; Sardana, V.V.; Schlabach, A.J.; Graham, P.I.; Condra, J.H.; Gotlib, L.; Holloway, M.K.; Lin, J.; Chen, I.-W.; Vastag, K.; Ostovic, D.; Anderson, P.S.; Emini, E.A.; Huff, J.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4096-4100.
- 113 – Preclinical pharmacokinetics and distribution to tissue of AG1343, an inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 protease.
Shetty, B.V.; Kosa, M.B.; Khalil, D.A.; Webber, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 110-114.
- 114 – Antiviral and resistance studies of AG1343, an orally bioavailable inhibitor of human immunodeficiency virus protease.
Patick, A.K.; Mo, H.; Markowitz, M.; Appelt, K.; Wu, B.; Musick, L.; Kalish, V.; Kaldor, S.; Reich, S.; Ho, D.; Webber, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 292-297.
- 115 – Antiviral properties of Ro 31-8959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase.
Craig, J.C.; Duncan, I.B.; Hockley, D.; Grief, C.; Roberts, N.A.; Mills, J.S. *Antivir. Res.* **1991**, *16*, 295-305.
- 116 – New drugs—Reports of new drugs recently approved by the FDA. Saquinavir.
Ohta, Y.; Shinkai, I. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 465-466.
- 117 – Crystal structure of HIV-1 protease in complex with VX-478, a potent and orally bioavailable inhibitor of the enzyme.
Kim, E.E.; Baker, C.T.; Dwyer, M.D.; Murcko, M.A.; Rao, B.G.; Tung, R.D.; Navia, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1181-1182.
- 118 – ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans.
Kempf, D.J.; Marsh, K.C.; Denissen, J.F.; McDonald, E.; Vasavanonda, S.; Flentge, C.A.; Green, B.E.; Fino, L.; Park, C.H.; Kong, X.-P.; Wideburg, N.E.; Saldivar, A.; Ruiz, L.; Kati, W.M.; Sham, H.L.; Robins, T.; Stewart, K.D.; Hsu, A.; Plattner, J.J.; Leonard, J.M.; Norbeck, D.W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 2484-2488.
- 119 – ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease.
Sham, H.L.; Kempf, D.J.; Molla, A.; Marsh, K.C.; Kumar, G.N.; Chen, C.-M.; Kati, W.; Stewart, K.; Lal, R.; Hsu, A.; Betebenner, D.; Korneyeva, M.; Vasavanonda, S.; McDonald, E.; Saldivar, A.; Wideburg, N.; Chen, X.; Niu, P.; Park, C.; Jayanti, V.; Grabowski, B.; Granneman, G.R.; Sun, E.; Japour, A.J.; Leonard, J.M.; Plattner, J.J.; Norbeck, D.W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 3218-3224.
- 120 – BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents.
Robinson, B.S.; Riccardi, K.A.; Gong, Y.-F.; Guo, Q.; Stock, D.A.; Blair, W.S.; Terry, B.J.; Deminie, C.A.; Djang, F.; Colonna, R.J.; Lin, P.-F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2093-2099.
- 121 – *In vitro* resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor BMS-232632.
Gong, Y.-F.; Robinson, B.S.; Rose, R.E.; Deminie, C.; Spicer, T.P.; Stock, D.; Colonna, R.J.; Lin, P.-F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2319-2326.
- 122 – I. Agents anti-VIH. A. L'atazanavir pour accroître les taux d'inhibiteurs de la protease.
TraitementSida **2003**, *15*, 1-3.
- 123 – Structure-based design of HIV protease inhibitors : 4-hydroxycoumarins and 4-hydroxy-2-pyrones as non-peptidic inhibitors.
Thaisrivongs, S.; Tomich, P.K.; Watenpugh, K.D.; Chong, K.-T.; Howe, W.J.; Yang, C.-P.; Strohbach, J.W.; Turner, S.R.; McGrath, J.P.; Bohanon, M.J.; Lynn, J.C.; Mulichak, A.M.; Spinelli, P.A.; Hinshaw, R.R.; Pagano, P.J.; Moon, J.B.; Ruwart, M.J.; Wilkinson, K.F.; Rush, B.D.; Zipp, G.L.; Dalga, R.J.; Schwende, F.J.; Howard, G.M.; Padbury, G.E.; Toth, L.N.; Zhao, Z.; Koeplinger, K.A.; Kakuk, T.J.; Cole, S.L.; Zaya, R.M.; Piper, R.C.; Jeffrey, P. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3200-3204.
- 124 – Structure-based design of sulphonamide-substituted non-peptidic HIV protease inhibitors.
Skulnick, H.I.; Johnson, P.D.; Howe, W.J.; Tomich, P.K.; Chong, K.-T.; Watenpugh, K.D.; Janakiraman, M.N.; Dolak, L.A.; McGrath, J.P.; Lynn, J.C.; Horng, M.-M.; Hinshaw, R.R.; Zipp, G.L.; Ruwart, M.J.; Schwende, F.J.; Zhong, W.-Z.; Padbury, G.E.; Dalga, R.J.; Shiou, L.; Possert, P.L.; Rush, B.D.; Wilkinson, K.F.; Howard, G.M.; Toth, L.N.; Williams, M.G.; Kakuk, T.J.; Cole, S.L.; Zaya, R.M.; Lovasz, K.D.; Morris, J.K.; Romines, K.R.; Thaisrivongs, S.; Aristoff, P.A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4968-4971.

- 125 – Cyclic HIV protease inhibitors: synthesis, conformational analysis, P2/P2' structure-activity relationship, and molecular recognition of cyclic ureas.
Lam, P.Y.S.; Ru, Y.; Jadhav, P.K.; Aldrich, P.E.; DeLuca, G.V.; Eyermann, C.J.; Chang, C.-H.; Emmett, G.; Holler, E.R.; Daneker, W.F.; Li, L.; Confalone, P.N.; McHugh, R.J.; Han, Q.; Li, R.; Markwalder, J.A.; Seitz, S.P.; Sharpe, T.R.; Bacheler, L.T.; Rayner, M.M.; Klabe, R.M.; Shum, L.; Winslow, D.L.; Kornhauser, D.M.; Jackson, D.A.; Erikson-Viitanen, S.; Hodge, C.N. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3514-3525.
- 126 – Improved cyclic urea inhibitors of the HIV-1 protease: synthesis, potency, resistance profile, human pharmacokinetics and X-ray crystal structure of DMP 450.
Hodge, C.N.; Aldrich, P.E.; Bacheler, L.T.; Chang, C.-H.; Eyermann, C.J.; Garber, S.; Grubb, M.; Jackson, D.A.; Jadhav, P.K.; Korant, B.; Lam, P.Y.S.; Maurin, M.B.; Meek, J.L.; Otto, M.J.; Rayner, M.M.; Reid, C.; Sharpe, T.R.; Shum, L.; Winslow, D.L.; Erickson-Viitanen, S. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 301-314.
- 127 – Nonpeptide cyclic cyanoguanidines as HIV-1 protease inhibitors: synthesis, structure-activity relationships, and X-ray crystal structure studies.
Jadhav, P.K.; Woerner, F.J.; Lam, P.Y.S.; Hodge, N.; Eyermann, C.J.; Man, H.-W.; Daneker, W.F.; Bacheler, L.T.; Rayner, M.M.; Meek, J.L.; Erickson-Viitanen, S.; Jackson, D.A.; Calabrese, J.C.; Schadt, M.; Chang, C.-H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1446-1455.
- 128 – New aza-dipeptide analogues as potent and orally absorbed HIV-1 protease inhibitors: candidates for clinical development.
Bold, G.; Fässler, A.; Capraro, H.-G.; Cozens, R.; Klimkait, T.; Lazdins, J.; Mestan, J.; Poncioni, B.; Rösel, J.; Stover, D.; Tintelnot-Blomley, M.; Acemoglu, F.; Beck, W.; Boss, E.; Eschbach, M.; Hürlimann, T.; Masso, E.; Roussel, S.; Ucci-Stoll, K.; Wyss, D.; Lang, M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3387-3401.
- 129 – Antiviral activity of the dihydropyrene PNU-140690, a new nonpeptidic human immunodeficiency virus protease inhibitor.
Poppe, S.M.; Slade, D.E.; Chong, K.-T.; Hinshaw, R.R.; Pagano, P.J.; Markowitz, M.; Ho, D.D.; Mo, H.; Gorman III, R.R.; Dueweke, T.J.; Thaisrivongs, S.; Tarpley, W.G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1058-1063.
- 130 – Tipranavir (PNU-140690): a potent, orally bioavailable nonpeptidic HIV protease inhibitor of the 5,6-dihydroxy-4-hydroxy-2-pyrone sulphonamide class.
Turner, S.R.; Strobbach, J.W.; Tommasi, R.A.; Aristoff, P.A.; Johnson, P.D.; Skulnick, H.I.; Dolak, L.A.; Seest, E.P.; Tomich, P.K.; Bohanon, M.J.; Horng, M.-M.; Lynn, J.C.; Chong, K.-T.; Hinshaw, R.R.; Watenpugh, K.D.; Janakiraman, M.N.; Thaisrivongs, S. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3467-3476.
- 131 – Susceptibility to PNU-140690 (Tipranavir) of human immunodeficiency virus type 1 isolates derived from patients with multidrug resistance to other protease inhibitors.
Rusconi, S.; La Seta Catamancio, S.; Citterio, P.; Kurtagic, S.; Violin, M.; Balotta, C.; Moroni, M.; Galli, M.; D'Arminio-Monforte, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 1328-1332.
- 132 – Proteasome inhibition interferes with Gag polyprotein processing, release, and maturation of HIV-1 and HIV-2.
Schubert, U.; Ott, D.E.; Chertova, E.N.; Welker, R.; Tessmer, U.; Princiotta, M.F.; Bennink, J.R.; Kräusslich, H.-G.; Yewdell, J.W. *Biochemistry* **2000**, *97*, 13057-13062.
- 133 – Retroviral integration: Structure of the initial covalent product and its precursor, and a role for the viral IN protein.
Brown, P.O.; Bowerman, B.; Varmus, H.E.; Bishop, J.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 2525-2529.
- 134 – Human immunodeficiency virus type 1 integrase protein promotes reverse transcription through specific interactions with the nucleoprotein reverse transcription complex.
Wu, X.; Liu, H.; Xiao, H.; Conway, J.A.; Hehl, E.; Kalpana, G.V.; Prasad, V.; Kappes, J.C. *J. Virol.* **1999**, *73*, 2126-2135.
- 135 – HIV-1 reverse transcriptase and integrase enzymes physically interact and inhibit each other.
Tasara, T.; Maga, G.; Hottiger, M.O.; Hübscher, U. *FEBS Lett.* **2000**, *507*, 39-44.
- 136 – Determination of viral proteins present in the human immunodeficiency virus type 1 preintegration complex.
Farnet, C.M.; Haseltine, W.A. *J. Virol.* **1991**, *65*, 1910-1915.
- 137 – Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition.
Miller, M.D.; Farnet, C.M.; Bushman, F.D. *J. Virol.* **1997**, *71*, 5382-5390.

- 138 – Human immunodeficiency virus integration protein expressed in *Escherichia coli* possesses selective DNA cleaving activity.
Sherman, P.A.; Fyfe, J.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 5119-5123.
- 139 – HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer.
Engelman, A.; Mizuuchi, K.; Craigie, R. *Cell* **1991**, *67*, 1211-1221.
- 140 – DNA polymerases: structural diversity and common mechanisms.
Steitz, T.A. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 17395-17398.
- 141 – Structural basis for the 3'-5' exonuclease activity of *Escherichia coli* ADN polymerase I: a two metal ion mechanism.
Beese, L.S.; Steitz, T.A. *EMBO J.* **1991**, *10*, 25-33.
- 142 – Molecular mechanisms in retrovirus DNA integration.
Asante-Appiah, E.; Skalka, A.M. *Antivir. Res.* **1997**, *36*, 139-156.
- 143 – Both substrate and target oligonucleotide sequences affect *in vitro* integration mediated by human immunodeficiency virus type 1 integrase protein produced in *Saccharomyces cerevisiae*.
Leavitt, A.D.; Rose, R.B.; Varmus, H.E. *J. Virol.* **1992**, *66*, 2359-2368.
- 144 – Nucleosomes, DNA-binding proteins, and DNA sequence modulate retroviral integration target site selection.
Pryciak, P.M.; Varmus, H.E. *Cell* **1992**, *69*, 769-780.
- 145 – Concerted integration of retrovirus-like DNA by human immunodeficiency virus type 1 integrase.
Goodarzi, G.; Im, G.J.; Brackmann, K.; Grandgenett, D. *J. Virol.* **1995**, *69*, 6090-6097.
- 146 – Repair of gaps in retroviral DNA integration intermediates.
Yoder, K.E.; Bushman, F.D. *J. Virol.* **2000**, *74*, 11191-11200.
- 147 – Reversal of integration and DNA splicing mediated by integrase of human immunodeficiency virus.
Chow, S.A.; Vincent, K.A.; Ellison, V.; Brown, P.O. *Science* **1992**, *255*, 723-726.
- 148 – Domains of the integrase protein of human immunodeficiency virus type 1 responsible for polynucleotidyl transfer and zinc binding.
Bushman, F.D.; Engelman, A.; Palmer, I.; Wingfield, P.; Craigie, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 3428-3432.
- 149 – Identification of conserved amino acid residues critical for human immunodeficiency virus type 1 integrase function *in vitro*.
Engelman, A.; Craigie, R. *J. Virol.* **1992**, *66*, 6361-6369.
- 150 – Structure-based mutational analysis of the C-terminal DNA-binding domain of human immunodeficiency virus type 1 integrase: critical residues for protein oligomerization and DNA binding.
Puras Lutzke, R.A.; Plasterk, R.H.A. *J. Virol.* **1998**, *72*, 4841-4848.
- 151 – Crystal structure of the HIV-1 integrase catalytic core and C-terminal domains: a model for viral DNA binding.
Chen, J.C.-H.; Krucinski, J.; Miercke, L.J.W.; Finer-Moore, J.S.; Tang, A.H.; Leavitt, A.D.; Stroud, R.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 8233-8238.
- 152 – Structure of a two-domain fragment of HIV-1 integrase: implications for domain organization in the intact protein.
Wang, J.-Y.; Ling, H.; Yang, W.; Craigie, R. *EMBO J.* **2001**, *20*, 7333-7343.
- 153 – Functional oligomeric state of avian sarcoma virus integrase.
Bao, K.K.; Wang, H.; Miller, J.K.; Erie, D.A.; Skalka, A.M.; Wong, I. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 1323-1327.
- 154 – HIV integrase, a brief overview from chemistry to therapeutics.
Craigie, R. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 23213-23216.
- 155 – Zinc folds the N-terminal domain of HIV-1 integrase, promotes multimerization, and enhances catalytic activity.
Zheng, R.; Jenkins, T.M.; Craigie, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 13659-13664.
- 156 – Solution structure of the N-terminal zinc binding domain of HIV-1 integrase.
Cai, M.; Zheng, R.; Caffrey, M.; Craigie, R.; Clore, G.M.; Gronenborn, A.M. *Nat. Struct. Biol.* **1997**, *4*, 567-577.
- 157 – Identification of the catalytic and DNA-binding region of the human immunodeficiency virus type I integrase protein.
Vink, C.; Oude Groeneger, A.M.; Plasterk, R.H. *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 1419-1425.

- 158 – Zn²⁺ promotes the self-association of human immunodeficiency virus type-1 integrase *in vitro*.
Lee, S.P.; Xiao, J.; Knutson, J.R.; Lewis, M.S.; Han, M.K. *Biochemistry* **1997**, *36*, 173-180.
- 159 – Crystal structure of the catalytic domain of HIV-1 integrase: similarity to other polynucleotidyl transferases.
Dyda, F.; Hickman, A.B.; Jenkins, T.M.; Engelman, A.; Craigie, R.; Davies, D.R. *Science* **1994**, *266*, 1981-1986.
- 160 – Three new structures of the core domain of HIV-1 integrase: an active site that binds magnesium.
Goldgur, Y.; Dyda, F.; Hickman, A.B.; Jenkins, T.M.; Craigie, R.; Davies, D.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9150-9154.
- 161 – The catalytic domain of human immunodeficiency virus integrase: ordered active site in the F185H mutant.
Bujacz, G.; Alexandratos, J.; Zhou-Liu, Q.; Clément-Mella, C.; Wlodawer, A. *FEBS Lett.* **1996**, *398*, 175-178.
- 162 – Crystal structures of the catalytic domain of HIV-1 integrase free and complexed with its metal cofactor: high level of similarity of the active site with other viral integrases.
Maignan, S.; Guilloteau, J.-P.; Zhou-Liu, Q.; Clément-Mella, C.; Mikol, V. *J. Mol. Biol.* **1998**, *282*, 359-368.
- 163 – Binding of different divalent cations to the active site of avian sarcoma virus integrase and their effects on enzymatic activity.
Bujacz, G.; Alexandratos, J.; Wlodawer, A.; Merkel, G.; Andrade, M.; Katz, R.A.; Skalka, A.M. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18161-18168.
- 164 – Crystal structure of the ribonuclease H domain of HIV-1 reverse transcriptase.
Davies, J.F.; Hostomska, Z.; Hostomsky, Z.; Jordan, S.R.; Matthews, D.A. *Science* **1991**, *252*, 88-95.
- 165 – Similarities in the HIV-1 and ASV integrase active sites upon metal cofactor binding.
Lins, R.D.; Straatsma, T.P.; Briggs, J.M. *Biopolymers* **2000**, *53*, 308-315.
- 166 – Solution structure of the DNA binding domain of HIV-1 integrase.
Lodi, P.J.; Ernst, J.A.; Kuszewski, J.; Hickman, A.B.; Engelman, A.; Craigie, R.; Clore, G.M.; Gronenborn, A.M. *Biochemistry* **1995**, *34*, 9826-9833.
- 167 – The DNA-binding domain of HIV-1 integrase has an SH3-like fold.
Eijkelenboom, A.P.; Lutzke, R.A.; Boelens, R.; Plasterk, R.H.; Kaptein, R.; Hard, K. *Nat. Struct. Biol.* **1995**, *2*, 807-810.
- 168 – *In vitro* human immunodeficiency virus type 1 integrase assays.
Marchand, C.; Neamati, N.; Pommier, Y. *Methods Enzymol.* **2001**, *340*, 624-633.
- 169 – Differential inhibition of HIV-1 preintegration complexes and purified integrase protein by small molecules.
Farnet, C.M.; Wang, B.; Lipford, J.R.; Bushman, F.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 9742-9747.
- 170 – The IN protein of Moloney murine leukemia virus processes the viral DNA ends and accomplishes their integration *in vitro*.
Craigie, R.; Fujiwara, T.; Bushman, F. *Cell* **1990**, *62*, 829-837.
- 171 – Fv-1 restriction and its effects on murine leukemia virus integration *in vivo* and *in vitro*.
Pryciak, P.M.; Varmus, H.E. *J. Virol.* **1992**, *66*, 5959-5966.
- 172 – Concerted integration of viral DNA termini by purified avian myeloblastosis virus integrase.
Fitzgerald, M.L.; Vora, A.C.; Zeh, W.G.; Grandgenett, D.P. *J. Virol.* **1992**, *66*, 6257-6263.
- 173 – Anti-HIV-1 activity of antiviral compounds, as quantitated by focal immunoassay in CD4⁺ HeLa cells and a plaque assay in MT-4 cells.
Nakashima, H.; Balzarini, J.; Pauwels, R.; Schols, D.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *J. Virol. Methods* **1990**, *29*, 197-208.
- 174 – A quantitative assay for HIV DNA integration *in vivo*.
Butler, S.L.; Hansen, M.S.; Bushman, F.D. *Nat. Med.* **2001**, *7*, 631-634.
- 175 – Evaluation of PCR-based methods for the quantitation of integrated HIV-1 DNA.
Kumar, R.; Vandegraaff, N.; Mundy, L.; Burrell, C.J.; Li, P. *J. Virol. Methods* **2002**, *105*, 233-246.
- 176 – Effects of nucleotide analogues on human immunodeficiency virus type 1 integrase.
Mazumder, A.; Neamati, N.; Sommadossi, J.P.; Gosselin, G.; Schinazi, R.F.; Imbach, J.L.; Pommier, Y. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *49*, 621-628.

- 177 – Probing interactions between viral DNA and human immunodeficiency virus type 1 integrase using dinucleotides.
Mazumder, A.; Uchida, H.; Neamati, N.; Sunder, S.; Jaworska-Maslanka, M.; Wickstrom, E.; Zeng, F.; Jones, R.A.; Mandes, R.F.; Chenault, H.K.; Pommier, Y. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *51*, 567-575.
- 178 – Discovery of a nuclease-resistant, non-natural dinucleotide that inhibits HIV-1 integrase.
Taktakishvili, M.; Neamati, N.; Pommier, Y.; Nair, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1433-1435.
- 179 – Triplex-mediated inhibition of HIV DNA integration *in vitro*.
Mouscadet, J.-F.; Carteau, S.; Goulaouic, H.; Subra, F.; Auclair, C. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 21635-21638.
- 180 – Triple helix formation with short oligonucleotide-intercalator conjugates matching the HIV-1 U3 LTR end sequence.
Mouscadet, J.-F.; Ketterlé, C.; Goulaouic, H.; Carteau, S.; Subra, F.; Le Bret, M.; Auclair, C. *Biochemistry* **1994**, *33*, 4187-4196.
- 181 – Inhibition of the human immunodeficiency virus type 1 integrase by guanosine quartet structures.
Mazumder, A.; Neamati, N.; Ojwang, J.O.; Sunder, S.; Rando, R.F.; Pommier, Y. *Biochemistry* **1996**, *35*, 13762-13771.
- 182 – Mechanism of inhibition of HIV-1 integrase by G-tetrad-forming oligonucleotides *in vitro*.
Jing, N.; Marchand, C.; Liu, J.; Mitra, R.; Hogan, M.E.; Pommier, Y. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 21460-21467.
- 183 – High affinity interaction of HIV-1 integrase with specific and non-specific single-stranded short oligonucleotides.
Caumont, A.; Jamieson, G.; Richard de Soultrait, V.; Parissi, V.; Fournier, M.; Zakharova, O.D.; Bayandin, R.; Litvak, S.; Tarrago-Litvak, L.; Nevinsky, G.A. *FEBS Lett.* **1999**, *455*, 154-158.
- 184 – Inhibition of HIV-1 integrase by modified oligonucleotides derived from U5' LTR.
Snasel, J.; Rejman, D.; Liboska, R.; Tocik, Z.; Rumi, T.; Rosenberg, I.; Pichova, I. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 980-986.
- 185 – 6-oxocytidine containing oligonucleotides inhibit the HIV-1 integrase *in vitro*.
Brodin, P.; Pinskaya, M.; Parsch, U.; Bischerour, J.; Leh, H.; Romanova, E.; Engels, J.W.; Gottikh, M.; Mouscadet, J.-F. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2001**, *20*, 481-486.
- 186 – Disruption of HIV-1 integrase-DNA complexes by short 6-oxocytosine-containing oligonucleotides.
Brodin, P.; Pinskaya, M.; Buckle, M.; Parsch, U.; Romanova, E.; Engels, J.; Gottikh, M.; Mouscadet, J.-F. *Biochemistry* **2002**, *41*, 1529-1538.
- 187 – DNA aptamers derived from HIV-1 RNase H inhibitors are strong anti-integrase agents.
Richard de Soultrait, V.; Lozach, P.-Y.; Altmeyer, R.; Tarrago-Litvak, L.; Litvak, S.; Andréola, M.L. *J. Mol. Biol.* **2002**, *324*, 195-203.
- 188 – Identification of a hexapeptide inhibitor of the human immunodeficiency virus integrase protein by using a combinatorial chemical library.
Puras Lutzke, R.A.; Eppens, N.A.; Weber, P.A.; Houghten, R.A.; Plasterk, R.H.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 11456-11460.
- 189 – A novel short peptide is a specific inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 integrase.
Richard de Soultrait, V.; Caumont, A.; Parissi, V.; Morellet, N.; Ventura, M.; Lenoir, C.; Litvak, S.; Fournier, M.; Roques, B. *J. Mol. Biol.* **2002**, *318*, 45-58.
- 190 – Inhibition of the integrase of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 by anti-HIV plant proteins MAP30 and GAP31.
Lee-Huang, S.; Huang, P.L.; Huang, P.L.; Bourinbaiar, A.S.; Chen, H.-C.; Kung, H.-F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 8818-8822.
- 191 – The complestatins as HIV-1 integrase inhibitors. Efficient isolation, structure elucidation, and inhibitory activities of isocomplestatin, chloropectin I, new complestatins, A and B, and acid-hydrolysis products of chloropectin I.
Singh, S.B.; Jayasuriya, H.; Salituro, G.M.; Zink, D.L.; Shafiee, A.; Heimbuch, B.; Silverman, K.C.; Lingham, R.B.; Genilloud, O.; Teran, A.; Vilella, D.; Felock, P.; Hazuda, D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 874-882.
- 192 – Peptide inhibitors of HIV-1 integrase dissociate the enzyme oligomers.
Maroun, R.G.; Gayet, S.; Benleulmi, M.S.; Porumb, H.; Zargarian, L.; Merad, H.; Leh, H.; Mouscadet, J.-F.; Troalen, F.; Femandjian, S. *Biochemistry* **2001**, *40*, 13840-13848.
- 193 – Interfacial peptide inhibitors of HIV-1 integrase activity and dimerization.
Zhao, L.; O'Reilly, M.K.; Shultz, M.D.; Chmielewski, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1175-1177.

- 194 – Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. Fesen, M.R.; Pommier, Y.; Leteurtre, F.; Hiroguchi, S.; Yung, J.; Kohn, K.W. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 595-608.
- 195 – Flavonoids in health and disease. Rice-Evans, C.E.; Packer, L. *Marcel Dekker Inc.*, New York, **1998**.
- 196 – Thalassiolins A-C: new marine-derived inhibitors of HIV cDNA integrase. Rowley, D.C.; Hansen, M.S.T.; Rhodes, D.; Sotriffer, C.A.; Ni, H.; McCammon, J.A.; Bushman, F.D.; Fenical, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3619-3625.
- 197 – Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a platform for antiviral drug design. Goldgur, Y.; Craigie, R.; Cohen, G.H.; Fujiwara, T.; Yoshinaga, T.; Fujishita, T.; Sugimoto, H.; Endo, T.; Murai, H.; Davies, D.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 13040-13043.
- 198 – Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase. Fesen, M.R.; Kohn, K.W.; Leteurtre, F.; Pommier, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 2399-2403.
- 199 – Isolation, structure, and HIV-1-integrase inhibitory activity of structurally diverse fungal metabolites. Singh, S.B.; Jayasuriya, H.; Dewey, R.; Polishook, J.D.; Dombrowski, A.W.; Zink, D.L.; Guan, Z.; Collado, J.; Platas, G.; Pelaez, F.; Felock, P.J.; Hazuda, D.J. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *30*, 721-731.
- 200 – Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase. Robinson, W.E., Jr.; Reinecke, M.G.; Abdel-Malek, S.; Jia, Q.; Chow, S.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 6326-6331.
- 201 – Rosmarinic acid. Petersen, M.; Simmonds, M.S.J. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 121-125.
- 202 – Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. Mazumder, A.; Neamati, N.; Sunder, S.; Schulz, J.; Pertz, H.; Eich, E.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3057-3063.
- 203 – A comparison of HIV-1 integrase inhibition by aqueous and methanol extracts of Chinese medicinal herbs. Au, T.K.; Lam, T.L.; Ng, T.B.; Fong, W.P.; Wan, D.C.C. *Life Sci.* **2001**, *68*, 1687-1694.
- 204 – HIV-1 integrase inhibitory substances from *Coleus parvifolius*. Tewtrakul, S.; Miyashiro, H.; Nakamura, N.; Hattori, M.; Kawahata, T.; Otake, T.; Yoshinaga, T.; Fujiwara, T.; Supavita, T.; Yuenyongsawad, S.; Rattanasuwon, P.; Dej-Adisai, S. *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 232-239.
- 205 – Isolation of two highly potent and non-toxic inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase from *Salvia miltiorrhiza*. Abd-Elazem, I.S.; Chen, H.S.; Bates, R.B.; Huang, R.C.C. *Antivir. Res.* **2002**, *55*, 91-106.
- 206 – Inhibitory effects of *Cordia spinescens* extracts and their constituents on reverse transcriptase and protease from human immunodeficiency virus. Aura Lim, Y.; Kojima, S.; Nakamura, N.; Miyashiro, H.; Fushimi, H.; Komatsu, K.; Hattori, M.; Shimotohno, K.; Gupta, M.P.; Correa, M. *Phytother. Res.* **1997**, *11*, 490-495.
- 207 – Anti-AIDS agents, 18. Sodium and potassium salts of caffeic acid tetramers from *Arnebia euchroma* as anti-HIV agents. Kashiwada, Y.; Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Tanaka, T.; Nonaka, G.-I.; Cosentino, L.M.; Snider, J.V.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 392-400.
- 208 – Dicafeoylquinic and dicafeoyltartaric acids are selective inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase. McDougall, B.; King, P.J.; Wu, B.W.; Hostomsky, Z.; Reinecke, M.G.; Robinson, W.E., Jr. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 140-146.
- 209 – Dicafeoylquinic acid inhibitors of human immunodeficiency virus integrase: inhibition of the core catalytic domain of human immunodeficiency virus integrase. Robinson, W.E.; Cordeiro, M.; Abdel-Malek, S.; Jia, Q.; Chow, S.A.; Reinecke, M.G.; Mitchell, W.M. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *50*, 846-855.
- 210 – Resistance to the anti-human immunodeficiency virus type 1 compound L-chicoric acid results from a single mutation at amino acid 140 of integrase. King, P.J.; Robinson, W.E., Jr. *J. Virol.* **1998**, *72*, 8420-8424.

- 211 – Inhibition of human immunodeficiency virus integrase by bis-catechols.
LaFemina, R.L.; Graham, P.L.; LeGrow, K.; Hastings, J.C.; Wolfe, A.; Young, S.D.; Emini, E.A.; Hazuda, D.J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 320-324.
- 212 – Differential divalent cation requirements uncouple the assembly and catalytic reactions of human immunodeficiency virus type 1 integrase.
Hazuda, D.J.; Felock, P.J.; Hastings, J.C.; Pramanik, B.; Wolfe, A.L. *J. Virol.* **1997**, *71*, 7005-7011.
- 213 – Integrastatins: structure and HIV-1 integrase inhibitory activities of two novel racemic tetracyclic aromatic heterocycles produced by two fungal species.
Singh, S.B.; Zink, D.L.; Quamina, D.S.; Pelaez, F.; Teran, A.; Felock, P.; Hazuda, D.J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2351-2354.
- 214 – (–)-arctigenin as a lead structure for inhibitors of human immunodeficiency virus type-1 integrase.
Eich, E.; Pertz, H.; Kaloga, M.; Schulz, J.; Fesen, M.R.; Mazumder, A.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 86-95.
- 215 – Human Immunodeficiency virus type 1 cDNA integration: new aromatic hydroxylated inhibitors and studies of the inhibition mechanism.
Farnet, C.M.; Wang, B.; Hansen, M.; Lipford, J.R.; Zalkow, L.; Robinson, W.E., Jr.; Siegel, J.; Bushman, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2245-2253.
- 216 – Anthraquinones as a new class of antiviral agents against human immunodeficiency virus.
Schinazi, R.F.; Chu, C.K.; Babu, J.R.; Oswald, B.J.; Saalman, V.; Cannon, D.L.; Eriksson, B.F.H.; Nasr, M. *Antivir. Res.* **1990**, *13*, 265-272.
- 217 – Synthesis and HIV-1 integrase inhibitory activities of catechol and bis-catechol derivatives.
Dupont, R.; Jeanson, L.; Mouscadet, J.-F.; Cotelte, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3175-3178.
- 218 – Hydroxylated aromatic inhibitors of HIV-1 integrase.
Burke, T.R., Jr.; Fesen, M.R.; Mazumder, A.; Wang, J.; Carothers, A.M.; Grunberger, D.; Driscoll, J.; Kohn, K.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4171-4178.
- 219 – Arylamide inhibitors of HIV-1 integrase.
Zhao, H.; Neamati, N.; Mazumder, A.; Sunder, S.; Pommier, Y.; Burke, T.R., Jr. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1186-1194.
- 220 – Arylisothiocyanate-containing esters of caffeic acid designed as affinity ligands for HIV-1 integrase.
Zhang, X.; Neamati, N.; Lee, Y.K.; Orr, A.; Brown, R.D.; Whitaker, N.; Pommier, Y.; Burke, T.R., Jr. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1649-1657.
- 221 – Synthesis and HIV-1 integrase inhibitory activities of caffeoylglucosides.
Kim, S.N.; Lee, J.Y.; Kim, H.J.; Shin, C.-G.; Park, H.; Lee, Y.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1879-1882.
- 222 – Dicafeoyl- or digalloyl pyrrolidine and furan derivatives as HIV integrase inhibitors.
Hwang, D.J.; Kim, S.N.; Choi, J.H.; Lee, Y.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1429-1437.
- 223 – Structure-activity relationships: analogues of the dicafeoylquinic and dicafeoyltartaric acids as potent inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase and replication.
King, P.J.; Ma, G.; Miao, W.; Jia, Q.; McDougall, B.R.; Reinecke, M.G.; Cornell, C.; Kuan, J.; Kim, T.R.; Robinson, W.E., Jr. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 497-509.
- 224 – Chicoric acid analogues as HIV-1 integrase inhibitors.
Lin, Z.; Neamati, N.; Zhao, H.; Kiryu, Y.; Turpin, J.A.; Aberham, C.; Strelbel, K.; Kohn, K.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Debyser, Z.; De Clercq, E.; Rice, W.G.; Pommier, Y.; Burke, T.R., Jr. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1401-1414.
- 225 – Dicafeoyltartaric acid analogues inhibit human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase and HIV-1 replication at nontoxic concentrations.
Reinke, R.A.; King, P.J.; Victoria, J.G.; McDougall, B.R.; Ma, G.; Mao, Y.; Reinecke, M.G.; Robinson, W.E., Jr. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3669-3683.
- 226 – Résultats non publiés.
Cotelte, P.; Vezin, H.
- 227 – Active site binding modes of HIV-1 integrase inhibitors.
Sotriffer, C.A.; Ni, H.; McCammon, J.A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4109-4117.

- 228 – Styrylquinoline derivatives: a new class of potent HIV-1 integrase inhibitors that block HIV-1 replication in CEM cells.
Mekouar, K.; Moucadet, J.-F.; Desmaële, D.; Subra, F.; Leh, H.; Savouré, D.; Auclair, C.; d'Angelo, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2846-2857.
- 229 – Structure-activity relationships and binding mode of styrylquinolines as potent inhibitors of HIV-1 integrase and replication of HIV-1 in cell culture.
Zouhiri, F.; Moucadet, J.-F.; Mekouar, K.; Desmaële, D.; Savouré, D.; Leh, H.; Subra, F.; Le Bret, M.; Auclair, C.; d'Angelo, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1533-1540.
- 230 – Modeling of the inhibition of retroviral integrases by styrylquinoline derivatives.
Ouali, M.; Laboulais, C.; Leh, H.; Gill, D.; Desmaële, D.; Mekouar, K.; Zouhiri, F.; d'Angelo, J.; Auclair, C.; Mouscadet, J.-F.; Le Bret, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1949-1957.
- 231 – Utilisation de dérivés de quinoléine à effet anti-intégrase et ses applications.
Mousnier, A.; Dargemont, C.; Bonnenfant, S.; Leh, H.; Mouscadet, J.-F.; Zouhiri, F.; d'Angelo, J.; Desmaële, D. (Bioalliance Pharma, S.A., Fr.) *Demande de brevet d'invention* **2002**, n°02 06126.
- 232 – HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: incorporation of a masked diketo acid pharmacophore.
Zouhiri, F.; Desmaële, D.; d'Angelo, J.; Ourevitch, M.; Mouscadet, J.-F.; Leh, H.; Le Bret, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8189-8192.
- 233 – Styrylquinazoline derivatives as HIV-1 integrase inhibitors.
Lee, J.Y.; Park, J.H.; Lee, S.J.; Park, H.; Lee, Y.S. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, *6*, 277-282.
- 234 – Geometrically and conformationally restrained cinnamoyl compounds as inhibitors of HIV-1 integrase: synthesis, biological evaluation, and molecular modeling.
Artico, M.; Di Santo, R.; Costi, R.; Novellino, E.; Greco, G.; Massa, S.; Tramontano, E.; Marongiu, M.E.; De Montis, A.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3948-3960.
- 235 – A new class of HIV-1 integrase inhibitors: the 3,3,3',3'-tetramethyl-1,1'-spirobi(indan)-5,5',6,6'-tetrol family.
Molteni, V.; Rhodes, D.; Rubins, K.; Hansen, M.; Bushman, F.D.; Siegel, J.S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2031-2039.
- 236 – 2,3,6,7-dibenzo-9-oxa[3.3.1]bicyclonona-2,6-diene, C₁₆H₁₄O.
Zabel, V.; Watson, W.H.; Kagan, J.; Agdeppa, D.A., Jr.; Chen, S.-A. *Cryst. Struct. Commun.* **1978**, *7*, 727-732.
- 237 – New bis-catechols 5-lipoxygenase inhibitors.
Dupont, R.; Goossens, J.-F.; Cotelle, N.; Vrielynck, L.; Vezin, H.; Hénichart, J.-P.; Cotelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 229-235.
- 238 – Résultats non publiés.
Kolaski, M.; Mouscadet, J.-F.; Cotelle, P.; Le Bret, M.
- 239 – Discovery of HIV-1 integrase inhibitors by pharmacophore searching.
Hong, H.; Neamati, N.; Wang, S.; Nicklaus, M.C.; Mazumder, A.; Zhao, H.; Burke, T.R., Jr.; Pommier, Y.; Milne, G.W.A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 930-936.
- 240 – Hydrazide-containing inhibitors of HIV-1 integrase.
Zhao, H.; Neamati, N.; Sunder, S.; Hong, H.; Wang, S.; Milne, G.W.A.; Pommier, Y.; Burke, T.R., Jr. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 937-941.
- 241 – Salicylhydrazine-containing inhibitors of HIV-1 integrase: implication for a selective chelation in the integrase active site.
Neamati, N.; Hong, H.; Owen, J.M.; Sunder, S.; Winslow, H.E.; Christensen, J.L.; Zhao, H.; Burke, T.R., Jr.; Milne, G.W.A.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3202-3209.
- 242 – Metal-dependent inhibition of HIV-1 integrase.
Neamati, N.; Lin, Z.; Karki, R.G.; Orr, A.; Cowansage, K.; Strumberg, D.; Pais, G.C.G.; Voigt, J.H.; Nicklaus, M.C.; Winslow, H.E.; Zhao, H.; Turpin, J.A.; Yi, J.; Skalka, A.M.; Burke, T.R., Jr.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5661-5670.
- 243 – HIV-1 integrase pharmacophore: discovery of inhibitors through three-dimensional database searching.
Nicklaus, M.C.; Neamati, N.; Hong, H.; Mazumder, A.; Sunder, S.; Chen, J.; Milne, G.W.A.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 920-929.

- 244 – Structure of the catalytic domain of avian sarcoma virus integrase with a bound HIV-1 integrase-targeted inhibitor.
Lubkowski, J.; Yang, F.; Alexandratos, J.; Wlodawer, A.; Zhao, H.; Burke, T.R., Jr.; Neamati, N.; Pommier, Y.; Merkel, G.; Skalka, A.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 4831-4836.
- 245 – Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells.
Hazuda, D.J.; Felock, P.; Witmer, M.; Wolfe, A.; Stillmock, K.; Grobler, J.A.; Espeseth, A.; Gabryelski, L.; Schleif, W.; Blau, C.; Miller, M.D. *Science* **2000**, *287*, 646-650.
- 246 – Preparation of nitrogen-containing 4-heteroaryl-2,4-dioxobutyric acids useful as HIV integrase inhibitors.
Selnick, H.G.; Hazuda, D.J.; Egbertson, M.; Guare, J.P., Jr.; Wai, J.S.; Young, S.D.; Clark, D.L.; Medina, J.C. (Merck and Co., Inc., USA) *PCT Int. Appl.* **1999**, *WO 9962513*.
- 247 – HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase.
Espeseth, A.S.; Felock, P.; Wolfe, A.; Witmer, M.; Grobler, J.; Anthony, N.; Egbertson, M.; Melamed, J.Y.; Young, S.; Hamill, T.; Cole, J.L.; Hazuda, D.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 11244-11249.
- 248 – Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes.
Grobler, J.A.; Stillmock, K.; Hu, B.; Witmer, M.; Felock, P.; Espeseth, A.S.; Wolfe, A.; Egbertson, M.; Bourgeois, M.; Melamed, J.; Wai, J.S.; Young, S.; Vacca, J.; Hazuda, D.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 6661-6666.
- 249 – Structure activity of 3-aryl-1,3-diketo-containing compounds as HIV-1 integrase inhibitors.
Pais, G.C.G.; Zhang, X.; Marchand, C.; Neamati, N.; Cowansage, K.; Svarovskaia, E.S.; Pathak, V.K.; Tang, Y.; Nicklaus, M.; Pommier, Y.; Burke, T.R., Jr. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3184-3194.
- 250 – Structural determinants for HIV-1 integrase inhibition by β -diketo acids.
Marchand, C.; Zhang, X.; Pais, G.C.G.; Cowansage, K.; Neamati, N.; Burke, T.R., Jr.; Pommier, Y. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 12596-12603.
- 251 – Preparation of indole derivatives with antiviral activity.
Fujishita, T.; Yoshinaga, T. (Shionogi & Co., Ltd., Japan) *PCT Int. Appl.* **1999**, *WO 9950245*.
- 252 – Preparation of aromatic heterocycle compounds having HIV integrase inhibiting activities.
Fujishita, T.; Yoshinaga, T.; Sato, A. (Shionogi & Co., Ltd., Japan) *PCT Int. Appl.* **2000**, *WO 2000039086*.
- 253 – Preparation of pyrimidines and pyridines derivatives as integrase inhibitors.
Kawasuji, T.; Yoshinaga, T. (Shionogi & Co., Ltd., Japan) *PCT Int. Appl.* **2001**, *WO 2001017968*.
- 254 – S1360: *in vitro* activity of a new HIV-1 integrase inhibitor in clinical development.
Yoshinaga, T.; Sato, A.; Fujishita, T.; Fujiwara, T. *Oral Abstract, 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* **2002**.
- 255 – S-1360 Shionogi-GlaxoSmithKline.
Billich, A. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 206-209.
- 256 – Enzymology of a carbonyl reduction clearance pathway for the HIV integrase inhibitor, S-1360: role of human liver cytosolic aldo-keto reductases.
Cox Rosemond, M.J.; John-Williams, L.S.; Yamaguchi, T.; Fujishita, T.; Walsh, J.S. *Chem. Biol. Interact.* **2004**, *147*, 129-139.
- 257 – Preparation of keto acid tautomers as HIV integrase inhibitors for treatment of AIDS or ARC.
Walker, M.A.; Johnson, T.D.; Kim, O.K. (Bristol-Myers Squibb Company, USA) *PCT Int. Appl.* **2001**, *WO 2001098248*.
- 258 – Design and synthesis of 8-hydroxy-[1,6]naphthyridines as novel inhibitors of HIV-1 integrase *in vitro* and in infected cells.
Zhuang, L.; Wai, J.S.; Embrey, M.W.; Fisher, T.E.; Egbertson, M.S.; Payne, L.S.; Guare, J.P., Jr.; Vacca, J.P.; Hazuda, D.J.; Felock, P.J.; Wolfe, A.L.; Stillmock, K.A.; Witmer, M.V.; Moyer, G.; Schleif, W.A.; Gabryelski, L.J.; Leonard, Y.M.; Lynch, J.J.; Michelson, S.R.; Young, S.D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453-456.
- 259 – The potential for cross resistance between S-1360, L-870810 and other structurally diverse inhibitors of HIV-1 integrase strand transfer.
Hazuda, D. *Oral Abstract, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* **2003**.

- 260 – Equisetin and a novel opposite stereochemical homolog phomasetin, two fungal metabolites as inhibitors of HIV-1 integrase.
Singh, S.B.; Zink, D.L.; Goetz, M.A.; Dombrowski, A.W.; Polishook, J.D.; Hazuda, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2243-2246.
- 261 – Structure and absolute stereochemistry of HIV-1 integrase inhibitor integric acid. A novel eremophilane sesquiterpenoid produced by a *Xylaria* sp..
Singh, S.B.; Zink, D.; Polishook, J.D.; Valentino, D.; Shafiee, A.; Silverman, K.; Felock, P.; Teran, A.; Vilella, D.; Hazuda, D.J.; Lingham, R.B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8775-8779.
- 262 – Chemical and enzymatic modifications of integric acid and HIV-1 integrase inhibitory activity.
Singh, S.B.; Felock, P.; Hazuda, D.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 235-238.
- 263 – Integracides: tetracyclic triterpenoid inhibitors of HIV-1 integrase produced by *Fusarium* sp..
Singh, S.B.; Zink, D.L.; Dombrowski, A.W.; Polishook, J.D.; Ondeyka, J.G.; Hirshfield, J.; Felock, P.; Hazuda, D.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1577-1582.
- 264 – The complestatins as HIV-1 integrase inhibitors. Efficient isolation, structure elucidation, and inhibitory activities of isocomplestatin, chloropeptin I, new complestatins, A and B, and acid-hydrolysis products of chloropeptin I.
Singh, S.B.; Jayasuriya, H.; Salituro, G.M.; Zink, D.L.; Shafiee, A.; Heimbuch, B.; Silverman, K.C.; Lingham, R.B.; Genilloud, O.; Teran, A.; Vilella, D.; Felock, P.; Hazuda, D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 874-882.
- 265 – Discovery, structure and HIV-1 integrase inhibitory activities of integracins, novel dimeric alkyl aromatics from *Cytonaema* sp..
Singh, S.B.; Zink, D.L.; Bills, G.F.; Pelaez, F.; Teran, A.; Collado, J.; Silverman, K.C.; Lingham, R.B.; Felock, P.; Hazuda, D.J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1617-1620.
- 266 – Structure, stereochemistry, and biological activity of integramycin, a novel hexacyclic natural product produced by *Actinoplanes* sp. that inhibits HIV-1 integrase.
Singh, S.B.; Zink, D.L.; Heimbach, B.; Genilloud, O.; Teran, A.; Silverman, K.C.; Lingham, R.B.; Felock, P.; Hazuda, D.J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1123-1126.
- 267 – Total synthesis and evaluation of lamellarin α 20-sulfate analogues.
Ridley, C.P.; Rami Reddy, M.V.; Rocha, G.; Bushman, F.D.; Faulkner, D.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285-3290.
- 268 – Unusual polyoxygenated sterols from a Philippines sponge *Xestospongia* sp..
Lerch, M.L.; Faulkner, D.J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4091-4094.
- 269 – Thiazolothiazepine inhibitors of HIV-1 integrase.
Neamati, N.; Turpin, J.A.; Winslow, H.E.; Christensen, J.L.; Williamson, K.; Orr, A.; Rice, W.G.; Pommier, Y.; Garofalo, A.; Brizzi, A.; Campiani, G.; Fiorini, I.; Nacci, V. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3334-3341.
- 270 – New class of HIV integrase inhibitors that block viral replication in cell culture.
Pannecouque, C.; Pluyms, W.; Van Maele, B.; Tetz, V.; Cherepanov, P.; De Clercq, E.; Witvrouw, M.; Debyser, Z. *Curr. Biol.* **2002**, *12*, 1169-1177.

DESCRIPTION

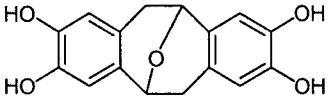
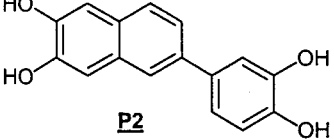
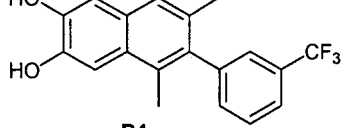
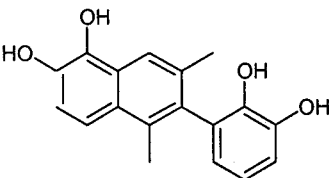
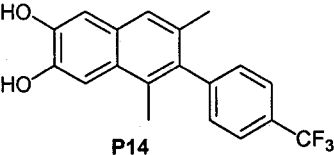
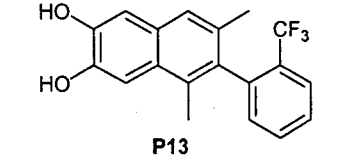
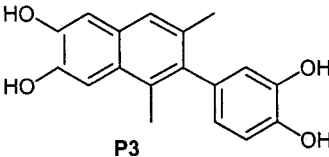
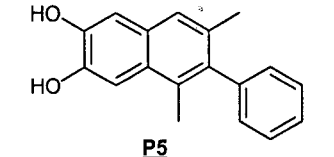
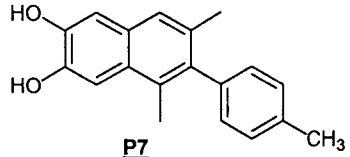
DES

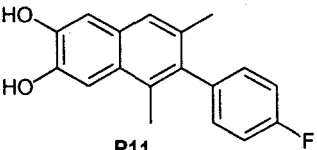
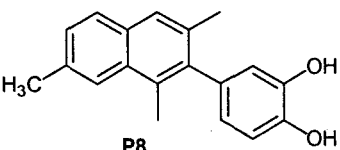
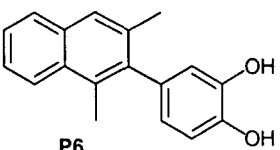
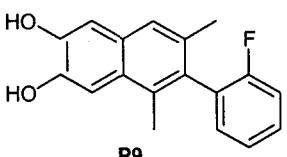
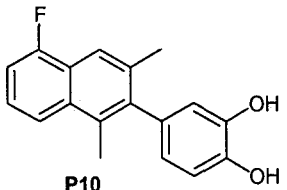
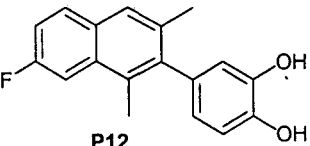
TRAVAUX

INTRODUCTION

Comme on peut le constater dans le chapitre consacré aux inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1, un grand nombre des composés actifs sur cette enzyme appartient à la classe des polyphénols, qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétiques.¹

Un pharmacophore a d'ailleurs été proposé par Zhao *et al.* pour les inhibiteurs aromatiques polyhydroxylés.² Il est constitué de deux unités aryle séparées par un bras espaceur et dont au moins une des deux unités possède une substitution ortho-dihydroxy. Au sein du laboratoire, certaines molécules obtenues par dimérisation d'aryléthanals³ ou d'arylacétones^{4,5} satisfaisaient justement ce pharmacophore. Une première série de composés a donc été testée sur l'intégrase du VIH-1 par l'équipe du Dr Jean-François Mouscadet.⁶ Etant donné que les tests réalisés sur les réactions de coupure de dinucléotides et de transfert de brins ont révélé des résultats relativement similaires, seules les activités obtenues sur la réaction de 3'-P (tests réalisés en présence de Mg^{2+} ou de Mn^{2+} comme cofacteur métallique) sont reportées dans le tableau ci-dessous.

 <p style="text-align: center;">P1</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 1,3 \mu M (Mn^{2+})$ $CI_{50} = 2 \mu M (Mg^{2+})$</p>	 <p style="text-align: center;">P2</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 2,1 \mu M (Mn^{2+})$</p>	 <p style="text-align: center;">P4</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 13 \mu M (Mn^{2+})$</p>
 <p style="text-align: center;">P15</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 14 \mu M (Mg^{2+})$</p>	 <p style="text-align: center;">P14</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 21 \mu M (Mg^{2+})$</p>	 <p style="text-align: center;">P13</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 22 \mu M (Mg^{2+})$</p>
 <p style="text-align: center;">P3</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 23 \mu M (Mn^{2+})$</p>	 <p style="text-align: center;">P5</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 76 \mu M (Mn^{2+})$</p>	 <p style="text-align: center;">P7</p> <p style="text-align: center;">$CI_{50} = 84 \mu M (Mn^{2+})$</p>

 <p>P11</p> <p>$CI_{50} = 138 \mu M (Mn^{2+})$</p>	 <p>P8</p> <p>$CI_{50} = 157 \mu M (Mn^{2+})$</p>	 <p>P6</p> <p>$CI_{50} = 500 \mu M (Mn^{2+})$</p>
 <p>P9</p> <p>$CI_{50} = 500 \mu M (Mn^{2+})$</p>	 <p>P10</p> <p>$CI_{50} = 500 \mu M (Mn^{2+})$</p>	 <p>P12</p> <p>$CI_{50} = 500 \mu M (Mn^{2+})$</p>

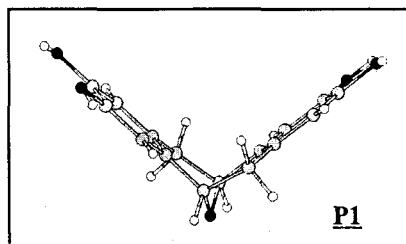
Les résultats obtenus ont montré une grande différence d'activité entre ces molécules. Si certaines sont inactives ($CI_{50} = 500 \mu M$), d'autres présentent une activité intéressante, deux d'entre elles possédant même une CI_{50} de l'ordre du micromolaire. De plus, de part les valeurs de CI_{50} obtenues avec **P1** en présence de Mg^{2+} ou de Mn^{2+} , l'inhibition induite par ce type de molécules ne semble pas dépendre du cation métallique utilisé.

Ces premiers résultats ont donc permis d'effectuer quelques constatations afin d'orienter la suite des recherches sur ce type de composés :

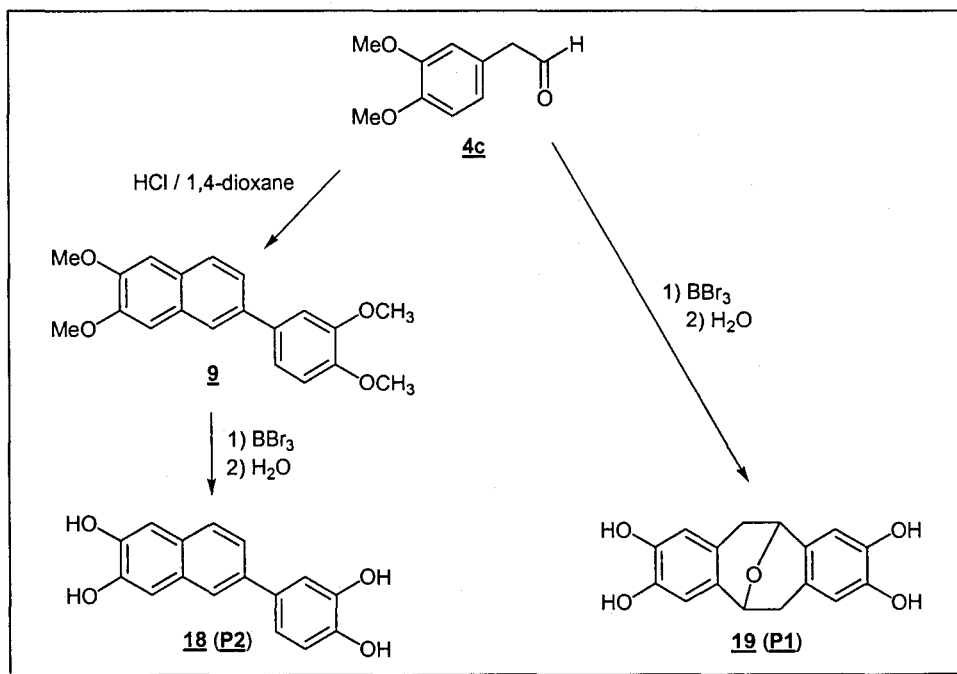
- les molécules possédant deux pharmacophores catéchols sont les plus actives,
- le remplacement d'un groupement catéchol par un groupement trifluorométhylphényle préserve l'activité de la molécule,
- les molécules ne possédant qu'un seul groupement catéchol sont plus actives si celui-ci est placé sur le noyau naphthyle plutôt que sur le noyau phényle,
- les molécules de structures 1,3-diméthyl-2-phénylnaphtalène sont dix fois moins actives que les molécules non diméthylées,
- la molécule **P1** qui a une structure rigide est le composé le plus actif de ce groupe.

Il nous a donc semblé intéressant de chercher à développer des molécules structurellement dérivées de **P1** et de **P2**, ceci d'autant plus que leur structure pourrait faciliter l'étude théorique de l'interaction avec l'enzyme (docking). **P2** ne possède en effet qu'un seul degré de liberté de part la liaison entre les deux cycles aromatiques, ce qui lui confère un caractère semi-rigide, tandis que **P1** a une structure totalement rigide. Il a été prouvé, expérimentalement (en phase solide : étude cristallographique, et en solution : étude RMN) et

théoriquement (calcul semi-empirique) que les époxydibenzo[a,e]cyclooctènes se présentent sous la forme d'une structure pliée pour laquelle l'angle entre les deux cycles aromatiques, d'environ 90°, ne varie que faiblement selon la substitution.⁷⁻¹²

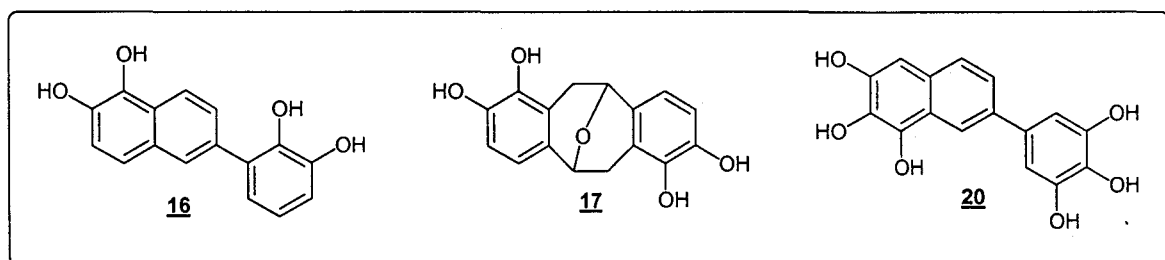


Les composés **P1** (ou **19**) et **P2** (ou **18**) proviennent tous deux d'une seule et même molécule : le 3,4-diméthoxyphénylétanal **4c**. Le traitement de cette molécule en milieu HCl / 1,4-dioxane suivi d'une déprotection par action du tribromure de bore conduit à l'obtention de **P2** tandis que le traitement direct du phénylétanal **4c** par le tribromure de bore permet d'accéder directement à **P1**.¹²

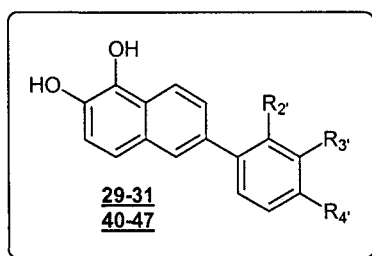


Un premier objectif a été d'obtenir le 6-(2,3-dihydroxyphényl)naphthalène-1,2-diol **16** et le 4,5,12,13-tétrahydroxy-1,2,9,10-tétrahydro-1,9-époxydibenzo[a,e]cyclooctène **17** qui diffèrent peu des composés **P1** et **P2** et sont accessibles par dimérisation du 2,3-diméthoxyphénylétanal **4b**. Il semble également important d'étudier plus en détails ce

processus de dimérisation afin d'obtenir d'autres composés potentiellement actifs comme des dérivés hexahydroxylés de **P1** ou de **P2** (composé **20**).



Si l'importance de la présence de deux groupements hydroxyle adjacents sur le cycle naphthyle semble être acquise, l'influence de la substitution sur le cycle phényle est à étudier. Or la méthode de dimérisation n'est applicable que dans la synthèse de molécules possédant une certaine symétrie, la substitution des deux cycles aromatiques de ces composés étant interdépendante. Pour cette étude, il fallait donc utiliser une méthode de synthèse différente, basée sur un couplage entre les deux entités cycliques.¹³

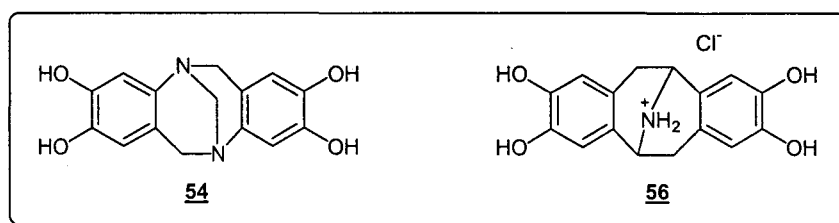


La molécule **16** a été choisie comme base de comparaison et une série de composés comportant une partie naphthyle identique et ne variant que par la substitution du groupe phényle a été envisagée :

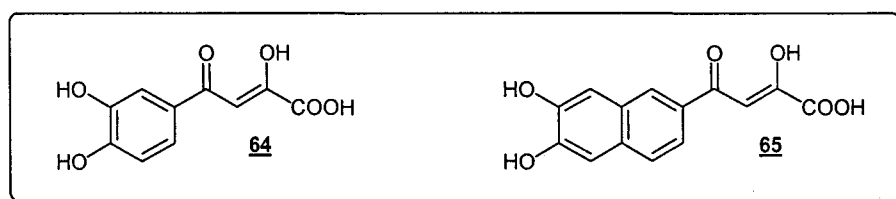
- Composé **40** : sans substitution, afin de connaître l'importance dans l'activité de la structure de base 6-phényl-1,2-dihydroxynaphthalène et de mieux évaluer l'influence de chaque substitution.
- Composés **41**, **42** et **43** : avec un groupement hydroxyle, en position 4', 3' ou 2', afin de pouvoir comparer leur activité à celle des composés dihydroxylés sur le cycle phényle.
- Composé **44** : avec deux groupements hydroxyle en position 3' et 4', afin d'étudier l'activité d'une molécule structurellement très proche des composés **P2** et **16** mais inaccessible par la méthode de dimérisation.

