



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Sciences de la Matière, Rennes

présentée par

Assaad NASR EL DINE

Préparée dans l'unité de recherche UMR 6226 CNRS / Institut des
Sciences Chimiques de Rennes/ Equipe PNSCM
Composante universitaire: S. P. M.

**Développement de
nouvelles
méthodes de
synthèse en chimie
du fluor et
préparation de
molécules
bioactives**

**Thèse soutenue à Beyrouth
le 8 décembre 2015**

devant le jury composé de :

Jean-Daniel BRION

Professeur, Université de Paris-Sud, Faculté de
Pharmacie / *rapporteur*

Mahmoud FARAJ

Professeur, Université Libanaise Internationale /
rapporteur

Joël BOUSTIE

Professeur, Université de Rennes 1 / *examineur*

Fadia NAJJAR

Professeur, Université Libanaise Beyrouth /
examineur

Ali HACHEM

Professeur, Université Libanaise Beyrouth /
codirecteur de thèse

René GREE

Directeur de Recherche CNRS, Université de
Rennes 1 / *codirecteur de thèse*

Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un programme de collaboration entre l'Université Libanaise et l'université de Rennes 1. La thèse est divisée en deux parties :

- Chimie du fluor : synthèse de nouveaux hétérocycles portant des chaînes latérales fluorées.
- Chimie médicinale : recherche de nouvelles molécules à visées anticancéreuses.

La première partie se compose de trois chapitres : dans le premier chapitre, des intermédiaires de synthèse de type énonés fluorés ont été synthétisés par une voie originale, et leur réactivité en cyclocondensation a été étudiée pour obtenir de pyrazolines et de pyrrolines avec des chaînes latérales fluorées. Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés à la préparation d'hétérocycles de type chroman-4-one, en utilisant les intermédiaires difluorés précédents. Dans le dernier chapitre, la réaction de Kinugasa a été appliquée pour la première fois sur des dérivés propargyliques *gem*-difluorés. Cette réaction nous a permis de découvrir une voie de synthèse originale à une famille de composés nouveaux, à savoir des exoalkylidène β -lactames portant un fluor en position vinylique.

Dans la seconde partie, notre objectif était de restaurer les propriétés apoptotiques au sein des cellules cancéreuses afin d'obtenir de nouveaux composés à activité antitumorale. A partir de données obtenues par modélisation moléculaire, nous avons fait le design de plusieurs séries d'analogues d'un inhibiteur connu (MIM-1) de la protéine anti-apoptotique Mcl-1. Plus de 40 analogues ont été préparés et testés sur trois variétés de cellules cancéreuses (sein, ovaire et mélanome). Un certain nombre de ces composés ont présenté des activités prometteuses dans ces différents domaines.

Mots clés : énonés fluorés, cyclocondensation, pyrazolines, pyrrolines, chroman-4-one, dérivés propargyliques *gem*-difluorés, réaction de Kinugasa, exoalkylidène β -lactames, antitumoraux, MIM-1, Mcl-1, apoptose, cancer.

Abstract

This work is a part of a collaboration program between Lebanese University and University of Rennes 1. The thesis is divided into two parts:

- Fluorine chemistry: synthesis of new heterocycles bearing fluorine-containing side chains.
- Medicinal chemistry: research towards new anticancer molecules.

The first part consists of three chapters: in the first chapter, *gem*-difluoro enone-type intermediates were synthesized through a new route and their cyclocondensation reactions were studied to get pyrazolines and pyrrolines with fluorinated side chains. In the second chapter, type-chroman-4-one heterocycles were prepared using the previous difluorinated intermediates. In the third chapter, the Kinugasa reaction was applied for the first time on *gem*-difluoro propargylic derivatives. This reaction has allowed us to discover a pathway to a new family of molecules, the fluorine-containing exoalkylidene β -lactames.

In the second part, our goal was to reinduce the proapoptotic properties in cancer cells in order to obtain new antitumor compounds. Starting from data obtained through molecular modeling studies, we designed and prepared several series of analogs for a known inhibitor (MIM-1) of the anti-apoptotic protein Mcl-1. Over 40 analogs have been synthesized and screened towards three types of cancer cells (breast, ovarian and melanoma). Some of these derivatives have demonstrated promising data in these areas.

Key words: *gem*-difluoro enone, cyclocondensation, pyrazolines, pyrrolines, chroman-4-one, *gem*-difluoro propargylic derivatives, Kinugasa reaction, exoalkylidene β -lactames, antitumor, MIM-1, Mcl-1, apoptosis, cancer.

Remerciements

*Cette thèse a été réalisée à l'Institut des Sciences Chimiques de l'Université de Rennes 1, au sein de l'équipe « Produits Naturels, Synthèse et Chimie Médicinale » (PNSCM) de l'UMR CNRS 6226, dans le groupe de travail du Pr. **René GRÉE**, ainsi qu'au « Laboratoire de Chimie Médicinale et de Produits Naturels » (LCMPN) à l'Université Libanaise, sous la direction du Pr. **Ali HACHEM**.*

*Je tiens donc à exprimer ma reconnaissance et toute ma gratitude aux Professeurs **René GRÉE** et **Ali HACHEM** pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe de recherche, pour la chance qu'ils m'ont donnée d'acquérir une formation de chercheur dans de bonnes conditions, pour leur soutien et les nombreux conseils judicieux qu'ils ont su me prodiguer tout au long de ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines, votre écoute, votre patience, votre optimisme et votre extraordinaire force de travail font de vous des exemples dont j'espère pouvoir longtemps en profiter.*

*Je remercie profondément Mme **Danielle GRÉE**, ingénieur de recherche CNRS pour son encadrement, surtout dans la partie de chimie du fluor, pour les aides, les discussions et les analyse RMN. Je remercie également vivement Mr. **Olivier TASSEAU**, ingénieur d'études CNRS pour tous ses conseils et toutes les informations transmises notamment dans la partie chimie du cancer.*

*J'adresse mes profonds remerciements aux Professeurs **Jean-Daniel BRION** de l'Université de Paris-Sud et **Mohamoud FARAJ** de l'Université Internationale Libanaise (LIU), qui en tant que rapporteurs ont accepté de consacrer un temps précieux à l'étude de ce manuscrit.*

*Je remercie vivement les Professeurs **Joël BOUSTIE** de l'Université de Rennes 1, et **Fadia NAJJAR** de l'Université Libanaise, pour avoir accepté d'être examinateurs de ce travail et de faire partie du jury de cette thèse.*

*Mes remerciements vont aussi aux membres des groupes de : Pr. **J. BOUSTIE** et Pr. **R. GILLET** à l'Université de Rennes 1 ; Dr. **P. JUIN**, Dr. **S. BARILLÉ-NION** et Dr. **F. GAUTIER**, de l'Université de Nantes ; Pr. **L. POULAIN** de l'Université de Caen pour toutes les études*

d'activités biologiques qu'ils ont réalisées sur les produits que j'avais synthétisé. Je remercie également très chaleureusement le Dr. N. LEVOIN (Bioprojet-Biotech, Rennes) pour toutes les études de modélisations moléculaires réalisées. Les résultats correspondants nous ont été très précieux dans le cadre de cette thèse.

*Je tiens à remercier infiniment le Dr. **Paul MOSSET** (CR) pour ses conseils au long de ces trois années de thèse.*

*Je remercie très chaleureusement chaque membre du laboratoire (LCMPN) : Dr. **Hassan ABDALLAH**, Dr. **Nada JABER**, Dr. **Fares FARES**, Dr. **Ali KHALAF**, pour les aides et les conseils.*

*Merci pour les écoles doctorales à l'université libanaise (EDST) et l'université de Rennes 1 (SDLM), qui m'a donné l'occasion de faire mon doctorat. Je n'oublie pas de remercier le Pr. **Bassam BADRAN**, directeur de PRASE à Beyrouth et tous les gens qui y travaillent.*

Je tiens à remercier le CRMPO à l'Université de Rennes 1 pour les analyses de spectrométrie de masse et tout le personnel du service de RMN et de Rayon X.

*Je remercie toutes les personnes des deux laboratoires pour leur gentillesse et leur soutien : **Joal, Hiba, Marwa, Layal...***

Je dédie très sincèrement ce manuscrit de thèse à mes parents, ma sœur et mes frères qui m'ont toujours soutenu tout au long de mes études et m'ont toujours encouragé à aller plus loin.

Enfin, je n'oublie pas mon amour, l'étoile de ma vie.

Appareillage et techniques usuelles

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ont été obtenus à l'aide des spectromètres BRUCKER AVANCE 300 et 400, avec passeur d'échantillons et sonde BBO ATMA multinoyaux automatiquement accordable (300 ou 400 MHz pour le proton, 75 ou 100 MHz pour le carbone 13 et 282 MHz pour le fluor) et d'un spectromètre BRUCKER AVANCE 500 avec sonde triple TBI multinoyaux 5 mm.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au signal résiduel du solvant ($\delta = 7.26$ pour le CDCl_3) utilisé comme référence interne pour le RMN du proton et du carbone 13. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz) ; Pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées : s singulet, d doublet, t triplet, q, quadruplet, dd doublet de doublet, dt doublet de triplet, etc. Les données spectrométriques ^{13}C ont été déterminées à partir de spectres entièrement découplés du proton.

L'attribution des signaux pour les structures complexes a été confirmée à l'aide d'expérience 2D (COSY, HMQC, HMBC, NOESY, HOESY).

Spectrométrie de Masse (HRMS)

Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés par le Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) sur un spectromètre double focalisation VARIAN MAT (mode impact électronique) ou Spectromètre de Masse MS/MS haute résolution Micromass ZABSpecTOF (mode electrospray).

Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés avec incertitude de $\pm 2^\circ \text{C}$ à l'aide d'un BANC KOFLER.

Chromatographies

Les chromatographies analytiques sur couche mince sont réalisées à l'aide de feuilles aluminium gel de silice Merck 60F254. Après élution, les plaques sont révélées en lumière UV 254 nm puis par une solution de para-anisaldéhyde (375 mL d'EtOH à 95 %, 18.5 mL de p-anisaldéhyde, 25 mL de H₂SO₄ concentré, 7.5 mL d'acide acétique glacial) et/ou de permanganate de potassium (1.5 g de KMnO₄, 10g de K₂CO₃, 1.25 mL de NaOH 10% et 200 mL d'eau). Les purifications par chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du gel de silice Acros Organics 60A (0.040–0.063 mm).

Verrerie

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont toutes été réalisées sous atmosphère inerte (azote) en utilisant une verrerie préalablement séchée sous vide au décapeur thermique et refroidie sous argon ou azote.

Solvants et réactifs

L'éther diéthylique et le THF sont distillés sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane et le toluène sont distillés sur hydrure de calcium. La triméthylamine est distillée sur KOH avant utilisation.

Nomenclature

Les noms des molécules ont été attribués grâce au logiciel Chemdraw 8.0 selon la nomenclature UIP

Abréviations

- **Å** : Angstrom
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **Apaf-1** : Apoptotique protease activating
- **APTS** : Acide *para*-toluénsulfonique
- **Ar** : Aromatique
- **ARN** : acide ribonucléique.
- **Bax** : Bcl-2-associated x protein
- **Bcl-xL** : B-cell lymphoma-extra large
- **Bcl-2** : B-cell lymphoma 2
- **BH** : Bcl-2 Homology
- **CCM** : Chromatographie sur couche mince
- **CDCl₃** : Chloroforme
- **CH₂N₂** : Diazométhane
- **CNS** : Système nerveux central
- **CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice
- **COESY** : Correlation spectroscopy
- **C₅H₅N** : Pyridine
- **DCM** : Dichlorométhane
- **DAST** : Trifluorure de diéthylaminosulfure
- **DMF** : Diméthylformamide
- **DBU** : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
- **DMSO** : Diméthylsulfoxyde
- **dppe** : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
- **éq** : équivalent
- **EtOH** : éthanol
- **EtN₃** : Triéthylamine
- **EWG** : Electron withdrawing group
- **h** : Heure

- **HCl** : Acide chlorydrique
- **HF** : Acide fluorhydrique
- **HMQC** : Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
- **HOESY** : Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy
- **HRMS** : Spectroscopie de masse haute résolution
- **Hz** : Hertz
- **IBX** : Acide 2-iodoxybenzoïque
- **IC50** : Concentration Inhibitrice médiane
- **kDa** : Symbole du kilodalton
- **K₂CO₃** : Carbonate de potassium
- **Mcl-1** : Myeloid Cell Leukemia 1
- **Me** : Méthyle
- **MeCN** : Acétonitrile
- **MgSO₄** : Sulfate de magnésium
- **MIM-1** : Mcl-1 inhibitor molecule 1
- **MMP** : Mitochondria membrane permeabilisation
- **MOM** : Méthoxyméthyle
- **mol** : Mole
- **NaCl** : Chlorure de sodium
- **NaH** : Hydrure de sodium
- **NaHCO₃** : hydrogénocarbonate de sodium
- **Na₂CO₃** : Carbonate de sodium
- **NaOH** : Hydroxyde de sodium
- **Na₂SO₄** : Sulfate de sodium
- **NOESY** : Nuclear Overhauser Effet Spectroscopy
- **n-BuLi** : n-buthyllithium
- **NH₄Cl** : chlorure d'ammonium
- **OMM** : Outer mitochondrial membrane
- **pH** : potentiel hydrogène
- **Ph** : Phényle
- **pka** : Constante de dissociation de l'acide

- **P(*o*-Tol)₃** : Tri-(*o*-tolyl)-phosphine
- **PPL** : Porcine Pancreatic Lipase
- **ppm** : Partie par millions
- **Rf** : Rapport frontal
- **RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire
- **SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise
- **SIRT-2** : Inhibiteur de la protéine sirtuin 2
- **SIV** : Virus d'immunodéficience simienne
- **SN₂** : Substitution nucléophile biomoléculaire
- **Ta** : Température ambiante
- **THF** : Tétrahydrofurane
- **TM** : transmembranaire
- **TNF** : tumor necrosis factor
- **T_{1/2}** : Demi-vie biologique
- **Rdt** : Rendement
- **RX** : Rayons X
- **UV** : Ultraviolet
- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

Index

Index de schémas :

Schéma I.A.1 : Le flutriafol et son analogue trifluoré	7
Schéma I.A.2 : Equivalence stérique entre le groupement difluorométhyle et le groupement hydroxyméthylène	7
Schéma I.A.3 : Un exemple d'influence du fluor sur la biodisponibilité.....	8
Schéma I.A.4 : Un exemple d'influence du fluor sur la stabilité métabolique	9
Schéma I.A.5 : Effet de l'introduction de l'atome de fluor sur l'activité biologique	9
Schéma I.A.6 : Docetaxel et son analogue fluoré	10
Schéma I.A.7 : Quelques exemples des médicaments fluorés	11
Schéma I.A.8 : Mécanisme de la réaction déhydroxyfluoration par le DAST.....	12
Schéma I.A.9 : Mécanisme proposé pour la difluoration d'une fonction carbonyle par le DAST	12
Schéma I.A.10 : Présentation schématique de la première partie de nos travaux de thèse	14
Schéma I.B.1 : Structure générale de pyrazolines-2	18
Schéma I.B.2 : Exemples des pyrazolines biologiquement actives	18
Schéma I.B.3 : Préparation de pyrazolines par Pechmann.....	19
Schéma I.B.4 : Préparation de pyrazolines par Azzarello.....	19
Schéma I.B.5 : Préparation de pyrazolines par Smith et Pings	19
Schéma I.B.6 : Préparation de pyrazolines en utilisant la base de Mannich.....	20
Schéma I.B.7 : Préparation de pyrazolines en utilisant des dérivés de thiosulfates.....	20
Schéma I.B.8 : Préparation de pyrazolines à partir de chalcones	21
Schéma I.B.9 : Exemples des pyrazolines fluorées bioactives	21
Schéma I.B.10 : les trois sortes de pyrrolines	22
Schéma I.B.11 : Un exemple de pyrroline-1 biologiquement active	22
Schéma I.B.12 : Synthèse de pyrroline-1 par T. Kondo	23
Schéma I.B.13 : Synthèse de pyrroline-1 par Y. Liang	23
Schéma I.B.14 : Synthèse de pyrroline-1 par N. J. Race	24
Schéma I.B.15 : Synthèse de pyrroline-1 en utilisant une énone et une base de Schiff.....	24
Schéma I.B.16 : Pyrrolines trifluorométhylés utilisées comme des antiparasitaires.....	24
Schéma I.B.17 : Schéma synthétique pour la préparation de pyrazolines et de pyrrolines.....	26
Schéma I.B.18 : Tentatives de fluoration de cétone vinylique.....	27

Schéma I.B.19 : Fluoration de cétones propargyliques.....	27
Schéma I.B.20 : Première approche de la synthèse de cétones allyliques à chaînes gem-difluorées	28
Schéma I.B.21 : Isomérisations redox catalysées par des bases.	28
Schéma I.B.22 : Isomérisation redox d'un alcool propargylique trifluoré.....	29
Schéma I.B.23 : Mécanisme proposé pour l'isomérisation redox d'alcool propargylique en énone	29
Schéma I.B.24 : Rétrosynthèse envisagée pour la préparation des pyrazolines-2 et pyrrolines à chaîne latérale CF_2R_1	30
Schéma I.B.25 : Rétrosynthèse pour la préparation de l'intermédiaire 4	30
Schéma I.B.26 : Synthèse de l'intermédiaire difluoré propargylique 4	31
Schéma I.B.27 : Rétrosynthèse pour la préparation de l'alcool propargylique 5	31
Schéma I.B.28 : Synthèse des alcools propargyliques difluorés 5	32
Schéma I.B.29 : Synthèse des énonés difluorés 6	33
Schéma I.B.30 : l'acidité de l'hydrogène propargylique varie avec la variation de groupe EWG	33
Schéma I.B.31 : Synthèse des pyrazolines à chaînes difluoroalkyles.....	34
Schéma I.B.32 : Exemplification de la diversité moléculaire au niveau des pyrazolines difluorées	35
Schéma I.B.33 : Synthèse de pyrazolines difluorées par réaction «one-pot»	36
Schéma I.B.34 : Structure du composé 7c	37
Schéma I.B.35 : les mécanismes possibles pour la formation de pyrazolines.	40
Schéma I.B.36 : Rétrosynthèse envisagée pour la préparation des pyrrolines à chaînes latérales CF_2R ...	41
Schéma I.B.37 : Synthèse des pyrrolines à chaînes latérales CF_2R	41
Schéma I.B.38 : Synthèse de pyrrolines difluorées par réaction «one-pot».....	42
Schéma I.B.39 : Exemplification de la diversité moléculaire au niveau des pyrrolines difluorées	45
Schéma I.B.40 : Synthèse de chimiothèques ciblées de pyrrolines et pyrazolines difluorées	45
Schéma I.B.41 : Couplages de Suzuki-Miyaura	46
Schéma I.B.42 : Couplages de Heck.....	47
Schéma I.B.43 : Couplages de Sonogashira.....	47
Schéma I.B.44 : Récapitulatif des synthèses et modulations envisageables	48
Schéma I.B.45 : Exemples d'hétérocycles accessibles à partir d'énonés à chaînes latérales gem-difluorées et offrant la possibilité d'obtenir de chimiothèques	49
Schéma I.C.1 : Quelques familles d'hétérocycles oxygénés	86
Schéma I.C.2 : Deux exemples des flavonoïdes	87
Schéma I.C.3 : Structure générale de la flavone.....	88
Schéma I.C.4 : Deux exemples des flavones	88
Schéma I.C.5 : Structure générale de la flavanone	89

Schéma I.C. 6 : Deux exemples des flavanones	89
Schéma I.C.7 : Deux exemples des coumarines	90
Schéma I.C.8 : Structure générale de la chromone.....	91
Schéma I.C.9 : Deux exemples de chromones bioactives	91
Schéma I.C.10 : Synthèse de benzoxépine	92
Schéma I.C.11 : Structure de base des chromanones et des flavanones	92
Schéma I.C.12 : Deux dérivés des chromanones.....	93
Schéma I.C.13 : Des exemples représentatifs de chromane-4-ones bioactifs.....	93
Schéma I.C.14 : Des chroman-4-ones inhibiteurs de la protéine de SIRT2	94
Schéma I.C.15 : Méthodes générales pour synthétiser les chroman-4-ones.....	94
Schéma I.C.16 : Une chroman-4-one difluorée utilisée comme intermédiaire clé pour la synthèse d'un produit bioactif.....	95
Schéma I.C.17 : Retrosynthèse pour la préparation des chromanones à chaîne difluorée	96
Schéma I.C.18 : Schéma synthétique pour la préparation des chromanones à chaîne difluorée.....	97
Schéma I.C.19 : Protection des salicylaldéhydes par MOMCl.....	98
Schéma I.C.20 : Synthèse des alcools propargyliques difluorés 17	99
Schéma I.C.21 : Synthèse des cétones allyliques 19	100
Schéma I.C.22 : Déprotection des groupes phénoliques.....	101
Schéma I.C.23 : Cyclisation intramoléculaire	102
Schéma I.C.24 : Exemplification de la diversité moléculaire au niveau des chromanones difluorées. ...	103
Schéma I.C.25 : Structure générale de chromanone gem-difluorée	104
Schéma I.C.26 : Diversification de la chaîne latérale.....	108
Schéma I.D.1 : Des exemples représentatifs de β -lactames bioactifs.....	153
Schéma I.D.2 : Les principales stratégies pour la synthèse du noyau β -lactame	155
Schéma I.D.3 : Réaction de Kinugasa.....	156
Schéma I.D.4 : Synthèse de β -lactames cis par Kinugasa	156
Schéma I.D.5 : La synthèse d'Irwin pour les β -lactames cis par les réactions de Kinugasa.	157
Schéma I.D.6 : Mécanisme de la réaction de Kinugasa proposé par Irwin	157
Schéma I.D.7 : La synthèse d'Irwin pour les β -lactames bicycliques par la réaction de Kinugasa.....	158
Schéma I.D.8 : La synthèse de Sandhu pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa	158
Schéma I.D.9 : La synthèse de β -lactames par Miura utilisant la réaction de Kinugasa	159
Schéma I.D.10 : La synthèse de Basak pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa	159
Schéma I.D.11 : La synthèse de Basak pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa suivie par une hydrolyse énantiosélective	160

Schéma I.D.12 : L'application de réaction de Kinugasa par Lo et Fu.....	160
Schéma I.D.13 : La synthèse de Basak pour les β -lactames par une réaction de Kinugasa	161
Schéma I.D.14 : L'application de réaction de Kinugasa sur les nucléobases propargyliques par Basak	161
Schéma I.D.15 : La synthèse de Basak pour les β -lactames sous conditions "click"	162
Schéma I.D.16 : La synthèse de Chmielewski pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa	162
Schéma I.D.17 : La synthèse de Chmielewski pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa	163
Schéma I.D.18 : La synthèse de Chmielewski pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa	163
Schéma I.D.19 : La synthèse de Chmielewski pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa	164
Schéma I.D.20 : La synthèse de Furman pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa.....	165
Schéma I.D.21 : Produits naturels bioactifs avec un squelette alkyldène- β -lactame.....	165
Schéma I.D.22 : Quelques exemples de β -lactames fluorés	166
Schéma I.D.23 : Stratégie de synthèse envisagée pour la préparation de β -lactames à chaîne latérale gem- difluorée par réaction de Kinugasa.....	166
Schéma I.D.24 : Synthèse d'exoalkylidène- β -lactames par réaction de Kinugasa	166
Schéma I.D.25 : La réaction de Kinugasa appliquée au dérivé propargylique fluoré 4	167
Schéma I.D.26 : La réaction de Kinugasa entre l'alcyne fluoré 4 et la nitroène 83	177
Schéma I.D. 27 : La réaction de Kinugasa entre l'alcyne fluoré 4 et la nitroène 85	177
Schéma I.D.28 : La réaction de Kinugasa entre l'alcyne fluoré 4 et la nitroène 87	178
Schéma I.D. 29 : L'application de la réaction de Kinugasa à deux autres intermédiaires fluorés.....	178
Schéma I.D.30 : Mécanisme proposé pour la synthèse des exoalkylidène- β -lactames par la réaction de Kinugasa.....	180
Schéma I.D.31 : Tentatives de transformation des β -lactames en exoalkylidène- β -lactames	181
Schéma I.D.32 : Transformation de 82d en 82a par NaH	181
Schéma I.D.33 : Tentatives de transformation de 82c en exoalkylidène- β -lactame par traitement basique	181
Schéma I.D.34 : Tentatives d'interconversion E \rightleftharpoons Z	181
Schéma I.D.35 : Essai d'hydrogénation de l'exoalkylidène- β -lactame 90a	181
Schéma I.D.36 : Hydrogénolyse de la liaison C-F.....	182
Schéma I.D.37 : Synthèse d'exoalkylidène- β -lactames fluorés en position vinylique par réaction de Kinugasa.....	187
Schéma I.D.38 : La possibilité d'une nouvelle voie de synthèse d'exoalkylidène- β -lactames non fluorés	188
Schéma II.A.1 : Inhibiteurs de la protéine Mcl-1	228
Schéma II.C.1 : Stratégie pour la synthèse des analogues de MIM-1	230

Schéma II.C.2 : Synthèse des thiosemicarbazides 3	230
Schéma II.C.3 : Synthèse des intermédiaires 5	231
Schéma II.C.4 : Synthèse des premiers analogues de MIM-1	231
Schéma II.C.5 : Schéma représentatif pour le design de la première génération d'analogues de MIM-1.	235
Schéma II.C.6 : Synthèse de la première série d'analogues de MIM-1 de première génération.....	235
Schéma II.C.7 : Synthèse de la seconde série d'analogues de première génération de MIM-1.....	237
Schéma II.C.8 : Structures d'intérêt pour le design de nouveaux inducteurs d'apoptose.....	251
Schéma II.C.9 : Schéma synthétique de la seconde génération d'analogues	254
Schéma II.C.10 : Synthèse de l'intermédiaire 5	254
Schéma II.C.11 : Synthèse des analogues 10.1-10.12	256
Schéma II.C.12 : Index de sélectivité de certains analogues de MIM-1.....	269
Schéma II.C.13 : Synthèse des molécules dérivées de MIM-1 de troisième génération.....	269

Index de figures :

Figure I.A.1 : H. Moissan	5
Figure I.B.1 : Le spectre proton du composé 7c (CDCl ₃ , 500 MHz).....	38
Figure I.B.2 : Le spectre de carbone 13 du composé 7c (CDCl ₃ , 125 MHz).....	38
Figure I.B.3 : Le spectre ¹ H- ¹³ C HMQC du composé 7c (CDCl ₃ , 500 MHz)	39
Figure I.B.4 : Analyse du spectre de RMN-2D (¹⁹ F- ¹ H HOESY) pour le produit 6a	44
Figure I.C.1 : Des hétérocycles oxygénés	85
Figure I.C.2 : Spectre RMN ¹⁹ F du produit (21b) (282 MHz, CDCl ₃)	105
Figure I.C.3 : Spectre RMN ¹ H du produit (21b) (400 MHz, CDCl ₃).....	106
Figure I.C.4 : Spectre RMN ¹³ C du produit (21b) (100 MHz, CDCl ₃).....	107
Figure I.C.5 : Structure de 21b par diffraction des rayons X	108
Figure I.D.1 : Noyau β-lactame	152
Figure I.D.2 : Spectre RMN ¹ H du 82a	169
Figure I.D.3 : Spectre RMN ¹³ C du 82a	169
Figure I.D.4 : Spectre RMN ¹⁹ F du 82a	170
Figure I.D.5 : Spectre NOESY ¹ H- ¹ H du 82a	170
Figure I.D.6 : Spectre NOESY ¹⁹ F- ¹ H du 82a	171
Figure I.D.7 : Spectre RMN ¹ H du composé 82b	172

Figure I.D.8 : Spectre RMN ¹³ C du 82b	172
Figure I.D.9 : Spectre RMN ¹⁹ F du 82b	173
Figure I.D.10 : Spectre NOESY ¹ H- ¹ H du 82b	173
Figure I.D.11 : Spectre NOESY ¹⁹ F- ¹ H du 82b	174
Figure I.D.12 : Spectre RMN ¹ H du composé 82c	174
Figure I.D.13 : Structure de 82c par diffraction des rayons X.....	175
Figure I.D.14 : Spectre RMN ¹ H du mélange 82a + 82d	175
Figure I.D.15 : Structure de 78a par diffraction des rayons X	179
Figure I.D.16 : La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).....	183
Figure I.D.17 : Méthodes de dilution pour déterminer la valeur de la CMI.....	184
Figure I.D.18 : Préparation des échantillons pour les tests antibiotiques	185
Figure I.D.19 : Les résultats des tests biologiques	187
Figure II.A.1 : Apoptose au cours du développement chez <i>C. elegans</i>	217
Figure II.A.2 : Les voies de l'apoptose. La voie intrinsèque déclenchée par des différents signaux de stress et la voie extrinsèque déclenchée par l'intermédiaire de la liaison de "récepteurs de mort"	218
Figure II.A.3 : Activation de l'apoptose de l'intérieur de la cellule (voie intrinsèque).	219
Figure II.A.4 : Régulation de l'apoptose par la famille des protéines Bcl-2	222
Figure II.A.5 : Régulation de l'apoptose par Bcl-2/Bax.....	223
Figure II.A.6 : Justification thérapeutique pour cibler Mcl-1	227
Figure II.B.1 : Présentation schématique de la deuxième partie de nos travaux de thèse.....	229
Figure II.C.1 : Effet pro-apoptotique de l'inhibiteur de Mcl-1, MIM1 et de ses analogues (7.1 et 7.3) en agents simples ou en combinaison avec l'ABT-737 sur la lignée MCF7 de cellules cancéreuses.	232
Figure II.C.2 : Effet pro-apoptotique de l'inhibiteur de Mcl-1, MIM1 et de ses analogues (7.1 et 7.3) en agents simples ou en combinaison avec l'ABT-737 sur la lignée MCF7 de cellules cancéreuses.	233
Figure II.C.3 : Effet pro-apoptotique de l'inhibiteur de Mcl-1, MIM1 et de ses analogues (7.1 et 7.3) en agents simples ou en combinaison avec l'ABT-737 sur la lignée MCF7 de cellules cancéreuses.	233
Figure II.C.4 : Etudes des interactions Noxa/Mcl-1 et Puma/Mcl-1 par expériences de BRET (Tests réalisés par F. Gautier de l'équipe de P. Juin à Nantes)	247

Figure II.C.5 : Induction d'apoptose sur des cellules Cal51 par les composés des séries 1 et 2 (Tests réalisés par S. Barillé-Nion de l'équipe de P. Juin à Nantes)	249
Figure II.C.6 : Induction d'apoptose sur des cellules Cal-51 par les composés des séries 1 et 2 (Tests réalisés par S. Barillé-Nion de l'équipe de P. Juin à Nantes)	250
Figure II.C.7 : Résultats des tests de dépolarisation mitochondriales/cytométrie en flux sur des cellules IGROVI-RIO (Tests réalisés dans l'équipe de L. Poulain, Caen)	251
Figure II.C.8 : Mesure de l'activité cellulaire en temps réel de lignée IGRV1-R10 (ovaire) après le traitement par les analogues de MIM-1 (tests réalisés par Mr Abdelgahni Jebahi de l'équipe de L. Poulain à Caen)	252
Figure II.C.9 : Première bilan RSA (relation structure-activité)	253
Figure II.C.10 : Docking 9.1 dans Mcl-1 (Etude réalisée par le Dr N. Levoine, Bioprojet Rennes)	253
Figure II.C.11 : Les mesures BRET Noxa/Mcl-1 (Tests réalisés par F. Gautier de l'équipe de P. Juin à Nantes)	259
Figure II.C.12 : Mesures Annexin pour 2 lignées de cancer du sein (Tests réalisés par S. Barillé-Nion de l'équipe de P. Juin à Nantes)	260
Figure II.C.13 : L'effet de l'analogue 10.1 sur les IGROVI-R10.	262
Figure II.C.14 : Résultats des CI_{50} (μM) des composés sur HaCaT et B16 (Tests réalisés par F. Le Devehat et I. Rouaud de l'équipe du Pr J. Boustie à Rennes)	266

Index de tableaux :

Tableau I.A.1 : Récapitulatif des principales caractéristiques physiques de quelques atomes	6
Tableau I.A.2 : Un exemple d'influence du fluor sur l'activité biologique de Docetaxel	10
Tableau I.B.1 : Synthèse des alcools propargyliques 5	32
Tableau I.B.2 : Synthèse des cétones allyliques gemdifluorées	34
Tableau I.B.3 : Synthèse des pyrazolines à chaînes difluoroalkyles	35
Tableau I.B.4 : Synthèse des pyrazolines à chaînes difluoroalkyles par réaction «one-pot»	36
Tableau I.B.5 : Synthèse des pyrrolines à chaînes difluoroalkyles.	42
Tableau I.B.6 : Synthèse des pyrrolines à chaînes difluoroalkyles par réaction «one-pot»	43
Tableau I.C.1 : Synthèse des composés 17	98
Tableau I.C.2 : Synthèse des composés 18	99
Tableau I.C.3 : Synthèse des composés 19	100
Tableau I.C.4 : Synthèse des composés 20	101
Tableau I.C.5 : Synthèse des chroma-4-ones à chaînes difluoroalkyles	102