- Composés **45**, **46** et **47** : avec un groupement fluoro, en position 4', 3' ou 2', groupement que l'on retrouve dans plusieurs molécules actives sur intégrase telles que le DKA L-731,988.¹⁴
- Composés **29**, **30** et **31** : avec un groupement trifluorométhyle, en position 2', 3' ou 4', qui est un groupement peu étudié dans le cadre de la lutte contre l'intégrase et qu'on retrouvait chez certains composés à l'activité non négligeable dans la première série de molécules testée.

La recherche d'autres types de molécules rigides de structure proche de **P1** (molécule la plus active mise en évidence lors de la première série de tests) a aussi été entreprise, notamment à travers les synthèses d'une base de Tröger tétrahydroxylée dans les mêmes positions que **P1** (composé **54**) et du tétrahydroxypavinane **56**.



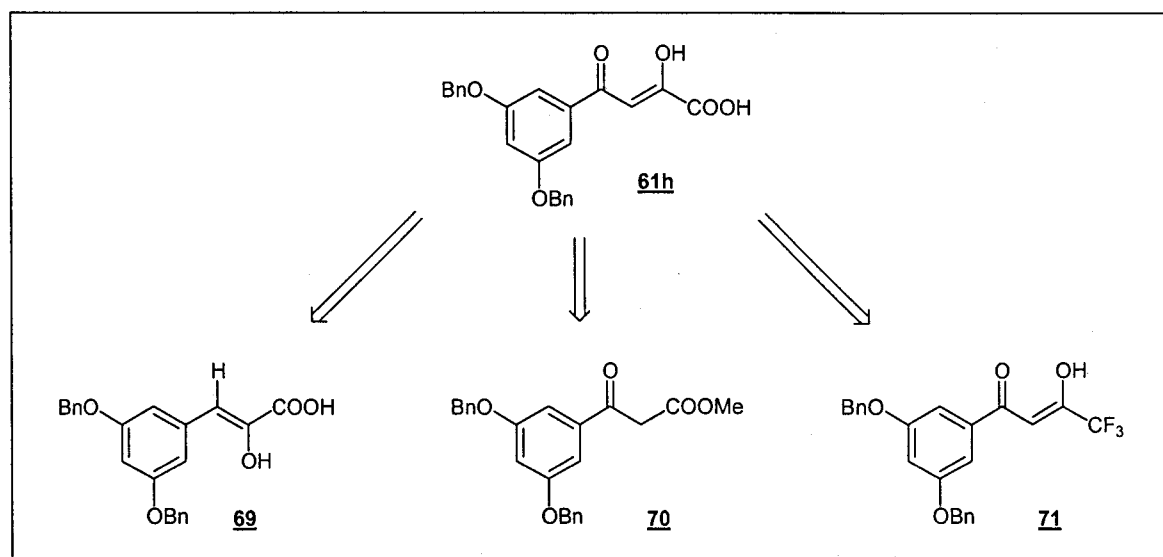
Dans une seconde partie, il nous a également paru intéressant d'associer le motif dihydroxynaphtalène ou dihydroxyphényle de **P2** à une des classes d'inhibiteurs présentant les meilleurs résultats contre l'intégrase, les dicétoacides. Cette volonté s'est exprimée dans la synthèse des composés **64** et **65**.



Dans le cadre de cette synthèse, nous avons cherché un mode opératoire général, applicable à l'élaboration de n'importe quel dicétoacide avec des rendements corrects.¹⁵ L'étude du comportement des dicétoacides en solution, notamment en présence de cations métalliques Mn^{2+} ou Mg^{2+} ,¹⁶ a également été entreprise. Etant donné la forte activité sur l'intégrase de certaines de ces molécules, plusieurs équipes se sont intéressées de près à la modélisation de l'interaction entre ces composés et le site actif de l'enzyme.^{17,18} Cependant,

avant de réaliser ce type d'étude, il semble important de connaître l'état de protonation de la molécule lors de cette interaction. Etant donné les constantes d'acidité de la fonction acide et de la fonction énol et la présence de cations métalliques en solution lors des tests, on peut en effet se demander si les dicétoacides interagissent avec le site actif sous forme protonée ou plus vraisemblablement sous forme monoanionique ou bianionique.

Plus récemment, nous nous sommes intéressés à la synthèse de molécules dérivées d'un des composés les plus représentatifs de la classe des dicétoacides, le L-708,906 **61h**.¹⁹



L'évaluation de l'activité sur l'intégrase de ces trois composés (**69**, **70** et **71**) permettra de mettre en avant les relations structure - activité de ce puissant inhibiteur de l'intégrase et de vérifier si la totalité de la partie 2-hydroxy-4-oxobutanoïque est essentielle à l'activité du L-708,906 **61h**.

La présentation de ce travail sera donc principalement divisée en deux parties. La première abordera la synthèse de molécules de type phénylnaphtalène et de composés de structure dibenzobicyclo[3,3,1]nonane. La seconde partie concernera la synthèse et l'étude en solution de dérivés de type dicétoacide, notamment l'élaboration de deux composés comprenant pour l'un un motif dihydroxyphényle et pour l'autre un motif dihydroxynaphtyle. Cette deuxième partie évoquera également la synthèse de composés dérivés de ce type de molécule, possédant le fragment 3,5-dibenzoyloxyphényle que l'on retrouve dans le composé L-708,906. Les résultats obtenus lors de tests *in vitro* sur l'intégrase du VIH-1 avec l'ensemble des molécules synthétisées au cours de ce travail seront alors analysés.

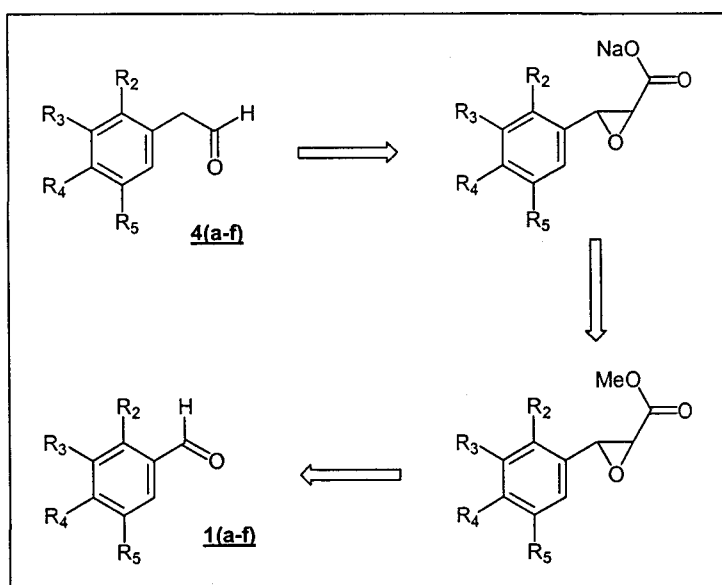
A] SYNTHESE D'INHIBITEURS POLYPHENOLIQUES DE L'INTEGRASE DU VIH-1

I] Dimérisation en milieu HCl / 1,4-dioxane, synthèse des composés 16-20

1) Synthèse des aryléthanals 4(a-f)

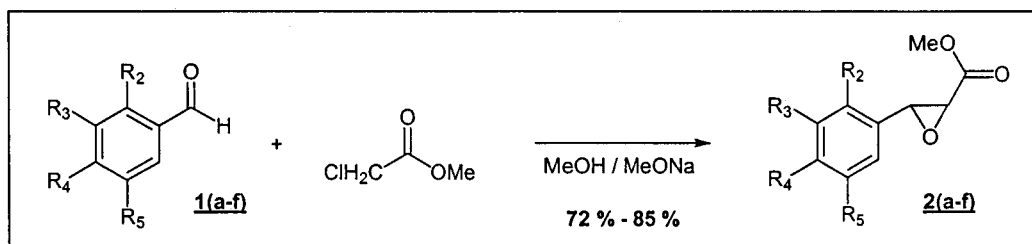
Plusieurs voies de synthèse décrites dans la littérature ont déjà conduit à l'obtention d'aryléthanals. A titre d'exemple, on peut citer quelques méthodes d'obtention du 2,3-diméthoxyphényléthanal **4b**. Ce dernier a été obtenu à partir du 2,3-diméthoxytoluène par déprotonation du groupe méthyle par le butyllithium avant de réaliser une substitution nucléophile sur du N,N-diméthylformamide. Cependant, le (2,3-diméthoxyphényl)éthanal **4b** n'est obtenu qu'avec 25 % de rendement et ne constitue pas le produit majoritaire (2,3-diméthoxy-4-méthylbenzaldéhyde à 52 % de rendement).²⁰ Une autre voie de synthèse basée sur la réaction de Nef appliquée au 2-(2,3-diméthoxyphényl)-1-nitroéthane est également décrite dans la littérature mais semble difficile à mettre en œuvre et présente des rendements assez faibles.²¹

Afin de pouvoir appliquer une méthode de synthèse efficace et applicable à l'ensemble des composés recherchés, j'ai utilisé une voie de synthèse beaucoup plus classique.²²⁻²⁵ Basée sur le passage par un intermédiaire de type époxypropionate, la méthode employée pour l'homologation de chaîne de la série de benzaldéhyde **1(a-f)** est décrite par le schéma rétrosynthétique ci-dessous :



<i>Rendement global pour la synthèse des composés <u>4</u> à partir des composés <u>1</u></i>					
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendement
<u>a</u>	H	OMe	H	H	56 %
<u>b</u>	OMe	OMe	H	H	55 %
<u>c</u>	H	OMe	OMe	H	45 %
<u>d</u>	OMe	H	H	OMe	41 %
<u>e</u>	OMe	OMe	OMe	H	61 %
<u>f</u>	H	OMe	OMe	OMe	62 %

a) Synthèse des 3-aryl-2,3-époxypropionates de méthyle 2(a-f)



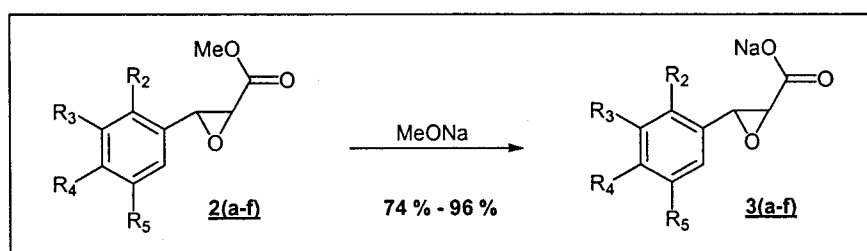
La réaction repose sur une condensation de Darzens, c'est-à-dire la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur un α -halogénoester en présence d'une base (le plus fréquemment NaNH_2 ou RONa) pour conduire à un α,β -époxyester.

La réaction comporte 3 étapes :

1. arrachement par une base (ici MeONa) d'un proton de l' α -halogénoester, situé sur le carbone porteur de l'halogène,
2. addition nucléophile du carbanion généré sur la fonction carbonyle de l'aldéhyde,
3. départ de l'ion halogénure suite à une SN_2 intramoléculaire pour donner l' α,β -époxyester.

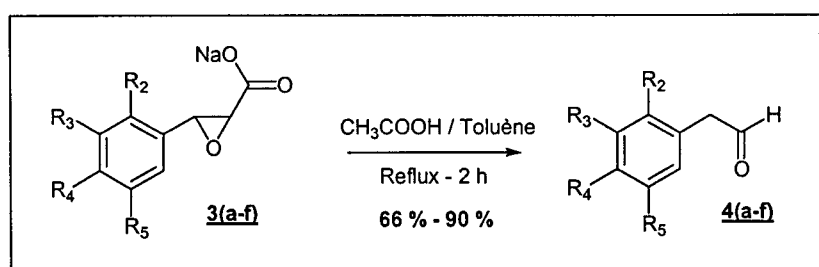
On obtient alors les 3-aryl-2,3-époxypropionates de méthyle de stéréochimie *trans* sous forme racémique. Cette stéréochimie *trans* est attestée par la valeur de la constante de couplage entre les protons de l'hétérocycle oxygéné. Pour l'ensemble des composés synthétisés, celle-ci est comprise entre 2,0 Hz et 2,5 Hz ce qui correspond à la valeur attendue pour le couplage vicinal entre ces deux protons dans le cas d'une stéréochimie *trans*.²⁶ La stéréochimie *cis* impliquerait une valeur plus élevée pour ce même couplage (de l'ordre de 4,0-4,5 Hz).

b) Synthèse des 3-aryl-2,3-époxypropionate de sodium 3(a-f)

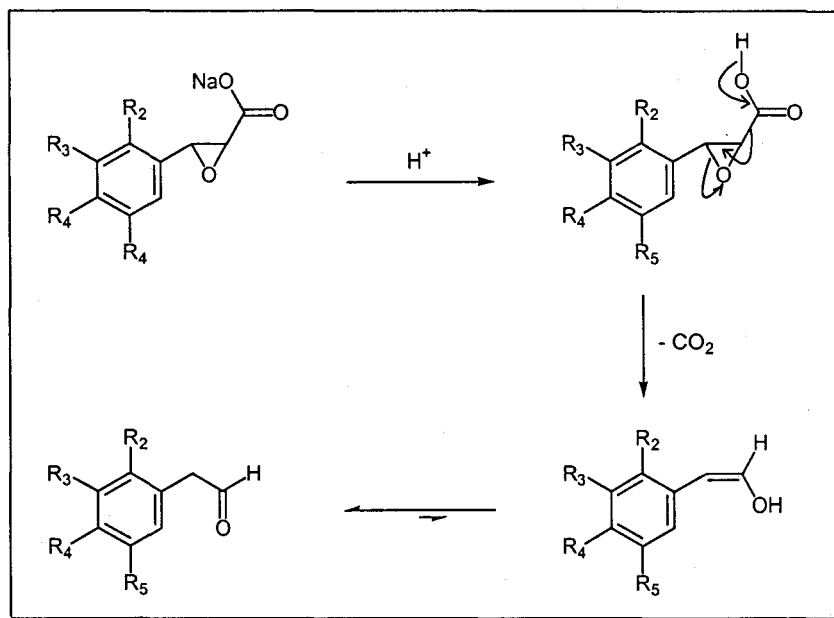


La fonction ester des 3-aryl-2,3-époxypropionates de méthyle est convertie en sel de sodium suite à une hydrolyse en milieu basique (MeONa).

c) Synthèse des aryléthanals 4(a-f)

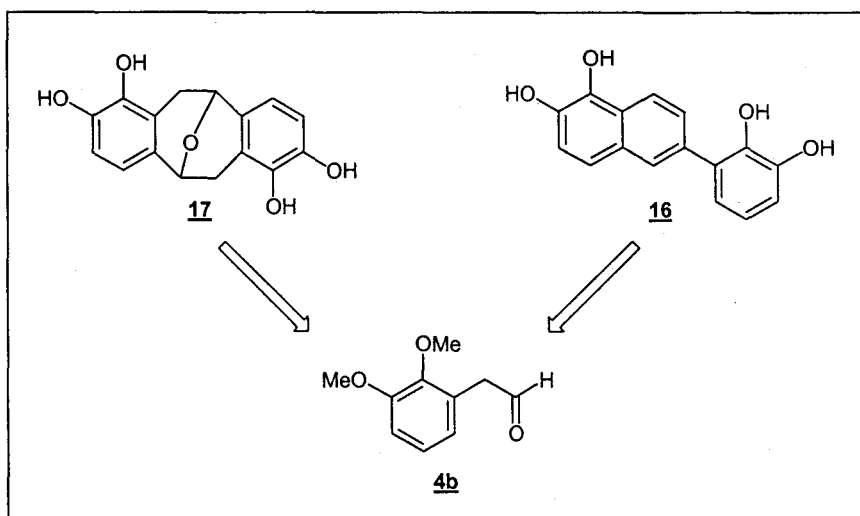


La conversion des 3-aryl-2,3-époxypropionates de sodium en aryléthanals est réalisée en milieu acide acétique dans le toluène à reflux. Les sels passent sous la forme d'acides 3-aryl-2,3-époxypropioniques et la décarboxylation de ces composés entraîne la formation des aryléthanals recherchés.

Mécanisme réactionnel :**2) Dimérisation des aryléthanals 4(a-f), synthèse des composés 5-15**

Suite à la synthèse des composés **18 (P2)** et **19 (P1)** qui se sont révélés actifs sur intégrase purifiée,⁶ nous souhaitons tout d'abord obtenir les composés **16** et **17** pour étudier leur activité sur cette même enzyme. Le 6-(2,3-dihydroxyphényl)naphtalène-1,2-diol **16** et le 4,5,12,13-tétrahydroxy-1,2,9,10-tétrahydro-1,9-époxydibenzo[a,e]cyclooctène **17** résultent tous deux de la dimérisation du (2,3-diméthoxyphényl)éthanal **4b** suivie de la déprotection des groupements hydroxyle.

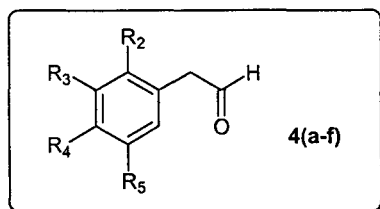
D'une manière générale, la dimérisation d'un aryléthanal peut être réalisée dans diverses conditions. Ces méthodes consistent toutes à utiliser un réactif transformant la forme carbonyle en forme énol ou favorisant cette dernière. Ainsi, on peut utiliser de l'iodure de triméthylsilane,²⁷⁻²⁹ du tribromure de bore^{3-5,12} ou un milieu aqueux ou non aqueux très fortement acide (HCl / 1,4-dioxane^{12,30} ou FSO₃H / CCl₄^{29,31} par exemple).



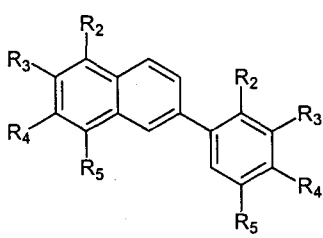
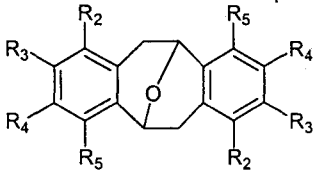
Compte tenu de l'expérience acquise au laboratoire,^{3-5,12,25} nous avons prévu de traiter le (2,3-diméthoxyphényl)éthanal **4b** d'une part, par le tribromure de bore et d'autre part, par HCl / 1,4-dioxane puis par le tribromure de bore. De cette manière, nous pensons accéder sélectivement aux produits « cibles » **16** et **17**.

La première des réactions tentée a été le traitement du (2,3-diméthoxyphényl)éthanal **4b** par le mélange HCl/dioxane. Nous avons alors pu constater la formation simultanée des composés **7** et **8** qui correspondent respectivement aux molécules **16** et **17** sous leur forme protégée.

Afin d'effectuer une étude (limitée à des composés méthoxylés) sur ces phénomènes de dimérisation en milieu HCl / 1,4-dioxane, le protocole a été optimisé et six aryléthanals (**4(a-f)**) ont subi une dimérisation dans ces nouvelles conditions. La principale amélioration apportée au protocole précédemment employé²⁵ est la diminution de la quantité des solvants (diminution d'un facteur dix). Les rendements ont ainsi été sensiblement améliorés (jusqu'à un facteur quatre) et la récupération des produits de la dimérisation facilitée dans deux cas sur les six (précipitation des dimères qui n'était pas constatée avec l'ancien protocole).

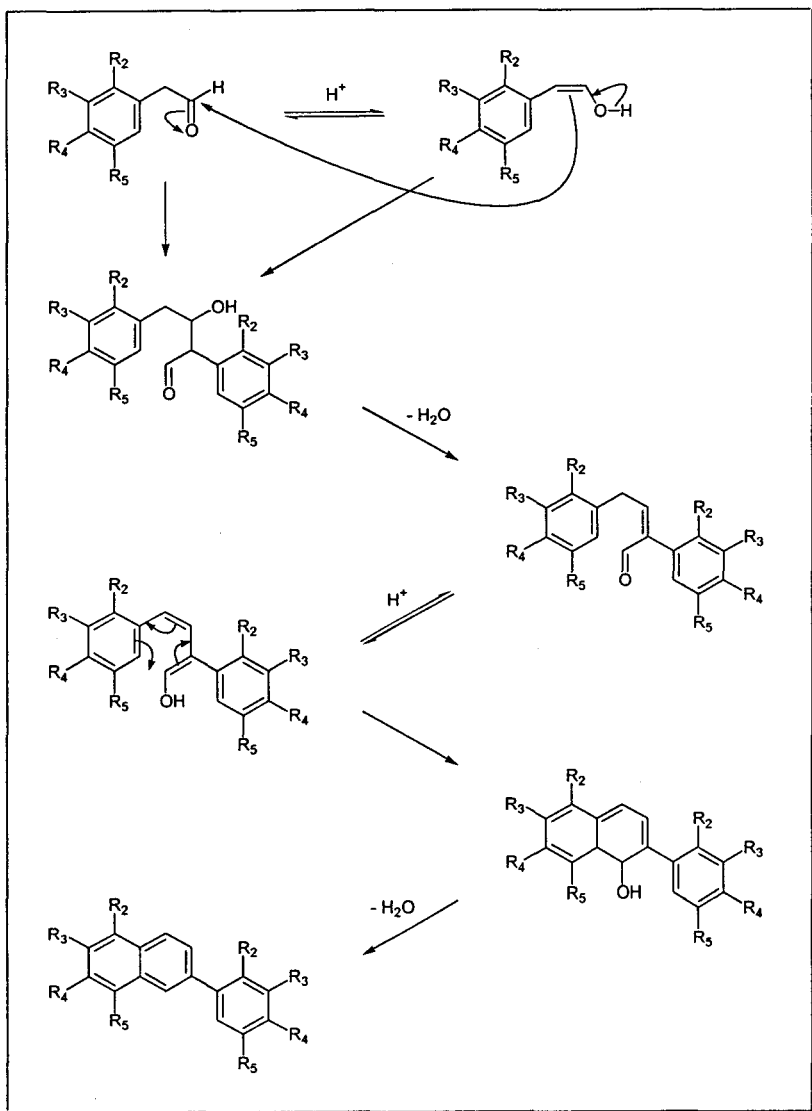


On constate que les aryléthanals **4(a-f)** se dimérisent sous forme de phénylnaphtalènes et de tétrahydrodibenzocyclooctènes dans des proportions différentes suivant la substitution du cycle phényle.

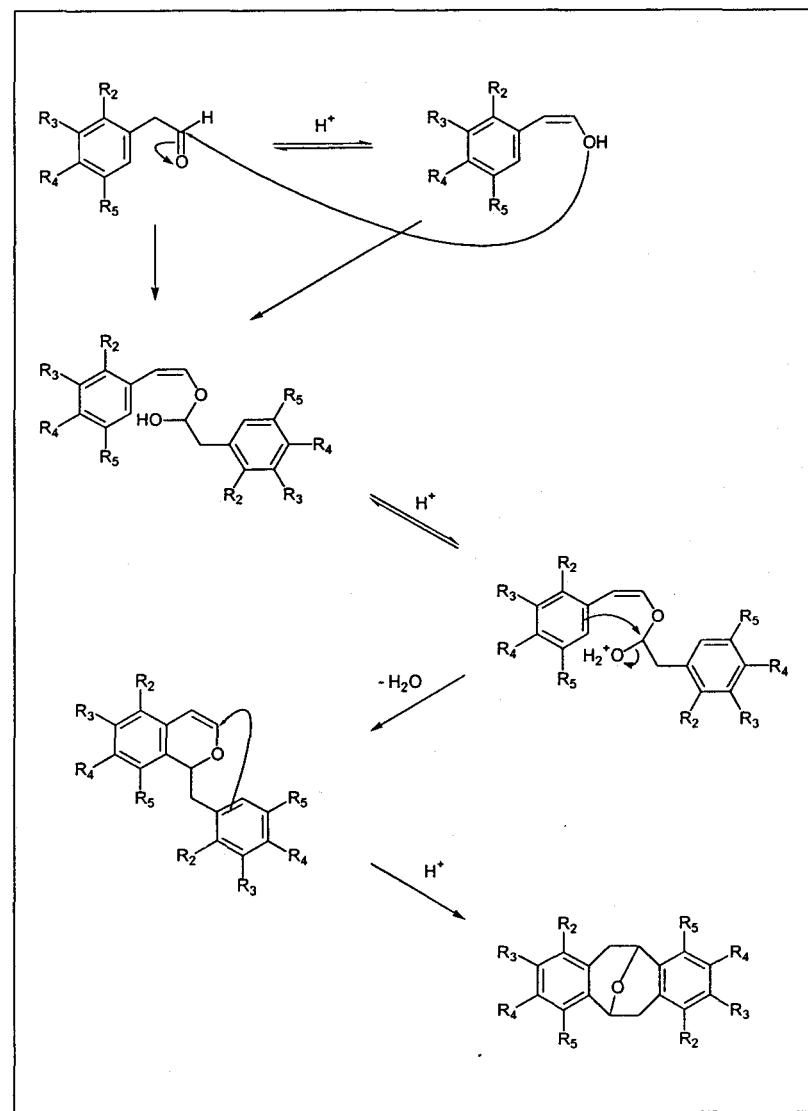
<i>Proportion relative entre chaque dimère obtenu lors de la dimérisation des aryléthanals 4(a-f)</i>						
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		
a	H	OMe	H	H	75 %	25 %
b	OMe	OMe	H	H	80 %	20 %
c	H	OMe	OMe	H	90 %	10 %
d	OMe	H	H	OMe	100 %	Non détecté
e	OMe	OMe	OMe	H	95 %	5 %
f	H	OMe	OMe	OMe	67 %	33 %

Les molécules de type 6-phénylnaphtalène résultent vraisemblablement d'une C-condensation tandis que les molécules de type tétrahydrodibenzocyclooctène proviennent d'une O-condensation. Les différences de proportion entre ces deux types de dimères montrent l'importance de la substitution du cycle dans chacun de ces mécanismes. D'autres essais conduits avec des phényléthanals non substitués en position 3 ou 5 sur le cycle phényle (2-méthoxy, 4-méthoxy ou 2,4-diméthoxy) ne conduisent pas à la formation de dimères (on constate la formation de polymères) ce qui prouve l'importance de la présence d'un groupement méthoxyle (électrodonneur) dans au moins une de ces positions. De plus, la dimérisation est quasiment quantitative (R = 96 %) pour l'aryléthanal **4f**, portant un groupement méthoxyle en position 3 et en position 5.

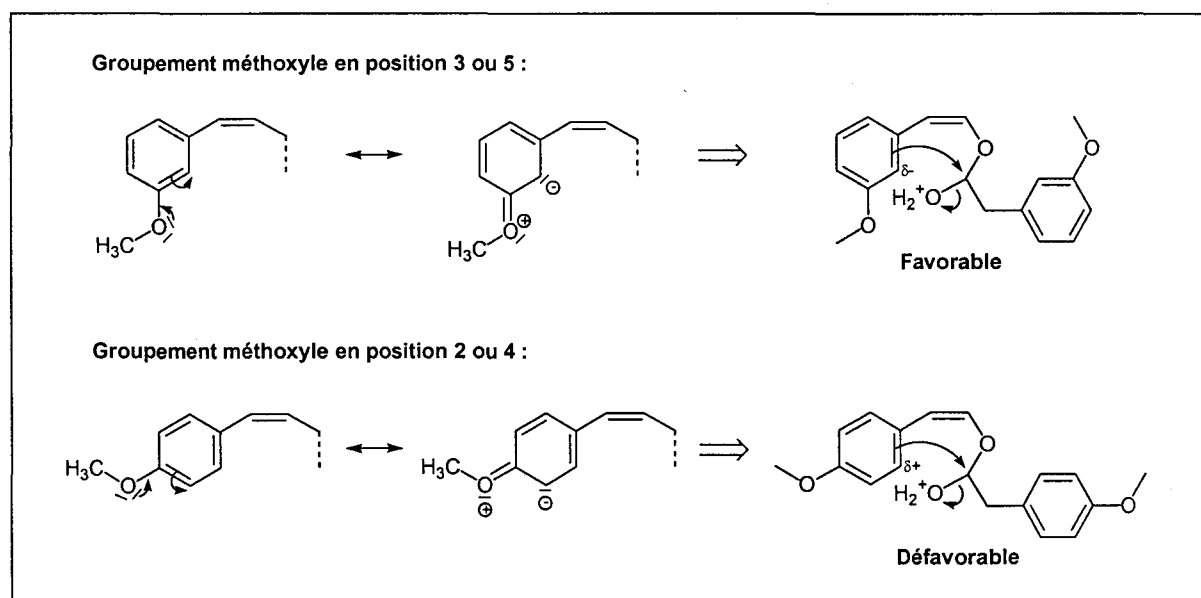
Mécanisme de C-condensation



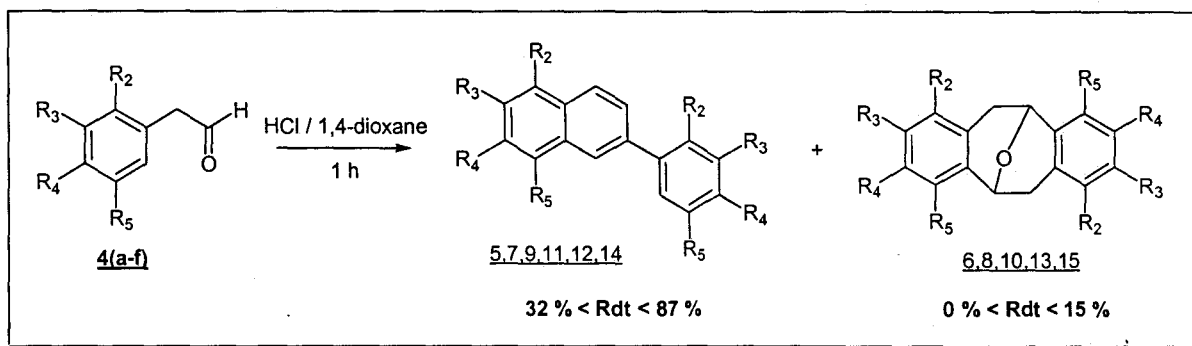
Mécanisme de O-condensation

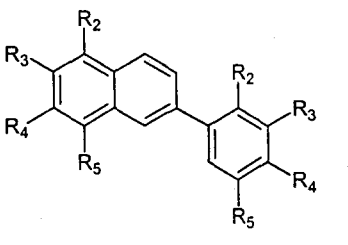
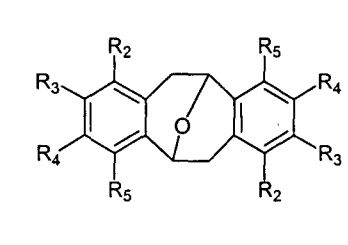


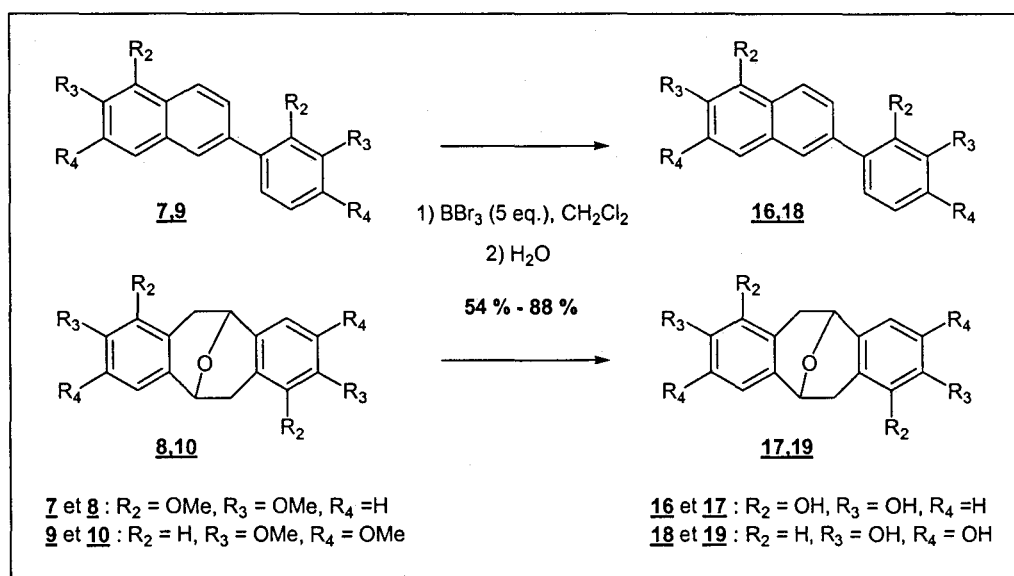
La C-condensation se produit toujours majoritairement. La présence de groupements électrodonneurs en positions 3 et 5 est plutôt favorable à la O-condensation tandis que la substitution des positions 2 et 4 par ces mêmes groupements lui est plutôt défavorable. Les deux fermetures du cycle tétrahydrocyclooctène nécessitent la plus grande densité électronique possible sur le carbone situé en position 6. Or la présence d'un groupe méthoxyle en position 3 ou 5 renforce justement, par effet mésomère, la densité électronique sur ce carbone tandis que la présence de ce même groupement en position 2 ou 4 l'appauvrit en électrons. Le placement des groupements électrodonneurs a donc une influence directe sur le mécanisme de la O-condensation.



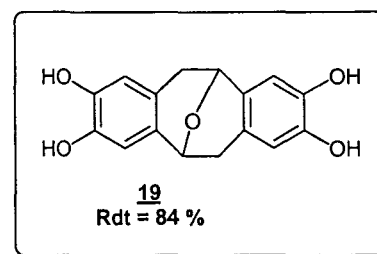
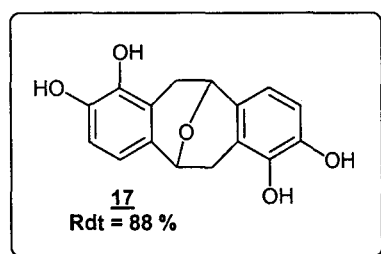
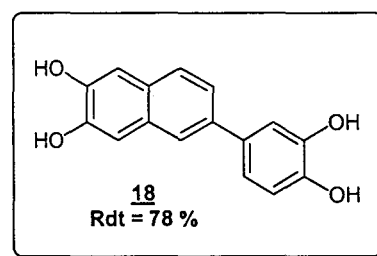
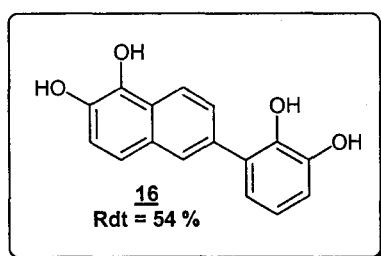
La séparation des produits des différentes dimérisations permet de récupérer six molécules de type 6-phénylnaphtalène 5, 7, 9, 11, 12 et 14 avec des rendements compris entre 32 % et 87 % et quatre de type tétrahydroépoxydibenzocyclooctène 6, 8, 10 et 15 avec des rendements compris entre 3 % et 15 %.



R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		
H	OMe	H	H	<u>5</u> Rdt = 32 %	<u>6</u> Rdt = 10 %
OMe	OMe	H	H	<u>7</u> Rdt = 62 %	<u>8</u> Rdt = 12 %
H	OMe	OMe	H	<u>9</u> Rdt = 87 %	<u>10</u> Rdt = 3 %
OMe	H	H	OMe	<u>11</u> Rdt = 54 %	X
OMe	OMe	OMe	H	<u>12</u> Rdt = 65 %	<u>13</u> Rdt = 0 %
H	OMe	OMe	OMe	<u>14</u> Rdt = 53 %	<u>15</u> Rdt = 15 %

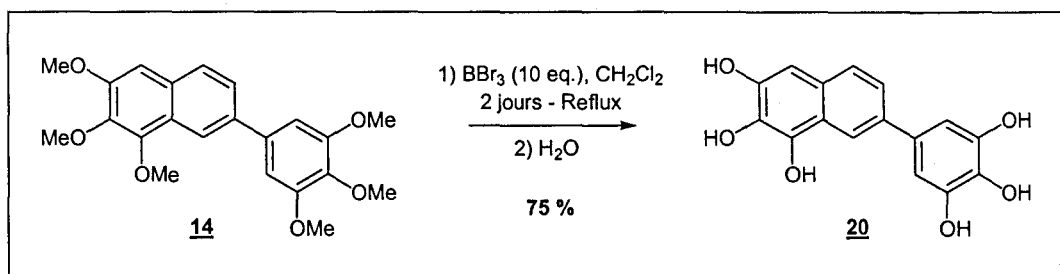
3) Déprotection des dimères, synthèse des composés 16-20

La déprotection des dimères tétraméthoxylés est ensuite réalisée par une addition de tribromure de bore, suivie d'une hydrolyse. Cinq équivalents de BBr_3 doivent être utilisés : un pour chaque fonction à déprotéger et un supplémentaire pour assurer un excès qui sera détruit par l'addition d'eau. Les composés **16-19** sont ainsi obtenus avec un rendement compris entre 54 % et 88 %.



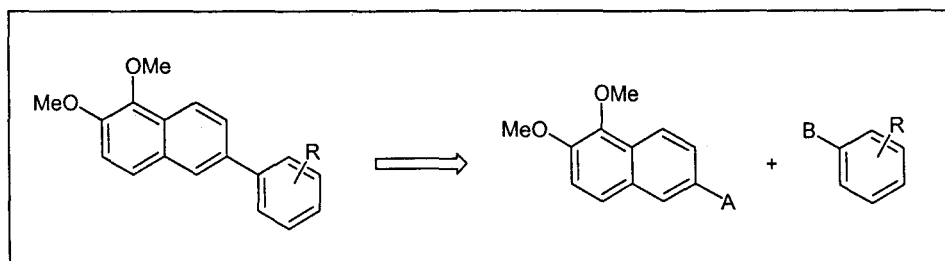
Les composés **17** et **19** sont obtenus sous forme racémique.

La déprotection des dimères hexaméthoxylés est beaucoup plus difficile à mettre en œuvre. Même en appliquant des conditions réactionnelles plus dures (réaction à reflux, augmentation du nombre d'équivalent de BBr_3 , augmentation du temps de réaction, ...), les bruts réactionnels sont généralement constitués de mélange de molécules partiellement déméthylées. Cependant, en plaçant le composé **14** en présence de 10 équivalents de BBr_3 à reflux du CH_2Cl_2 pendant 2 jours, le composé **20** a pu être isolé avec un rendement de 75 %.



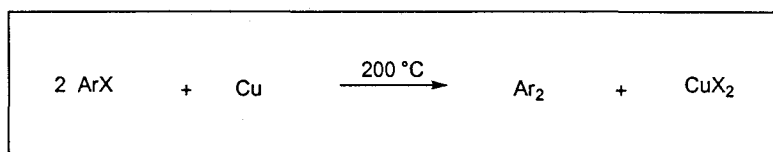
La synthèse de ce type de phénylnaphtalène par dimérisation de phényléthanal en milieu acide s'applique cependant à un nombre limité de composés étant donné l'interdépendance entre la substitution des deux cycles. Or nous souhaitons étudier l'influence de la substitution du cycle phényle sur l'activité de ce type de molécules et donc accéder à d'autres composés ne répondant pas aux critères imposés par cette méthode. Afin de pallier à ce problème, une autre stratégie de synthèse a été mise au point pour obtenir d'autres dérivés du produit **P2**. L'utilisation d'un couplage phényle – naphtyle nous a alors permis de faire varier la substitution du groupement phényle tout en conservant le motif naphtyle du composé **16**.

II] Synthèse par couplage de Suzuki d'une série de 1,2-dihydroxy-6-phénylnaphtalènes diversement substitués sur le noyau phényle



1) Les différents types de couplage catalytique aryle – aryle

Le couplage aryle - aryle est un procédé connu depuis plus d'un siècle. C'est en effet en 1901 qu'Ullmann réalise pour la première fois la formation de ce type de liaison.³² Deux équivalents d'halogénure d'aryle sont mis en présence d'un équivalent de cuivre finement pulvérisé à haute température (200 °C) pour former un biaryle et un halogénure de cuivre (II).

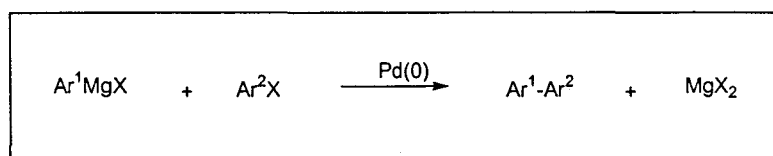


D'autres recherches ont conduit à l'amélioration des conditions réactionnelles. Le principal défaut de cette méthode est qu'elle ne conduit qu'à la synthèse de dérivés biaryliques symétriques (sauf cas particuliers³³).

Depuis cette découverte historique, d'autres méthodes de couplage plus efficaces, s'appliquant à une gamme beaucoup plus large de groupements aryle et permettant surtout la synthèse de biaryles non symétriques, ont été mises au point. Les réactions de couplages (intermoléculaires) les plus connues et les plus utilisées à l'heure actuelle sont des réactions catalysées par des dérivés du nickel et surtout du palladium : réaction à partir d'un réactif de Grignard ou d'un dérivé du zinc, réaction de Stille (à partir d'un dérivé de l'étain) ou réaction de Suzuki (à partir d'un acide boronique ou d'un de ses dérivés).

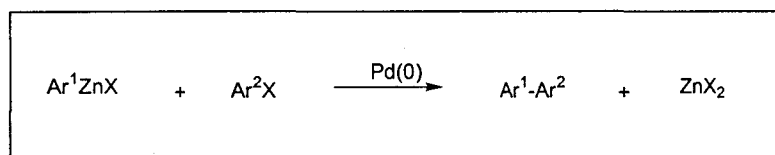
a) Couplage d'un réactif de Grignard ou d'un dérivé du zinc

Le réactif de Grignard Ar^1MgX ($\text{X} = \text{halogène}$) réagit avec un halogénure d'aryle Ar^2X en présence d'un catalyseur approprié (à base de nickel à l'origine^{34,35} mais des catalyseurs au palladium³⁶ ont également été utilisés par la suite) pour conduire à la formation d'un biaryle $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$.



D'autres types de dérivés aryliques peuvent également réagir avec le réactif de Grignard. On peut par exemple citer des dérivés phénoliques tels que les trifluorométhane sulfonates d'aryle (triflates) et les éthers ou des dérivés thiophénoliques comme les sulfures. Cependant, l'aspect le plus limitant de cette réaction est la nature polaire du réactif de Grignard qui exclut l'utilisation de plusieurs types de fonctionnalités chez les deux partenaires du couplage.

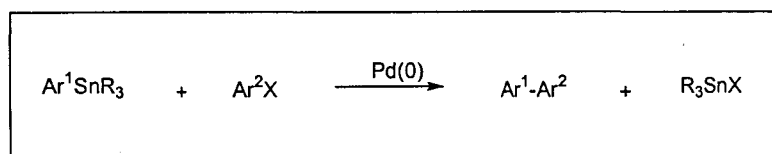
Cet inconvénient majeur a en partie été résolu par l'utilisation de dérivés du zinc à la place des dérivés du magnésium.^{37,38} De part leur plus grande sélectivité (plus faible réactivité) comparée aux organomagnésiens, les organozinciques ArZnX autorisent la présence de certaines fonctionnalités qui étaient auparavant à proscrire.³⁹ On peut notamment citer les fonctions aldéhydes, cétones, esters ou les groupements nitro.



Ce type de couplage peut parfois être nommé réaction de Negishi du nom du premier auteur à l'avoir réalisé.³⁷

b) Couplage de Stille

Le couplage de Stille est de nos jours un des couplages aryle – aryle les plus largement utilisés en synthèse organique (avec le couplage de Suzuki). Celui-ci consiste en l'utilisation de dérivés de l'étain comme partenaires du couplage.⁴⁰

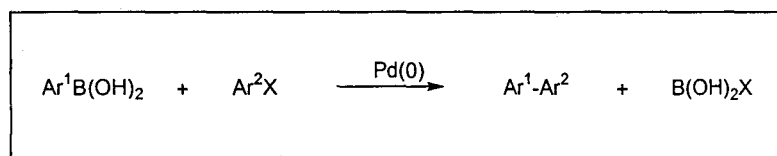


Les aryltriméthyl étain ArSnMe_3 et les aryltributyl étain ArSnBu_3 sont les précurseurs les plus communément utilisés dans la réaction de Stille. Les autres partenaires sont généralement des halogénures d'aryle ou des trifluorométhanesulfonates d'aryle. En présence de ces derniers, on ajoute souvent du chlorure de lithium comme co-réactif.

L'avantage de ce type de couplage est la stabilité des aryltrialkyl étains, leur relativement bonne accessibilité synthétique et leur compatibilité avec un large éventail de groupes fonctionnels (plus large que pour la réaction de Negishi). Cependant ces réactifs possèdent un inconvénient majeur : ils présentent, tout comme leurs sous-produits de réaction, une toxicité importante.

c) Couplage de Suzuki

Au début des années 1980, Suzuki initia une avancée majeure dans le domaine de la formation de liaisons aryle – aryle catalysée au palladium en utilisant des acides boroniques en tant que partie nucléophile dans la réaction.⁴¹

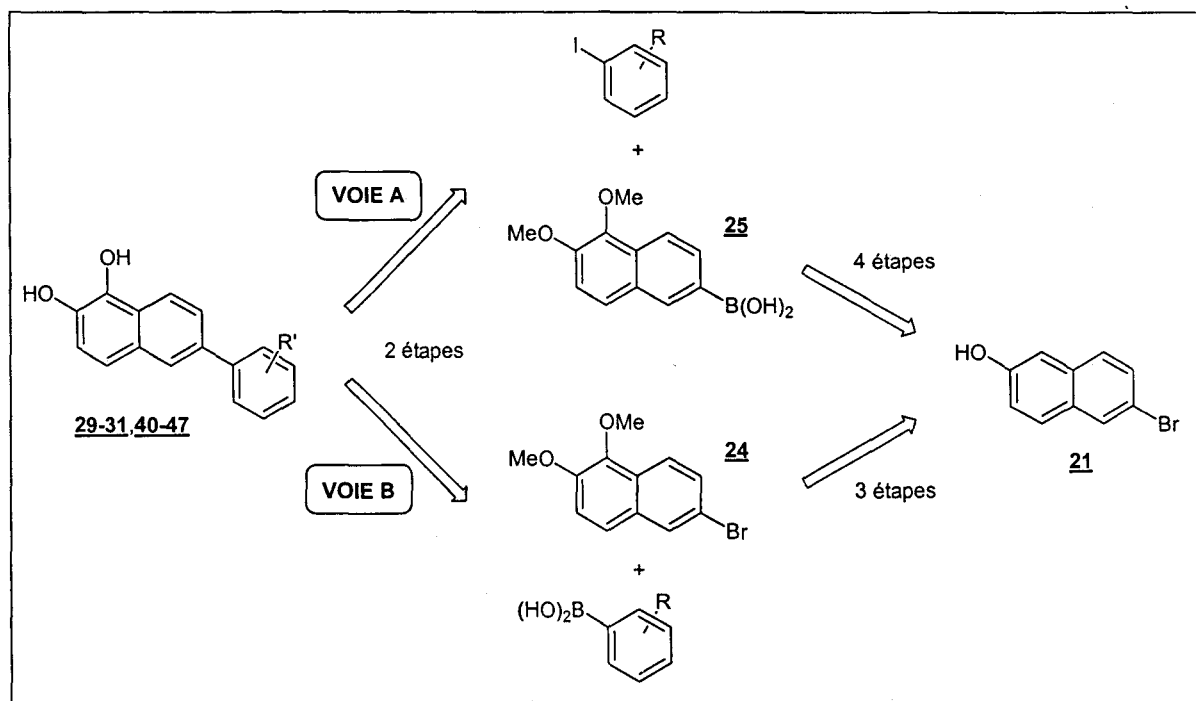


Les acides boroniques $\text{Ar}^1\text{B}(\text{OH})_2$ sont les substrats habituels dans le couplage de Suzuki associé à des halogénures d'aryle ou des trifluorométhanesulfonates d'aryle (Ar^2X) mais des esters d'acides boroniques $\text{Ar}^1\text{B}(\text{OR})_2$ sont également fréquemment utilisés. Les dérivés boroniques présentent plusieurs avantages par rapport aux dérivés organométalliques.⁴² Premièrement, tout comme les dérivés de l'étain, ils peuvent tolérer une large gamme de groupements fonctionnels. Cette réactivité originale est en partie due à l'électronégativité du bore (2,0) beaucoup plus proche de celle du carbone (2,5) que ne le sont celles du lithium, du magnésium ou de la plupart des métaux de transition (0,86 – 1,75). Le deuxième avantage majeur est la faible toxicité des réactifs et des sous produits de la réaction de Suzuki, notamment par rapport aux produits impliqués dans la réaction de Stille.

C'est principalement pour ces deux raisons que l'utilisation du couplage aryle – aryle de type Suzuki apparaît comme un choix intéressant dans le cadre de notre stratégie de synthèse. De plus, cette méthode a été employée par Burke *et al.*¹³ dans le cadre de la synthèse de composés proches de ceux que nous souhaitons obtenir. Le mode opératoire proposé dans cet article semblait relativement bien adapté même si, dans notre cas, la disponibilité commerciale de certains dérivés aryliques nous a amené à légèrement le modifier afin de le réduire d'une étape.

2) Synthèse de 1,2-dihydroxy-6-phénylnaphtalènes diversement substitués sur le noyau phényle (29-31,40-47)

Les 1,2-dihydroxy-6-phénylnaphtalènes diversement substitués sur le noyau phényle (29-31,40-47) sont accessibles sous leur forme protégée, 1,2-diméthoxy-6-arylnaphtalène (26-28,32-39), par une réaction de Suzuki réalisable par deux voies différentes :

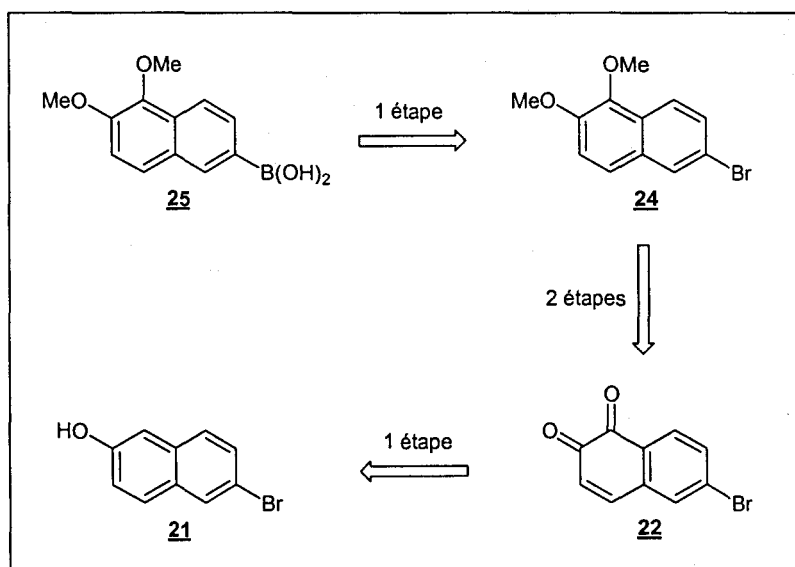


La voie A, méthode appliquée par Burke *et al.*,¹³ peut être employée dans un grand nombre de cas, la partie naphthyle pouvant être directement couplée à un dérivé iodobenzénique (ou bromobenzénique). L'obtention de l'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique **25** nécessite néanmoins une étape supplémentaire par rapport à celle du 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène **24** employé dans la voie B. Cette deuxième voie de synthèse B est donc plus intéressante lorsque les dérivés d'acide phénylboronique nécessaires à la réaction de couplage sont commerciaux.

a) Synthèse des précurseurs

Les différents iodobenzènes et acides phénylboroniques engagés dans les couplages de Suzuki sont tous des produits commerciaux. Par contre, leurs partenaires de couplage, c'est-à-

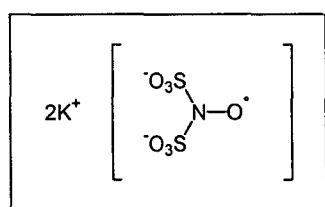
dire respectivement l'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique **25** (VOIE A) et le 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène **24** (VOIE B), doivent être préalablement synthétisés.



Le 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène **24** est obtenu en 3 étapes à partir du 6-bromonapht-2-ol **21** commercial : oxydation du naphtol **21** en naphtoquinone **22** (sel de Frémy), réduction par l'hydrosulfite de sodium puis protection des groupements hydroxyle à l'aide d'iodométhane.¹³

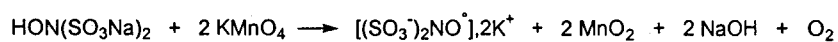
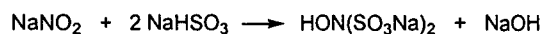
Une étape supplémentaire permet d'accéder à l'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique **25**.¹³

• Synthèse du sel de Frémy

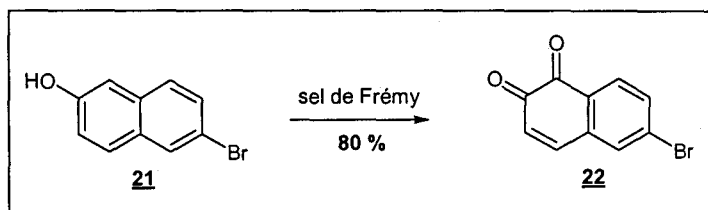


Sel de Frémy
= Nitrosodisulfonate de potassium

Le sel de Frémy est un excellent agent oxydant couramment utilisé pour obtenir des quinones à partir d'anilines ou de phénols.⁴³ Il est synthétisé avec un rendement de 91% d'après la méthode exposée par Zimmer *et al.* selon les réactions suivantes :

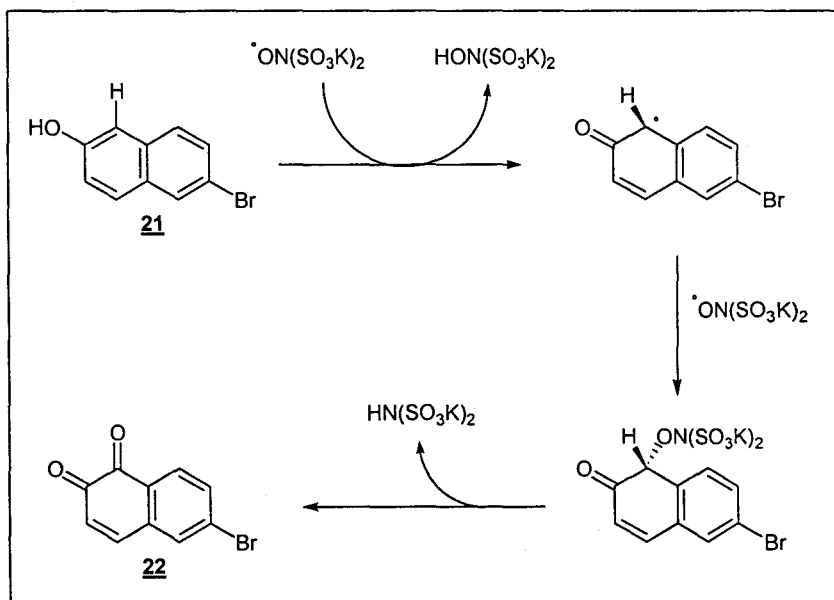


• **Synthèse de la 6-bromo-1,2-naphtoquinone (22)**

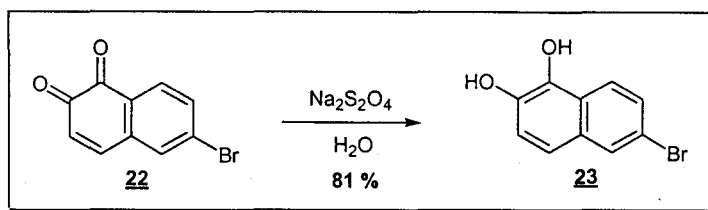


En introduisant du sel de Frémy, $(\text{SO}_3\text{K})_2\text{NO}^{\cdot}$, dans une solution aqueuse d'hydrogénophosphate, on obtient une solution de nitrosodisulfonate de potassium tamponnée qui est additionnée à une solution méthanolique de 6-bromonapht-2-ol 21. Celui-ci est donc oxydé en 6-bromo-1,2-naphtoquinone 22⁴⁴ avec un rendement de 80 %.

Dans le cas du 6-bromonapht-2-ol 21, le mécanisme d'oxydation est un mécanisme radicalaire qui ne conduit qu'à une oxydation en position 1,2. La 6-bromo-1,2-naphtoquinone est le seul produit obtenu, aucune trace de 6-bromo-2,3-naphtoquinone n'est identifiée. Ce résultat est en parfait accord avec les études précédemment effectuées sur ce type de composé.⁴³

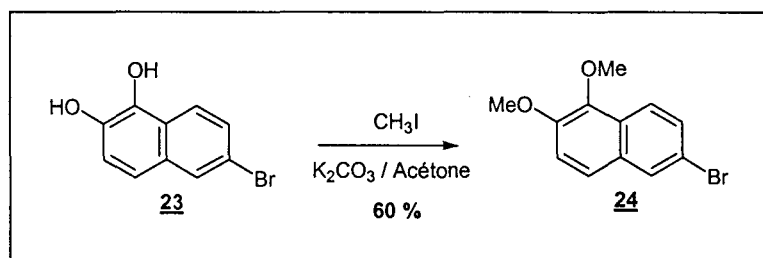


• **Synthèse du 6-bromo-1,2-dihydroxynaphtalène (23)**



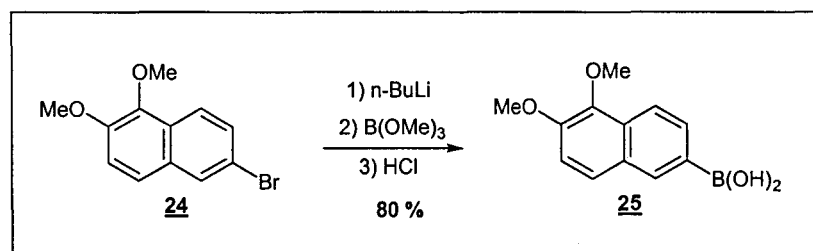
La 6-bromo-1,2-naphtoquinone **22** est ensuite réduite en 6-bromo-1,2-dihydroxynaphtalène **23** par de l'hydrosulfite de sodium en solution aqueuse.^{45,46}

• **Synthèse du 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène (24)**



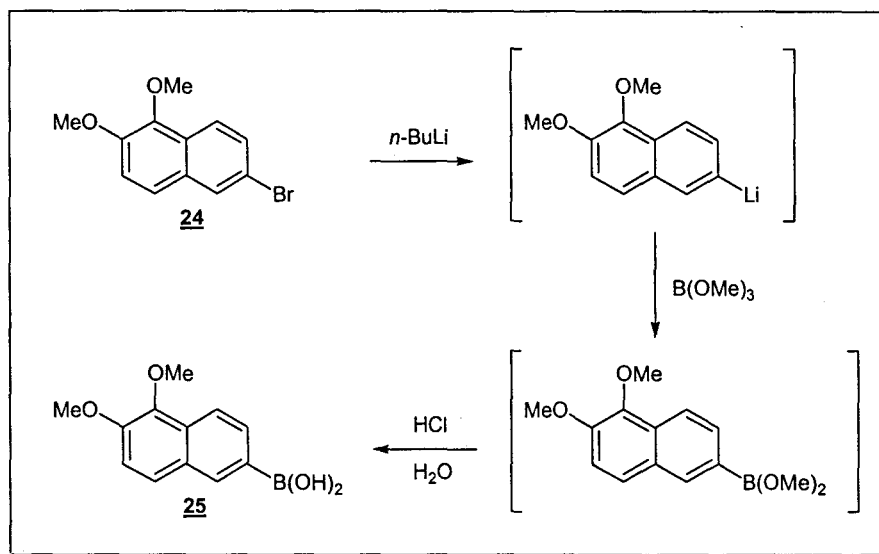
Enfin, les groupements hydroxyle sont protégés par une méthode plus classique que celle décrite par Archer et al. ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, NaOH 50%, Ethanol).⁴⁵ Le 6-bromo-1,2-dihydroxynaphtalène **23** est placé en milieu basique (K_2CO_3) dans de l'acétone anhydre puis on ajoute sous atmosphère d'azote de l'iodure de méthyle. On obtient ainsi le 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène **24** avec un rendement de 60 %.

• **Synthèse de l'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique (25)**

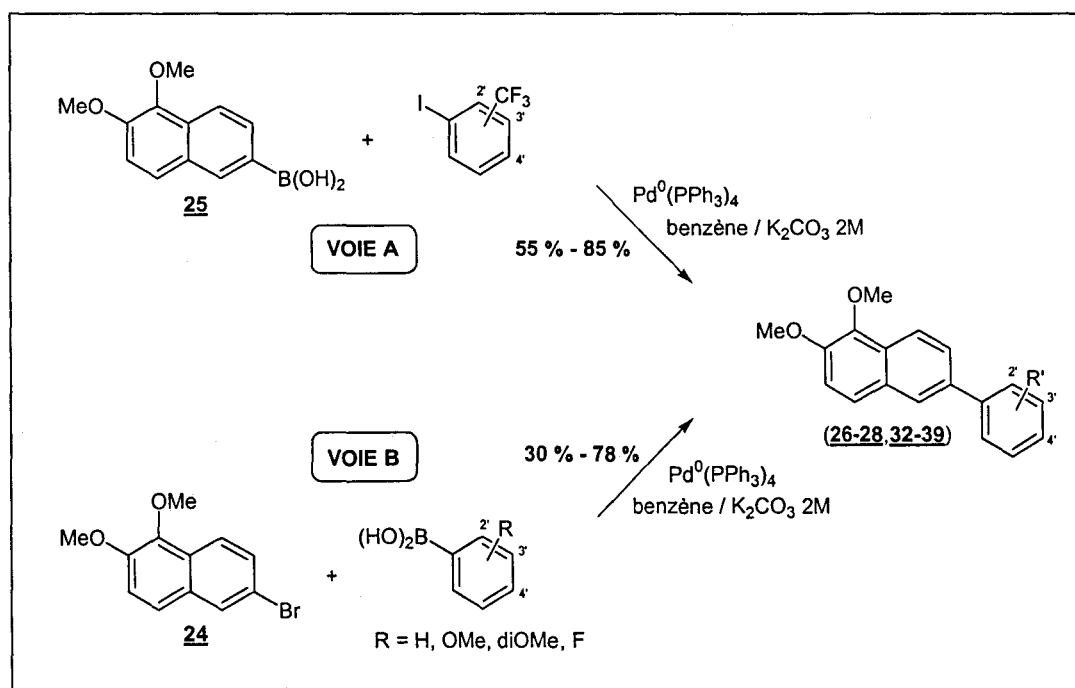


L'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique **25** est obtenu à partir du 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène **24**¹³ avec un rendement de 80 %.