Tableau I.D.1 : Optimisation des conditions réactionnelles.....	168
Tableau I.D.2 : L'application de la réaction de Kinugasa sur d'autres nitrones	176
Tableau I.D.3 : L'application de la réaction de Kinugasa sur des autres alcynes fluorés	178
Tableau II.C.1 : La première série d'analogues de MIM-1 (8-1 à 8-6).....	236
Tableau II.C.2 : Synthèse des intermédiaires 5.3-5.27	241
Tableau II.C.3 : Synthèse des molécules cibles 9.1-9.25	246
Tableau II.C.4 : Synthèse des intermédiaires 5.28-5.34	256
Tableau II.C.5 : Synthèse de la seconde génération d'analogues.....	259
Tableau II.C.6 : Résultats des CI_{50} (μM) des composés sur HaCaT et B16 (ND : non déterminé).....	267
Tableau II.C.7 : Synthèse des molécules cibles 11.1, 11.2 et 11.3	270

Sommaire

I. PREMIÈRE PARTIE	1
I. A. Introduction générale à la première partie	3
I. A. Introduction générale	5
I. A. 1. Introduction générale sur le fluor et son intérêt dans la chimie médicinale	5
I. A. 2. Les dérivés propargyliques fluorés	11
I. A. 3. Objectifs et stratégies	13
I. B. PREMIÈRE CHAPITRE	15
I. B. Synthèse de pyrazolines et de pyrrolines à chaînes latérales <i>gem</i>-difluorées .	17
I. B. 1. Introduction	17
I. B. 1. i. Pyrazolines-2	17
I. B. 1. i-a. Introduction	17
I. B. 1. i-b. Synthèse`	18
I. B. 1. i-c. Pyrazolines-2 fluorées	21
I. B. 1. ii. Pyrrolines	21
I. B. 1. ii-a. Introduction	21
I. B. 1. ii-b. Synthèse	23
I. B. 1. ii-c. Pyrrolines fluorées	24
I. B. 2. Objectifs et stratégies	25
I. B. 3. Résultats et discussion	27
➤ Synthèse de l'intermédiaire difluoré (4).....	30
➤ Synthèse des alcools propargyliques difluorés (5)	31
➤ Synthèse des énones propargyliques difluorées (6).....	33
➤ Synthèse des pyrazolines difluorées (7).....	34
➤ Essai de synthèse de pyrazolines par réaction «one-pot».....	36
➤ Etude structurale (pyrazolines) :	37
➤ Etude mécanistique (pyrazolines) :	39
➤ Synthèse des pyrrolines difluorées (8)	41
➤ Essai de synthèse de pyrrolines par réaction «one-pot».....	42

➤	Etude structurale (pyrrolines) :.....	43
➤	Diversité moléculaire : réactions de couplage organopalladiés	45
➤	1. Réaction de Suzuki-Miyaura.....	46
➤	2. Réaction de Heck	46
➤	3. Réaction de Sonogashira.....	47
I. B. 4.	Conclusion.....	48
I. B. 5.	Partie expérimentale.....	51
I.	DEUXIÈME CHAPITRE	83
I. C.	Synthèse de chrom-4-ones à chaînes latérales <i>gem</i>-difluorées.....	85
I. C. 1.	Introduction	85
I. C. 1. i.	Les flavonoïdes.....	86
I. C. 1. i-a.	Flavones	87
I. C. 1. i-b.	Flavanones	88
I. C. 1. ii.	Coumarines.....	90
I. C. 1. iii.	Chromones	91
I. C. 1. iv.	Chromanones (chroman-4-one).....	92
I. C. 1. iv-a.	Synthèse de chroman-4-ones.....	94
I. C. 1. iv-b.	Chromanones fluorés	95
I. C. 2.	Objectifs et stratégies.....	95
I. C. 3.	Résultats et discussion	97
➤	Protection de l'alcool phénolique.....	98
➤	Synthèse des alcools propargyliques difluorés (18).....	99
➤	Synthèse des énones difluorés (19).....	100
➤	Déprotection des groupes hydroxy protégés par MOMCl	101
➤	Synthèse des chromanones à chaîne difluorée	102
➤	Etude structurale.....	103
I. C. 4.	Conclusion	108
I. C. 5.	Partie expérimentale	109
I.	TROISIÈME CHAPITRE	149
I. D.	Synthèse de nouveaux alkylidène β-lactames portant un fluor en position vinylique.....	151
I. D. 1.	Introduction	151

I.	D. 1. i.	Les antibiotiques.....	151
I.	D. 1. ii.	Les β -lactames	152
I.	D. 1. iii.	Réaction de Kinugasa	156
I.	D. 2.	Objectif et stratégie	166
I.	D. 3.	Résultats et discussion	167
	➤	Synthèse	167
	➤	Essai d'hydrogénation des exoalkylidène- β -lactames	182
	➤	Résultats des tests biologiques sur ces nouveaux composés	183
I.	D. 4.	Conclusion	187
I.	D. 5.	Partie expérimentale	189
II.		DEUXIÈME PARTIE	213
II.	A.	Introduction générale	215
II.	A. 1.	Apoptose	215
II.	A. 1. i.	La voie extrinsèque :	218
II.	A. 1. ii.	La voie intrinsèque : voie de la mitochondrie :	219
II.	A. 2.	Famille Bcl-2.....	220
II.	A. 3.	La protéine anti-apoptotique Mcl-1.....	223
II.	B.	Objectifs et stratégies	229
II.	C.	Résultats et discussions	230
II.	C. 1.	Les deux premiers analogues de MIM-1	230
II.	C. 1. i.	Synthèse	230
II.	C. 1. ii.	Les résultats des tests biologiques (<i>Ces tests ont été réalisés par le groupe de P. Juin, S. Barillé-Nion et F. Gautier, Nantes</i>)	232
II.	C. 2.	Les analogues de la première génération	234
II.	C. 2. i.	Synthèse	234
II.	C. 2. ii.	Les résultats des tests biologiques	246
II.	C. 2. ii. a.	Expériences de Bioluminescence Resonance Energy Transfer (<i>réalisées par le Dr. F. Gautier dans le groupe du Dr Philippe Juin à Nantes</i>)	246
II.	C. 2. ii. b.	Induction d'apoptose (<i>effectués par le Dr. S. Barillé-Nion dans le groupe du Dr Philippe Juin à Nantes</i>)	247
	1.	Lignée de cancer du sein (Cal-51)	247

	1.1. Induction d'apoptose par les composés seuls	247
	1.2. Induction d'apoptose par les composés en synergie avec l'ABT-737.....	248
	2. Lignée de cancer du col de l'utérus (Hela)	249
II.	C. 2. ii. c. Dépolarisation mitochondriale (<i>Ces test cellulaires ont été effectués par le groupe du Professeur L. Poulain, Caen</i>)	250
II.	C. 2. ii. d. Mesure de l'activité cellulaire en temps réel : <i>impédancemétrie (réalisés par Mr Abdelgahni Jebahi de l'équipe du Professeur L. Poulain à Caen)</i>	252
II.	C. 3. Les analogues de la première génération	254
II.	C. 3. i. Synthèse	254
II.	C. 3. ii. Les résultats des tests biologiques	259
II.	C. 3. ii. a. <i>Résultats obtenus par l'équipe du Dr P. Juin à Nantes (cancer du sein)</i>	259
II.	C. 3. ii. b. <i>Résultats obtenus par l'équipe du Pr L. Poulain à Caen (cancer de l'ovaire)</i> 260	
	➤ Modèle d'addiction à Bcl-xL et Mcl-1 : lignée cancéreuse ovarienne IGROV1-R10 ...	260
	• Les inhibiteurs potentiels de Mcl-1 sélectionnés à 10µM (pas d'effet à 1µM) ...	263
	• Les Pan-inhibiteurs sélectionnés à 10µM (pas d'effet à 1µM)	263
	• Analogues de MIM-1 peu actifs à 10µM.....	264
	➤ Modèle d'addiction à Mcl-1 : lignée cancéreuse ovarienne A2780	264
II.	C. 3. ii. c. <i>Résultats obtenus par M^{mes} F. Le Devehat et I. Rouaud dans l'équipe du Pr J. Boustie (mélanome) à Rennes</i>	265
	1. Principe de l'étude.....	265
	1.1. Les cellules HaCaT	265
	1.2. Les cellules B16-F10.....	265
	2. Objectif	265
	3. Résultats de cytotoxicité	266
II.	D. Conclusion	271
II.	E. Partie expérimentale	273

I. PREMIÈRE PARTIE

**CHIMIE DU FLUOR : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX
HÉTÉROCYCLES À CHAÎNES LATÉRALES FLUORÉES**

I. A. INTRODUCTION À LA PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

I. A. Introduction générale

I. A. 1. Introduction générale sur le fluor et son intérêt dans la chimie médicale

Le 26 juin 1886, le pharmacien Ferdinand Frédéric Henri Moissan (1852-1907) (Figure I.A.1) a pour la première fois isolé le fluor élémentaire après des années de recherches.¹ Il recevra en récompense de ses travaux le prix Nobel de chimie en 1906. Depuis cette découverte, la chimie du fluor a été peu à peu reconnue comme un des domaines majeurs de la chimie, particulièrement en chimie bioorganique et en chimie médicale. La chimie organique du fluor, ainsi que ses aspects de chimie bioorganique et de chimie médicale, ont fait l'objet de nombreuses et excellentes revues ainsi que d'un grand nombre de livres.^{2, 3} Nous ne rappellerons donc ici que quelques aspects essentiels pour ce travail de thèse.

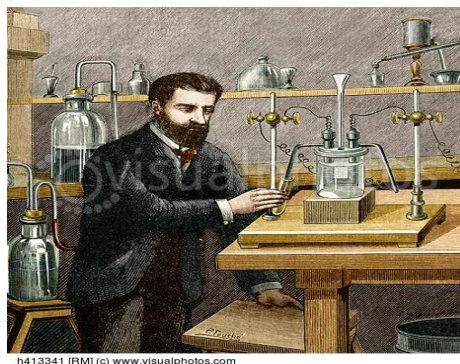


Figure I.A.1 : H. Moissan

L'importance du fluor est principalement due aux propriétés bien spécifiques de cet atome qui se distingue nettement des autres éléments par l'ensemble de ses caractéristiques physiques (tableau I.A.1).⁴

¹ R. E. Banks, D. W. A. Sharp, J. C. Tatlow, *Fluorine: The First Hundred Years (1886-1986)*, Elsevier : New-York, **1986**.

² (a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320. (b) V. Gouverneur, K. Seppelt, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 563.

³ C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127, 303.

⁴ (a) Houben-Weyl; *Organo-Fluorine Compounds* Volume E 10b / Part. 2 : C. Transformations of Fluorinated Compounds (J. T. Welch); B. Baasner, H. Hagemann, J.C. Taltlow, Eds.; Georg Thieme Verlag : Stuttgart, New-York, **2000**, pp. 293. (b) T. Kitazume, T. Yamazaki, *Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry*; Eds.; Gordon and Breach Science Publishers: Tokyo, **1998**.

L'atome de fluor possède le plus petit rayon de Van der Waals de tous les halogènes (1,47Å), il est le deuxième plus petit atome de tout le tableau périodique, après l'hydrogène ; son rayon de Van der Waals est seulement 20% plus large que celui de l'atome d'hydrogène. Outre des propriétés stériques intéressantes, le fluor possède également des propriétés électroniques singulières, car il est l'atome le plus électronégatif du tableau périodique. Son introduction dans une molécule perturbe donc fortement la distribution électronique. Ainsi, il peut affecter l'acidité ou la basicité des groupements voisins, changer le moment dipolaire de la molécule, ou encore modifier la réactivité et la stabilité d'un groupe fonctionnel voisin.

Par conséquent l'introduction d'un atome de fluor engendre un minimum de perturbations stériques, elle engendre en revanche un maximum de perturbations électroniques.


Atome (X)	Rayon de Van der Waals (Å)	Electro-négativité (Pauling)	Longueur de liaison (CH ₃ -X) (Å)	Energie de dissociation (CH ₃ -X) (kJ/mol)
 F	1.47	4.0	1.39	461
H	1.20	2.1	1.09	414
O	1.52	3.5	1.43	360
N	1.55	3.0		
C	1.70	2.5	1.54	318
Cl	1.80	3.0	1.77	356
Br	1.95	2.8	1.93	297
I	2.15	2.4		

Tableau I.A.1 : Récapitulatif des principales caractéristiques physiques de quelques atomes

Il est donc classique en chimie médicinale ou en chimie bioorganique de remplacer des liaisons C-H ou C-OH importantes par des liaisons C-F et d'en étudier les conséquences sur les propriétés biologiques.⁵

Ainsi, dans la molécule de Flutriafol, un fongicide produit par Syngenta, il a été possible de remplacer une fonction alcool tertiaire par un atome de fluor sans altérer l'activité biologique⁶ (Schéma I.A.1).

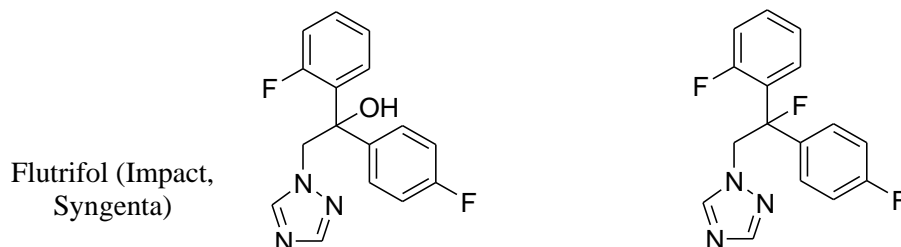


Schéma I.A.1 : Le flutriafol et son analogue trifluoré

Bien que l'orientation angulaire d'un CF₂ soit différente de celle d'un CHOH, ces deux groupements occupent quasiment le même espace. Ainsi, du point de vue stérique, un CF₂ peut remplacer un CHOH mieux que ne le ferait un CHF (Schéma I.A.2).

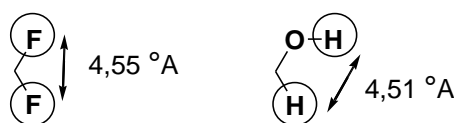


Schéma I.A.2 : Equivalence stérique entre le groupement difluorométhyle et le groupement hydroxyméthylène

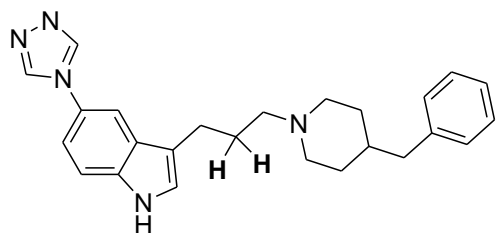
Une grande partie du développement de la chimie médicinale s'est focalisée sur les composés avec des substituants CF₃ mais le groupement *gem*-difluorométhylène CF₂ (qui est aussi un motif bioisostère du groupe CO),⁷ suscite aussi beaucoup d'intérêt, notamment pour ses capacités à modifier les propriétés des composés biologiquement actifs.

⁵ (a) I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch, *Biomedical Frontiers in Fluorine Chemistry*, ACS Symposium Series 639. ACS: Washington, DC, **1996**. (b) J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; Wiley Interscience: New York, **1991**. (c) J. T. Welch, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3123, et références citées.

⁶ P. J. Noethwood, J.A. Paul, M. Gibbard, R. A. Noon., *Chem. Abstr.*, **1986**, *104*, 143806.

⁷ G. M. Blackburn, *Chem. Ind (London)*, **1981**, 134.

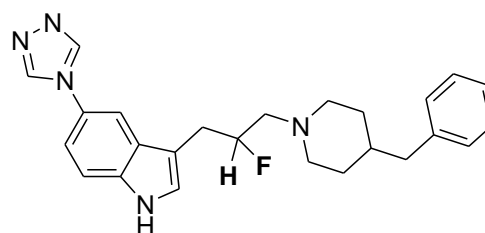
En effet, l'ajout d'un fluor change le pKa du composé ce qui peut induire une meilleure pénétration à travers la membrane et donc une meilleure biodisponibilité.⁸ Un exemple est donné avec des inhibiteurs de récepteurs 5HT_{1D} (Schéma I.A.3).



IC₅₀ = 0.3 nM

pK_a = 9.7

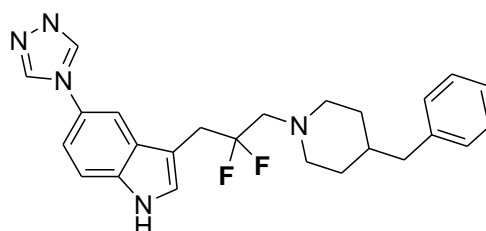
Faible biodisponibilité



IC₅₀ = 0.9 nM

pK_a = 8.7

Biodisponibilité moyenne



IC₅₀ = 78 nM

pK_a = 6.7

Biodisponibilité élevée

Schéma I.A.3 : Un exemple d'influence du fluor sur la biodisponibilité

De plus, d'un point de vue métabolique, une molécule biologiquement active circulant dans l'organisme est peu à peu dégradée pour être éliminée. En diminuant la métabolisation, la molécule peut exercer son activité plus longtemps et les doses de médicament à prendre sont réduites et plus espacées. Ceci peut être réalisé notamment en remplaçant une liaison C-H métabolisable par une liaison C-F plus résistante.

Par exemple, le thromboxane, métabolite de l'acide arachidonique connu pour ses propriétés vasodilatatrices, a une durée de demi-vie de 30 secondes à pH 7,4 et à 37°C. Par contre, le dérivé

⁸ M. B. Van Niel, M. S. Beer, *J. Med. Chem.*, **1989**, 42, 2087.

difluoré de thromboxane a une demi-vie de 270 heures au pH physiologique tout en gardant la même activité biologique.⁹ (Schéma I.A.4).

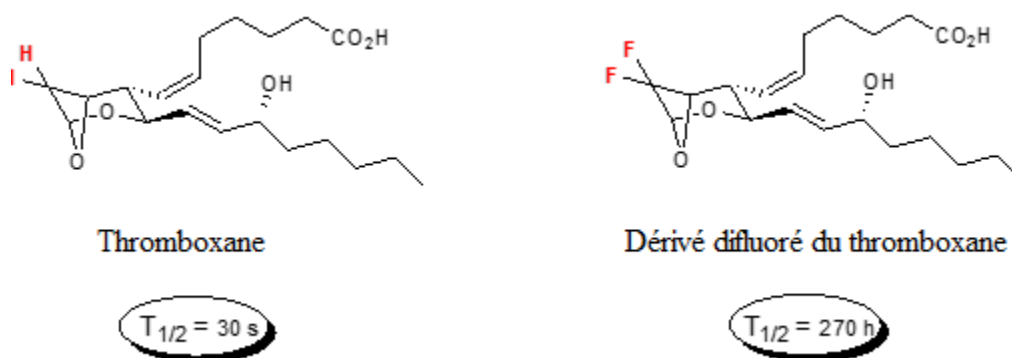


Schéma I.A.4 : Un exemple d'influence du fluor sur la stabilité métabolique

Les effets du fluor sont souvent à l'origine de l'augmentation de l'activité biologique d'une molécule.^{2a, 10} C'est en modifiant les propriétés physico-chimiques et en offrant une meilleure stabilité métabolique que les composés fluorés s'avèrent de bons candidats dans le domaine pharmaceutique. Dérivé difluoré du thromboxane

En 1954, Fried et ses collègues ont décrit l'effet biologique résultant de l'incorporation d'un atome de fluor dans un composé de la famille des stéroïdes.¹¹ Le remplacement de l'hydrogène par le fluor augmenta l'activité du composé de façon significative (Schéma I.A.5).

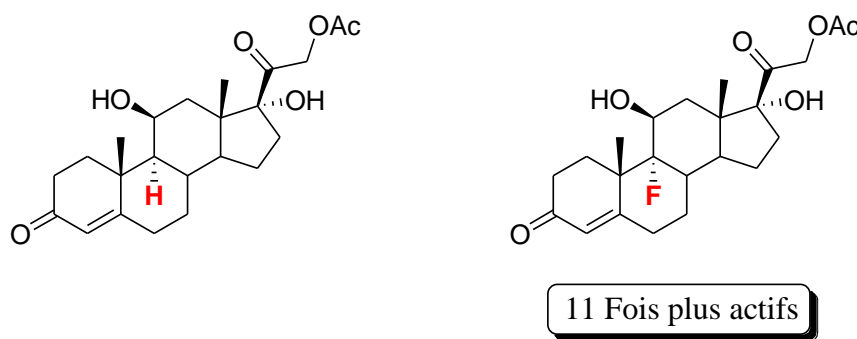


Schéma I.A.5 : Effet de l'introduction de l'atome de fluor sur l'activité biologique

⁹ T. Kitazume, T. Yamazaki, "Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry", Kodansha: Tokyo, **1998**.

¹⁰ (a) P. Maienfisch, R. G. Hall, *Chimia*, **2004**, 58, 93. (b) K. Muller, C. Faeh, F. Diederich, *Science*, **2007**, 317, 1881. (c) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 4359.

¹¹ J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1455.

On peut prendre un autre exemple représentatif, le CF₃-Ac-Docetaxel¹² (analogue fluoré du docetaxel) (schéma I.A.6), qui présente une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules tumorales supérieure à celle des autres molécules, notamment du Taxotère® (Tableau I.A.2).

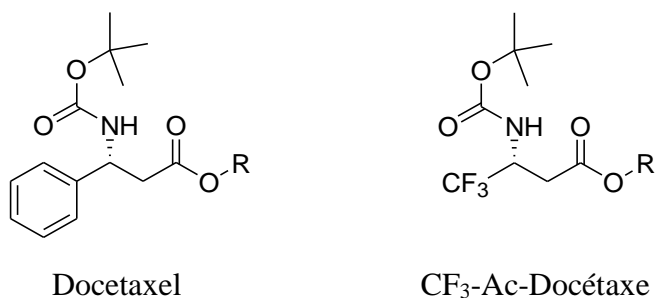


Schéma I.A.6 : Docetaxel et son analogue fluoré

	A-121 (Ovaires)	HT-29 (Colon)	MCRF-R (Sein)
Docetaxel (Taxotere ®)	1,2	1,2	235
CF ₃ -Ac-Docetaxel	0,3	0,4	17

IC50 : Concentration qui inhibe 50% de la croissance des lignées cellulaires humaines

Tableau I.A.2 : Un exemple d'influence du fluor sur l'activité biologique de Docetaxel

Les progrès réalisés en méthodologie de synthèse ont rendu les molécules fluorées accessibles, si bien qu'aujourd'hui on recense plus de cent cinquante principes actifs fluorés, ce qui représente environ 20% des molécules du domaine pharmaceutique.^{6,13} Le schéma I.A.7 montre quelques médicaments contenant au moins un atome de fluor qui étaient parmi les 50 meilleurs vendeurs au niveau mondial en 2008.¹⁴

¹² (a) A. Abouabdellah, J. P. Begue, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh, *Synlett*, **1996**, 399. (b) A. Abouabdellah, J. P. Begue, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8826. (c) I. Ojima, J. C. Slater, P. Pera, J. M. Veith, A. Abouabdallah, J. P. Begue, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 133.

¹³ (a) F. M. D. Ismail, *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 118, 27. (b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127, 992 (c) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.*, **2010**, 131, 1071.

¹⁴ Adaptation d'une compilation effectuée par le groupe du professeur J. T. Njardarson (<http://cbc.arizona.edu/njardarson/group/top-pharmaceuticals-poster>).

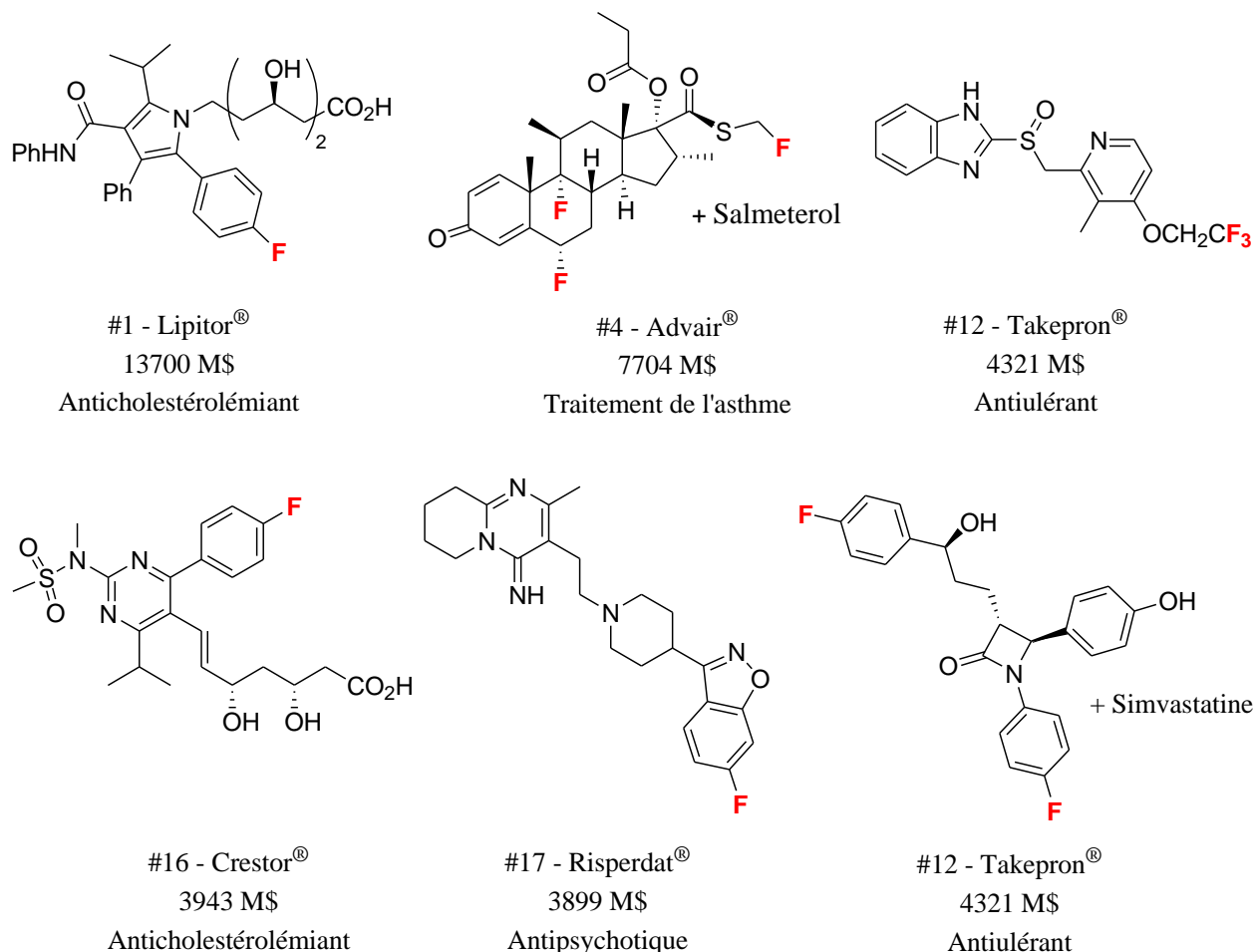


Schéma I.A.7 : Quelques exemples des médicaments fluorés

I. A. 2. Les dérivés propargyliques fluorés

Depuis plusieurs années, le laboratoire étudie les dérivés fluorés allyliques et propargyliques, et ces derniers se sont révélés être les plus intéressants sur le plan de leur application synthétique. En effet, il est relativement aisé de les obtenir à partir des cétones propargyliques par des réactions de difluoration avec le DAST (trifluorure de diéthyl aminosulfure). Ce dernier est un des réactifs de fluoration nucléophile les plus utilisés qui permet aussi bien de substituer un hydroxyle par un atome de fluor que de former un composé *gem*-difluoré à partir d'une fonction carbonyle.¹⁵

¹⁵ (a) Pour les travaux pionniers utilisant le DAST voir : W. J. Middleton, *J. Org. Chem.*, **1975**, 5, 574. (b) pour des revues sur l'utilisation du DAST en chimie du fluor voir : G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonc, H. Cheng, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7048. (c) R.E. Banks, *J. Fluorine Chem.*, **1998**, 87, 1. (d) S. Re, K. Adachi, *Speciality Chemicals Magazine*, **2004**, 28.

Concernant la monofluoration, on suppose que l'alcool forme dans un premier temps un intermédiaire $[ROSF_2NEt_2]$ par addition nucléophile de l'alcool sur le DAST avec départ d'HF. Les ions fluorures présents dans le milieu font alors une réaction de type S_N2 sur cet intermédiaire possédant un très bon groupe partant (Schéma I.A.8).¹⁶

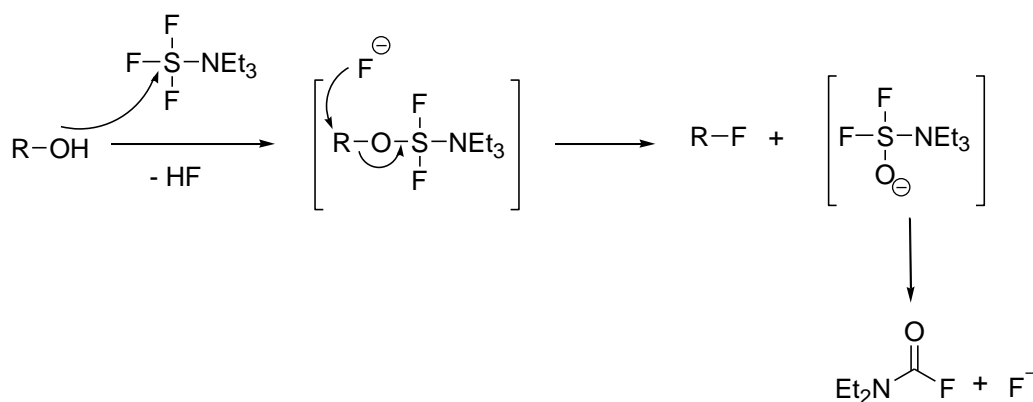


Schéma I.A.8 : Mécanisme de la réaction déhydroxyfluoration par le DAST

Le mécanisme de la difluoration est un peu moins connu, cependant il est couramment admis que le carbonyle subit premièrement une addition de HF afin de donner un intermédiaire monofluoré. La seconde fluoration, quant à elle, se ferait plutôt par le passage par un ion carbénium, comme indiqué dans le schéma I.A.9.¹⁶

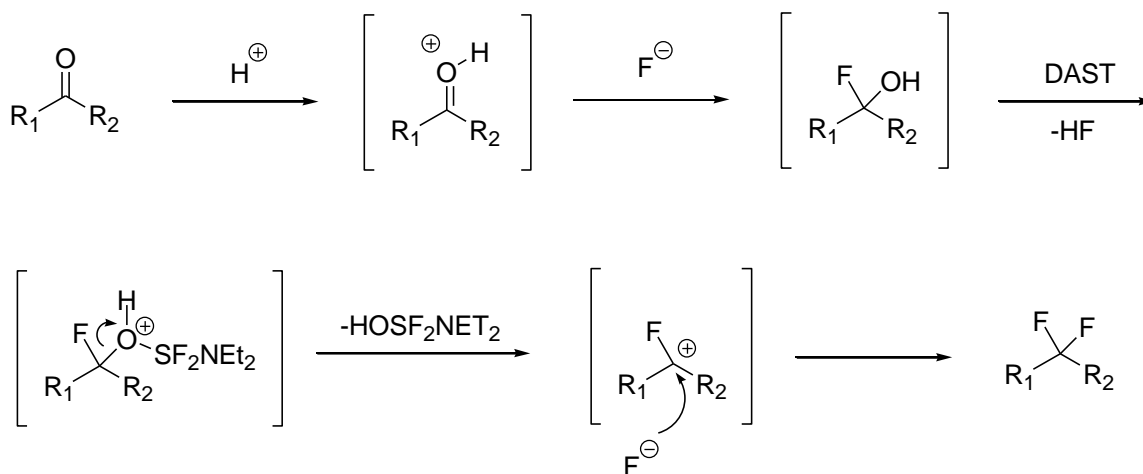


Schéma I.A.9 : Mécanisme proposé pour la difluoration d'une fonction carbonyle par le DAST

¹⁶ R. P Singh, B. Twamley, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1918.

I. A. 3. Objectifs et stratégies

Depuis les débuts de la recherche pharmaceutique, les produits d'origine naturelle ont été pour les chimistes une source d'inspiration très importante pour la création de nouvelles molécules bioactives.

Les hétérocycles constituent le squelette de base de nombreux produits naturels.¹⁷ Ils ont des structures très fréquemment présentes dans les molécules biologiquement actives.