Par action du *n*-butyllithium dans du THF, on effectue une interconversion brome – lithium. Le composé ainsi obtenu réalise une substitution nucléophile sur le triméthoxyborane. L'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique **25** est alors obtenu par acidification du milieu :

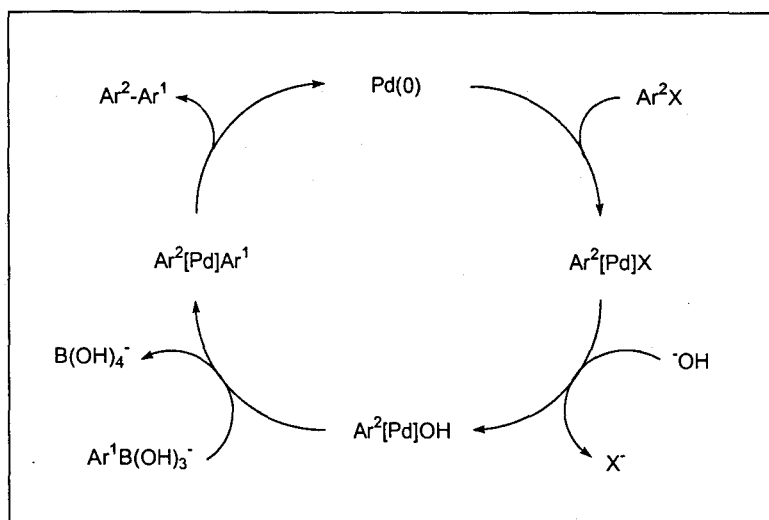


b) Synthèse des 1,2-diméthoxy-6-arylnaphtalènes (26-28,32-39) par couplage de Suzuki



	Produit	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement
VOIE A	<u>26</u>	H	H	CF ₃	55 %
	<u>27</u>	H	CF ₃	H	85 %
	<u>28</u>	CF ₃	H	H	58 %
VOIE B	<u>32</u>	H	H	H	37 %
	<u>33</u>	H	H	OMe	72 %
	<u>34</u>	H	OMe	H	56 %
	<u>35</u>	OMe	H	H	47 %
	<u>36</u>	H	OMe	OMe	30 %
	<u>37</u>	H	H	F	78 %
	<u>38</u>	H	F	H	67 %
	<u>39</u>	F	H	H	54 %

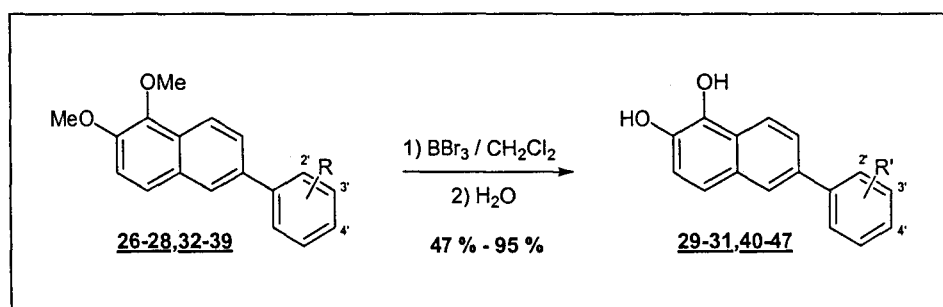
La synthèse des 6-trifluorométhylphényl-1,2-diméthoxynaphtalènes 26-28 est réalisée par couplage de l'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique 25 et des iodotrifluorométhylbenzènes correspondants¹³ tandis que la synthèse des autres 6-phényl-1,2-diméthoxynaphtalènes 32-39 est réalisée par couplage du 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène 24 et des acides phénylboroniques substitués correspondants. Dans les deux cas, les conditions réactionnelles sont identiques : un équivalent de chaque partenaire du couplage et une quantité catalytique de Pd⁰(PPh₃)₄ dans un mélange benzène / solution aqueuse de K₂CO₃. Des études cinétiques ont en effet montré l'importance de l'utilisation d'une phase aqueuse basique pour activer l'acide boronique.⁴⁷ Le pKa du carbonate de potassium permet l'obtention d'un pH plus propice à la formation de la forme activée de l'acide boronique ArB(OH)₃⁻K⁺ ainsi qu'à la neutralisation de l'acide borique produit sous la forme B(OH)₄⁻.⁴⁸



Le cycle catalytique du couplage de Suzuki est vraisemblablement composé de quatre étapes^{49,50} : il débute par une étape d'addition oxydante qui conduit à l'intermédiaire réactionnel $\text{Ar}^2[\text{Pd}]\text{X}$, puis il y a échange de ligand suivi d'une transmétallation pour obtenir $\text{Ar}^2[\text{Pd}]\text{Ar}^1$, enfin l'élimination réductrice finale donne le produit $\text{Ar}^2\text{-Ar}^1$ et le catalyseur peut être engagé dans un nouveau cycle catalytique.

La réactivité est grandement influencée par des effets électroniques donneurs ou attracteurs des groupements portés par les deux cycles aryle mais la nature de l'halogénure a également son importance. En effet, l'addition oxydante est souvent l'étape limitante dans ce type de cycle catalytique et la réactivité des halogénures d'aryle décroît donc dans l'ordre suivant : $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$.⁵¹ Cette remarque conduit donc à privilégier autant que possible l'utilisation d'un iodure d'aryle comme nous l'avons fait pour la synthèse des 1,2-diméthoxy-6-(trifluorométhylphényl)naphtalènes **26-28**.

c) Synthèse des 1,2-dihydroxy-6-arylnaphtalènes (29-31,40-47),
déprotection au BBr_3



Réaction	Produit (29-31,40-47)			Rendement
	R ₂	R ₃	R ₄	
<u>26</u> → <u>29</u>	H	H	CF ₃	94 %
<u>27</u> → <u>30</u>	H	CF ₃	H	90 %
<u>28</u> → <u>31</u>	CF ₃	H	H	85 %
<u>32</u> → <u>40</u>	H	H	H	65 %
<u>33</u> → <u>41</u>	H	H	OH	91 %
<u>34</u> → <u>42</u>	H	OH	H	75 %
<u>35</u> → <u>43</u>	OH	H	H	47 %
<u>36</u> → <u>44</u>	H	OH	OH	95 %
<u>37</u> → <u>45</u>	H	H	F	69 %
<u>38</u> → <u>46</u>	H	F	H	90 %
<u>39</u> → <u>47</u>	F	H	H	95 %

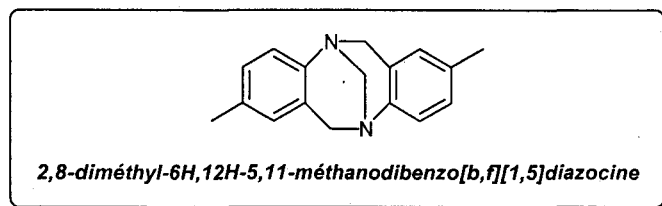
L'ensemble des 1,2-diméthoxy-6-phénylnaphtalènes synthétisés (26-28,32-39) est alors déprotégé par action du tribromure de bore suivi d'une hydrolyse. On obtient une série de onze 1,2-dihydroxy-6-phénylnaphtalènes (29-31,40-47) avec des rendements compris entre 47 % et 95 %.

III] Synthèse d'analogues azotés de P2

1) Synthèse des bases de Tröger polyhydroxylées 52 et 54

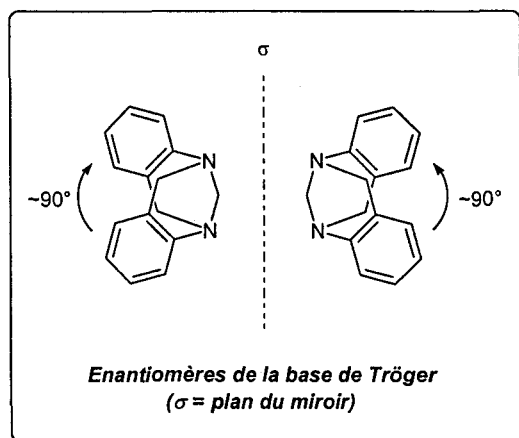
En 1887, Julius Tröger réalise la condensation du formaldéhyde avec de la p-toluidine en milieu acide.⁵² Il isole alors un produit de formule brute C₁₇H₁₈N₂ mais propose une formule semi-développée fautive. Il faudra alors attendre près d'un demi-siècle, jalonné de nombreuses propositions erronées, avant que Spielman ne détermine la constitution correcte⁵³

de ce que l'on appelle désormais la 2,8-diméthyl-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5] diazocine en nomenclature IUPAC.



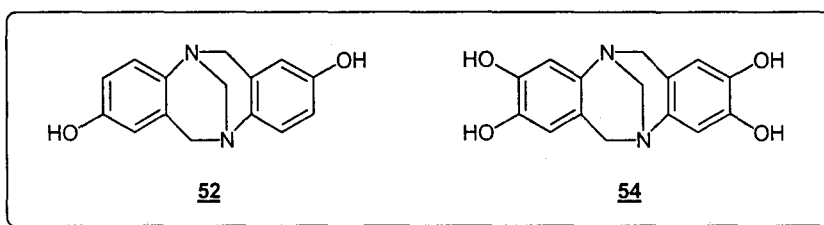
Cette molécule synthétisée en 1887 n'est désormais qu'un exemple de toute une classe de composés nommés bases de Tröger. Une grande diversité de composés dérivés a en effet été synthétisée lors des dernières décennies : analogues polysubstitués, macrocycles,⁵⁴ dérivés d'éther-couronne,⁵⁵ analogues hétérocycliques,^{56,57} complexes métalliques,⁵⁸ de même que des structures supramoléculaires.⁵⁹ Leurs applications sont également très variées : hôte dans des phénomènes de reconnaissance de substrat,^{54,55} agent chiral de solvation,⁶⁰ intercalant de l'ADN,^{56,57} inhibiteur d'enzymes,⁶¹ ligand en catalyse asymétrique^{62,63} ...

L'intérêt de ce type de composé dans le cadre de ce travail est sa structure particulière que l'on peut rapprocher des composés pliés préalablement décrits. L'étude de leur structure cristalline par rayons X révèle en effet que le squelette de la base de Tröger adopte une conformation dans laquelle les plans des cycles aromatiques sont quasiment perpendiculaires.⁶⁴⁻⁶⁷ Son image dans un miroir ne lui étant pas superposable, la base de Tröger possède deux énantiomères et est d'ailleurs connue pour être la première amine chirale à avoir été résolue en ces deux énantiomères grâce à une vitesse d'interconversion conformationnelle suffisamment lente.⁶⁸



Cependant, les bases de Tröger ne sont pas des structures totalement rigides.⁶⁹ Il existe en effet 2 conformères qui diffèrent par l'angle entre les deux plans des noyaux aromatiques. Le conformère pour lequel l'angle entre les 2 plans est quasiment de 90° prédomine largement mais est en équilibre (les 2 formes sont « flexibles ») avec un deuxième conformère.

Deux composés, de type base de Tröger, nous intéressent dans le cadre de ce travail : la 2,8-dihydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **52** et la 2,3,8,9-tétrahydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **54**. Leur structure est en effet relativement proche de celle du composé **6** pour la base **52** et du composé **19 (P1)** pour la base **54** et la comparaison de leurs activités sur intégrase sera intéressante.

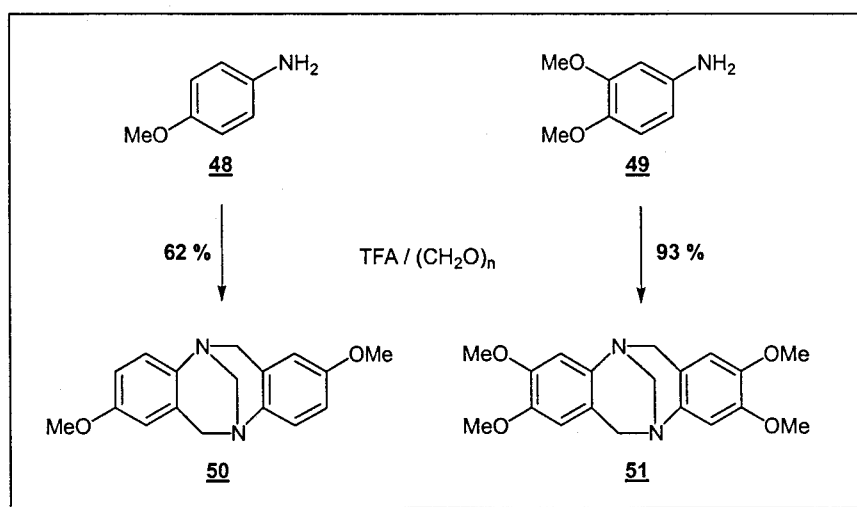


a) Synthèse de la 2,8-diméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (50) et de la 2,3,8,9-tetraméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (51)

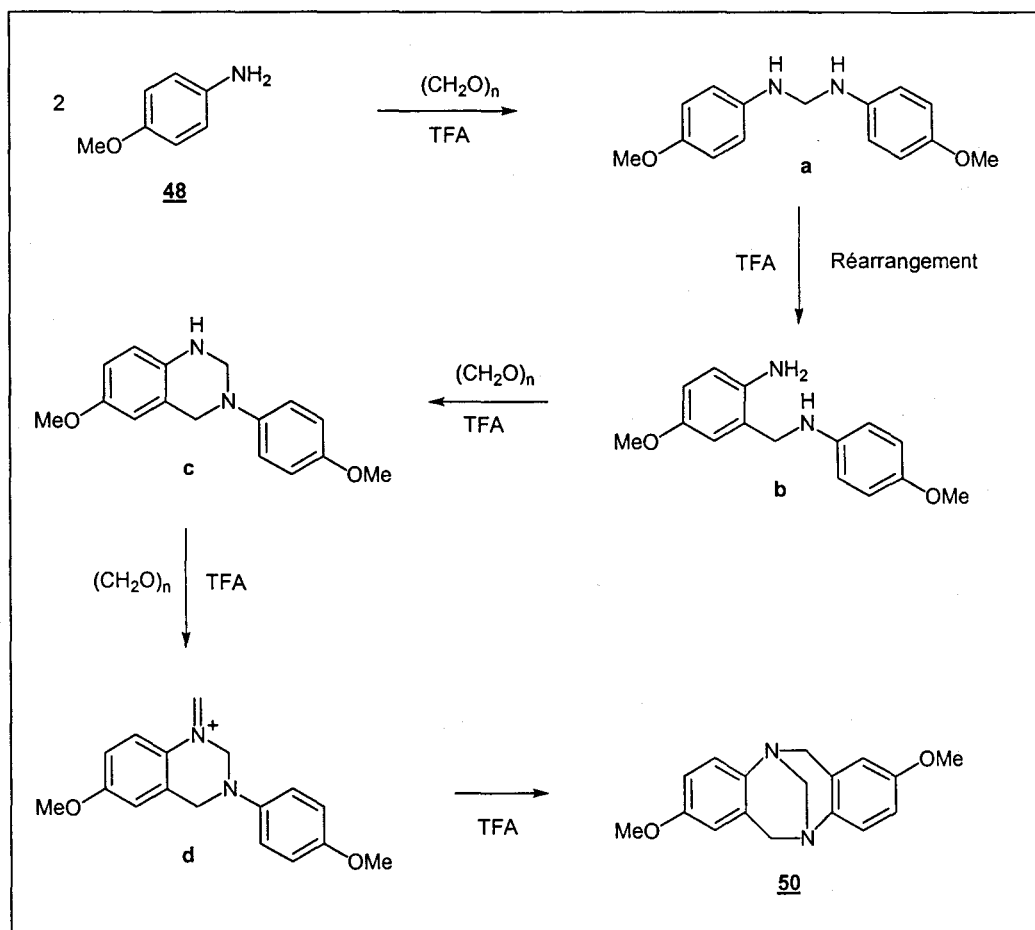
La méthode de synthèse la plus classique pour l'obtention des bases de Tröger est l'utilisation en milieu alcoolique d'un mélange de formaline (solution aqueuse contenant 37% de formaldéhyde), d'acide chlorhydrique concentré et de l'aniline substituée.⁵³ Cependant, afin d'améliorer les rendements, d'autres modes opératoires ont été établis au cours de cette dernière décennie : l'utilisation d'acide trifluoroacétique et d'hexaméthylénetétramine⁶¹ ou d'acide méthanesulfonique et de diméthoxyméthane sec (méthylal)⁷⁰ permettent, en présence d'anilines diversement substituées, d'obtenir des rendements tout à fait satisfaisants dans de nombreux cas. Récemment, une méthode encore plus efficace a été mise au point. L'aniline substituée est mise en solution dans de l'acide trifluoroacétique en présence de paraformaldéhyde.⁷¹ Le progrès est très net car les auteurs obtiennent des composés qui étaient inaccessibles par la voie de synthèse classique (bases de Tröger substituées par des halogènes).⁷²

On peut cependant mettre en avant deux aspects limitants dans la synthèse des bases de Tröger. Premièrement, l'aniline de départ doit obligatoirement être substituée en position para.⁷³ La nécessité de la présence d'un substituant inerte dans les conditions de la réaction est en accord avec le mécanisme de formation de la base de Tröger⁷⁴ qui implique un réarrangement intermédiaire. Si la position para est occupée, ce réarrangement ne peut être dirigé qu'en position ortho, ce qui représente une étape essentielle dans le processus de formation de ce type de composé. Deuxièmement, la présence d'un groupement électronique donneur sur le cycle de l'aniline favorise la formation de la base de Tröger.⁷² En effet, sa présence renforce le caractère nucléophile des azotes ce qui prend une grande importance dans les dernières étapes du mécanisme réactionnel. Cependant, la synthèse de plusieurs bases de Tröger a pu être effectuée à partir de diverses anilines substituées par des groupements électroattracteurs.⁷¹

La 4-méthoxyaniline **48** et la 3,4-diméthoxyaniline **49** possèdent donc les critères requis à la formation d'une base de Tröger. En utilisant la méthode « TFA/(CH₂O)_n », la 2,8-diméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **50** est obtenue avec un rendement de 62 % et la 2,3,8,9-tétraméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **51** avec un rendement de 93 %.

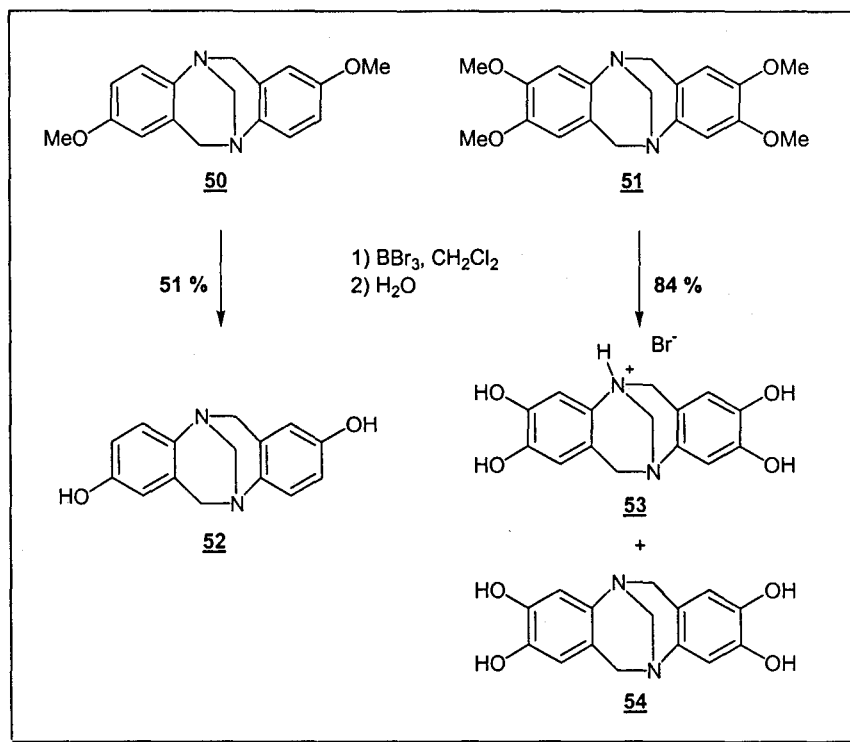


Le mécanisme de formation des bases de Tröger (ici appliqué à la synthèse de la 2,8-diméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **50**) est le suivant : ^{71,72,74-76}



On remarque dans ce mécanisme réactionnel que les étapes essentielles sont favorisées par la présence du groupement méthoxyle. En effet, sa substitution en para ne laisse plus que la position ortho de libre pour le réarrangement de l'intermédiaire **a** en l'intermédiaire **b**. De plus, son caractère électrodonneur favorise l'obtention de l'intermédiaire **d** et donc l'obtention du produit final **50**.

b) Synthèse de la 2,8-dihydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (52) et de la 2,3,8,9-tétrahydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (54)



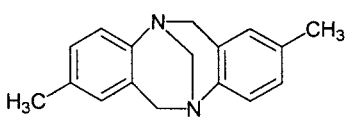
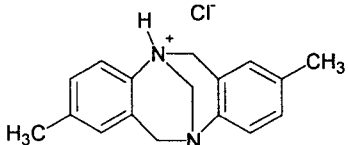
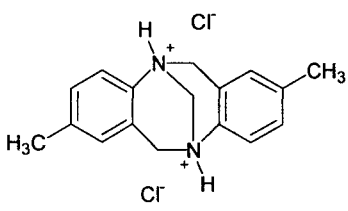
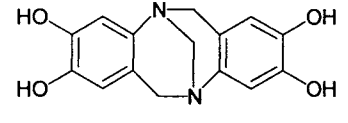
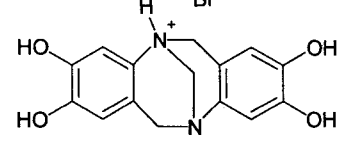
Ces deux composés (**50** et **51**) sont alors déprotégés par action du tribromure de bore suivie d'une hydrolyse. On obtient avec un rendement de 51% le composé **52** par neutralisation de la phase aqueuse de manière à ce que ces molécules, sous forme neutre, puissent être récupérées par filtration grâce à leur faible solubilité. Par contre, lors de la déprotection du composé **51**, on observe la formation d'un précipité que l'on récupère par filtration avant d'obtenir le composé **54** avec un rendement de 59 % par neutralisation du filtrat aqueux.

L'analyse du solide filtré avant neutralisation a démontré qu'il s'agissait du produit **54** sous forme de bromhydrate (**53**). Une comparaison avec une étude précédemment menée sur des formes monoproté et diproté de la 2,8-diméthyl-6H,12H-5,11-méthano dibenzo[b,f][1,5]diazocine⁷⁷ permet de conclure que la forme obtenue lors de la filtration est une forme monoproté du composé **54**. En effet, la différence de déplacement chimique en RMN des protons CH_2 entre la forme filtrée et la forme neutre correspond à la différence constatée entre la forme monoproté et la forme neutre dans le cas de la 2,8-diméthyl-

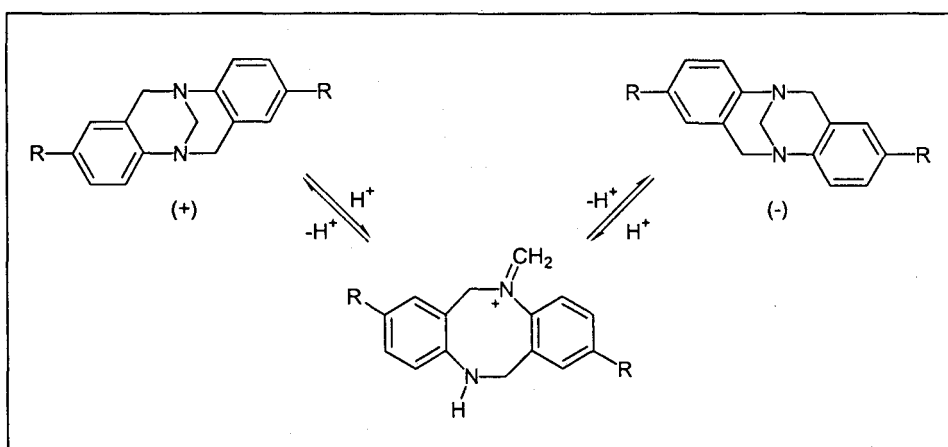
DESCRIPTION DES TRAVAUX

6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine. Si la forme filtrée était une forme diprotonée, la différence serait bien plus importante. De plus, cette forme n'est observée que dans un milieu acide concentré (35% DCl).

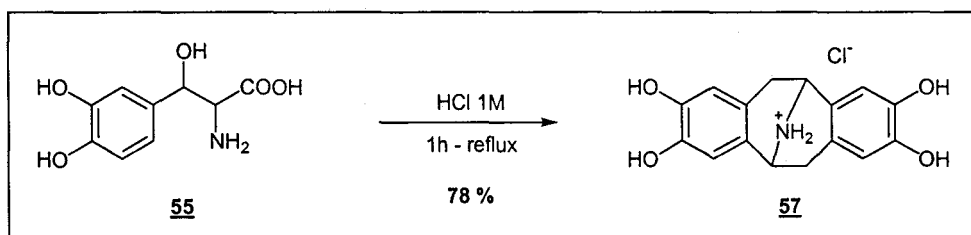
Comparaison de données spectroscopiques entre des bases de Tröger sous forme neutre et sous forme de sels :

Solvant	Produit	¹ H RMN, δ en ppm (différence en ppm par rapport à la forme neutre)		¹³ C RMN, δ en ppm (différence en ppm par rapport à la forme neutre)	
		N-CH ₂ -N	Ar-CH ₂ -N	N-CH ₂ -N	Ar-CH ₂ -N
CDCl ₃ (litt. ⁷⁷)		4,18	4,03 4,57	66,9	58,7
		4,92 (+0,74)	4,41 (+0,38) 4,92 (+0,35)	66,3 (-0,6)	57,1 (-1,6)
		5,69 (+1,51)	4,84 (+0,81) 5,42 (+0,85)		
DMSO-d ₆		4,04	3,75 4,34	66,7	55,7
		4,78 (+0,74)	4,10 (+0,35) 4,68 (+0,34)	66,6 (-0,1)	56,1 (+0,4)

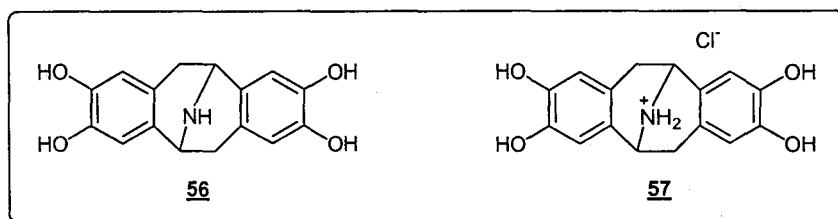
Il faut également noter que l'ensemble des bases de Tröger obtenues dans le cadre de cette étude se présente sous forme de racémique. En effet, aucune attention particulière n'a été apportée pour obtenir une forme énantiomériquement pure et toutes ces molécules sont obtenues en milieu acide, milieu qui conduit obligatoirement à une racémisation par l'intermédiaire d'un ion iminium.⁶⁸



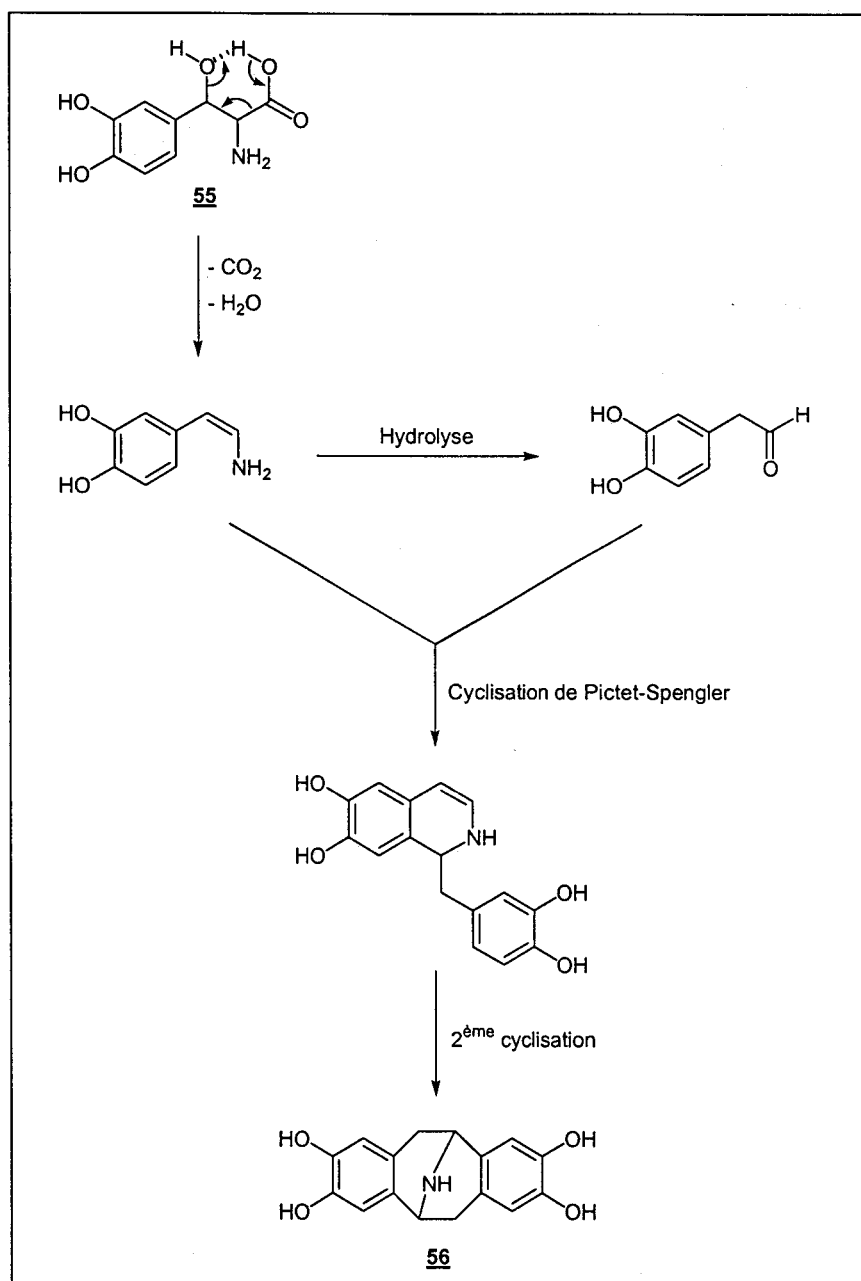
2) Synthèse de la tétrahydroxypavinane **56**



La tétrahydroxypavinane **56** est obtenue par dimérisation de la DL-Dops **55** (3-(3,4-dihydroxyphényl)sérine) en milieu acide⁷⁸ avec un rendement de 78 %. La récupération étant effectuée en milieu acide, la tétrahydroxypavinane n'est pas obtenue sous sa forme neutre **56** mais sous la forme de son chlorhydrate **57**.



Le mécanisme de formation du tétrahydroxypavinane **56** n'a jamais été démontré mais on suppose que le DL-Dops **55** subit une décarboxylation accompagnée d'une déshydratation pour générer une énamine qui réagit sur l'aryléthanal obtenu par hydrolyse de celle-ci.⁷⁸ Cette réaction de type Pictet-Spengler s'accompagne d'une seconde cyclisation de Friedel-Craft pour donner le tétrahydroxypavinane **56**.



B] SYNTHÈSE ET ÉTUDE STRUCTURALE DE COMPOSÉS DE TYPE DICÉTOACIDE ET DE DÉRIVÉS DU L-708.906

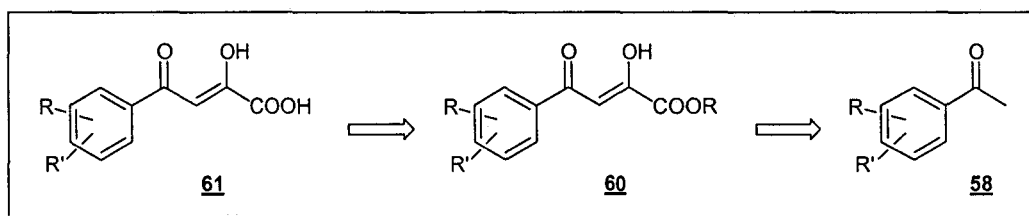
I] Synthèse d'acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybutanoïques

Parmi les nombreuses classes de molécules actives contre l'intégrase du VIH-1, les inhibiteurs contenant un motif α,γ -dicétoacide (DKA) se sont avérés être parmi les candidats

les plus prometteurs.¹ Le S-1360 de la Shionogi Company⁷⁹ et le L-708,906 de la Merck Company^{19,80} en sont les deux meilleurs exemples, le S-1360 étant même une des deux seules molécules inhibitrices de l'intégrase en étude clinique.

1) Mode opératoire général pour la synthèse d' α,γ -dicétoacides

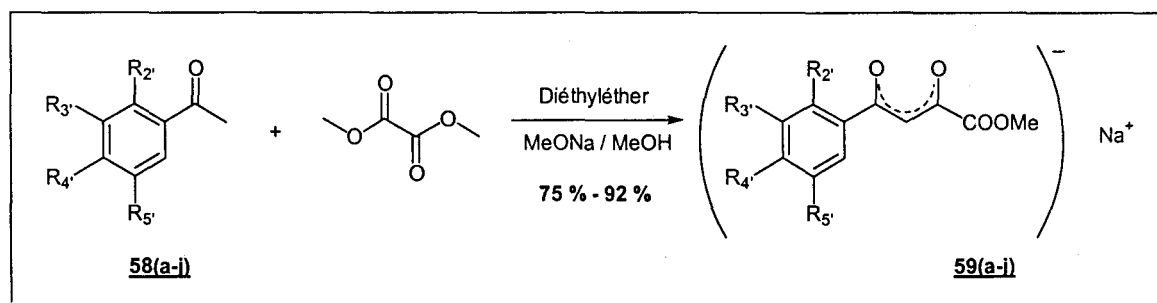
Ce type de molécules est généralement dénommé dicétoacides mais leur structure correspond en réalité à des acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques **61**. Leur synthèse est réalisée par oxylation de l'arylméthylcétone **58** correspondante en présence d'une base, suivie d'une hydrolyse acide ou basique.^{14-16,81-85}



Dans la littérature, la transformation des arylméthylcétone **58** en aryldicétoesters **60** est réalisée avec de l'oxalate de diméthyle ou de diéthyle en présence de NaH (dans le benzène, le toluène ou du DMF), de NaOEt ou de NaOMe (dans l'alcool approprié). Elle conduit à l'obtention de 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoate de méthyle ou d'éthyle **60** avec des rendements plus ou moins élevés suivant la structure de l'arylméthylcétone **58** et les conditions réactionnelles (nature de la base, température et temps de réaction). Récemment, afin d'améliorer les résultats sur cette étape-clé, un nouveau mode opératoire utilisant de l'oxalate de *tert*-butyle et de méthyle a été reporté.⁸⁵ Cependant, l'ensemble de ces procédures présente des inconvénients : manque de reproductibilité, utilisation d'oxalate non commercial, temps et température de réaction élevés, ...

Nous avons donc mis au point une méthode alternative rapide pour la synthèse de 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle **60** et d'acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques **61**.¹⁵ Celle-ci est basée sur l'isolation des sels de sodium de 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoate de méthyle **59**.

L'absence d'un mode opératoire général, la différence en rendements et le manque de reproductibilité sont principalement dus aux variations de solubilité des réactifs. De manière à contourner ce problème, l'arylméthylcétone **58** et l'oxalate de diméthyle sont préalablement solubilisés dans du diéthyléther anhydre et une solution de méthanolate de sodium dans du méthanol est ensuite ajoutée. On constate l'apparition d'un précipité, immédiatement ou au maximum ½ heure après l'ajout (suivant la nature de l'arylméthylcétone **58** utilisée). En standardisant les temps de réaction à une nuit, les sels de sodium de 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoate de méthyle **59(a-i)** sont obtenus avec des rendements compris entre 75 % et 92 %.

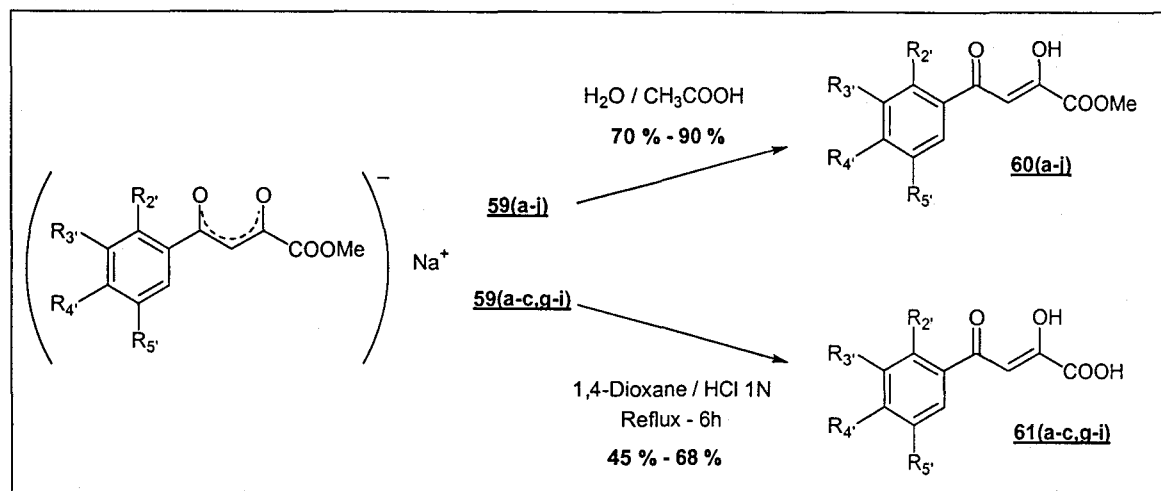


Rendements en sels de sodium 59 :

	R_2	R_3	R_4	R_5	Rendement
a	H	H	H	H	92 %
b	OMe	H	H	H	88 %
c	H	H	OMe	H	79 %
d	H	H	F	H	85 %
e	H	NO_2	H	H	86 %
f	H	H	NO_2	H	80 %
g	H	OMe	OMe	H	79 %
h	H	OBn	H	OBn	75 %
i	H	-CH=CH-CH=CH-		H	82 %
j	H	-CH=C(OMe)-C(OMe)=CH-		H	86 %

Les sels de sodium **59(a-i)** sont convertis en 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle **60(a-i)** par hydrolyse acide dans des conditions modérées (acide acétique pour atteindre un pH 3-4 à froid) avec un rendement compris entre 70 % et 90 %.

Une hydrolyse acide dans des conditions plus dures (1,4-dioxane / HCl 1 M à reflux) permet de récupérer les acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques **61(a-c,g-i)** directement à partir des sels de sodium **59(a-c,g-i)** avec un rendement compris entre 45 % et 68 %.



Rendements en composés 60 et 61 :

	59 → 60	59 → 61	58 → 60	58 → 61
a	88 %	68 %	81 % (lit. 38 % ^a , 59 % ^b)	63 % (lit. 9 % ⁸⁶)
b	79 %	58 %	70 %	51 %
c	74 %	50 %	58 %	40 %
d	90 %		77 % (lit. 100 % ^c , 12 % ^d)	
e	73 %		63 %	
f	70 %		56 % (lit. 52 % ^c , 30 % ^d)	
g	87 %	45 %	69 %	36 %
h	82 %	65 %	62 % (lit. 85 % ^e)	49 % (lit. 64 % ⁸⁶)

	<u>59</u> → <u>60</u>	<u>59</u> → <u>61</u>	<u>58</u> → <u>60</u>	<u>58</u> → <u>61</u>
i	74 %	55 %	61 % (lit. 94 % ^f)	45 % (lit. 38 % ⁸²)
j	76 %		65 %	

a. (CO₂Me)₂, NaOMe, MeOH, t.a., > 12 h.⁸⁴

d. t-BuOOCOOMe, NaOMe, THF-DME (1:1), t.a., < 2 h.⁸⁵

b. NaH, DMF, (CO₂Me)₂, 50 °C, 30 min.⁸³

e. (CO₂Me)₂, NaOMe, THF-DME (1:1), t.a., > 12 h.⁸⁶

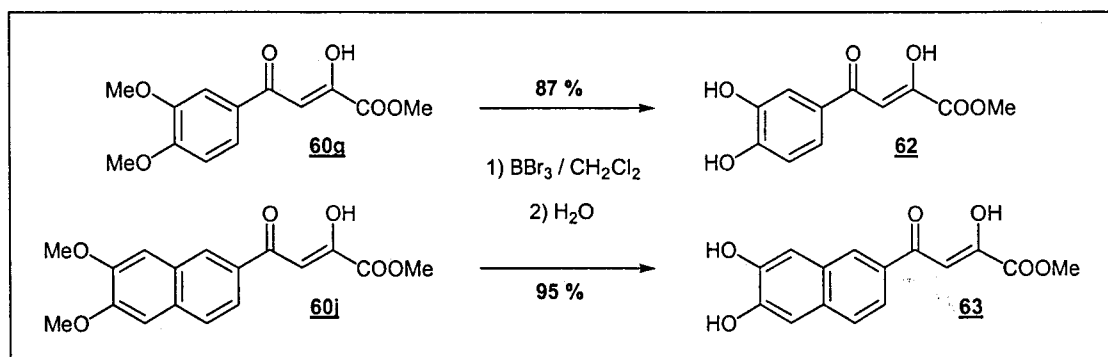
c. NaH, toluène, (CO₂Et)₂, reflux, 1 h.⁸⁵

f. NaH, MeOH, benzène, puis 1 et (CO₂Me)₂, 12 h.⁸²

Les rendements globaux en 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle (58 → 60) et en acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques (58 → 61) sont respectivement compris entre 56 % et 81 % et entre 36 % et 63 %. Ces résultats, obtenus à partir d'un même protocole pour l'ensemble des composés, supportent la comparaison avec ceux décrits dans la littérature mis à part pour le composé 60d qui a précédemment été obtenu avec un rendement de 100 % après purification sur colonne.⁸⁵ Un rendement de 64 % a également été reporté pour le L-708,906 (61h) dans un récent brevet,⁸⁶ alors que, dans ce même rapport, son parent « dépouillé » 61a n'était obtenu qu'avec un faible rendement de 9 %. Dans ce cas précis, il semble bien que le mode opératoire ait été optimisé spécifiquement pour la synthèse du L-708,906. Quant au rendement de 94 % reporté pour le composé 60i,⁸² quelques doutes subsistent sur la pureté du produit obtenu étant donné que le rendement global en 61i (c'est-à-dire en partant du composé 58i) annoncé dans la même publication (38 %) est du même ordre de grandeur que le nôtre (et même légèrement inférieur).

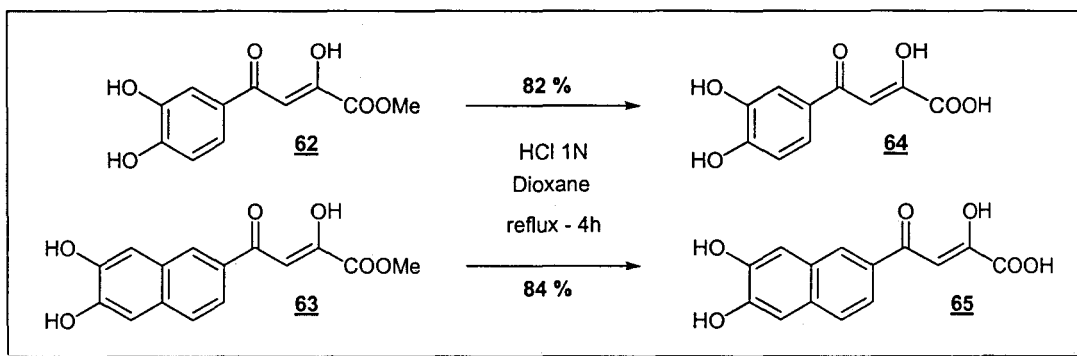
2) Synthèse d'acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques (poly)hydroxylés sur le cycle aromatique (64-66)

a) Synthèse des 4-dihydroxyaryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle 62 et 63



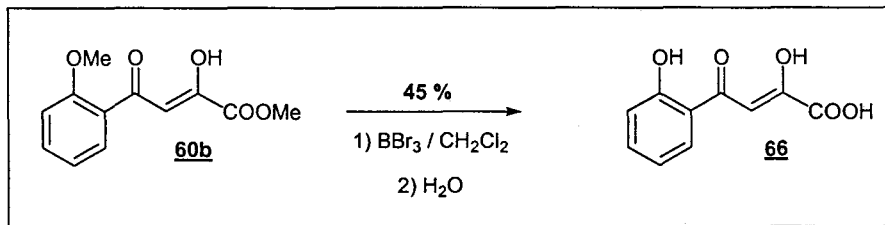
A partir des 4-diméthoxyaryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle **60g** et **60j**, on obtient les analogues dihydroxylés **62** et **63** par action du tribromure de bore. Cette déméthylation s'effectue avec de bons rendements (respectivement 87 % et 95 %) mais la récupération du produit de la réaction (**62** ou **63**) doit être effectuée peu de temps après l'addition d'eau au milieu réactionnel. Si le traitement tarde (1 heure d'agitation après l'ajout d'eau), une partie (très minoritaire) des composés **62** et **63** est hydrolysée par le milieu H₂O / HBr créé par l'ajout de l'eau. On obtient alors un mélange des composés **62** et **64** ou **63** et **65**, les 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle restant très majoritaires dans les deux cas.

b) Synthèse des acides 4-dihydroxyaryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques 64 et 65



L'hydrolyse acide des 4-dihydroxyaryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle **62** et **63** en milieu 1,4-dioxane / HCl 1 M à reflux permet d'obtenir les acides carboxyliques correspondants **64** et **65** respectivement avec un rendement de 82 % et 84 %.

c) Synthèse de l'acide 4-(2-hydroxyphényl)-4-oxo-2-hydroxybuténoïque (66)



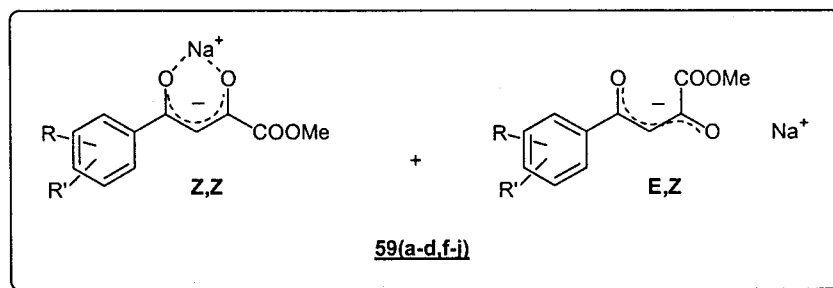
Le traitement au tribromure de bore du composé **60b** conduit directement à l'acide 4-(2-hydroxyphényl)-4-oxo-2-hydroxybuténoïque **66** avec un rendement de 45 %. L'agitation est maintenue pendant 1 heure après l'addition d'eau afin de favoriser l'hydrolyse de la fonction ester.

3) Etude par RMN en solution des différents composés obtenus au cours de la synthèse des acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques

a) Etude en solution des sels de 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle 59(a-i)

Les sels de 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoate de méthyle **59(a-i)** ont été caractérisés par RMN ^1H en solution dans le DMSO- d_6 . Deux composés, **59a** et **59h**, ont également été étudiés en solution par RMN ^{13}C .

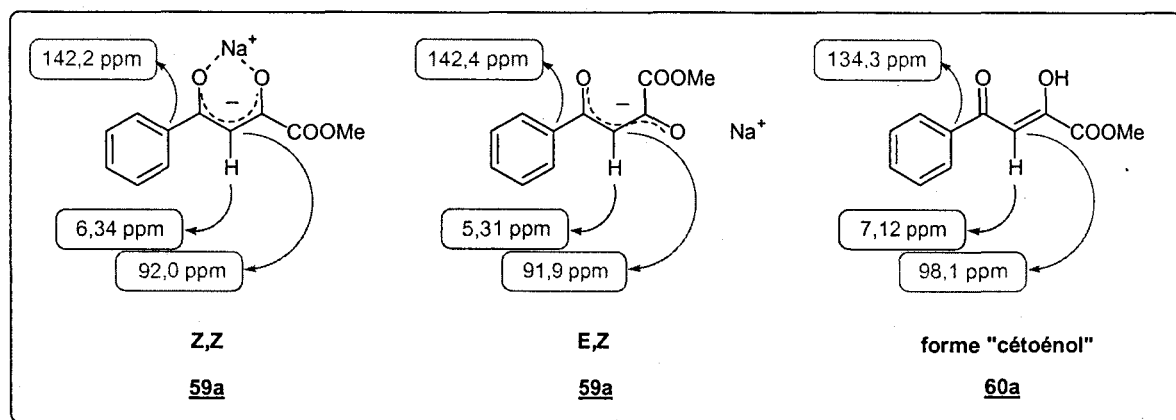
En solution, ces composés se présentent sous la forme de deux espèces, nommées configuration Z,Z et configuration E,Z conformément aux travaux de Raban et Haritos.⁸⁷



Suivant la substitution du cycle aromatique, on constate un élargissement plus ou moins prononcé des signaux de ces composés en RMN ^1H que l'on peut vraisemblablement attribuer à l'existence d'un échange plus ou moins rapide entre les deux isomères. Ces deux isomères peuvent cependant être différenciés par les signaux caractéristiques des protons du groupement méthyle de la fonction ester et du proton énolique. La configuration Z,Z implique un singulet situé à 3,63-3,70 ppm pour les protons du méthyle de l'ester et un singulet à 6,05-6,56 ppm pour le proton énolique tandis que pour la configuration E,Z, ces mêmes signaux se situent respectivement à 3,56-3,70 ppm et 5,05-5,57 ppm.

Le rapport en solution dans le DMSO- d_6 entre les formes Z,Z et E,Z est évalué à 4 : 1 pour l'ensemble des composés **59** à l'exception de **59e**. Pour ce composé, les signaux caractéristiques de l'isomère E,Z n'ont été observés ni en RMN ^1H , ni en RMN ^{13}C . Cette constatation s'explique peut-être par une stabilisation de la configuration Z,Z en présence d'un groupement électroattracteur (ici NO_2) en position 3' sur le cycle aromatique. Cependant, en l'absence d'un deuxième cas de ce type, rien ne permet ni d'infirmer ni de confirmer cette hypothèse.

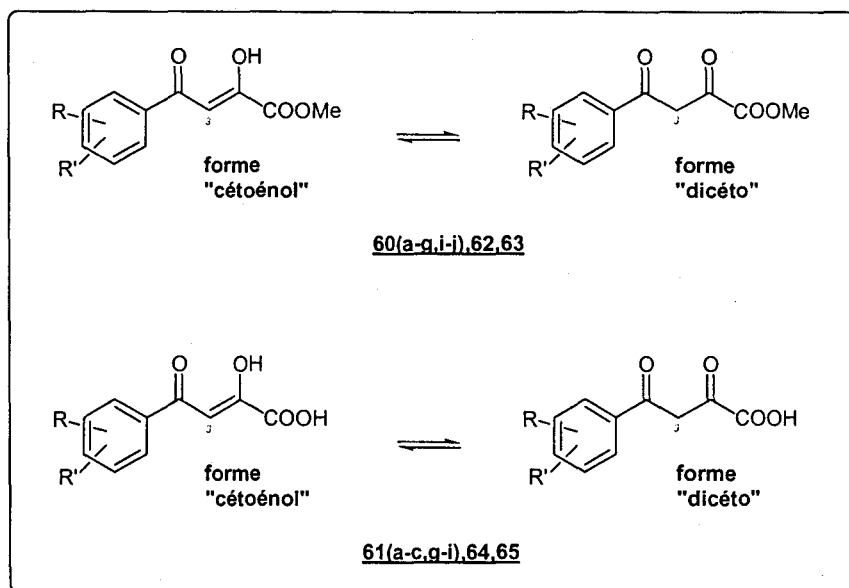
Afin de clairement établir l'existence d'anions cétoénolates et la structure des deux espèces identifiées par RMN ^1H , des spectres de RMN ^{13}C ont été réalisés pour les composés **59a** et **59h**.



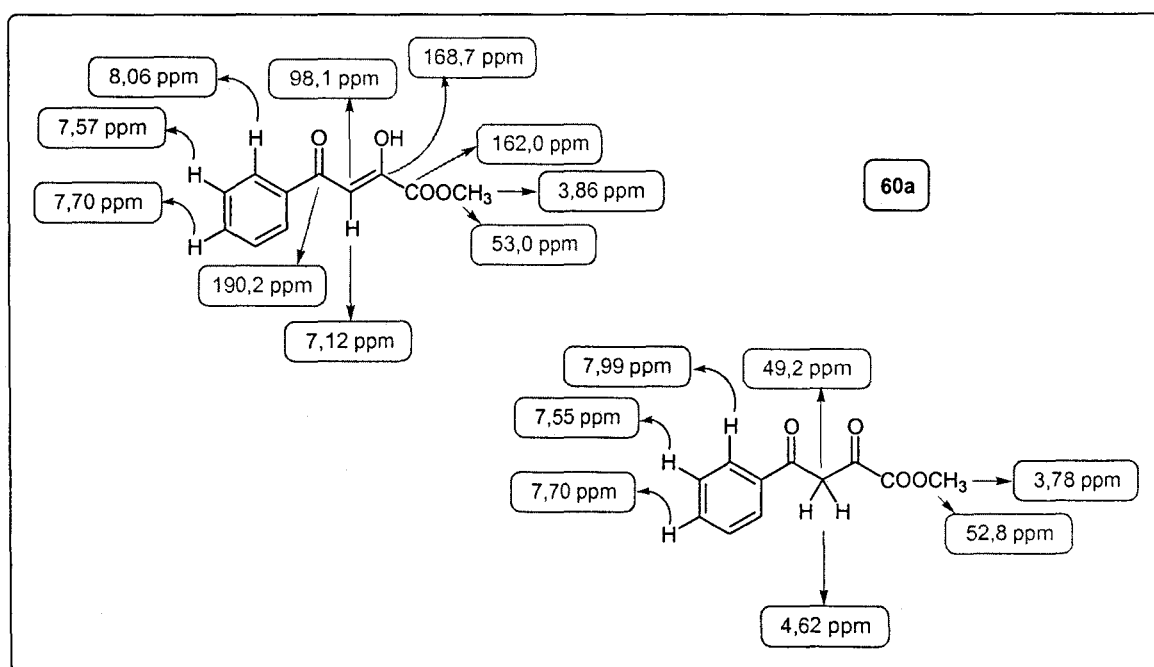
L'hydrogène lié au carbone 3 et le carbone 3 de la structure 4-aryl-4-oxo-2-hydroxy-2-buténoates de méthyle présentent une diminution importante de leur déplacement chimique en RMN dans le cas des sels de sodium **59** (par exemple, ZZ-**59a** : 6,34 ppm et 92,0 ppm, E,Z-**59a** : 5,31 ppm et 91,9 ppm) par rapport au déplacement chimique observé pour les composés **60** (**60a** : 7,12 ppm et 98,1 ppm). D'un autre côté, le carbone quaternaire du cycle aromatique présente une résonance à un champ bien plus bas pour les deux configurations des composés **59** que pour les composés **60** (142,2 ppm et 142,4 ppm pour ZZ-**59a** et E,Z-**59a** contre 134,3 ppm pour **60a**). Ces différences sont parfaitement en accord avec les résultats obtenus lors de précédentes études de RMN ^1H et ^{13}C sur les énolates.^{88,89}

b) Etude en solution des 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle 60(a-j), 62 et 63 et des acides 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoïques 61(a-c,g-i) et 64-66

En solution dans le DMSO- d_6 , on constate, par RMN ^1H et ^{13}C , l'existence d'un équilibre entre une forme « cétoénol » et une forme « dicéto » pour l'ensemble de ces composés, mis à part pour le 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoate de méthyle **60h** et l'acide 4-(3-hydroxyphényl)-4-oxo-2-hydroxybuténoïque **66** pour lesquels la présence d'une forme « dicéto » n'a pu être mise en évidence. La forme « cétoénol » est largement majoritaire dans chacun des cas étudiés.



Par RMN ^1H , on constate en effet la présence d'un signal de faible intensité situé à 4,34-4,74 ppm qui correspond aux protons portés par le carbone 3 de la forme « dicéto » tandis que le proton porté par le carbone 3 de la forme « cétoénoI » a une fréquence de résonance beaucoup plus faible (6,90-7,29 ppm). En ce qui concerne le déplacement chimique de ces protons, il y a peu de différence entre les valeurs constatées chez les 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle et celles déterminées chez les acides qui en résultent. Suivant la substitution sur le cycle aromatique, on remarque également des différences de déplacements chimiques pour d'autres protons que ceux portés par le carbone 3.



Afin de confirmer l'identification des deux formes mises en évidence par RMN ^1H , une étude complémentaire par RMN ^{13}C a été effectuée sur le composé **60a**. Les déplacements obtenus pour le carbone 3 (forme « cétoénol » : 98,1 ppm, doublet, $^2J_{\text{C-H}} = 170,3$ Hz / forme « dicéto » : 49,2 ppm, triplet, $^2J_{\text{C-H}} = 130,9$ Hz) confirment la nature des deux isomères.

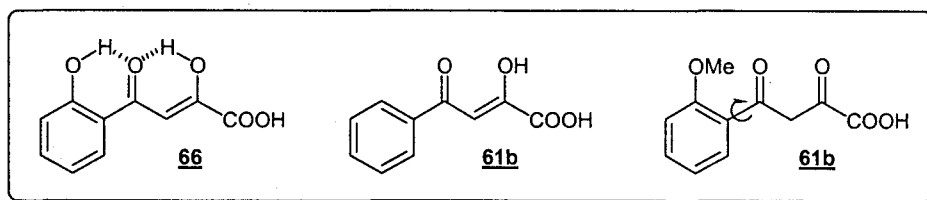
En comparant les intégrations de protons similaires appartenant à la forme « cétoénol » et à la forme « dicéto », on peut estimer les rapports entre ces deux formes. La forme « dicéto » est toujours largement minoritaire : elle représente entre 0 % et 16 % du mélange des deux formes chez les 4-aryl-4-oxo-2-hydroxybuténoates de méthyle synthétisés (**60(a-j)**, **62** et **63**) et entre 0 % et 17 % chez les analogues acides (**61(a-c,g-i)** et **64-66**).

Composé	Rapport « cétoénol » : « dicéto »	Composé	Rapport « cétoénol » : « dicéto »
60a	90 : 10	60g	93 : 7
60b	84 : 16	60h	100 : 0
60c	96 : 4	60i	97 : 3
60d	91 : 9	60j	96 : 4
60e	90 : 10	62	92 : 8
60f	93 : 7	63	90 : 10

Composé	Rapport « cétoénol » : « dicéto »	Composé	Rapport « cétoénol » : « dicéto »
61a	91 : 9	61i	93 : 7
61b	83 : 17	64	93 : 7
61c	89 : 11	65	93 : 7
61g	90 : 10	66	100 : 0
61h	90 : 10		

La comparaison la plus intéressante dans ces différents résultats est celle entre les composés **61a**, **61b** et **66**. On constate en effet qu'en partant du composé non substitué **61a**

(rapport 91 : 9), l'ajout d'un groupement hydroxyle en position ortho sur le cycle aromatique (composé **66**) stabilise la forme cétoénolique (rapport 100 : 0) tandis que l'ajout à cette même position d'un groupement méthoxyle (composé **61b**) induit un effet opposé (rapport 83 : 17).



Un groupe hydroxyle en position ortho va en effet permettre l'apparition d'une liaison hydrogène qui va stabiliser la forme cétoénolique. Un groupe méthoxyle va au contraire engendrer une torsion défavorisant légèrement cette forme.⁹⁰

II] Etude de l'acide 4-phényl-4-oxo-2-hydroxybuténoïque (61a) en solution seul ou en présence d'un cation métallique (Mg^{2+} ou Mn^{2+})

En dépit du grand nombre de composés inhibant l'intégrase du VIH-1 *in vitro*, seuls les dicétoacides^{14,19,91,92} ont démontré une activité *in vivo* que l'on peut vraisemblablement attribuer à leur action au sein du site actif de l'intégrase du VIH.

De part leur structure, les dicétoacides (DKA) ont en effet la capacité de coordonner deux ions métalliques divalents au sein du site actif. Alors que Grober *et al.*⁹³ proposent que la molécule de DKA se lie à deux métaux situés du même côté et séparés par une distance de 3,6 Å, Pommier *et al.*¹⁷ suggèrent que les deux métaux sont coordonnés par les côtés opposés du DKA avec une distance intermétallique de 7 Å. Récemment, une étude de docking⁹⁴ a conclu que l'ion magnésium coordonné par les résidus aspartiques D64 et D116 de l'enzyme peut interagir spécifiquement avec le motif dicéto du DKA alors que l'ion manganèse peut utiliser deux points d'ancrage : la fonction carboxylique, plus particulièrement un de ces deux atomes d'oxygène, et l'atome d'oxygène lié au carbone en position α sur la molécule de DKA.

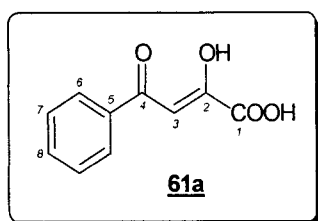
En plus de posséder une activité sur l'intégrase du VIH-1, les DKA ont démontré qu'ils peuvent interagir avec de nombreuses autres enzymes virales comme la RNase H du VIH-1,⁹⁵ l'endonucléase du virus de l'influenza⁹⁶ ou l'ARN polymérase de l'hépatite C.⁹⁷ Il

est donc d'un intérêt majeur d'avoir de meilleures connaissances sur la structure de ces molécules en solution mais également sur leur manière d'interagir avec des cations métalliques.