Les hétérocycles, de toute les tailles et avec une infinité d'arrangements d'hétéroatomes, constituent depuis longtemps des constituants essentiels des produits pharmaceutiques et des composés pour l'agrochimie.¹⁸ Dans ce contexte, les composés hétérocycliques portant également un, ou plusieurs, atome(s) de fluor sont de plus en plus des cibles attrayantes dans le domaine de la chimie médicinale moderne.¹⁹

Il existe à ce jour de très nombreuses voies de synthèse d'hétérocycles, cependant, peu d'entre elles ont été appliquées à la préparation de cycles avec des chaînes latérales de type CF₂R. Pour trouver des solutions originales à ce problème difficile, nous avons donc combiné la chimie du fluor avec la synthèse d'hétérocycles. Cette thématique est développée dans notre laboratoire depuis plusieurs années, et il a été montré que les dérivés propargyliques fluorés sont de bons intermédiaires de synthèse dans ce domaine.

L'objectif principal de cette première partie de thèse est de mettre au point des méthodes de synthèse d'hétérocycles fluorés. Pour cela, nous avons choisi quatre hétérocycles, potentiellement intéressants en termes d'activité biologique : pyrazoline, pyrroline, chromanone, β-lactame (exométhylène-β-lactame).

¹⁷ (a) H-F. Wang, H-F. Cui, Z. Chai, P. Li, C-W. Zheng, Y-Q. Yang, G. Zhao. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 13299. (b) M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, *14*, 347. (c) K. Tahlan, S. E. Jensen, *J. Antibiotics*, **2013**, *66*, 401.

¹⁸ (a) H. Kawai, Y. Sugita, E. Tokunaga, H. Sato, M. Shiro, N. Shibata, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 3632. (b) J. A. Joule, K. Mills; ed., *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, **2007**, Blackwell, Oxford. (c) S. Eguchi; ed., *Bioactive Heterocycles I*. **2006**, Springer, Heidelberg.

¹⁹ (a) V. A. Petrov; ed., *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*, **2009**, Wiley, Hoboken, New Jersey. (b) P. Kirsch; ed., *Modern Fluoroorganic Chemistry.*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim.

Cette partie sera donc divisée en trois chapitres (schéma I.A.10) :

Le premier chapitre consistera à synthétiser des intermédiaires de type énonés fluorées, puis nous étudierons leur réactivité dans la réaction de cyclocondensation pour donner les pyrazolines et les pyrrolines à chaînes latérales fluorées recherchées.

Dans le deuxième chapitre, nous nous intéresserons à la préparation d'hétérocycles oxygénés de type chroman-4-one, en se basant sur le potentiel des intermédiaires difluorés précédents.

Le troisième chapitre consistera à appliquer la réaction de Kinugasa sur les premiers intermédiaires propargyliques *gem*-difluorés. Cette réaction nous a permis de découvrir une voie de synthèse originale à des composés non décrits jusqu'à présent, à savoir des exoalkylidène β -lactames portant un fluor en position vinylique.

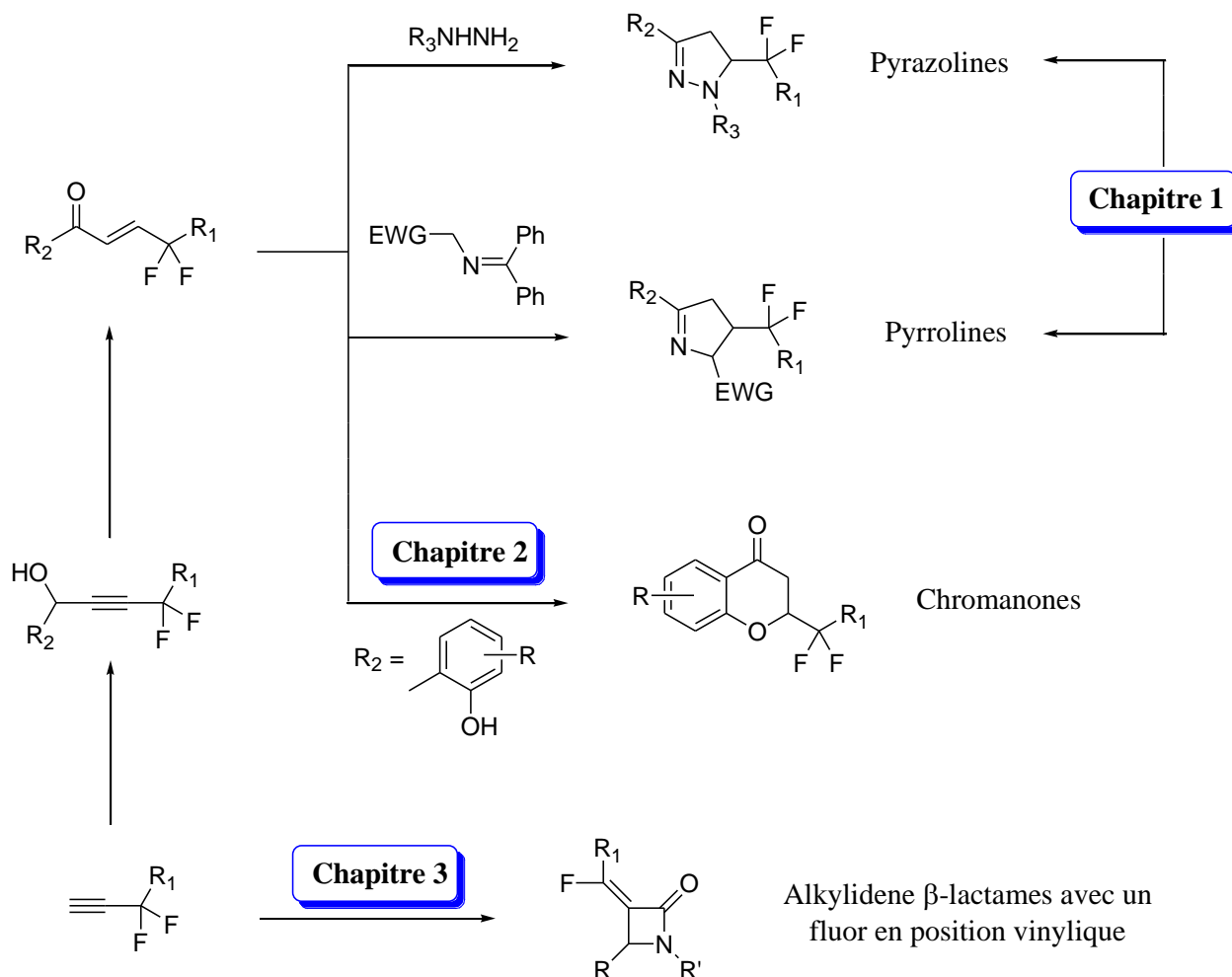


Schéma I.A.10 : Présentation schématique de la première partie de nos travaux de thèse

I.B. PREMIER CHAPITRE

SYNTHÈSE DE PYRAZOLINES ET DE PYRROLINES
À CHAÎNES LATÉRALES *GEM*-DIFLUORÉES

I. B. Synthèse de pyrazolines et de pyrrolines à chaînes latérales gem-difluorées

I. B. 1. Introduction

Les hétérocycles contenant des atomes d'azote sont très répandus dans la nature et sont essentiels à la vie, jouant souvent un rôle important dans le fonctionnement et le métabolisme des cellules. Parmi eux, les pyrazolines et les pyrrolines, représentent deux familles intéressantes d'hétérocycles fréquemment trouvés dans les produits biologiquement actifs.

I. B. 1. i. Pyrazolines-2

I. B. 1. i-a. Introduction

Les pyrazolines sont des composés hétérocycliques à 5 chaînons, non aromatiques, qui contiennent deux atomes d'azote. Elles sont d'un grand intérêt dans les domaines de la chimie médicinale et de l'agrochimie, en raison du large spectre d'activités biologiques de molécules à squelette pyrazoline.²⁰ On y retrouve par exemple des antimicrobiens,²¹ antituberculeux,²² antiviraux,²³ anti-HIV,²⁴ molluscicides²⁵ et des cérébroprotecteurs.²⁶

À la fin du XIXe siècle, Fischer et Knoevenagel ont décrit la réaction de l'acroléine avec la phénylhydrazine²⁷ pour fournir un composé de type pyrazoline-2 (Schéma I.B.1). Leur expérience semble être le premier exemple de formation de pyrazoline par la réaction d'une cétone α , β -insaturée avec un dérivé d'hydrazine. Plus tard Auwers^{28, 29} a confirmé que le produit de cette réaction était la phényl-1 pyrazoline-2.

²⁰ H. Deng, Z. Yu, G. Shi, M. Chen, K. Tao, T. Hou, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2012**, 79, 279.

²¹ (a) R. N. Mistry, K. R. Desai, *E-Journal of Chemistry*, **2005**, 2(6), 30. (b) S. B. Jadhav, R. A. Shastri, K. V. Gaikwad, S. V. Gaikwad, *E-Journal of Chemistry*, **2009**, 6, 83.

²² M. Kumar, P. K. Manoj, R. Ajay, T. K. Ravi, *Indian. J. Pharm. Sci.*, **2005**, 67(6), 755.

²³ M. I. Hussain, S. Shukla, *Indian. J. Chem.*, **1986**, 25B, 983.

²⁴ N. Tiwar, B. Dwivedi, N. Nizamuddin, *Boll. Chim. Farm.*, **1989**, 128, 322.

²⁵ F. F. Barsoum, H. M. Hosni, A. S. Girgis, *Bioorg Med Chem*, **2006**, 14, 3929.

²⁶ N. Ohto, Y. Shigo, *Jpn. J. Pharmacol.*, **1997**, 73, 317.

²⁷ E. Fischer, O. Knoevenagel, *Ann. Chem.*, **1887**, 239, 194.

²⁸ K. V. Auwers, K. Muller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1908**, 41, 4230.

²⁹ K. V. Auwers, A. Kreuder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1925**, 58, 1974.

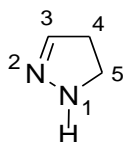
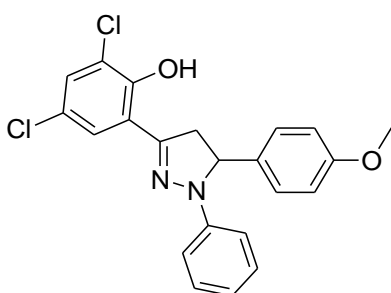
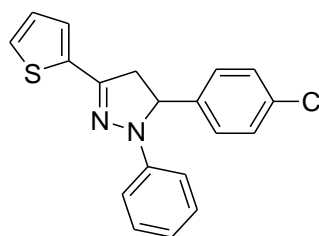


Schéma I.B.1 : Structure générale de pyrazolines-2

Après ces études, le noyau pyrazoline-2 s'est révélé être un pharmacophore important pouvant contribuer à des activités biologiques très diverses selon les substituants du noyau et deux exemples représentatifs sont indiqués dans le schéma I.B.2.^{30, 31}



Activité antibactérienne



Activité anti- inflammatoire

Schéma I.B.2 : Exemples des pyrazolines biologiquement actives

I. B. 1. i-b. Synthèse

La littérature décrit plusieurs synthèses de pyrazolines-2, parmi lesquelles on peut citer les méthodes suivantes :

1- La réaction de l'ester de l'acide carboxylique α,β -insaturé réagit avec du diazométhane pour donner la pyrazoline-2. Le mécanisme de cette réaction a été correctement anticipé par Pechmann,³² dans lequel le produit primaire de cette réaction est une pyrazoline-1, formée par cycloaddition 1,3-dipolaire, qui s'isomérisse spontanément en donnant la pyrazoline-2, thermodynamiquement la plus stable (Schéma I.B.3).

³⁰ M.S. Deshmukh, P.R. Rajput, N.M. Chincholkar, *Asian J. Chem.*, **1997**, 9, 848.

³¹ B. Ramesh, T. Suman, *E-Journal of Chemistry.*, **2010**, 7, 514.

³² H.V. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, 27, 1890.

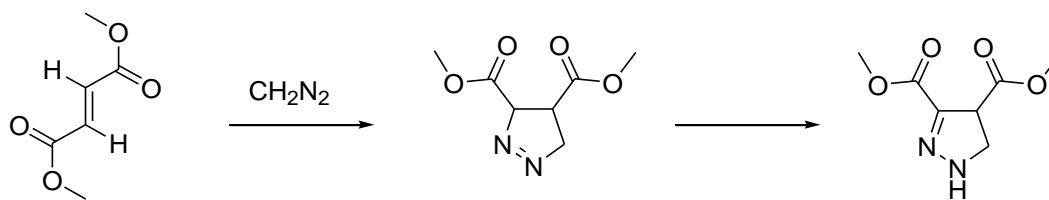


Schéma I.B.3 : Préparation de pyrazolines par Pechmann

2- La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de la benzylidèneacétone avec du diazométhane (Schéma I.B.4). Ceci est probablement le premier exemple de la synthèse d'une pyrazoline à partir de la réaction d'une cétone α, β -insaturée et le diazométhane, et ce travail a été publié par Azzarello ³³ en 1906.

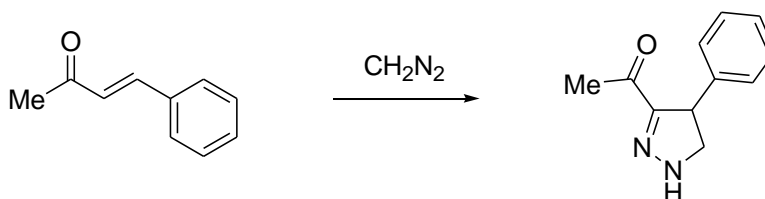


Schéma I.B.4 : Préparation de pyrazolines par Azzarello

3- La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de chalcones avec le diazométhane a été étudiée par Smith et Pings ³⁴ (Schéma I.B.5).

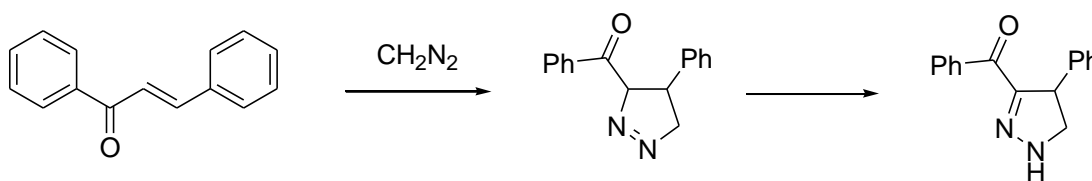


Schéma I.B.5 : Préparation de pyrazolines par Smith et Pings

4- La réaction de la phénylhydrazine avec des bases de Mannich en présence de NaOH conduit à la pyrazoline ³⁵ (Schéma I.B.6).

³³ J. Azzarello, *Gazz. Chim. Ital.*, **1906**, 36, 50.

³⁴ L. I. Smith, W.B. Pings, *J. Org. Chem.*, **1937**, 2, 23.

³⁵ A. E. A. Sammour, *Tetrahedron*, **1967**, 20, 1067.

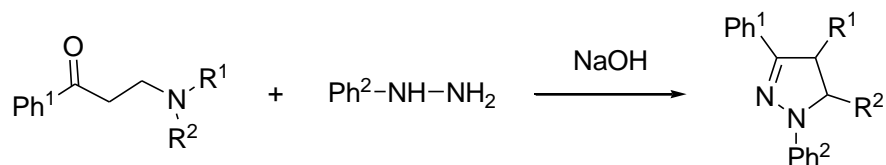


Schéma I.B.6 : Préparation de pyrazolines en utilisant la base de Mannich

5- En chauffant les 2-arylcabonyle thiosulfates d'éthyle en présence de deux équivalents de phényle hydrazine dans l'eau pendant 0,5 à 3h on obtient des pyrazoline-2³⁶ (Schéma I.B.7).

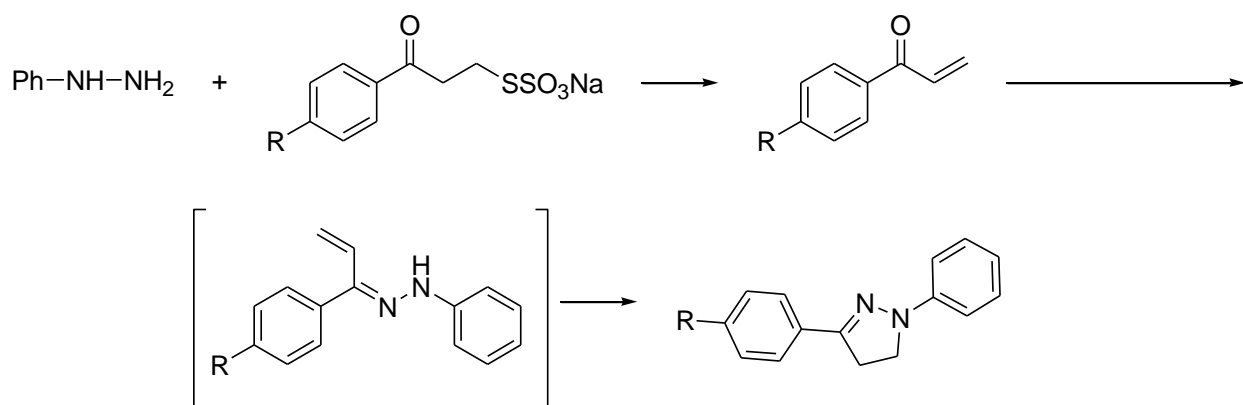


Schéma I.B.7 : Préparation de pyrazolines en utilisant des dérivés de thiosulfates.

6- La méthode la plus couramment utilisée pour la synthèse de pyrazolines-2 est la réaction de l'hydrazine avec des chalcones dans une solution d'acide acétique.^{37,38} Cette méthode est employée avec, ou sans, isolement de l'intermédiaire hydrazone. La synthèse de pyrazolines-2 peut également être réalisée dans des conditions alcalines en utilisant de la pyridine comme catalyseur dans une solution éthanolique.³⁹ Dans certains cas, les deux réactifs ont été chauffés au reflux

³⁶ M. Furukawa, T. Yuki, S. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, 22, 1990.

³⁷ L. C. Raiford, J. B. Entrikin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 1125.

³⁸ (a) K. V. Auwers, H. Voss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1909**, 42, 4411. (b) K. V. Auwers, E. Lammerhirt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1921**, 54, 1000.

³⁹ A. S. R. Anjaneyulu, G. Sudha Rani, K. Gowri Annapurna, U.V. Mallavadhani, Y. L. N. Murthy, *Indian J. Chem.*, **1995**, 34, 933.

dans une solution alcoolique sans catalyseur pour fournir la pyrazoline-2^{40, 41} (Schéma I.B.8).

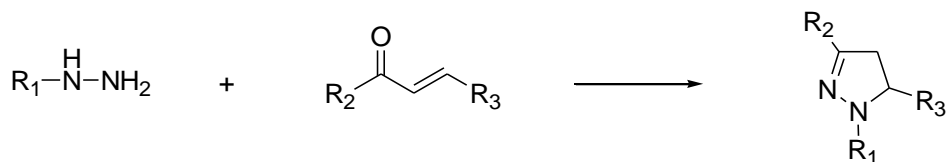


Schéma I.B.8 : Préparation de pyrazolines à partir de chalcones

I. B. 1. i-c. Pyrazolines-2 fluorées

La littérature fait mention de plusieurs pyrazolines fluorées et présentant des activités biologiques dans des domaines variés. Deux exemples représentatifs de pyrazolines à activité anti-inflammatoire⁴² sont mentionnés dans le schéma suivant (Schéma I.B.9).



Schéma I.B.9 : Exemples des pyrazolines fluorées bioactives

I. B. 1. ii. Pyrrolines

I. B. 1. ii-a. Introduction

Les pyrrolines ou dihydropyrroles, sont des composés hétérocycliques ayant un cycle à 5 atomes dont un atome d'azote.

⁴⁰ K. V. Auwers, P. Heimke, *Ann. Chem.*, **1927**, 458, 186.

⁴¹ O. M. O. Habib, A.M. Khalil, E.M. Kandeel, E.B. Abdalla, *Rev. Roum. Chim.*, **1986**, 31, 629.

⁴² P. D. Sauzem, G. D. S. Sant Anna, P. Machado, M. M. M. F. Duarte, J. Ferreira, C. F. Mello, P. Beck, G. S. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, M. A. Rubin, *Eur. J. Pharmacol.*, **2009**, 616, 91.

Il existe trois sortes de pyrrolines, correspondant aux trois possibilités de position de la liaison double. La pyrroline-1 est une imine cyclique, alors que les pyrroline-2 et pyrroline-3 sont des amines cycliques (Schéma I.B.10).

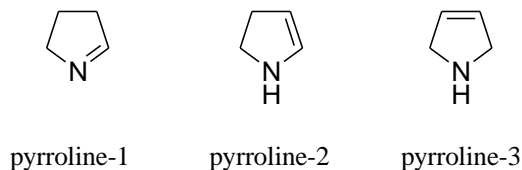


Schéma I.B.10 : les trois sortes de pyrrolines

Tous ces composés ont été utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de composés biologiquement et médicalement actifs, ⁴³ mais parmi ces trois groupes d'hétérocycles, les pyrrolines-1 sont les plus intéressants. En fait, ces derniers composés sont présents dans les composés importants tels que les hèmes, ⁴⁴ chlorophylles ⁴⁴ et les alcaloïdes. ⁴⁵ En outre, les pyrrolines-1 ont été utilisées comme intermédiaires clés pour la préparation de nouveaux médicaments. ⁴⁶

Récemment, un nouveau composé (LNP599) à base de pyrroline-1 a été synthétisé et il a montré une sélectivité pour le récepteur II-imidazoline. Cette molécule capable de prévenir à la fois les maladies cardiovasculaires, le diabète et les accidents vasculaires cérébraux (Schéma I.B.11). ⁴⁷

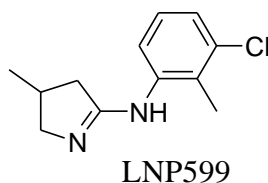


Schéma I.B.11 : Un exemple de pyrroline-1 biologiquement active

⁴³ (a) C. Cinquin, M. Bortolussi, R. Bloch, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, 7, 3327. (b) Jr. S. L. Keely, F. C. Tahk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5584. (c) H. Ulbrich, B. Fiebich, G. Dannhardt, *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 953. (d) A. C. B. Montes de Oca, C. D. R. Vorreja. *ARKIVOC* **2003**, 390. (e) R. A. Batey, P. D. Simonic, D. Lin, R. P. Smyj, A. Lough, *J. Chem. Commun.*, **1999**, 651.

⁴⁴ K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, EDS.; *The Porphyrin Handbook* Academic: San Diego, **2003**, 11, 20.

⁴⁵ (a) N. Laohakunjit, A. *Bimhorm, Flavour Fragrance J.*, **2004**, 19, 251. (b) A. Pluotno, S. Varmeli, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 575. (c) S. Tyroller, W. Zwickpenflug, E. Richter, *J. Agric. Food. Chem.*, **2002**, 50, 4909.

⁴⁶ G. Dannhardt, W. Kiefer, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, 334, 183.

⁴⁷ L. Fellmann, V. Regnault, H. Grenay, V. Gasparik, A. Muscat, JP. Max, L. Gigou, V. Orea, G. Chetrite, A. Pizard, N. Niederhoffer, C. Julien, P. Lacolley. B. Feve, P. Bousquet, *J Pharmacol Exp Ther*, **2013**, 347, 249.

I. B. 1. ii-b. Synthèse

Plusieurs approches ont été développées pour la synthèse des pyrrolines-1, et parmi ces méthodes on note :

1- Une hydroamination intramoléculaire suivie d'une oxydation, par utilisation de catalyse au ruthénium et en présence de dppp comme ligand, conduit à la pyrroline⁴⁸ (Schéma I.B.12).

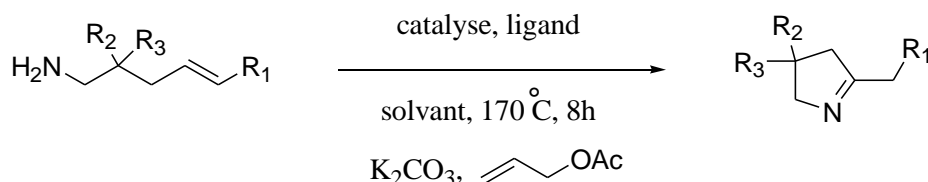


Schéma I.B.12 : Synthèse de pyrroline-1 par T. Kondo

2- La réaction de chalcones avec les nitroalcanes en présence de l'hydroxyde de sodium aqueux, conduit aux adduits **A**. Ces intermédiaires ont été réduits par traitement avec Zn / HCl (aq) pour fournir les Δ^1 -pyrrolines substituées⁴⁹ (Schéma I.B.13)

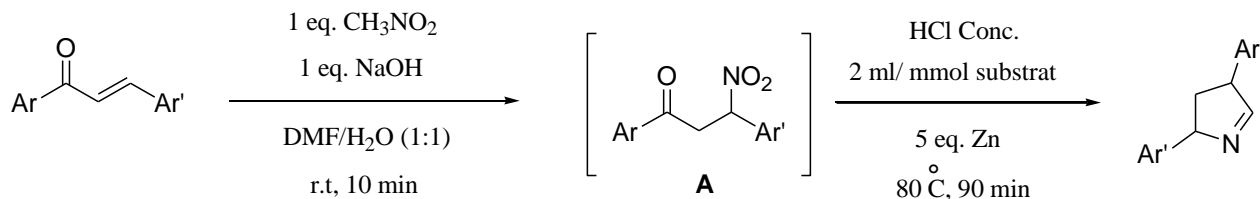


Schéma I.B.13 : Synthèse de pyrroline-1 par Y. Liang

3- Les pyrrolines peuvent être encore synthétisées par des cyclisations intramoléculaires, catalysées par le palladium, des esters d'oximes avec les alcènes dialkylés⁵⁰ (Schéma I.B.14).

⁴⁸ T. Kondo, T. Okada, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 186.

⁴⁹ Y. Liang, D. Dong, Y. Lu, Y. Wang, W. Pan, Y. Chai, Q. Liu, *Synthesis*, **2006**, 3301.

⁵⁰ N. J. Race, J. F. Bower, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4616.

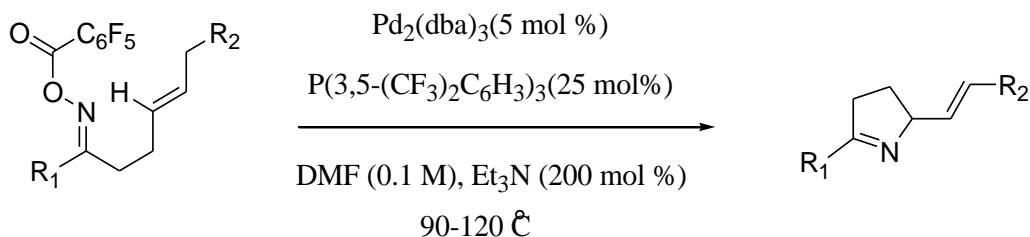


Schéma I.B.14 : Synthèse de pyrroline-1 par N. J. Race

4- L'addition de Michael d'une base de Schiff sur une cétone vinylique est une autre méthode efficace. Le produit d'addition peut être déprotégé et cyclisé comme décrit dans la littérature.^{51, 52} (Schéma I.B.15).

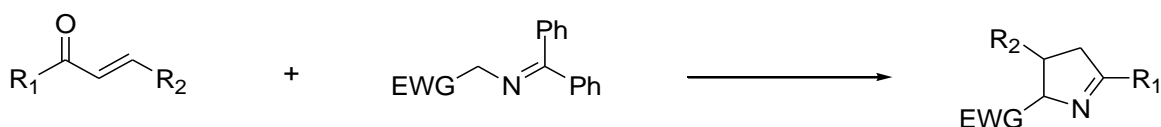


Schéma I.B.15 : Synthèse de pyrroline-1 en utilisant une énone et une base de Schiff

I. B. 1. ii-c. Pyrrolines fluorées

Les pyrrolines sont également bien reconnues pour être des produits actifs en agrochimie, en particulier, en combinaison avec des substituants CF₃.⁵³ Deux exemples représentatifs sont indiqués dans le Schéma I.B.16.

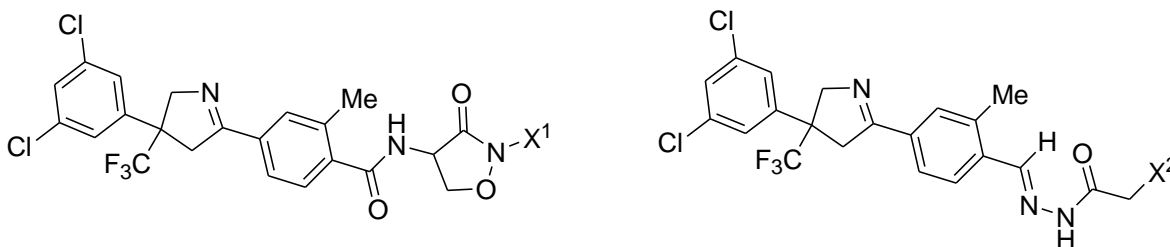


Schéma I.B.16 : Pyrrolines trifluorométhylées utilisées comme des antiparasitaires

⁵¹ (a) A. Van der Werf, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3727. (b) D. Tasheva, A. Petrova, S. Simova, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 3971.

⁵² O. Marrec, C. Christophe, T. Billard, B Langlois, J. P. Vors, S. Pazenok, *Adv. Synth., Catal.*, **2010**, 352, 2825.

⁵³ (a) H. Kawai, Z. Yuan, T. Kitayama, E. Tokunaga, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 5575. (b) H. Kawai, S. Okusu, E. Tokunaga, H. Sato, M. Shiro, N. Shibara, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 4959.

I. B. 2. Objectifs et stratégies

Notre équipe s'intéresse depuis un certain nombre d'années, à la mise au point de synthèses d'hétérocycles portant des chaînes latérales partiellement fluorées en particulier des pyridines, pyrimidines, triazoles, isoxazoles....

Ce travail implique la synthèse et l'utilisation de nouveaux fluorés propargyliques.^{54, 55} Des composés de ce type ont été utilisés dans la synthèse d'analogues fluorés de lipides^{56, 57} et dans des dérivés carbocycliques.^{58, 59} Ils ont également été utilisés pour la préparation de plusieurs types d'hétérocycles à 5 et 6 chaînons.^{60, 61}

Dans ce chapitre nous nous sommes pour notre part focalisés sur la préparation de deux familles d'hétérocycles non aromatiques, à savoir des pyrazolines et des pyrrolines portant des chaînes latérales *gem*-difluorées.

La stratégie envisagée pour ces synthèses consiste à partir d'énonones portant des chaînes alkyles *gem*-difluorées, ces dernières devant être préparées par une réaction d'isomérisation redox en partant des alcools propargyliques correspondants⁶² (Schéma I.B.17).

La première partie de ce travail sera donc consacrée à la préparation des cétones α , β -insaturées- γ -difluorées, et la seconde à leur utilisation en tant qu'intermédiaires clés pour la synthèse de pyrazolines et de pyrrolines.

⁵⁴ M. Prakesch, D. Grée, R. Grée, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 175. (b) M. Prakesch, E. Kerouredan, D. Grée, R. Grée, J. DeChancie, K. N. J. Houk, *J. Fluorine Chem.*, **2004**, 125, 537.

⁵⁵ M. C. Pacheco, S. Purser, V. Gouverneur, *Chem. Rev.*, **2008**, 108.

⁵⁶ V. L. Manthathi, D. Grée, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3825.

⁵⁷ V. L. Manthathi, A. S. K. Murthy, F. Caijo, D. Drouin, P. Lesot, D. Grée, R. Grée, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 2306.

⁵⁸ D. Grée, R. Grée, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5435.

⁵⁹ S. A. Pujari, K. P. Kaliappan, A. Valleix, D. Grée, R. Grée, *Synlett*, **2008**, 2503.

⁶⁰ A.-L. Blayo, S. Le Meur, D. Grée, R. Grée, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 471.

⁶¹ (a) P. Bannwarth, A. Valleix, D. Grée, R. Grée, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4646 (b) P. Bannwarth, D. Grée, R. Grée, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 2413. (c) P. Bannwarth, D. Grée, S. Das, J. S. Yadav, R. Grée, *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 134, 180.

⁶² (a) S. Arimitsu, B. Fernández, C. del Pozo, S. Fustero, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2656. (b) B. Xu, G. B. Hammond, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 7404. (c) Z. G. Wang, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6547.