Afin de simplifier l'étude, nous avons choisi de nous intéresser au comportement en solution du DKA le plus simple au niveau structural, l'acide 4-phényl-4-oxo-2-hydroxybuténoïque **61a**. Dans un premier temps, nous avons étudié par spectroscopie RMN la structure de **61a** en solution, en l'absence ou en la présence d'ion Mg^{2+} . Puis, par spectroscopie RPE, nous avons cherché à prouver l'existence simultanée de deux sites de liaison à des cations en utilisant l'ion paramagnétique Mn^{2+} à la place de l'ion Mg^{2+} qui est diamagnétique. La troisième étape a alors été de confirmer l'existence de complexes métalliques de stoechiométrie 2 : 2 à l'aide de la spectrométrie de masse. Enfin, des calculs théoriques ont été entrepris dans le but de proposer une structure de complexe compatible avec les données spectroscopiques observées.

1) Etude de la structure du composé 61a en solution par RMN 1H et ^{13}C

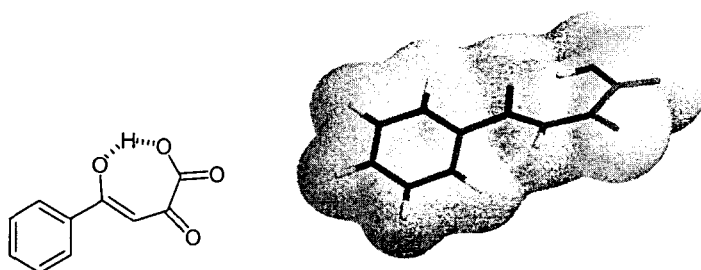
Les spectres de RMN 1H et ^{13}C ont été enregistrés pour le composé **61a** en solution aqueuse, en solution aqueuse tamponnée à pH = 7,5, à pH = 10 et en présence d'un excès de $MgCl_2$. A pH physiologique, on peut penser obtenir le spectre du composé **61a** principalement sous sa forme monoanionique (**61a**)⁻, le pKa de la partie acide carboxylique étant d'environ 3,5-4,0.⁹⁸ Dans des conditions basiques (pH = 10), la fonction énole (pKa > 7,6)⁹⁸ doit également être sous forme déprotonée, ce qui permet d'obtenir le spectre du composé **61a** sous une forme dianionique (**61a**)²⁻. Les résultats obtenus sont répertoriés dans les tableaux ci-dessous, les déplacements chimiques pour chaque hydrogène et carbone étant donnés en ppm :



Conditions	Espèce observée	H3	H6	H7	H8
H ₂ O	(61a)	7,10	8,06	7,59	7,68
H ₂ O, pH=7,5	(61a) ⁻	5,60	7,98	7,52	7,59
H ₂ O, pH=10,0	(61a) ²⁻	6,75	7,82	7,39	7,49
H ₂ O, Mg ²⁺	(61a) ²⁻	6,55	7,84	7,40	7,52

Conditions	Espèce observée	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
H ₂ O	(61a)	169,9	164,5	99,3	191,3	135,5	128,8	130,3	135,3
H ₂ O, pH = 7,5	(61a) ⁻	173,0	183,0	94,7	189,9	141,6	128,6	134,0	135,8
H ₂ O, pH = 10,0	(61a) ²⁻	174,5	168,7	97,6	191,7	137,9	130,4	130,0	135,7
H ₂ O, Mg ²⁺	(61a) ²⁻	174,9	168,8	97,6	191,9	136,2	130,3	129,0	133,9

On remarque que le composé (**61a**)⁻ présente de fortes différences de spectre avec le composé **61a**. Le signal correspondant au proton H3 voit son déplacement chimique largement diminuer alors que la constatation inverse peut être faite pour les carbones C5 et C2, ce qui est probablement dû à la formation d'une forme E,Z¹⁵ stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'oxygène porté par C4 et l'un des atomes d'oxygène du groupement carboxylate. Des calculs *ab initio* sur (**61a**)⁻ confirment cette structure comme étant le plus stable pour cette molécule.

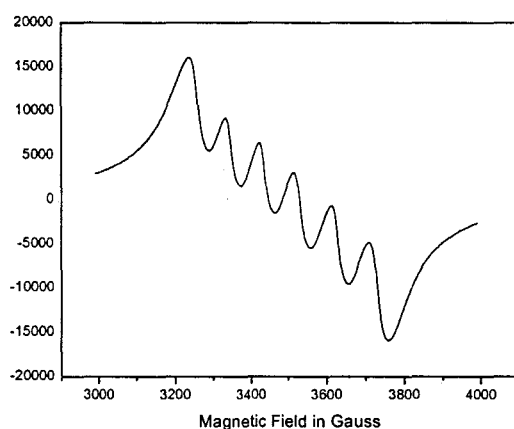


*Structure du composé (**61a**)⁻*

Dans des conditions plus basiques, ces différences de déplacements chimiques sont largement atténuées pour C2 et H3 à cause des effets électroniques apportés par la charge négative supplémentaire de la forme dianionique. On constate par ailleurs une légère diminution des déplacements chimiques des signaux correspondant aux protons du cycle aromatique. Les déplacements chimiques obtenus en présence de MgCl₂ sont clairement similaires à ceux obtenus à pH 10, ce qui tend à prouver que la présence de Mg²⁺ favorise la formation de l'espèce dianionique (**61a**)²⁻.

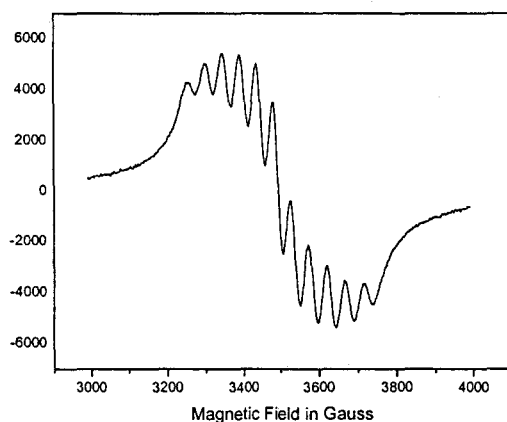
2) Etude du composé 61a en solution en présence de Mn^{2+} par RPE

Des essais de RPE ont été menés sur des solutions de 5 μM de **61a** dans une solution aqueuse tamponnée (pH = 7,5), du méthanol ou du DMSO en présence de quantités variables de Mn^{2+} (le rapport métal / ligand variant entre 1/6 et 2). Dans l'eau, le composé **61a** n'est pas capable de complexer Mn^{2+} . Dans ces conditions, la seule espèce paramagnétique observée est l'ion manganèse hexahydraté qui forme une structure très stable. Dans des solvants organiques, deux types de spectres RPE peuvent être obtenus, suivant le rapport métal / ligand.



Spectre RPE enregistré pour des rapports métal / ligand > 0,5

Pour des rapports métal / ligand élevés ($> 0,5$), on observe un spectre composé de 6 raies avec une constante hyperfine isotrope A de 91 Gauss pour ^{55}Mn , ce qui est caractéristique de la coordination d'un Mn^{2+} avec le composé **61a** (le spectre est différent de celui observé pour une simple solution de Mn^{2+}).

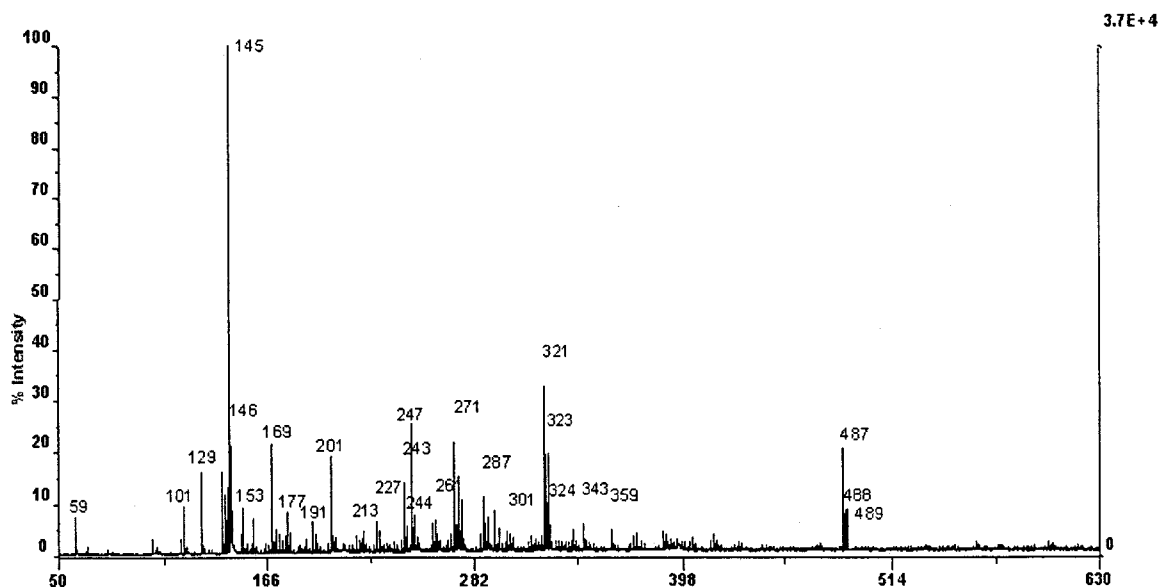


Spectre RPE enregistré pour des rapports métal / ligand < 0,25

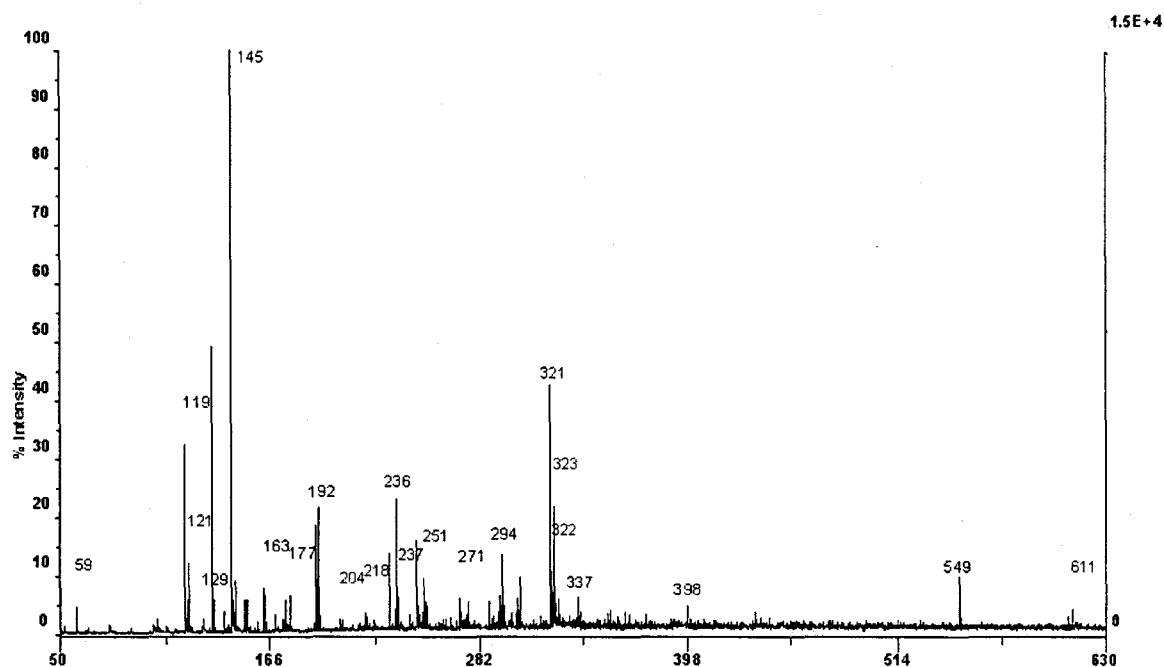
Pour des rapports métal / ligand faibles ($< 0,25$), on enregistre un spectre composé de 11 raies, ce qui est caractéristique d'une interaction entre deux ions Mn^{2+} . L'observation du spectre obtenu met en avant l'existence d'une constante d'échange J caractéristique d'un couplage électronique entre les spins électroniques $S1$ et $S2$ des deux Mn^{2+} . Les 11 raies centrées à $g = 2$ traduisent un échange fort avec $J \gg A$. La constante hyperfine isotrope A est évalué à 46 Gauss, ce qui représente la moitié de celle mesurée dans le cas d'un spectre à 6 raies. D'après les données spectroscopiques, en se basant sur une approximation de dipôle avec le terme dipolaire $D = g^2\beta^2/r^3$, une évaluation de la valeur de D permet d'accéder à la distance intermétallique qui peut être estimée entre 4 Å et 6 Å.

3) Etude du composé 61a en solution en présence de Mn^{2+} ou de Mg^{2+} par spectroscopie de masse

Afin d'effectuer des analyses par spectroscopie de masse, des solutions 50 μM de **61a** et 25 μM d'acétate de magnésium (II) ou de manganèse (II) dans du méthanol ont été préparées. Des spectres de masse MALDI ont alors été enregistrés sur un appareil de type Finnigan MAT vision 2000 (Bremen).



*Solution méthanolique de **61a** (50 μM) et d'acétate de magnésium II (25 μM)*



*Solution méthanolique de **61a** (50 μM) et d'acétate de manganèse II (25 μM)*

En présence de Mg^{2+} , une série de trois pics caractéristiques à des valeurs m/z de 487 (20 %), 488 (7 %) et 489 (7 %) est observée. En présence de Mn^{2+} , on observe également la présence d'un pic significatif à $m/z = 549$ (10 %), ce qui, comme dans le cas de Mg^{2+} , correspond à l'existence d'un ion de type $[2 \text{M}^{2+}, 2 (\mathbf{61a})^{2-}, 2 \text{H}_2\text{O}, \text{Na}^+]$.

4) Modélisation du complexe métal-ligand

La stabilité de deux structures dimériques ligand (**61a**) – Mg^{2+} , compatibles avec des hypothèses de départ établies à partir des constatations expérimentales spectroscopiques, a été étudiée en utilisant des calculs de chimie quantique.

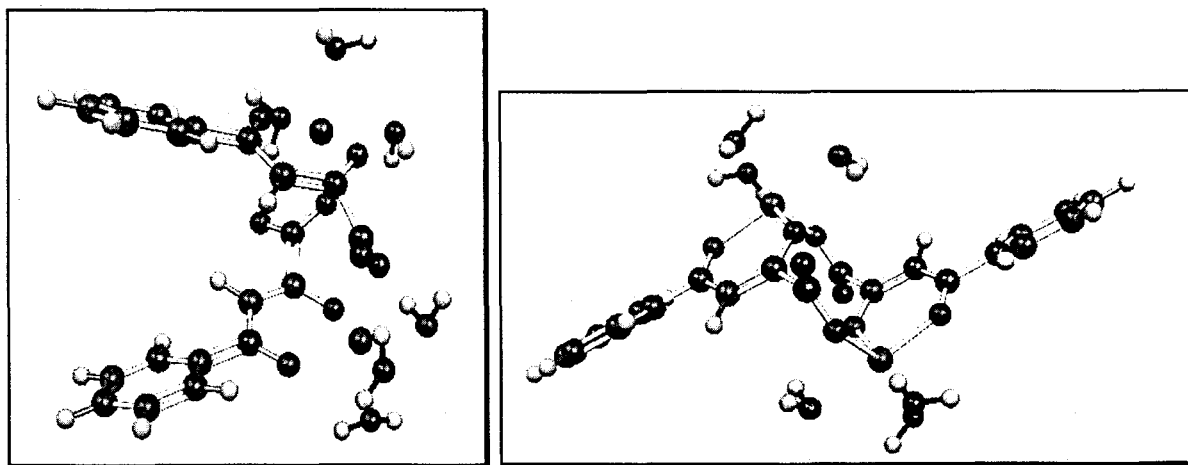
Les hypothèses de départ sont les suivantes :

- Chaque ligand (**61a**) est sous sa forme dianionique.
- Aucune molécule d'eau ne sert d'intermédiaire dans les interactions Mg^{2+} -ligand.
- Les molécules (**61a**)²⁻ possèdent deux sites possibles d'interaction avec Mg^{2+} : le premier implique un des deux atomes d'oxygène du groupement carboxylate et le second site les deux atomes d'oxygène du motif cétoénolate.

- Comme observé habituellement, l'ion Mg^{2+} est considéré dans une symétrie octaédrique dans sa première sphère de coordination.
- Pour former des complexes dimériques symétriques, chaque atome de magnésium peut se lier au premier site d'une molécule (**61a**)²⁻ et au deuxième site de la deuxième molécule (**61a**)²⁻.
- Pour compléter la première sphère de coordination octaédrique de chaque atome de magnésium, trois molécules d'eau sont ajoutées, ce qui donne un total de six molécules d'eau pour la structure globale du complexe.

Des calculs *ab initio* ont été réalisés en utilisant le logiciel Gaussian 98.⁹⁹ La géométrie des ligands libres (**61a**)²⁻ a d'abord été optimisée par la méthode Hartree-Fock en utilisant le jeu d'orbitale atomique 6-31G*. Ensuite, deux structures possibles pour le complexe dimérique Mg^{2+} -ligand ont été construites et entièrement optimisées par la même méthode. Sans modifier la géométrie établie pour cette structure, un calcul de DFT a été mené en utilisant la fonctionnelle de densité B3LYP afin d'avoir une estimation plus précise au niveau énergétique.

Les deux structures dimériques Mg^{2+} -ligand compatibles avec nos hypothèses correspondent à une forme géométrique, pour l'une, de type pliée (A) et, pour l'autre, de type dépliée (B).



Structure du complexe sous forme pliée (A), à gauche, et sous forme dépliée (B), à droite

Les calculs menés aussi bien par la méthode Hartree-Fock que par la méthode B3LYP montrent que la structure pliée est la plus stable, avec une distance de 6,3 Å entre les centres

des deux cycles aromatiques (11,9 Å dans le cas de la structure dépliée). Les différences d'énergie sont évaluées à 4,1 kcal/mol avec la méthode Hartree-Fock et à 9,7 kcal/mol avec la méthode B3LYP. La distance intermétallique calculée chez chacune des structures optimisées est en accord avec celle établie par l'étude spectroscopique des complexes Mn^{2+} -ligand en RPE (4 Å – 6 Å). La distance entre les deux atomes de magnésium est en effet de 5,3 Å chez la structure pliée et de 5,5 Å chez la structure dépliée.

5) Discussion sur l'ensemble des résultats de l'étude

Les données cristallographiques du domaine catalytique de l'intégrase du VIH-1 révèlent un seul site de liaison pour Mg^{2+} alors que dans le cas de l'intégrase de l'ASV, un métal supplémentaire coordonné par le résidu aspartique D64 et le résidu glutamique E157 a pu être observé avec des ions Zn^{2+} et Cd^{2+} .¹⁰⁰ Les distances intermétalliques sont alors respectivement de 3,62 Å et 4,06 Å. De même, la structure cristalline du domaine RNase H de la transcriptase inverse du VIH-1 montre l'existence de deux ions Mn^{2+} coordonnés simultanément par le motif DDE du site actif,¹⁰¹ avec une distance Mn-Mn d'environ 4 Å. Des expériences de RMN menées sur cette même enzyme en présence de quantités croissantes de Mg^{2+} ont révélé l'existence de deux sites de liaison distincts très majoritairement inoccupés dans des conditions physiologiques en l'absence d'ADN.¹⁰² En l'absence de preuves définitives sur la nature exacte, le nombre et la fonction des cations divalents impliqués au niveau du site actif, on considère que le domaine catalytique de l'enzyme lie deux ions magnésium.¹⁰³

Il a été montré par des méthodes de dosage biochimiques l'existence d'une interaction directe entre le DKA et le métal divalent au sein du site actif.⁹⁴ Cette complexation pourrait être responsable de l'inhibition de l'intégrase. Des modifications du pharmacophore ont également mis en évidence le caractère essentiel de la fonction acide libre pour l'activité. Il est donc d'un intérêt capital de connaître l'état ionique de ce type de composé et de caractériser leur interaction avec des cations divalents.

Ainsi, dans le cas du composé **61a**, nous avons montré que :

- Le DKA réagit avec du chlorure de magnésium pour donner l'espèce dianionique.
- Un complexe impliquant deux cations et deux DKA peut être formé.

- La distance Mn-Mn dans le cas d'un complexe 2:2 peut être obtenue par une étude de RPE.

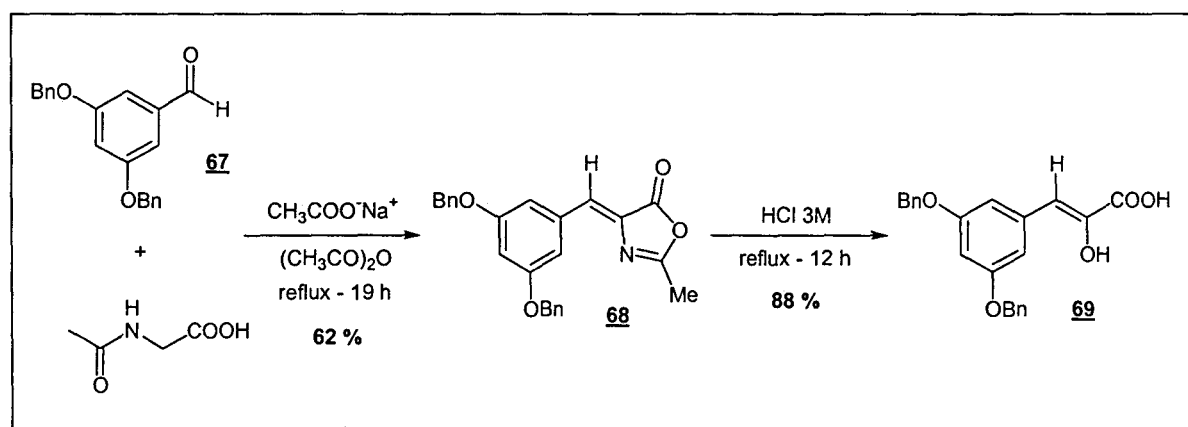
- Des calculs *ab initio* permettent de proposer deux structures symétriques pour des complexes 2:2 compatibles avec la distance intermétallique déduite des données expérimentales.

De part sa forte affinité pour Mg^{2+} , le DKA peut participer avec un des deux atomes d'oxygène à la coordination du métal lié aux acides aspartiques D64 et D116 (site I). Ces résidus semblent faire partie du site de la réaction de coupure de dinucléotides, que cette coordination ne gênerait pas. Cependant elle pourrait permettre au motif dicéto de se situer à proximité du site du métal libre, le site II (résidus D64 et E152). Ce motif dicéto pourrait alors s'accrocher au second ion métallique, vraisemblablement apporté au sein du site actif de l'intégrase par l'ADN hôte, inhibant de ce fait la réaction de transfert de brins.

Il reste cependant possible que les DKA coordinent en réalité du magnésium avant même de se lier au site actif de l'intégrase.

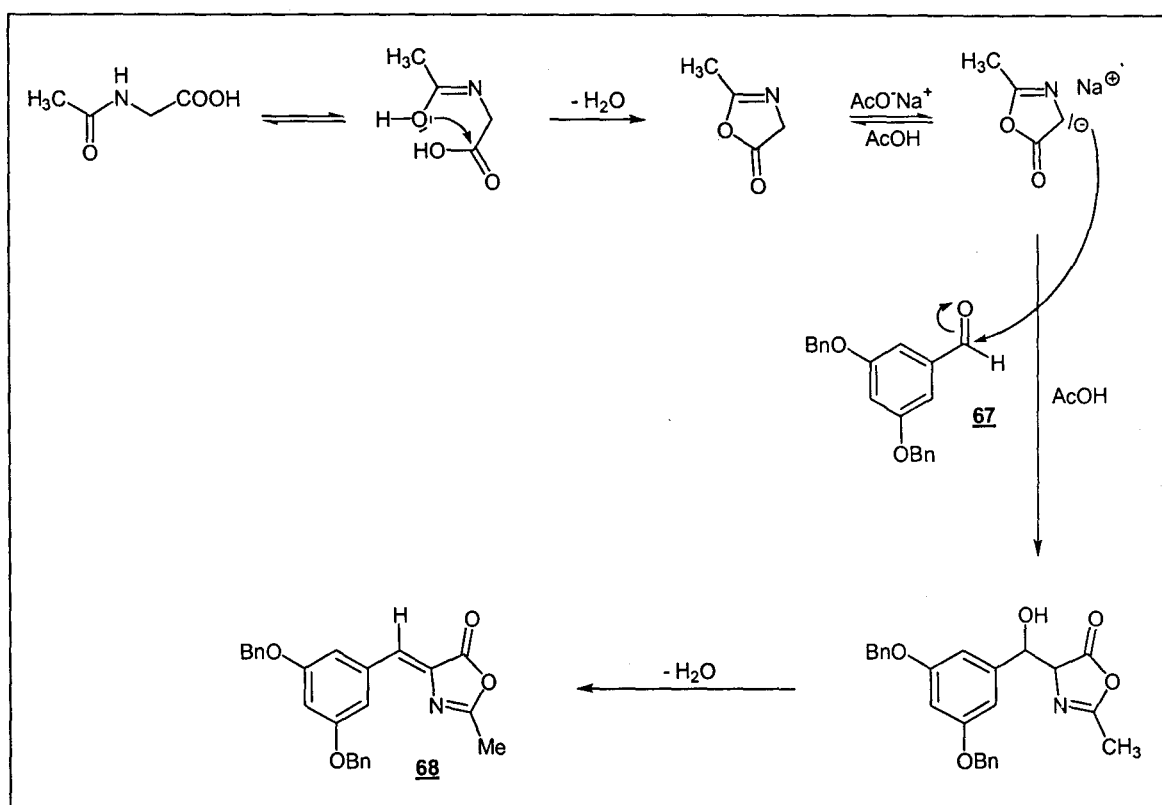
III] Synthèse de molécules dérivées des DKA possédant le motif 3,5-dibenzoyloxyphényle du L-708,906

1) Synthèse de l'acide 2-hydroxy-3-(3,5-dibenzoyloxyphényl)-propénoïque (69)



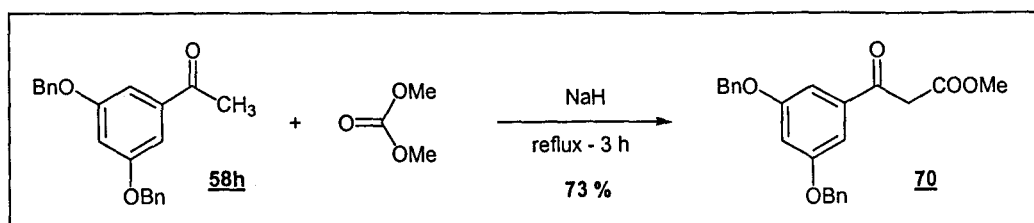
L'acide 2-hydroxy-3-(3,5-dibenzoyloxyphényl)-propénoïque **69** est accessible en deux étapes à partir du 3,5-dibenzoyloxybenzaldéhyde **67** avec un rendement global de 55 %.

La réaction d'un aldéhyde avec la N-acétylglycine est connue sous le nom de synthèse d'Erlenmeyer des oxazolones. Elle consiste en une condensation d'un aldéhyde avec une acétylglycine en présence d'anhydride acétique et le plus souvent d'acétate de sodium anhydre.^{104,105} Dans le cas de la synthèse de la 2-méthyl-4-[3,5-dibenzyloxybenzylidène]-5(4H)oxazolone **68**, elle peut être décrite par le mécanisme suivant :

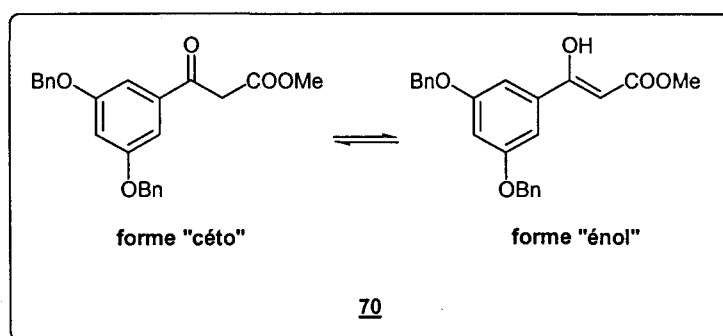


L'hydrolyse en milieu acide relativement concentré (HCl 3M) de l'oxazolone **68** fournit alors l'acide 2-hydroxy-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)-propénoïque **69**.¹⁰⁴ La seule forme identifiée par RMN est la forme énol vraisemblablement de stéréochimie Z.

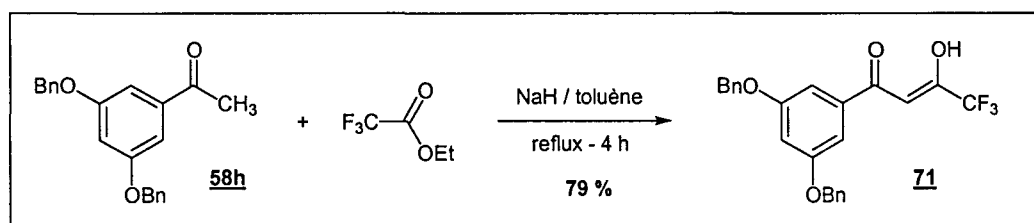
2) Synthèse du 3-oxo-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propanoate de méthyle (**70**)



En présence d'hydruure de sodium, la 3,5-dibenzyloxyacétophénone **58h** réagit sur le carbonate de diméthyle (réactif et solvant) pour conduire au 3-oxo-3-(3',5'-dibenzyloxyphényl)propanoate de méthyle **70**¹⁰⁶ avec un rendement de 73 %. En solution dans du chloroforme deutéré, on remarque par RMN ¹H l'existence d'un équilibre entre une forme « céto » et une forme « énol ». La forme « céto » est majoritaire et représente 80 % du mélange des deux isomères.



3) Synthèse du 1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-(3,5-dibenzyloxyphényl)butén-2-ol (**71**)



La condensation de la 3,5-dibenzyloxyacétophénone **58h** avec le trifluoroacétate d'éthyle en présence d'hydruure de sodium permet d'accéder au 1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-(3,5-dibenzyloxyphényl)butén-2-ol **71**¹⁰⁷ avec un rendement de 79 %. Celui-ci ne se présente en solution (CDCl₃) que sous une forme cétoénolique.

C] ETUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE DES MOLECULES SYNTHETISEES

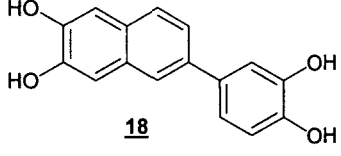
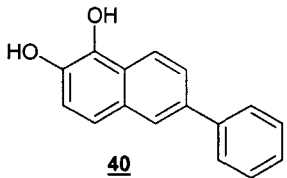
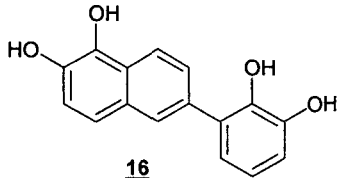
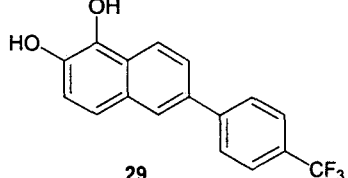
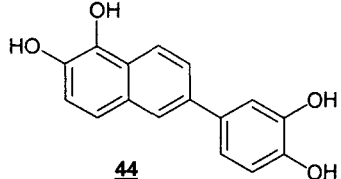
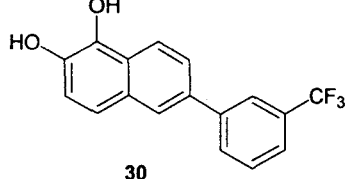
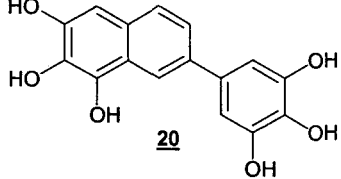
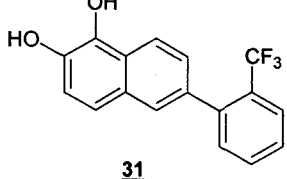
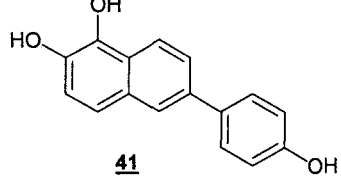
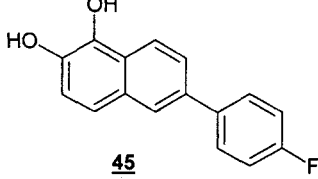
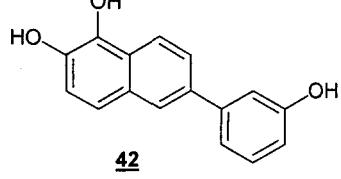
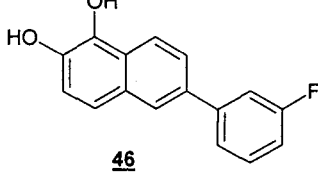
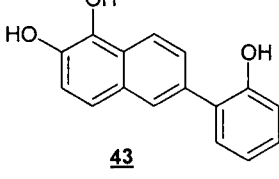
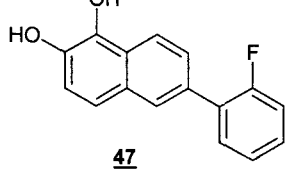
Le but du travail effectué en synthèse organique était d'élaborer de nouveaux produits afin d'évaluer leur activité sur l'intégrase du VIH-1. L'ensemble des nouveaux inhibiteurs potentiels ainsi synthétisés a donc été testé sur l'enzyme *in vitro* en présence de magnésium par l'équipe du Docteur Jean-François Mouscadet. Certains composés n'ont été évalués que sur l'étape de coupure de dinucléotides ou sur l'étape de transfert de brin. Les composés les plus prometteurs seront ensuite testés sur cellules afin d'évaluer leur activité et leur cytotoxicité. Les résultats sont présentés et discutés par famille de composés : les dérivés de type 2-phénylnaphtalène, les hétérocycles à structure contrainte et les dérivés de type α,γ -dicétoacides (dont les dérivés du L-708,906).

I] Les dérivés de type 2-phénylnaphtalène

Sur ces molécules, seule l'inhibition de la coupure de nucléotides a été évaluée par une valeur de CI_{50} . Cependant, il semble que le CI_{50} relatif au transfert de brin soit relativement similaire pour ce type de composés.

On constate tout d'abord que le composé **16** présente une meilleure activité que le composé **18**. L'importance de l'ossature 6-phényl-1,2-dihydroxynaphtalène étant mise en avant par les résultats préliminaires obtenus au laboratoire (cf introduction), nous avons donc décidé de réaliser une étude sur l'importance de la substitution du cycle phényle. La synthèse de molécules ne différant du composé **16** que par la substitution du cycle phényle et l'évaluation de leur activité sur IN nous ont permis de constater que l'essentiel de l'activité de ce type de molécule est apparemment attribuable au motif 6-phényl-1,2-dihydroxynaphtalène. On remarque en effet que l'ensemble des molécules synthétisées correspondant à ce motif (**16**, **29-31** et **40-47**) présentent une CI_{50} comprise entre 1 et 10 μM sur 3'-P, le composé non substitué sur le cycle phényle **40** présentant même une CI_{50} de 6 μM . On constate tout de même que les deux composés comportant un motif dihydroxy sur ce cycle (**16** et **44**) sont les composés les plus actifs. L'importance du nombre de groupements hydroxyle est confirmée par les résultats concernant le composé hexahydroxylé **20** qui est le plus actif de la série avec une CI_{50} de 0,46 μM pour le 3'-P. Les activités sur cellules et les toxicités de ces composés n'ont pas encore été évaluées.

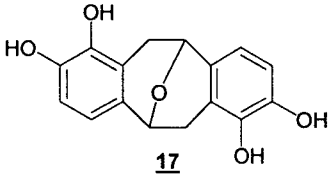
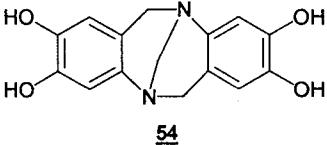
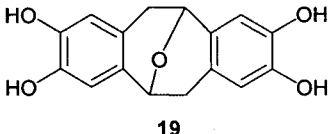
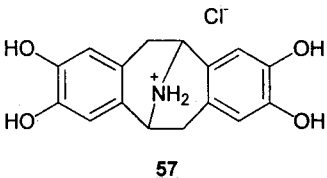
Tableau 1 : dérivés de type 2-phénylnaphtalène, CI_{50} en μM pour les réactions de coupure de dinucléotides (3'-P).

Composé	3'-P	Composé	3'-P
 18	2	 40	6
 16	1	 29	10
 44	2	 30	10
 20	0,46	 31	6
 41	8	 45	8
 42	5	 46	10
 43	2	 47	7

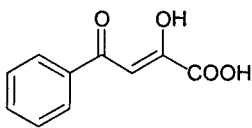
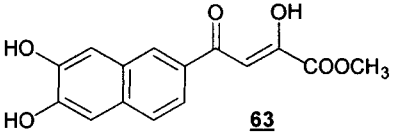
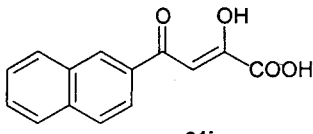
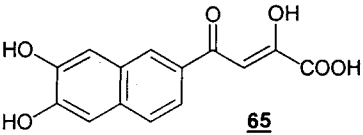
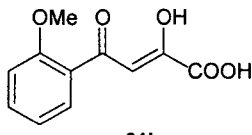
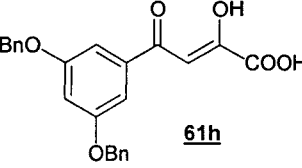
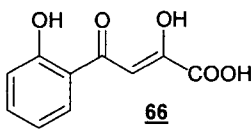
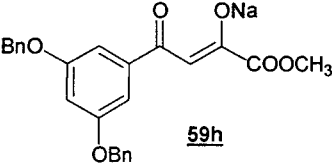
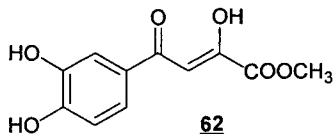
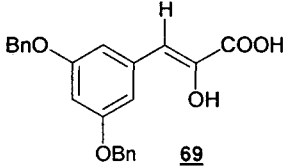
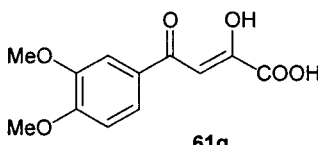
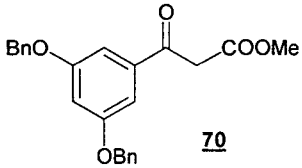
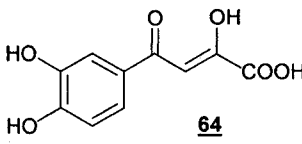
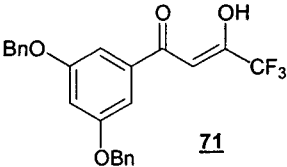
III] Les hétérocycles à structure contrainte

Un premier hétérocycle à structure contrainte **19** avait donné des résultats métal-indépendants (mêmes résultats avec Mn^{2+} et Mg^{2+}) prometteurs sur IN purifiée ($CI_{50} = 2$ et $3 \mu M$ pour le 3'-P et le ST). Malheureusement, malgré une absence de toxicité, cette molécule s'était révélée être non active sur cellule. Nous avons donc synthétisé trois nouvelles molécules de structure proche: **17** qui ne diffère de **19** que par le positionnement des groupements hydroxyle, **57** pour lequel l'oxygène central de **19** est remplacé par un azote (isolé sous la forme de son acide conjugué) et **54** qui est la base de Tröger dérivée de **19**. Sur IN purifiée en présence d'ions magnésium, l'activité du composé **17** diffère peu de celle de **19** ($CI_{50} = 1,5 \mu M$ contre $2 \mu M$ pour le 3'-P) tandis que le composé **54** est peu actif ($CI_{50} = 33 \mu M$ pour le 3'-P). Les résultats concernant le composé **57** sont particulièrement intéressants : on constate en effet que cette molécule est 10 fois plus active sur la réaction de transfert de brin ($CI_{50} = 1 \mu M$) que sur celle de coupure de dinucléotides ($CI_{50} = 11 \mu M$). Cette sélectivité est légèrement plus grande que celle constatée dans les mêmes conditions pour le composé L-708,906 (**61h**) ($CI_{50} = 0,14$ et $0,96 \mu M$ pour le ST et le 3'-P). Il serait donc intéressant d'effectuer une étude de modélisation de la molécule **57**, d'étudier son interaction avec le site actif de l'IN par docking et de réaliser une comparaison avec les résultats concernant L-708,906. En outre, l'activité sur cellule du composé **57** mérite d'être évaluée pour étudier l'influence du remplacement d'un atome d'oxygène par un azote chargé positivement.

Tableau 2 : hétérocycles à structure contrainte, CI_{50} en μM pour les réactions de coupure de dinucléotides (3'-P) et de transfert de brin (ST)

Composé	3'-P	ST	Composé	3'-P	ST
 17	1,5	1,5	 54	33	
 19	2	3	 57	11	1,1

III] Les dérivés de type α,γ -dicétoacides et les dérivés du L-708,906Tableau 3 : dérivés de type α,γ -dicétoacides et les dérivés du L-708,906, CI_{50} en μM pour les réactions de coupure de dinucléotides (3'-P) et de transfert de brin (ST)

Composé	3'-P	ST	Composé	3'-P	ST
 61a	>100	>100	 63	11,3	3,7
 61i	>100	>100	 65	1,9	0,9
 61b	>100	>100	 61h	0,96	0,14
 66	>100	>100	 59h		75
 62	>100	>100	 69		38
 61g	>100	>100	 70		>100
 64	3,9	1,1	 71		>100

Les dicétoacides de structure simple **61a,b,i** et **66** se sont révélés être inactifs sur IN purifiée ($CI_{50} > 100 \mu\text{M}$). La modification de la partie dicétoacide du L-708,906 en gardant constante la partie 3,5-dibenzyloxyphényle a conduit à des molécules faiblement actives ($CI_{50} = 38$ et $75 \mu\text{M}$ pour le ST avec les composés **69** et **59h**) ou inactives ($CI_{50} > 100 \mu\text{M}$ pour **70** et **71**). On constate donc qu'une légère modification de la partie α,γ -dicétoacide sur une molécule active entraîne une diminution importante (voir même une disparition) de l'activité mais que la seule présence de cette fonction ne garantit pas l'inhibition de l'IN. Ces résultats mettent en avant le côté essentiel mais non-suffisant de la fonction α,γ -dicétoacide pour l'activité sur IN de ce type de molécule.

L'association d'un groupe catéchol (**64**) ou naphthalènediol (**65**) à une fonction α,γ -dicétoacide donne des molécules actives à des concentrations micromolaires ($CI_{50} = 3,9$ et $1,1 \mu\text{M}$ pour le 3'-P et le ST avec **64**; $CI_{50} = 1,9$ et $0,9 \mu\text{M}$ pour le 3'-P et le ST avec **65**). On observe une sélectivité 3'-P/ ST plus faible que pour L-708,906 **61h** ($3,9/1,1 = 4$ pour **64** et $1,9/0,9 = 2$ pour **65**). L'ester du composé **64**, c'est-à-dire **62**, est inactif alors que l'ester du composé **65** (**63**) est seulement 4 à 5 fois moins actif que **65**. Cela est en parfait accord avec le fait que **65** soit plus actif que **64** : le motif naphthalènediol de cette molécule semble également jouer un rôle important dans le mécanisme d'inhibition.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

La recherche de traitements contre le SIDA constitue actuellement une des priorités de la recherche médicale. En effet, même si les trithérapies permettent d'obtenir de bons résultats, les traitements sont lourds et le virus commence à développer des résistances à ces combinaisons d'inhibiteurs de la transcriptase inverse et de la protéase. La récente mise sur le marché du Fuzeon[®], inhibiteur de fusion, constitue un immense espoir pour les malades en échec thérapeutique mais la recherche d'inhibiteurs ciblant d'autres étapes du cycle répliatif demeure essentielle.

Au cours de cette étude, nous avons synthétisé et testé plus d'une trentaine de molécules sur l'intégrase du VIH-1, cible pour laquelle il n'existe encore aucun médicament. Ces composés peuvent être répartis en deux catégories : les composés polyphénoliques et les composés de type dicétoacide ou dérivés du L-708,906.

La dimérisation de phényléthanal en milieu acide nous a permis d'accéder à de nouveaux composés (**16**, **17** et **20**) dérivés du phénylnaphtalène **P1** (**18**) et de l'époxydibenzocyclooctène **P2** (**19**) qui s'étaient précédemment révélés être de bons inhibiteurs de l'intégrase. Cependant, cette méthode de synthèse a rapidement montré ses limites étant donné l'interdépendance qu'elle induit entre les substitutions sur le noyau phényle et sur le noyau naphthyle. De nouveaux dérivés de **P1** (**29-31** et **40-47**) ont alors été synthétisés par couplage de Suzuki tandis que deux analogues azotés de **P2** (**54** et **57**) ont été obtenus par d'autres méthodes. L'évaluation *in vitro* de l'ensemble de ces dérivés polyphénoliques sur l'intégrase du VIH-1 a montré qu'ils possèdent tous une activité importante illustrée par des CI_{50} inférieures ou égales à 10 μ M (sauf **54**). L'un d'entre eux, le phénylnaphtalène hexahydroxylé **20**, possède même une CI_{50} de 0,46 μ M sur l'étape de coupure de dinucléotides.

La deuxième partie de cette étude concerne les composés de type α,γ -dicétoacide qui constituent une des classes de molécules les plus prometteuses dans la lutte contre l'intégrase. Après avoir mis au point un mode opératoire efficace applicable à la synthèse de ces

composés, nous nous sommes intéressés à l'étude en solution du plus simple d'entre eux, l'acide 4-phényl-4-oxo-2-hydroxybuténoïque **61a**. Cette étude, réalisée par résonance magnétique nucléaire, par résonance paramagnétique électronique et par spectrométrie de masse, en présence d'ion Mg^{2+} (RMN) ou Mn^{2+} (RPE) a révélé l'existence d'un complexe comprenant deux molécules de dicétoacide et deux ions métalliques. Cette constatation expérimentale, associée à une étude de modélisation moléculaire, met donc en avant la capacité de ce type de composé à complexer deux métaux divalents séparés par une distance de 4-6 Å. Ces résultats expérimentaux sont à même de permettre de mieux apprécier le mode d'action de cette famille de molécules sur l'intégrase. De plus, deux nouvelles molécules associant le motif α,γ -dicétoacide à un motif catéchol ou naphthalènediol (**64** et **65**) ont été synthétisées et présentent des CI_{50} d'environ 1 μM sur l'étape de transfert de brins. Enfin, la synthèse de molécules dérivées du L-708,906, pour lesquelles seule la partie α,γ -dicétoacide a été légèrement modifiée, a permis de confirmer l'importance de l'intégrité de cette fonction dans les mécanismes d'inhibition.

Au total, trente-deux molécules ont été testées *in vitro* sur intégrase purifiée, dont vingt-et-une possèdent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM . Les tests sur cellules d'un certain nombre d'entre elles, et notamment du composé **20**, pourraient s'avérer intéressants étant donné les résultats déjà obtenus avec **P1** ($CI_{50} = 9,9 \mu M$). De même, étant donné les excellents résultats *in vitro* obtenus avec le composé **20**, on pourra chercher à déméthyliser, exhaustivement ou partiellement, les deux autres composés hexaméthoxylés isolés (le phénylnaphtalène **12** et l'époxydibenzocyclooctène **15**).

PARTIE
EXPERIMENTALE

GENERALITES

Les solvants de réaction sont préalablement séchés et distillés, si nécessaire. Le 1,4-dioxane est séché sur sodium en présence de benzophénone (afin d'éviter les peroxydes), distillé et utilisé immédiatement.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur gel de silice MERCK, KIESELGEL 60 GF₂₅₄, et révélées sous rayonnement UV à 254 nm.

Les chromatographies sur colonne pour la purification des produits ont été réalisées avec de la silice SI 60 (MERCK) de granulométrie 0,07-0,23 mm.

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT THERMOPAN équipé d'un microscope et n'ont pas été corrigés.

Les spectres RMN ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre BRUKER AC 300 (300 MHz pour les spectres ¹H et 75 MHz pour les spectres ¹³C) ou AC 200 (200 MHz pour les spectres ¹H et 50 MHz pour les spectres ¹³C). Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au TMS pris comme étalon interne. Les constantes de couplage (*J*) sont données en Hertz et en valeur absolue. Les symboles adoptés pour l'interprétation des spectres sont : s pour singulet ; d pour doublet ; t pour triplet ; q pour quadruplet ; m pour multiplet. Le qualificatif « él. » après l'un de ces symboles signifie que le signal correspondant est élargi.

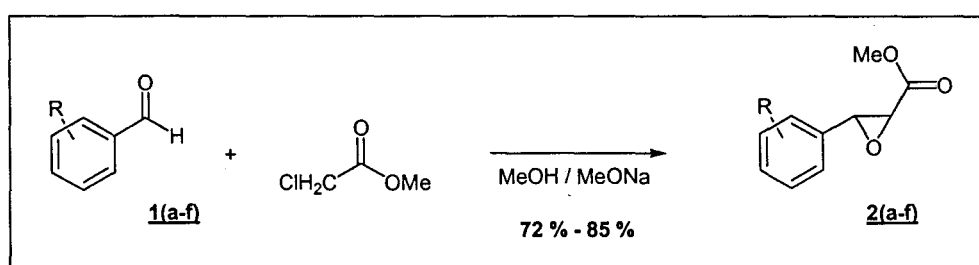
Les analyses élémentaires des composés non décrits dans la littérature ont été effectuées au service central d'analyses du CNRS (Vernaison).

Les spectres de masse en impact électronique ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre ThermoFinnigan PolarisQ fonctionnant à 70 eV. Les spectres à 60 eV ont été réalisés sur un spectromètre quadripolaire RIBERMAG R10-10. Les spectres de masse en « Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation – Time Of Flight » (MALDI-TOF) ont été réalisés sur un spectromètre Voyager DE STR (Applied Biosystems). Le spectre de masse en « ElectroSpray Ionization » (ESI) a été enregistré sur un spectromètre Micromass Quattro II.

A] SYNTHESE D'INHIBITEURS POLYPHENOLIQUES DE L'INTEGRASE DU VIH-1

I] Dimérisation d'aryléthanaux en milieu HCl/Dioxane, synthèse des composés 16-20

1) Synthèse des 3-aryl-2,3-époxypropanoates de méthyle 2(a-f)

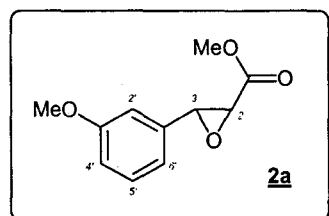


On introduit dans un ballon tricol 30 mL de méthanol. A l'aide d'un dispositif de refroidissement (plaque réfrigérante + bain d'éthanol), on abaisse la température du méthanol aux environs de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Puis on ajoute progressivement et sous agitation le sodium (1,5 eq. ; $6 \cdot 10^{-2}$ mol ; 1,38 g).

Une fois la réaction terminée, on ajoute le benzaldéhyde substitué **1(a-f)** (1 eq. ; $4 \cdot 10^{-2}$ mol). On introduit alors lentement, à l'aide d'une ampoule à brome, le chloroacétate de méthyle (1,5 eq. ; $6 \cdot 10^{-2}$ mol ; 5,3 mL) en trente minutes. Puis on poursuit l'agitation du mélange réactionnel pendant 1 h à $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis 2 h à température ambiante.

Le brut réactionnel est versé dans un mélange eau + glace (40 mL) contenant 0,5 mL d'acide acétique et l'ensemble est maintenu quelques minutes sous agitation.

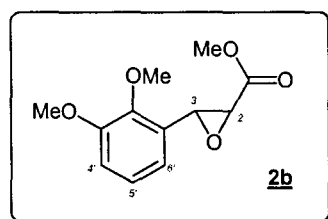
Si le produit est un solide, il est alors récupéré par filtration. Sinon la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle qui est ensuite séché sur MgSO_4 et évaporé à sec sous pression réduite. Après séchage sous vide sur P_2O_5 (et recristallisation pour les solides), les composés **2(a-f)** sont obtenus avec des rendements compris entre 72 % et 85 %.

3-(3-méthoxyphényl)-2,3-époxypropanoate de méthyle (2a)¹⁰⁸C₁₁H₁₂O₄ (M = 208,21 g/mol)

Huile jaune

Rendement = 85 %

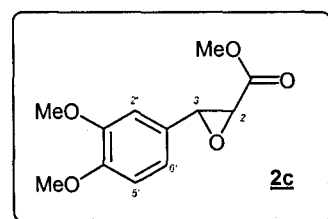
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 3,49 (d, 1H, ³J_{H2-H3} = 1,6 Hz, H₂) ; 3,78 (s, 3H, OCH₃) ; 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 4,06 (d, 1H, ³J_{H3-H2} = 1,6 Hz, H₃) ; 6,80 (d, 1H, ⁴J_{H2'-H4'} = 1,6 Hz, H_{2'}) ; 6,87 (dd, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 8,2 Hz, ⁴J_{H6'-H4'} = 0,9 Hz, H_{6'}) ; 6,89 (ddd, 1H, ³J_{H4'-H5'} = 7,9 Hz, ⁴J_{H4'-H2'} = 1,6 Hz, ⁴J_{H4'-H6'} = 0,9 Hz, H_{4'}) ; 7,26 (dd, 1H, ³J_{H5'-H6'} = 8,2 Hz, ³J_{H5'-H4'} = 7,9 Hz, H_{5'}).

3-(2,3-diméthoxyphényl)-2,3-époxypropanoate de méthyle (2b)²³C₁₂H₁₄O₅ (M = 238,24 g/mol)

Huile jaune

Rendement = 76 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 3,48 (d, 1H, ³J_{H2-H3} = 1,7 Hz, H₂) ; 3,82 (s, 3H, OCH₃) ; 3,86 (s, 3H, OCH₃) ; 3,87 (s, 3H, OCH₃) ; 4,41 (d, 1H, ³J_{H3-H2} = 1,7 Hz, H₃) ; 6,71 (dd, 1H, ³J_{H4'-H5'} = 7,8 Hz, ⁴J_{H4'-H6'} = 1,5 Hz, H_{4'}) ; 6,89 (dd, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 8,3 Hz, ⁴J_{H6'-H4'} = 1,5 Hz, H_{6'}) ; 7,03 (dd, 1H, ³J_{H5'-H6'} = 8,3 Hz, ³J_{H5'-H4'} = 7,8 Hz, H_{5'}).

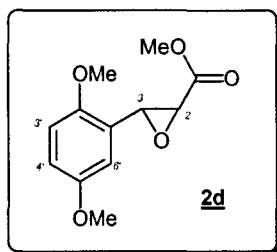
3-(3,4-diméthoxyphényl)-2,3-époxypropanoate de méthyle (2c)C₁₂H₁₄O₅ (M = 238,24 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 72 %

T_f = 62-63 °C (lit.¹⁰⁹ 62-64 °C)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 3,48 (d, 1H, ³J_{H2-H3} = 1,8 Hz, H₂) ; 3,79 (s, 3H, OCH₃) ; 3,84 (s, 3H, OCH₃) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 4,03 (d, 1H, ³J_{H3-H2} = 1,8 Hz, H₃) ; 6,71 (d, 1H, ⁴J_{H2'-H6'} = 1,7 Hz, H_{2'}) ; 6,81 (d, 1H, ³J_{H5'-H6'} = 8,3 Hz, H_{5'}) ; 6,87 (dd, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 8,3 Hz, ⁴J_{H6'-H2'} = 1,7 Hz, H_{6'}).

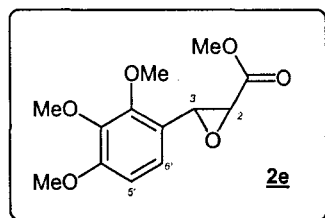
3-(2,5-diméthoxyphényl)-2,3-époxypropanoate de méthyle (**2d**)¹¹⁰

$C_{12}H_{14}O_5$ (M = 238,24 g/mol)

Huile jaune

Rendement = 83 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz) : 3,37 (d, 1H, $^3J_{H_2-H_3} = 1,7$ Hz, H_2) ; 3,70 (s, 3H, OCH_3) ; 3,76 (s, 3H, OCH_3) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; 4,37 (d, 1H, $^3J_{H_3-H_2} = 1,7$ Hz, H_3) ; 6,66 (s élargi, 1H, $H_{6'}$) ; 6,77 (m, 2H, $H_{3'}$ et $H_{4'}$).

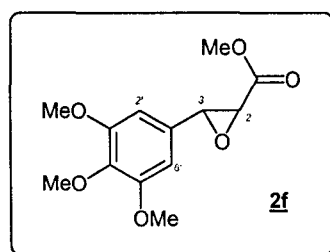
3-(2,3,4-triméthoxyphényl)-2,3-époxypropanoate de méthyle (**2e**)

$C_{13}H_{16}O_6$ (M = 268,26 g/mol)

Huile jaune cristallisée

Rendement = 81 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz) : 3,42 (d, 1H, $^3J_{H_2-H_3} = 1,7$ Hz, H_2) ; 3,75 (s, 3H, OCH_3) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; 3,79 (s, 3H, OCH_3) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 4,24 (d, 1H, $^3J_{H_3-H_2} = 1,7$ Hz, H_3) ; 6,58 (d, 1H, $^3J_{H_5'-H_6'} = 8,8$ Hz, $H_{5'}$) ; 6,74 (d, 1H, $^3J_{H_6'-H_5'} = 8,8$ Hz, $H_{6'}$).

3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2,3-époxypropanoate de méthyle (**2f**)

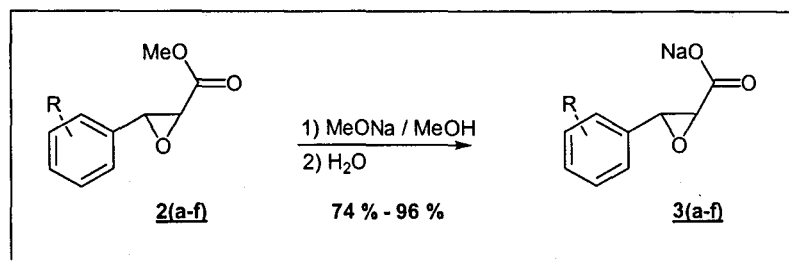
$C_{13}H_{16}O_6$ (M = 268,26 g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 78 %

$T_f = 73-74^\circ C$ (lit.¹¹¹ 67,5-68,5 $^\circ C$)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz) : 3,43 (d, 1H, $^3J_{H_2-H_3} = 1,7$ Hz, H_2) ; 3,77 (s, 3H, OCH_3) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; 3,81 (s, 6H, 2 x OCH_3) ; 4,01 (d, 1H, $^3J_{H_3-H_2} = 1,7$ Hz, H_3) ; 6,47 (s, 2H, $H_{2',6'}$).

2) Synthèse des 3-aryl-2,3-époxypropanoates de sodium 3(a-f)

On introduit dans un ballon tricol 10 mL de méthanol. Au moyen d'un dispositif de refroidissement (plaque réfrigérante + bain d'éthanol), on abaisse la température du méthanol en dessous de 0 °C. Puis on ajoute progressivement et sous agitation le sodium (1 eq. ; 0,022 mol ; 0,498 g).

Une fois la réaction terminée, on verse cette solution de méthylate de sodium sur le composé **2(a-f)** (0,022 mol) dissous dans du toluène (25 mL). Puis on ajoute 2 mL d'eau, il s'en suit alors la formation d'un précipité blanc.

Le brut réactionnel est ensuite traité avec 25 mL d'éther éthylique puis laissé sous agitation pendant 1 h à température ambiante.

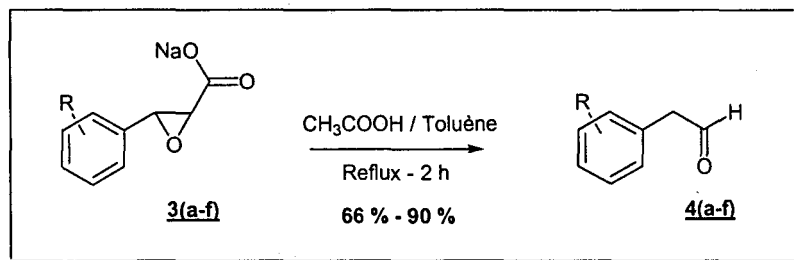
Le précipité blanc est alors recueilli par filtration sur entonnoir filtrant, lavé à l'éther éthylique et séché à l'étuve (80 °C). Les composés **3(a-f)** sont obtenus sous la forme de poudre blanche avec des rendements compris entre 74 % et 96 %.

NB : Dans le cas de la synthèse de **3d**, l'ajout d'eau n'entraîne pas la formation d'un précipité. Le brut réactionnel doit alors être évaporé à sec sous pression réduite puis trituré dans l'éther éthylique. La filtration permet alors l'obtention de **3d** sous la forme d'une fine poudre blanche avec un rendement de 74 %.

Réaction	Rendements	Réaction	Rendements
2a → 3a	84 %	2d → 3d	74 %
2b → 3b	80 %	2e → 3e	89 %
2c → 3c	83 %	2f → 3f	96 %

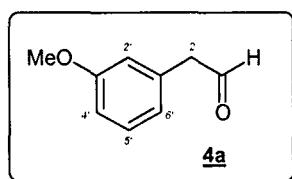
L'ensemble des composés **3** présente un point de fusion supérieur à 250 °C.

3) Synthèse des aryléthanaux 4(a-f)



Dans un ballon de 100 mL équipé d'un réfrigérant à eau, on place 0,03 mol de composé **3(a-f)** dissous dans 40 mL de toluène préalablement séché sur sodium. On ajoute 2 mL d'acide acétique glacial et on porte le mélange à reflux pendant 2 heures.

On laisse refroidir le milieu jusqu'à température ambiante puis on ajoute 20 mL d'eau distillée. On sépare la phase organique et la phase aqueuse que l'on extrait à deux reprises avec 15 mL de toluène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées à sec sous pression réduite. Les composés **4(a-f)** sont obtenus sous la forme d'huile jaune avec des rendements compris entre 66 % et 90 %.

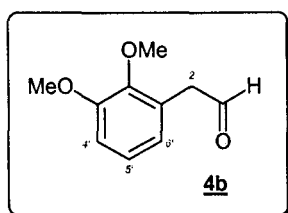
3-méthoxyphényléthanal (**4a**)¹¹²

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ (M = 150,17 g/mol)

Huile jaune

Rendement = 79 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,64 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2,4$ Hz, H_2) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 6,78 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_5'} = 7,0$ Hz, $^4J_{\text{H}_4'-\text{H}_6'} = 1,9$ Hz, H_4') ; 6,83 (s, 1H, H_2') ; 6,90 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 7,9$ Hz, $^4J_{\text{H}_6'-\text{H}_4'} = 1,9$ Hz, H_6') ; 7,30 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 7,9$ Hz, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 7,0$ Hz, H_5') ; 9,71 (t, 1H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 2,4$ Hz, H_1).

2,3-diméthoxyphényléthanal (**4b**)^{20,23}

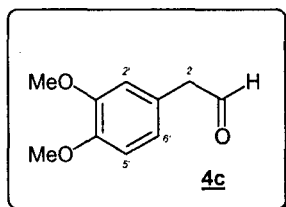
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (M = 180,20 g/mol)

Huile jaune

Rendement = 90 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,67 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2,05$ Hz, H_2) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 6,74 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_5'} = 7,6$ Hz, $^4J_{\text{H}_4'-\text{H}_6'} = 1,6$ Hz, H_4') ; 6,88 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8,3$ Hz, $^4J_{\text{H}_6'-\text{H}_4'} = 1,6$ Hz, H_6') ; 7,04 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 8,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 7,6$ Hz, H_5') ; 9,70 (t, 1H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 2,05$ Hz, H_1).

3,4-diméthoxyphényléthanal (**4c**)^{22,109}



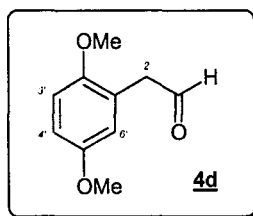
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (M = 180,20 g/mol)

Huile jaune

Rendement = 75 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : 3,62 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2,4$ Hz, H_2) ; 3,87 (s, 6H, 2 x OCH_3) ; 6,63-6,95 (m, 3H, H_2' , H_5' et H_6') ; 9,72 (t, 1H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 2,4$ Hz, H_1).

2,5-diméthoxyphényléthanal (**4d**)¹¹⁰



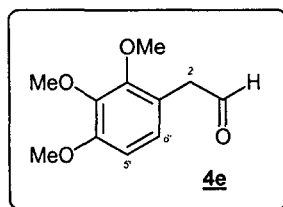
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (M = 180,20 g/mol)

Huile jaune

Rendement = 66 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : 3,62 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2,2$ Hz, H_2) ; 3,77 (s, 3H, OCH_3) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; 6,72 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_6'-\text{H}_4'} = 2,0$ Hz, H_6') ; 6,82 (s élargi, 2H, H_3' et H_4') ; 9,67 (t, 1H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 2,2$ Hz, H_1).

2,3,4-triméthoxyphényléthanal (**4e**)

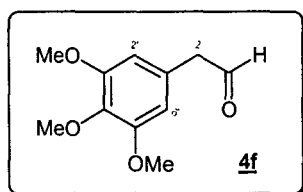


$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (M = 210,23 g/mol)

Huile jaune

Rendement = 85 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : 3,57 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2,0$ Hz, H_2) ; 3,82 (s, 3H, OCH_3) ; 3,84 (s, 3H, OCH_3) ; 3,84 (s, 3H, OCH_3) ; 6,62 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 8,3$ Hz, H_5') ; 6,79 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8,3$ Hz, H_6') ; 9,66 (t, 1H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 2,0$ Hz, H_1).

3,4,5-triméthoxyphényléthanal (4f)¹¹³C₁₁H₁₄O₄ (M = 210,23 g/mol)

Huile jaune

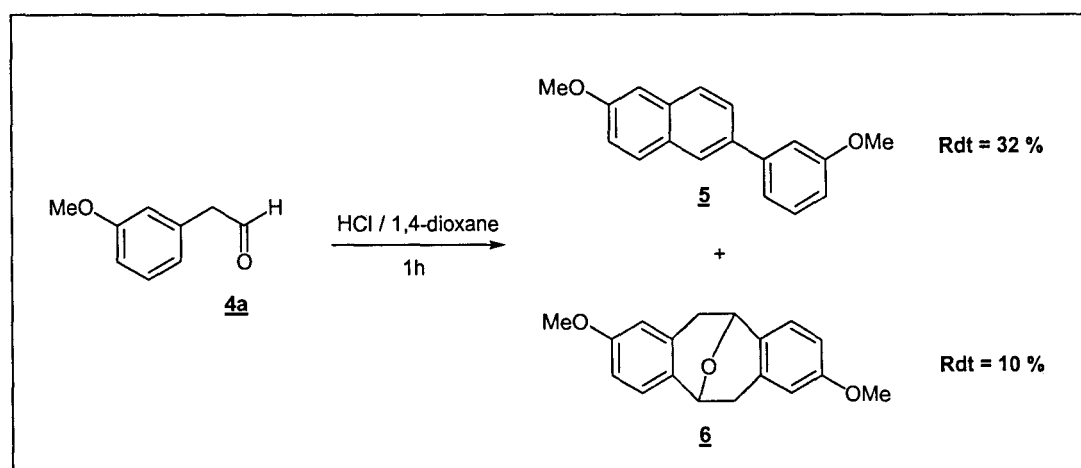
Rendement = 83 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 3,61 (d, 2H, ³J_{H2-H1} = 2,5 Hz, H₂) ; 3,82 (s, 3H, OCH₃) ; 3,83 (s, 3H, OCH₃) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 6,41 (s, 2H, H_{2',6'}) ; 9,72 (t, 1H, ³J_{H1-H2} = 2,5 Hz, H₁).

4) Dimérisation en milieu HCl/Dioxane des aryléthanaux 4(a-f)

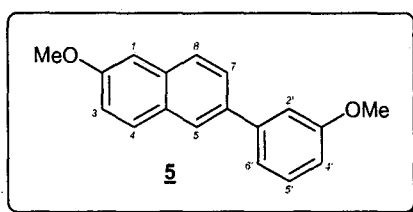
5 mmol d'aryléthanal 4(a-f) sont placées dans un mélange de 1,4-dioxane fraîchement distillé sur sodium (10 mL) et d'acide chlorhydrique concentré 12 M (15 mL). L'ensemble est placé sous agitation pendant 1 heure puis on ajoute 10 mL d'eau.

D'une manière générale, si un précipité apparaît, celui-ci est filtré et rincé à l'eau et à l'éther éthylique. Sinon, le brut réactionnel est extrait plusieurs fois à l'éther éthylique, l'ensemble des phases organiques est séché sur Na₂SO₄ et évaporé à sec sous pression réduite.

• Dimérisation du 3-méthoxyphényléthanal (4a)

Il n'y a pas de précipité, le brut obtenu après l'extraction à l'éther éthylique est analysé en RMN ¹H. On constate l'existence dans ce brut réactionnel des deux produits de dimérisation. Le rapport entre le composé 5 et le composé 6 est d'environ 3 pour 1. Une séparation sur colonne de silice normale (éluant : 80 % hexane / 20 % acétate d'éthyle) donne les dimères 5 et 6 avec des rendements respectifs de 32 % et 10 %.

6-(3-méthoxyphényl)-2-méthoxynaphtalène (5)



$C_{18}H_{16}O_2$ (M = 264,32 g/mol)

Poudre jaune clair

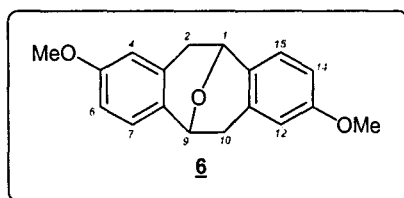
$T_f = 90-92\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.¹¹⁴ $92\text{ }^\circ\text{C}$)

R = 32 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,90 (s, 3H, OCH_3) ; 3,94 (s, 3H, OCH_3) ; 6,92 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = 8,0\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}4'-\text{H}2'}$ ou $6' = 2,7\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}4'-\text{H}2'}$ ou $6' = 1,0\text{ Hz}$, $\text{H}_{4'}$) ; 7,17 (s élargi, 1H, $\text{H}_{1'}$) ; 7,18 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 8,8\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}3-\text{H}1} = 2,4\text{ Hz}$, H_3) ; 7,25 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$) ; 7,30 (dm, 1H, $^3J_{\text{H}6'-\text{H}5'} = 8,0\text{ Hz}$, $\text{H}_{6'}$) ; 7,40 (t, 1H, $^3J_{\text{H}5'-\text{H}4'} = ^3J_{\text{H}5'-\text{H}6'} = 8,0\text{ Hz}$, $\text{H}_{5'}$) ; 7,71 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8,3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}7-\text{H}5} = 1,7\text{ Hz}$, H_7) ; 7,80 (d, 1H, $^3J_{\text{H}4-\text{H}3} = 8,8\text{ Hz}$, H_4) ; 7,81 (d, 1H, $^3J_{\text{H}8-\text{H}7} = 8,3\text{ Hz}$, H_8) ; 7,98 (d, 1H, $^4J_{\text{H}5-\text{H}7} = 1,7\text{ Hz}$, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 55,3 (2 x CH_3) ; 105,6 (CH) ; 112,5 (CH) ; 113,0 (CH) ; 119,2 (CH) ; 119,8 (CH) ; 125,7 (CH) ; 126,0 (CH) ; 127,2 (CH) ; 129,1 (C) ; 129,7 (CH) ; 129,8 (CH) ; 133,9 (C) ; 136,3 (C) ; 142,8 (C) ; 157,8 (C) ; 160,0 (C).

1,9-époxy-5,13-diméthoxy-1,2,9,10-tétrahydrodibenzo[a,e]cyclooctène (6)



$C_{18}H_{18}O_3$ (M = 282,33 g/mol)

Poudre jaune clair

$T_f = 115-118\text{ }^\circ\text{C}$

R = 10 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 2,69 (d, 2H, $^2J_{\text{H}2,10-\text{H}2',10'} = 16,1\text{ Hz}$, $\text{H}_{2,10}$) ; 3,50 (dd, 2H, $^2J_{\text{H}2',10'-\text{H}2,10} = 16,1\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}2',10'-\text{H}1,9} = 5,7\text{ Hz}$, $\text{H}_{2',10'}$) ; 3,70 (s, 6H, 2 x OCH_3) ; 5,23 (d, 2H, $^3J_{\text{H}1,9-\text{H}2',10'} = 5,7\text{ Hz}$, $\text{H}_{1,9}$) ; 6,50 (d, 2H, $^4J_{\text{H}4,12-\text{H}6,14} = 2,2\text{ Hz}$, $\text{H}_{4,12}$) ; 6,69 (dd, 2H, $^3J_{\text{H}6,14-\text{H}7,15} = 8,55\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}6,14-\text{H}4,12} = 2,2\text{ Hz}$, $\text{H}_{6,14}$) ; 6,99 (d, 2H, $^3J_{\text{H}7,15-\text{H}6,14} = 8,55\text{ Hz}$, $\text{H}_{7,15}$).

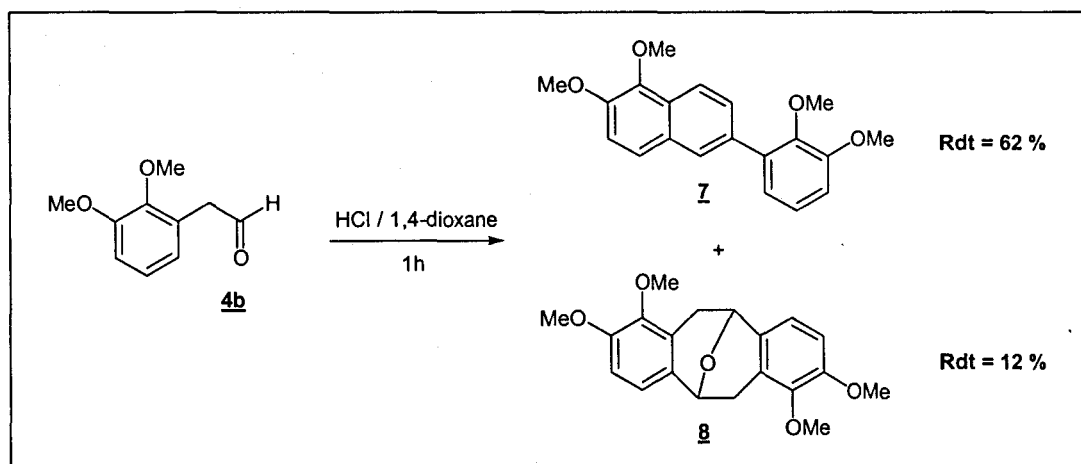
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 36,6 (2 x CH_2) ; 55,1 (2 x CH_3) ; 69,0 (2 x CH) ; 112,5 (2 x CH) ; 113,5 (2 x CH) ; 126,1 (2 x CH) ; 129,9 (2 x C) ; 132,9 (2 x C) ; 158,3 (2 x C).

Microanalyses : Calculé : C 76,57 % ; H 6,43 %

Trouvé : C 76,86 % ; H 6,31 %

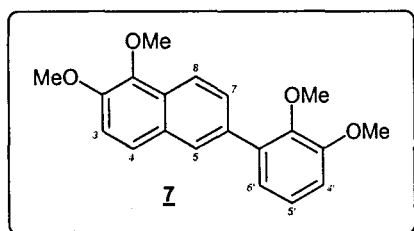
SM (impact électronique) : m/z (%) = 283 (26) ; 282 ($[\text{M}^+]$, 100) ; 267 (27) ; 254 (45) ; 253 (42) ; 251 (28) ; 249 (29) ; 239 (45) ; 224 (22) ; 223 (32) ; 208 (25) ; 179 (30) ; 165 (38) ; 151 (27) ; 122 (82).

• Dimérisation du 2,3-diméthoxyphénylétanal (**4b**)



L'extraction à l'éther éthylique du brut réactionnel permet de récupérer, après évaporation à sec sous pression réduite, un mélange contenant les dimères **7** et **8** dans un rapport de 4 pour 1. Les deux composés sont séparés sur colonne de silice normale (éluant : 70 % hexane / 30 % acétate d'éthyle). Le dimère **7** est obtenu avec un rendement de 62 % et le dimère **8** avec un rendement de 12 %.

6-(2,3-diméthoxyphényl)-1,2-diméthoxynaphtalène (**7**)



$C_{20}H_{20}O_4$ ($M = 324,37$ g/mol)

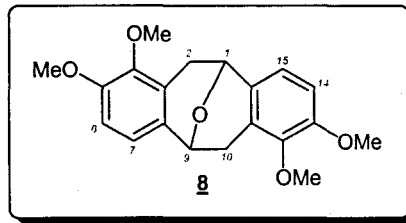
Poudre blanche

$T_f = 63-65$ °C (lit.¹¹⁴ 68-69 °C)

R = 62 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : 3,60 (s, 3H, OCH_3) ; 3,94 (s, 3H, OCH_3) ; 4,02 (s, 3H, OCH_3) ; 4,05 (s, 3H, OCH_3) ; 6,96 (dd, 1H, $^3J_{H4'-H5'} = 7,6$ Hz, $^4J_{H4'-H6'} = 1,9$ Hz, $H_{4'}$) ; 7,07 (dd, 1H, $^3J_{H6'-H5'} = 7,6$ Hz, $^4J_{H6'-H4'} = 1,9$ Hz, $H_{6'}$) ; 7,14 (t, 1H, $^3J_{H5'-H4'} = ^3J_{H5'-H6'} = 7,6$ Hz, $H_{5'}$) ; 7,32 (d, 1H, $^3J_{H3-H4} = 8,9$ Hz, H_3) ; 7,65 (d, 1H, $^3J_{H4-H3} = 8,9$ Hz, H_4) ; 7,74 (dd, 1H, $^3J_{H7-H8} = 8,75$ Hz, $^4J_{H7-H5} = 1,6$ Hz, H_7) ; 7,97 (d, 1H, $^4J_{H5-H7} = 1,6$ Hz, H_5) ; 8,18 (d, 1H, $^3J_{H8-H7} = 8,75$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : 55,9 (CH_3) ; 56,9 (CH_3) ; 60,5 (CH_3) ; 61,1 (CH_3) ; 111,5 (CH) ; 115,4 (CH) ; 120,9 (CH) ; 122,8 (CH) ; 124,1 (CH) ; 124,5 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,1 (C) ; 129,7 (C) ; 134,1 (C) ; 135,8 (C) ; 143,0 (C) ; 146,8 (C) ; 148,4 (C) ; 153,2 (C).

1,9-époxy-4,5,12,13-tétraméthoxy-1,2,9,10-tétrahydrodibenzo[a,e]cyclooctène (**8**)C₂₀H₂₂O₅ (M = 342,39 g/mol)

Poudre blanche

T_f = 159-161 °C

R = 12 %

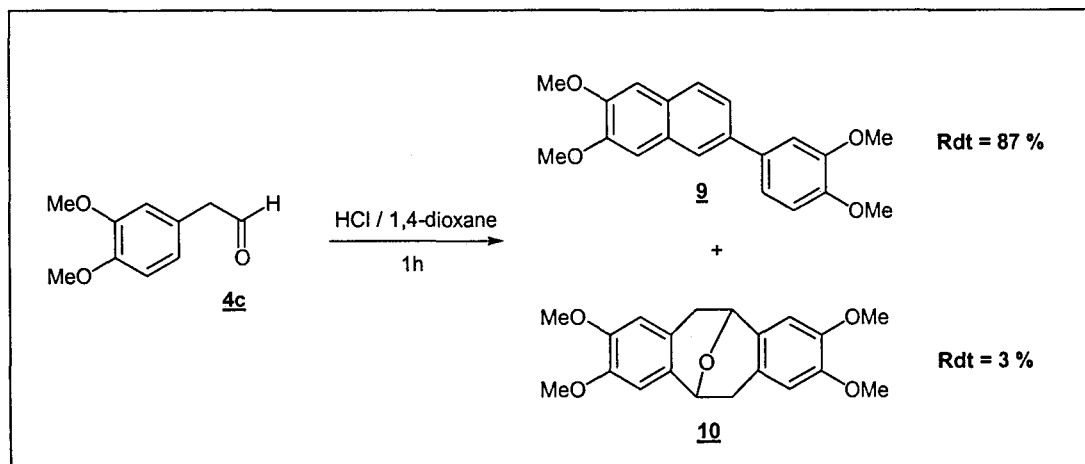
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 2,92 (d, 2H, ²J_{H2,10-H2',10'} = 16,6 Hz, H_{2,10}) ; 3,29 (dd, 2H, ²J_{H2',10'-H2,10} = 16,6 Hz, ³J_{H2',10'-H1,9} = 5,9 Hz, H_{2',10'}) ; 3,74 (s, 6H, 2 x OCH₃) ; 3,79 (s, 6H, 2 x OCH₃) ; 5,29 (d, 2H, ³J_{H1,9-H2',10'} = 5,9 Hz, H_{1,9}) ; 6,74 (d, 2H, ³J_{H6,14-H7,15} = 8,3 Hz, H_{6,14}) ; 6,83 (d, 2H, ³J_{H7,15-H6,14} = 8,3 Hz, H_{7,15}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 31,4 (2 x CH₂) ; 55,7 (2 x CH₃) ; 59,9 (2 x CH₃) ; 68,5 (2 x CH) ; 110,5 (2 x CH) ; 120,7 (2 x CH) ; 126,0 (2 x C) ; 131,0 (2 x C) ; 146,3 (2 x C) ; 150,9 (2 x C).

Microanalyses : Calculé : C 70,16 % ; H 6,48 %

Trouvé : C 69,98 % ; H 6,39 %

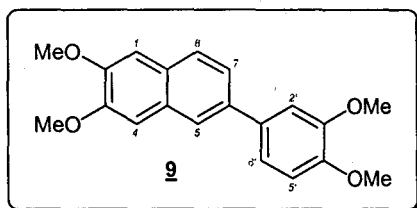
SM (impact électronique) : m/z (%) = 342 ([M⁺], 100) ; 314 (45) ; 313 (29) ; 311 (43) ; 299 (62) ; 284 (28) ; 283 (59) ; 280 (27) ; 268 (28) ; 252 (22) ; 165 (23) ; 152 (74) ; 137 (25).

• Dimérisation du 3,4-diméthoxyphénylétanal (**4c**)

On constate l'apparition d'un précipité lors de l'ajout d'eau. Celui-ci est filtré et lavé à l'eau et à l'éther éthylique. Le filtrat aqueux est alors extrait plusieurs fois à l'éther éthylique. L'ensemble des phases organiques est séché sur Na₂SO₄ et évaporé à sec sous pression réduite. L'analyse par RMN ¹H montre que le précipité est composé exclusivement du dimère

9 (rendement de 87 %), tandis que le résidu obtenu par traitement du filtrat est majoritairement composé du dimère **10**. Une séparation sur colonne de silice normale (éluant : 70 % hexane / 30 % acétate d'éthyle) permet alors d'obtenir ce composé avec un rendement de 3 %.

6-(3,4-diméthoxyphényl)-2,3-diméthoxynaphtalène (9)



$C_{20}H_{20}O_4$ (M = 324,37 g/mol)

Poudre jaune clair

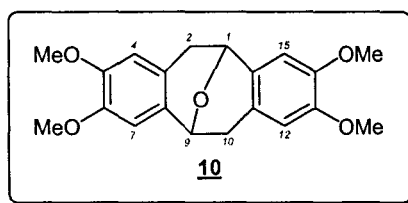
$T_f = 177-179\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.¹¹⁵ 179-180 $^\circ\text{C}$)

Rdt = 87 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,96 (s, 3H, OCH_3) ; 4,01 (s, 3H, OCH_3) ; 4,038 (s, 3H, OCH_3) ; 4,045 (s, 3H, OCH_3) ; 6,99 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 8,6$ Hz, H_5') ; 7,16 (s, 1H, H_1 ou H_4) ; 7,21 (s, 1H, H_1 ou H_4) ; 7,26 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_2'-\text{H}_6'} = 1,6$ Hz, H_2') ; 7,27 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8,6$ Hz, $^4J_{\text{H}_6'-\text{H}_2'} = 1,6$ Hz, H_6') ; 7,60 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 8,3$ Hz, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1,9$ Hz, H_7) ; 7,76 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 8,3$ Hz, H_8) ; 7,79 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5-\text{H}_7} = 1,9$ Hz, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 55,9 (2 x CH_3) ; 56,05 (CH_3) ; 56,08 (CH_3) ; 106,2 (CH) ; 106,6 (CH) ; 110,6 (CH) ; 111,7 (CH) ; 119,5 (CH) ; 123,8 (CH) ; 123,9 (CH) ; 126,8 (CH) ; 128,2 (C) ; 129,6 (C) ; 134,5 (C) ; 136,9 (C) ; 148,6 (C) ; 149,3 (C) ; 149,5 (C) ; 149,9 (C).

1,9-époxy-5,6,13,14-tétraméthoxy-1,2,9,10-tétrahydrodibenzo[a,e]cyclooctène (10)



$C_{20}H_{22}O_5$ (M = 342,39 g/mol)

Poudre jaune clair

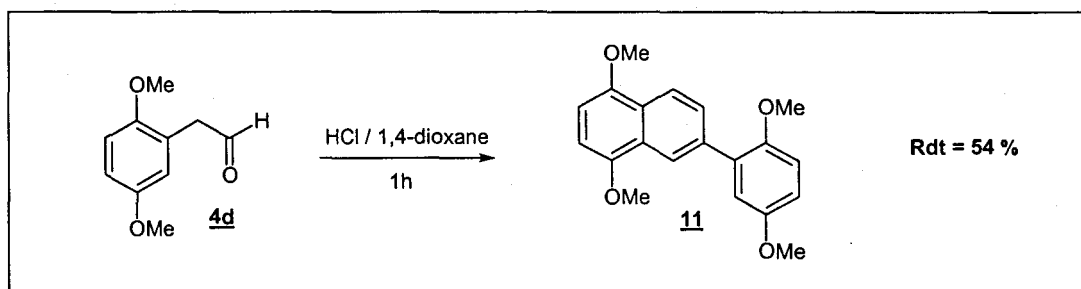
$T_f = 162-164\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.²⁸ 163-164 $^\circ\text{C}$)

R = 3 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 2,67 (d, 2H, $^2J_{\text{H}_2,10-\text{H}_2',10'} = 15,9$ Hz, $\text{H}_{2,10}$) ; 3,46 (dd, 2H, $^2J_{\text{H}_2',10'-\text{H}_2,10} = 15,9$ Hz, $^3J_{\text{H}_2',10'-\text{H}_1,9} = 5,9$ Hz, $\text{H}_{2',10'}$) ; 3,78 (s, 6H, 2 x OCH_3) ; 3,84 (s, 6H, 2 x OCH_3) ; 5,20 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_1,9-\text{H}_2',10'} = 5,9$ Hz, $\text{H}_{1,9}$) ; 6,48 (s, 2H, $\text{H}_{4,12}$) ; 6,57 (s, 2H, $\text{H}_{7,15}$).

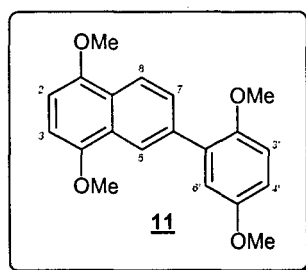
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 35,5 (2 x CH_2) ; 55,7 (2 x CH_3) ; 56,0 (2 x CH_3) ; 69,2 (2 x CH) ; 108,0 (2 x CH) ; 111,5 (2 x CH) ; 123,4 (2 x C) ; 129,5 (2 x C) ; 147,4 (2 x C) ; 148,0 (2 x C).

• **Dimérisation du 2,5-diméthoxyphénylétanal (4d)**



L'extraction du brut réactionnel à l'éther éthylique permet de récupérer un mélange comportant le dimère 11. L'autre type de dimère n'est pas détecté en RMN ^1H sur ce mélange. Après purification sur colonne de silice normale (éluant : 70 % hexane / 30 % acétate d'éthyle), le dimère 11 est obtenu avec un rendement de 54 %

6-(2,5-diméthoxyphényl)-1,4-diméthoxynaphtalène (11)



$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ($M = 324,37$ g/mol)

Poudre blanche

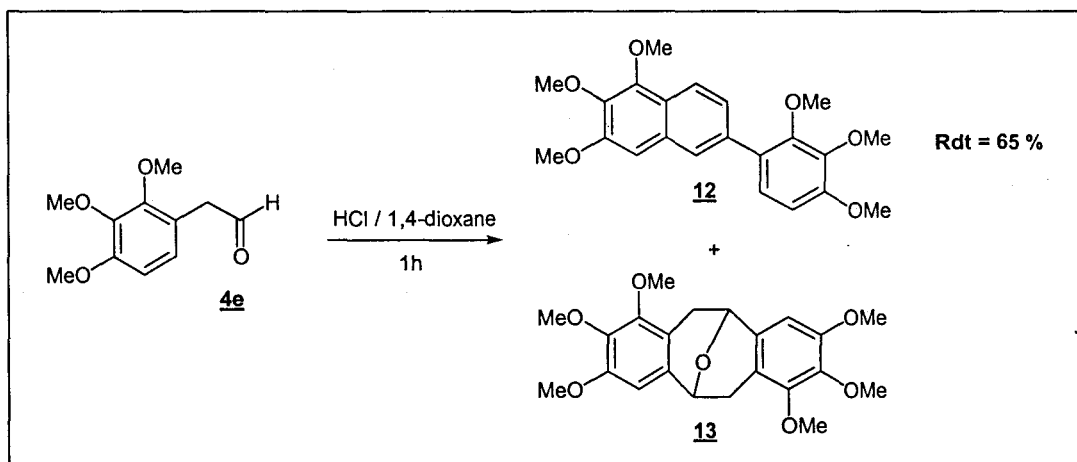
$T_f = 97-99$ °C (lit. 114 99 °C)

R = 54 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,76 (s, 3H, OCH_3) ; 3,84 (s, 3H, OCH_3) ; 3,96 (s, 3H, OCH_3) ; 3,97 (s, 3H, OCH_3) ; 6,71 (s, 2H, H_2 et H_3) ; 6,89 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_3'} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{H}_4'-\text{H}_6'} = 2,9$ Hz, H_4') ; 6,96 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 9,0$ Hz, H_3') ; 7,06 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_6'-\text{H}_4'} = 2,9$ Hz, H_6') ; 7,75 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 8,8$ Hz, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1,8$ Hz, H_7) ; 8,25 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 8,8$ Hz, H_8) ; 8,36 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5-\text{H}_7} = 1,8$ Hz, H_5).

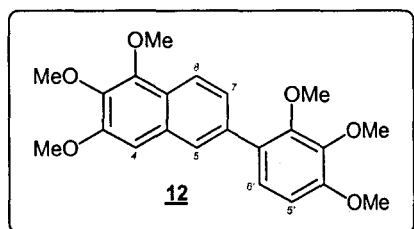
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 55,78 (CH_3) ; 55,80 (CH_3) ; 55,9 (CH_3) ; 56,5 (CH_3) ; 103,4 (CH) ; 103,5 (CH) ; 113,0 (CH) ; 113,2 (CH) ; 117,1 (CH) ; 121,3 (CH) ; 122,1 (CH) ; 125,3 (C) ; 126,4 (C) ; 127,9 (CH) ; 132,1 (C) ; 136,2 (C) ; 149,5 (C) ; 149,8 (C) ; 151,1 (C) ; 153,9 (C).

• Dimérisation du 2,3,4-triméthoxyphényléthanal (**4e**)



L'extraction du brut réactionnel à l'éther éthylique permet de récupérer un mélange comprenant le dimère **12** et le dimère **13**. Cependant, ce dernier n'est présent que très minoritairement (rapport 95 : 5) et seul le dimère **12** est récupéré pur lors d'une colonne sur silice normale (éluant : 97 % CH₂Cl₂ / 3 % MeOH), avec un rendement de 65 %.

6-(2,3,4-triméthoxyphényl)-1,2,3-triméthoxynaphtalène (**12**)



C₂₂H₂₄O₆ (M = 384,42 g/mol)

Poudre blanche

T_f = 102-104 °C

R = 65 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 3,66 (s, 3H, OCH₃) ; 3,91 (s, 3H, OCH₃) ; 3,96 (s, 3H, OCH₃) ; 3,97 (s, 3H, OCH₃) ; 3,98 (s, 3H, OCH₃) ; 4,07 (s, 3H, OCH₃) ; 6,77 (d, 1H, ³J_{H5'-H6'} = 8,6 Hz, H_{5'}) ; 6,99 (s, 1H, H₄) ; 7,12 (d, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 8,6 Hz, H_{6'}) ; 7,54 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,6 Hz, ⁴J_{H7-H5} = 1,6 Hz, H₇) ; 7,82 (d, 1H, ⁴J_{H5-H7} = 1,6 Hz, H₅) ; 8,06 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,6 Hz, H₈).

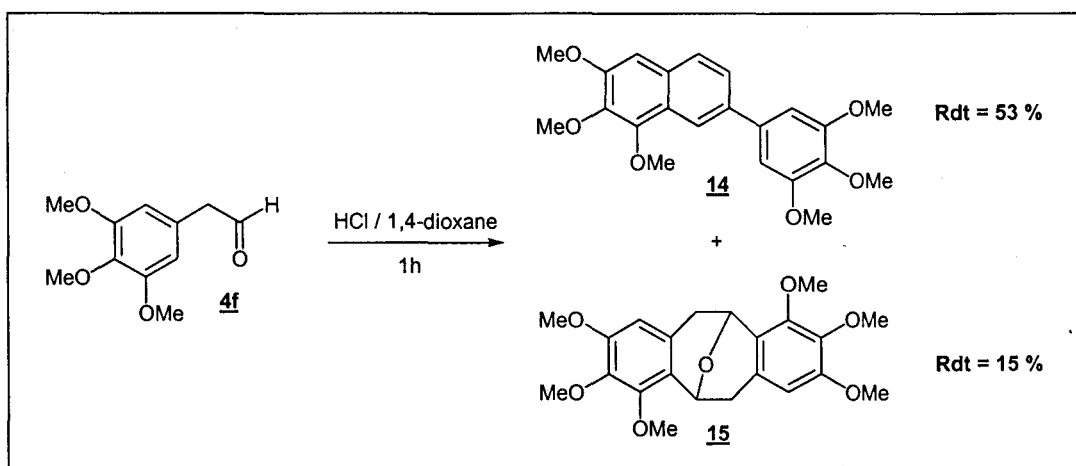
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 55,9 (CH₃) ; 56,1 (CH₃) ; 61,0 (CH₃) ; 61,1 (CH₃) ; 61,2 (CH₃) ; 61,5 (CH₃) ; 102,6 (CH) ; 107,6 (CH) ; 121,3 (CH) ; 123,2 (C) ; 125,0 (CH) ; 125,6 (CH) ; 126,3 (CH) ; 128,7 (C) ; 130,8 (C) ; 135,7 (C) ; 140,8 (C) ; 142,6 (C) ; 147,9 (C) ; 151,6 (C) ; 152,1 (C) ; 153,2 (C).

Microanalyses : Calculé : C 68,74 % ; H 6,29 %

Trouvé : C 68,42 % ; H 6,47 %

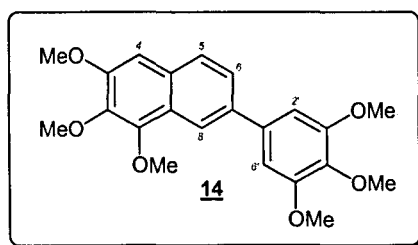
SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 385 (36) ; 384 ([M⁺], 100).

• **Dimérisation du 3,4,5-triméthoxyphényléthanal (4f)**



L'ajout d'eau entraîne la formation d'un précipité que l'on filtre et que l'on lave à l'eau et à l'éther éthylique. L'analyse par RMN ^1H de la poudre obtenue montre que celle-ci est un mélange composé à 67 % du dimère **14** et à 33 % du dimère **15**. Le rendement global de dimérisation est de 96 %. Cependant des difficultés sont rencontrées lors de la séparation de ces dimères. Aucun jeu de solvant ne permet de séparer suffisamment les tâches des deux produits par CCM (tâches confondues), ce qui exclut une séparation sur colonne de silice. Deux triturations successives dans de l'éther éthylique chaud suivies d'une filtration rapide permettent de récupérer un précipité composé exclusivement de **14**. Si le filtrat obtenu est suffisamment enrichi en **15**, son placement à 0 °C pendant 2 heures permet la cristallisation de ce dernier. En réalisant une série de filtrations à chaud et de cristallisations à froid, une partie des dimères a pu être séparée. Le composé **14** est obtenu avec un rendement de 53 % et le composé **15** avec un rendement de 15 %.

7-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,2,3-triméthoxynaphtalène (14**)**



$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6$ ($M = 384,42$ g/mol)

Poudre blanche

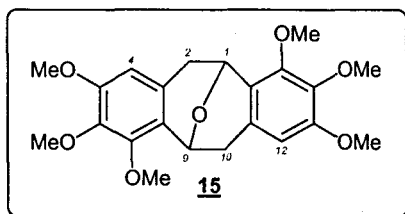
$T_f = 164-166$ °C (lit.¹¹⁶ 165,5-166 °C)

$R = 53$ %

RMN ^{13}H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,92 (s, 3H, OCH₃) ; 3,97 (s, 6H, 2 x OCH₃) ; 3,997 (s, 3H, OCH₃) ; 4,000 (s, 3H, OCH₃) ; 4,08 (s, 3H, OCH₃) ; 6,90 (s, 2H, H_{2',6'}) ; 6,98 (s, 1H, H₄) ; 7,61 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 8,5$ Hz, $^4J_{\text{H}_6-\text{H}_8} = 1,9$ Hz, H₆) ; 7,76 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 8,5$ Hz, H₅) ; 8,19 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_8-\text{H}_6} = 1,9$ Hz, H₈).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 55,8 (CH_3) ; 56,2 (2 x CH_3) ; 60,9 (CH_3) ; 61,1 (CH_3) ; 61,5 (CH_3) ; 102,1 (CH) ; 104,7 (2 x CH) ; 119,4 (CH) ; 124,4 (C) ; 125,4 (CH) ; 127,0 (CH) ; 129,9 (C) ; 136,7 (C) ; 137,52 (C) ; 137,55 (C) ; 141,2 (C) ; 148,0 (C) ; 153,1 (C) ; 153,5 (2 x C).

1,9-époxy-5,6,7,13,14,15-hexaméthoxy-1,2,9,10-tétrahydrodibenzo[a,e]cyclooctène (15)



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$ ($M = 402,44 \text{ g/mol}$)

Poudre blanche

Tf = 181-182 °C

Rdt = 15 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 2,76 (d, 2H, $^2J_{\text{H}_{2,10}-\text{H}_{2',10'}} = 16,5 \text{ Hz}$, $\text{H}_{2,10}$) ; 3,39 (dd, 2H, $^2J_{\text{H}_{2',10'}-\text{H}_{2,10}} = 16,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_{2',10'}-\text{H}_{1,9}} = 6,2 \text{ Hz}$, $\text{H}_{2',10'}$) ; 3,81 (s, 6H, 2 x OCH_3) ; 3,85 (s, 6H, 2 x OCH_3) ; 4,00 (s, 6H, 2 x OCH_3) ; 5,34 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_{1,9}-\text{H}_{2',10'}} = 6,2 \text{ Hz}$, $\text{H}_{1,9}$) ; 6,35 (s, 2H, $\text{H}_{4,12}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 34,1 (2 x CH_2) ; 55,8 (2 x CH_3) ; 60,6 (2 x CH_3) ; 60,7 (2 x CH_3) ; 65,8 (2 x CH) ; 107,3 (2 x CH) ; 122,9 (2 x C) ; 128,0 (2 x C) ; 139,8 (2 x C) ; 149,2 (2 x C) ; 152,7 (2 x C).

Microanalyses : Calculé : C 65,66 % ; H 6,51 %

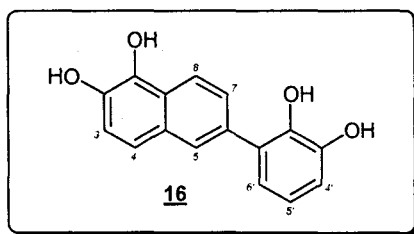
Trouvé : C 65,95 % ; H 6,39 %

SM (impact électronique, 60 eV) : m/z (%) = 402 ($[\text{M}^+]$, 100) ; 374 (12) ; 373 (15) ; 359 (10) ; 343 (10) ; 182 (19).

5) Déprotection au tribromure de bore des composés 7-10

Dans un ballon bicol de 50 mL équipé d'une ampoule à brome, on place 1 mmol d'un composé 7-10 dissous dans 20 mL de dichlorométhane. Par l'intermédiaire de l'ampoule à brome, on ajoute lentement 5 mL d'une solution 1 M de BBr_3 dans le dichlorométhane (30 minutes d'addition) puis on maintient l'agitation pendant 1 h.

On ajoute alors 20 mL d'eau distillée (ajout très lent au début). L'agitation est maintenue pendant une vingtaine de minutes puis le brut réactionnel est filtré et parcimonieusement lavé à l'eau et au dichlorométhane. Les composés 16-19 sont obtenus avec des rendements compris entre 54 % et 88 %.

6-(2,3-dihydroxyphényl)-1,2-dihydroxynaphtalène (**16**)

$C_{16}H_{12}O_4$ (M = 268,26 g/mol)

Solide marron clair

$T_f = 107-109\text{ }^\circ\text{C}$

R = 54 %

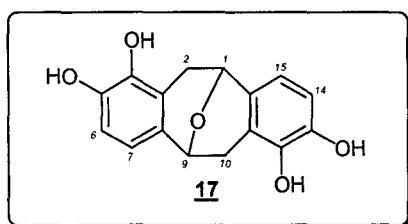
RMN ^1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 6,81 (t, 1H, $^3J_{H5'-H4'} = ^3J_{H5'-H6'} = 7,2\text{ Hz}$, $H_{5'}$) ; 6,86 (dd, 1H, $^3J_{H4'-H5'} = 7,2\text{ Hz}$, $^4J_{H4'-H6'} = 2,0\text{ Hz}$, $H_{4'}$) ; 6,91 (dd, 1H, $^3J_{H6'-H5'} = 7,2\text{ Hz}$, $^3J_{H6'-H4'} = 2,0\text{ Hz}$, $H_{6'}$) ; 7,19 (d, 1H, $^3J_{H3-H4} = 8,7\text{ Hz}$, H_3) ; 7,34 (d, 1H, $^3J_{H4-H3} = 8,7\text{ Hz}$, H_4) ; 7,66 (dd, 1H, $^3J_{H7-H8} = 8,7\text{ Hz}$, $^4J_{H7-H5} = 1,7\text{ Hz}$, H_7) ; 7,92 (d, 1H, $^4J_{H5-H7} = 1,7\text{ Hz}$, H_5) ; 8,12 (d, 1H, $^3J_{H8-H7} = 8,7\text{ Hz}$, H_8).

RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 114,8 (CH) ; 118,8 (CH) ; 120,5 (CH) ; 120,6 (CH) ; 121,2 (CH) ; 122,4 (CH) ; 125,4 (C) ; 127,2 (C) ; 127,6 (CH) ; 128,4 (CH) ; 129,7 (C) ; 134,3 (C) ; 138,8 (C) ; 140,7 (C) ; 143,5 (C) ; 146,1 (C).

Microanalyses : Calculé : C 71,64 % ; H 4,51 %

Trouvé : C 71,31 % ; H 4,68 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 268 ($[M^+]$, 10) ; 238 (100) ; 221 (38) ; 95 (34) ; 84 (47) ; 83 (70) ; 59 (52).

1,9-époxy-4,5,12,13-tétrahydroxy-1,2,9,10-tétrahydrodibenzo[a,e]cyclooctène (**17**)

$C_{16}H_{14}O_5$ (M = 286,28 g/mol)

Solide marron brun

$T_f > 250\text{ }^\circ\text{C}$

R = 88 %

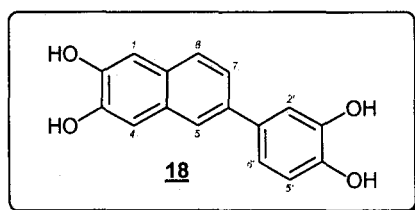
RMN ^1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 2,83 (d, 2H, $^2J_{H2,10-H2',10'} = 16,5\text{ Hz}$, $H_{2,10}$) ; 3,11 (dd, 2H, $^2J_{H2',10'-H2,10} = 16,5\text{ Hz}$, $^3J_{H2',10'-H1,9} = 6,1\text{ Hz}$, $H_{2',10'}$) ; 5,17 (d, 2H, $^3J_{H1,9-H2',10'} = 6,1\text{ Hz}$, $H_{1,9}$) ; 6,53 (d, 2H, $^3J_{H6,14-H7,15} = 8,4\text{ Hz}$, $H_{6,14}$) ; 6,65 (d, 2H, $^3J_{H7,15-H6,14} = 8,4\text{ Hz}$, $H_{7,15}$).

RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 32,2 (2 x CH_2) ; 69,2 (2 x CH) ; 113,7 (2 x CH) ; 117,0 (2 x CH) ; 120,3 (2 x C) ; 131,5 (2 x C) ; 143,1 (2 x C) ; 143,3 (2 x C).

Microanalyses : Calculé : C 67,13 % ; H 4,93 %

Trouvé : C 66,94 % ; H 5,02 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 286 ($[M^+]$, 100) ; 268 (55) ; 250 (35) ; 97 (33) ; 93 (32) ; 86 (45) ; 84 (41) ; 81 (43) ; 67 (32).

6-(3,4-dihydroxyphényl)-2,3-dihydroxynaphtalène (18)¹¹⁷C₁₆H₁₂O₄ (M = 268,26 g/mol)

Poudre noire

T_f = 190 °C (décomposition)

R = 84 %

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : 6,91 (d, 1H, ³J_{H5'-H6'} = 8,2 Hz, H_{5'}) ; 7,07 (dd, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 8,2 Hz, ⁴J_{H6'-H2'} = 2,2 Hz, H_{6'}) ; 7,20 (s, 1H, H₁ ou H₄) ; 7,22 (d, 1H, ⁴J_{H2'-H6'} = 2,2 Hz, H_{2'}) ; 7,26 (s, 1H, H₁ ou H₄) ; 7,45 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,5 Hz, ⁴J_{H7-H5} = 1,95 Hz, H₇) ; 7,61 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,5 Hz, H₈) ; 7,75 (d, 1H, ⁴J_{H5-H7} = 1,95 Hz, H₅).

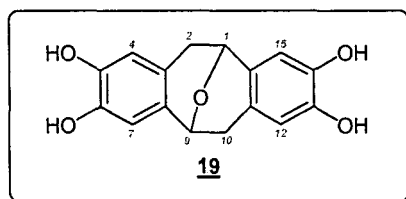
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : 110,3 (CH) ; 110,7 (CH) ; 114,9 (CH) ; 116,6 (CH) ; 119,4 (CH) ; 123,5 (CH) ; 123,7 (CH) ; 127,3 (CH) ; 129,3 (C) ; 130,8 (C) ; 134,5 (C) ; 136,9 (C) ; 145,5 (C) ; 146,3 (C) ; 147,1 (C) ; 147,5 (C).

Microanalyses : Calculé : C 71,64 % ; H 4,51 %

Trouvé : C 71,42 % ; H 4,63 %

SM (impact électronique, 60 eV) : m/z (%) = 268 ([M⁺], 100) ; 264 (28) ; 207 (8) ; 165 (9) ; 134 (12) ; 110 (30).

1,9-époxy-5,6,13,14-tétrahydroxy-1,2,9,10-tétrahydrodibenzo[a,e]cyclooctène (19)

C₁₆H₁₄O₅ (M = 286,28 g/mol)

Solide noir

T_f = 269-270 °C (lit.⁶ 270 °C)

R = 78 %

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : 2,38 (d, 2H, ²J_{H2,10-H2',10'} = 15,8 Hz, H_{2,10}) ; 3,12 (dd, 2H, ²J_{H2',10'-H2,10} = 15,8 Hz, ³J_{H2',10'-H1,9} = 5,6 Hz, H_{2',10'}) ; 4,94 (d, 2H, ³J_{H1,9-H2',10'} = 5,6 Hz, H_{1,9}) ; 6,31 (s, 2H, H_{4,12}) ; 6,44 (s, 2H, H_{7,15}) ; 8,65 (s élargi, 4H, 4 x OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : 35,2 (2 x CH₂) ; 68,2 (2 x CH) ; 112,0 (2 x CH) ; 115,1 (2 x CH) ; 121,9 (2 x C) ; 128,4 (2 x C) ; 143,4 (2 x C) ; 144,1 (2 x C).

Microanalyses : Calculé : C 67,13 % ; H 4,93 %

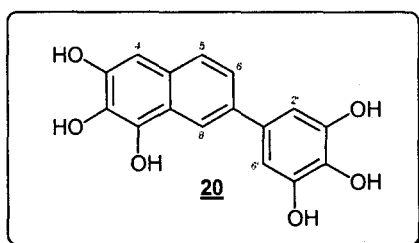
Trouvé : C 66,82 % ; H 4,99 %

SM (impact électronique, 60 eV) : m/z (%) = 286 ([M⁺], 3) ; 268 (13) ; 124 (21) ; 110 (77) ; 84 (74) ; 49 (100).

6) Déprotection au tribromure de bore du composé 14

1 mmol du composé **14** est dissoute dans 20 mL de dichlorométhane. On ajoute 10 mL d'une solution 1 M de BBr_3 dans du dichlorométhane et on place le mélange à reflux pendant 2 jours. Puis on ajoute 20 mL d'eau. L'agitation est maintenue pendant une heure et les phases organique et aqueuse sont séparées. Cette dernière est alors extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL).

Le séchage sur Na_2SO_4 et l'évaporation à sec sous pression réduite de la phase acétate d'éthyle permet d'obtenir le composé **20** avec un rendement de 75 %.

7-(3,4,5-trihydroxyphényl)-1,2,3-trihydroxynaphtalène (**20**)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (M = 300,26 g/mol)

Solide noir

$T_f > 250\text{ }^\circ\text{C}$

R = 75 %

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 6,77 (s, 2H, $\text{H}_{2',6'}$) ; 6,80 (s, 1H, H_4) ; 7,40 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 8,55\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}_6-\text{H}_8} = 1,95\text{ Hz}$, H_6) ; 7,51 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 8,55\text{ Hz}$, H_5) ; 8,10 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_8-\text{H}_6} = 1,95\text{ Hz}$, H_8).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) : 100,8 (CH) ; 105,3 (2 x CH) ; 117,2 (CH) ; 121,0 (C) ; 122,1 (CH) ; 126,0 (CH) ; 126,9 (C) ; 131,5 (C) ; 132,2 (C) ; 132,5 (C) ; 133,7 (C) ; 138,8 (C) ; 146,5 (2 x C) ; 147,3 (C).

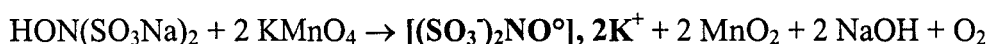
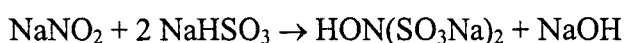
Microanalyses : Calculé : C 64,00 % ; H 4,03 %

Trouvé : C 63,69 % ; H 4,24 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 301 (16) ; 300 ($[\text{M}^+]$, 100) ; 299 (10).

II] Synthèse par couplage de Suzuki d'une série de 1,2-dihydroxy-6-arylnaphtalènes (composés 29-31 et 40-47)

1) Préparation du sel de Frémy

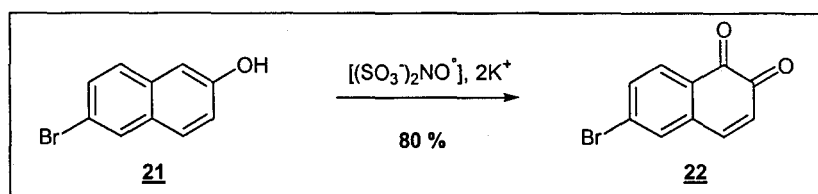


Bien que la synthèse du sel de Frémy soit connue depuis des années⁴³, il nous a paru important de décrire avec précision le mode opératoire utilisé car ce composé est peu stable et cette synthèse nécessite donc beaucoup d'attention.

- 1) Placer 50 mL d'une solution 5 M de NaNO_2 dans un bécher de 1 L.
- 2) Refroidir à 0 °C puis ajouter 100 g de glace pilée.
- 3) Ajouter 50 mL d'une solution 3 M de NaHSO_3 fraîchement préparée en agitant régulièrement.
- 4) Verser 10 mL d'acide acétique glacial. La solution passe du jaune à l'orange. Attendre 2-3 minutes.
- 5) Verser 12,5 mL d'une solution concentrée d'ammoniaque (solution commerciale à 30%) en rajoutant de la glace pour qu'il y en ait toujours dans le bécher.
- 6) Ajouter 250 mL d'une solution refroidie 0,2 M de KMnO_4 . Précipitation de MnO_2 (brun).
- 7) Filtrer la solution. Conserver la suspension non filtrée dans un bain de glace, le filtrat violet pouvant être conservé à température ambiante (l'absence de coloration violette du filtrat indique que la synthèse n'a pas fonctionné).
- 8) Prélever 5 mL du filtrat auquel on ajoute 5 mL d'une solution de KCl saturée.
Cette solution, appelée solution A, servira ensuite à favoriser la germination du sel de Frémy.
- 9) Au filtrat violet, ajouter goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome, pendant 45 min, 125 mL d'une solution de KCl saturée (sous faible agitation et dans un bain de glace).
Dans le même temps, ajouter des petites fractions de la solution A.
- 10) Laisser cristalliser la solution en laissant reposer (sans agitation) dans un bain de glace pendant 45 min.
Lors de ces dernières étapes, on observe la formation de cristaux orangés.
- 11) Filtrer sur fritté. On obtient un solide orange qu'il ne faut pas sécher totalement.
- 12) Laver le solide avec une solution ammoniacale saturée en KCl (5 mL d'ammoniaque concentrée pour 100 mL de solution saturée de KCl).
- 13) Laver 2 fois avec une solution ammoniacale de méthanol (5 mL d'ammoniaque concentrée pour 100 mL de méthanol).
- 14) Laver une dernière fois à l'acétone (2 x 30 mL).
- 15) Etaler le sel de Frémy sur un verre de montre pour laisser l'acétone s'évaporer.
- 16) Le conserver dans un dessiccateur à l'abri de la lumière (Même dans ces conditions de stockage, sa durée de vie reste courte).

On obtient 6,094 g de sel de Frémy, soit 22,7 mmol pour 50 mmol de KMnO_4 au départ (réactif en défaut, dont 2 mmol sont nécessaires à la production de 1 mmol de sel de Frémy). \Rightarrow Rendement en sel de Frémy = 91 %

2) Synthèse de la 6-bromo-1,2-naphtoquinone (**22**)



On dissout 0,92 g de 6-bromonapht-2-ol **21**, soit 4 mmol, dans 55 mL de méthanol.

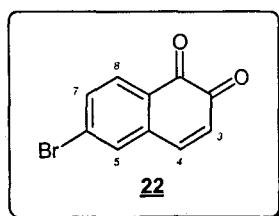
Parallèlement, on prépare une solution de nitrosodisulfonate de potassium en mélangeant une solution aqueuse de sel de Frémy (2,91 g de sel de Frémy dans 275 mL d'eau) à 64 mL d'une solution M/6 de KH_2PO_4 .

On mélange alors la solution de 6-bromonapht-2-ol à celle de nitrosodisulfonate de potassium. La solution devient marron-orange, puis il se forme un précipité marron-orange. Après avoir maintenu l'agitation pendant 2 heures, on laisse précipiter en plaçant l'erenmeyer pendant 3 heures dans de la glace.

On filtre sur Büchner, on lave à l'eau froide puis on triture le précipité avec un minimum d'éthanol froid. Le précipité récupéré (0,78 g) est alors orange vif. On le laisse alors sécher quelques heures à température et pression ambiantes avant de le placer au dessiccateur.

La 6-bromo-1,2-naphtoquinone **22** est obtenue sous la forme d'un solide orangé avec un rendement de 80 %.

6-bromo-1,2-naphtoquinone (**22**)



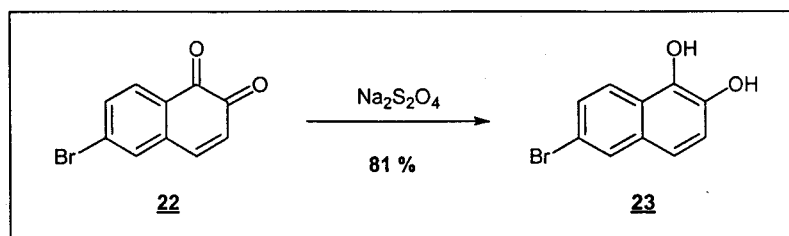
$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrO}_2$ ($M = 237,05$ g/mol)

Solide orangé

$T_f = 150$ °C (début de décomposition)

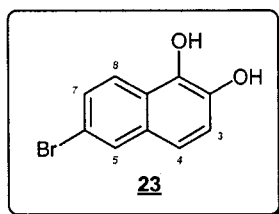
(lit.¹¹⁸ 168 °C, 145 °C début de décomp.)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : 6,49 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 10,05$ Hz, H₃) ; 7,39 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 10,05$ Hz, H₄) ; 7,55 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5-\text{H}_7} = 1,9$ Hz, H₅) ; 7,66 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 8,3$ Hz, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1,9$ Hz, H₇) ; 7,97 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 8,3$ Hz, H₈).

3) Synthèse du 6-bromo-1,2-dihydroxynaphtalène (23)

Dans un bécher, on introduit 1,04 g (6 mmol) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ dissous dans 6 mL d'eau distillée. On agite et on ajoute par portions 285 mg (1,2 mmol) de 6-bromo-1,2-naphtoquinone **22**.

Le diol brut obtenu est filtré sur Büchner et lavé à l'eau distillée. Après séchage au dessiccateur sur P_2O_5 , le 6-bromo-1,2-dihydroxynaphtalène **23** est obtenu sous la forme d'un solide verdâtre avec un rendement de 81 %

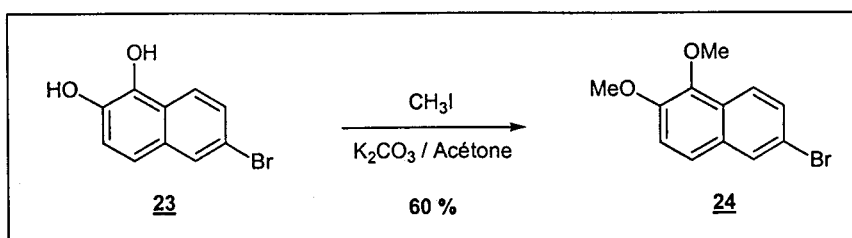
6-bromo-1,2-dihydroxynaphtalène (**23**)

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrO}_2$ (M = 239,07 g/mol)

solide verdâtre

$T_f = 87-89\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.¹¹⁹ 88-88,5 $^\circ\text{C}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7,24 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8,8$ Hz, H₃ ou H₄) ; 7,30 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8,8$ Hz, H₃ ou H₄) ; 7,47 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 2,0$ Hz, H₇) ; 7,94 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5-\text{H}_7} = 2,0$ Hz, H₅) ; 7,98 (s, 1H, OH) ; 8,04 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 9,0$ Hz, H₈) ; 8,59 (s, 1H, OH).

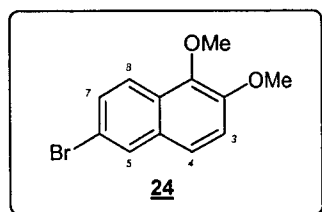
4) Synthèse du 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène (24)

Dans un bicol de 100 mL équipé d'une ampoule à addition, on place 14,9 g de K_2CO_3 , 30 mL d'acétone sèche et 0,72 g (3 mmol) de 6-bromo-1,2-dihydroxynaphtalène **23**.

Sous argon, on ajoute alors goutte à goutte, très lentement, 4,6 mL de iodométhane et on maintient l'agitation, sous atmosphère inerte, pendant 3 heures.

On filtre le brut réactionnel afin d'éliminer un maximum de K_2CO_3 , on évapore à sec sous pression réduite le filtrat puis le résidu est chromatographié sur colonne de silice à l'aide de chloroforme pur. On obtient alors le 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène **24** sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 60 %.

6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène (**24**)



$C_{12}H_{11}BrO_2$ (M = 267,12 g/mol)

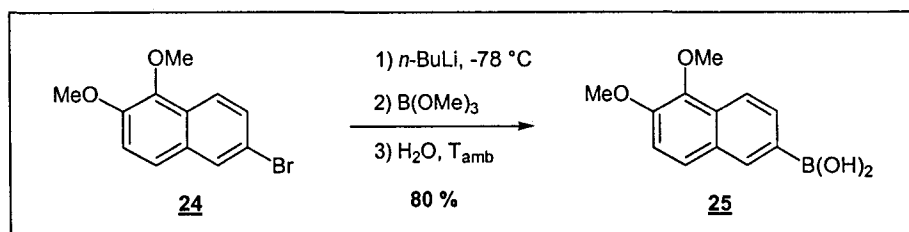
Solide beige

$T_f = 50-52\text{ °C}$ (lit.⁴⁶ 51-53 °C)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : 3,99 (s, 3H, OCH_3) ; 4,00 (s, 3H, OCH_3) ; 7,31 (d, 1H, $^3J_{H^3-H^4} = 9,0$ Hz, H_3) ; 7,51 (d, 1H, $^3J_{H^4-H^3} = 9,0$ Hz, H_4) ; 7,53 (dd, 1H, $^3J_{H^7-H^8} = 9,0$ Hz, $^4J_{H^7-H^5} = 2,0$ Hz, H_7) ; 7,94 (d, 1H, $^4J_{H^5-H^7} = 2,0$ Hz, H_5) ; 8,00 (d, 1H, $^3J_{H^8-H^7} = 9,0$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : 56,8 (CH_3) ; 61,2 (CH_3) ; 116,2 (CH) ; 117,9 (C) ; 123,2 (CH) ; 123,3 (CH) ; 127,5 (C) ; 129,4 (CH) ; 129,5 (CH) ; 130,6 (C) ; 143,0 (C) ; 148,6 (C).

5) Synthèse de l'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique (**25**)



Dans un ballon de 50 mL bouché par un septum, on place 1,07 g de 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène **24** (4 mmol) dans 10 mL de THF fraîchement distillé. A l'aide d'un mélange acétone - azote liquide, la température est abaissée à -78 °C .

On ajoute alors doucement, à l'aide d'une seringue, 2,75 mL d'une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (4,4 mmol). Après 15 minutes d'agitation, on additionne doucement à la seringue 1,00 mL de borate de triméthyle. On maintient alors l'agitation en laissant doucement remonter la température à -50 °C sur une durée de 1h30.

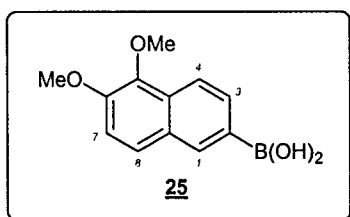
Enfin, la réaction est stoppée par l'addition de 4,2 mL d'une solution molaire d'acide chlorhydrique et on laisse le milieu revenir à température ambiante.

On réalise alors plusieurs extractions à l'éther éthylique. La solution organique finale est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique molaire avant d'être séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation à sec sous pression réduite de la phase étherée, le produit obtenu (plus ou moins huileux) est mélangé à un minimum d'éther éthylique puis filtré sur verre fritté. On récupère alors une poudre blanchâtre tandis que le filtrat est évaporé à sec. La même opération est alors renouvelée plusieurs fois jusqu'à ce qu'on ne récupère plus de poudre lors de la filtration.