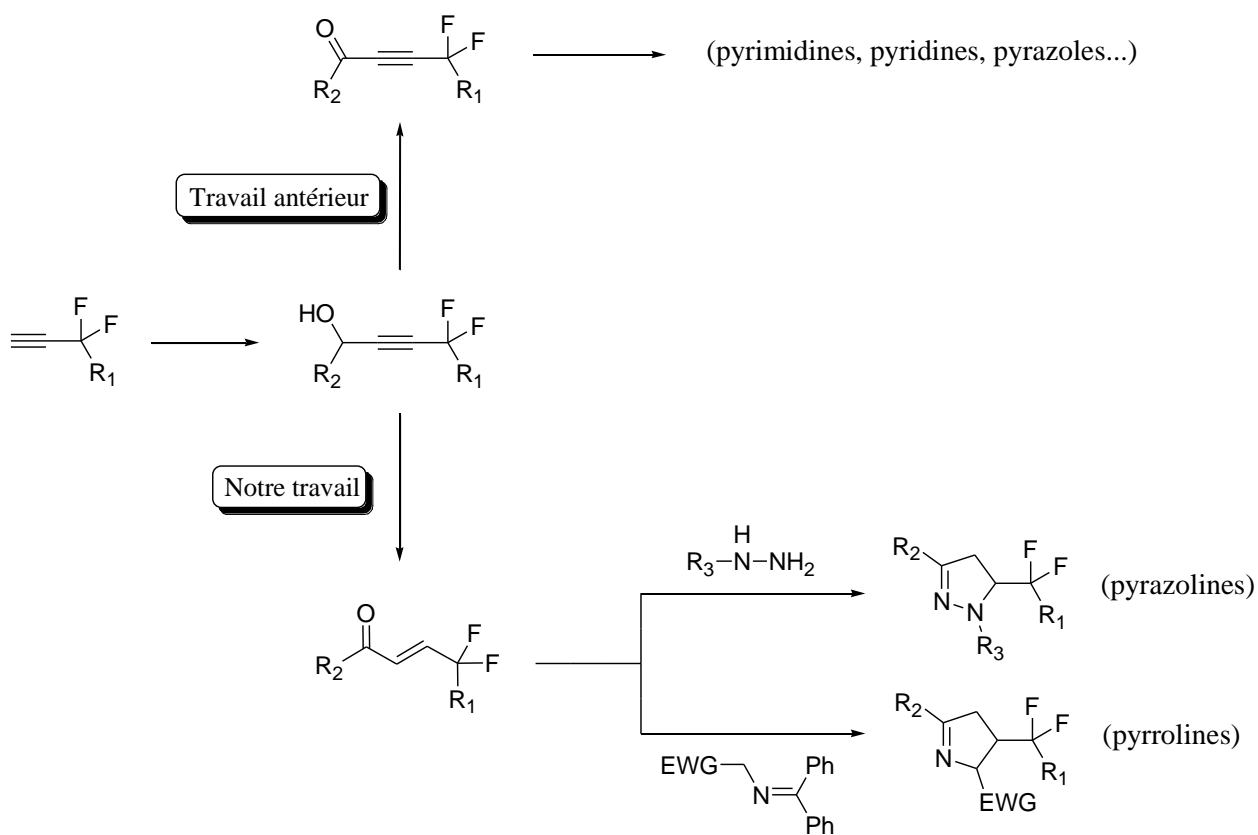


Schéma I.B.17 : Schéma synthétique pour la préparation de pyrazolines et de pyrrolines

L'étude de la synthèse de telles molécules, devrait permettre, en utilisant les substituants R appropriés, de préparer des chimiothèques ciblées, ce qui constitue donc un challenge intéressant tant au niveau chimique que pour des applications éventuelles en chimie médicinale.

I. B. 3. Résultats et discussion

Dans un premier temps, nous allons synthétiser des composés difluorés allyliques modèles, avec $R_1 = n\text{-C}_9\text{H}_{19}$.

Selon la littérature, la fluoration d'une cétone vinylique ne conduit généralement pas à l'intermédiaire difluoré allylique recherché (Schéma I.B.18).

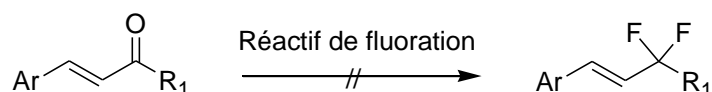


Schéma I.B.18 : Tentatives de fluoration de cétone vinylique

Middleton a montré qu'il est par contre relativement aisé d'obtenir des fluorés propargyliques à partir des cétones correspondantes par des réactions de difluoration avec le DAST¹⁵ (trifluorure de diéthyle aminosulfure) (Schéma I.B.19).

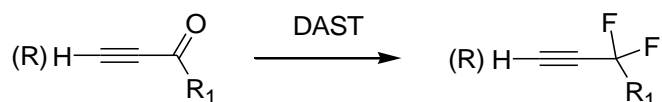


Schéma I.B.19 : Fluoration de cétones propargyliques

La synthèse d'intermédiaires de type cétones α,β -insaturées- γ -difluorées a été déjà développée au laboratoire. Il a été montré qu'on peut préparer ces composés à partir de l'acétal du propiolaldéhyde. Cette voie de synthèse passe par la difluoration d'un intermédiaire dicarbonylé monoprotégé, suivie d'une semi-hydrogénation de la triple liaison, puis l'ajout du groupe R_2 en trois étapes à partir de l'aldéhyde masqué (Schéma I.B.20).

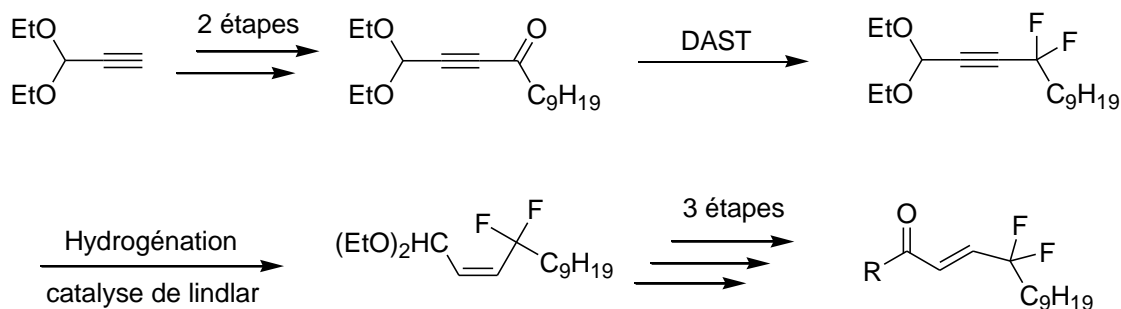


Schéma I.B.20 : Première approche de la synthèse de cétones allyliques à chaînes *gem*-difluorées

Malheureusement, la conversion de l'acétal propargylique difluoré en système allylique correspondant n'est pas facilement contrôlable et elle a parfois été accompagnée de réduction totale. En plus, par cette voie, l'énone est obtenue en 7 étapes avec un rendement global assez faible.

Pour ces raisons, nous avons cherché une nouvelle voie de synthèse plus efficace, à la fois dans la mise en œuvre et dans l'obtention d'une large diversité moléculaire.

En 1949, le premier exemple d'isomérisation redox du γ -hydroxy- α,β -alcynyle ester **A** en γ -oxo- α,β -alcényle ester **B** en présence de Et_3N a été rapporté par Nineham et Raphael pour un substrat avec $\text{EWG} = \text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R} = \text{Ph}$.⁶³

Koide et Sonye ont ensuite précisé que cette isomérisation était applicable à des alcènes possédant non seulement des fonctions esters, mais aussi de phosphonates et des amides (Schéma I.B.21).⁶⁴

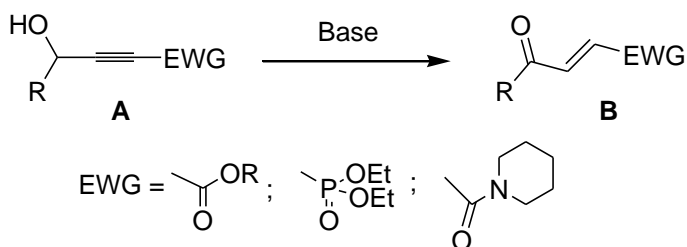


Schéma I.B.21 : Isomérisations redox catalysées par des bases.

⁶³ A. W. Nineham, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 118.

⁶⁴ J. P. Sonye, K. Koide, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1846.

En 2009, il a été montré également par Yamazaki que les alcools propargyliques avec un groupe trifluorométhyle (CF₃) en position distale par rapport à la triple liaison (EWG) pouvaient être convertis en énonés, par traitement avec Et₃N dans le THF⁶⁵ (Schéma I.B.22).

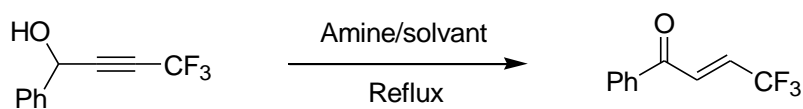


Schéma I.B.22 : Isomérisation redox d'un alcool propargylique trifluoré

Un mécanisme a été proposé pour expliquer cette transformation, il est rapporté dans le schéma I.B.23.⁶⁵

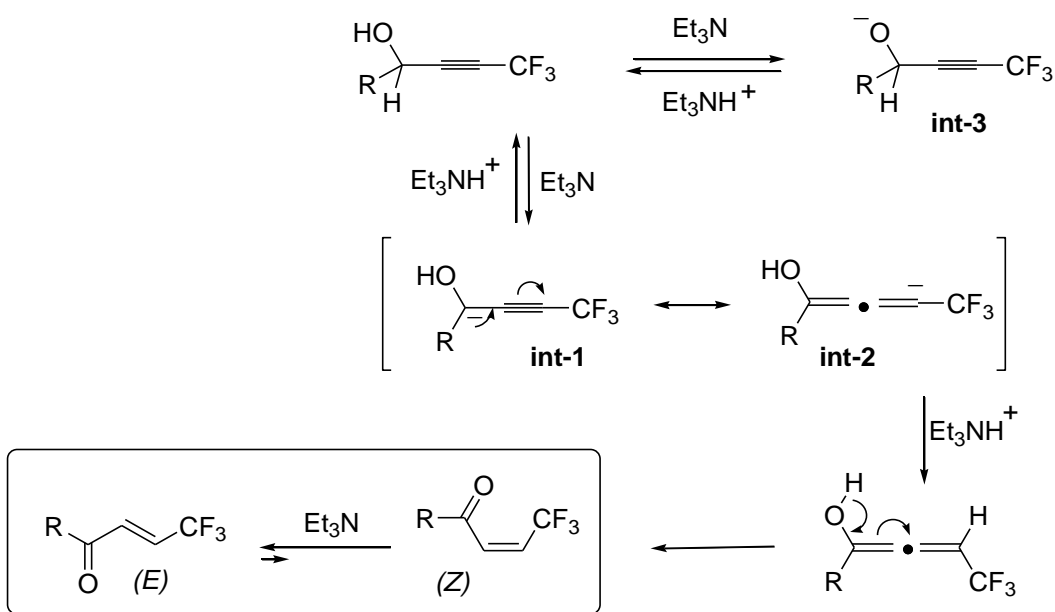


Schéma I.B.23 : Mécanisme proposé pour l'isomérisation redox d'alcool propargylique en énone

En nous basant sur les travaux précédents, nous avons envisagé d'obtenir les énonés difluorées recherchées par isomérisation des alcools propargyliques correspondants. Dans un premier temps

⁶⁵ T. Yamazaki, T. Kawasaki-Takasuka, A. Furuta, S. Sakamoto, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 5945.

nous allons synthétiser des alcools propargyliques difluorés et par suite nous essayerons de réaliser l'isomérisation redox de ces alcools en énones. Enfin nous allons utiliser ces intermédiaires allyliques pour des synthèses de divers hétérocycles. L'analyse rétrosynthétique globale est indiquée dans le schéma I.B.24.

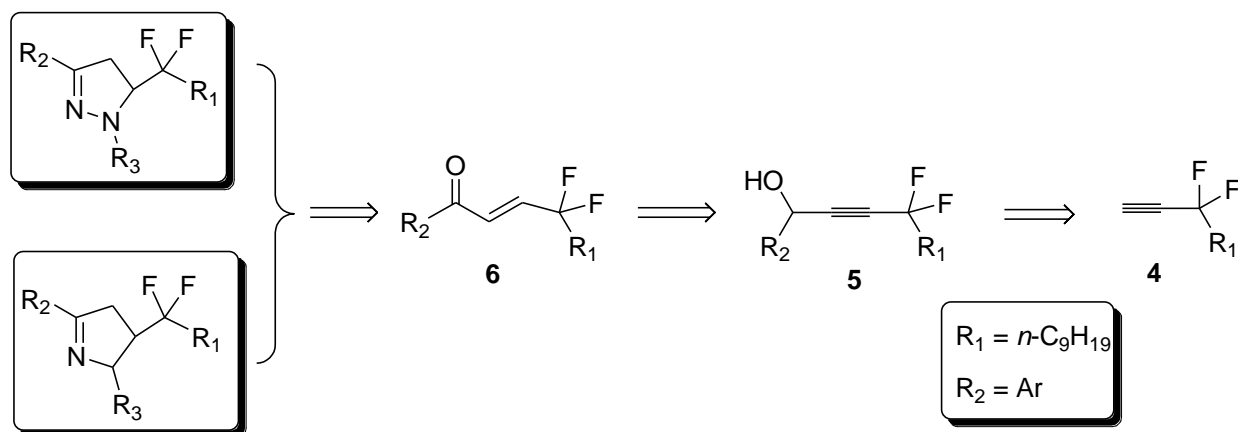


Schéma I.B.24 : Rétrosynthèse envisagée pour la préparation des pyrazolines-2 et pyrrolines à chaîne latérale CF_2R_1

Ces stratégies offrent la possibilité d'introduire une diversité moléculaire au début de la synthèse (pour le groupe R_1) et lors d'une étape ultérieure (pour le groupe Ar). Enfin, les variations du groupe R_3 proviennent des dérivés de l'hydrazine utilisés lors de l'étape de condensation. Il existe cependant une limitation inhérente à cette approche : la difluoruration d'une cétone benzylique est très difficile (elle dépend des substituants du cycle aromatique). C'est pourquoi les groupes R_1 ne peuvent pas, ou très difficilement, être des substituants aromatiques.

➤ Synthèse de l'intermédiaire difluoré (4)

La stratégie envisagée consiste donc à obtenir les cétones allyliques à partir de dérivés propargyliques déjà fluorés **4**. Ces derniers sont connus,⁵⁹ et se préparent en quelques étapes à partir du bromure d'éthynylmagnésium (Schéma I.B.25).

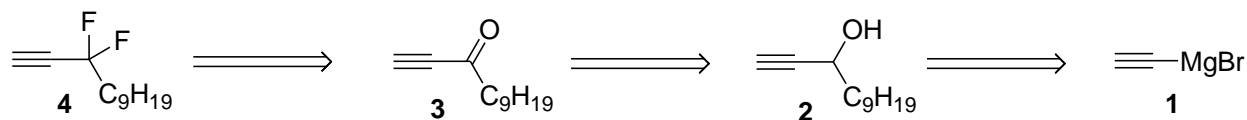


Schéma I.B.25 : Rétrosynthèse pour la préparation de l'intermédiaire **4**

L'addition de **1** sur le décanal conduit à l'alcool propargylique **2** avec 84% de rendement, et l'oxydation de **2** par l'IBX donne la cétone propargylique **3** avec un rendement de 81%. En raison de la présence d'un système propargylique, cette cétone réagit efficacement avec le DAST^{61, 66} pour donner le composé propargylique difluoré **4** avec un rendement de 69% (I.B.26).

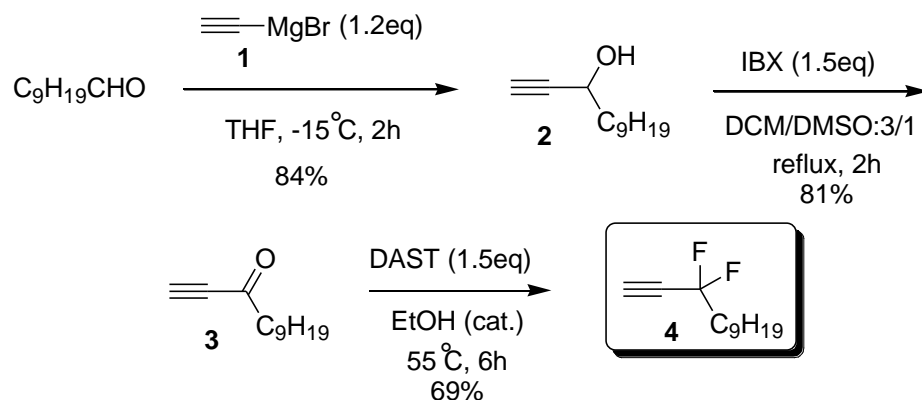


Schéma I.B.26 : Synthèse de l'intermédiaire difluoré propargylique **4**

La grande volatilité des dérivés propargyliques difluorés nous impose d'utiliser un groupe R₁ suffisamment important afin de pouvoir les isoler avec de bons rendements.

➤ Synthèse des alcools propargyliques difluorés (**5**)

L'utilisation d'un aldéhyde pour introduire le groupement Ar permet d'augmenter la diversité moléculaire. Cette étape consiste à former l'organolithien du dérivé propargylique **4** pour le faire réagir avec des composés carbonylés ArCHO (schéma I.B.27).

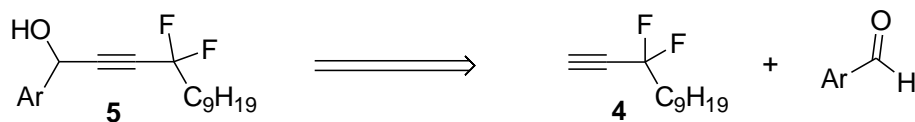


Schéma I.B.27 : Rétrosynthèse pour la préparation de l'alcool propargylique **5**

⁶⁶ A. Khalaf, D. Grée, H. Abdallah, N. Jaber, A. Hachem, R. Grée, *Tetrahedron*, **2011**, 3881.

La métallation de l'intermédiaire **4** est contrôlée à basse température $\leq -78^\circ\text{C}$ pour donner le lithien, sur lequel on additionne les aldéhydes pour conduire aux alcools intermédiaires recherchés **5**.

Cette méthode a été testée sur 5 exemples avec des groupements Ar différents (Schéma I.B.28).

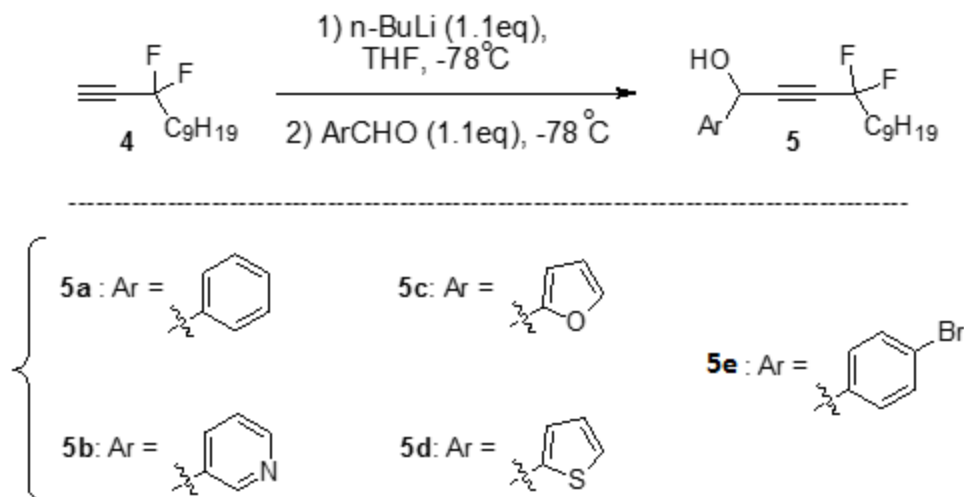


Schéma I.B.28 : Synthèse des alcools propargyliques difluorés **5**

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau I.B.1.

Entrée	Composé	Ar	Rendement
1	5a	Ph	82%
2	5b	C ₅ H ₅ N	64%
3	5c	C ₄ H ₄ O	65%
4	5d	C ₄ H ₄ S	71%
5	5e	<i>p</i> -BrPh	62%

Tableau I.B.1 : Synthèse des alcools propargyliques **5**

Tous ces alcools propargyliques possèdent des caractéristiques spectrales et analytiques en accord avec les structures indiquées.

➤ Synthèse des énones propargyliques difluorées (6)

Dans un premier temps, nous avons essayé de réaliser cette réaction dans les conditions décrites dans la littérature,⁶⁵ à savoir en utilisant Et₃N comme base. L'isomérisation n'a pas lieu dans ces conditions. Cependant l'utilisation du DBU dans le THF à 35 °C (Schéma I.B.29), permet de réaliser cette transformation, et d'obtenir le produit désiré avec un rendement satisfaisant (de l'ordre de 60%).

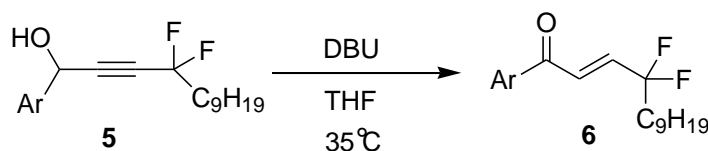


Schéma I.B.29 : Synthèse des énones difluorées **6**

En se basant sur le mécanisme proposé pour cette réaction,⁶⁵ on peut expliquer les résultats obtenus. En effet, le proton propargylique (Schéma I.B.30) est plus acide dans le cas des alcools propargyliques trifluorés que celui des alcools propargyliques difluorés. Il est donc logique d'utiliser une base plus forte dans ce cas.

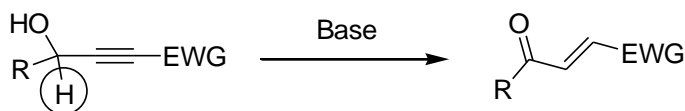


Schéma I.B.30 : l'acidité de l'hydrogène propargylique varie avec la variation de groupe EWG

De cette façon, on peut isoler le produit (*E*)-**6** avec des rendements satisfaisants, et cette méthode présente donc l'avantage d'obtenir les produits **6** à partir de **5** en une seule étape et avec des conditions très simples (Tableau I.B.2).

Cette stratégie a été testée sur les cinq alcools propargyliques **5** préparés précédemment. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau (Tableau I.B.2).

Par un suivi en RMN ¹⁹F, on voit qu'il y a d'abord formation de l'isomère *Z* et ce suivi permet d'optimiser les conditions réactionnelles (température, durée) permettant d'avoir le composé *E* de manière quasi exclusive.

Entrée	Composé	Ar	temps	Rendement	(cis/trans)
1	6a	Ph	6 h	62%	1/99
2	6b	C ₅ H ₅ N	30 min	62%	0/100
3	6c	C ₄ H ₄ O	40 min	63%	1/99
4	6d	C ₄ H ₄ S	1 h	60%	1/99
5	6e	<i>p</i> -BrPh	1 h	61%	1/99

Tableau I.B.2 : Synthèse des cétones allyliques gemdifluorées

Ces réactions catalysées par une base, ne se produisent que pour des substrats avec R = aryle ou hétéroaryle. L'isomérisation des alcools propargyliques avec R = alkyle implique l'utilisation de réactions de type Mitsunobu.^{67,68}

➤ Synthèse des pyrazolines difluorées (7)

En nous basant sur la littérature, nous avons trouvé que l'approche la plus générale et la plus facile pour la synthèse des pyrazolines est basée sur la réaction de condensation des énones avec des hydrazines.

Dans ce travail, nous avons préparé les pyrazolines à partir de la méthylhydrazine et des divers énones difluorées préparées précédemment (Schéma I.B.31), la réaction se fait dans l'éthanol, à 40°C.

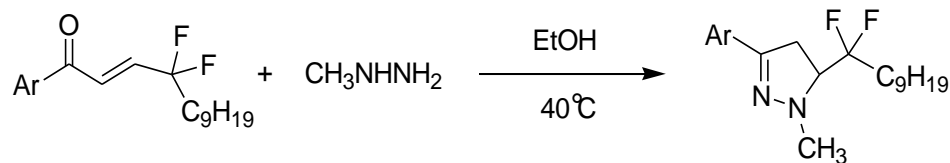


Schéma I.B.31 : Synthèse des pyrazolines à chaînes difluoroalkyles

⁶⁷ Y. Watanabe, T. Yamazaki. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1957.

⁶⁸ V. Cadierno, p. Crochet, S. E. Garcia-Garrido, J. Gimeno, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4015.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau I.B.3. Ces pyrazolines sont obtenues avec des rendements de 79 à 86%.

Entrée	Composé	Ar	temps (h)	Rendement
1	7a	Ph	11.30	85%
2	7b	C ₅ H ₅ N	2.30	79%
3	7c	C ₄ H ₄ O	2.35	81%
4	7d	C ₄ H ₄ S	4.35	82%
5	7e	<i>p</i> -BrPh	2.30	86%

Tableau I.B.3 : Synthèse des pyrazolines à chaînes difluoroalkyles

Cette stratégie de synthèse flexible et efficace des énones à chaîne gemdifluorée nous a donc permis d'obtenir des pyrazolines avec une bonne diversité moléculaire sur la position 3, comme indiqué dans le schéma I.B.32.

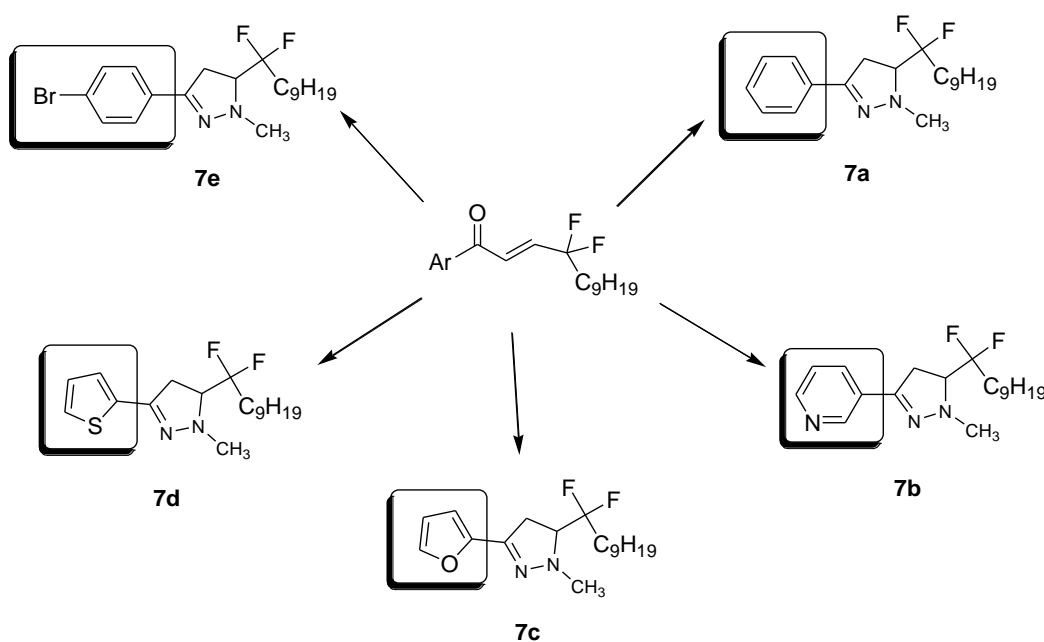


Schéma I.B.32 : Exemplification de la diversité moléculaire au niveau des pyrazolines difluorées

➤ Essai de synthèse de pyrazolines par réaction «one-pot»

Il est apparu que les conditions de réaction pour la synthèse de ces pyrazolines étaient compatibles avec la première étape d'isomérisation qui est effectuée en milieu basique, par conséquent, la possibilité d'une réaction «one-pot» a été prise en considération. En effet, en chauffant un mélange d'alcools propargyliques **5a-5e** avec du DBU, en présence de la méthylhydrazine (Schéma I.B.33), les pyrazolines **7a-7e** ont été obtenues avec d'excellents rendements (82 à 92%, tableau I.B.4).

Cette synthèse très courte et efficace nous permet d'obtenir les pyrazolines **7** en une seule étape, à partir de trois composants.

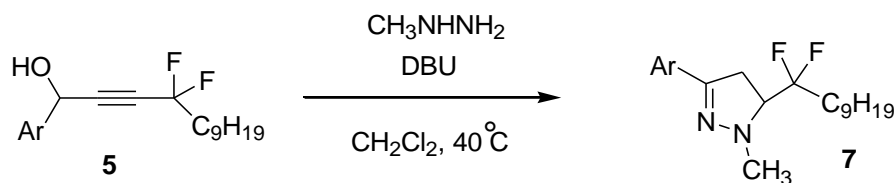


Schéma I.B.33 : Synthèse de pyrazolines difluorées par réaction «one-pot»

Entrée	Composé	Ar	temps (h)	Rendement
1	7a	Ph	7	86%
2	7b	C ₅ H ₅ N	3.30	82%
3	7c	C ₄ H ₄ O	3.30	84%
4	7d	C ₄ H ₄ S	3.50	83%
5	7e	<i>p</i> -BrPh	3	92%

Tableau I.B.4 : Synthèse des pyrazolines à chaînes difluoroalkyles par réaction «one-pot»

➤ Etude structurale (pyrazolines) :

Les structures des composés synthétisés ont été établies sans ambiguïté en utilisant la spectroscopie de RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F , COSY et HMQC), et la spectrométrie de masse.

A 500 MHz, les spectres RMN ^1H de ces composés présentent pour les protons du cycle deux doublets de doublets (dd), correspondant à deux protons non équivalents (H_a et H_b), à cause du carbone vicinal chiral. Le proton lié à ce carbone (H_{11}) apparaît comme un doublet de doublet de doublet de doublet (dddd), ceci est dû, d'une part au couplage vicinal avec les protons H_a et H_b , qui sont magnétiquement non-équivalents, et d'autre part au couplage avec les deux atomes de fluor qui sont aussi non-équivalents.

En outre, les spectres ^1H - ^{13}C HMQC des composés synthétisés ont montré que les deux protons non-équivalents (H_a et H_b) sont liés à un atome de carbone autour de 35 ppm, avec une constante de couplage (CF) relativement petite (2-4 Hz), ce qui est typique pour le carbone C_{12} . Par contre, le proton H_{11} (dddd) est lié à un carbone (dd) autour de 70 ppm, avec une constante de couplage (CF) relativement grande (27-29 Hz), correspondant au carbone C_{11} .

Par exemple, dans le spectre de ^1H - ^{13}C HMQC du composé (**7c**) (Schéma I.B.34), les deux (dd) correspondants à H_a (3.26 ppm, $J = 16.9$ Hz, $J = 11.9$ Hz) et H_b (3.02 ppm, $J = 16.9$ Hz, $J = 12.1$ Hz) sont liés à l'atome de carbone (dd) C_{12} (35,7 ppm, $J_{CF} = 2,1$ Hz, $J_{CF} = 4,5$ Hz), et le proton (dddd) correspondant à H_{11} (3.52 ppm, $J_{HF} = 11.9$ Hz, $J = 11.9$ Hz, $J_{HF} = 11.8$ Hz, $J = 6.2$ Hz) est lié au carbone (dd) C_{11} (71,9 ppm, $J_{CF} = 27,5$ Hz, $J_{CF} = 28,5$ Hz) (figure I.B.1, I.B.2, I.B.3).

Les spectres de RMN (proton, carbone et HMQC) de composé **7c** sont indiqués dans les figures I.B.1, I.B.2 et I.B.3.

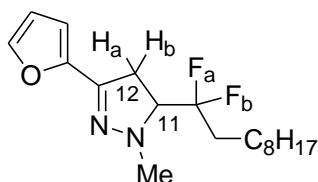


Schéma I.B.34 : Structure du composé **7c**

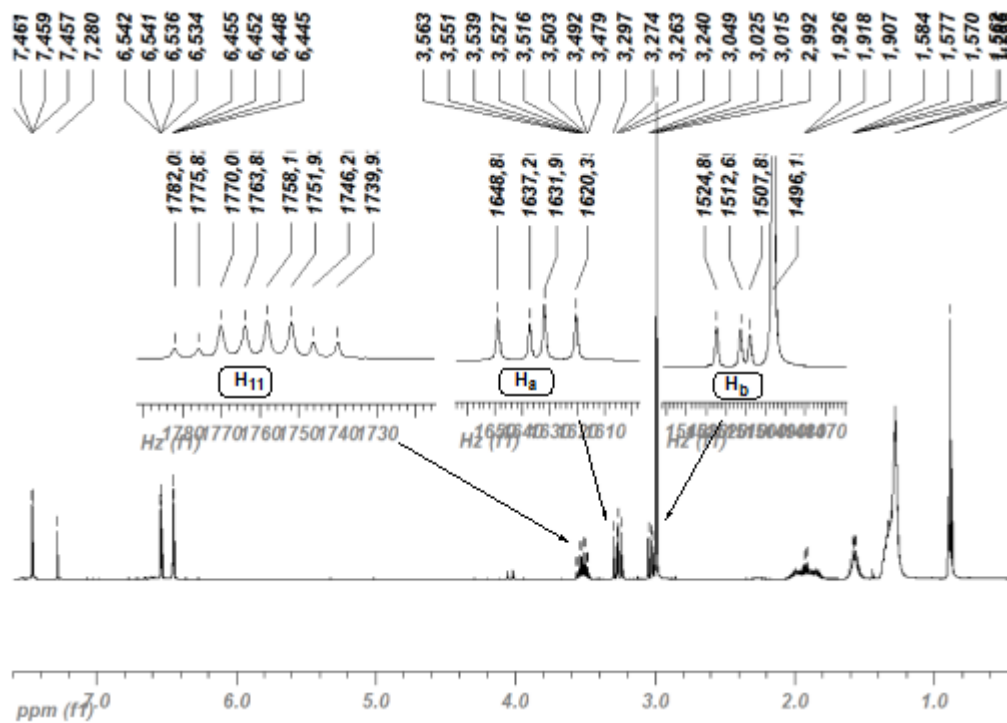


Figure I.B.1 : Le spectre proton du composé **7c** (CDCl₃, 500 MHz)

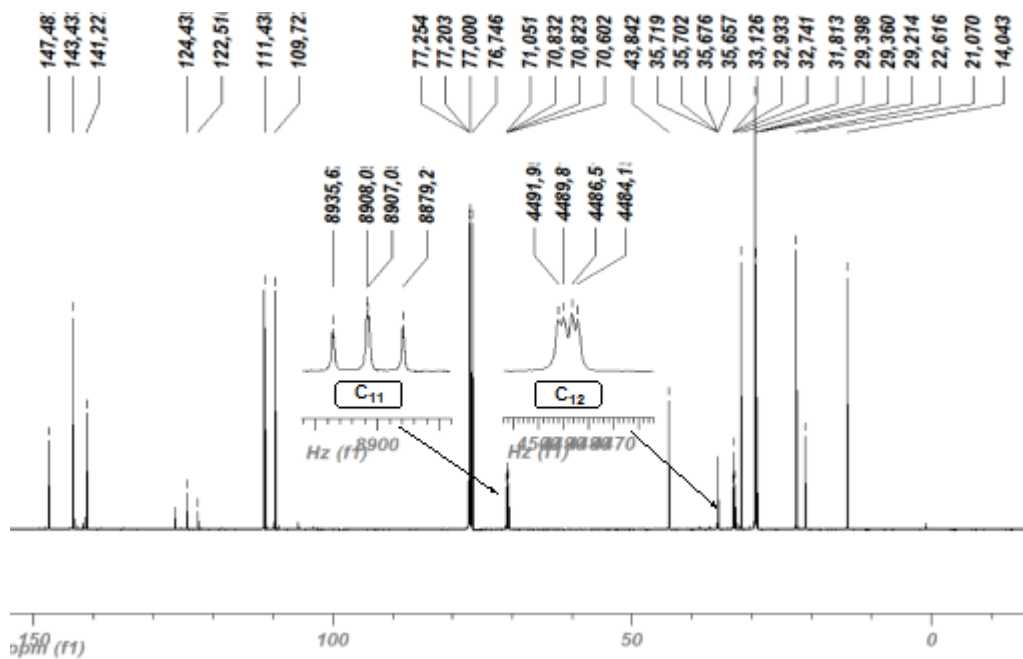


Figure I.B.2 : Le spectre de carbone 13 du composé **7c** (CDCl₃, 125 MHz)

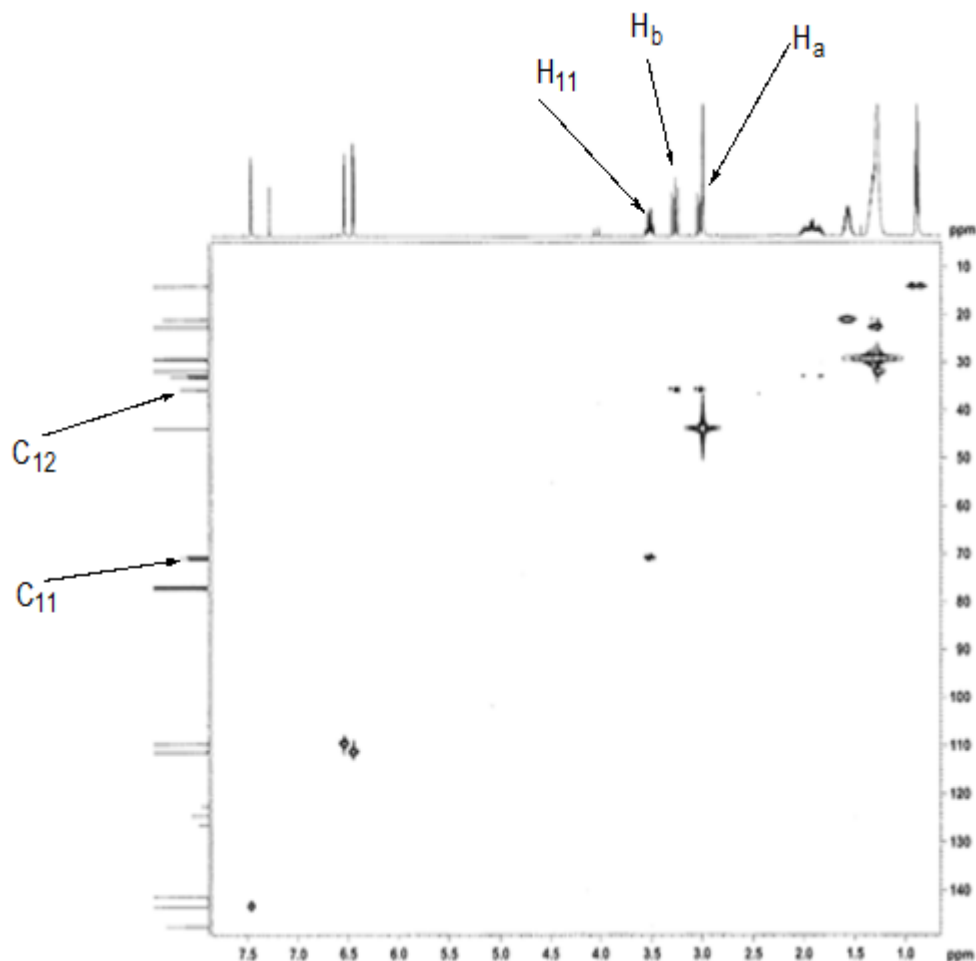


Figure I.B.3 : Le spectre ^1H - ^{13}C HMQC du composé **7c** (CDCl_3 , 500 MHz)

➤ Etude mécanistique (pyrazolines) :

Les spectres RMN ^{19}F des mélanges réactionnels bruts ont montré la présence d'un seul régioisomère pour la réaction.

Du point de vue mécanistique, l'addition de méthylhydrazine pourrait conduire à la formation de trois produits différents, comme indiqués dans le schéma I.B.35.

Lors d'un premier essai effectué à 30 °C (addition sur **6a**), la RMN de ^{19}F du mélange réactionnel a montré, au cours de la réaction, la présence de deux systèmes-AB, qui après évaporation du solvant à 40 °C, se sont transformés en seul système-AB correspondant à la pyrazoline **7**. On

pourrait supposer qu'au cours de cette réaction, il y a formation de deux alcools intermédiaires diastéréoisomères (7-1), qui se sont déshydratés à 40 °C pour donner le produit **7** (Schéma I.B.35).

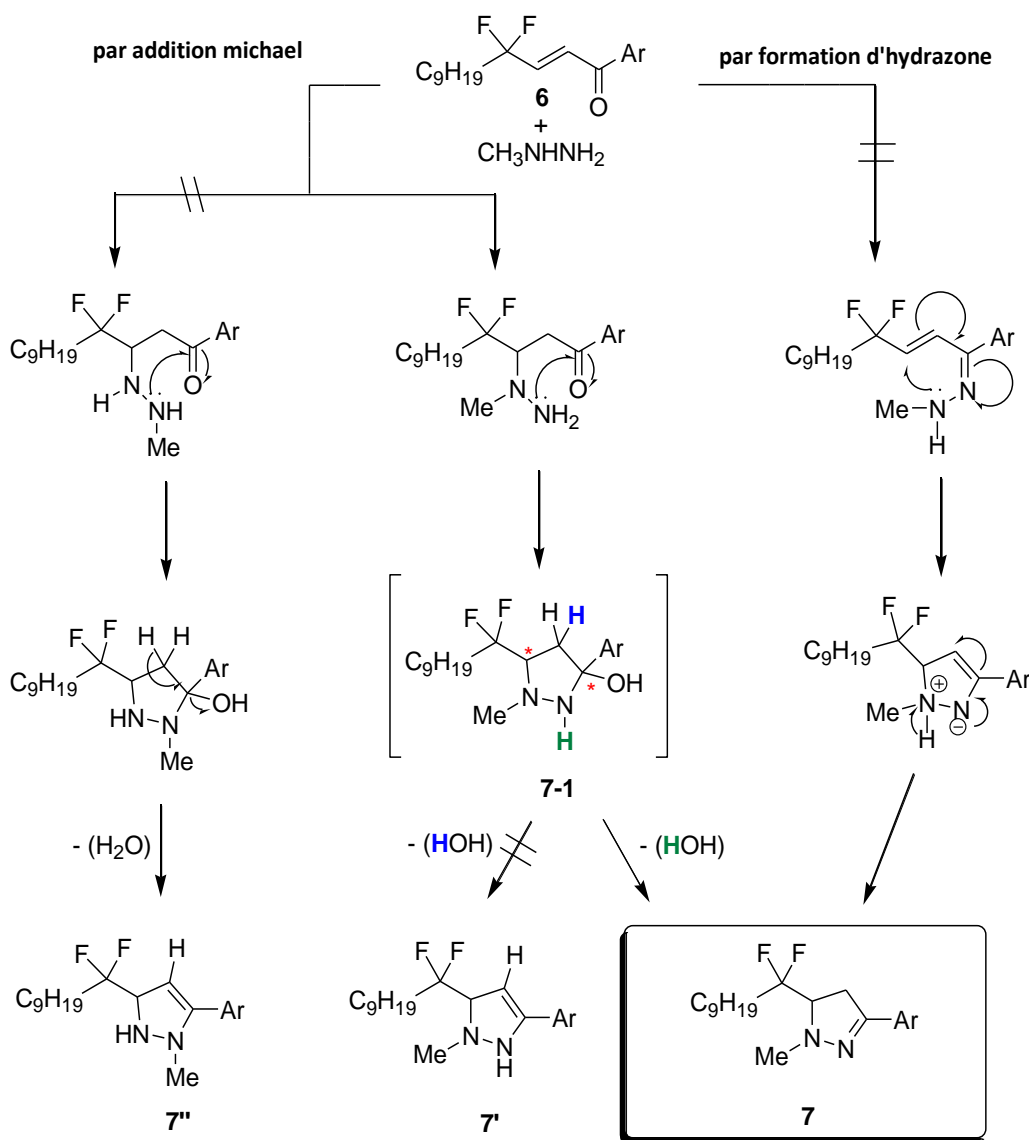


Schéma I.B.35 : les mécanismes possibles pour la formation de pyrazolines.

➤ Synthèse des pyrrolines difluorées (**8**)

Parmi les hétérocycles récurrents dans les molécules biologiquement actives, on retrouve les pyrrolines. Dans la littérature récente, le groupe de Shibata a développé une nouvelle approche asymétrique organocatalysée pour synthétiser des pyrrolines.⁵³ En outre, une synthèse efficace de

Δ^1 -pyrrolines β -trifluorométhylé a été rapportée par le groupe de Langlois.⁴⁷ Par conséquent, nous avons choisi des pyrrolines avec des chaînes latérales CF_2R comme un deuxième exemple de cibles hétérocycliques à 5 chaînons.

En basant sur les méthodologies de la littérature, nous avons donc essayé de synthétiser des pyrrolines en utilisant les énones *gem*-difluorés (**6**) comme intermédiaires de synthèse. (Schéma I.B.36).

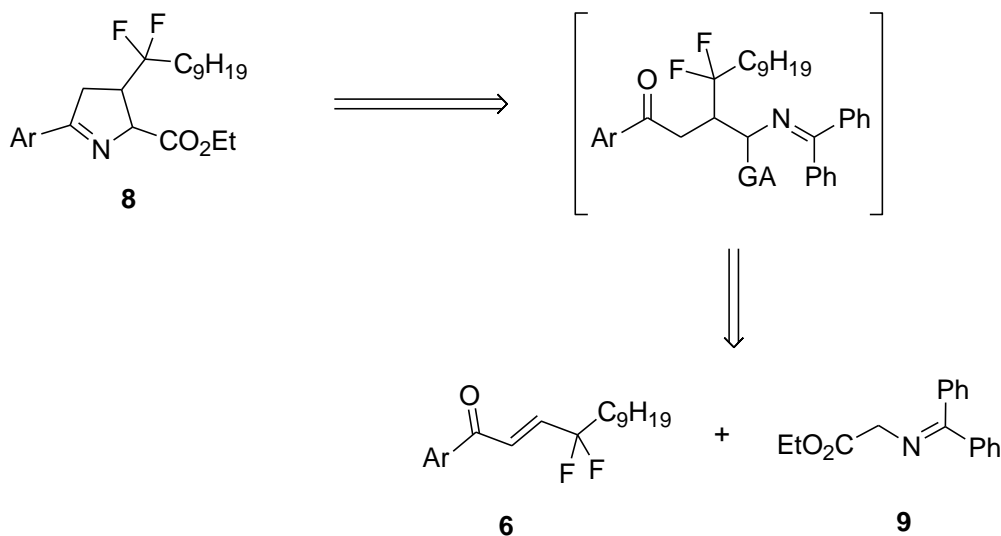


Schéma I.B.36 : Rétrosynthèse envisagée pour la préparation des pyrrolines à chaînes latérales CF_2R

La condensation de l'anion de la diphenylimine de la glycine avec les 5 énonés (**6a-6e**) permet d'obtenir les pyrrolines souhaitées (**8a-8e**). (Schéma I.B.37 et tableau I.B.5).

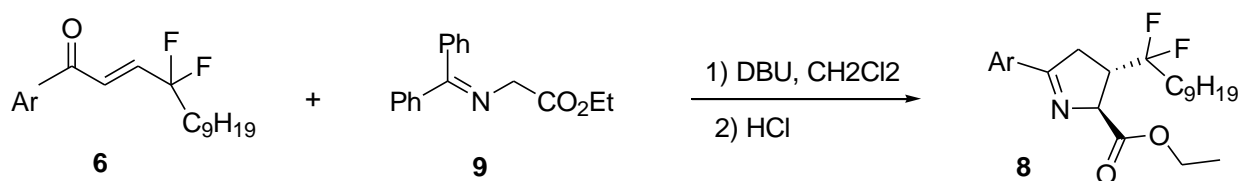


Schéma I.B.37 : Synthèse des pyrrolines à chaînes latérales CF_2R

Entrée	Composé	Ar	temps (h)	Rendement
1	8a	Ph	22	85%
2	8b	C ₅ H ₅ N	16	79%
3	8c	C ₄ H ₄ O	17	81%
4	8d	C ₄ H ₄ S	18	82%
5	8e	<i>p</i> -BrPh	16	86%

Tableau I.B.5 : Synthèse des pyrrolines à chaînes difluoroalkyles.

Dans tous les cas on a obtenu de bons rendements et une sélectivité totale pour l'isomère *trans* a été observée et établie par l'analyse RMN des mélanges réactionnels bruts.

➤ Essai de synthèse de pyrrolines par réaction «one-pot»

Comme dans le cas de pyrazolines, il est apparu que les conditions basiques de réaction étaient compatibles avec les deux étapes (l'isomérisation et la cyclocondensation), par conséquent, la possibilité d'une réaction «one-pot» a été prise en considération. En effet, en agitant un mélange d'alcools propargyliques **5a-5e** avec du DBU, en présence de la base de Schiff (**9**) pour un temps (t), suivi d'un traitement par HCl (Schéma I.B.38), les pyrrolines **8a-8e** ont été obtenus avec d'excellents rendements (71 à 76%, tableau I.B.6).

Cette synthèse très courte et efficace nous permet d'obtenir les pyrrolines **8** en une seule étape en partant directement de l'alcool propargylique difluoré.

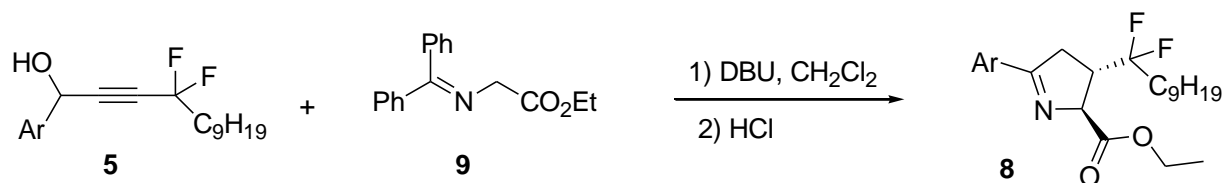


Schéma I.B.38 : Synthèse de pyrrolines difluorées par réaction «one-pot»

Entrée	Composé	Ar	temps (h)	Rendement
1	8a	Ph	24	73%
2	8b	C ₅ H ₅ N	15	76%
3	8c	C ₄ H ₄ O	18	73%
4	8d	C ₄ H ₄ S	18	71%
5	8e	<i>p</i> -BrPh	16	75%

Tableau I.B.6 : Synthèse des pyrrolines à chaînes difluoroalkyles par réaction «one-pot»

➤ Etude structurale (pyrrolines) :

Ces résultats sont différents de ceux obtenus en partant d'énones avec des chaînes latérales CF₂CF₂X, où des mélanges *trans* / *cis* ont été rapportés.⁴⁷ La constante de couplage ³J_{H-H} (6,3-6,5 Hz, *trans*) des pyrrolines préparés étaient très proches de celles des molécules similaires portant des chaînes CF₂-CF₃ (6,4-6,6 Hz), par contre les constantes de couplage des isomères *cis* pour ces derniers dérivés, étaient plus grandes (≥ 8,3 Hz).⁴⁷ Cela a été confirmé dans le cas de pyrroline (**6a**), en effectuant des expériences supplémentaires (¹⁹F / ¹H Hoe 2D) qui ont révélé de fortes corrélations entre les atomes de fluor du groupe CF₂ et les protons cycliques H_c et H_a. (Figure 1.6).

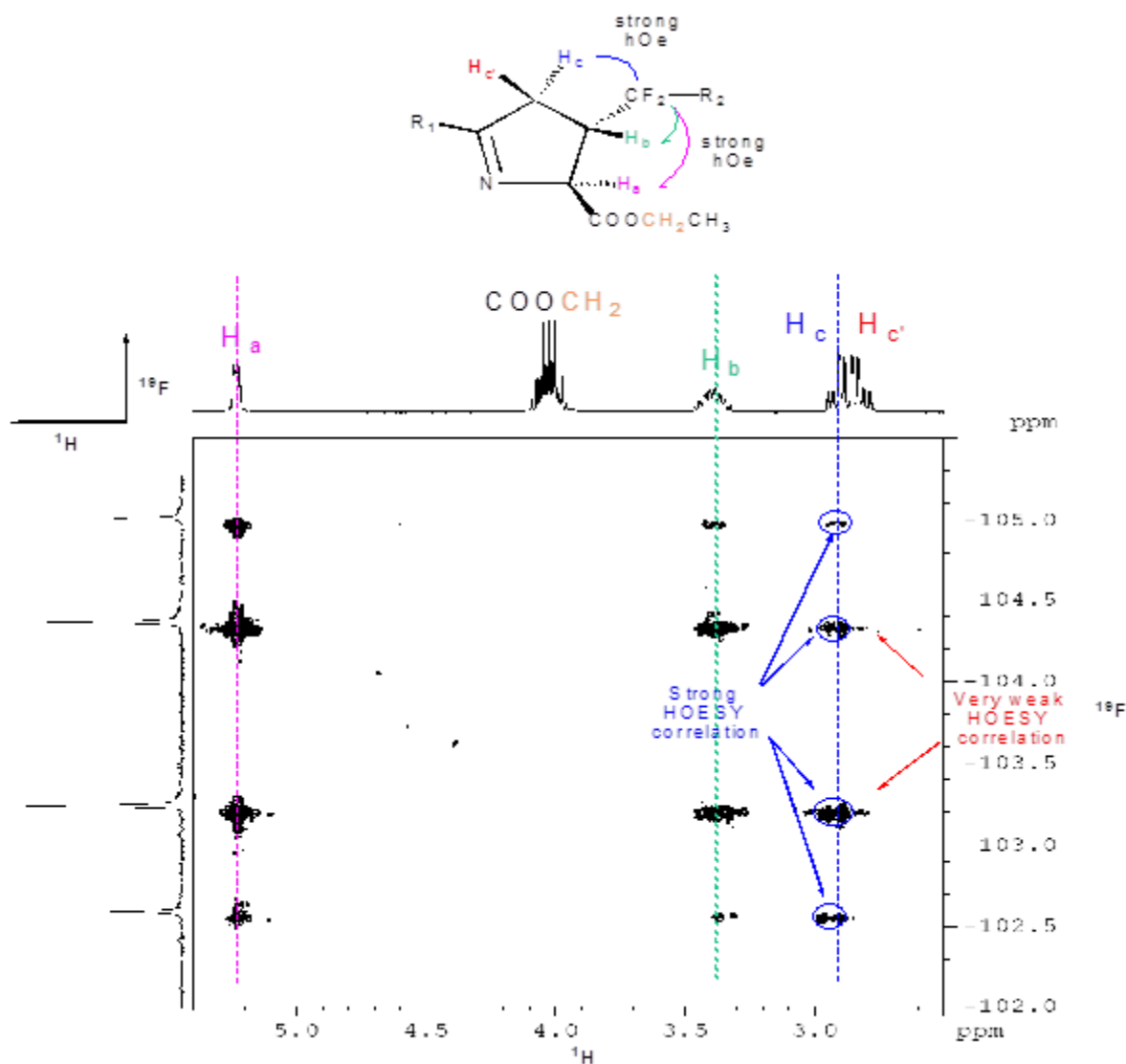


Figure I.B.4 : Analyse du spectre de RMN-2D (^{19}F - ^1H HOESY) pour le produit 6a

Cette stratégie de synthèse flexible et efficace des énones à chaîne *gem*-difluorée nous a donc permis d'obtenir des pyrrolines avec une bonne diversité moléculaire sur la position 2 comme indiqué dans le schéma I.B.39.

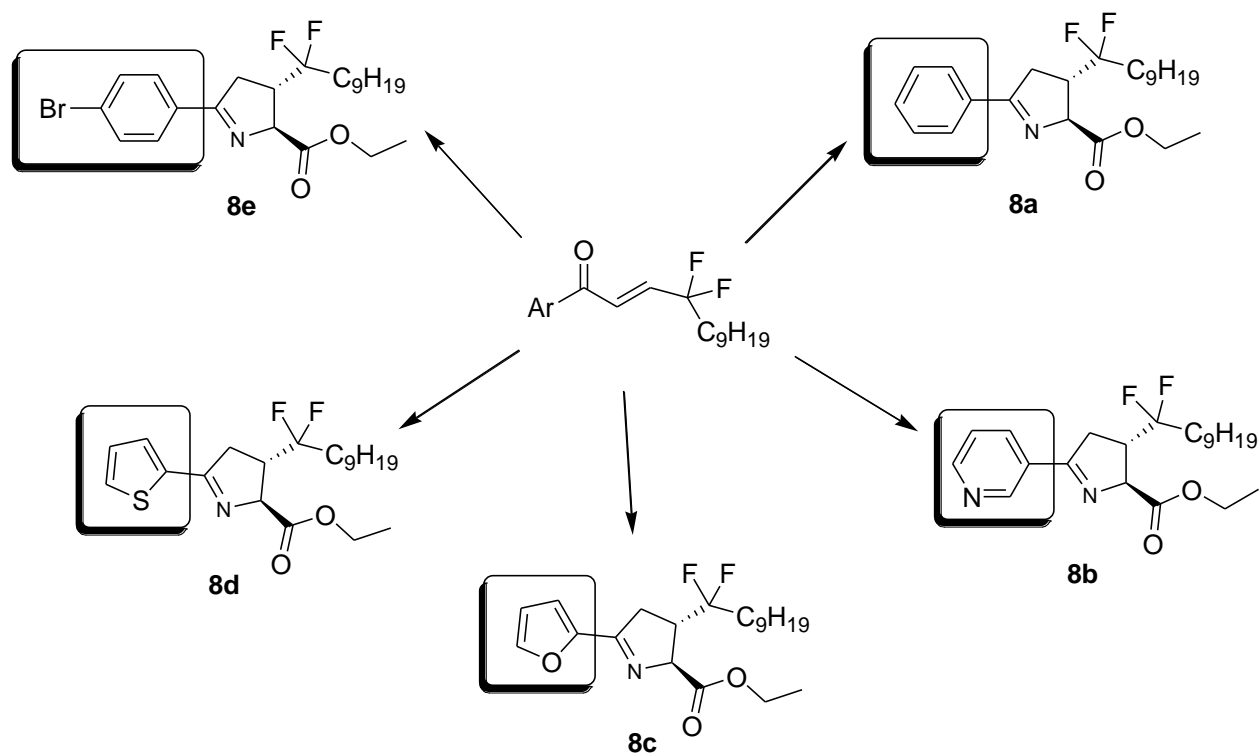


Schéma I.B.39 : Exemple de la diversité moléculaire au niveau des pyrrolines difluorées.

➤ Diversité moléculaire : réactions de couplage organopalladiés

Après avoir montré que les voies de synthèses mises au point sont facilement applicables à la préparation de pyrazolines et de pyrrolines possédant différents substituants sur l'hétérocycle, nous avons voulu démontrer qu'il y a possibilité d'utiliser ces molécules pour l'accès à des chimiothèques ciblées. En effet, la présence du substituant bromophényle (**7e** et **8e**) offre une ouverture vers une fonctionnalisation de la chaîne latérale par des couplages organopalladiés. (Schéma I.B.40)

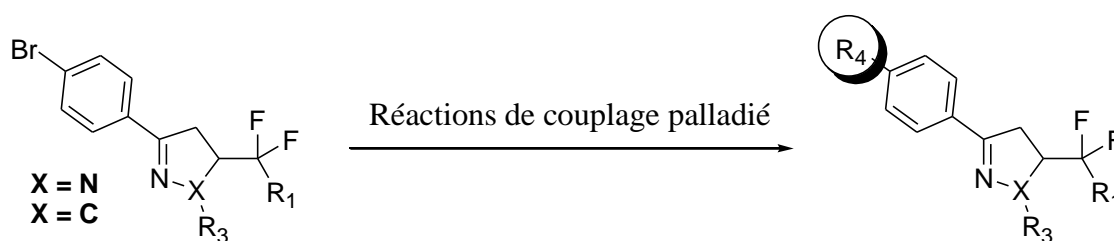


Schéma I.B.40 : Synthèse de chimiothèques ciblées de pyrrolines et pyrazolines difluorées

Afin d'explorer cette possibilité, nous avons étudié des exemples représentatifs de réactions catalysées au palladium à partir de dérivés bromés de pyrazolines (**7e**) et de pyrrolines (**8e**).

➤ **1. Réaction de Suzuki-Miyaura**

La réaction de Suzuki-Miyaura est l'une des plus importantes méthodologies de formation de liaison C-C catalysée par le palladium. Ce couplage est réalisé entre des dérivés d'acides boroniques et des halogénures d'aryles.⁶⁹ C'est sur cette dernière méthodologie que nous nous sommes basés pour notre étude. En effet, en chauffant un mélange de dérivé bromé (**7e** ou **8e**) avec l'acide phénylboronique, en présence d'un catalyseur au palladium ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$), le produit désiré a été obtenu (**10** ou **11**) avec d'excellent rendements (**10** : 82%, **11** : 78%). (Schéma I.B.41).

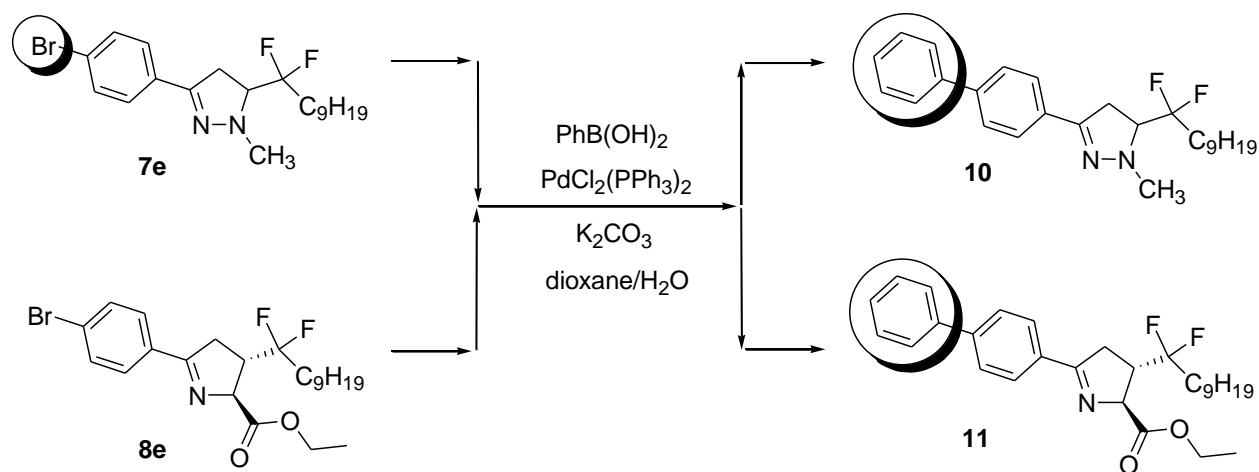


Schéma I.B.41 : Couplages de Suzuki-Miyaura

➤ **2. Réaction de Heck**

La réaction de Heck permet de réaliser un couplage entre un halogénure et un alcène.⁷⁰ Un mélange de dérivé bromé (**7e** ou **8e**) chauffé avec l'acrylate de méthyle, en présence d'un catalyseur au palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), conduit au produit désiré (**12** ou **13**) avec des rendements satisfaisants (**12** : 72%, **13** : 64%) (Schéma I.B.42).

⁶⁹ (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3437-3440. (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 866-867. (c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483.

⁷⁰ R. F. Heck, J. P. Jr. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320.

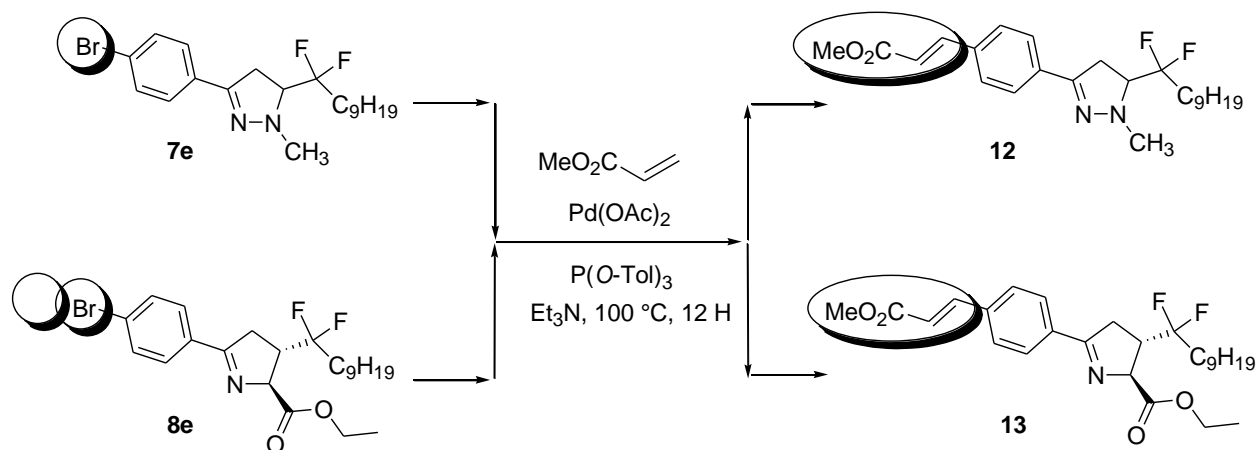


Schéma I.B.42 : Couplages de Heck

➤ 3. Réaction de Sonogashira

La réaction de Sonogashira est une réaction de couplage direct entre un halogénure d'aryle et un alcyne terminal, catalysée par un complexe de palladium et un sel de Cu(I) en tant que co-catalyseur.⁷¹ En chauffant un mélange de dérivé bromé (**7e** ou **8e**) avec le phénylacétylène, en présence d'un catalyseur au palladium (PdCl₂(PPh₃)₂), le produit désiré a été obtenu (**14** ou **15**) avec de bons rendements (**14** : 74%, **15** : 70%). (Schéma I.B.43).