Les différentes fractions de poudre récupérées sont alors réunies et lavées sur verre fritté avec un minimum d'éther éthylique. Après séchage sur P₂O₅ au dessiccateur, on obtient alors 0,74 g d'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique **25**, ce qui correspond à un rendement de 80 %.

acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique (**25**)¹³



C₁₂H₁₃BO₄ (M = 232,04 g/mol)

Poudre blanchâtre

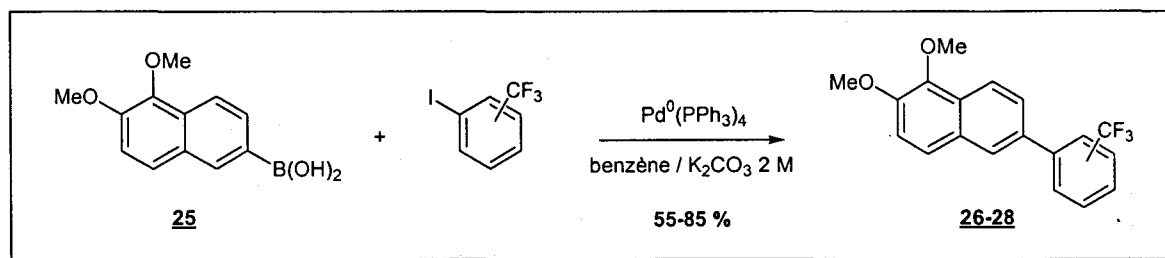
T_f = 174-178 °C (décomposition)

RMN ¹H (Acétone-*d*₆, 300 MHz) : 3,94 (s, 3H, OCH₃) ; 3,97 (s, 3H, OCH₃) ; 7,30 (s élargi, 2H, 2 x OH) ; 7,40 (d, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,9 Hz, H₇) ; 7,67 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,9 Hz, H₈) ; 7,93 (d, 1H, ³J_{H3-H4} = 8,5 Hz, H₃ ou H₄) ; 8,03 (d, 1H, ³J_{H3-H4} = 8,5 Hz, H₃ ou H₄) ; 8,38 (s, 1H, H₁).

RMN ¹³C (Acétone-*d*₆, 75 MHz) : 57,2 (CH₃) ; 61,1 (CH₃) ; 116,2 (CH) ; 120,8 (CH) ; 125,8 (CH) ; 130,3 (C) ; 131,2 (C) ; 131,6 (CH) ; 136,2 (CH) ; 143,6 (C) ; 150,1 (C).

NB : Le pic du carbone lié à l'atome de bore n'est pas observable à la fréquence indiquée, même à forte concentration avec une accumulation de plusieurs milliers de scans. L'atome de bore existe naturellement sous la forme d'un mélange de deux isotopes : le ¹⁰B, présent à hauteur de 20 %, présente un spin de +3 et le ¹¹B, présent à hauteur de 80 %, présente un spin de -3/2. Le pic relatif au carbone portant cet atome devrait donc se présenter sous la forme d'un quadruplet (couplage ¹³C-¹¹B) et d'un septuplet (couplage ¹³C-¹⁰B).

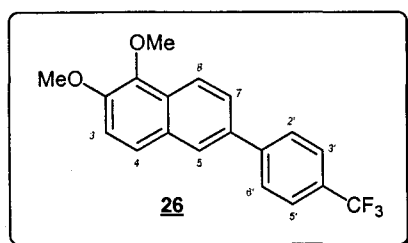
SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 233 (13) ; 232 ([M⁺], 100) ; 231 (24).

6) Synthèse des 6-(trifluorométhylphényl)-1,2-diméthoxynaphtalènes (26-28)

Dans un ballon de 25 mL surmonté d'un réfrigérant à eau, on place 0,232 g d'acide 5,6-diméthoxynaphtyl-2-boronique **25** (1 mmol), 0,272 g d'iodotrifluorométhylbenzène (ortho, méta ou para) (1 mmol), 35 mg de tétrakistriphénylphosphine de palladium (0), 1 mL d'une solution aqueuse 2 M de carbonate de potassium et 1 mL de benzène. Le mélange est porté à reflux sous agitation pendant 3 heures avant d'être ramené à température ambiante.

On ajoute alors 4 mL de chloroforme et 4 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium avant de séparer la phase organique de la phase aqueuse. On réalise 2 extractions supplémentaires sur cette dernière à l'aide de chloroforme (2 x 4 mL). Les phases organiques réunies sont alors lavées avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium (4 mL) avant d'être séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation à sec sous pression réduite du solvant organique, une séparation sur colonne de silice normale (éluant : dichlorométhane pur) suivie d'une recristallisation dans de l'éther de pétrole permet d'obtenir les composés **26-28** avec des rendements compris entre 55 % et 85 %.

1,2-diméthoxy-6-(4-trifluorométhylphényl)naphtalène (**26**)

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$ (M = 332,32 g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 55 %

$T_f = 131-132 \text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 4,02 (s, 3H, OCH_3) ; 4,04 (s, 3H, OCH_3) ; 7,34 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9,0 \text{ Hz}$, H_3) ; 7,66 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 9,0 \text{ Hz}$, H_4) ; 7,71 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 8,8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1,7$

Hz, H₇) ; 7,71 (d, 2H, ³J_{H_{2',6'}-H_{3',5'}} = 7,9 Hz, H_{2',6'} ou H_{3',5'}) ; 7,78 (d, 2H, ³J_{H_{2',6'}-H_{3',5'}} = 7,9 Hz, H_{2',6'} ou H_{3',5'}) ; 7,98 (d, 1H, ⁴J_{H₅-H₇} = 1,7 Hz, H₅) ; 8,23 (d, 1H, ³J_{H₈-H₇} = 8,8 Hz, H₈).

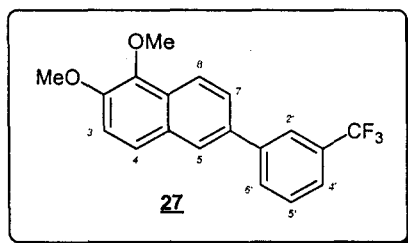
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 56,8 (s, OCH₃) ; 61,2 (s, OCH₃) ; 115,8 (s, CH) ; 122,3 (s, CH) ; 124,4 (q, CF₃, ¹J_{C-F} = 271,9 Hz) ; 124,7 (s, CH) ; 125,4 (s, CH) ; 125,8 (q, 2 x CH, ³J_{C-F} = 3,7 Hz) ; 126,1 (s, CH) ; 127,5 (s, 2 x CH) ; 128,6 (s, C) ; 129,1 (q, C, ²J_{C-F} = 32,4 Hz) ; 129,7 (s, C) ; 135,2 (s, C) ; 142,9 (s, C) ; 144,6 (s, C) ; 148,9 (s, C).

Microanalyses : Calculé : C 68,67 % ; H 4,55 % ; F 17,15 %

Trouvé : C 68,85 % ; H 4,60 % ; F 17,02 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 333 (21) ; 332 ([M⁺], 100).

1,2-diméthoxy-6-(3-trifluorométhylphényl)naphtalène (27)



C₁₉H₁₅F₃O₂ (M = 332,32 g/mol)

Poudre crème

Rendement = 85 %

T_f = 65-67 °C

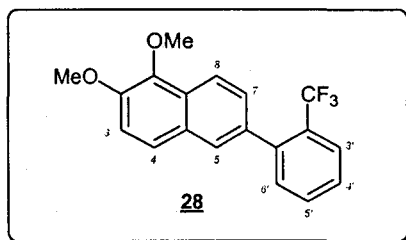
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 4,02 (s, 3H, OCH₃) ; 4,06 (s, 3H, OCH₃) ; 7,34 (d, 1H, ³J_{H₃-H₄} = 9,0 Hz, H₃) ; 7,58 (d, 1H, ³J_{H_{4'}-H_{5'}} = 7,6 Hz, H_{4'}) ; 7,62 (t, 1H, ³J_{H_{5'}-H_{4'}} = ³J_{H_{5'}-H_{6'}} = 7,6 Hz, H_{5'}) ; 7,67 (d, 1H, ³J_{H₄-H₃} = 9,0 Hz, H₄) ; 7,73 (dd, 1H, ³J_{H₇-H₈} = 8,8 Hz, ⁴J_{H₇-H₅} = 1,9 Hz, H₇) ; 7,86 (d, 1H, ³J_{H_{6'}-H_{5'}} = 7,6 Hz, H_{6'}) ; 7,99 (s élargi, 1H) ; 7,99 (d, 1H, ⁴J_{H₅-H₇} = 1,9 Hz, H₅) ; 8,24 (d, 1H, ³J_{H₈-H₇} = 8,8 Hz, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 56,8 (s, CH₃) ; 61,2 (s, CH₃) ; 115,8 (s, CH) ; 122,4 (s, CH) ; 123,8 (q, CH, ³J_{C-F} = 3,9 Hz) ; 123,9 (q, CH, ³J_{C-F} = 3,9 Hz) ; 124,3 (q, CF₃, ¹J_{C-F} = 272,2 Hz) ; 124,7 (s, CH) ; 125,4 (s, CH) ; 126,0 (s, CH) ; 128,6 (s, C) ; 129,3 (s, CH) ; 129,8 (s, C) ; 130,5 (s, CH) ; 131,2 (q, C, ²J_{C-F} = 32,3 Hz) ; 135,2 (s, C) ; 141,9 (s, C) ; 142,9 (s, C) ; 148,8 (s, C).

Microanalyses : Calculé : C 68,67 % ; H 4,55 % ; F 17,15 %

Trouvé : C 68,48 % ; H 4,64 % ; F 17,27 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 332 ([M⁺], 100) ; 317 (43) ; 289 (42) ; 274 (22) ; 269 (31) ; 249 (27).

1,2-diméthoxy-6-(2-trifluorométhylphényl)naphtalène (28)C₁₉H₁₅F₃O₂ (M = 332,32 g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 58 %

T_f = 86-87 °C

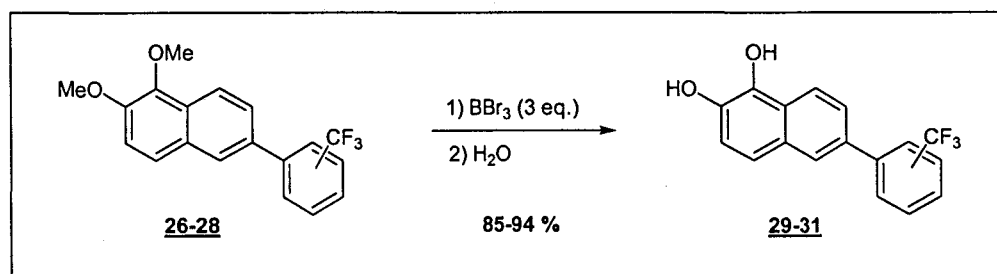
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 4,01 (s, 3H, OCH₃) ; 4,03 (s, 3H, OCH₃) ; 7,33 (d, 1H, ³J_{H3-H4} = 9,0 Hz, H₃) ; 7,40 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz, H_{3'} ou H_{6'}) ; 7,45 (d élargi, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,5 Hz, H₇) ; 7,48 (t, ³J = 7,6 Hz, H_{4'} ou H_{5'}) ; 7,58 (t, ³J = 7,6 Hz, H_{4'} ou H_{5'}) ; 7,62 (d, 1H, ³J_{H4-H3} = 9,0 Hz, H₄) ; 7,72 (s élargi, 1H, H₅) ; 7,78 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz, H_{3'} ou H_{6'}) ; 8,14 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,5 Hz, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 56,9 (s, CH₃) ; 61,2 (s, CH₃) ; 115,8 (s, CH) ; 120,9 (s, CH) ; 124,3 (q, CF₃, ¹J_{C-F} = 272,2 Hz) ; 124,5 (s, CH) ; 126,1 (q, CH, ³J_{C-F} = 5,4 Hz) ; 127,4 (s, CH) ; 127,5 (q, CH, ⁴J_{C-F} = 1,7 Hz) ; 127,7 (q, CH, ⁴J_{C-F} = 1,7 Hz) ; 128,3 (s, C) ; 128,6 (q, C, ²J_{C-F} = 29,8 Hz) ; 129,1 (s, C) ; 131,4 (s, CH) ; 132,4 (s, CH) ; 135,7 (s, C) ; 141,4 (q, C, ³J_{C-F} = 1,7 Hz) ; 143,0 (s, C) ; 148,7 (s, C).

Microanalyses : Calculé : C 68,67 % ; H 4,55 % ; F 17,15 %

Trouvé : C 68,88 % ; H 4,49 % ; F 17,33 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 333 (20) ; 332 ([M⁺], 98) ; 317 (49) ; 289 (28) ; 250 (21) ; 249 (100).

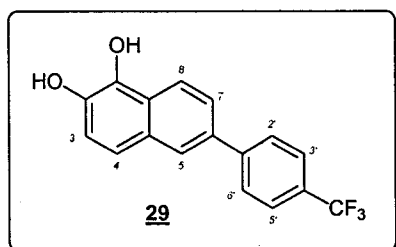
7) Synthèse des 1,2-dihydroxy-6-(trifluorométhylphényl)naphtalènes (29-31)

Dans un bicol de 100 mL équipé d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à eau, on place 0,332 g (1 mmol) de 1,2-diméthoxy-6-(trifluorométhylphényl)naphtalène **26-28** pur dissous dans 25 mL de dichlorométhane.

Sous agitation et à température ambiante, on ajoute très doucement (30 minutes) 3 mL d'une solution commerciale 1 M de BBR_3 dans le dichlorométhane. L'agitation est maintenue durant 1 heure avant d'ajouter (lentement au début) 30 mL d'eau distillée. Au bout de 30 minutes, l'agitation est stoppée et la phase aqueuse est séparée de la phase organique.

Cette dernière est séchée sur MgSO_4 puis évaporée à sec sous pression réduite pour donner le 1,2-dihydroxy-6-(trifluorométhylphényl)naphtalène **29-31** pur avec un rendement compris entre 85 % et 94 %.

1,2-dihydroxy-6-(4-trifluorométhylphényl)naphtalène (**29**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ (M = 304,26 g/mol)

Poudre verte

Rendement = 94 %

$T_f = 114-117\text{ }^\circ\text{C}$ (décomposition)

RMN ^1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 7,28 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8,7\text{ Hz}$, H_3) ; 7,45 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 8,7\text{ Hz}$, H_4) ; 7,73 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 8,8\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1,95\text{ Hz}$, H_7) ; 7,80 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{H}_2',6'} = 8,8\text{ Hz}$, $\text{H}_3',5'$ ou $\text{H}_2',6'$) ; 7,94 (s élargi, 1H, OH) ; 7,97 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{H}_2',6'} = 8,8\text{ Hz}$, $\text{H}_3',5'$ ou $\text{H}_2',6'$) ; 8,12 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5-\text{H}_7} = 1,95\text{ Hz}$, H_5) ; 8,26 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 8,8\text{ Hz}$, H_8) ; 8,54 (s élargi, 1H, OH).

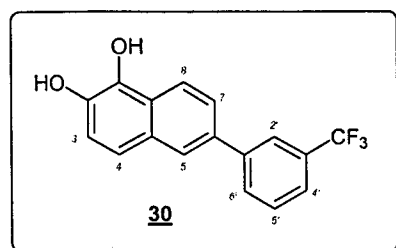
RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 119,3 (s, CH) ; 121,0 (s, CH) ; 122,7 (s, CH) ; 124,7 (s, CH) ; 125,5 (q, CF_3 , $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 271,0\text{ Hz}$) ; 126,0 (s, C) ; 126,5 (q, CH, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 3,7\text{ Hz}$) ; 126,9 (s, CH) ; 128,2 (s, CH) ; 129,1 (q, C, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 32,3\text{ Hz}$) ; 130,2 (s, C) ; 134,6 (s, C) ; 138,7 (s, C) ; 141,2 (s, C) ; 145,8 (s, C).

Microanalyses : Calculé : C 67,11 % ; H 3,64 % ; F 18,73 %

Trouvé : C 67,02 % ; H 3,75 % ; F 18,82 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 305 (50) ; 304 ($[\text{M}^+]$, 100) ; 303 (51).

1,2-dihydroxy-6-(3-trifluorométhylphényl)naphtalène (**30**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ (M = 304,26 g/mol)

Poudre grise

Rendement = 90 %

$T_f = 154-157\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 7,29 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 8,7$ Hz, H_3) ; 7,46 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 8,7$ Hz, H_4) ; 7,67-7,69 (m, 2H, H_5' et H_6') ; 7,78 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7\text{-H}_8} = 8,8$ Hz, $^4J_{\text{H}_7\text{-H}_5} = 1,9$ Hz, H_7) ; 7,94 (s élargi, 1H, OH) ; 8,03 (m, 1H, H_4') ; 8,08 (s élargi, 1H, H_2') ; 8,16 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5\text{-H}_7} = 1,9$ Hz, H_5) ; 8,27 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 8,8$ Hz, H_8) ; 8,53 (s élargi, 1H, OH).

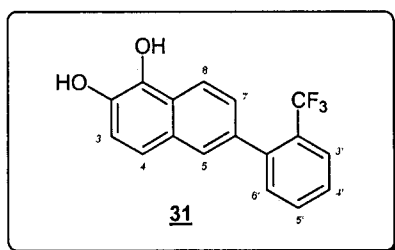
RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 119,4 (s, CH) ; 121,0 (s, CH) ; 122,7 (s, CH) ; 124,2 (q, CH, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz) ; 124,3 (q, CH, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz) ; 124,7 (s, CH) ; 125,4 (q, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 271,6$ Hz) ; 126,0 (s, C) ; 126,8 (s, CH) ; 130,3 (s, C) ; 130,6 (s, CH) ; 131,5 (s, CH) ; 131,5 (q, C, $^2J_{\text{C-F}} = 31,7$ Hz) ; 134,6 (s, C) ; 138,8 (s, C) ; 141,3 (s, C) ; 143,0 (s, C).

Microanalyses : Calculé : C 67,11 % ; H 3,64 % ; F 18,73 %

Trouvé : C 67,32 % ; H 3,71 % ; F 18,54 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 305 (33) ; 304 ($[\text{M}^+]$, 100) ; 303 (19).

1,2-dihydroxy-6-(2-trifluorométhylphényl)naphtalène (**31**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ (M = 304,26 g/mol)

Poudre marron

Rendement = 85 %

$T_f = 110$ °C (décomposition)

RMN ^1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 7,24 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 8,8$ Hz, H_3) ; 7,31 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 8,8$ Hz, H_4) ; 7,32 (dm, 1H, $^3J_{\text{H}_7\text{-H}_8} = 8,8$ Hz, H_7) ; 7,45 (dm, 1H, $^3J_{\text{H}_6'\text{-H}_5'} = 6,9$ Hz, H_6') ; 7,59 (ddm, 1H, $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_5'} = 8,1$ Hz, $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_3'} = 7,8$ Hz, H_4') ; 7,63 (m, 1H, H_5) ; 7,70 (ddm, 1H, $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_4'} = 8,1$ Hz, $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_6'} = 6,9$ Hz, H_5') ; 7,80 (dm, $^3J_{\text{H}_3'\text{-H}_4'} = 7,8$ Hz, H_3') ; 7,90 (s élargi, 1H, OH) ; 8,11 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 8,8$ Hz, H_8) ; 8,47 (s élargi, 1H, OH).

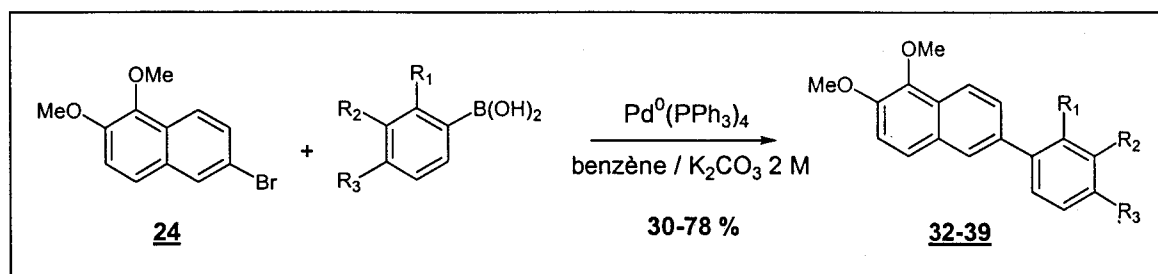
Microanalyses : Calculé : C 67,11 % ; H 3,64 % ; F 18,73 %

Trouvé : C 67,45 % ; H 3,78 % ; F 18,49 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 305 (42) ; 304 ($[\text{M}^+]$, 100) ; 303 (33).

NB : Etant donné la rapide dégradation du composé **31** en solution dans l'acétone, le spectre ^{13}C de ce composé n'a pas pu être obtenu.

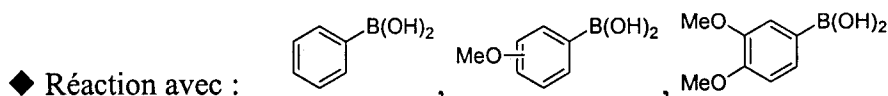
8) Synthèse des 6-phényl-1,2-diméthoxynaphtalènes (32-39)



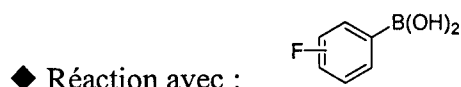
Dans un ballon de 25 mL surmonté d'un réfrigérant à eau, on place 2 mmol de 6-bromo-1,2-diméthoxynaphtalène **24** (534 mg), 2 mmol de l'acide arylboronique substitué souhaité, 70 mg de tétrakistriphénylphosphine de palladium (0) dans 2 mL de benzène et 2 mL d'une solution aqueuse 2 M de carbonate de potassium. Le mélange est placé à reflux pendant 3 heures.

On laisse refroidir à température ambiante puis on ajoute 8 mL de chloroforme et 8 mL d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après séparation des phases, on effectue deux nouvelles extractions avec 10 mL de chloroforme sur la phase aqueuse. Les phases organiques sont alors regroupées et lavées avec 10 mL de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium.

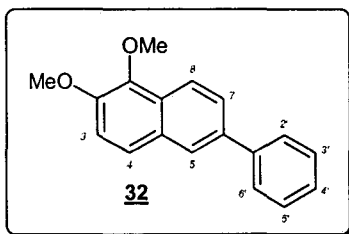
La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec sous pression réduite. On obtient alors un résidu solide.



Le résidu solide est recristallisé dans l'acétone.



On dissout à chaud le résidu solide dans une quantité importante d'éther de pétrole (200 mL pour 500 mg de solide) puis on filtre à chaud. On évapore à sec sous pression réduite le filtrat avant de recristalliser dans de l'éther de pétrole le solide obtenu.

6-phényl-1,2-diméthoxynaphtalène (32)

$C_{18}H_{16}O_2$ (M = 264,32 g/mol)

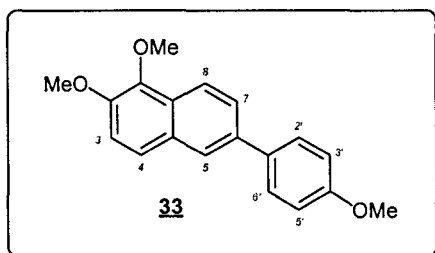
Poudre gris clair

Rendement = 37 %

$T_f = 114-115\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.¹²⁰ 114-115 $^\circ\text{C}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 4,02 (s, 3H, OCH_3) ; 4,04 (s, 3H, OCH_3) ; 7,33 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9,0$ Hz, H_3) ; 7,38 (tt, 1H, $^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_3',5'} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{H}_4'-\text{H}_2',6'} = 1,3$ Hz, H_4') ; 7,49 (m, 2H, $\text{H}_{3',5'}$) ; 7,67 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 9,0$ Hz, H_4) ; 7,72 (m, 2H, $\text{H}_{2',6'}$) ; 7,75 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 8,8$ Hz, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1,7$ Hz, H_7) ; 8,00 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5-\text{H}_7} = 1,7$ Hz, H_5) ; 8,21 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 8,8$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 56,9 (CH_3) ; 61,2 (CH_3) ; 115,7 (CH) ; 122,0 (CH) ; 124,5 (CH) ; 125,6 (CH) ; 125,9 (CH) ; 127,2 (CH) ; 127,3 (2 x CH) ; 128,2 (C) ; 128,8 (2 x CH) ; 130,0 (C) ; 136,8 (C) ; 141,1 (C) ; 142,9 (C) ; 148,5 (C).

6-(4-méthoxyphényl)-1,2-diméthoxynaphtalène (33)

$C_{19}H_{18}O_3$ (M = 294,34 g/mol)

Poudre grisâtre

Rendement = 72 %

$T_f = 148-149\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,89 (s, 3H, OCH_3) ; 4,03 (s, 3H, OCH_3) ; 4,05 (s, 3H, OCH_3) ; 7,04 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{H}_2',6'} = 8,8$ Hz, $\text{H}_{3',5'}$) ; 7,32 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8,8$ Hz, H_3) ; 7,65 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 8,8$ Hz, H_4) ; 7,67 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_2',6'-\text{H}_3',5'} = 8,8$ Hz, $\text{H}_{2',6'}$) ; 7,74 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 8,8$ Hz, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1,7$ Hz, H_7) ; 7,95 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5-\text{H}_7} = 1,7$ Hz, H_5) ; 8,20 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 8,8$ Hz, H_8).

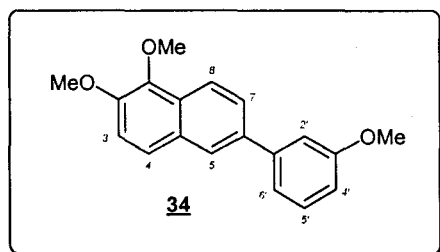
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 55,4 (CH_3) ; 56,9 (CH_3) ; 61,2 (CH_3) ; 114,3 (2 x CH) ; 115,7 (CH) ; 121,9 (CH) ; 124,4 (CH) ; 124,8 (CH) ; 125,7 (CH) ; 127,9 (C) ; 128,3 (2 x CH) ; 130,1 (C) ; 133,6 (C) ; 136,4 (C) ; 142,9 (C) ; 148,2 (C) ; 159,1 (C).

Microanalyses : Calculé : C 77,53 % ; H 6,16 %

Trouvé : C 77,30 % ; H 6,11 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 296 (20) ; 295 (73) ; 294 ($[\text{M}^+]$, 100).

6-(3-méthoxyphényl)-1,2-diméthoxynaphtalène (34)

C₁₉H₁₈O₃ (M = 294,34 g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 56 %

T_f = 107-108 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 3,91 (s, 3H, OCH₃) ; 4,03 (s, 3H, OCH₃) ; 4,05 (s, 3H, OCH₃) ; 6,94 (ddd, 1H, ³J_{H4'-H5'} = 8,0 Hz, ⁴J_{H4'-H2'} = 2,0 Hz, ⁴J_{H4'-H6'} = 0,9 Hz, H_{4'}) ; 7,27 (d, 1H, ⁴J_{H2'-H4'} = 2,0 Hz, H_{2'}) ; 7,32 (dd, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 7,8 Hz, ⁴J_{H6'-H4'} = 0,9 Hz, H_{6'}) ; 7,34 (d, 1H, ³J_{H3-H4} = 8,9 Hz, H₃) ; 7,41 (dd, 1H, ³J_{H5'-H4'} = 8,0 Hz, ³J_{H5'-H6'} = 7,8 Hz, H_{5'}) ; 7,68 (d, 1H, ³J_{H4-H3} = 8,9 Hz, H₄) ; 7,76 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,8 Hz, ⁴J_{H7-H5} = 1,8 Hz, H₇) ; 8,00 (d, 1H, ⁴J_{H5-H7} = 1,8 Hz, H₅) ; 8,21 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,8 Hz, H₈).

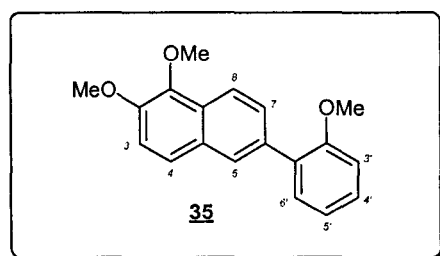
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 55,4 (CH₃) ; 57,0 (CH₃) ; 61,3 (CH₃) ; 112,7 (CH) ; 113,1 (CH) ; 115,8 (CH) ; 119,9 (CH) ; 122,1 (CH) ; 124,6 (CH) ; 125,7 (CH) ; 126,0 (CH) ; 128,4 (C) ; 129,9 (CH) ; 130,0 (C) ; 136,8 (C) ; 142,8 (C) ; 143,0 (C) ; 148,6 (C) ; 160,1 (C).

Microanalyses : Calculé : C 77,53 % ; H 6,16 %

Trouvé : C 77,65 % ; H 6,21 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 295 (21) ; 294 (100) ; 279 (42) ; 251 (36) ; 236 (36).

6-(2-méthoxyphényl)-1,2-diméthoxynaphtalène (35)

C₁₉H₁₈O₃ (M = 294,34 g/mol)

Poudre crème

Rendement = 47 %

T_f = 121-122 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 3,86 (s, 3H, OCH₃) ; 4,03 (s, 3H, OCH₃) ; 4,05 (s, 3H, OCH₃) ; 7,05 (dd, 1H, ³J_{H3'-H4'} = 8,1 Hz, ⁴J_{H3'-H5'} = 1,0 Hz, H_{3'}) ; 7,10 (td, 1H, ³J_{H5'-H6'} = ³J_{H5'-H4'} = 7,6 Hz, ⁴J_{H5'-H3'} = 1,0 Hz, H_{5'}) ; 7,32 (d, 1H, ³J_{H3-H4} = 9,0 Hz, H₃) ; 7,38 (ddd, 1H, ³J_{H4'-H3'} = 8,1 Hz, ³J_{H4'-H5'} = 7,6 Hz, ⁴J_{H4'-H6'} = 1,7 Hz, H_{4'}) ; 7,45 (dd, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 7,6 Hz, ⁴J_{H6'-H4'} = 1,7 Hz, H_{6'}) ; 7,66 (d, 1H, ³J_{H4-H3} = 9,0 Hz, H₄) ; 7,73 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,8 Hz, ⁴J_{H7-H5} = 1,7 Hz, H₇) ; 7,94 (d, 1H, ⁴J_{H5-H7} = 1,7 Hz, H₅) ; 8,18 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,8 Hz, H₈).

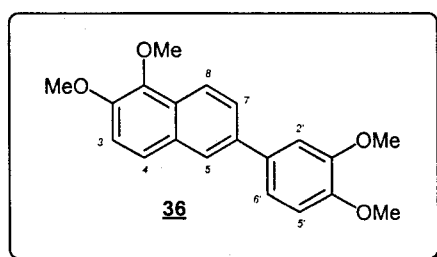
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 55,6 (CH_3) ; 57,0 (CH_3) ; 61,2 (CH_3) ; 111,3 (CH) ; 115,3 (CH) ; 120,8 (CH) ; 121,0 (CH) ; 124,5 (CH) ; 127,9 (CH) ; 128,1 (C) ; 128,4 (CH) ; 128,7 (CH) ; 129,8 (C) ; 130,7 (C) ; 131,1 (CH) ; 134,5 (C) ; 143,0 (C) ; 148,4 (C) ; 156,6 (C).

Microanalyses : Calculé : C 77,53 % ; H 6,16 %

Trouvé : C 77,27 % ; H 6,15 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 295 (23) ; 294 ($[\text{M}^+]$, 100).

6-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2-diméthoxynaphtalène (36)



$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ($M = 324,37$ g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 30 %

$T_f = 129-130$ °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,93 (s, 3H, OCH_3) ; 3,98 (s, 3H, OCH_3) ; 3,99 (s, 3H, OCH_3) ; 4,02 (s, 3H, OCH_3) ; 6,96 (d, 1H, $^3J_{\text{H}5'-\text{H}6'} = 8,1$ Hz, $\text{H}_{5'}$) ; 7,23 (s, 1H, $\text{H}_{2'}$) ; 7,24 (d, 1H, $^3J_{\text{H}6'-\text{H}5'} = 8,1$ Hz, $\text{H}_{6'}$) ; 7,30 (d, 1H, $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 9,0$ Hz, H_3) ; 7,63 (d, 1H, $^3J_{\text{H}4-\text{H}3} = 9,0$ Hz, H_4) ; 7,71 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8,8$ Hz, $^4J_{\text{H}7-\text{H}5} = 1,9$ Hz, H_7) ; 7,92 (d, 1H, $^4J_{\text{H}5-\text{H}7} = 1,9$ Hz, H_5) ; 8,17 (d, 1H, $^3J_{\text{H}8-\text{H}7} = 8,8$ Hz, H_8).

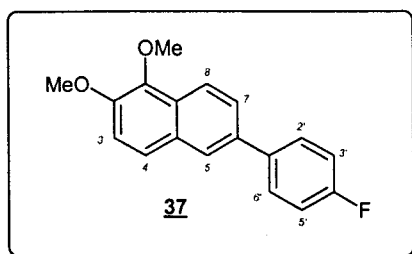
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : 56,0 (2 x CH_3) ; 56,9 (CH_3) ; 61,2 (CH_3) ; 110,5 (CH) ; 111,6 (CH) ; 115,7 (CH) ; 119,6 (CH) ; 121,9 (CH) ; 124,4 (CH) ; 125,0 (CH) ; 125,8 (CH) ; 128,0 (C) ; 130,0 (C) ; 134,1 (C) ; 136,6 (C) ; 142,9 (C) ; 148,3 (C) ; 148,6 (C) ; 149,2 (C).

Microanalyses : Calculé : C 74,06 % ; H 6,21 %

Trouvé : C 74,24 % ; H 6,32 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 325 (32) ; 324 ($[\text{M}^+]$, 100)

6-(4-fluorophényl)-1,2-diméthoxynaphtalène (37)



$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ ($M = 282,31$ g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 78 %

$T_f = 118-119$ °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 4,02 (s, 3H, OCH_3) ; 4,04 (s, 3H, OCH_3) ; 7,17 (t, 2H, $^3J_{\text{H}3',5'-\text{H}2'-6'} = ^3J_{\text{H}3',5'-\text{F}} = 8,6$ Hz, $\text{H}_{3',5'}$) ; 7,33 (d, 1H, $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 8,9$ Hz, H_3) ; 7,65 (d, 1H, $^3J_{\text{H}4-\text{H}3} = 8,9$

Hz, H₄) ; 7,66 (d, 2H, ³J_{H2',6'-H3'-5'} = 8,6 Hz, H_{2',6'}) ; 7,69 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,8 Hz, ⁴J_{H7-H5} = 1,7 Hz, H₇) ; 7,93 (d, 1H, ⁴J_{H5-H7} = 1,7 Hz, H₅) ; 8,20 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,8 Hz, H₈).

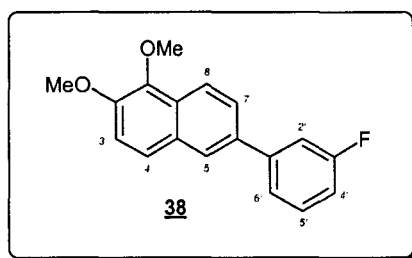
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 56,9 (s, CH₃) ; 61,2 (s, CH₃) ; 115,7 (d, 2 x CH, ²J_{C-F} = 21,4 Hz) ; 115,8 (s, CH) ; 122,1 (s, CH) ; 124,5 (s, CH) ; 125,4 (s, CH) ; 125,7 (s, CH) ; 128,1 (s, C) ; 128,8 (d, 2 x CH, ³J_{C-F} = 7,9 Hz) ; 129,9 (s, C) ; 135,8 (s, C) ; 137,2 (d, C, ⁴J_{C-F} = 3,0 Hz) ; 142,9 (s, C) ; 148,5 (s, C) ; 162,4 (d, C, ¹J_{C-F} = 246,0 Hz).

Microanalyses : Calculé : C 76,58 % ; H 5,36 % ; F 6,73 %

Trouvé : C 76,72 % ; H 5,39 % ; F 6,59 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 283 (42) ; 282 ([M⁺], 100).

6-(3-fluorophényl)-1,2-diméthoxynaphtalène (38)



C₁₈H₁₅FO₂ (M = 282,31 g/mol)

Cristaux crème

Rendement = 67 %

T_f = 95-97 °C

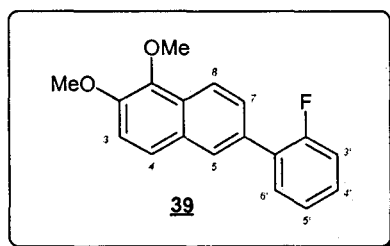
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 4,01 (s, 3H, OCH₃) ; 4,02 (s, 3H, OCH₃) ; 7,02-7,08 (m, 1H, H_{4'}) ; 7,33 (d, 1H, ³J_{H3-H4} = 9,0 Hz, H₃) ; 7,38-7,50 (m, 3H, H_{2'}, H_{5'} et H_{6'}) ; 7,66 (d, 1H, ³J_{H4-H3} = 9,0 Hz, H₄) ; 7,70 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,8 Hz, ⁴J_{H7-H5} = 1,7 Hz, H₇) ; 7,96 (d, 1H, ⁴J_{H5-H7} = 1,7 Hz, H₅) ; 8,19 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,8 Hz, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 56,8 (s, CH₃) ; 61,1 (s, CH₃) ; 113,9 (d, CH, ²J_{C-F} = 21,4 Hz) ; 114,0 (d, CH, ²J_{C-F} = 22,0 Hz) ; 115,7 (s, CH) ; 122,1 (s, CH) ; 122,8 (s, CH) ; 124,6 (s, CH) ; 125,4 (s, CH) ; 125,7 (s, CH) ; 128,4 (s, C) ; 129,7 (s, C) ; 130,2 (d, CH, ³J_{C-F} = 8,6 Hz) ; 135,4 (s, C) ; 142,8 (s, C) ; 143,4 (d, C, ³J_{C-F} = 7,3 Hz) ; 148,6 (s, C) ; 163,2 (d, C, ¹J_{C-F} = 245,4 Hz).

Microanalyses : Calculé : C 76,58 % ; H 5,36 % ; F 6,73 %

Trouvé : C 76,35 % ; H 5,47 % ; F 6,52 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 283 (25) ; 282 ([M⁺], 100) ; 267 (52) ; 239 (69) ; 224 (36) ; 196 (36).

6-(2-fluorophényl)-1,2-diméthoxynaphtalène (39)

$C_{18}H_{15}FO_2$ ($M = 282,31$ g/mol)

Poudre beige

Rendement = 54 %

$T_f = 82-84$ °C

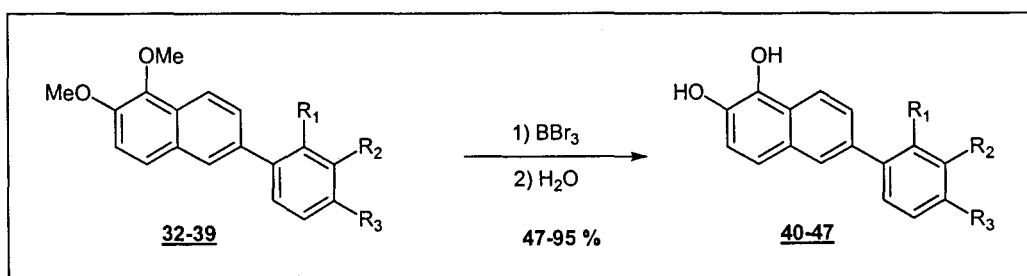
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : 4,01 (s, 3H, OCH_3) ; 4,02 (s, 3H, OCH_3) ; 7,18 (ddd, 1H, $^3J_{H3'-F} = 10,7$ Hz, $^3J_{H3'-H4'} = 8,1$ Hz, $^4J_{H3'-H5'} = 1,5$ Hz, $H_{3'}$) ; 7,24 (td, 1H, $^3J_{H5'-H4'} = ^3J_{H5'-H6'} = 7,5$ Hz, $^4J_{H5'-H3'} = 1,5$ Hz, $H_{5'}$) ; 7,30-7,37 (m, 1H, $H_{4'}$) ; 7,32 (d, 1H, $^3J_{H3-H4} = 8,9$ Hz, H_3) ; 7,54 (td, 1H, $^3J_{H6'-H5'} = ^4J_{H6'-F} = 7,5$ Hz, $^4J_{H6'-H4'} = 1,9$ Hz, $H_{5'}$) ; 7,65 (d, 1H, $^3J_{H4-H3} = 8,9$ Hz, H_4) ; 7,68 (dt, 1H, $^3J_{H7-H8} = 8,8$ Hz, $^4J_{H7-H5} = ^5J_{H7-F} = 1,8$ Hz, H_7) ; 7,96 (s élargi, 1H, H_5) ; 8,19 (d, 1H, $^3J_{H8-H7} = 8,8$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : 56,9 (s, CH_3) ; 61,2 (s, CH_3) ; 115,6 (s, CH) ; 116,2 (d, CH, $^2J_{C-F} = 22,6$ Hz) ; 121,6 (s, CH) ; 124,5 (d, CH, $^4J_{C-F} = 3,7$ Hz) ; 124,7 (s, CH) ; 127,4 (d, CH, $^4J_{C-F} = 3,0$ Hz) ; 128,0 (d, CH, $^4J_{C-F} = 3,0$ Hz) ; 128,4 (s, C) ; 129,0 (d, CH, $^3J_{C-F} = 8,6$ Hz) ; 129,1 (d, C, $^2J_{C-F} = 13,7$ Hz) ; 129,7 (s, C) ; 131,0 (d, CH, $^3J_{C-F} = 3,0$ Hz) ; 131,5 (d, C, $^3J_{C-F} = 1,8$ Hz) ; 142,9 (s, C) ; 148,8 (s, C) ; 160,1 (d, C, $^1J_{C-F} = 247,8$ Hz).

Microanalyses : Calculé : C 76,58 % ; H 5,36 % ; F 6,73 %

Trouvé : C 76,39 % ; H 5,43 % ; F 6,85 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 283 (50) ; 282 ($[M^+]$, 100).

9) Synthèse des 6-phényl-1,2-dihydroxynaphtalènes (40-47) :

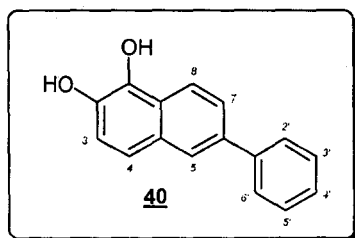
1 mmol de 6-aryl-1,2-diméthoxynaphtalène (**32-39**) est dissoute dans 20 mL de dichlorométhane. A température ambiante et sous agitation, on ajoute goutte à goutte (n+1) équivalents d'une solution de tribromure de bore 1M dans le dichlorométhane, où n représente le nombre de méthoxy présents sur le 6-aryl-1,2-diméthoxynaphtalène.

On laisse ensuite sous agitation pendant 1 heure avant d'ajouter lentement (goutte à goutte) 20 mL d'eau. On obtient alors un insoluble que l'on filtre, que l'on rince au dichlorométhane et à l'eau et que l'on sèche au dessiccateur sur P₂O₅.

Pour les composés fluorés, la phase « dichlorométhane » doit également être évaporée à sec sous pression réduite avant de recristalliser le brut dans un minimum de dichlorométhane.

Les composés **40-47** sont obtenus avec des rendements compris entre 47 % et 95 %.

6-phénylnaphtalène-1,2-diol (**40**)



C₁₆H₁₂O₂ (M = 236,27 g/mol)

Poudre kaki clair

Rendement = 65 %

T_f = 178-180 °C (décomposition)

RMN ¹H (Acétone-d₆, 300 MHz) : 7,24 (d, 1H, ³J_{H₃-H₄} = 8,8 Hz, H₃) ; 7,35 (tt, 1H, ³J_{H₄'-H₃',5'} = 7,3 Hz, ⁴J_{H₄'-H₂',6'} = 1,3 Hz, H₄') ; 7,42 (d, 1H, ³J_{H₄-H₃} = 8,8 Hz, H₄) ; 7,48 (m, 2H, H₃',5') ; 7,73 (dd, 1H, ³J_{H₇-H₈} = 8,8 Hz, ⁴J_{H₇-H₅} = 1,9 Hz, H₇) ; 7,76 (m, 2H, H₂',6') ; 8,02 (d, 1H, ⁴J_{H₅-H₇} = 1,9 Hz, H₅) ; 8,22 (d, 1H, ³J_{H₈-H₇} = 8,8 Hz, H₈).

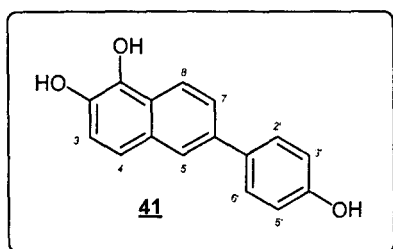
RMN ¹³C (Acétone-d₆, 75 MHz) : 119,2 (CH) ; 120,7 (CH) ; 122,4 (CH) ; 125,0 (CH) ; 125,7 (C) ; 126,1 (CH) ; 127,7 (2 x CH) ; 127,8 (CH) ; 129,7 (2 x CH) ; 130,4 (C) ; 136,3 (C) ; 138,7 (C) ; 140,8 (C) ; 141,9 (C).

Microanalyses : Calculé : C 81,34 % ; H 5,12 %

Trouvé : C 81,18 % ; H 5,21 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 238 (25) ; 237 (58) ; 236 ([M⁺], 100) ; 235 (40).

6-(4-hydroxyphényl)naphtalène-1,2-diol (**41**)



C₁₆H₁₂O₃ (M = 252,26 g/mol)

Poudre marron

Rendement = 91 %

T_f > 250 °C (décomposition vers 240 °C)

RMN ¹H (Acétone-d₆, 300 MHz) : 6,96 (d, 2H, ³J_{H₃',5'}-H₂',6' = 8,5 Hz, H₃',5') ; 7,21 (d, 1H, ³J_{H₃-H₄} = 8,5 Hz, H₃) ; 7,37 (d, 1H, ³J_{H₄-H₃} = 8,5 Hz, H₄) ; 7,62 (d, 2H, ³J_{H₂',6'}-H₃',5' = 8,5 Hz,

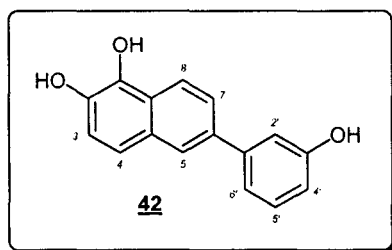
H_{2',6'}) ; 7,68 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,8 Hz, ⁴J_{H7-H5} = 1,7 Hz, H₇) ; 7,80 (s, 1H, OH) ; 7,93 (d, 1H, ⁴J_{H5-H7} = 1,7 Hz, H₅) ; 8,17 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,8 Hz, H₈) ; 8,34 (s, 1H, OH) ; 8,46 (s, 1H, OH).
RMN ¹³C (Acétone-d₆, 75 MHz) : 116,5 (2 x CH) ; 119,1 (CH) ; 120,5 (CH) ; 122,2 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,0 (CH) ; 125,2 (C) ; 128,8 (2 x CH) ; 130,5 (C) ; 133,2 (C) ; 136,3 (C) ; 138,8 (C) ; 140,4 (C) ; 157,7 (C).

Microanalyses : Calculé : C 76,18 % ; H 4,79 %

Trouvé : C 76,04 % ; H 4,90 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 252 ([M⁺], 5) ; 250 (7) ; 223 (19) ; 222 (100) ; 194 (18) ; 165 (20).

6-(3-hydroxyphényl)naphtalène-1,2-diol (42)



C₁₆H₁₂O₃ (M = 252,26 g/mol)

Poudre kaki clair

Rendement = 75 %

T_f = 186-187 °C (décomposition)

RMN ¹H (Acétone-d₆, 300 MHz) : 6,85 (ddd, 1H, ³J_{H4'-H5'} = 7,9 Hz, ⁴J_{H4'-H2'} = 2,4 Hz, ⁴J_{H4'-H6'} = 1,2 Hz, H_{4'}) ; 7,22-7,33 (m, 4H, H_{2'} et H_{6'} et H₃ et H₅) ; 7,41 (d, 1H, ³J_{H4-H3} = 8,5 Hz, H₄) ; 7,70 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8,8 Hz, ⁴J_{H7-H5} = 1,7 Hz, H₇) ; 7,84 (s élargi, 1H, OH) ; 7,99 (d, 1H, ⁴J_{H5-H7} = 1,7 Hz, H₅) ; 8,20 (d, 1H, ³J_{H8-H7} = 8,8 Hz, H₈) ; 8,40 (s élargi, 2H, 2 x OH).

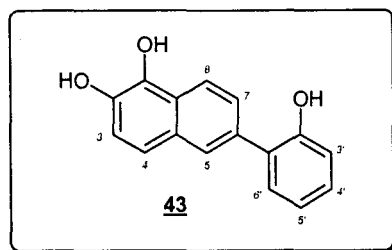
RMN ¹³C (Acétone-d₆, 75 MHz) : 114,6 (CH) ; 114,9 (CH) ; 119,0 (CH) ; 119,2 (CH) ; 120,7 (CH) ; 122,3 (CH) ; 125,0 (CH) ; 125,7 (C) ; 126,1 (CH) ; 130,4 (C) ; 130,7 (CH) ; 136,4 (C) ; 138,8 (C) ; 140,8 (C) ; 143,5 (C) ; 158,7 (C).

Microanalyses : Calculé : C 76,18 % ; H 4,79 %

Trouvé : C 75,97 % ; H 4,87 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 253 (42) ; 252 ([M⁺], 100) ; 251 (21).

6-(2-hydroxyphényl)naphtalène-1,2-diol (43)



C₁₆H₁₂O₃ (M = 252,26 g/mol)

Poudre marron foncé

Rendement = 47 %

Dégradation vers 168°C

RMN ^1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 6,76-6,88 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$ et $\text{H}_{5'}$) ; 7,04-7,36 (m, 3H, H_3 , H_4 et $\text{H}_{6'}$) ; 7,57-7,78 (m, 2H, H_7 et H_4') ; 7,93 (s élargi, 1H, OH) ; 8,11-8,24 (m, 2H, H_5 et H_8) ; 8,53 (s élargi, 2H, 2 x OH).

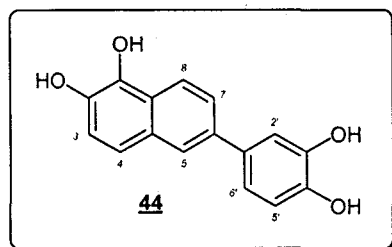
RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 116,9 (CH) ; 119,1 (CH) ; 120,7 (CH) ; 122,2 (CH) ; 122,3 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,8 (C) ; 126,0 (CH) ; 129,0 (C) ; 129,1 (CH) ; 129,2 (CH) ; 130,4 (C) ; 136,5 (C) ; 138,8 (C) ; 140,7 (C) ; 154,6 (C).

Microanalyses : Calculé : C 76,18 % ; H 4,79 %

Trouvé : C 76,49 % ; H 4,96 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 253 (38) ; 252 ($[\text{M}^+]$, 100).

6-(3,4-dihydroxyphényl)naphtalène-1,2-diol (44)



$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M = 268,26 g/mol)

Poudre marron

Rendement = 95 %

$T_f > 250$ °C

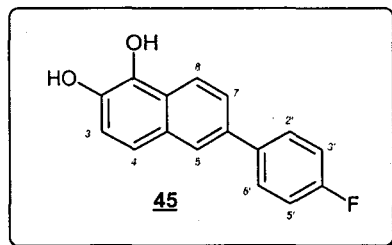
RMN ^1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 6,83 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{6'}} = 8,2$ Hz, $\text{H}_{5'}$) ; 7,11 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{5'}} = 8,2$ Hz, $^4J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{2'}} = 2,2$ Hz, $\text{H}_{6'}$) ; 7,20 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8,8$ Hz, H_3) ; 7,25 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{6'}} = 2,2$ Hz, $\text{H}_{2'}$) ; 7,36 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 8,8$ Hz, H_4) ; 7,64 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 8,7$ Hz, $^4J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1,7$ Hz, H_7) ; 7,89 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_5-\text{H}_7} = 1,7$ Hz, H_5) ; 8,03 (s élargi, 4H, 4 x OH) ; 8,14 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 8,7$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 114,8 (CH) ; 116,6 (CH) ; 119,1 (CH) ; 119,3 (CH) ; 120,5 (CH) ; 122,2 (CH) ; 125,0 (CH) ; 125,1 (CH) ; 125,3 (C) ; 130,5 (C) ; 134,1 (C) ; 136,5 (C) ; 138,7 (C) ; 140,5 (C) ; 145,5 (C) ; 146,2 (C).

Microanalyses : Calculé : C 71,64 % ; H 4,51 %

Trouvé : C 71,42 % ; H 4,63 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 268 ($[\text{M}^+]$, 24) ; 238 (56) ; 165 (29) ; 119 (37) ; 105 (100) ; 91 (63) ; 77 (72) ; 67 (59).

6-(4-fluorophényl)naphtalène-1,2-diol (45)

$C_{16}H_{11}FO_2$ (M = 254,26 g/mol)

Poudre vert foncé

Rendement = 69 %

$T_f = 161-163$ °C (décomposition)

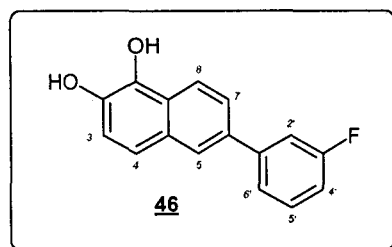
RMN 1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 7,21-7,26 (m, 2H, $H_{3',5'}$) ; 7,24 (d, 1H, $^3J_{H_3-H_4} = 8,6$ Hz, H_3) ; 7,40 (d, 1H, $^3J_{H_4-H_3} = 8,6$ Hz, H_4) ; 7,69 (dd, 1H, $^3J_{H_7-H_8} = 8,8$ Hz, $^4J_{H_7-H_5} = 1,7$ Hz, H_7) ; 7,76-7,81 (m, 2H, $H_{2',6'}$) ; 7,87 (s, 1H, OH) ; 7,99 (d, 1H, $^4J_{H_5-H_7} = 1,7$ Hz, H_5) ; 8,20 (d, 1H, $^3J_{H_8-H_7} = 8,8$ Hz, H_8) ; 8,46 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 116,3 (d, 2 x CH, $^2J_{C-F} = 21,4$ Hz) ; 119,3 (s, CH) ; 120,7 (s, CH) ; 122,5 (s, CH) ; 124,9 (s, CH) ; 125,6 (s, C) ; 126,1 (s, CH) ; 129,5 (d, 2 x CH, $^3J_{C-F} = 8,6$ Hz) ; 130,3 (s, C) ; 135,2 (s, C) ; 138,3 (d, C, $^4J_{C-F} = 3,0$ Hz) ; 138,8 (s, C) ; 140,9 (s, C) ; 163,1 (d, C, $^1J_{C-F} = 244,1$ Hz).

Microanalyses : Calculé : C 75,58 % ; H 4,36 % ; F 7,47 %

Trouvé : C 75,76 % ; H 4,30 % ; F 7,58 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 254 ($[M^+]$, 32) ; 224 (100) ; 196 (36).

6-(3-fluorophényl)naphtalène-1,2-diol (46)

$C_{16}H_{11}FO_2$ (M = 254,26 g/mol)

Poudre vert foncé

Rendement = 90 %

$T_f = 146-148$ °C (décomposition ?)

RMN 1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 7,11 (dddd, 1H, $^3J_{H_{4'-F}} = 9,2$ Hz, $^3J_{H_{4'-H_5'}} = 7,8$ Hz, $^4J_{H_{4'-H_2'}} = 2,7$ Hz, $^4J_{H_{4'-H_6'}} = 1,0$ Hz, $H_{4'}$) ; 7,25 (d, 1H, $^3J_{H_3-H_4} = 8,8$ Hz, H_3) ; 7,43 (d, 1H, $^3J_{H_4-H_3} = 8,8$ Hz, H_4) ; 7,47-7,56 (m, 2H, $H_{2'}$ et $H_{5'}$) ; 7,61 (ddd, 1H, $^3J_{H_{6'-H_5'}} = 7,8$ Hz, $^4J_{H_{6'-H_2'}} = 1,7$ Hz, $^4J_{H_{6'-H_4'}} = 1,0$ Hz, $H_{6'}$) ; 7,74 (dd, 1H, $^3J_{H_7-H_8} = 8,8$ Hz, $^4J_{H_7-H_5} = 2,0$ Hz, H_7) ; 7,90 (s, 1H, OH) ; 8,07 (d, 1H, $^4J_{H_5-H_7} = 2,0$ Hz, H_5) ; 8,22 (d, 1H, $^3J_{H_8-H_7} = 8,8$ Hz, H_8) ; 8,50 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 114,2 (d, CH, $^2J_{C-F} = 22,0$ Hz) ; 114,3 (d, CH, $^2J_{C-F} = 21,4$ Hz) ; 119,3 (s, CH) ; 120,9 (s, CH) ; 122,5 (s, CH) ; 123,5 (d, CH, $^4J_{C-F} = 3,1$ Hz) ; 124,7 (s, CH) ; 125,9 (s, C) ; 126,5 (s, CH) ; 130,3 (s, C) ; 131,4 (d, CH, $^3J_{C-F} = 8,6$ Hz) ; 134,8 (d, C,

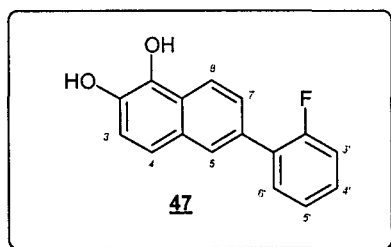
$^4J_{C-F} = 2,5$ Hz) ; 138,8 (s, C) ; 141,1 (s, C) ; 144,5 (d, C, $^3J_{C-F} = 7,9$ Hz) ; 164,1 (d, C, $^1J_{C-F} = 243,5$ Hz).

Microanalyses : Calculé : C 75,58 % ; H 4,36 % ; F 7,47 %

Trouvé : C 75,81 % ; H 4,28 % ; F 7,33 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 255 (40) ; 254 ($[M^+]$, 100) ; 253 (26).

6-(2-fluorophényl)naphtalène-1,2-diol (**47**)



$C_{16}H_{11}FO_2$ (M = 254,26 g/mol)

Poudre vert foncé

Rendement = 95 %

$T_f = 145-147$ °C (décomposition ?)

RMN 1H (Acétone- d_6 , 300 MHz) : 7,22-7,34 (m, 2H, $H_{3'}$ et $H_{5'}$) ; 7,25 (d, 1H, $^3J_{H_3-H_4} = 8,8$ Hz, H_3) ; 7,37-7,45 (m, 1H, $H_{4'}$) ; 7,41 (d, 1H, $^3J_{H_4-H_3} = 8,8$ Hz, H_4) ; 7,60-7,65 (m, 2H, H_7 et H_6) ; 7,88 (s, 1H, OH) ; 7,94 (s élargi, 1H, H_5) ; 8,20 (d, 1H, $^3J_{H_8-H_7} = 8,8$ Hz, H_8) ; 8,46 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 75 MHz) : 116,8 (d, CH, $^2J_{C-F} = 22,6$ Hz) ; 119,2 (s, CH) ; 120,7 (s, CH) ; 121,9 (s, CH) ; 125,5 (d, CH, $^4J_{C-F} = 3,7$ Hz) ; 125,7 (s, C) ; 126,6 (d, CH, $^4J_{C-F} = 3,0$ Hz) ; 128,6 (d, CH, $^4J_{C-F} = 3,0$ Hz) ; 129,8 (d, CH, $^3J_{C-F} = 8,6$ Hz) ; 129,9 (d, C, $^2J_{C-F} = 13,4$ Hz) ; 130,0 (s, C) ; 131,2 (d, C, $^3J_{C-F} = 1,2$ Hz) ; 131,8 (d, CH, $^3J_{C-F} = 3,7$ Hz) ; 138,7 (s, C) ; 141,0 (s, C) ; 160,7 (d, C, $^1J_{C-F} = 246,0$ Hz).

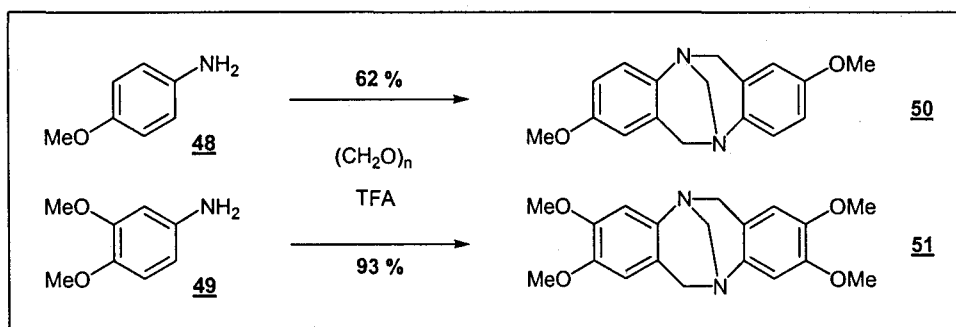
Microanalyses : Calculé : C 75,58 % ; H 4,36 % ; F 7,47 %

Trouvé : C 75,25 % ; H 4,49 % ; F 7,30 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 255 (24) ; 254 ($[M^+]$, 100) ; 253 (33).

III] Synthèse de bases de Tröger polyhydroxylées (composés 52-54) et du chlorhydrate de tétrahydroxypavinane (composé 57)

1) Synthèse de la 2,8-diméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (50) et de la 2,3,8,9-tétraméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (51)

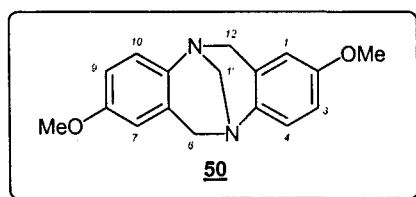


Dans un ballon de 50 mL, on place 10 mmol d'un dérivé de l'aniline (*p*-anisidine **48** : 1,232 g ; 4-aminovératrole **49** : 1,532 g) en présence de 600 mg de paraformaldéhyde dans 20 mL d'acide trifluoroacétique. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 h.