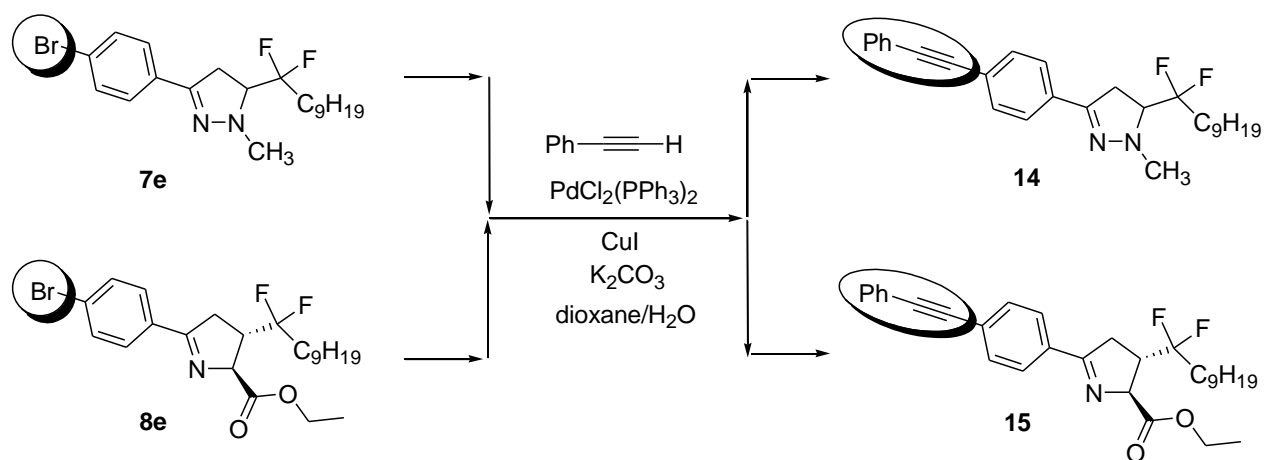


Schéma I.B.43 : Couplages de Sonogashira

⁷¹ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467.

I. B. 4. Conclusion

Dans cette partie, nous avons décrit une voie de synthèse originale pour la préparation de cétones vinyliques *gem*-difluorées permettant une diversification moléculaire facile lors de la préparation de ces intermédiaires clés. (Schéma I.B.44).

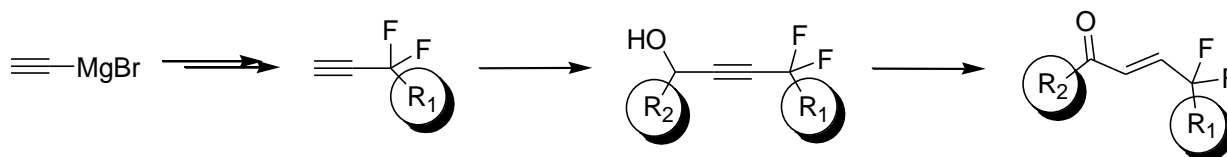


Schéma I.B.44 : Récapitulatif des synthèses et modulations envisageables

En utilisant des produits de départ simples (en changeant R_1 et le groupe Ar), il est possible de préparer une grande variété d'intermédiaires, offrant la possibilité d'obtenir aisément de chimiothèques.

Afin de synthétiser des hétérocycles *gem*-difluorés (pyrazolines-2, pyrrolines-1), nous avons utilisé ces énonés *gem*-difluorés comme intermédiaires clés.

La présence du substituant *p*-bromophényle sur certains hétérocycles synthétisés (**7e** et **8e**) a permis de préparer des chimiothèques ciblées de pyrazolines et de pyrrolines portant des chaînes latérales *gem*-difluorées par des couplages catalysées au palladium (Suzuki-Miyaura, Heck et Sonogashira). (Schéma I.B.45).

De plus, une nouvelle diversification moléculaire peut être introduite en changeant le dérivé d'hydrazine, ce qui permettra de moduler le groupement R. (Schéma I.B.45).

Enfin, cette étude nous a permis de confirmer le potentiel des cétones vinyliques *gem*-difluorées précédentes qui pourraient également être utilisées comme intermédiaires de synthèse pour la préparation d'autres hétérocycles non aromatiques (isoxazolines...) portant des chaînes latérales *gem*-difluorées. (Schéma I.B.45).

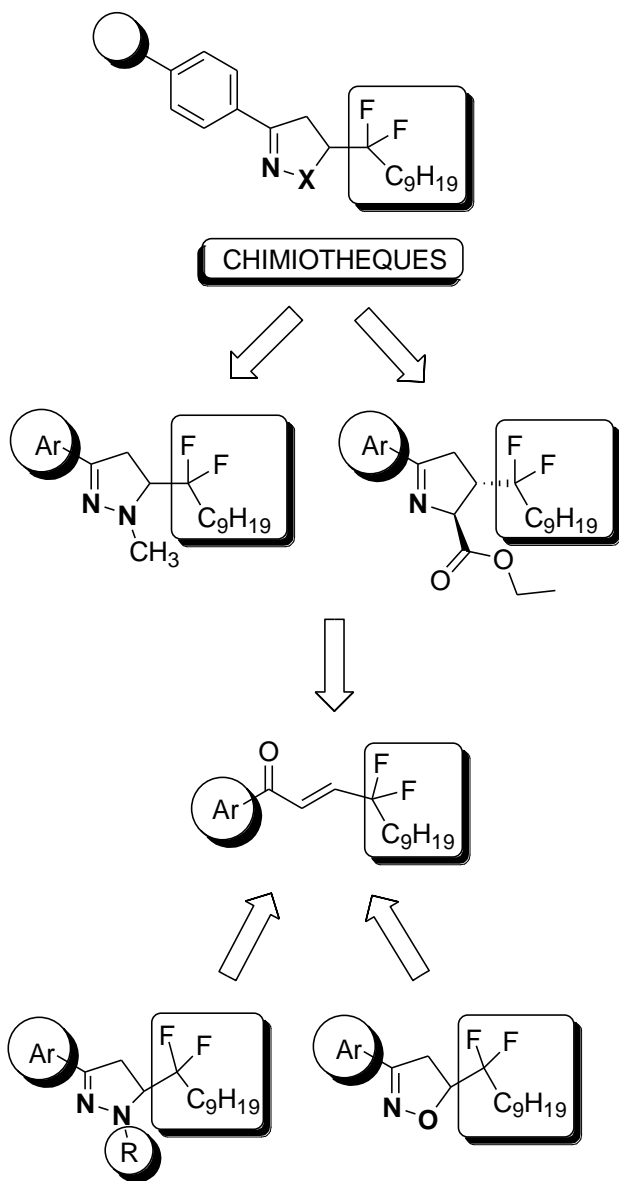
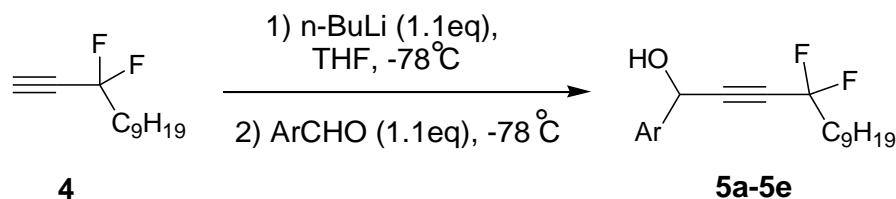


Schéma I.B.45 : Exemples d'hétérocycles accessibles à partir d'énone à chaînes latérales gem-difluorées et offrant la possibilité d'obtenir de chimiothèques

I.B.5. PARTIE EXPÉRIMENTALE

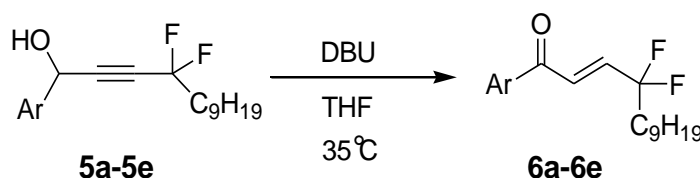
(Chapitre I)

1. General procedure for the synthesis of difluoro-propargylic alcohols (5)



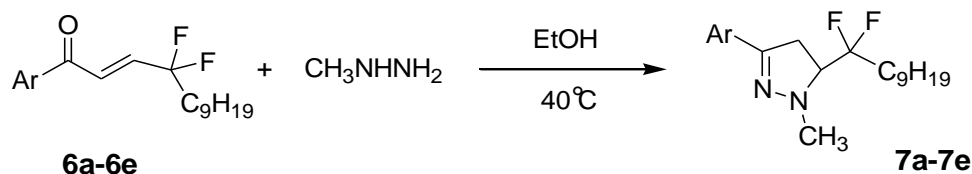
To a solution of propargylic gemdifluoro intermediate **4** (1 eq.) in anhydrous THF (2 ml per mmol) cooled at -78°C , was added, dropwise under nitrogen, a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 eq.). The mixture was stirred for 1h at $t \leq -40^\circ\text{C}$. Then was added the aldehyde (1.2 eq.) in anhydrous THF (1 ml per mmol) at -78°C and allowed to warm to room temperature for 2h. The mixture was treated with a saturated ammonium chloride solution, extracted by ether (3x10 ml). The combined organic phases were washed with water, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The crude product is purified by chromatography on silica gel, using as eluent mixtures of ether /pentane.

2. General procedure for the synthesis of *gem*-difluoroenones (6)



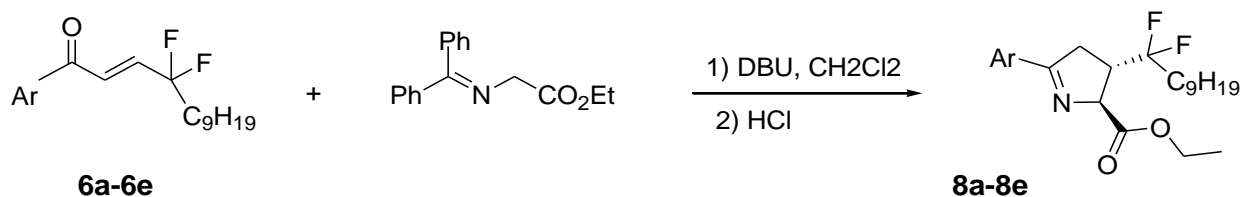
The difluoro-propargylic alcohol **5** (1 eq.) was dissolved in THF (2 ml per mmol), then DBU (1.5 eq.) was added, and stirred at 35°C for the appropriate time (monitored by ^{19}F NMR). After completion of reaction, the mixture was neutralized with a saturated solution of NH_4Cl . After extraction with diethyl ether, the organic phases were washed with water, dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica gel, using ether / pentane as eluent.

3. General procedure for the synthesis of pyrazolines (7)



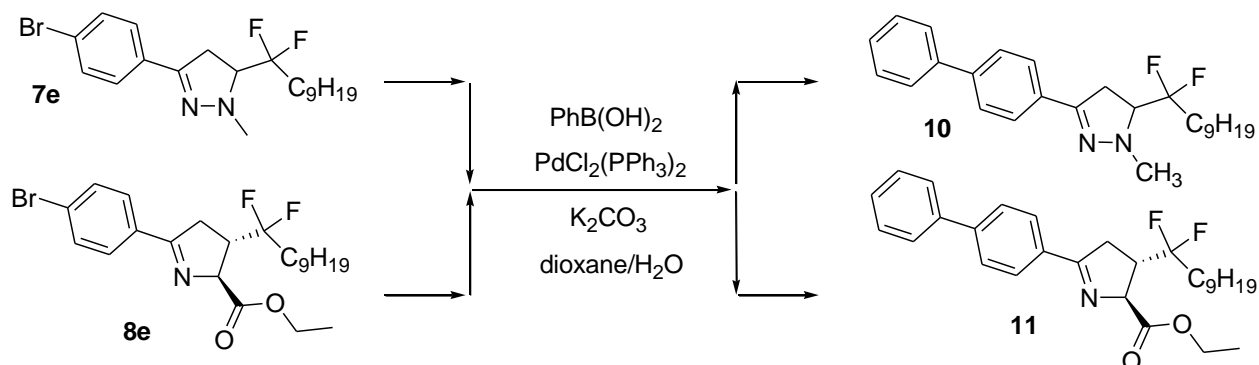
The enone **6** (1 eq.) was dissolved in ethanol (2 ml per 1 mmol), then methylhydrazine (4 eq.) was added. The reaction mixture was stirred at 40 °C for the appropriate time (monitored by ^{19}F NMR). After evaporation of ethanol, the crude product was crystallized and the pyrazoline **7** was purified by chromatography on silica gel, using ether /pentane as eluent.

4. General procedure for the synthesis of pyrrolines (8)



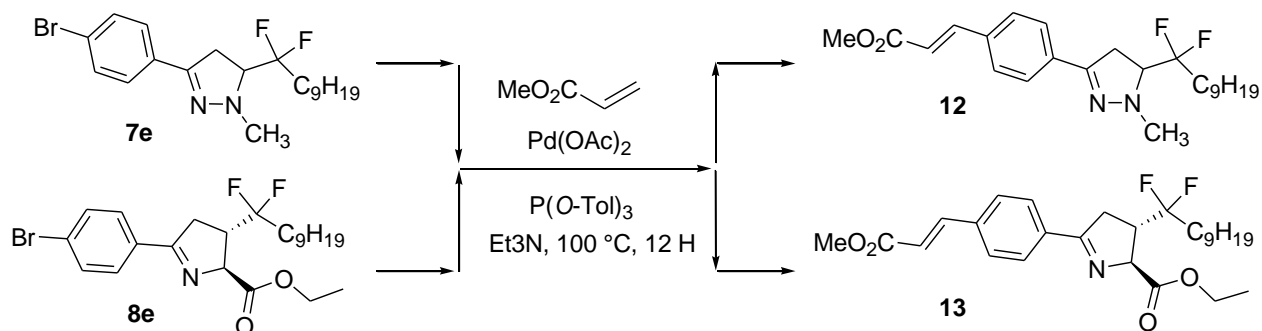
To a solution of *gem*-difluoroenone **6** (1 eq.) and Schiff base (1 eq.) in CH_2Cl_2 (1.5 ml per mmol) cooled to 5 °C was added DBU (0.5 eq.). After stirring at 25 °C for the appropriate time (monitored by ^{19}F NMR), HCl 12N (1.5eq.) was added and the mixture was stirred at 25 °C for the time *t* (monitored by ^{19}F NMR). Then water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by flash chromatography over silica gel.

5. General procedure for the Suzuki-Miyaura reaction

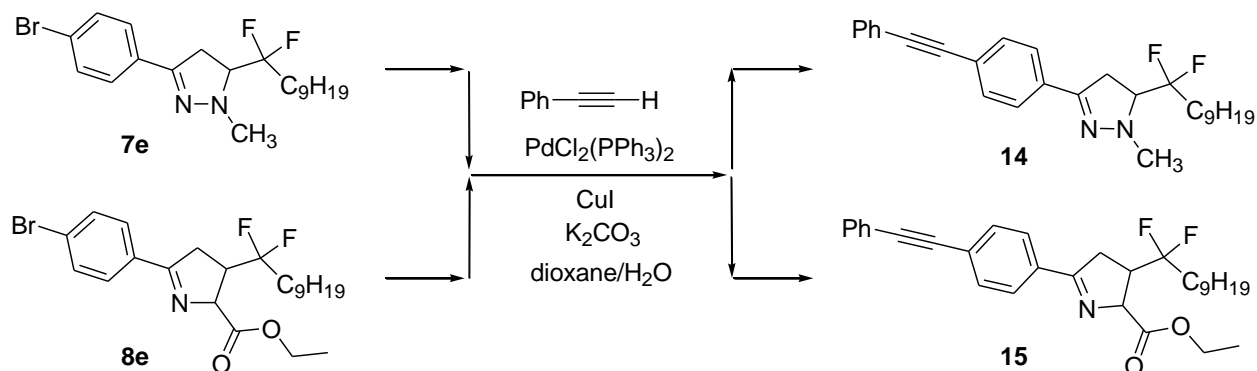


A solution of brominated derivatives (**7e** or **8e**) (1 eq.), phenylboronic acid (2 eq.), palladium dichlorobis triphenylphosphine (5 mol %) and potassium carbonate (2eq.) in a 5/1 mixture of dioxane and water (1 ml per 0.1 mmol) was stirred at 90 °C for 24 h. After addition of MgSO_4 and filtration, the residues were washed with ether and the solution concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel.

6. General procedure for the Heck reaction

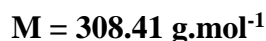
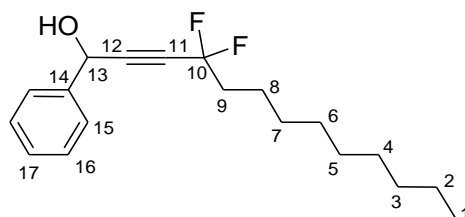


Et_3N (1 ml per 0.1 mmol) was first degassed by bubbling argon for 10 min. Then were added successively: bromo-compound (**7e** or **8e**) (1 eq.), palladium acetate (10 mol %), tri-*o*-tolylphosphine (0.2 eq.) and methyl acrylate (3.2 eq.). The reaction mixture was stirred under argon at 100 °C for 12 h. After addition of ether, the reaction mixture was washed with water and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic phases were dried (MgSO_4) filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel.

7. General procedure for the Sonogashira reaction

Dioxane (1 ml per 0.1 mmol) was first degazed by bubbling argon. Then were added successively: bromo-compound (**7e** or **8e**) (1 eq.), palladium dichlorobis triphenylphosphine (5 mol %), copper iodide (2.5 mol %), potassium carbonate (2 eq.) and ethynylbenzene (1eq.). The reaction mixture was stirred under argon at 90 °C for 2 days. After addition of ether the reaction mixture was washed with water, the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic phases were dried (MgSO_4) filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel.

Synthesis of 4,4-difluoro-1-phenyl-tridec-2-yn-1-ol (5a)



The reaction was performed with **4** (0.99 g, 4.90 mmol) and benzaldehyde (0.6 ml, 9.8 mmol), according to the general procedure 1. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **5a** was obtained as a yellow oil (0.13 g, 82% yield).

$R_f = 0.38$ (Et₂O/pentane 1/9).

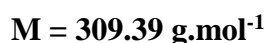
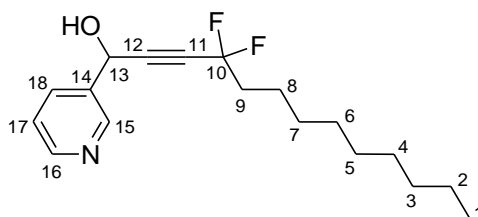
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.54-7.41 (m, 2H, Ar); 7.38-7.27 (m, 3H, Ar); 5.47 (t, 1H, $^5J_{H-F} = 3.9$ Hz, H₁₃); 2.19 (bs, 1H, OH); 2.13-1.97 (m, 2H, H₉); 1.60-1.52 (m, 2H, H₈); 1.30-1.27 (m, 12H); 0.89 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 139.0 (t, $^5J_{C-F} = 1.4$ Hz, C₁₄); 128.9 (2C); 126.4; 126.6 (2C); 114.9 (t, $^1J_{C-F} = 232.8$ Hz, C₁₀); 86.3 (t, $^3J_{C-F} = 6.7$ Hz, C₁₂); 79.7 (t, $^2J_{C-F} = 41.2$ Hz, C₁₁); 64.3 (t, $^4J_{C-F} = 1.9$ Hz, C₁₃); 39.5 (t, $^2J_{C-F} = 25.7$ Hz, C₉); 31.9; 29.4; 29.32; 29.26; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{C-F} = 3.5$ Hz, C₈); 22.7; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -83.10 (td, $J_{F-H} = 15.0$ Hz, 3.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₆F₂O⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺ : m/z 331.19518. Found: m/z 331.1953 (1ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-pyridine-3-yl-tridec-2-yn-1-ol (**5b**)



The reaction was performed with **4** (0.4 g, 1.29 mmol) and 3-pyridinecarboxaldehyde (0.22 ml, 2.38 mmol), according to the general procedure 1. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **5b** was obtained as a yellow oil (0.47 mg, 78% yield).

$R_f = 0.29$ (Et₂O/pentane 7/3)

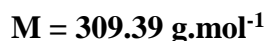
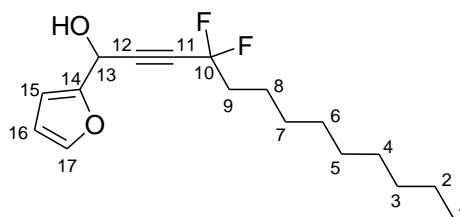
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 8.66 (s, 1H, H₁₅); 8.54 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H₁₆); 7.92 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H₁₈); 7.38 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, H₁₇); 5.62 (t, 1H, $^5J_{H-F} = 3.8$ Hz, H₁₃); 3.80 (bs, 1H, OH); 2.13-1.92 (m, 2H, H₉); 1.61-1.43 (m, 2H, H₈); 1.16-1.45 (m, 12H); 0.88 (t, H₁, $J = 6.6$ Hz, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 148.6; 147.3; 136.3; 135.2; 123.9; 114.8 (t, $^1J_{C-F} = 232.9$ Hz, C₁₀); 86.1 (t, $^3J_{C-F} = 6.8$ Hz, C₁₂); 79.6 (t, $^2J_{C-F} = 41.2$ Hz, C₁₁); 61.3 (C₁₃); 39.1 (t, $^2J_{CF} = 25.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{C-F} = 3.4$ Hz, C₈); 22.7; 14.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -83.23 (td, $J_{F-H} = 15.3$ Hz, 3.8 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₃₂NOF₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺ : m/z 332.18019. Found: m/z 332.1812 (3 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-furane-2-yl-tridec-2-yn-1-ol (**5c**)



The reaction was performed with **4** (0.4 g, 1.29 mmol) and furane-2-carbaldehyde (0.2 ml, 2.38 mmol), according to the general procedure 1. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **5c** was obtained as a yellow oil (0.46 g, 79% yield).

$R_f = 0.46$ (Et₂O/pentane 2/8).

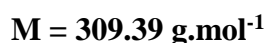
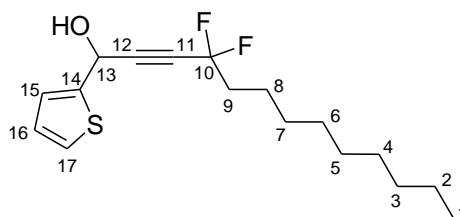
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.44 (dd, 1H, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $J = 0.8 \text{ Hz}$, H₁₇); 6.47 (dt, 1H, $J = 3.3 \text{ Hz}$, $J = 0.7 \text{ Hz}$, H₁₅); 6.38 (dd, 1H, $J = 3.3 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, H₁₆); 5.54 (t, 1H, $^5J_{H-F} = 3.8 \text{ Hz}$, H₁₃); 2.47 (bs, 1H, OH); 2.19-1.98 (m, 2H, H₉); 1.61-1.42 (m, 2H, H₈); 1.15-1.34 (m, 12H); 0.88 (t, H₁, $J = 6.3 \text{ Hz}$, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 151.4 (t, $^5J_{C-F} = 2.0 \text{ Hz}$, C₁₄); 143.4; 114.8 (t, $^1J_{C-F} = 233.1 \text{ Hz}$, C₁₀); 110.6; 108.4; 83.9 (t, $^3J_{C-F} = 6.7 \text{ Hz}$, C₁₂); 78.8 (t, $^2J_{C-F} = 41.4 \text{ Hz}$, C₁₁); 57.8 (t, $^4J_{C-F} = 1.8 \text{ Hz}$, C₁₃); 39.1 (t, $^2J_{C-F} = 25.6 \text{ Hz}$, C₉); 31.8; 29.4; 29.30; 29.2; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{C-F} = 3.5 \text{ Hz}$, C₈); 22.7; 14.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -83.51 (td, $J_{F-H} = 15.2 \text{ Hz}$, 3.8 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₂₄O₂F₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 321.16421. Found: m/z 321.1641 (0 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-thiophene-2-yl-tridec-2-yn-1-ol (**5d**)



The reaction was performed with **4** (0.88 g, 4.34 mmol) and thiophene-2-carbaldehyde (0.47 ml, 5.21 mmol), according to the general procedure 1. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **5d** was obtained as a yellow oil (0.97 g, 71% yield).

$R_f = 0.43$ (Et₂O/pentane 2/8).

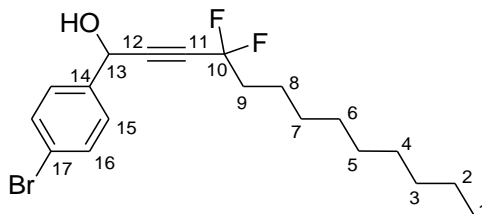
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.24 (dd, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 1.2 \text{ Hz}$, H₁₇); 7.18 (dt, 1H, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 0.9 Hz , H₁₅); 6.38 (dd, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 3.4 \text{ Hz}$, H₁₆); 5.62 (bs, 1H, H₁₃); 2.72 (bs, 1H, OH); 2.18-1.84 (m, 2H, H₉); 1.61-1.42 (m, 2H, H₈); 1.37-1.17 (m, 12H); 0.83 (t, H₁, $J = 6.7 \text{ Hz}$, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 142.7 (t, $^5J_{C-F} = 1.7 \text{ Hz}$, C₁₄); 126.9; 126.6; 126.1; 114.9 (t, $^1J_{C-F} = 233.2 \text{ Hz}$, C₁₀); 85.6 (t, $^3J_{C-F} = 6.7 \text{ Hz}$, C₁₂); 79.1 (t, $^2J_{C-F} = 41.4 \text{ Hz}$, C₁₁); 59.9 (t, $^4J_{C-F} = 1.8 \text{ Hz}$, C₁₃); 39.1 (t, $^2J_{C-F} = 25.6 \text{ Hz}$, C₉); 31.9; 29.4; 29.33; 29.27; 29.0; 22.7 (t, $^3J_{C-F} = 3.8 \text{ Hz}$, C₈); 22.7; 14.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -83.45 (td, $J_{F-H} = 15.0 \text{ Hz}$, 3.8 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₂₄OF₂S⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 377.14136. Found: m/z 337.1416 (1 ppm).

Synthesis of 1-(4-bromo-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-yn-1-ol (5e)



The reaction was performed with **4** (0.4 g, 1.98 mmol) and 4-bromobenzaldehyde (0.44 g, 2.38 mmol), according to the general procedure 1. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **5e** was obtained as a yellow oil (0.61 g, 81% yield).

$R_f = 0.34$ (Et₂O/pentane 1/9).

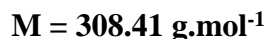
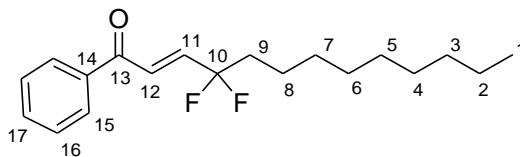
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.41-7.32 (m, 2H, H₁₅ or H₁₆); 7.25-7.16 (m, 2H, H₁₅ or H₁₆); 5.28 (t, 1H, ⁵J_{H-F} = 3.7 Hz, H₁₃); 2.46 (bs, 1H, OH); 2.02-1.88 (m, 2H, H₉); 1.50-1.35 (m, 2H, H₈); 1.29-1.11 (m, 12H); 0.80 (t, H₁, J = 6.4 Hz, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 138.0; 131.9; 128.3; 122.9; 114.8 (t, ¹J_{C-F} = 233.0 Hz, C₁₀); 85.8 (t, ³J_{C-F} = 6.7 Hz, C₁₂); 79.9 (t, ²J_{C-F} = 41.3 Hz, C₁₁); 63.4 (t, ⁴J_{C-F} = 1.8 Hz, C₁₃); 39.1 (t, ²J_{C-F} = 25.7 Hz, C₉); 32.0; 29.43; 29.35; 29.30; 28.9; 22.7 (t, ³J_{C-F} = 3.5 Hz, C₈); 22.7; 14.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -83.25 (td, J_{F-H} = 15.1 Hz, 3.7 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₅OF₂Br⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 409.09545. Found: m/z 409.0951 (2 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-phenyl-tridec-2-en-1-one (6a)



The reaction was performed with **5a** (0.92 g, 2.99 mmol) according to the general procedure 2. After 6h, ^{19}F NMR showed 100% conversion, and there were two enones, *cis* and *trans* (1/100). After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **6a** was isolated as a yellow oil (0.57 g, 62%).

$R_f = 0.30$ (Et₂O/pentane 2/98).

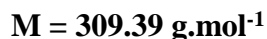
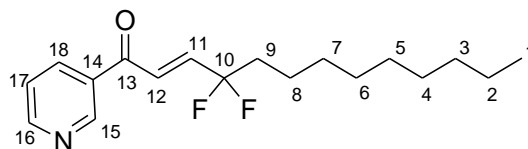
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ ppm: 8.02-7.94 (m, 2H, Ar); 7.66-7.57 (m, 1H, Ar); 7.55-7.46 (m, 2H, Ar); 7.31 (dt, 1H, $J = 15.6$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 2.3$ Hz, H₁₂); 6.85 (dt, 1H, $J = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 11.6$ Hz, H₁₁); 2.08-1.91 (m, 2H, H₉); 1.51-1.43 (m, 2H, H₈); 1.41-1.17 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ ppm: 189.3 (C₁₃); 138.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.3$ Hz, C₁₁); 133.6; 136.9; 128.8 (2C); 128.7 (2C); 127.40 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz, C₁₂); 121.3 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.9$ Hz, C₁₀); 37.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2 (2C); 22.7; 22.2 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -98.36 (tdd, $J_{\text{F-H}} = 16.0$ Hz, 11.6 Hz, 2.3Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₆F₂O.⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 331.19518. Found: m/z 331.1952 (0 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-pyridine-3-yl-tridec-1-en-one (6b)



The reaction was performed with **5b** (0.39 g, 1.25 mmol) according to the general procedure 2. After 30 min, ^{19}F NMR showed 100% conversion, and that a single product is formed. After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **6b** was isolated as sticky syrup (0.23 g, 62%).

$R_f = 0.26$ (Et₂O/pentane 3/7).

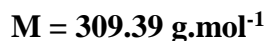
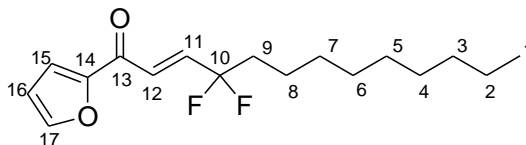
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 9.16 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 0.5$ Hz, H₁₅); 8.80 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H₁₈); 8.23 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H₁₆); 7.44 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 0.5$ Hz, H₁₇); 7.26 (dt, 1H, $J = 15.5$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 2.3$ Hz, H₁₂); 6.88 (dt, 1H, $J = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 11.9$ Hz, H₁₁); 2.06-1.90 (m, 2H, H₉); 1.51-1.40 (m, 2H, H₈); 1.39-1.12 (m, 12H); 0.85 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 188.0 (C₁₃); 153.8; 149.9; 140.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.5$ Hz, C₁₁); 135.9; 132.1; 126.6 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz, C₁₂); 123.7; 121.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.9$ Hz, C₁₀); 37.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C₉); 31.8; 29.3; 29.2; 29.1 (2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.0.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -98.63 (td, $J_{\text{F-H}} = 15.4$ Hz, 11.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₅NOF₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 332.18019 Found: m/z 332.1814 (4 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-furane-2-yl-tridec-2-en-1-one (**6c**)



The reaction was performed with **5c** (0.39 g, 1.25 mmol) according to the general procedure 2. After 40 min, ^{19}F NMR showed 100% conversion, and there were two enones, *cis* and *trans* (1/100). After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **6c** was isolated as yellow oil (0.14 mg, 63%).

$R_f = 0.31$ (Et₂O/pentane 5/95).

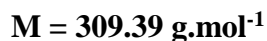
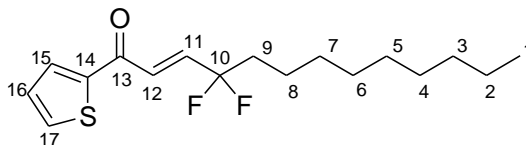
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.67 (dd, 1H, $J = 1.7$ Hz, $J = 0.7$ Hz, H₁₇); 7.33 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, $J = 0.7$ Hz, H₁₅); 7.18 (dt, 1H, $J = 15.6$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 2.2$ Hz, H₁₂); 6.92 (dt, 1H, $J = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 11.5$ Hz, H₁₁); 6.59 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.7$ Hz, H₁₆); 2.08-1.85 (m, 2H, H₉); 1.55-1.39 (m, 2H, H₈); 1.35-1.14 (m, 12H); 0.85 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 176.7 (C₁₃); 152.9; 147.4; 138.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.5$ Hz, C₁₁); 126.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$ Hz, C₁₂); 121.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.7$ Hz, C₁₀); 119.0; 112.8; 37.24 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.7$ Hz, C₉); 31.82; 29.37; 29.3; 29.2 (2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -98.48 (tdd, $J_{\text{F-H}} = 16.1$ Hz, 11.5 Hz, 2.1 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₂₄O₂F₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 321.16421. Found: m/z 321.1640 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-thiophene-2-yl-tridec-2-en-1-one (6d)



The reaction was performed with **5d** (0.73 g, 2.32 mmol) according to the general procedure 1. After 1h, ^{19}F NMR showed 100% conversion, and there were two enones, *cis* and *trans* (1/100). After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **6d** was isolated as a yellow oil (437 mg, 60%).

$R_f = 0.24$ (Et₂O/pentane 2/98).