L'acide trifluoroacétique est ensuite évaporé sous pression réduite et on ajoute successivement 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution d'ammoniaque concentrée. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 100 mL). Les phases organiques réunies sont alors séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite.

Le résidu obtenu est trituré au méthanol puis le mélange est filtré pour obtenir la base de Tröger souhaitée. Le composé **50** est obtenu avec un rendement de 62 % (0,88 g) et le composé **51** avec un rendement de 93 % (1,59 g).

2,8-diméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (50)



C₁₇H₁₈N₂O₂ (M = 282,34 g/mol)

Cristaux jaune clair

Rendement = 62 %

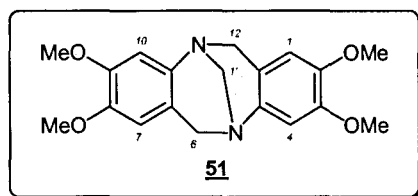
T_f = 172-173 °C (lit.⁷³ 172-173 °C)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 3,70 (s, 6H, 2 x OCH₃) ; 4,07 (d, 2H, ²J_{H₆,12-H_{6'},12'} = 16,6 Hz, H_{6,12}) ; 4,28 (2H, s, H_{1'}) ; 4,64 (d, 2H, ²J_{H_{6'},12'-H_{6,12} = 16,6 Hz, H_{6',12'}) ; 6,41 (d, 2H, ⁴J_{H₁,7-H₃,9}}

= 2,9 Hz, H_{1,7}); 6,73 (dd, 2H, ³J_{H_{3,9}-H_{4,10}} = 8,8 Hz, ⁴J_{H_{3,9}-H_{1,7}} = 2,9 Hz, H_{3,9}); 7,05 (d, 2H, ³J_{H_{4,10}-H_{3,9}} = 8,8 Hz, H_{4,10}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 55,3 (2 x CH₃); 58,9 (2 x CH₂); 67,2 (1 x CH₂); 110,9 (2 x CH); 114,0 (2x CH); 126,0 (2 x CH); 128,6 (2 x C); 140,9 (2 x C); 156,1 (2 x C).

2,3,8,9-tétraméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (**51**)⁶⁷



C₁₉H₂₂N₂O₄ (M = 342,39 g/mol)

Cristaux blancs

Rendement = 93 %

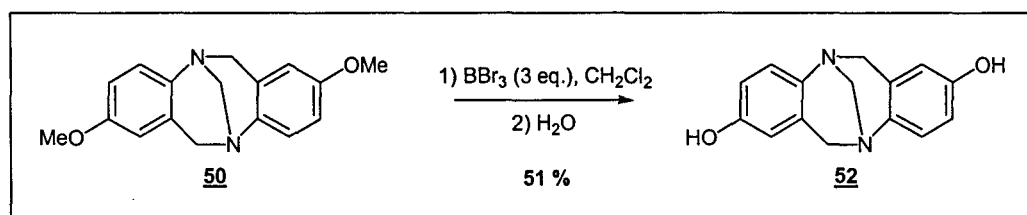
T_f = 214-215 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 3,76 (s, 6H, 2 x OCH₃); 3,84 (s, 6H, 2 x OCH₃); 4,05 (d, 2H, ²J_{H_{6,12}-H_{6',12'}} = 16,4 Hz, H_{6,12}); 4,27 (2H, s, H_{1'}); 4,60 (d, 2H, ²J_{H_{6',12'}-H_{6,12}} = 16,4 Hz, H_{6',12'}); 6,37 (s, 2H); 6,64 (s, 2H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : 3,62 (s, 6H, 2 x OCH₃); 3,70 (s, 6H, 2 x OCH₃); 3,99 (d, 2H, ²J_{H_{6,12}-H_{6',12'}} = 16,4 Hz, H_{6,12}); 4,12 (2H, s, H_{1'}); 4,46 (d, 2H, ²J_{H_{6',12'}-H_{6,12}} = 16,4 Hz, H_{6',12'}); 6,47 (s, 2H); 6,66 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : 55,4 (2 x CH₃); 55,6 (2 x CH₃); 57,4 (2 x CH₂); 66,6 (1 x CH₂); 108,4 (2 x CH); 109,6 (2 x CH); 119,1 (2 x C); 140,8 (2 x C); 145,5 (2 x C); 147,9 (2 x C).

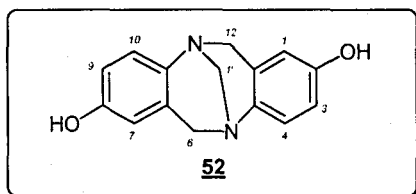
2) Synthèse de la 2,8-dihydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (**52**)



564 mg de 2,8-diméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **50** (2 mmol) sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane dans un ballon bicol de 50 mL équipé d'un réfrigérant à eau et d'une ampoule à brome. On ajoute alors lentement (goutte à goutte, 30 min.), sous agitation et à température ambiante, 7 mL de BBr₃ (1 M dans le dichlorométhane). L'agitation est maintenue pendant 1h30 puis on ajoute 20 mL d'eau (lentement au début de l'ajout). On maintient l'agitation pendant 1 h puis on filtre la solution.

Après séparation des phases, on neutralise la phase aqueuse jusqu'à pH 7 à l'aide de soude 10 M puis de soude 1 M. On remarque alors l'apparition d'un précipité que l'on filtre et que l'on lave avec un minimum d'eau distillée. Après séchage à l'étuve (80 °C), on obtient 260 mg de 2,8-dihydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **52** (51 %).

2,8-dihydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (52**)**



$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (M = 254,28 g/mol)

Poudre crème

Rendement = 51 %

$T_f > 250^\circ C$ (décomposition)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 3,88 (d, 2H, $^2J_{H_{6,12}-H_{6',12'}} = 16,5$ Hz, $H_{6,12}$) ; 4,12 (s, 2H, $H_{1'}$) ; 4,45 (d, 2H, $^2J_{H_{6',12'}-H_{6,12}} = 16,5$ Hz, $H_{6',12'}$) ; 6,29 (s élargi, 2H, $H_{1,7}$) ; 6,54 (d élargi, 2H, $^3J_{H_{3,9}-H_{4,10}} = 8,3$ Hz, $H_{3,9}$) ; 6,88 (d, 2H, $^3J_{H_{4,10}-H_{3,9}} = 8,3$ Hz, $H_{4,10}$) ; 9,03 (s, 2H, 2 x OH).

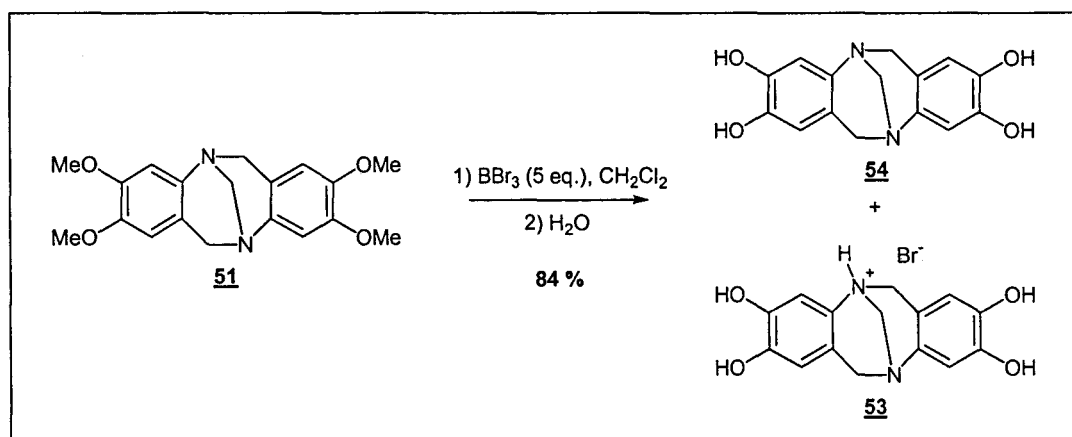
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) : 58,2 (2 x CH_2) ; 66,7 (1 x CH_2) ; 112,2 (2 x CH) ; 114,4 (2 x CH) ; 125,5 (2 x CH) ; 128,7 (2 x C) ; 139,4 (2 x C) ; 153,4 (2 x C).

Microanalyses : Calculé : C 70,85 % ; H 5,55 % ; N 11,02 %

Trouvé : C 70,64 % ; H 5,63 % ; N 10,87 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 254 ($[M^+]$, 100) ; 253 (93) ; 239 (19) ; 133 (15) ; 77 (17).

3) Synthèse de la 2,3,8,9-tétrahydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (54**)**



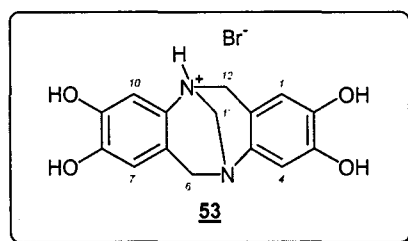
1,71 g de 2,3,8,9-tétraméthoxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **51** (5 mmol) sont dissous dans 30 mL de dichlorométhane dans un ballon bicol de 100 mL équipé

d'un réfrigérant à eau et d'une ampoule à brome. On ajoute alors lentement (goutte à goutte, 30 min.), sous agitation et à température ambiante, 20 mL de BBr_3 (1 M dans le dichlorométhane).

L'agitation est maintenue pendant 1h puis on ajoute 30 mL d'eau (lentement au début de l'ajout). On maintient l'agitation pendant 1h puis on filtre le brut réactionnel. On lave parcimonieusement le précipité à l'eau et au dichlorométhane ce qui permet d'obtenir, après séchage au dessiccateur sur P_2O_5 , le produit recherché sous forme de sel **53** avec un rendement de 25 %.

La phase aqueuse du filtrat est alors séparée de la phase organique et basifiée jusqu'à pH 6 à l'aide de soude 10 M puis de soude 1 M. On constate l'apparition d'un précipité que l'on filtre et que l'on lave avec un minimum d'eau distillée et de dichlorométhane. Après séchage au dessiccateur sur P_2O_5 , on obtient le 2,3,8,9-tétrahydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine **54** avec un rendement de 59 %.

**bromhydrate de 2,3,8,9-tétrahydroxy-6H,12H-5,11-
méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocinium (**53**)**



$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ ($M = 367,19$ g/mol)

poudre grise

Rendement = 25 %

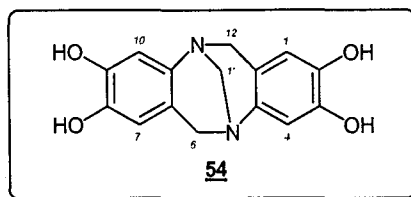
$T_f \sim 230^\circ\text{C}$ (décomposition)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 4,10 (d, 2H, $^2J_{\text{H}_{6,12}-\text{H}_{6',12'}} = 16,1$ Hz, $\text{H}_{6,12}$) ; 4,68 (d, 2H, $^2J_{\text{H}_{6',12'}-\text{H}_{6,12}} = 16,1$ Hz, $\text{H}_{6',12'}$) ; 4,78 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$) ; 6,47 (s, 2H) ; 6,74 (s, 2H) ; 9,32 (s élargi, 4H, 4 x OH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) : 56,1 (2 x CH_2) ; 66,6 (1 x CH_2) ; 110,7 (2 x CH) ; 113,0 (2 x CH) ; 115,3 (2 x C) ; 130,8 (2 x C) ; 145,3 (2 x C) ; 145,5 (2 x C).

SM (ESI) : m/z (%) = 287 (100).

2,3,8,9-tétrahydroxy-6H,12H-5,11-méthanodibenzo[b,f][1,5]diazocine (54**)**



$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M = 286,28$ g/mol)

poudre grise

Rendement = 59 %

$T_f > 250^\circ\text{C}$ (décomposition)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 3,75 (d, 2H, $^2J_{\text{H}_{6,12}\text{-H}_{6',12'}} = 16,4$ Hz, $\text{H}_{6,12}$) ; 4,04 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$) ; 4,34 (d, 2H, $^2J_{\text{H}_{6',12'}\text{-H}_{6,12}} = 16,4$ Hz, $\text{H}_{6',12'}$) ; 6,24 (s, 2H) ; 6,41 (s, 2H) ; 8,55 (s, 2H, 2 x OH) ; 8,71 (s, 2H, 2 x OH).

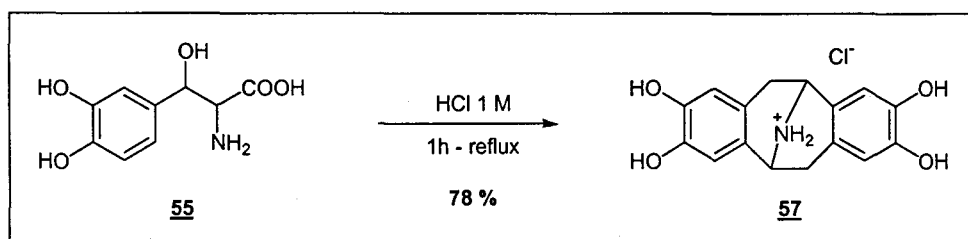
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) : 57,5 (2 x CH_2) ; 66,7 (1 x CH_2) ; 111,3 (2 x CH) ; 112,5 (2 x CH) ; 117,8 (2 x C) ; 139,1 (2 x C) ; 142,1 (2 x C) ; 144,2 (2 x C).

Microanalyses : Calculé : C 62,93 % ; H 4,93 % ; N 9,79 %

Trouvé : C 62,69 % ; H 5,02 % ; N 9,67 %

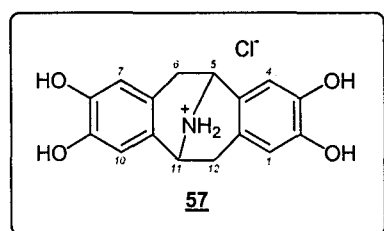
SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 288 (31) ; 287 (100) ; 286 ($[\text{M}^+]$, 61) ; 285 (37).

4) Synthèse du chlorhydrate de tétrahydroxypavinane (**57**)



On introduit 27 mg de la 3-(3,4-dihydroxyphényl)sérine **55** (DL-Dops) dans un ballon de 25 mL et on ajoute 5 mL d'une solution 1 M d'acide chlorhydrique. Le mélange est placé à reflux pendant 1 heure puis on l'évapore à sec sous pression réduite. Après recristallisation et séchage au dessiccateur sur P_2O_5 , la tétrahydroxypavinane **56**⁷⁸ est obtenue sous la forme de chlorhydrate **57** avec un rendement de 78 %.

Chlorhydrate de tétrahydroxypavinane (**57**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ ($M = 321,76$ g/mol)

poudre marron

Rendement = 78 %

$T_f > 250$ °C

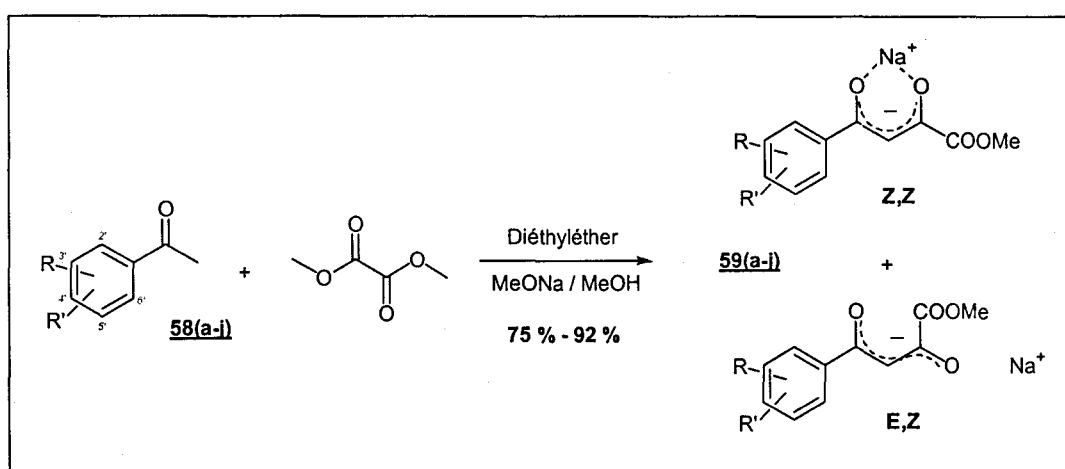
RMN ^1H (acétone- d_6 , 300 MHz) : 2,51 (d, 2H, $^2J_{\text{H}_{6,12}\text{-H}_{6',12'}} = 15,9$ Hz, $\text{H}_{6,12}$) ; 3,22 (dd, 2H, $^2J_{\text{H}_{6',12'}\text{-H}_{6,12}} = 15,9$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6',12'}\text{-H}_{5,11}} = 5,8$ Hz, $\text{H}_{6',12'}$) ; 5,01 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_{5,11}\text{-H}_{6',12'}} = 5,8$ Hz, $\text{H}_{5,11}$) ; 6,42 (s, 2H) ; 6,57 (s, 2H).

RMN ^{13}C (acétone- d_6 , 75 MHz) : 36,3 (2 x CH_2) ; 69,8 (2 x CH) ; 112,5 (2 x CH) ; 115,8 (2 x CH) ; 123,9 (2 x C) ; 130,4 (2 x C) ; 144,1 (2 x C) ; 144,6 (2 x C).

B] SYNTHÈSE DE COMPOSES DE TYPE DICETOACIDE ET DE DERIVES DU L-708,906

I] Synthèse des séries de 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobutanoates de méthyle 60(a-i) et d'acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobutanoïques 61(a-c,g-i)

1) Synthèse des sels de sodium de 4-aryl-2,4-dioxobutanoates de méthyle 59(a-i)



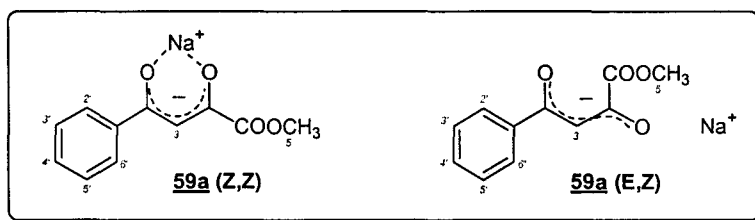
On ajoute lentement 0,28 g de sodium (12 mmol) dans 6 mL de méthanol refroidi à -5 °C. 10 mmol d'arylméthylcétone **58(a-i)** et 1,18 g d'oxalate de diméthyle (10 mmol) sont dissous dans 10 mL d'éther éthylique sec puis la solution de méthanolate de sodium fraîchement préparée est lentement ajoutée. Le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit à température ambiante.

Le solide résultant est filtré, lavé au méthanol, à l'éther éthylique et séché au dessiccateur sur P₂O₅. Les composés **59(a-i)** sont obtenus sous la forme de poudres blanches à jaune clair avec des rendements compris entre 75 % et 92 %.

	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Rdts
a	H	H	H	H	H	92 %
b	OMe	H	H	H	H	88 %
c	H	H	OMe	H	H	79 %

d	H	H	F	H	H	85 %
e	H	NO ₂	H	H	H	86 %
f	H	H	NO ₂	H	H	80 %
g	H	OMe	OMe	H	H	79 %
h	H	OBn	H	OBn	H	75 %
i	H	CH=CH CH=CH		H	H	82 %
i	H	CH=C(OMe)-C(OMe)=CH		H	H	86 %

L'analyse par RMN dans le DMSO-*d*₆ démontre l'existence en solution de deux formes isomères pour chaque composé **59** (sauf pour **59e**). Le rapport entre la forme Z,Z majoritaire et la forme E,Z est évalué à 4 pour 1 pour l'ensemble des composés **59** à l'exception de **59e** pour lequel la forme E,Z n'est pas détectée.



C₁₁H₉NaO₄ (M = 228,18 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 92 %

Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

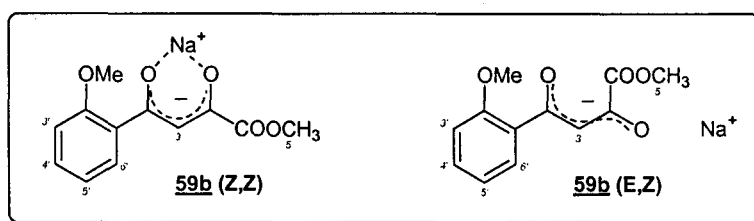
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 200 MHz) : 3,68 (s, 3H, H₅) ; 6,34 (s, 1H, H₃) ; 7,40 (m, 3H, H_{3',5'} et H_{4'}) ; 7,79 (d él., 2H, H_{2',6'}).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz) : 51,5 (CH₃) ; 92,0 (CH) ; 126,5 (2 x CH) ; 128,0 (2 x CH) ; 129,8 (CH) ; 142,3 (C) ; 167,7 (C) ; 170,3 (C) ; 185,0 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 200 MHz) : 3,59 (s, 3H, H₅) ; 5,31 (s, 1H, H₃) ; 7,34 (m, 3H, H_{3',5'} et H_{4'}) ; 7,70 (d él., 2H, H_{2',6'}).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz) : 50,3 (CH₃) ; 91,9 (CH) ; 126,4 (2 x CH) ; 127,6 (2 x CH) ; 129,0 (CH) ; 142,4 (C) ; 170,4 (C) ; 180,2 (C) ; 182,7 (C)



$C_{12}H_{11}NaO_5$ (M = 258,20 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 88 %

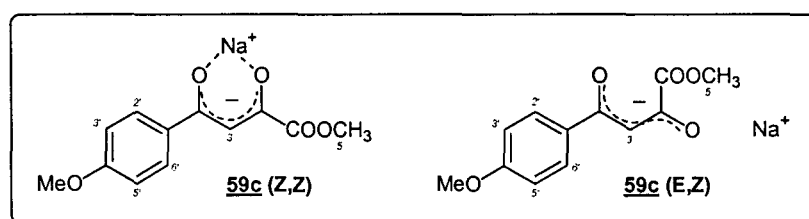
Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,63 (s, 3H, H_5) ; 3,74 (s, 3H, OCH $_3$) ; 6,05 (s, 1H, H_3) ; 6,91-7,00 (m, 2H, $H_{3'}$ et $H_{5'}$) ; 7,28-7,34 (m, 2H, $H_{4'}$ et $H_{6'}$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,5 (CH $_3$) ; 55,4 (CH $_3$) ; 97,6 (CH) ; 111,7 (CH) ; 120,0 (CH) ; 128,6 (CH) ; 129,7 (CH) ; 133,8 (C) ; 156,2 (C) ; 167,8 (C) ; 169,1 (C) ; 187,2 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,63 (s, 3H, H_5) ; 3,74 (s, 3H, OCH $_3$) ; 5,05 (s él., 1H, H_3) ; 6,91-7,00 (m, 2H, $H_{3'}$ et $H_{5'}$) ; 7,28-7,34 (m, 2H, $H_{4'}$ et $H_{6'}$).



$C_{12}H_{11}NaO_5$ (M = 258,20 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 79 %

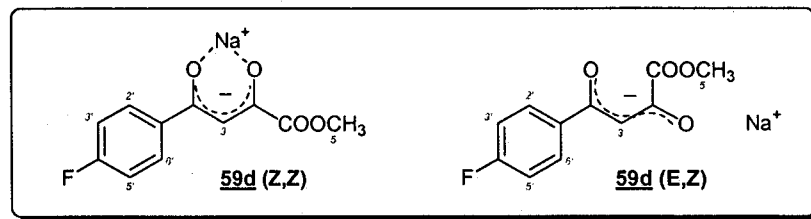
Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,66 (s, 3H, H_5) ; 3,78 (s, 3H, OCH $_3$) ; 6,33 (s, 1H, H_3) ; 6,92 (d, 2H, $^3J_{H_{3'},5'}-H_{2'},6'} = 8,1$ Hz, $H_{3'},5'}$) ; 7,77 (d, 2H, $^3J_{H_{2'},6'}-H_{3'},5'} = 8,1$ Hz, $H_{2'},6'}$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,6 (CH $_3$) ; 55,2 (CH $_3$) ; 91,6 (CH) ; 113,3 (2 x CH) ; 128,4 (2 x CH) ; 134,5 (C) ; 160,9 (C) ; 167,9 (C) ; 169,5 (C) ; 184,8 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,56 (s, 3H, H_5) ; 3,78 (s, 3H, OCH $_3$) ; 5,28 (s, 1H, H_3) ; 6,88 (d, 2H, $^3J_{H_{3'},5'}-H_{2'},6'} = 7,6$ Hz, $H_{3'},5'}$) ; 7,66 (d, 2H, $^3J_{H_{2'},6'}-H_{3'},5'} = 7,6$ Hz, $H_{2'},6'}$).



$C_{11}H_8FNaO_4$ (M = 246,17 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 85 %

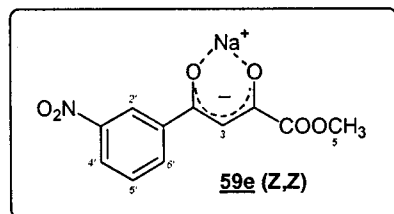
Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,67 (s, 3H, H_5) ; 6,29 (s, 1H, H_3) ; 7,19 (dd él., 2H, $^3J_{H_{3'},5'}-H_{2',6'} = 8,3$ Hz, $^3J_{H_{3'},5'}-F = 9,0$ Hz, $H_{3',5'}$) ; 7,83 (dd, 2H, $^3J_{H_{2',6'}-H_{3',5'}} = 8,3$ Hz, $^4J_{H_{2',6'}-F} = 5,9$ Hz, $H_{2',6'}$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,7 (CH_3) ; 91,9 (CH) ; 114,8 (2 x CH, $^2J_{C-F} = 22,0$ Hz) ; 129,0 (2 x CH, $^3J_{C-F} = 9,2$ Hz) ; 138,5 (C, $^4J_{C-F} = 3,0$ Hz) ; 163,3 (C, $^1J_{C-F} = 247,8$ Hz) ; 167,6 (C) ; 170,2 (C) ; 184,2 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,58 (s, 3H, H_5) ; 5,28 (s, 1H, H_3) ; 7,14 (m, 2H, $H_{3',5'}$) ; 7,77 (m, 2H, $H_{2',6'}$).



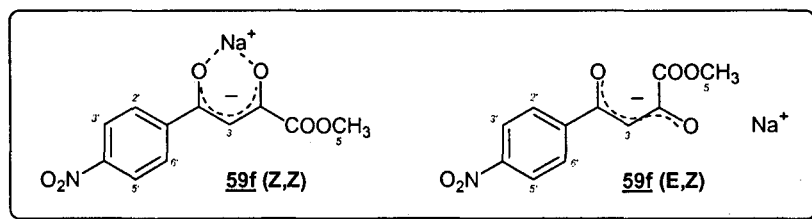
$C_{11}H_8NNaO_6$ (M = 273,17 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 86 %

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,67 (s, 3H, H_5) ; 6,20 (s él., 1H, H_3), 7,68 (t él., 1H, $^3J_{H_{5'}-H_{4'}} = ^3J_{H_{5'}-H_{6'}} = 7,9$ Hz, $H_{5'}$) ; 8,19-8,26 (m, 2H, $H_{4'}$ et $H_{6'}$) ; 8,53 (s él., 1H, H_2).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,6 (CH_3) ; 92,1 (CH) ; 121,0 (CH) ; 124,5 (CH) ; 129,9 (CH) ; 132,8 (CH) ; 143,2 (C) ; 147,9 (C) ; 167,3 (C) ; 172,9 (C) ; 181,7 (C).



$C_{11}H_8NNaO_6$ (M = 273,17 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 80 %

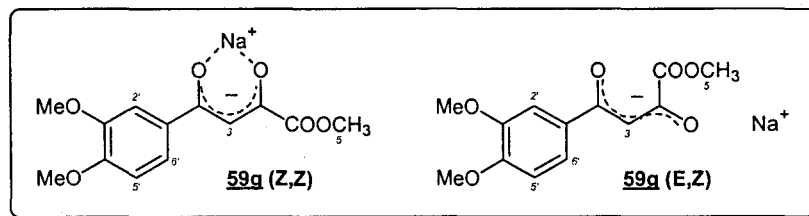
Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,68 (s, 3H, H_5) ; 6,33 (s, 1H, H_3) ; 7,98 (d, 2H, $^3J_{H_{2',6'}}-H_{3',5'} = 8,3$ Hz, $H_{2',6'}$) ; 8,23 (d, 2H, $^3J_{H_{3',5'}-H_{2',6'}} = 8,3$ Hz, $H_{3',5'}$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,6 (CH_3) ; 92,5 (CH) ; 123,4 (2 x CH) ; 127,7 (2 x CH) ; 148,0 (C) ; 148,1 (C) ; 167,1 (C) ; 171,8 (C) ; 182,1 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,60 (s, 3H, H_5) ; 5,36 (s, 1H, H_3) ; 7,93 (d, 2H, $^3J_{H_{2',6'}}-H_{3',5'} = 8,3$ Hz, $H_{2',6'}$) ; 8,17 (d, 2H, $^3J_{H_{3',5'}-H_{2',6'}} = 8,3$ Hz, $H_{3',5'}$).



$C_{13}H_{13}NaO_6$ (M = 288,23 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 79 %

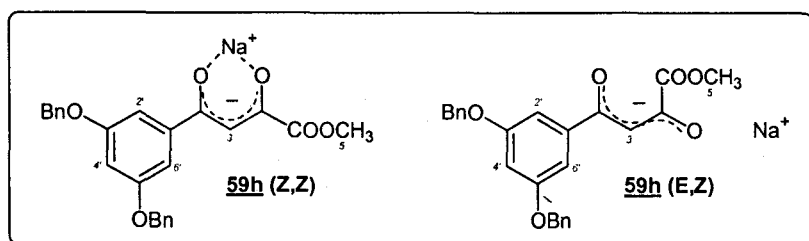
Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,66 (s, 3H, H_5) ; 3,77 (s él., 6H, 2 x OCH_3) ; 6,36 (s él., 1H, H_3) ; 6,94 (d él., 1H, $H_{5'}$) ; 7,39 (m, 2H, $H_{2'}$ et $H_{6'}$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,5 (CH_3) ; 55,3 (CH_3) ; 55,5 (CH_3) ; 91,6 (CH) ; 109,9 (CH) ; 110,7 (CH) ; 119,7 (CH) ; 134,7 (C) ; 148,2 (C) ; 150,6 (C) ; 167,8 (C) ; 169,8 (C) ; 184,6 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,66 (s, 3H, H_5) ; 3,77 (s él., 6H, 2 x OCH_3) ; 5,30 (s él., 1H, H_3) ; 6,94 (d él., 1H, $H_{5'}$) ; 7,39 (m, 2H, $H_{2'}$ et $H_{6'}$).



$C_{25}H_{21}NaO_6$ (M = 440,42 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 75 %

Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

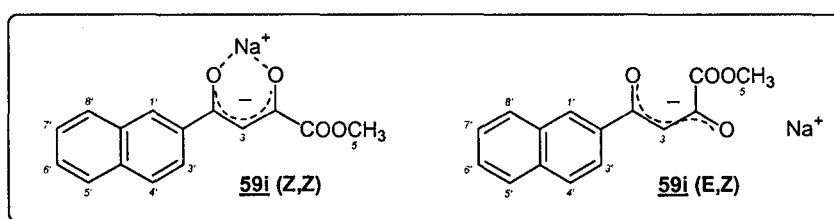
RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,66 (s, 3H, H₅) ; 5,10 (s, 4H, 2 x OCH₂) ; 6,22 (s, 1H, H₃) ; 6,73 (s él., 1H, H_{4'}) ; 6,98 (s él., 2H, H_{2',6'}) ; 7,32-7,43 (m, 10H, H_{arom. benzyl.}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,4 (CH₃) ; 69,3 (2 x CH₂) ; 91,9 (CH) ; 103,4 (CH) ; 105,6 (2 x CH) ; 127,6 (4 x CH) ; 127,8 (2 x CH) ; 128,4 (4 x CH) ; 137,0 (2 x C) ; 144,8 (C) ; 159,2 (2 x C) ; 167,6 (C) ; 170,8 (C) ; 184,2 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,57 (s, 3H, H₅) ; 5,10 (s, 4H, 2 x OCH₂) ; 5,24 (s, 1H, H₃) ; 6,63 (s él., 1H, H_{4'}) ; 6,95 (s él., 2H, H_{2',6'}) ; 7,32-7,43 (m, 10H, H_{arom. benzyl.}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 50,3 (CH₃) ; 69,2 (2 x CH₂) ; 92,1 (CH) ; 103,2 (CH) ; 105,3 (2 x CH) ; 127,5 (4 x CH) ; 127,7 (2 x CH) ; 128,38 (4 x CH) ; 137,2 (2 x C) ; 145,1 (C) ; 158,9 (2 x C) ; 170,3 (C) ; 180,4 (C) ; 182,0 (C).



$C_{15}H_{11}NaO_4$ (M = 278,24 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 82 %

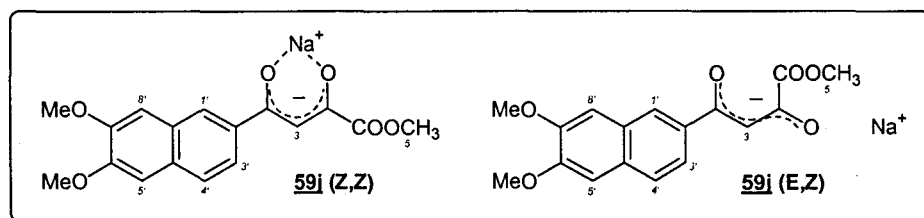
Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,72 (s, 3H, H₅) ; 6,60 (s, 1H, H₃) ; 7,52 (s él., 2H, H_{6'} et H_{7'}) ; 7,91 (m, 4H, H_{3'} et H_{4'} et H_{5'} et H_{8'}) ; 8,39 (s él., 1H, H_{1'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,8 (CH₃) ; 92,6 (CH) ; 124,5 (CH) ; 126,4 (2 x CH) ; 127,0 (CH) ; 127,5 (CH) ; 127,6 (CH) ; 129,0 (CH) ; 132,6 (C) ; 133,9 (C) ; 139,6 (C) ; 167,8 (C) ; 170,4 (C) ; 185,4 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,72 (s, 3H, H₅) ; 5,57 (s él., 1H, H₃) ; 7,52 (s él., 2H, H₆ et H₇) ; 7,91 (m, 4H, H_{3'} et H_{4'} et H_{5'} et H_{8'}) ; 8,39 (s él., 1H, H₁).



$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NaO}_6$ (M = 338,29 g/mol)

Poudre blanche ou jaune clair

Rendement = 86 %

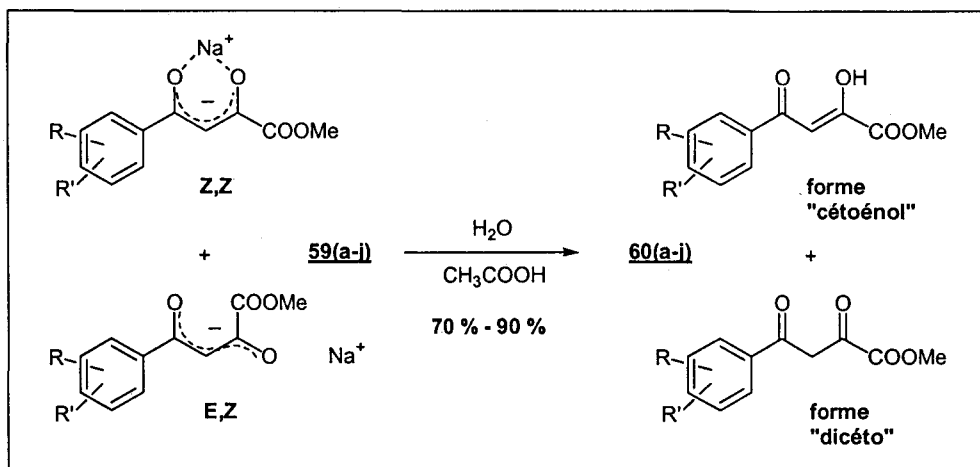
Données spectroscopiques concernant la forme Z,Z :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,69 (s, 3H, H₅) ; 3,88 (s él., 6H, 2 x OCH₃) ; 6,50 (s él., 1H, H₃) ; 7,29 (s él., 1H, H₈) ; 7,45 (s él., 1H, H₅) ; 7,73-7,80 (m, 2H, H_{3'} et H_{4'}) ; 8,23 (s él., 1H, H₁).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 51,5 (CH₃) ; 55,4 (CH₃) ; 55,6 (CH₃) ; 92,1 (CH) ; 106,1 (CH) ; 107,5 (CH) ; 122,5 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,8 (CH) ; 128,2 (C) ; 129,9 (C) ; 137,7 (C) ; 149,4 (C) ; 150,1 (C) ; 167,9 (C) ; 170,2 (C) ; 185,3 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme E,Z :

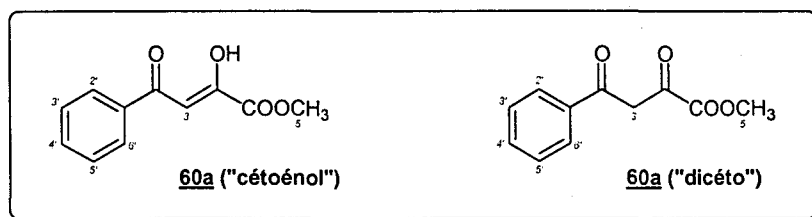
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,60 (s, 3H, H₅) ; 3,88 (s él., 6H, 2 x OCH₃) ; 5,46 (s él., 1H, H₃) ; 7,29 (s él., 1H, H₈) ; 7,45 (s él., 1H, H₅) ; 7,73-7,80 (m, 2H, H_{3'} et H_{4'}) ; 8,12 (s él., 1H, H₁).

2) Synthèse des 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobutanoates de méthyle **60(a-j)**

1 g de sel de sodium **59(a-i)** est dissous dans environ 100 mL d'eau à température ambiante pendant 1 heure. La solution est alors acidifiée jusqu'à pH 3-4 à l'aide d'acide acétique puis placée à 0 °C pendant 1 heure.

Le précipité résultant est filtré, lavé à l'eau et séché au dessiccateur sur P₂O₅. Les esters **60(a-i)** sont obtenus avec des rendements compris entre 70 % et 90 %.

Les rapports entre la forme « céténoél » et la forme « dicéto » ont été évalués par RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ à partir de l'intégration des signaux des protons situés sur le carbone 3 et des signaux des protons situés sur le carbone 5 (quand ceux-ci sont suffisamment bien résolus).



C₁₁H₁₀O₄ (M = 206,19 g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 88 %

T_f = 57-58 °C (lit.⁸⁴ 56-57 °C)

Rapport (forme « céténoél » : forme « dicéto ») = 90 : 10

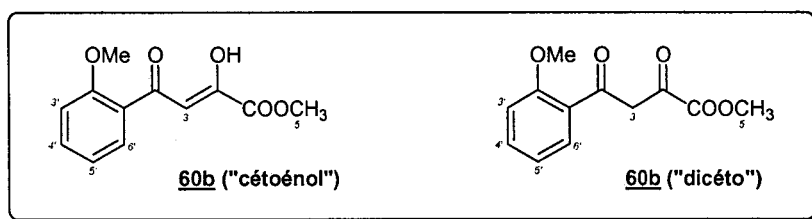
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,86 (s, 3H, H₅) ; 7,12 (s, 1H, H₃) ; 7,57 (t él., 2H, $^3J_{\text{H}_3',5'}\text{-H}_2',6' = ^3J_{\text{H}_3',5'}\text{-H}_4' = 7,1$ Hz, H_{3',5'}) ; 7,70 (t él., 1H, $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_3',5'} = 7,1$ Hz, H_{4'}) ; 8,06 (d él., 2H, $^3J_{\text{H}_2',6'\text{-H}_3',5'} = 7,1$ Hz, H_{2',6'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 53,0 (CH₃) ; 98,1 (CH) ; 127,9 (2 x CH) ; 129,1 (2 x CH) ; 134,1 (CH) ; 134,3 (C) ; 162,0 (C) ; 168,7 (C) ; 190,2 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,78 (s, 3H, H₅) ; 4,62 (s, 2H, H₃) ; 7,99 (d él., 2H, H_{2',6'}).



$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (M = 236,22 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 79 %

$T_f = 75\text{-}76$ °C

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 84 : 16

Microanalyses : Calculé : C 61,01 % ; H 5,12 %

Trouvé : C 61,28 % ; H 5,22 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 236 ([M⁺], 1) ; 177 (56) ; 135 (100) ; 77 (19).

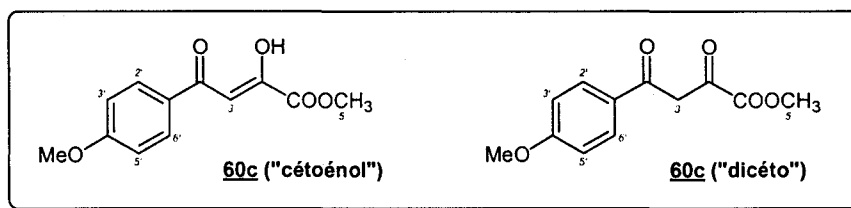
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,82 (s, 3H, H₅ ou OCH₃) ; 3,89 (s, 3H, H₅ ou OCH₃) ; 7,06 (dd él., 1H, $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_6'} = 7,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_4'} = 6,7$ Hz, H_{5'}) ; 7,15 (s, 1H, H₃) ; 7,17 (d él., 1H, $^3J_{\text{H}_3'\text{-H}_4'} = 8,8$ Hz, H_{3'}) ; 7,58 (1H, dd él., $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_3'} = 8,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_5'} = 6,7$ Hz, H_{4'}) ; 7,77 (1H, d él., $^3J_{\text{H}_6'\text{-H}_5'} = 7,3$ Hz, H_{6'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 52,9 (CH₃) ; 55,9 (CH₃) ; 102,8 (CH) ; 112,7 (CH) ; 120,7 (CH) ; 123,6 (C) ; 130,0 (CH) ; 135,1 (CH) ; 158,9 (C) ; 162,3 (C) ; 168,4 (C) ; 189,4 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 4,38 (s, 2H, H₃) ; 7,73 (d él., 1H, H_{6'}).



$C_{12}H_{12}O_5$ (M = 236,22 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 74 %

$T_f = 92-93$ °C

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 96 : 4

Microanalyses : Calculé : C 61,01 % ; H 5,12 %

Trouvé : C 61,35 % ; H 5,06 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 236 ($[M^+]$, 16) ; 178 (12) ; 177 (100) ; 135 (33) ; 109 (38) ; 94 (14) ; 77 (12) ; 69 (21).

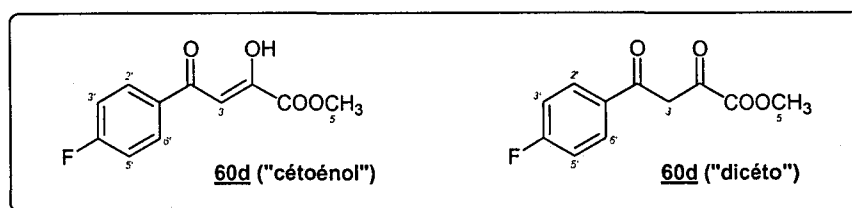
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,84 (s, 3H, H₅ ou OCH₃) ; 3,85 (s, 3H, H₅ ou OCH₃) ; 7,05 (s, 1H, H₃) ; 7,07 (d, 2H, $^3J_{H_{3'},5'}-H_{2'},6' = 8,9$ Hz, H_{3',5'}) ; 8,05 (d, 2H, $^3J_{H_{2'},6'}-H_{3'},5' = 8,9$ Hz, H_{2',6'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 52,9 (CH₃) ; 55,7 (CH₃) ; 97,7 (CH) ; 114,5 (2 x CH) ; 127,2 (C) ; 130,5 (2 x CH) ; 162,5 (C) ; 164,1 (C) ; 167,2 (C) ; 189,9 (C)

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 4,53 (s, 2H, H₃).



$C_{11}H_9FO_4$ (M = 224,19 g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 90 %

$T_f = 124-125$ °C (lit.⁸⁴ 125 °C)

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 91 : 9

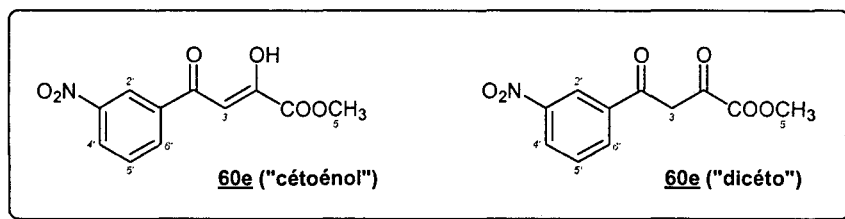
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénoI » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,85 (s, 3H, H₅) ; 7,10 (s, 1H, H₃) ; 7,38 (dd él., 2H, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{H}_2',6'} = 8,6$ Hz, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{F}} = 9,0$ Hz, H_{3',5'}) ; 8,15 (dd, 2H, $^3J_{\text{H}_2',6'-\text{H}_3',5'} = 8,6$ Hz, $^4J_{\text{H}_2',6'-\text{F}} = 5,6$ Hz, H_{2',6'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 53,1 (CH₃) ; 98,2 (CH) ; 116,2 (2 x CH, $^2J_{\text{C-F}} = 22,0$ Hz) ; 131,1 (2 x CH, $^3J_{\text{C-F}} = 9,8$ Hz) ; 131,5 (C) ; 162,0 (C) ; 165,6 (C, $^1J_{\text{C-F}} = 253,3$ Hz) ; 167,8 (C) ; 189,4 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,77 (s, 3H, H₅) ; 4,60 (s, 2H, H₃) ; 7,38 (dd él., 2H, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{H}_2',6'} = 8,6$ Hz, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{F}} = 9,0$ Hz, H_{3',5'}) ; 8,05 (dd, 2H, $^3J_{\text{H}_2',6'-\text{H}_3',5'} = 8,6$ Hz, $^4J_{\text{H}_2',6'-\text{F}} = 5,6$ Hz, H_{2',6'}).



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_6$ (M = 251,19 g/mol)

Poudre beige

Rendement = 73 %

$T_f = 112-113$ °C

Rapport (forme « cétoénoI » : forme « dicéto ») = 90 : 10

Microanalyses : Calculé : C 52,60 % ; H 3,61 % ; N 5,58 %

Trouvé : C 52,31 % ; H 3,72 % ; N 5,35 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 251 ([M⁺], 2) ; 193 (10) ; 192 (100) ; 150 (18) ; 105 (11) ; 69 (11).

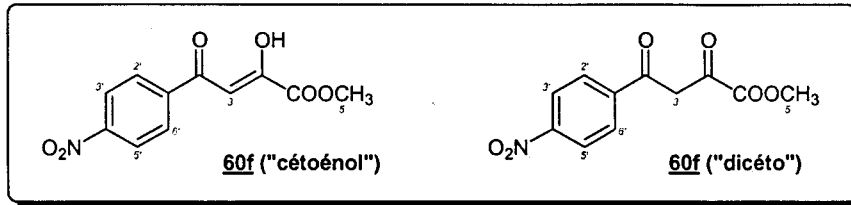
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénoI » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,86 (s, 3H, H₅) ; 7,14 (s, 1H, H₃) ; 7,82 (m, 1H, H_{5'}) ; 8,44-8,47 (m, 2H, H_{4'} et H_{6'}) ; 8,64 (s él., 1H, H_{2'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 53,1 (CH₃) ; 98,6 (CH) ; 122,1 (CH) ; 127,9 (CH) ; 130,8 (CH) ; 134,0 (CH) ; 135,9 (C) ; 148,2 (C) ; 161,9 (C) ; 168,7 (C) ; 187,4 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,79 (s, 3H, H₅) ; 4,70 (s, 2H, H₃).



$C_{11}H_9NO_6$ (M = 251,19 g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 70 %

T_f = 161-162 °C

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 93 : 7

Microanalyses : Calculé : C 52,60 % ; H 3,61 % ; N 5,58 %

Trouvé : C 52,25 % ; H 3,68 % ; N 5,42 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 251 ($[M^+]$, 2) ; 193 (11) ; 192 (100) ; 150 (19) ; 146 (13) ; 105 (14) ; 69 (19).

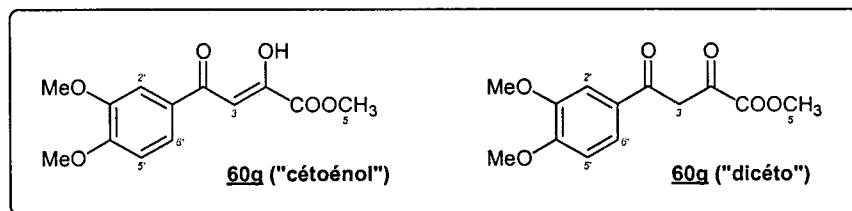
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,86 (s, 3H, H_5) ; 7,12 (s, 1H, H_3) ; 8,27 (d, 2H, $^3J_{H_{2',6'}}-H_{3',5'}} = 9,0$ Hz, $H_{2',6'}$) ; 8,34 (d, 2H, $^3J_{H_{3',5'}}-H_{2',6'}} = 9,0$ Hz, $H_{3',5'}$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 53,2 (CH_3) ; 98,8 (CH) ; 124,0 (2 x CH) ; 129,2 (2 x CH) ; 139,5 (C) ; 150,2 (C) ; 161,9 (C) ; 170,2 (C) ; 186,5 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,78 (s, 3H, H_5) ; 4,68 (s, 2H, H_3) ; 8,20 (d, 2H, $^3J_{H_{2',6'}}-H_{3',5'}} = 9,0$ Hz, $H_{2',6'}$) ; 8,34 (d, 2H, $^3J_{H_{3',5'}}-H_{2',6'}} = 9,0$ Hz, $H_{3',5'}$).



$C_{13}H_{14}O_6$ (M = 266,25 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 87 %

T_f = 150-151 °C

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 93 : 7

Microanalyses : Calculé : C 58,64 % ; H 5,30 %

Trouvé : C 58,96 % ; H 5,22 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 266 ($[M^+]$, 56) ; 208 (12) ; 207 (100) ; 165 (24) ; 139 (87) ; 124 (69) ; 69 (14).

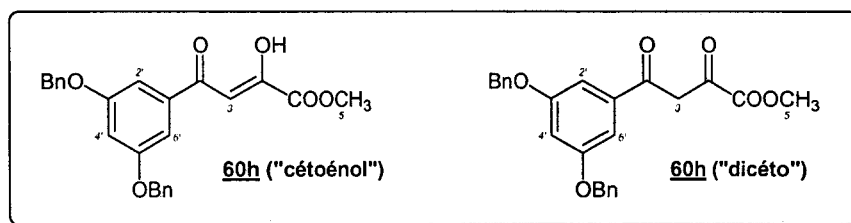
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,84 (s, 3H, H_5 ou OCH_3) ; 3,85 (s, 3H, H_5 ou OCH_3) ; 3,87 (s, 3H, H_5 ou OCH_3) ; 7,10 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 8,6$ Hz, H_5') ; 7,11 (s, 1H, H_3) ; 7,52 (d, 1H, $^4J_{\text{H}_2'-\text{H}_6'} = 2,2$ Hz, H_2') ; 7,77 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8,6$ Hz, $^4J_{\text{H}_6'-\text{H}_2'} = 2,2$ Hz, H_6').

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 53,0 (CH_3) ; 55,6 (CH_3) ; 55,9 (CH_3) ; 98,1 (CH) ; 110,0 (CH) ; 111,3 (CH) ; 123,2 (CH) ; 127,1 (C) ; 148,9 (C) ; 154,2 (C) ; 162,3 (C) ; 166,7 (C) ; 190,5 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,77 (s, 3H, H_5 ou OCH_3) ; 3,81 (s, 3H, H_5 ou OCH_3) ; 4,56 (s, 2H, H_3) ; 7,08 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 8,7$ Hz, H_5') ; 7,42 (s él., 1H, H_2') ; 7,63 (d él., 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8,7$ Hz, H_6').



$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (M = 418,44 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 82 %

$T_f = 121-123$ °C

Forme « dicéto » non détectée

Microanalyses : Calculé : C 71,76 % ; H 5,30 %

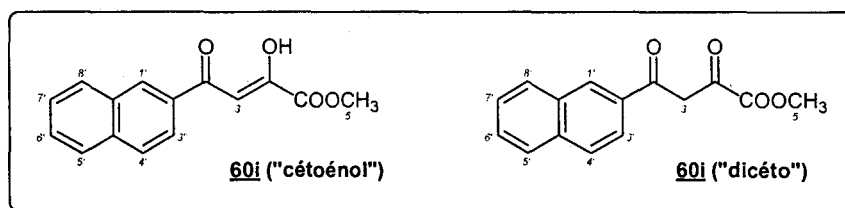
Trouvé : C 71,95 % ; H 5,35 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 418 ($[M^+]$, 29) ; 359 (9) ; 327 (16) ; 227 (10) ; 181 (48) ; 180 (34) ; 91 (100).

Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,79 (s, 3H, H_5) ; 5,16 (s él., 4H, 2 x OCH_2) ; 6,93 (s él., 2H, H_3 et H_4') ; 7,20 (s él., 2H, $\text{H}_2',6'$) ; 7,37-7,44 (m, 10H, $\text{H}_{\text{arom. benzyl}}$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 52,5 (CH₃) ; 69,6 (2 x CH₂) ; 96,8 (CH) ; 106,4 (3 x CH) ; 127,7 (4 x CH) ; 127,9 (2 x CH) ; 128,5 (4 x CH) ; 136,7 (2 x C) ; 138,8 (C) ; 159,7 (2 x C), 163,7 (C) ; 169,5 (C) ; 188,3 (C).



$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M = 256,25 g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 74 %

$T_f = 104-105\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.⁸² 104-106 $^\circ\text{C}$)

Rapport (forme « cétoénoil » : forme « dicéto ») = 97 : 3

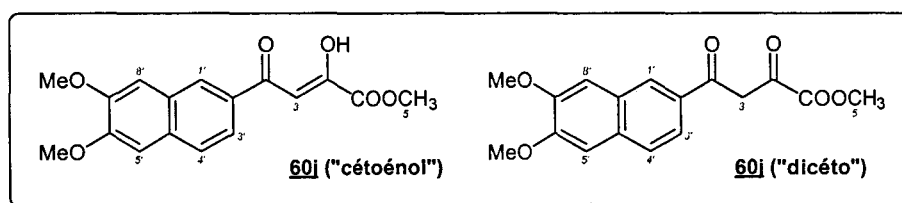
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénoil » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,86 (s, 3H, H₅) ; 7,24 (s, 1H, H₃) ; 7,60-7,66 (m, 2H, H₆ et H₇) ; 7,95-8,00 (m, 3H, H₄' et H₅' et H₈') ; 8,13 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 7,6\text{ Hz}$, H₃') ; 8,75 (s él., 1H, H₁).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 53,0 (CH₃) ; 98,3 (CH) ; 123,0 (CH) ; 127,1 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,7 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,8 (CH) ; 130,1 (CH) ; 131,8 (C) ; 132,2 (C) ; 135,4 (C) ; 162,2 (C) ; 168,1 (C) ; 190,3 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 4,74 (s, 2H, H₃) ; 8,62 (s él., 1H, H₁).



$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (M = 316,31 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 76 %

$T_f = 170-172\text{ }^\circ\text{C}$

Rapport (forme « cétoénoil » : forme « dicéto ») = 96 : 4

Microanalyses : Calculé : C 64,55 % ; H 5,10 %

Trouvé : C 64,24 % ; H 5,15 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 317 (11) ; 316 ($[M^+]$, 64) ; 258 (19) ; 257 (98) ; 230 (12) ; 215 (46) ; 190 (14) ; 189 (100) ; 174 (78) ; 172 (11).

Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

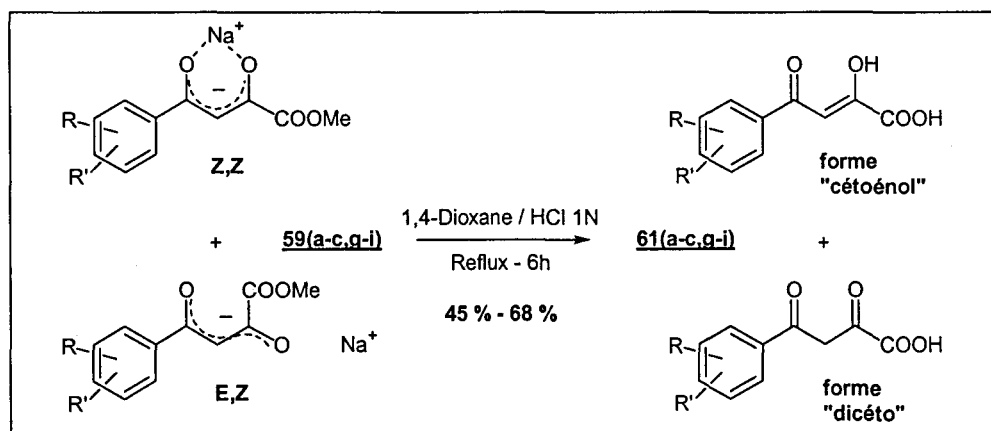
RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,87 (s, 3H, H_5 ou OCH_3) ; 3,90 (s, 3H, H_5 ou OCH_3) ; 3,92 (s, 3H, H_5 ou OCH_3) ; 7,24 (s, 1H, H_3) ; 7,40 (s, 1H, H_8) ; 7,58 (s, 1H, H_5) ; 7,87 (m, 2H, H_3 et H_4) ; 8,64 (s él., 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 53,0 (CH_3) ; 55,5 (CH_3) ; 55,7 (CH_3) ; 98,1 (CH) ; 106,4 (CH) ; 108,1 (CH) ; 121,5 (CH) ; 127,0 (CH) ; 128,1 (C) ; 128,5 (CH) ; 129,9 (C) ; 132,3 (C) ; 149,9 (C) ; 151,9 (C) ; 162,3 (C) ; 167,6 (C) ; 190,7 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 4,66 (s, 2H, H_3) ; 8,51 (s él., 1H, H_1).

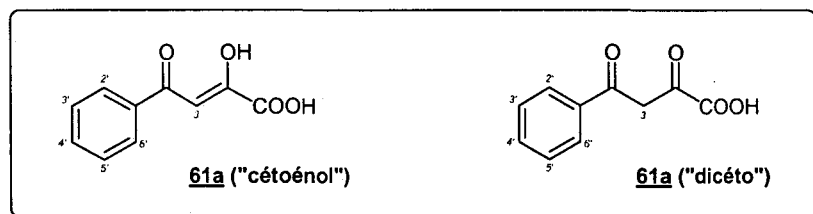
3) Synthèse des acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoïques **61(a-c,g-i)**



1 g de sel de sodium **59(a-c,g-i)** est partiellement dissous dans 25 mL de 1,4-dioxane auxquels on ajoute 100 mL d'une solution HCl 1 M. Le mélange est mis à reflux pendant 6 h puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le solide résultant est lavé à l'eau, au dichlorométhane et séché au dessiccateur sur P_2O_5 .

Après recristallisation (dans de l'éther éthylique pour **61a**, dans un mélange toluène / acétate d'éthyle pour **61(b-c)** ou dans de l'acétate d'éthyle pour **61(g-i)**), les acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoïques **61(a-c,g-i)** sont obtenus sous la forme de solides jaunes avec des rendements compris entre 45 % et 68 %.

Les rapports entre la forme « cétoénol » et la forme « dicéto » ont été évalués par RMN ^1H (DMSO- d_6) à partir de l'intégration des protons 3 des composés **61**.



$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$ (M = 192,17 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 68 %

$T_f = 154\text{-}157\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.¹⁷ 155-158 $^\circ\text{C}$)

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 91 : 9

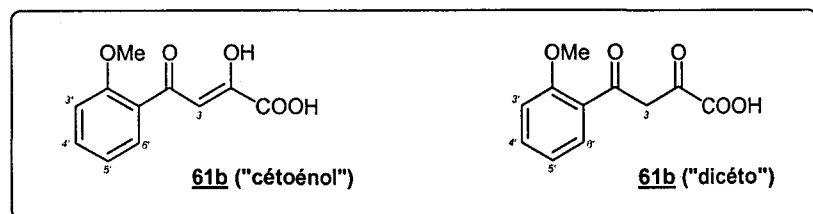
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 7,09 (s, 1H, H₃) ; 7,55 (dd él., 2H, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{H}_2',6'} = 7,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_3',5'-\text{H}_4'} = 6,7$ Hz, H_{3',5'}) ; 7,68 (t él., 1H, $^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_3',5'} = 6,7$, H_{4'}) ; 8,04 (d él., 2H, $^3J_{\text{H}_2',6'-\text{H}_3',5'} = 7,3$ Hz, H_{2',6'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 97,8 (CH) ; 127,8 (2 x CH) ; 129,1 (2 x CH) ; 134,0 (CH) ; 134,6 (C) ; 163,1 (C) ; 170,1 (C) ; 190,4 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 4,56 (s, 2H, H₃) ; 7,96 (d él., 2H, $^3J_{\text{H}_2',6'-\text{H}_3',5'} = 7,4$ Hz, H_{2',6'}).



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (M = 222,19 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 58 %

$T_f = 155\text{-}157\text{ }^\circ\text{C}$

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 83 : 17

Microanalyses : Calculé : C 59,46 % ; H 4,54 %

Trouvé : C 59,24 % ; H 4,63 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 222 ($[M^+]$, 2), 192 (11), 177 (70), 149 (10), 135 (100), 79 (12), 77 (27).