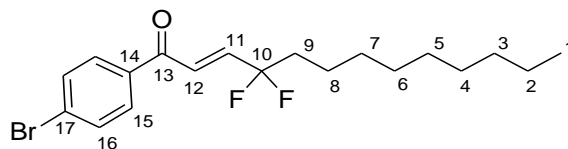
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.83 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H₁₇); 7.73 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H₁₅); 7.19 (dt, 1H, $J = 15.4$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 2.3$ Hz, H₁₂); 7.18 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.9$ Hz, H₁₆); 6.89 (dt, 1H, $J = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 11.6$ Hz, H₁₁); 2.09-1.90 (m, 2H, H₉); 1.52-1.43 (m, 2H, H₈); 1.38-1.18 (m, 12H); 0.87 (t, 3H, $J = 6.2$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 181.0 (C₁₃); 144.4; 138.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.2$ Hz, C₁₁); 135.2; 133.0; 128.5; 127.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz, C₁₂); 121.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.7$ Hz, C₁₀); 37.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2 (2C); 22.7; 22.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -98.45 (tdd, $J_{\text{F-H}} = 16.1$ Hz, 11.6 Hz, 2.3 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₂₄OF₂S⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 377.14136. Found: m/z 337.1418 (1 ppm).

Synthesis of 1-(4-Bromo-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (6e)



The reaction was performed with **5e** (0.33 g, 1.07 mmol) according to the general procedure 1. After 1h, ^{19}F NMR showed 100% conversion, and there were two enones, *cis* and *trans* (1/100). After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **6e** was isolated as a sticky syrup (203 mg, 61%).

$R_f = 0.31$ (pentane).

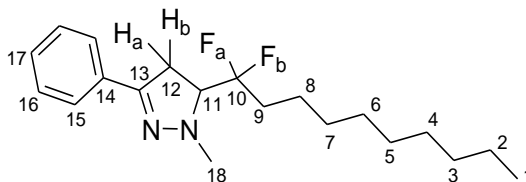
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.86-7.62 (m, 4H, Ar); 7.26 (dt, 1H, $J = 15.5$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 2.3$ Hz, H₁₂); 6.86 (dt, 1H, $J = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 11.5$ Hz, H₁₁); 2.07-1.89 (m, 2H, H₉); 1.53-1.41 (m, 2H, H₈); 1.40-1.20 (m, 12H); 0.87 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 188.2 (C₁₃); 139.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.3$ Hz, C₁₁); 135.60; 132.2 (2C); 130.2 (2C); 128.9; 126.8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz, C₁₂); 121.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.8$ Hz, C₁₀); 37.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.7$ Hz, C₉); 31.9; 29.4; 29.3; 29.2 (2C); 22.7; 22.2 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -98.47 (td, $J_{\text{FH}} = 16.1$ Hz, 11.5 Hz, 2.3 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₅OF₂Br⁷⁹BrNa: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 409.09545. Found: m/z 409.0952 (1 ppm).

Synthesis of 5-(1,1-difluoro-decyl)-1-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole (7a)



The reaction was performed with **6a** (100 mg, 0.33 mmol) according to the general procedure 3. After 11h 30min, ^{19}F NMR monitoring showed the absence of starting material. After purification by flash chromatography on silica gel, the pyrazoline **7a** was isolated as a sticky syrup (90 mg, 85%).

$R_f = 0.47$ ((Et₂O/pentane 1/9).

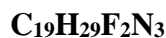
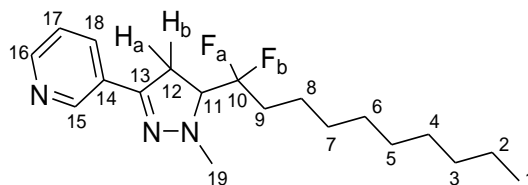
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ ppm: 7.72-7.62 (m, 2H, Ar); 7.34-7.33 (m, 3H, Ar); 3.54 (dddd, 1H, $^3J_{\text{H-Fa}} = 11.7$ Hz, $J_{\text{H-Ha}} = 11.6$ Hz, $J_{\text{H-Hb}} = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{H-Fb}} = 7.4$ Hz, H₁₁); 3.36 (dd, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 16.8$ Hz, $J_{\text{Ha-H11}} = 11.6$ Hz, H_a); 3.07 (dd, 1H, $J_{\text{Hb-Ha}} = 16.8$ Hz, $J_{\text{Hb-H11}} = 11.6$ Hz, H_b); 2.99 (s, 3H, H₁₈); 2.05-1.82 (m, 2H, H₉); 1.62-1.54 (m, 2H, H₈); 1.38-1.22 (m, 12H); 0.89 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 149.3 (C₁₃); 132.1; 128.9; 128.8 (2C); 127.1 (2C); 124.7 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 251.9$ Hz, C₁₀); 71.19 (dd, $^2J_{\text{C-Fa}} = 27.5$ Hz, $^2J_{\text{C-Fb}} = 26.6$ Hz, C₁₁); 43.9; 35.8 (dd, $^3J_{\text{C-Fa}} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{C-Fb}} = 2.0$ Hz, C₁₂); 33.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 24.2$ Hz, C₉); 31.9; 29.43; 29.40; 29.3; 22.7; 22.2 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -102.11 (dddd, $J_{\text{Fa-Fb}} = 250.6$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 20.8$ Hz, 15.6 Hz, 11.7 Hz); -104.33 (dddd, $J_{\text{Fb-Fa}} = 250.6$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 22.1$ Hz, 16.5 Hz, 7.4 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₃₀F₂N₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 359.22747. Found: m/z 359.2274 (0 ppm).

Synthesis 3-[5-(1,1-difluoro-decyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-yl]-pyridine (7b)



The reaction was performed with **6b** (100 mg, 0.29 mmol) according to the general procedure 3. After 2h 30 min, ^{19}F NMR monitoring showed the absence of starting material. After purification by flash chromatography on silica gel, the pyrazoline **7b** was isolated as yellow crystals (88 mg, 79%).

$R_f = 0.44$ (Et₂O/pentane 5/5), **Mp**: 51-53 °C.

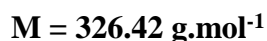
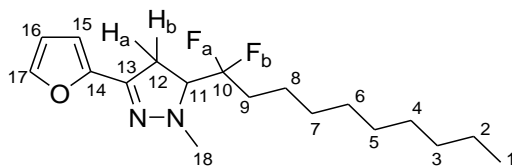
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 8.72 (s, 1H, H₁₅); 8.50 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H₁₆); 7.93 (dt, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H₁₈); 7.23 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 3.8$ Hz, H₁₇); 3.51 (dddd, 1H, $J_{H-Ha} = 11.9$ Hz, $J_{H-Hb} = 11.7$ Hz, $^3J_{H-Fa} = 11.7$ Hz, $^3J_{H-Fb} = 6.6$ Hz, H₁₁); 3.26 (dd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 16.9$ Hz, $J_{Ha-H11} = 11.7$ Hz, H_a); 2.94 (dd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 16.9$ Hz, $J_{Hb-H11} = 11.9$ Hz, H_b); 2.93 (s, 3H, H₁₉); 2.03-1.66 (m, 2H, H₉); 1.56-1.41 (m, 2H, H₈); 1.34-1.09 (m, 12H); 0.80 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 149.6 (C₁₃); 147.1; 146.1; 132.8; 128.2; 124.36 (t, $^1J_{C-F} = 242.8$ Hz, C₁₀); 123.4; 71.1 (dd, $^2J_{C-Fa} = 27.9$ Hz, $^2J_{C-Fb} = 27.2$ Hz, C₁₁); 43.67 (t, $^4J_{C-F} = 1.5$ Hz, C₁₉); 35.2 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.1$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.6$ Hz, C₁₂); 32.90 (t, $^2J_{C-F} = 24.3$ Hz, C₉); 31.2; 29.39 (2C); 29.36; 29.2; 22.6; 21.1 (t, $^3J_{C-F} = 4.0$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -102.55 (ddt, $J_{Fa-Fb} = 250.7$ Hz, $J_{F-H} = 26.5$ Hz, 11.7 Hz); -104.54 (dddd, $J_{Fb-Fa} = 250.7$ Hz, $J_{F-H} = 26.3$ Hz, 10.4 Hz, 6.6 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₉F₂N₃.⁷⁹BrNa: [M + H]⁺: m/z 338.24078. Found: m/z 338.2408 (0 ppm).

Synthesis of 5-(1,1-difluoro-decyl)-3-furan-2-yl-1methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole (7c)



The reaction was performed with **6c** (58 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure 3. After 2h 35 min, ^{19}F NMR monitoring showed the absence of starting material. After purification by flash chromatography on silica gel, the pyrazoline **7c** was isolated as white crystals (54 mg, 81%).

$R_f = 0.31$ (Et₂O/pentane 1/9), **Mp**: 68-70 °C.

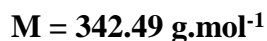
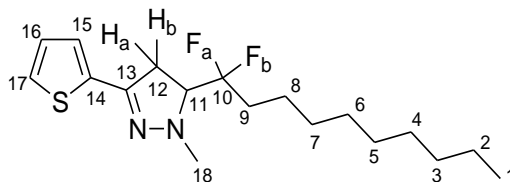
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.44 (dd, 1H, , $J = 1.8$ Hz, 0.7 Hz, H₁₇); 6.52 (dd, 1H, $J = 3.4$ Hz, $J = 0.7$ Hz, H₁₅); 6.43 (dd, 1H, $J = 3.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H₁₆); 3.50 (dddd, 1H, $J_{H-Ha} = 11.9$ Hz, $^3J_{H-Fa} = 11.9$ Hz, $J_{H-Hb} = 11.8$ Hz, $^3J_{H-Fb} = 6.2$ Hz, H₁₁); 3.24 (dd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 16.9$ Hz, $J_{Ha-H11} = 11.9$ Hz, H_a); 3.00 (dd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 16.9$ Hz, $J_{Hb-H11} = 12.1$ Hz, H_b); 2.87 (s, 3H, H₁₈); 2.02-1.77 (m, 2H, H₉); 1.61-1.49 (m, 2H, H₈); 1.39-1.19 (m, 12H); 0.85 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ ppm: 147.5 (C₁₃); 143.5; 141.3; 124.5 (t, $^1J_{C-F} = 242.8$ Hz, C₁₀); 111.5; 109.8; 123.4; 71.9 (dd, $^2J_{C-Fa} = 28.5$ Hz, $^2J_{C-Fb} = 27.5$ Hz, C₁₁); 43.9; 35.7 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.4$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.1$ Hz, C₁₂); 32.9 (t, $^2J_{C-F} = 24.3$ Hz, C₉); 31.9; 29.43 (2C); 29.39; 29.2; 22.7; 21.1 (t, $^3J_{C-F} = 4.0$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -102.05 (ddt, $J_{Fa-Fb} = 251.6$ Hz, $J_{F-H} = 27.3$ Hz, 11.9 Hz); -104.17 (dddd, $J_{Fb-Fa} = 251.6$ Hz, $J_{F-H} = 25.8$ Hz, 11.6 Hz, 6.2 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₈F₂N₂O⁷⁹BrNa: [M +Na]⁺: m/z 349.20674. Found: m/z 349.2067 (0 ppm).

Synthesis of 5-(1,1-Difluoro-decyl)-1-methyl-3-thiophen-2-yl-4,5-dihydro-1H-pyrazole (7d)



The reaction was performed with **6d** (155 mg, 0.45 mmol) according to the general procedure. After 4h 35 min, ^{19}F NMR monitoring showed the absence of starting material. After purification by flash chromatography on silica gel, the pyrazoline **7d** was isolated as white crystals (137 mg, 82%).

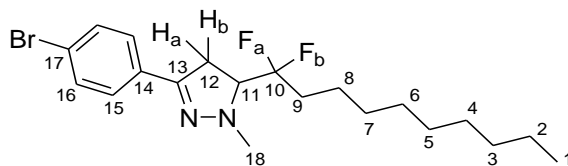
$R_f = 0.29$ (Et₂O/pentane 5/95), **Mp**: 67-69 °C.

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.28 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, 1.2 Hz, H₁₇); 7.06 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H₁₅); 7.00 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, H₁₆); 3.52 (dddd, 1H, $J_{H-Ha} = 11.9$ Hz, $J_{H-Hb} = 11.5$ Hz, $^3J_{H-Fa} = 11.5$ Hz, $^3J_{H-Fb} = 6.7$ Hz, H₁₇); 3.31 (dd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 16.7$ Hz, $J_{Ha-H11} = 11.5$ Hz, H_a); 3.05 (dd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 16.7$ Hz, $J_{Hb-H11} = 11.9$ Hz, H_b); 2.89 (s, 3H, H₁₈); 2.09-1.76 (m, 2H, H₉); 1.65-1.49 (m, 2H, H₈); 1.43-1.23 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 145.1 (C₁₃); 135.8; 127.2; 126.8; 126.3; 124.5 (t, $^1J_{C-F} = 242.6$ Hz, C₁₀); 71.6 (dd, $^2J_{C-Fa} = 28.5$ Hz, $^2J_{C-Fb} = 27.6$ Hz, C₁₁); 43.8 (t, $^4J_{C-F} = 1.4$ Hz); 36.5 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.4$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.4$ Hz, C₁₂); 32.8 (t, $^2J_{C-F} = 24.2$ Hz, C₉); 31.2; 29.37 (2C); 29.34; 29.2; 22.6; 21.0 (t, $^3J_{C-F} = 4.0$ Hz, C₈); 14.0.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -101.92 (ddt, $J_{Fa-Fb} = 250.9$ Hz, $J_{F-H} = 27.9$ Hz, 11.5 Hz); -104.21 (dddd, $J_{Fb-Fa} = 250.9$ Hz, $J_{F-H} = 27.5$ Hz, 11.2 Hz, 6.7 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₈F₂N₂S⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 365.18390. Found: m/z 365.1849 (3 ppm).

Synthesis of 3-(4-bromo-phenyl)-5-(1,1-difluoro-decyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole (7e)


The reaction was performed with **6e** (75 mg, 0.18 mmol) according to the general procedure 3. After 2h 30 min, ^{19}F NMR monitoring showed the absence of starting material. After purification by flash chromatography on silica gel, the pyrazoline **7e** was isolated as a sticky syrup (74 mg, 86%).

$R_f = 0.43$ (Et₂O/pentane 5/95).

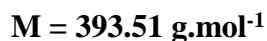
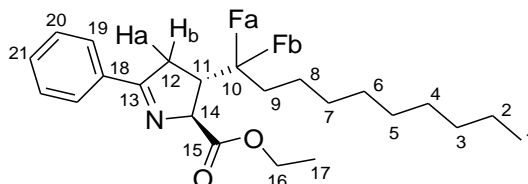
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.47 (s, 4H, Ar); 3.55 (dddd, 1H, $J_{H-Ha} = 12.0$ Hz, $J_{H-Hb} = 11.8$ Hz, $^3J_{H-Fb} = 11.8$ Hz, $^3J_{H-Fa} = 6.6$ Hz, H₁₁); 3.29 (dd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 16.9$ Hz, $J_{Ha-H11} = 11.8$ Hz, H_a); 3.00 (dd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 16.9$ Hz, $J_{Hb-H11} = 12.0$ Hz, H_b); 2.99 (s, 3H, H₁₈); 2.08-1.75 (m, 2H, H₉); 1.64-1.49 (m, 2H, H₈); 1.43-1.18 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 148.0 (C₁₃); 131.7 (2C); 131.1; 127.7 (2C); 124.5 (t, $^1J_{C-F} = 242.6$ Hz, C₁₀); 123.0; 71.3 (dd, $^2J_{C-Fa} = 28.5$ Hz, $^2J_{C-Fb} = 27.5$ Hz, C₁₁); 43.8 (t, $^4J_{C-F} = 1.4$ Hz, C₁₈); 35.6 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.1$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.5$ Hz, C₁₂); 33.1 (t, $^2J_{C-F} = 24.3$ Hz, C₉); 31.9; 29.5 (2C); 29.4; 29.3; 22.7; 21.1 (t, $^3J_{CF} = 3.9$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -102.23 (ddt, $J_{Fa-Fb} = 250.8$ Hz, $J_{F-H} = 26.9$ Hz, 11.8 Hz); -104.38 (dddd, $J_{Fb-Fa} = 250.8$ Hz, $J_{F-H} = 27.3$ Hz, 11.5 Hz, 6.6 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₂₉F₂N₂Br⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 437.13799. Found: m/z 437.1382 (0 ppm).

Synthesis of 3-(1,1-difluoro-decyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (8a)



The reaction was performed from **6a** (0.40 g, 1.29 mmol) accordingly to the general procedure 4. After purification by chromatography on silica gel, pyrroline **8a** was obtained as beige crystals (0.38 g, 74% yield).

$R_f = 0.31$ (Et₂O/pentane 2/8), **Mp**: 66-68 °C.

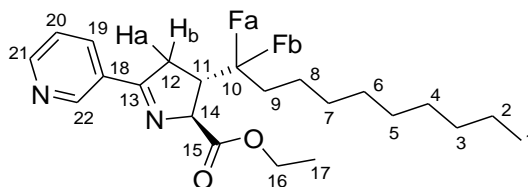
¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz), δ ppm: 7.85-7.75 (dd, 2H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz, Ar); 7.11-7.03 (m, 3H, Ar); 5.23 (dt, 1H, $J_{H14-H11} = 6.5$ Hz, $^4J_{H14-F} = 1.7$ Hz, H₁₄); 4.41-3.94 (m, 2H, H₁₆); 3.51-3.29 (m, 1H, H₁₁); 2.92 (ddd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 17.4$ Hz, $J_{Ha-H11} = 7.2$ Hz, $^4J_{Ha-F} = 1.7$ Hz, H_a); 2.82 (ddd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 17.4$ Hz, $J_{Hb-H11} = 10.0$ Hz, $^4J_{Hb-F} = 2.3$ Hz, H_b); 1.73-1.62 (m, 2H, H₉); 1.56-1.43 (m, 2H, H₈); 1.33-1.12 (m, 12H); 0.96 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H₁₇), 0.91 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 174.1; 171.8; 133.2; 131.2; 128.4 (2C); 128.0 (2C); 124.4 (t, $^1J_{C-F} = 243.1$ Hz, C₁₀); 75.5 (dd, $^3J_{C-Fa} = 4.0$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.7$ Hz, C₁₄); 61.6; 46.1 (t, $^2J_{C-F} = 25.1$ Hz, C₁₁); 36.7 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.0$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.7$ Hz, C₁₂); 35.3 (t, $^2J_{C-F} = 25.1$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.32; 29.27; 29.2; 22.6; 21.8 (t, $^3J_{C-F} = 4.3$ Hz, C₈); 14.11; 14.05.

¹⁹F NMR (C₆D₆, 282 MHz), δ ppm: -103.05 (dq, 1F, $J_{Fa-Fb} = 244.1$ Hz, $J_{F-H} = 16.5$ Hz); -104.8 (dq, 1F, $J_{Fb-Fa} = 244.1$ Hz, $J_{F-H} = 16.2$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₃₃F₂NO₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 416.23771. Found: m/z 416.2370 (2 ppm).

Synthesis of 3-(1,1-Difluoro-decyl)-5-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (8b)



The reaction was performed from **6b** (0.21 g, 0.66 mmol) accordingly to the general procedure 4. After purification by chromatography on silica gel, pyrrole **8b** was obtained as white crystals (0.19 g, 73% yield).

$R_f = 0.32$ (Et₂O/pentane 7/3), **Mp**: 43-45 °C.

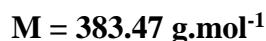
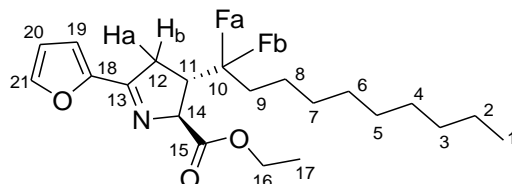
¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz), δ ppm: 8.91 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, H₂₂); 8.46 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H₂₁); 7.94 (dt, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H₁₉); 6.61 (ddd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 0.6$ Hz, H₂₀); 5.19 (dt, 1H, $J_{H14-H11} = 6.5$ Hz, $^4J_{H14-F} = 1.7$ Hz, H₁₄); 4.10-3.94 (m, 2H, H₁₆); 3.45-3.21 (m, 1H, H₁₁); 2.74 (ddd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 17.5$ Hz, $J_{Ha-H11} = 7.2$ Hz, $^4J_{Ha-F} = 1.7$ Hz, H_a); 2.63 (ddd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 17.5$ Hz, $J_{Hb-H11} = 10.0$ Hz, $^4J_{Hb-F} = 2.4$ Hz, H_b); 1.75-1.59 (m, 2H, H₉); 1.54-1.45 (m, 2H, H₈); 1.28-1.13 (m, 12H); 0.96 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H₁₇), 0.92 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 171.9; 171.5; 152.0; 149.3; 135.1; 129.0; 127.5; 124.3 (t, $^1J_{CF} = 243.3$ Hz, C₁₀); 123.5; 75.6 (dd, $^3J_{C-Fa} = 4.2$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.8$ Hz, C₁₄); 61.8; 46.1 (t, $^2J_{C-F} = 25.3$ Hz, C₁₁); 36.6 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.2$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.7$ Hz, C₁₂); 35.7 (t, $^2J_{CF} = 24.8$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.34; 29.30; 29.2; 22.6; 21.8 (t, $^3J_{CF} = 3.9$ Hz, C₈); 14.1; 14.0.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -103.55 (dq, 1F, $J_{Fa-Fb} = 244.4$ Hz, $J_{F-H} = 17.8$ Hz); -105.86 (dq, 1F, $J_{Fb-Fa} = 244.5$ Hz, $J_{F-H} = 15.5$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₃₂F₂N₂O₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 417.23295. Found: m/z 417.2328 (0 ppm).

Synthesis of 3-(1,1-difluoro-decyl)-5-furan-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (**8c**)



The reaction was performed from **6c** (0.24 g, 0.79 mmol) accordingly to the general procedure 4. After purification by chromatography on silica gel, pyrroline **8c** was obtained as beige crystals (0.23 g, 75% yield).

$R_f = 0.28$ (Et₂O/pentane 3/7), **Mp**: 64-66 °C.

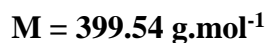
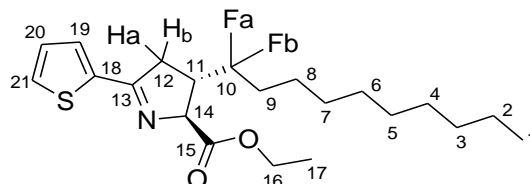
¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz), δ ppm: 6.96 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H₂₁); 6.74 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H₁₉); 5.94 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H₂₀); 5.21 (dt, 1H, $J_{H14-H11} = 6.3$ Hz, $^4J_{H14-F} = 1.9$ Hz, H₁₄); 4.07-3.91 (m, 2H, H₁₆); 3.43-3.21 (m, 1H, H₁₁); 2.95 (ddd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 17.7$ Hz, $J_{Ha-H11} = 7.4$ Hz, $^4J_{Ha-F} = 1.8$ Hz, H_a); 2.86 (ddd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 17.7$ Hz, $J_{Hb-H11} = 9.9$ Hz, $^4J_{Hb-F} = 2.1$ Hz, H_b); 1.74-1.56 (m, 2H, H₉); 1.52-1.38 (m, 2H, H₈); 1.34-1.08 (m, 12H); 0.94 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H₁₇), 0.91 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, H₁).

¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz), δ ppm: 171.7; 164.4; 150.0; 144.5; 124.8 (t, $^1J_{C-F} = 243.0$ Hz, C₁₀); 113.3; 111.8; 76.3 (dd, $^3J_{C-Fa} = 3.7$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.9$ Hz, C₁₄); 61.3; 46.2 (t, $^2J_{C-F} = 25.3$ Hz, C₁₁); 36.9 (dd, $^3J_{C-Fa} = 4.9$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 3.0$ Hz, C₁₂); 35.9 (t, $^2J_{C-F} = 25.1$ Hz, C₉); 32.1; 29.7; 29.6; 29.5; 29.4; 22.9; 22.1 (t, $^3J_{C-F} = 4.2$ Hz, C₈); 14.2; 13.9.

¹⁹F NMR (C₆D₆, 282 MHz), δ ppm: -103.43 (dq, 1F, $J_{Fa-Fb} = 244.3$ Hz, $J_{F-H} = 16.4$ Hz); -104.57 (dq, 1F, $J_{Fb-Fa} = 244.3$ Hz, $J_{F-H} = 15.9$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₃₁F₂NO₃⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 406.21697. Found: m/z 406.2168 (0 ppm).

Synthesis of 3-(1,1-difluoro-decyl)-5-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (8d)



The reaction was performed from **6e** (0.25 g, 0.79 mmol) accordingly to the general procedure 4. After purification by chromatography on silica gel, pyrroline **8d** was obtained as white crystals (0.24 g, 74% yield).

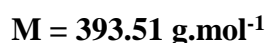
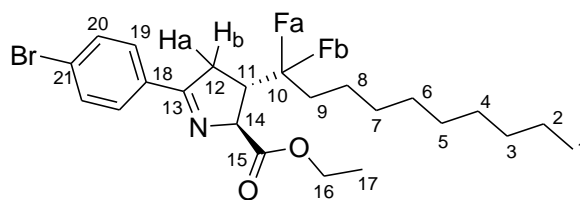
$R_f = 0.24$ (Et₂O/pentane 2/8), **Mp**: 67-69 °C.

¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz), δ ppm: 6.87 (dd, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$, $J = 0.8 \text{ Hz}$, H₂₁); 6.81 (dd, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$, $J = 0.8 \text{ Hz}$, H₁₉); 6.59 (dd, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$, $J = 3.6 \text{ Hz}$, H₂₀); 5.14 (dt, 1H, $J_{H14-H11} = 6.4 \text{ Hz}$, $^4J_{H14-F} = 1.4 \text{ Hz}$, H₁₄); 4.08-3.92 (m, 2H, H₁₆); 3.49-3.29 (m, 1H, H₁₁); 2.91 (ddd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 17.2 \text{ Hz}$, $J_{Ha-H11} = 7.1 \text{ Hz}$, $^4J_{Ha-F} = 1.5 \text{ Hz}$, H_a); 2.80 (ddd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 17.2 \text{ Hz}$, $J_{Hb-H11} = 10.1 \text{ Hz}$, $^4J_{Hb-F} = 2.2 \text{ Hz}$, H_b); 1.73-1.61 (m, 2H, H₉); 1.55-1.42 (m, 2H, H₈); 1.32-1.09 (m, 12H); 0.93 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H₁₇), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, H₁).

¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz), δ ppm: 171.8; 168.2; 150.0; 138.7; 130.4; 130.3; 127.3; 124.9 (t, $^1J_{C-F} = 243.0 \text{ Hz}$, C₁₀); 76.0 (dd, $^3J_{C-Fa} = 4.2 \text{ Hz}$, $^3J_{C-Fb} = 1.2 \text{ Hz}$, C₁₄); 61.5; 47.0 (t, $^2J_{C-F} = 25.3 \text{ Hz}$, C₁₁); 37.4 (dd, $^3J_{C-Fa} = 4.9 \text{ Hz}$, $^3J_{C-Fb} = 1.9 \text{ Hz}$, C₁₂); 36.0 (t, $^2J_{C-F} = 25.1 \text{ Hz}$, C₉); 32.2; 29.8; 29.71; 29.66; 29.59; 23.1; 22.2 (t, $^3J_{C-F} = 4.2 \text{ Hz}$, C₈); 14.3; 14.0.

¹⁹F NMR (C₆D₆, 282 MHz), δ ppm: -102.73 (dq, 1F, $J_{Fa-Fb} = 244.3 \text{ Hz}$, $J_{F-H} = 16.8 \text{ Hz}$); -104.8 (dq, 1F, $J_{Fa-Fb} = 244.3 \text{ Hz}$, $J_{F-H} = 16.1 \text{ Hz}$).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₃₁F₂NO₂S⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 422.19413. Found: m/z 422.1927 (3 ppm).

Synthesis of 5-(4-bromo-phenyl)-3-(1,1-difluoro-decyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic-acid ethyl ester (8e)


The reaction was performed from **6e** (0.38 g, 0.98 mmol) accordingly to the general procedure 4. After purification by chromatography on silica gel, pyrroline **8e** was obtained as white crystals (0.36 g, 78% yield).

$R_f = 0.29$ (Et₂O/pentane 1/9), **Mp**: 45-47 °C.

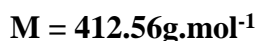
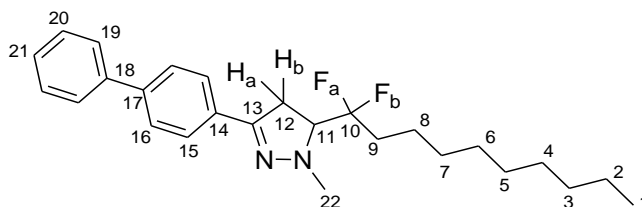
¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz), δ ppm: 7.40 (dd, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, H₁₉ or H₂₀); 7.17 (dd, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, H₁₉ or H₂₀); 5.16 (dt, 1H, $J_{H14-H11} = 6.5 \text{ Hz}$, $^4J_{H14-F} = 1.7 \text{ Hz}$, H₁₄); 4.09-3.95 (m, 2H, H₁₆); 3.48-3.21 (m, 1H, H₁₁); 2.78 (ddd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 17.4 \text{ Hz}$, $J_{Ha-H11} = 7.3 \text{ Hz}$, $^4J_{Ha-F} = 1.5 \text{ Hz}$, H_a); 2.65 (ddd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 17.4 \text{ Hz}$, $J_{Hb-H11} = 10.1 \text{ Hz}$, $^4J_{Hb-F} = 2.3 \text{ Hz}$, H_b); 1.76-1.64 (m, 2H, H₉); 1.57-1.45 (m, 2H, H₈); 1.34-1.14 (m, 12H); 0.91 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H₁₇), 0.86 (t, 3H, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 173.2; 171.7; 132.1; 131.8 (2C); 129.6 (2C); 125.9; 124.4 (t, $^1J_{C-F} = 243.2 \text{ Hz}$, C₁₀); 75.6 (dd, $^3J_{C-Fa} = 4.1 \text{ Hz}$, $^3J_{C-Fb} = 2.6 \text{ Hz}$, C₁₄); 61.8; 46.2 (t, $^2J_{C-F} = 25.2 \text{ Hz}$, C₁₁); 36.7 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.1 \text{ Hz}$, $^3J_{C-Fb} = 2.6 \text{ Hz}$, C₁₂); 35.7 (t, $^2J_{C-F} = 24.9 \text{ Hz}$, C₉); 31.9; 29.4; 29.39; 29.34; 29.28; 22.7; 21.9 (t, $^3J_{CF} = 4.1 \text{ Hz}$, 8); 14.2; 14.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -103.48 (dq, 1F, $J_{Fa-Fb} = 244.5 \text{ Hz}$, $J_{F-H} = 13.6 \text{ Hz}$); -105.73 (dq, 1F, $J_{Fb-Fa} = 244.5 \text{ Hz}$, $J_{F-H} = 15.6 \text{ Hz}$).

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₃₂F₂NO₂Br⁷⁹BrNa: [M +Na]⁺: m/z 494.14822. Found: m/z 494.1483 (0 ppm).

Synthesis of 3-biphenyl-4-yl-5(1,1-dofluoro-decyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole (10)



The reaction was performed from **7e** (78 mg, 0.19 mmol) accordingly to the general procedure 5. After purification by chromatography on silica gel, the product **9** was isolated as a sticky syrup (64 mg, 82% yield).

$R_f = 0.31$ (Et₂O/pentane 5/95).

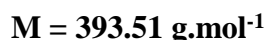
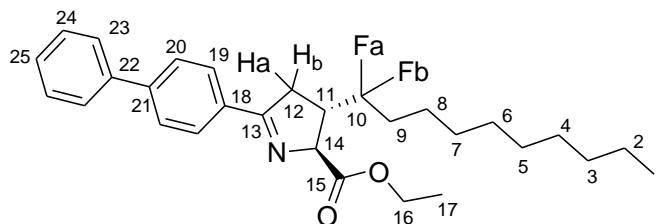
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.72-7.67 (m, 2H, Ar); 7.64-7.57 (m, 4H, Ar); 7.49-7.34 (m, 3H, Ar); 3.54 (dddd, 1H, $J_{H-Ha} = 12.0$ Hz, $J_{H-Hb} = 11.7$ Hz, $^3J_{H-Fa} = 11.7$ Hz, $^3J_{H-Fb} = 6.6$ Hz, H₁₁); 3.29 (dd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 16.9$ Hz, $J_{Ha-H11} = 11.7$ Hz, H_a); 3.02 (dd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 16.9$ Hz, $J_{Hb-H11} = 12.0$ Hz, H_b); 3.00 (s, 3H, H₂₂); 2.09-1.74 (m, 2H, H₉); 1.63-1.51 (m, 2H, H₈); 1.43-1.18 (m, 12H); 0.87 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 149.3 (C₁₃); 141.7; 140.3; 130.8; 128.82 (2C); 127.6; 127.2 (2C); 127.0 (2C); 126.4 (2C); 124.5 (t, $^1J_{C-F} = 242.8$ Hz, C₁₀); 71.1 (dd, $^2J_{C-Fa} = 28.4$ Hz, $^2J_{C-Fb} = 27.4$ Hz, C₁₁); 44.0; 35.8 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.1$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.1$ Hz, C₁₂); 33.0 (t, $^2J_{C-F} = 24.4$ Hz, C₉); 31.8; 29.43 (2C); 29.40; 29.3; 22.7; 21.1 (t, $^3J_{C-F} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -102.13 (ddt, $J_{Fa-Fb} = 250.5$ Hz, $J_{F-H} = 26.8$ Hz, 11.7 Hz); -104.33 (dddd, $J_{Fb-Fa} = 250.5$ Hz, $J_{F-H} = 27.2$ Hz, 11.5 Hz, 6.6 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₆H₃₄F₂N₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺ : 435.25878. m/z Found: 435.2584 (1 ppm).