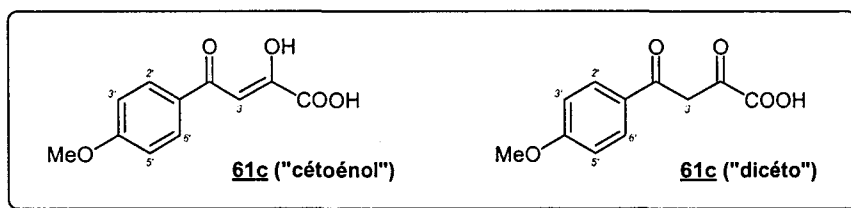
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,89 (s, 3H, OCH₃) ; 7,07 (dd él., 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 7,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 6,6$ Hz, H_{5'}) ; 7,17 (s, 1H, H₃) ; 7,19 (d él., 1H, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 8,3$ Hz, H_{3'}) ; 7,59 (dd él., 1H, $^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_3'} = 8,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_5'} = 6,6$ Hz, H_{4'}) ; 7,78 (d él., 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 7,3$ Hz, H_{6'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 56,1 (CH₃) ; 102,8 (CH) ; 112,8 (CH) ; 120,9 (CH) ; 124,0 (C) ; 130,1 (CH) ; 135,1 (CH) ; 158,9 (C) ; 163,4 (C) ; 169,8 (C) ; 189,9 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 4,34 (s, 2H, H₃) ; 7,72 (d él., 1H, H_{6'}).



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (M = 222,19 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 50 %

$T_f = 157-158$ °C (lit.¹²¹ 160-162 °C)

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 89 : 11

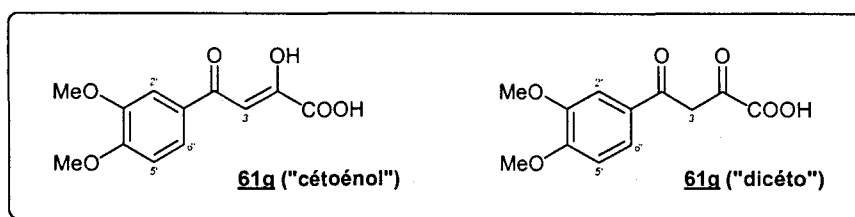
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,84 (s, 3H, OCH₃) ; 6,90 (s, 1H, H₃) ; 7,06 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_3',5'} = 8,3$ Hz, H_{3',5'}}) ; 8,01 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_2',6'-\text{H}_3',5'} = 8,3$ Hz, H_{2',6'}}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 55,7 (CH₃) ; 97,4 (CH) ; 114,4 (2 x CH) ; 127,5 (C) ; 130,2 (2 x CH) ; 162,5 (C) ; 163,6 (C) ; 171,1 (C) ; 188,7 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 4,41 (s, 2H, H₃) ; 7,93 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_2',6'-\text{H}_3',5'} = 8,4$ Hz, H_{2',6'}}).



$C_{12}H_{12}O_6$ ($M = 252,22$ g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 45 %

$T_f = 188-189$ °C (lit.¹²² 179-180 °C dec.)

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 90 : 10

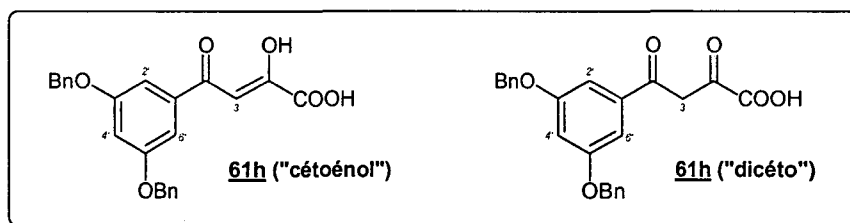
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,84 (s, 3H, OCH₃) ; 3,86 (s, 3H, OCH₃) ; 7,08 (s, 1H, H₃) ; 7,10 (d, 1H, $^3J_{H5'-H6'} = 8,6$ Hz, H_{5'}) ; 7,53 (d, 1H, $^4J_{H2'-H6'} = 1,5$ Hz, H_{2'}) ; 7,76 (dd, 1H, $^3J_{H6'-H5'} = 8,6$ Hz, $^4J_{H6'-H2'} = 1,5$ Hz, H_{6'}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 55,6 (CH₃) ; 55,9 (CH₃) ; 97,8 (CH) ; 109,9 (CH) ; 111,3 (CH) ; 123,0 (CH) ; 127,3 (C) ; 148,9 (C) ; 154,0 (C) ; 163,4 (C) ; 168,3 (C) ; 190,4 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 4,50 (s, 2H, H₃) ; 7,43 (s él., 1H, H_{2'}) ; 7,63 (d él., 1H, $^3J_{H6'-H5'} = 8,8$ Hz, H_{6'}).



$C_{24}H_{20}O_6$ ($M = 404,41$ g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 65 %

$T_f = 171-173$ °C (lit.¹⁷ 170-172 °C)

Rapport (forme « cétoénol » : forme « dicéto ») = 90 : 10

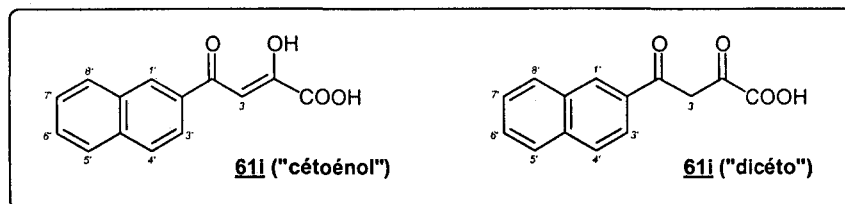
Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénol » :

RMN 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 5,18 (s, 4H, 2 x OCH₂) ; 6,99 (s él., 1H, H_{4'}) ; 7,09 (s, 1H, H₃) ; 7,26 (s él., 2H, H_{2',6'}) ; 7,31-7,47 (m, 10H, H_{arom. benzyl.}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 69,7 (2 x CH₂) ; 98,2 (CH) ; 106,6 (2 x CH) ; 107,6 (CH) ; 127,8 (4 x CH) ; 128,0 (2 x CH) ; 128,5 (4 x CH) ; 136,6 (2 x C) ; 136,8 (C) ; 159,8 (2 x C) ; 163,2 (C) ; 170,2 (C) ; 190,0 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 4,54 (s, 2H, H₃) ; 7,20 (s él., 2H, H_{2',6'}).



$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (M = 242,23 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 55 %

$T_f = 174-175\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.⁸² 173-175 $^\circ\text{C}$)

Rapport (forme « cétoénoil » : forme « dicéto ») = 93 : 7

Données spectroscopiques concernant la forme « cétoénoil » :

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 7,29 (s, 1H, H₃) ; 7,60-7,70 (m, 2H, H_{6'} et H_{7'}) ; 7,98-8,05 (m, 3H, H_{4'} et H_{5'} et H_{8'}) ; 8,17 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 8,3\text{ Hz}$, H_{3'}) ; 8,81 (s él., 1H, H_{1'}).

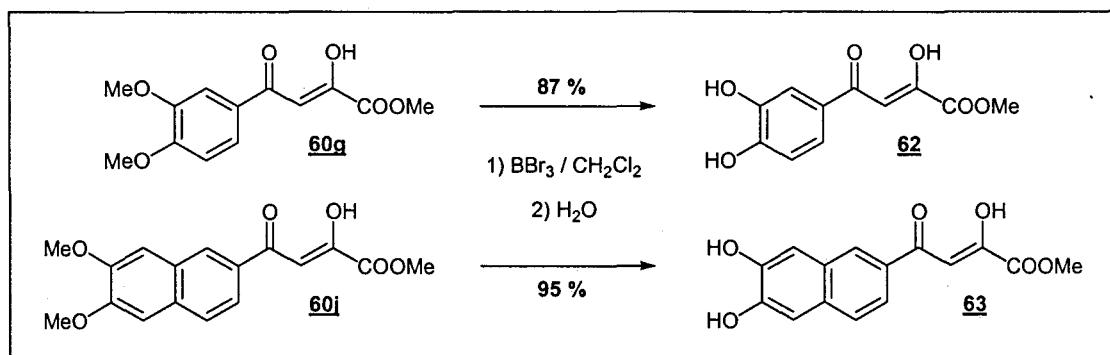
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 98,2 (CH) ; 123,1 (CH) ; 127,1 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,8 (CH) ; 130,1 (CH) ; 132,0 (C) ; 132,3 (C) ; 135,4 (C) ; 163,2 (C) ; 169,6 (C) ; 190,6 (C).

Données spectroscopiques concernant la forme « dicéto » :

Signaux détectables de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 4,70 (s, 2H, H₃), 8,71 (s él., 1H, H₁).

II) Synthèse d'acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoïques (poly)hydroxylés (composés 64-66)

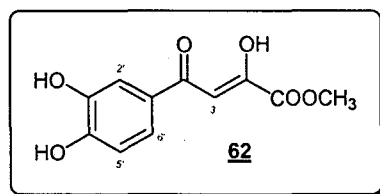
1) Synthèse des 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoates de méthyle 62 et 63



Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigérant à eau et d'une ampoule à brome, 1 mmol du 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoate de méthyle **60g** ou **60j** est dissoute dans 20 mL de dichlorométhane. On ajoute alors en goutte à goutte 4 mL d'une solution 1 M de BBr₃ dans le dichlorométhane (4 eq). L'ensemble est laissé sous agitation pendant 1 heure à température ambiante.

Puis on ajoute lentement 20 mL d'eau distillée. Après 15 minutes d'agitation, le précipité résultant est filtré et lavé à l'eau et au dichlorométhane. Après séchage sur P₂O₅ au dessiccateur, le composé **62** et le composé **63** sont obtenus avec des rendements respectifs de 87 % et 95 %.

2-hydroxy-4-oxo-4-(3,4-dihydroxyphényl)buténoate de méthyle (**62**)



C₁₁H₁₀O₆ (M = 238,19 g/mol)

Poudre vert clair

Rendement = 87 %

T_f = 170-174 °C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : 3,83 (s, 3H, CH₃) ; 6,86 (d, 1H, ³J_{H5'-H6'} = 8,3 Hz, H_{5'}) ; 6,96 (s, 1H, H₃) ; 7,44 (d, 1H, ⁴J_{H2'-H6'} = 2,2 Hz, H_{2'}) ; 7,50 (dd, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 8,3 Hz, ⁴J_{H6'-H2'} = 2,2 Hz, H_{6'}) ; 9,57 (s élargi, 1H, OH) ; 10,26 (s élargi, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : 52,9 (CH₃) ; 97,8 (CH) ; 114,6 (CH) ; 115,7 (CH) ; 121,9 (CH) ; 125,9 (C) ; 145,8 (C) ; 152,3 (C) ; 162,4 (C) ; 166,1 (C) ; 190,3 (C).

Microanalyses : Calculé : C 55,47 % ; H 4,23 %

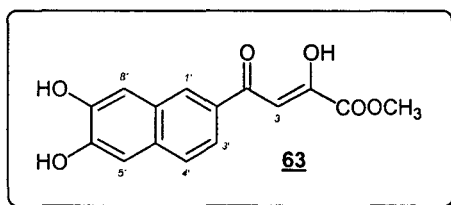
Trouvé : C 55,21 % ; H 4,12 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 239 (23) ; 238 ($[M^+]$, 18) ; 179 (80) ; 137 (45) ; 111 (31) ; 69 (100).

Forme dicéto (8 %) : 4-(3,4-dihydroxyphényl)-2,4-dioxobutanoate de méthyle (62')

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 3,75 (s, 3H, CH₃) ; 4,43 (s, 2H, CH₂) ; 6,83 (d, 1H, $^3J_{\text{H5}'\text{-H6}'}$ = 8,1 Hz, H_{5'}) ; 7,30 (d, 1H, $^4J_{\text{H2}'\text{-H6}'}$ = 2,0 Hz, H_{2'}) ; 7,35 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6}'\text{-H5}'}$ = 8,1 Hz, $^4J_{\text{H6}'\text{-H2}'}$ = 2,0 Hz, H_{6'}) ; 9,57 (s élargi, 1H, OH) ; 10,26 (s élargi, 1H, OH).

2-hydroxy-4-oxo-4-(6,7-dihydroxynaphthyl)buténoate de méthyle (63)



C₁₅H₁₂O₆ (M = 288,25 g/mol)

Poudre vert foncé

Rendement = 95 %

T_f = 180 °C (décomposition)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 3,87 (s, 3H, CH₃) ; 7,19 (s, 1H, H₃ ou H_{5'} ou H_{8'}) ; 7,26 (s, 1H, H₃ ou H_{5'} ou H_{8'}) ; 7,37 (s, 1H, H₃ ou H_{5'} ou H_{8'}) ; 7,69-7,76 (m, 2H, H_{3'} et H_{4'}) ; 8,52 (s, 1H, H_{1'}) ; 10,02 (s élargi, 2H, 2 x OH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) : 53,0 (CH₃) ; 98,2 (CH) ; 109,6 (CH) ; 111,5 (CH) ; 120,4 (CH) ; 126,4 (CH) ; 127,9 (C) ; 128,3 (CH) ; 128,8 (C) ; 132,2 (C) ; 147,8 (C) ; 150,3 (C) ; 162,4 (C) ; 167,4 (C) ; 191,1 (C).

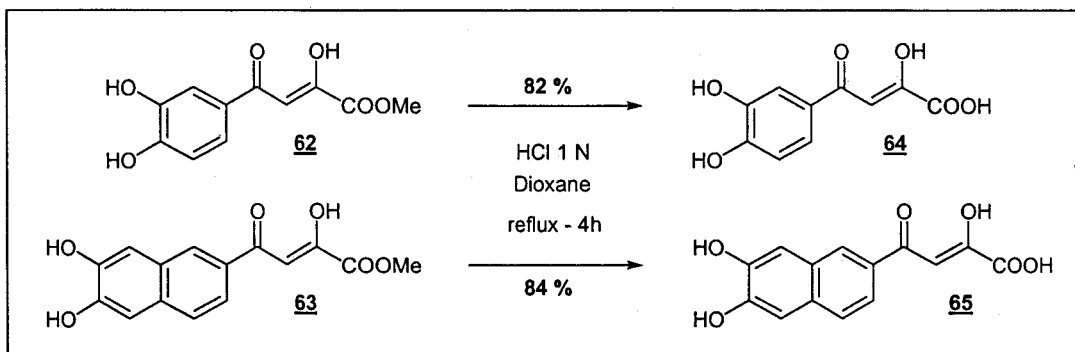
Microanalyses : Calculé : C 62,50 % ; H 4,20 %

Trouvé : C 62,32 % ; H 4,16 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 290 (20) ; 289 ($[MH^+]$, 100).

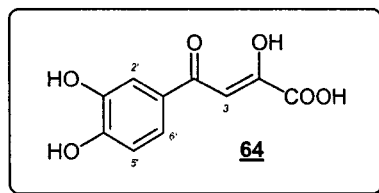
Protons détectables de la forme dicéto (10 %) : 4-(6,7-dihydroxyphényl)-2,4-dioxobutanoate de méthyle (63')

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 3,77 (s, 3H, CH₃) ; 4,65 (s, 2H, CH₂) ; 8,35 (s, 1H, H_{1'}).

2) Synthèse des acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoïques **64** et **65**

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant à eau, 1 mmol du 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoate de méthyle **62** ou **63** est dissoute dans un minimum de 1,4-dioxane auquel on ajoute 25 mL d'une solution HCl 1N. Le mélange est placé à reflux pendant 4 heures puis évaporé à sec sous pression réduite.

Le solide résultant est lavé à l'eau et au dichlorométhane puis séché sous vide sur P₂O₅. Les acides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobuténoïques **64** et **65** sont récupérés avec des rendements respectifs de 82 % et 84 %.

acide 2-hydroxy-4-oxo-4-(3,4-dihydroxyphényl)buténoïque (**64**)

C₁₀H₈O₆ (M = 224,17 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 82 %

T_f = 180-182 °C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : 6,86 (d, 1H, ³J_{H5'-H6'} = 8,4 Hz, H_{5'}) ; 6,94 (s, 1H, H₃) ; 7,43 (d, 1H, ⁴J_{H2'-H6'} = 2,2 Hz, H_{2'}) ; 7,48 (dd, 1H, ³J_{H6'-H5'} = 8,4 Hz, ⁴J_{H6'-H2'} = 2,2 Hz, H_{6'}) ; 9,55 (s élargi, 1H, OH) ; 10,21 (s élargi, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : 97,5 (CH) ; 114,5 (CH) ; 115,7 (CH) ; 121,8 (CH) ; 126,2 (C) ; 145,7 (C) ; 152,1 (C) ; 163,4 (C) ; 167,4 (C) ; 190,6 (C).

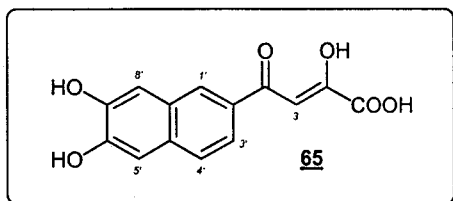
Microanalyses : Calculé : C 53,58 % ; H 3,60 %

Trouvé : C 53,67 % ; H 3,58 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 226 (21) ; 225 ([MH⁺], 100).

Forme dicéto (7 %) : acide 4-(3,4-dihydroxyphényl)-2,4-dioxo-butanoïque (64')

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 4,39 (s, 2H, CH₂) ; 6,81 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 8,6$ Hz, H_{5'}) ; 7,31 (s, 1H, H_{2'}) ; 7,34 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8,6$ Hz, H_{6'}) ; 9,55 (s élargi, 1H, OH) ; 10,21 (s élargi, 1H, OH).

acide 2-hydroxy-4-oxo-4-(6,7-dihydroxynaphtyl)buténoïque (65)

C₁₄H₁₀O₆ (M = 274,23 g/mol)

Poudre vert foncé

Rendement = 84 %

T_f > 250 °C (décomposition)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 7,20 (s, 1H, H₃ ou H_{5'} ou H_{8'}) ; 7,24 (s, 1H, H₃ ou H_{5'} ou H_{8'}) ; 7,39 (s, 1H, H₃ ou H_{5'} ou H_{8'}) ; 7,68-7,76 (m, 2H, H_{3'} et H_{4'}) ; 8,51 (s, 1H, H_{1'}) ; 9,96 (s élargi, 1H, OH) ; 10,18 (s élargi, 1H, OH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) : 98,1 (CH) ; 109,7 (CH) ; 111,7 (CH) ; 120,6 (CH) ; 126,5 (CH) ; 128,1 (C) ; 128,3 (CH) ; 129,3 (C) ; 132,3 (C) ; 147,9 (C) ; 150,3 (C) ; 163,6 (C) ; 169,0 (C) ; 191,3 (C).

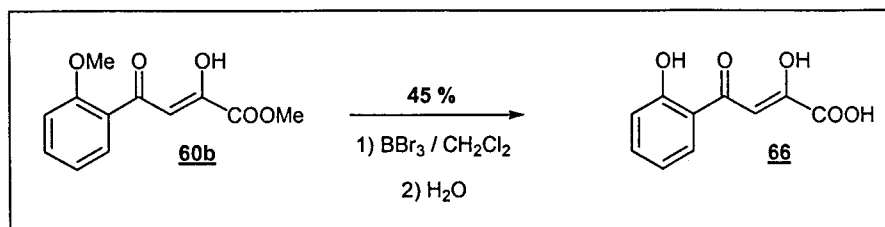
Microanalyses : Calculé : C 61,32 % ; H 3,68 %

Trouvé : C 61,10 % ; H 3,60 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 274 ([M⁺], 41) ; 229 (50) ; 187 (27) ; 161 (100) ; 115 (17) ; 86 (24) ; 69 (30).

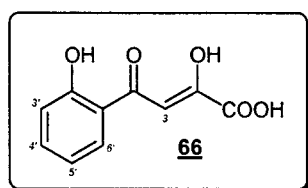
Protons détectables de la forme dicéto (7 %) : acide 4-(6,7-dihydroxyphényl)-2,4-dioxo-butanoïque (65')

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 4,61 (s, 2H, CH₂) ; 8,36 (s, 1H, H_{1'}).

3) Synthèse de l'acide 2-hydroxy-4-oxo-4-(2-hydroxyphényl)buténoïque (66)

1,18 g de 4-(2-méthoxyphényl)-2,4-dioxobuténoate de méthyle **60b** (5 mmol) sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane. A cette solution, on ajoute goutte à goutte 15 mL d'une solution 1 M de BBr_3 dans le dichlorométhane (3 eq) à température ambiante. Après une heure d'agitation, on ajoute goutte à goutte 40 mL d'eau. L'agitation est maintenue pendant une heure puis le précipité est filtré, séché et recristallisé dans l'acétone. On obtient le composé **66** sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 45 %.

acide 2-hydroxy-4-oxo-4-(2-hydroxyphényl)buténoïque (66)



$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5$ ($M = 208,17$ g/mol)

Poudre blanche

Rendement = 45 %

$T_f > 250$ °C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 6,91 (s, 1H, H_3) ; 7,53 (td, 1H, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = ^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 8,05$ Hz, $^4J_{\text{H}_5'-\text{H}_3'} = 1,2$ Hz, H_5') ; 7,73 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 8,05$ Hz, $^4J_{\text{H}_3'-\text{H}_5'} = 1,2$ Hz, H_3') ; 7,88 (td, 1H, $^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_3'} = ^3J_{\text{H}_4'-\text{H}_5'} = 8,05$ Hz, $^4J_{\text{H}_4'-\text{H}_6'} = 1,7$ Hz, H_4') ; 8,04 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8,05$ Hz, $^4J_{\text{H}_6'-\text{H}_4'} = 1,7$ Hz, H_6').

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) : 113,2 (CH) ; 118,9 (CH) ; 123,7 (C) ; 124,9 (CH) ; 126,0 (CH) ; 135,1 (CH) ; 154,1 (C) ; 155,5 (C) ; 161,5 (C) ; 177,7 (C).

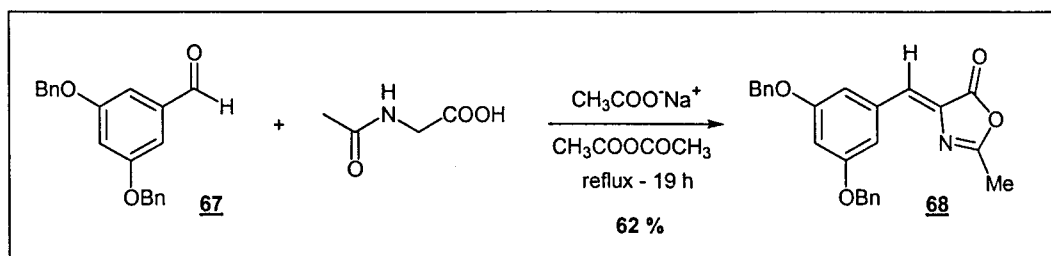
Microanalyses : Calculé : C 57,70 % ; H 3,87 %

Trouvé : C 57,52 % ; H 3,91 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 209 (100) ; 208 ($[\text{M}^+]$, 23).

III] Synthèse de dérivés du L-708,906

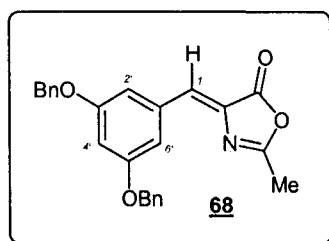
1) Synthèse du 2-méthyl-4-[3,5-dibenzyloxybenzylidène]-5(4H)oxazolone (68)



Dans un ballon de 25 mL, on place 1,91 g de 3,5-dibenzyloxybenzaldéhyde **67** (6 mmol), 843 mg de N-acétylglycine (1,2 eq), 640 mg d'acétate de sodium anhydre (1,3 eq) et 3,06 g d'anhydride acétique (5 eq). Le mélange est placé à reflux pendant 19 heures.

On laisse refroidir la solution à température ambiante puis on ajoute 10 mL d'eau glacée. Le précipité obtenu est alors filtré et lavé plusieurs fois à l'eau distillée. Après recrystallisation dans l'acétone, on obtient alors le composé **68** sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 62%.

4-[3,5-dibenzyloxybenzylidène]-5(4*H*)oxazolone (**68**)



$C_{25}H_{21}NO_4$ (M = 399,44 g/mol)

Poudre jaune

Rendement = 62 %

$T_f = 134-135\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : 2,39 (s, 3H, CH_3) ; 5,07 (s, 4H, 2 x OCH_2) ; 6,70 (s, 1H, $\text{H}_{4'}$) ; 7,02 (s, 1H, H_1) ; 7,33-7,45 (m, 12H, $\text{H}_{2',6'}$ et $\text{H}_{\text{arom. benzyl}}$).

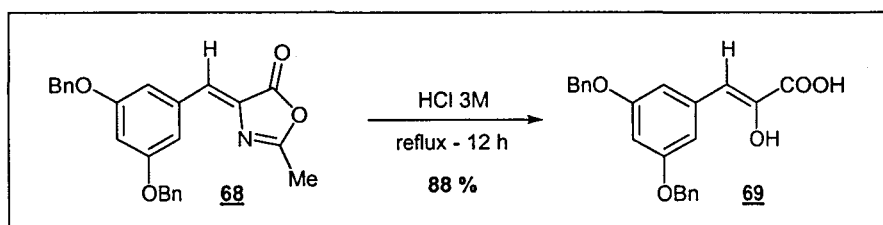
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) : 15,8 (CH_3) ; 70,4 (2 x CH_2) ; 105,7 (CH) ; 111,2 (2 x CH) ; 127,8 (4 x CH) ; 128,2 (2 x CH) ; 128,7 (4 x CH) ; 131,4 (CH) ; 133,1 (C) ; 134,9 (C) ; 136,7 (2 x C) ; 160,1 (2 x C) ; 166,3 (C) ; 167,8 (C).

Microanalyses : Calculé : C 75,17 % ; H 5,30 % ; N 3,51 %

Trouvé : C 74,88 % ; H 5,38 % ; N 3,60 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 401 (60) ; 400 ($[\text{MH}^+]$, 100) ; 398 (20).

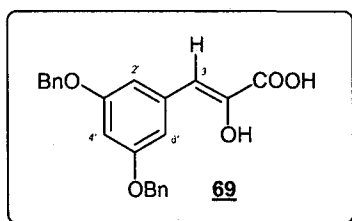
2) Synthèse de l'acide 2-hydroxy-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propénoïque (**69**)



Dans un ballon de 25 mL, on place 399 mg du composé **68** dans 7 mL d'une solution HCl 3M. Le mélange est placé à reflux pendant 12 heures puis on le laisse refroidir jusqu'à température ambiante.

Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau et au CHCl_3 . Après séchage à l'étuve (60 °C), on obtient le composé **69** sous la forme d'une poudre beige avec un rendement de 88 %.

2-hydroxy-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propénoïque (69**)**



$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (M = 376,40 g/mol)

Poudre beige

Rendement = 88 %

$T_f = 228\text{-}229$ °C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) : 5,11 (s, 4H, 2 x OCH_2) ; 6,70 (s, 1H, H_4) ; 6,91 (s, 2H, $\text{H}_{2,6}$) ; 7,11 (s, 1H, H_3) ; 7,36-7,43 (m, 10H, $\text{H}_{\text{arom. benzyl}}$).

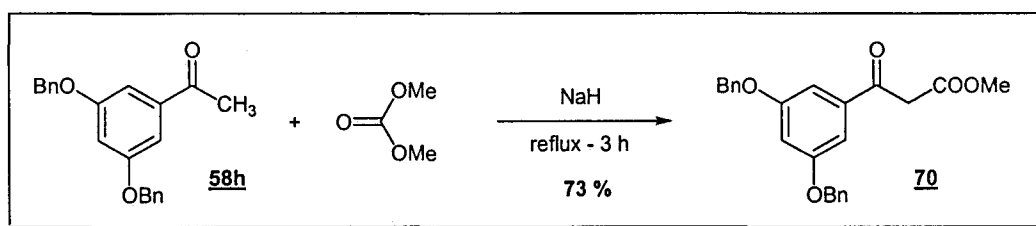
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) : 69,3 (2 x CH_2) ; 103,0 (CH) ; 108,7 (2 x CH) ; 127,6 (4 x CH) ; 127,8 (2 x CH) ; 128,0 (CH) ; 128,4 (4 x CH) ; 130,6 (C) ; 135,4 (C) ; 136,8 (2 x C) ; 159,3 (2 x C) ; 166,2 (C).

Microanalyses : Calculé : C 73,39 % ; H 5,36 %

Trouvé : C 73,51 % ; H 5,30 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 378 (60) ; 376 ($[\text{M}^+]$, 100).

3) Synthèse du 3-oxo-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propanoate de méthyle (70**)**

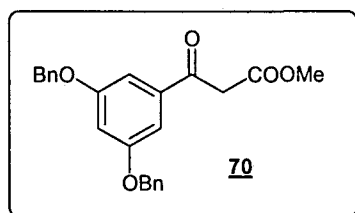


Dans un ballon de 50 mL, on place 6,64 g de 3,5-dibenzyloxyacétophénone **58h** (0,02 mol), 1,6 g de NaH à 60% dans de l'huile (0,04 mol, préalablement lavé à l'éther de pétrole) et 18 g de Me_2CO_3 (0,2 mol). L'ensemble est placé à reflux pendant 3 heures.

On évapore sous pression réduite l'excès de Me_2CO_3 et on acidifie le résidu avec 40 mL d'une solution d'HCl à 10%. On réalise deux extractions avec 50 mL d'éther puis l'ensemble des phases organiques est lavé à l'eau distillée, séché sur Na_2SO_4 et évaporé à sec sous pression réduite.

Après purification sur colonne de silice normale (solvant : CH_2Cl_2), on obtient le composé **70** sous la forme d'une huile jaune qui cristallise avec un rendement de 73 %.

3-oxo-3-(3,5-dibenzyloxyphényl)propanoate de méthyle (70**)**



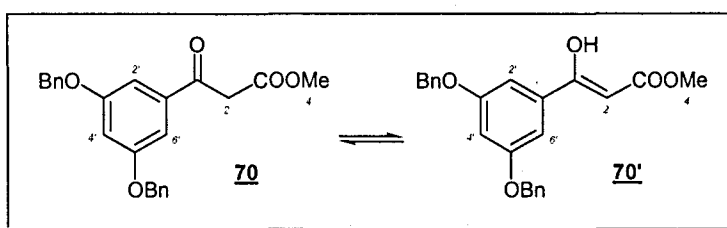
$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5$ ($M = 390,43$ g/mol)

Poudre beige

Rendement = 73 %

$T_f = 78-82$ °C

L'analyse par RMN (CDCl_3) révèle la coexistence en solution des formes « céto » **70** et « énol » **70'**. La forme « céto » **70** est cependant majoritaire dans une proportion de 80 % (rapport déterminé grâce au spectre RMN ^1H par comparaison entre les valeurs d'intégration d'un proton pour chacune des deux formes).



Microanalyses : Calculé : C 73,83 % ; H 5,68 %

Trouvé : C 73,97 % ; H 5,61 %

SM (MALDI-TOF) : m/z (%) = 414 (25) ; 413 ($[\text{MNa}^+]$, 100).

Données spectroscopiques relatives à la forme « céto » (70**) :**

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : 3,75 (s, 3H, H_4) ; 3,94 (s, 2H, H_2) ; 5,07 (s, 4H, 2 x OCH_2) ; 6,84 (t, 1H, $^4J_{\text{H}4'-\text{H}2',6'} = 2,2$ Hz, H_4') ; 7,17 (d, 2H, $^4J_{\text{H}2',6'-\text{H}4'} = 2,2$ Hz, $\text{H}_{2',6'}$) ; 7,34-7,44 (m, 10H, $\text{H}_{\text{arom. benzyl}}$).

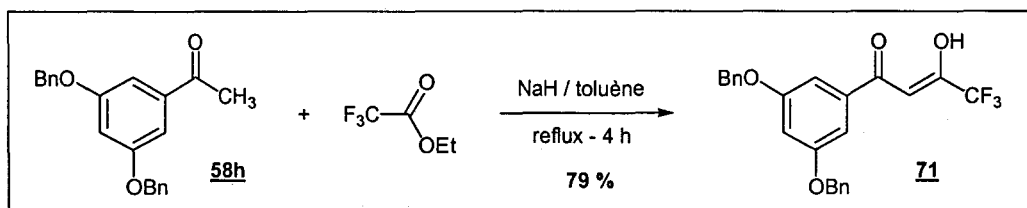
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) : 45,8 (CH_2) ; 52,5 (CH_3) ; 70,4 (2 x CH_2) ; 105,3 (CH) ; 107,5 (2 x CH) ; 127,7 (4 x CH) ; 128,3 (2 x CH) ; 128,7 (4 x CH) ; 136,3 (2 x C) ; 137,9 (C) ; 160,1 (2 x C) ; 167,9 (C) ; 192,0 (C).

Données spectroscopiques relatives à la forme « énol » (70'**) :**

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : 3,80 (s, 3H, H_4) ; 5,06 (s, 4H, 2 x OCH_2) ; 5,63 (s, 1H, H_2) ; 6,72 (t, 1H, $^4J_{\text{H}4'-\text{H}2',6'} = 2,2$ Hz, H_4') ; 7,03 (d, 2H, $^4J_{\text{H}2',6'-\text{H}4'} = 2,2$ Hz, $\text{H}_{2',6'}$) ; 7,34-7,44 (m, 10H, $\text{H}_{\text{arom. benzyl}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) : 51,5 (CH_3) ; 70,2 (2 x CH_2) ; 87,6 (CH) ; 105,2 (CH) ; 107,6 (2 x CH) ; 127,6 (4 x CH) ; 128,2 (2 x CH) ; 128,7 (4 x CH) ; 135,4 (2 x C) ; 136,6 (C) ; 160,0 (2 x C) ; 171,2 (C) ; 173,5 (C).

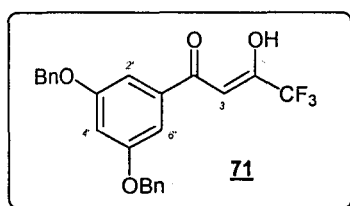
4) Synthèse du 1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-(3,5-dibenzyloxyphényl)butèn-2-ol (**71**)



Dans un ballon de 100 mL, on place 8,3 g de 3,5-dibenzyloxyacétophénone **58h** (25 mmol), 3,55 g de trifluoroacétate d'éthyle (25 mmol) et 1,2 g de NaH à 60% dans de l'huile (30 mmol, préalablement lavé à l'éther de pétrole) dans 50 mL de toluène. Le mélange est placé à reflux pendant 4 heures puis ramené à température ambiante.

On ajoute alors 25 mL d'eau pour neutraliser le NaH restant (addition très lente au début). La filtration du précipité obtenu permet alors de récupérer le composé **71** sous la forme d'une poudre rose pâle avec un rendement de 79 %.

1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-(3,5-dibenzyloxyphényl)butèn-2-ol (**71**)



$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$ ($M = 428,40$ g/mol)

Poudre rose pâle

Rendement = 79 %

$T_f = 162-164$ °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : 4,81 (s, 4H, 2 x OCH_2) ; 5,99 (s, 1H, H_3) ; 6,55 (s, 1H, $\text{H}_{4'}$) ; 6,84 (s, 2H, $\text{H}_{2',6'}$) ; 7,24-7,32 (m, 10H, $\text{H}_{\text{arom. benzyl}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) : 70,0 (2 x CH_2) ; 91,8 (CH , $^3J_{\text{C-F}} = 2,0$ Hz) ; 105,0 (CH) ; 106,0 (2 x CH) ; 119,5 (CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 287,5$ Hz) ; 127,5 (4 x CH) ; 127,9 (2 x CH) ; 128,4 (4 x CH) ; 136,4 (2 x C) ; 143,2 (C) ; 159,7 (2 x C) ; 171,2 (C , $^2J_{\text{C-F}} = 29,5$ Hz) ; 191,7 (C).

Microanalyses : Calculé : C 67,29 % ; H 4,47 % ; F 13,30 %

Trouvé : C 67,14 % ; H 4,46 % ; F 13,19 %

SM (impact électronique) : m/z (%) = 428 ($[\text{M}^+]$, 5) ; 181 (31) ; 180 (22) ; 91 (100) ; 65 (15).

Références bibliographiques

– Description des travaux et partie expérimentale –

- 1 – Structure-activity relationships of HIV-1 integrase inhibitors – Enzyme-ligand interactions.
Maurin, C.; Bailly, F.; Cotelte, P. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1795-1810.
- 2 – Arylamide inhibitors of HIV-1 integrase.
Zhao, H.; Neamati, N.; Mazumder, A.; Sunder, S.; Pommier, Y.; Burke, T.R., Jr. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1186-1194.
- 3 – Reaction of arylolethanal with boron tribromide.
Dupont, R.; Cotelte, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8457-8460.
- 4 – A convenient synthesis of substituted 2-phenyl-naphthalenes from phenylacetones.
Cotelte, P.; Catteau, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2969-2972.
- 5 – The reaction of arylacetones with boron tribromide.
Dupont, R.; Cotelte, P. *Synthesis* **1999**, 1651-1655.
- 6 – Synthesis and HIV-1 integrase inhibitory activities of catechol and bis-catechol derivatives.
Dupont, R.; Jeanson, L.; Mouscadet, J.-F.; Cotelte, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3175-3178.
- 7 – 2,3,6,7-dibenzo-9-oxa-[3.3.1]-bicyclonona-2,6-diene, C₁₆H₁₄O.
Zabel, V.; Watson, W.H.; Kagan, J.; Agdeppa, D.A.; Chen, S.A. *Cryst. Struct. Commun.* **1978**, *7*, 727-731.
- 8 – Molecular clefts 2. An analogue of Kagan's ether as a molecular cleft: synthesis and clathrate formation with ethyl acetate.
Harmata, M.; Barnes, C.L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1825-1828.
- 9 – Molecular clefts 3. The crystal structure of a chiral molecular tweezer and its guest.
Harmata, M.; Barnes, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5655-5657.
- 10 – 5 α ,8 β ,14 α ,17 α -5,6,8,9,14,15,17,18-octahydro-5,17:8,14-diepoxydibenzo[e,e']benzo [1,2-a:4,5-a']dicyclooctene.
Harmata, M.; Barnes, C.L. *Acta Cryst.* **1993**, *49*, 115-116.
- 11 – Molecular clefts 4. An approach to structural analogues of Echinomycin: synthesis of a new class of synthetic molecular tweezers.
Harmata, M.; Barnes, C.L.; Rao Karra, S.; Elahmad, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8392-8393.
- 12 – New bis-catechols 5-lipoxygenase inhibitors.
Dupont, R.; Goossens, J.-F.; Cotelte, N.; Vrielynck, L.; Vezin, H.; Hénichart, J.-P.; Cotelte, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 229-235.
- 13 – Hydroxylated 2-(5'-salicyl)naphthalenes as protein-tyrosine kinase inhibitors.
Smyth, M.S.; Stefanova, I.; Horak, I.D.; Burke, T.R.Jr. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3015-3020.
- 14 – 4-aryl-2,4-dioxobutanoic acid inhibitors of HIV-1 integrase and viral replication in cells.
Wai, J.S.; Egbertson, M.S.; Payne, L.S.; Fisher, T.E.; Embrey, M.W.; Tran, L.O.; Melamed, J.Y.; Langford, H.M.; Guare, J.P., Jr.; Zhuang, L.; Grey, V.E.; Vacca, J.P.; Holloway, M.K.; Naylor-Olsen, A.M.; Hazuda, D.J.; Felock, P.J.; Wolfe, A.L.; Stillmock, K.A.; Schleif, W.A.; Gabryelski, L.J.; Young, S.D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4923-4926.
- 15 – Improved preparation and structural investigation of 4-aryl-4-oxo-2-hydroxy-2-butenic acids and methyl esters.
Maurin, C.; Bailly, F.; Cotelte, P. *Tetrahedron*, sous presse.
- 16 – Spectroscopic studies of DKA-metal interactions - A probing tool for the pharmacophoric intermetallic distance in the HIV-1 integrase active site.
Maurin, C.; Bailly, F.; Buisine, E.; Vezin, H.; Mbemba, G.; Mouscadet, J.-F.; Cotelte, P. *J. Med. Chem.*, soumis.
- 17 – Structure activity of 3-aryl-1,3-diketo-containing compounds as HIV-1 integrase inhibitors.
Pais, G.C.G.; Zhang, X.; Marchand, C.; Neamati, N.; Cowansage, K.; Svarovskaia, E.S.; Pathak, V.K.; Tang, Y.; Nicklaus, M.; Pommier, Y.; Burke, T.R., Jr. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3184-3194.

- 18 – Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes.
Grobler, J.A.; Stillmock, K.; Hu, B.; Witmer, M.; Felock, P.; Espeseth, A.S.; Wolfe, A.; Egbertson, M.; Bourgeois, M.; Melamed, J.; Wai, J.S.; Young, S.; Vacca, J.; Hazuda, D.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 6661-6666.
- 19 – Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells.
Hazuda, D.J.; Felock, P.; Witmer, M.; Wolfe, A.; Stillmock, K.; Grobler, J.A.; Espeseth, A.; Gabryelski, L.; Schleif, W.; Blau, C.; Miller, M.D. *Science* **2000**, *287*, 646-650.
- 20 – Total synthesis of the β -adrenergic receptor antagonist, the tetrahydroisoquinoline MY336-a and its epimer.
Kaufman, T.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2497-2505.
- 21 – The reduction of nitroalkenes to nitroalkanes with aqueous sodium borohydride.
Meyers, A.I.; Sircar, J.C. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4134-4136.
- 22 – Studies in the simulated biosynthesis of *Strychnos* and *Mitragyna* alkaloids.
Hendrickson, J.B.; Silva, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 643-650.
- 23 – Syntheses of conformationally rigid catecholamine derivatives.
Oka, Y.; Motohashi, M.; Sugihara, H.; Miyashita, O.; Itoh, K.; Nishikawa, M.; Yurugi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 632-639.
- 24 – Synthesis and in vitro antibacterial activities of novel conformationally restricted hygromycin A analogues.
Cooper, C.B.; Blair, K.T.; Jones, C.S.; Minich, M.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1747-1752.
- 25 – Réactivité d'entités arylpropanoïdes et diaryléthanoïdes vis-à-vis du tribromure de bore. Obtention de polyphénols inhibiteurs de la 5-lipoxygénase et de l'intégrase du VIH-1.
Dupont, R. *Thèse de doctorat, Lille*, **23 juin 2000**
- 26 – NMR spectra of simple heterocycles
Batterham, T.J. *John Wiley & sons* **1973**, 365-369
- 27 – Direct synthesis of dibenzocyclooctadienes via double ortho Friedel-Crafts alkylation by the use of aldehyde-trimethylsilyl iodide adducts.
Jung, M.E.; Mossman, A.B.; Lyster, M.A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3698-3701.
- 28 – Total synthesis of isopavine and intermediates for the preparation of substituted amitriptyline analogues: facile routes to substituted dibenzocyclooctatrienes and dibenzocycloheptatrienes.
Jung, M.E.; Miller, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1984-1992.
- 29 – Molecular clefts. 1. Synthetic methodology for the preparation of analogues of Kagan's ether.
Harmata, M.; Murray, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3761-3763.
- 30 – Die säurekatalysierte Fragmentierung der diastereomeren Tetramethyl-catechine und ihre Folgeprodukte.
Weinges, K.; Nagel, D. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3018-3021.
- 31 – The synthesis of 1,2,5,6-dibenzo-9-oxa-[3.3.1]-bicyclonona-2,6-diene, a novel reaction of phenylacetaldehyde in fluorosulfonic acid.
Kagan, J.; Chen, S.Y.; Agdeppa, D.A.; Watson, W.H.; Zabel, V. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *51*, 4469-4470.
- 32 – Ueber Synthesen in der Biphenylreihe.
Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174-2185.
- 33 – Synthesis and characterization of some nitrobenzanthrones: suspected new mutagens in atmospheric environment.
Suzuki, H.; Enya, T.; Hisamatsu, Y. *Synthesis* **1997**, *11*, 1273-1276.
- 34 – Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes.
Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.
- 35 – Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls.
Corriu, K.J.P.; Masse, J.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
- 36 – The cross-coupling of aryl halides with grignard reagents catalyzed by iodo(phenyl) bis(triphenylphosphine)palladium(II).
Sekiya, A.; Ishikawa, N. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 349-354.

- 37 – Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium- catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides.
Negishi, E.I.; King, A.O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.
- 38 – Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation.
Negishi, E.I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.
- 39 – Transition metal catalyzed reactions of organozinc reagents.
Erdik, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648.
- 40 – The palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organotin reagents with organic electrophiles.
Stille, J.K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.
- 41 – The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases.
Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
- 42 – Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboronic acids with organic electrophiles.
Martin, A.R.; Yang, Y. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221-230.
- 43 – Oxidations with potassium nitrosodisulfonate (Fremy's salt). The Teuber reaction.
Zimmer, H.; Lankin, D.C.; Horgan, S.W. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 229-246.
- 44 – The synthesis and spectroscopic properties of some halogeno-1,2-naphthoquinones.
Oliver, R.W.A.; Rashman, R.M.; Somerville, A.W. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4067-4072.
- 45 – 4-[(Aminoalkyl)amino]-1,2-dimethoxynaphthalenes as antimalarial agents.
Archer, S.; Osei-Gyimah, P.; Silbering, S. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 516-519.
- 46 – Bicyclic compounds as ring-constrained inhibitors of protein-tyrosine kinase p56^{lck}.
Burke, T.R.Jr.; Lim, B.; Marquez, V.E.; Li, Z.H.; Bolen, J.B.; Stefanova, I.; Horak, I.D. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 425-432.
- 47 – Mechanistic studies of the Suzuki cross-coupling reaction.
Smith, G.B.; Dezeny, G.C.; Hughes, D.L.; King, A.O.; Verhoeven, T.R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156.
- 48 – Highly efficient and accelerated Suzuki aryl couplings mediated by phosphine-free palladium sources.
Wallow, T.I.; Novak, B.M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.
- 49 – Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds.
Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- 50 – Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995-1998.
Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- 51 – The addition of aryl halides to tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0).
Fitton, P.; Rick, E.A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287-291.
- 52 – Ueber einige mittelst nascirenden Formaldehydes entstehende Basen.
Tröger J. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *36*, 225-245.
- 53 – The structure of Troeger's base.
Spielman, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 583-585.
- 54 – Enantioselective and diastereoselective molecular recognition of alicyclic substrates in aqueous media by a chiral, resolved synthetic receptor.
Webb, T.H.; Suh, H.; Wilcox, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8554-8555.
- 55 – A bis(crown-ether) analogue of Tröger's base: recognition of achiral and chiral primary bisammonium salts.
Hansson, A.P.; Norrby, P.O.; Wärnmark, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4565-4568.
- 56 – Enantiospecific recognition of DNA sequences by a proflavine Tröger base.
Bailly, C.; Laine, W.; Demeunynck, M.; Lhomme, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *273*, 681-685.
- 57 – Synthesis and DNA interaction of a mixed proflavine-phenanthroline Tröger base.
Baldeyrou, B.; Tardy, C.; Bailly, C.; Colson, P.; Houssier, C.; Charmantray, F.; Demeunynck, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 315-322.
- 58 – Synthesis of accurate distance models of the primary donor - primary acceptor pair of bacterial photosynthetic reaction centres.
Crossley, M.J.; Try, A.C.; Walton, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6807-6810.

59 – Templated assembly of a molecular capsule.

Reek, J.N.H.; Schenning, A.P.H.; Bosman, A.W.; Meijer, E.W.; Crossley, M.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 11-12.

60 – Resolution, asymmetric transformation, and configuration of Tröger's base. Application of Tröger's base as a chiral solvating agent.

Wilén, S.H.; Qi, J.Z.; Williard, P.G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 485-487.

61 – Tröger's base. An alternate synthesis and a structural analog with thromboxane A₂ synthetase inhibitory activity.

Johnson, R.A.; Gorman, R.R.; Wnuk, R.J.; Crittenden, N.J.; Aiken, J.W. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3202-3206.

62 – Congeners of Troeger's base as chiral ligands.

Harmata, M.; Kahraman, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2875-2879.

63 – Heterogeneous enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by cinchona-modified Pt catalysts: effect of modifier structure.

Blaser, H.U.; Jalett, H.P.; Lottenbach, W.; Studer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12675-12682.

64 – Quaternary Tröger bases as new inclusion hosts: the first X-ray structures of a Tröger base and of a dioxane clathrate.

Weber, E.; Müller, U.; Worsch, D.; Vögtle, F.; Will, G.; Kirfel, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1578-1580.

65 – Structure of 5,11-methano-2,8-dimethyl-5,6,11,12-tetrahydrodibenzo[b,f][1,5]diazocine (Tröger's base) at 163 K.

Larson, S.B.; Wilcox, C.S. *Acta Cryst.* **1986**, *C42*, 224-227.

66 – Molecular armatures. Synthesis and structure of Tröger's base analogues derived from 4-, 2,4-, 3,4-, and 2,4,5-substituted aniline derivatives.

Sucholeiki, I.; Lynch, V.; Phan, L.; Wilcox, C.S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 98-104.

67 – Novel organic crystals as candidates for frequency up-converted materials: syntheses and crystal structures of two Tröger's bases.

Bu, X.H.; Du, M.; Zhao, L.J.; Tanaka, K.; Shionoya, M.; Shiro, M. *J. Chem. Research (S)* **2001**, 243-245.

68 – Über die Spaltung des Tröger'schen Base in optische Antipoden, ein Beitrag zur Stereochemie des dreiwertigen Stickstoffs.

Prelog, V.; Wieland, P. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1127-1134.

69 – Dipole moment, molar Kerr constant, and space formula of Troeger's base as a solute in benzene.

Aroney, M.; Chia, L.H.; Le Fèvre, R.J.W. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4144-4147.

70 – A convenient method for the synthesis of Tröger's base analogues.

Bag, B.G.; Maitra, U. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1849-1856.

71 – Synthesis of halogen substituted analogues of Tröger's base.

Jensen, J.; Wärnmark, K. *Synthesis* **2001**, *12*, 1873-1877.

72 – Some analogs of Troeger's base and related compounds.

Miller, T.R.; Wagner, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 832-836.

73 – Die Darstellung von 5,11-Endomethylen-tetrahydrophenhomazinen und 5-Alkyl-tetrahydrophenhomazinen.

Häring, M. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2970-2982.

74 – Reactions of formaldehyde with aromatic amines.

Farrar, W.V. *J. Appl. Chem.* **1964**, *14*, 389-399.

75 – Condensations of aromatic amines with formaldehyde in media containing acid. III. The formation of Tröger's base.

Wagner, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1296-1298.

76 – A rationalization of acid-induced reactions of methylene-bis-amines, methylene-amines, and of formaldehyde and amines.

Wagner, E.C. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1862-1881.

77 – Structure and dynamics of Tröger's base and simple derivatives in acidic media.

Greenberg, A.; Molinaro, N.; Lang, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1127-1130.

78 – Synthesis of new TNF- α inhibitors and their biological properties.

Fujiwara, N.; Ueda, Y.; Ohashi, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 743-748

- 79 – S-1360 (Shionogi-GlaxoSmithKline)
Billich, A. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 206-209.
- 80 – Preparation of nitrogen-containing 4-heteroaryl-2,4-dioxobutyric acids useful as HIV integrase inhibitors.
Egbertson, M.; Hazuda, D.J.; Clark, D.L.; Medina, J.C.; Wai, J.S.; Young, S.D.; Guare, J.P. Jr; Selnick, H.G. *US Pat. WO9962513*, **1999**; *Chem. Abstr.* **1999**, *132*, 22866.
- 81 – Inhibitors of glycolic acid oxidase. 4-Substituted-2,4-dioxobutanoic acid derivatives.
Williams, H.W.R.; Eichler, E.; Randall, W.C.; Rooney, C.S.; Cragoe, E.J.; Streeter, K.B.; Schwam, H.; Michelson, S.R.; Patchett, A.A.; Taub, D. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1196-1200.
- 82 – Studies on new acidic azoles as glucose-lowering agents in obese, diabetic db/db mice.
Kees, K.L.; Caggiano, T.J.; Steiner, K.E.; Fitzgerald, J.J. Jr.; Kates, M.J.; Christos, T.E.; Kulishoff, J.M. Jr.; Moore, R.D.; McCaleb, M.L. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 617-628.
- 83 – Inhibitors of Acyl-CoA:Cholesterol *O*-acyltransferase. 2. Identification and structure-activity relationships of a novel series of *N*-alkyl-*N'*-(heteroaryl-substituted benzyl)-*N'*-arylureas.
Tanaka, A.; Terasawa, T.; Hagihara, H.; Sakuma, Y.; Ishibe, N.; Sawada, M.; Takasugi, H.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2390-2410.
- 84 – Synthesis and SAR of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids and esters and 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic acids and esters: potent inhibitors of kynurenine-3-hydroxylase as potential neuroprotective agents.
Drysdale, M.J.; Hind, S.L.; Jansen, M.; Reinhard, J.F. Jr. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 123-127.
- 85 – Highly efficient preparation of aryl β -diketo acids with *tert*-butyl methyl oxalate.
Jiang, X.H.; Song, L.D.; Long, Y.Q. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7555-7558.
- 86 – Aroyl(hydroxy)propenoic acids as HIV integrase inhibitors.
Marchand, C.; Zhang, X.; Pais, G.C.G.; Pathak, V.K.; Pommier, Y.; Burke, T.R.; Svaroskaia, E. *US Pat. WO03049695*, **2003**; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 36342.
- 87 – NMR studies of enolate anions. 6. A carbon-13 NMR study of alkali metal chelation by 3-alkylacetylacetonates.
Raban, M.; Haritos, D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5178-5182.
- 88 – Nuclear magnetic resonance spectra of some β -diketone complexes of groups III and IV elements.
Smith, J.A.S.; Wilkins, E.J. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1749-1757.
- 89 – Allopolarization principle and its applications. V. Carbon-13 NMR spectra of enolates and related carbanions.
Vogt, H.H.; Gompper, R. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2884-2897.
- 90 – Keto-enol tautomerism of mono-substituted phenylpyruvic acids as studied by NMR and PM3 calculation.
Takai, T.; Senda, H.; Lee, H.-H. *Spectrosc. Lett.* **1998**, *31*, 379-395.
- 91 – Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a platform for antiviral drug design.
Goldgur, Y.; Craigie, R.; Cohen, G.H.; Fujiwara, T.; Yoshinaga, T.; Fujishita, T.; Sugimoto, H.; Endo, T.; Murai, H.; Davies, D.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 13040-13043.
- 92 – Structural determinants for HIV-1 integrase inhibition by β -diketo acids.
Marchand, C.; Zhang, X.; Pais, G.C.G.; Cowansage, K.; Neamati, N.; Burke, T.R., Jr.; Pommier, Y. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 12596-12603.
- 93 – Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes.
Grobler, J.A.; Stillmock, K.; Hu, B.; Witmer, M.; Felock, P.; Espeseth, A.S.; Wolfe, A.; Egbertson, M.; Bourgeois, M.; Melamed, J.; Wai, J.S.; Young, S.; Vacca, J.; Hazuda, D.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 6661-6666.
- 94 – Metal-dependent inhibition of HIV-1 integrase by β -diketo acids and resistance of the soluble double-mutant (F185K/C280S).
Marchand, C.; Johnson, A.A.; Karki, R.G.; Pais, G.C.G.; Zhang, X.; Cowansage, K.; Patel, T.A.; Nicklaus, M.C.; Burke, T.R., Jr.; Pommier, Y. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *64*, 600-609.
- 95 – Inhibition of HIV-1 Ribonuclease H by a novel diketo acid, 4-[5-(benzoylamino)-thien-2-yl]-2,4-dioxobutanoic acid.
Shaw-Reid, C.A.; Munshi, V.; Graham, P.; Wolfe, A.; Witmer, M.; Danzeisen, R.; Olsen, D.B.; Carroll, S.S.; Embrey, M.; Wai, J.S.; Miller, M.D.; Cole, J.L.; Hazuda, D.J. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 2777-2780.

- 96 – Antiinfluenza Virus activities of 4-substituted-2,4-dioxobutanoic acid inhibitors.
Hastings, J.C.; Selnick, H.; Wolanski, B.; Tomassini, J.E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1304-1307.
- 97 – Discovery of α,γ -diketo acids as potent selective and reversible inhibitors of Hepatitis C Virus NS5b RNA-dependent RNA polymerase.
Summa, V.; Petrocchi, A.; Pace, P.; Matassa, V.G.; De Francesco, R.; Altamura, S.; Tomei, L.; Koch, U.; Neuner, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 14-17.
- 98 – Studies on new acidic azoles as glucose-lowering agents in obese, diabetic db/db mice.
Kees, K.L.; Caggiano, T.J.; Steiner, K.E.; Fitzgerald, J.J.; Kates, M.J.; Christos, T.E.; Kulishoff, J.M.; Moore, R.D.; McCaleb, M.L. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 617-628.
- 99 – Gaussian 98, Revision A.9, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.
- 100 – Binding of different cations to the active site of Avian Sarcoma Virus integrase and their effects on enzymatic activity.
Bujacz, G.; Alexandratos, J.; Wlodawer, A.; Merkel, G.; Andrake, M.; Katz, R. A.; Skalka, A.M. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18161-18168.
- 101 – Crystal structure of the RNase H domain of HIV-1 reverse transcriptase.
Davies, J.F.; Hostomska, Z.; Hostomsky, Z.; Jordan, S.R.; Matthews, D.A. *Science* **1991**, *252*, 88-95.
- 102 – Solution structure of the RNase H domain of the HIV-1 reverse transcriptase in the presence of magnesium.
Pari, K.; Mueller, G.A.; De Rose, E.F.; Kirby, T.W.; London, R.E. *Biochemistry* **2003**, *42*, 639-650.
- 103 – Prediction of HIV-1 integrase/viral DNA interactions in the catalytic domain by fast molecular docking.
Adesokan, A.A.; Roberts, V.A.; Lee, K.W.; Lins, R.D.; Briggs, J.M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 821-828.
- 104 – A modified synthesis of (\pm)- β -aryllactic acids.
Wong, H.N.C.; Xu, Z.L.; Chang, H.M.; Lee, C.M. *Synthesis* **1992**, 793-797.
- 105 – Chemocontrolled reduction of aromatic α -ketoesters by NaBH_4 : selective synthesis of α -hydroxy esters or 1,2-diols.
Dalla, V.; Cotellet, P.; Catteau, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1577-1580.
- 106 – Synthetic *aci*-reductones: 3,4-dihydroxy-2H-1-benzopyran-2-ones and their *cis*- and *trans*-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro diastereomers. Antiaggregatory, antilipidemic, and redox properties compared to those of the 4-substituted 2-hydroxytetronic acids.
Witiak, D.T.; Kim, S.K.; Tehim, A.K.; Sternitzke, K.D.; McCreery, R.L.; Kim, S.U.; Feller, D.R.; Romstedt, K.J.; Kamanna, V.S.; Newman, H.A.I. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1437-1445.
- 107 – Syntheses and behavioral evaluations of fluorinated and silylated analogs of raspberry ketone as attractants for the melon fly, *Bactrocera cucurbitae* (Coquillett).
Casaña-Giner, V.; Oliver, J.E.; Jang, E.; Carvalho, L. *J. Entomol. Sci.* **2003**, *38*, 111-119.
- 108 – Enantioselective epoxidation using liposomised *m*-chloro-perbenzoic acid (LIP MCPBA).
Kumar, A.; Bhakuni, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4751-4754.
- 109 – Tricarbonylchromium(0) promoted stereoselective cyclisations of the *N*-3,4-dimethoxyphenethyl derivatives of the 1-phenyl ethanolamines halostachine, ephedrine and pseudoephedrine to 1-phenyl-*N*-methyl-7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydrobenzazepines.
Coote, S.J.; Davies, S.G.; Middlemiss, D.; Naylor, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 33-56.
- 110 – Substituted aralkyl aldehydes. Preparation and antitumor evaluation.
Billman, J.H.; Tonnis, J.A. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1188-1192.
- 111 – Synthesis of 6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives.
Yamato, E.; Hirakura, M.; Sugawara, S. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 129-134.
- 112 – Steroidal hormone analogs. II. Synthesis of *trans*-1,6-bis-(*m*-hydroxyphenyl)-3-hexene and related compounds.
Nelson, N.A.; Wollensak, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6626-6630.
- 113 – 3,4,5-trimethoxyphenylacetaldehyde, an intermediate metabolite of Mescaline, is a substrate for microsomal aldehyde oxygenase in the mouse liver.
Watanabe, K.; Kayano, Y.; Matsunaga, T.; Yamamoto, I.; Yoshimura, H. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18*, 696-699.
- 114 – Action of acidic reagents on methyl 2-arylvinylcarbamates.
Gopinath, K.W.; Govindachari, T.R.; Nagarajan, K.; Purushothaman, K.K. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1144-1148.

- 115 – A novel synthesis of dihydro-*p*-dithiins and dihydro-1,4-dithiepins involving an amide leaving group. Massingill, J.L., Jr.; Reinecke, M.G.; Hodgkins, J.E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 823-825.
- 116 – Total synthesis of colchicine modelled on a biogenetic theory. Scott, A.I.; McCapra, F.; Buchanan, R.L.; Day, A.C.; Young, D.W. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3605-3631.
- 117 – 3,4-dihydroxystyrene dimers, inducers of larval metamorphosis in ascidians, from a marine sponge *Jaspis* sp. Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13583-13592.
- 118 – Aromatic and hydroaromatic halogen compounds from β -naphthol. Consideration of the course of substitution reactions. Fries, K.; Schimmelschmidt, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *484*, 245-300.
- 119 – The tautomerism between diphenylmethyl- β -naphthoquinone and hydroxy- α -naphthofuchsone. Fieser, L.; Hartwell, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1484-1486.
- 120 – Coloring matters of Australian plants. VI. Hemocorin: the structure of the aglycon. Cooke, R.G.; Johnson, B.L.; Segal, W. *Aust. J. Chem.* **1958**, *11*, 230-235.
- 121 – Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. V. Synthesis of 1-aryl-4-aryloxy-5-methoxycarbonyl-2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones and their reactions with water and alcohols. Andreichikov, Y.S.; Maslivets, A.N.; Smirnova, L.I.; Krasnykh, O.P.; Kozlov, A.P.; Perevozchikov, L.A. *J. Org. Chem. USSR (transl. version)* **1987**, *23*, 1378-1387.
- 122 – Reactions of acylpyruvic acids and 2,3-dihydrofuran-2,3-diones with 2,3-diaminopyridine. Sof'ina, O.A.; Igidov, N.M.; Koz'minykh, E.N.; Trapeznikova, N.N.; Kasatkina, Y.S.; Koz'minykh, V.O. *Russ. J. Org. Chem. (transl. version)* **2001**, *37*, 1067-1075.