Synthesis of 5-biphenyl-4-yl-3-(1,1-difluoro-decyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (11)



The reaction was performed from **8e** (67 mg, 0.14 mmol) accordingly to the general procedure 5. After purification by chromatography on silica gel, the product **10** was isolated as a sticky syrup (52 mg, 78% yield).

$R_f = 0.35$ (Et₂O/pentane 2/8).

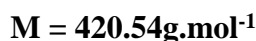
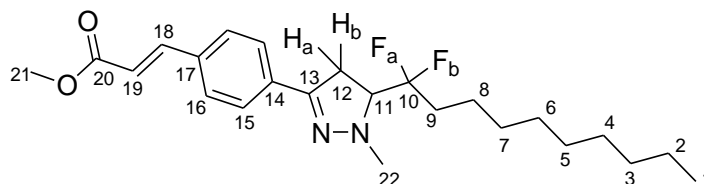
¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz), δ ppm: 7.88-7.79 (m, 2H, Ar); 7.43-7.34 (m, 4H, Ar); 7.24-7.16 (m, 3H, Ar); 5.28 (dt, 1H, $J_{H14-H11} = 6.4$ Hz, $^4J_{H14-F} = 1.5$ Hz, H₁₄); 4.06-3.92 (m, 2H, H₁₆); 3.55-3.32 (m, 1H, H₁₁); 3.01 (ddd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 17.4$ Hz, $J_{Ha-H11} = 7.3$ Hz, $^4J_{Ha-F} = 1.6$ Hz, H_a); 2.88 (ddd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 17.4$ Hz, $J_{Hb-H11} = 10.1$ Hz, $^4J_{Hb-F} = 2.3$ Hz, H_b); 1.84-1.63 (m, 2H, H₉); 1.61-1.48 (m, 2H, H₈); 1.36-1.12 (m, 12H); 0.99 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H₁₇), 0.92 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H₁).

¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz), δ ppm: 173.3; 172.1; 144.0; 140.7; 132.9; 129.2 (2C); 129.1 (2C); 127.3 (2C); 127.2 (2C); 125.1 (t, $^1J_{C-F} = 242.9$ Hz, C₁₀); 76.4 (dd, $^3J_{C-Fa} = 3.7$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.7$ Hz, C₁₄); 61.5; 46.8 (t, $^2J_{C-F} = 24.8$ Hz, C₁₁); 36.9 (dd, $^3J_{C-Fa} = 4.6$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.7$ Hz, C₁₂); 35.1 (t, $^2J_{C-F} = 25.1$ Hz, C₉); 32.2; 29.84; 29.75; 29.68; 29.65; 23.1; 22.3 (t, $^3J_{C-F} = 4.3$ Hz, C₈); 14.3; 14.1.

¹⁹F NMR (C₆D₆, 282 MHz), δ ppm: -102.9 (dq, 1F, $J_{Fa-Fb} = 243.8$ Hz, $J_{F-H} = 16.7$ Hz); -104.8 (dq, 1F, $J_{Fb-Fa} = 243.8$ Hz, $J_{F-H} = 16.2$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₉H₃₇F₂NO₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 492.26901. Found: m/z 492.2682 (2 ppm).

Synthesis of 3-{4-[5-(1,1-difluoro-decyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (12)



The reaction was performed from **7e** (111 mg, 0.27 mmol) accordingly to the general procedure 6. After purification by chromatography on silica gel, the product **11** was isolated as a sticky syrup (81 mg, 72% yield).

$R_f = 0.30$ (Et₂O/pentane 1/9).

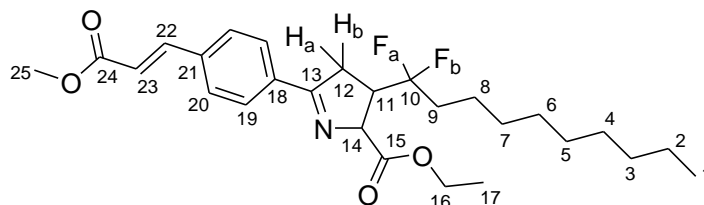
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.67 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H₁₉); 7.61 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H₁₅ or H₁₆); 7.50 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H₁₅ or H₁₆); 6.45 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H₁₈); 3.80 (s, 3H, H₂₁); 3.58 (dddd, 1H, $J_{H-Ha} = 12.0$ Hz, $^3J_{H-Fa} = 11.9$ Hz, $J_{H-Hb} = 11.7$ Hz, $^3J_{H-Fb} = 6.5$ Hz, H₁₁); 3.33 (dd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 16.8$ Hz, $J_{Ha-H11} = 11.7$ Hz, H_a); 3.02 (dd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 16.8$ Hz, $J_{Hb-H11} = 12.0$ Hz, H_b); 3.01 (s, 3H, H₂₂), 2.08-1.76 (m, 2H, H₉); 1.63-1.50 (m, 2H, H₈); 1.39-1.17 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 167.3 (C₂₀); 148.1 (C₁₃); 144.0; 134.6; 133.9; 128.2 (2C); 126.2 (2C); 124.5 (t, $^1J_{C-F} = 242.6$ Hz, C₁₀); 118.0; 71.2 (t, $^2J_{C-F} = 28.8$ Hz, C₁₁); 51.7; 43.7; 35.5 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.0$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.3$ Hz, C₁₂); 33.0 (t, $^2J_{C-F} = 24.3$ Hz, C₉); 31.8; 29.41 (2C); 29.37; 29.2; 22.6; 21.1 (t, $^3J_{CF} = 4.0$ Hz, C₈); 14.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -102.22 (ddt, $J_{Fa-Fb} = 250.5$ Hz $J_{F-H} = 27.0$ Hz, 11.9 Hz); -104.34 (dddd, $J_{Fb-Fa} = 250.9$ Hz, $J_{F-H} = 26.7$ Hz, 12.2 Hz, 6.5 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₄H₃₄F₂N₂O₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 437.13799. Found: m/z 437.1382 (0 ppm).

Synthesis of 3-(1,1-difluoro-decyl)-5-[4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (13)



The reaction was performed from **8e** (124 mg, 0.26 mmol) accordingly to the general procedure 6. After purification by chromatography on silica gel, the product **12** was isolated as a sticky syrup (80 mg, 64% yield).

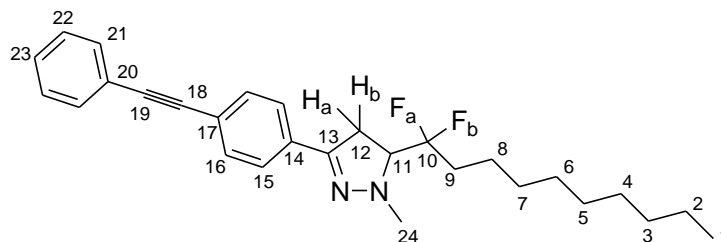
$R_f = 0.14$ (Et₂O/pentane 2/8).

$^1\text{H NMR}$ (C₆D₆, 300 MHz), δ ppm: 7.70 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H₂₃); 7.62 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H₁₉ or H₂₀); 7.00 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H₁₉ or H₂₀); 6.37 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H₂₃); 5.23 (dt, 1H, $J_{H14-H11} = 6.4$ Hz, $^4J_{H14-F} = 1.8$ Hz, H₁₄); 4.12-3.94 (m, 2H, H₁₆); 3.48 (s, 3H, H₂₅); 3.47-3.29 (m, 1H, H₁₁); 2.83 (ddd, 1H, $J_{H_a-H_b} = 17.4$ Hz, $J_{H_a-H11} = 7.3$ Hz, $^4J_{H_a-F} = 1.6$ Hz, H_a); 2.65 (ddd, 1H, $J_{H_b-H_a} = 17.4$ Hz, $J_{H_b-H11} = 10.1$ Hz, $^4J_{H_b-F} = 2.3$ Hz, H_b); 1.80-1.62 (m, 2H, H₉); 1.60-1.45 (m, 2H, H₈); 1.31-1.13 (m, 12H); 0.98 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H₁₇), 0.92 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, H₁).

$^{13}\text{C NMR}$ (C₆D₆, 75 MHz), δ ppm: 173.0; 171.9; 166.7; 143.8; 137.1; 135.1; 128.8 (2C); 128.2; 124.4 (t, $^1J_{C-F} = 242.7$ Hz, C₁₀); 119.6; 75.4 (dd, $^3J_{C-F_a} = 4.2$ Hz, $^3J_{C-F_b} = 2.7$ Hz, C₁₄); 61.6; 51.3; 46.7 (t, $^2J_{C-F} = 25.4$ Hz, C₁₁); 36.8 (dd, $^3J_{C-F_a} = 5.0$ Hz, $^3J_{C-F_b} = 2.7$ Hz, C₁₂); 36.1 (t, $^2J_{C-F} = 25.0$ Hz, C₉); 32.2; 29.8; 29.73; 29.67; 29.6; 23.1; 22.3 (t, $^3J_{C-F} = 4.0$ Hz, C₈); 14.3; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (C₆D₆, 282 MHz), δ ppm: -102.90 (dq, 1F, $J_{F_a-F_b} = 244.3$ Hz, $J_{F-H} = 16.2$ Hz); -105.0 (dq, 1F, $J_{F-H} = 244.3$ Hz, $J_{F-H} = 16.8$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₃₇F₂NO₄⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 494.14822. Found: m/z 494.1483 (0 ppm).

Synthesis of 5-(1,1-difluoro-decyl)-1-methyl-3-(4-phenylethynyl-phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (14)


The reaction was performed from **7e** (100 mg, 0.26 mmol) accordingly to the general procedure 7. After purification by chromatography on silica gel, the product **13** was isolated as a sticky syrup (78 mg, 74% yield).

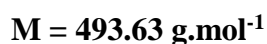
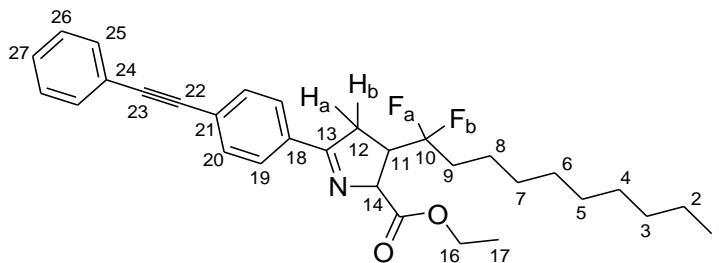
$R_f = 0.29$ (Et₂O/pentane 5/95).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm: 7.67-7.53 (m, 6H, Ar); 7.42-7.36 (m, 3H, Ar); 3.61 (dddd, 1H, $J_{H-Ha} = 12.0$ Hz, $^3J_{H-Fa} = 11.8$ Hz; $J_{H-Hb} = 11.7$ Hz, $^3J_{H-Fb} = 6.4$ Hz, H₁₁); 3.29 (dd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 16.8$ Hz, $J_{Ha-H11} = 11.7$ Hz, H_a); 3.00 (dd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 16.8$ Hz, $J_{Hb-H11} = 12.0$ Hz, H_b); 3.04 (s, 3H, H₂₄); 2.15-1.81 (m, 2H, H₉); 1.63-1.58 (m, 2H, H₈); 1.41-1.24 (m, 12H); 0.91 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 148.4 (C₁₃); 131.9; 131.7 (2C); 131.6 (2C); 128.4 (2C); 125.9 (2C); 125.3; 124.6 (t, $^1J_{C-F} = 242.7$ Hz, C₁₀); 123.6; 123.1; 90.9; 89.3; 71.3 (dd, $^2J_{C-Fa} = 28.6$ Hz, $^2J_{C-Fb} = 27.4$ Hz, C₁₂); 43.8; 35.5 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.1$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.3$ Hz, C₁₂); 33.0 (t, $^2J_{C-F} = 24.5$ Hz, C₉); 31.9; 29.43 (2C); 29.40; 29.3; 22.7; 21.1 (t, $^3J_{C-F} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ ppm: -102.23 (ddt, $J_{Fa-Fb} = 250.8$ Hz, $J_{F-H} = 26.9$ Hz, 11.8 Hz); -104.38 (dddd, $J_{Fb-Fa} = 250.8$ Hz, $J_{F-H} = 27.3$ Hz, 11.5 Hz, 6.4 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₈H₃₄F₂N₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 459.2583. Found: m/z 459.25877 (0 ppm).

Synthesis of 3-(1,1-difluoro-decyl)-5-(4-phenylethynyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (15)


The reaction was performed from **8e** (100 mg, 0.21 mmol) accordingly to the general procedure 7. After purification by chromatography on silica gel, the product **14** was isolated as a sticky syrup (73 mg, 70% yield).

$R_f = 0.21$ (Et₂O/pentane 1/9).

¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz), δ ppm: 7.69-7.61 (m, 2H, Ar); 7.55-7.49 (m, 2H, Ar); 7.46-7.40 (2H); 7.1-6.8 (m, 3H, Ar); 5.22 (dt, 1H, $J_{H14-H11} = 6.5$ Hz, $^4J_{H14-F} = 1.6$ Hz, H₁₄); 4.13-3.97 (m, 2H, H₁₆); 3.49-3.32 (m, 1H, H₁₁); 2.85 (ddd, 1H, $J_{Ha-Hb} = 17.4$ Hz, $J_{Ha-H11} = 7.4$ Hz, $^4J_{Ha-F} = 1.6$ Hz, H_a); 2.71 (ddd, 1H, $J_{Hb-Ha} = 17.4$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $^4J_{Hb-F} = 2.3$ Hz, H_b); 1.77-1.64 (m, 2H, H₉); 1.57-1.47 (m, 2H, H₈); 1.29-1.15 (m, 12H); 0.99 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H₁₇), 0.92 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ ppm: 172.7; 171.6; 133.3; 131.7 (2C); 131.6 (2C); 128.4 (2C); 128.3 (2C); 126.1; 124.7 (t, $^1J_{C-F} = 242.9$ Hz, C₁₀); 92.0; 89.6; 76.1; 61.3; 46.2 (t, $^2J_{C-F} = 25.1$ Hz, C₁₁); 36.5 (dd, $^3J_{C-Fa} = 5.0$ Hz, $^3J_{C-Fb} = 2.0$ Hz, C₁₂); 35.9 (t, $^2J_{C-F} = 25.1$ Hz, C₉); 32.0; 29.6; 29.5; 29.4; 22.8; 21.0 (t, $^3J_{CF} = 3.9$ Hz, C₈); 14.1; 13.8.

¹⁹F NMR (C₆D₆, 282 MHz), δ ppm: -102.91 (dq, 1F, $J_{Fa-Fb} = 243.9$ Hz, $J_{F-H} = 16.5$ Hz); -104.75 (dq, 1F, $J_{Fb-Fa} = 243.9$ Hz, $J_{F-H} = 16.1$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₃₁H₃₇F₂NO₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺ : m/z 516.26901 . Found: m/z 516.2689 (0 ppm).

DEUXIÈME CHAPITRE

SYNTHÈSE DE CHROMAN-4-ONES À CHAÎNES LATÉRALES *GEM*-DIFLUORÉES

I. C. Synthèse de chrom-4-ones à chaînes latérales *gem*-difluorées

I. C. 1. Introduction

Les hétérocycles oxygénés tels que les flavonoïdes, les coumarines, les chromones, chromanones (figure I.C.1), sont très répandus dans la nature et constituent l'une des grandes classes de composés d'origine naturelle qui présentent d'intéressantes propriétés biologiques. Elles constituent, par ailleurs, la structure de base de diverses molécules d'intérêt pharmaceutique.⁷²

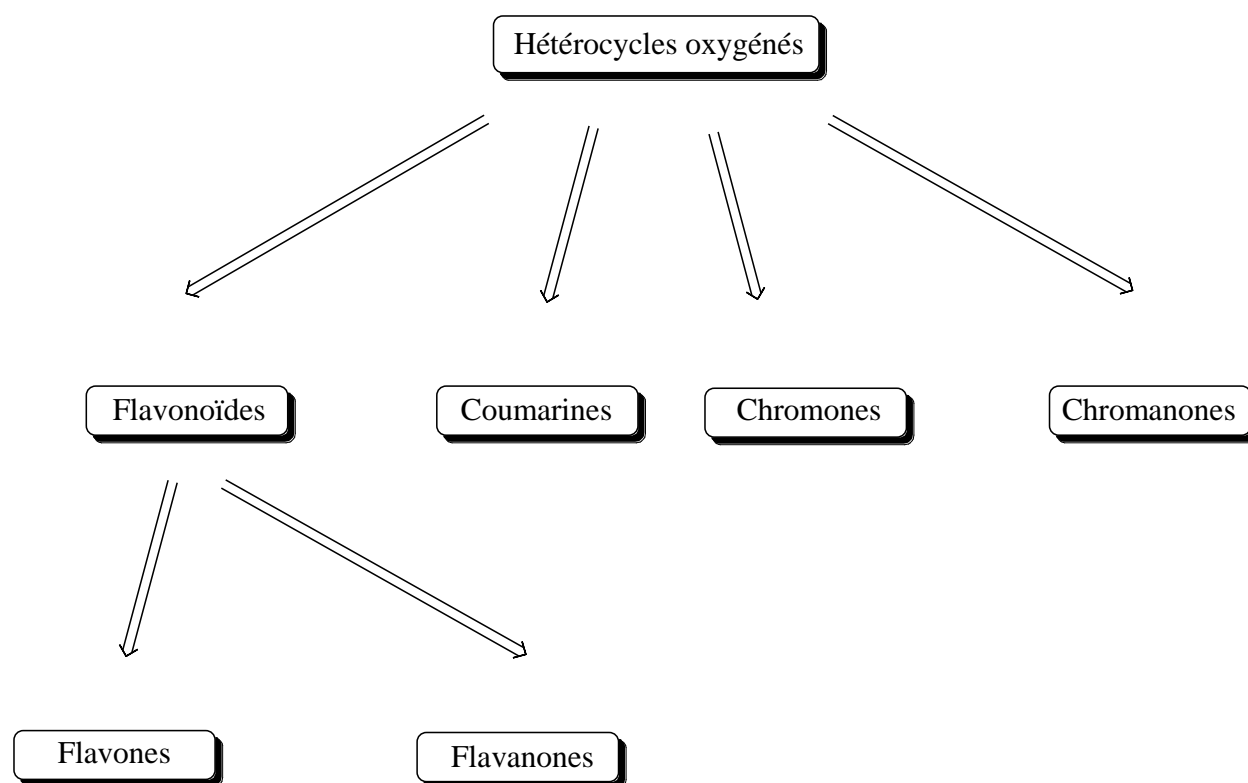


Figure I.C.1 : Des hétérocycles oxygénés

⁷² (a) H. Fukami, G. Sakata, M. Nakajima, *Agr. Biol. Chem.*, 29, 82, 1965. (b) M. Uchiyama, M Ohhashi, M Matsui, K. C. Nicolaou, *Agr. Biol. Chem.*, **1966**, 30, 1145. (c) H. Omokawa, K. Yamashita, *Agr. Biol. Chem.*, **1973**, 37, 1717. (d) D. P. Papahatjis, D. A. Claremon, R. E. Dolle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6967.

De nombreux ouvrages ont été publiés montrant l'isolement et l'élucidation de la structure de ces composés,⁷³ la biosynthèse et l'activité biologique, mais aussi des synthèses chimiques. Une grande attention a été portée sur les relations structure-activité de ces molécules.⁷⁴

Ces composés sont structurellement proches, on les distingue selon la nature du noyau et des substitutions. Les plus importantes d'entre eux sont présentés ci-dessous (Schéma I.C.1).⁷⁵

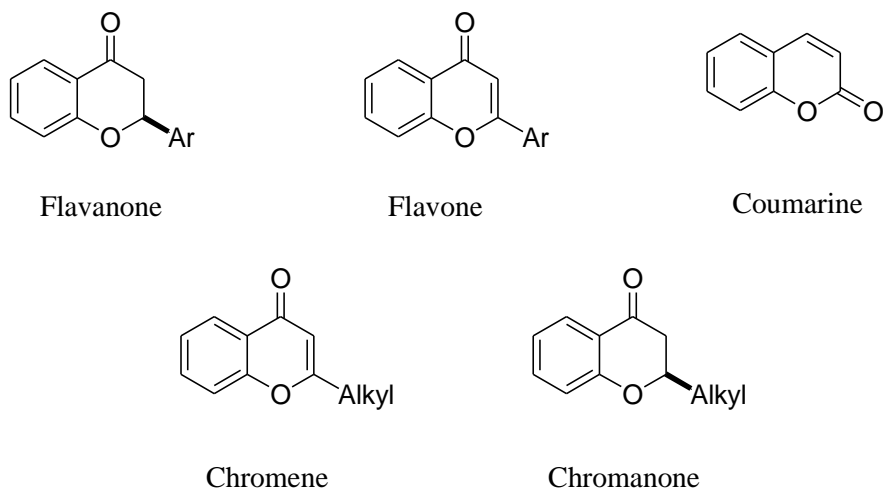


Schéma I.C.1 : Quelques familles d'hétérocycles oxygénés

I. C. 1. i. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des métabolites végétaux qui ont été crédités de nombreuses fonctions clés dans la croissance et le développement des plantes, y compris la protection de stress, la reproduction, la signalisation, la protection contre les insectes et les mammifères.⁷⁶

⁷³ (a) N. C. Veitch, R. J. Grayer, *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 1626. (b) N. C. Veitch, R. E. J. Grayer, *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, 25, 555. (c) J. B. Harborne, C. A. Williams, *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, 18, 310. (d) J. B. Harborne, C. A. Williams, *Nat. Prod. Rep.*, **1998**, 15, 631; (e) J. B. Harborne, C. A. Williams, *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, 12, 639. (f) A. Crozier, I. B. Jaganath, M. N. Clifford, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, 26, 1001. (g) A. Crozier, D. Del Rio, M. N. Clifford, *Mol. Aspects Med*, **2010**, 31, 446. (h) F. R. M. B. Silva, L. H. Cazarolli, L. Zanatta, E. H. Alberton, M. S. R. B. Figueiredo, P. Folador, R. G. Damazio, M. G. Pizzolatti, *MiniRev. Med. Chem.*, **2008**, 8, 1429

⁷⁴ (a) K. Robards, G. Tucker, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr. Crit. Rev. Food Sci.*, **2008**, 48, 929. (b) G. M. Boland, D. M. X. Donnelly, *Nat. Prod. Rep.*, **1998**, 15, 241. (c) F. Daayf, V. Lattanzio, C. Santos-Buelga, M. T. Escribano-Bailon, *Recent Advances in Polyphenol Research.*, Wiley-Blackwell, Oxford, Ames, Iowa, **2008**. (e) Y. B. Huang, H. Du, Y. X. Tang, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2010**, 86, 1293.

⁷⁵ A. E. Nibbs, K. A. Scheidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 449.

⁷⁶ Ø. M. Andersen, K. R. Markham, *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, CRC, Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2006**.

En plus de leurs rôles biologiques dans les plantes, ces composés phytochimiques ont été étudiés pour les avantages potentiels pour la santé humaine. Les flavonoïdes ont été classifiés parmi les «structures privilégiées»,⁷⁷ en raison de leur capacité à interagir avec un certain nombre de récepteurs dans le corps, déclenchant ainsi un large éventail de réponses biologiques. Ces produits naturels se sont révélés doués d'activités biologiques variées, y compris anticancéreux, antitumoral, antibactérien, antimicrobien, anti-oxydant, oestrogène et des propriétés anti-œstrogéniques.⁷⁶

Le terme « flavonoïde » désigne une large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (Schéma I.C.2), ces types des composés présentent une grande diversité des propriétés biologiques. Du fait de leur caractère antioxydant, ils protègent les mammifères contre toute sorte d'agression et de maladies.⁷⁸

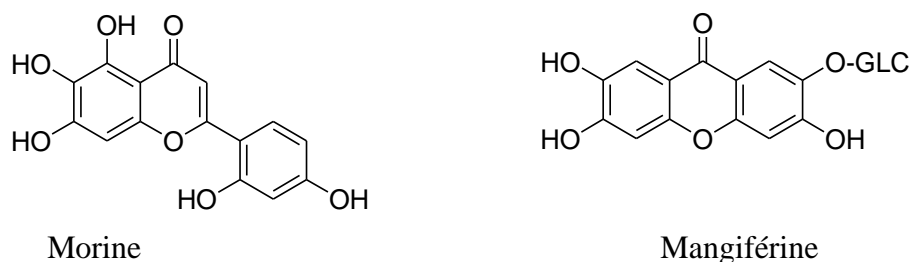


Schéma I.C.2 : Deux exemples des flavonoïdes

Structuralement, ces molécules sont distinguées par un groupe aryle en position 2 sur le noyau pyranique (Schéma I.C.1). Les flavonoïdes peuvent être regroupés en une douzaine de classes selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central et la substitution autour du noyau. Parmi ces composés, les flavones les flavanones.

I. C. 1. i-a. Flavones

Les flavones sont une sous-famille des flavonoïdes dont la structure est basée sur la flavone (2-phénylchromén-4-one) (Schéma I.C.3).

⁷⁷ B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. Dipardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235.

⁷⁸ C. A. Williams, R. J. Grayer, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 539.

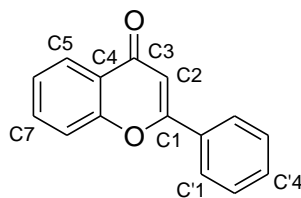
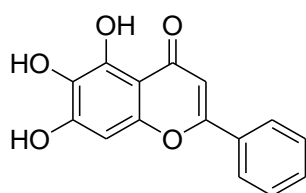


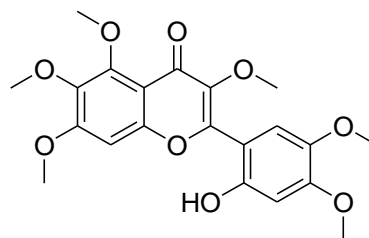
Schéma I.C.3 : Structure générale de la flavone

Ce sont des colorants végétaux jaunes dont environ 300 composés naturels sont connus. Ils ont été examinés pour des propriétés antioxydantes, anti-tumorales, anti-microbiennes, anti-inflammatoires et sont également utilisés dans le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives, etc.⁷⁹ Dans près de 90% de ces molécules, le cycle aromatique porte des groupes hydroxyles surtout en position C5 et C7. Ces groupes peuvent être libres, étherifiés ou bien méthylés. L'autre cycle aromatique substitué dans 80% des cas en C'4, les substituants sont presque toujours des groupes –OH ou –OCH₃.

Deux exemples des flavones sont rapportés ci-dessous (Schéma I.C.4).



Baicalein⁸⁰



Brickellin⁸¹

Schéma I.C.4 : Deux exemples des flavones

I. C. 1. i-b. Flavanones

Les flavanones constituent un sous-groupe de flavonoïdes, dérivés 2,3-dihydrogénés des flavones. Ces molécules sont caractérisées par la présence d'un centre asymétrique (Schéma I.C.5). Chez les flavanones naturelles, le carbone C-1 est normalement de configuration S.

⁷⁹ M. Singh, M. Kaour, O. Silkari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *84*, 206.

⁸⁰ (a) H. Wang, K. M. Hui, S. Xu, Y. Chen, J. T. Wong, H. Xue, *Pharmazie*, **2002**, *57*, 857. (b) K. M. Hui, X. H. Wang, H. Xue, *Planta Med.*, **2000**, *66*, 91. (c) S. Q. Zhang, D. Obregon, J. Ehrhart, J. Deng, J. Tian, H. Hou, B. Giunta, D. Sawmiller, J. Tan, *Neurosci. Res.*, **2013**, *91*, 1239.

⁸¹ M. F. Roberts, B. N. Timmermann, T. J. Mabry, R. Brown, S. A. Matlin, *Phytochemistry*, **1984**, *23*, 163.

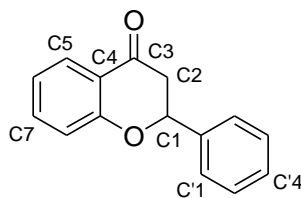
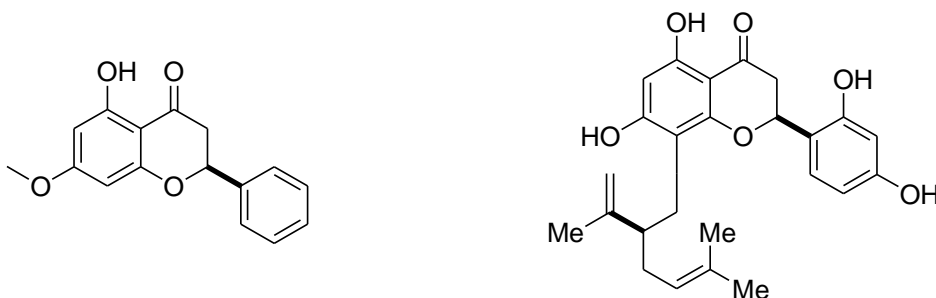


Schéma I.C.5 : Structure générale de la flavanone

Les flavanones naturelles et synthétiques ont attiré une attention considérable en raison de leurs activités biologiques intéressantes notamment, antimicrobactérienne,⁸² antimicrobienne,⁸³ anticancer,⁸⁴ antibactérienne,⁸⁵ antioxydant,⁸⁶ anti-inflammatoire,⁸⁷ anti-proliférative,⁸⁸ antitumorale.⁸⁹

Deux exemples des flavanones sont rapportés ci-dessous (Schéma I.C.6).



Pinostrobin : activité antivirale

Sophoroflavanone G : activité oestrogénique

Schéma I.C. 6 : Deux exemples des flavanones

⁸² U. Prawat, O. Chairerk, R. Lenthas, A-W. Salae, P. Tuntiwachwuttikul, *Phytochemistry Lett.*, **2013**, 6, 286.

⁸³ Y. Deng, J. P. Lee, M. Tianasoa-Ramamonit, J. K. Snyder, S. Ann Des Etages, D. Kanada, M. P. Snyder, C. J. Turner, *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 1082.

⁸⁴ Y. Murti, P. Mishra, *Indian J. Pharm. Sci.*, **2014**, 76, 163.

⁸⁵ M. Linuma, H. Tsuchiya, M. Sato, J. Yokoyama, M. Ohyama, Y. Ohkawa, T. Tanaka, S. Fujiwara, T. Fujii, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1994**, 46, 11, 892.

⁸⁶ H. J. Heo, D. O. Shin, M. J. Kim, B. G. Kim, D. H. J. Agric. Food Chem., **2004**, 52, 1520.

⁸⁷ D. Njamen, J. T. Mbafor, Z. T. Fomum, A. Kamanyi, J. C. Recio, R. M. Giner, S. Manez, J. L. Rios, *Planta Medica.*, **2004**, 70, 104.

⁸⁸ C.L. Miranda, J.F. Stevens, A. Helmrich, M.C. Henderson, R.J. Rodriguez, Y.-H. Yang, M.L. Deinzer, D.W. Barnes, D.R. Buhler, *Food and Chemical Toxicology*, **1999**, 37, 271.

⁸⁹ K-I. Hayashi, Y. Nakanishi, K. F. Bastow, G. Cragg, H. Nozaki, K-H. Lee, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 125.

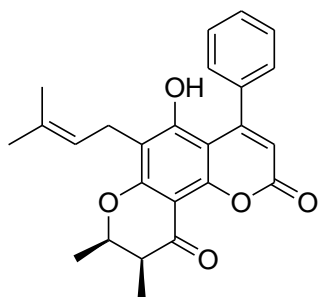
I. C. 1. ii. Coumarines

Les coumarines appartiennent à la classe des composés phénoliques, elles constituent avec les flavonoïdes et les chromones un vaste ensemble de substances. L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'un noyau benzopyrane. Les coumarines manifestent diverses activités biologiques, qui varient selon la substitution sur le cycle benzopyrannique.⁹⁰

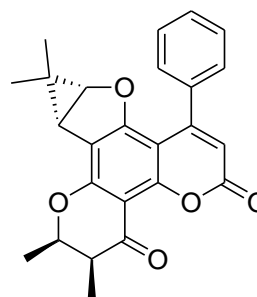
La coumarine connue pour ses propriétés anti-oedémateuses, a fait l'objet d'études cliniques chez les patients atteints de cancers avancés car elle est rapidement métabolisée au niveau du foie en 7-hydroxycoumarine. Il n'est pas exclu que les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques attribuées au frêne soient dues aux coumarines. L'action commune des coumarines de différente origine est celle connue contre les différents types de troubles gastriques, antivirale, antimicrobienne.^{91, 92}

Les coumarines utilisées dans l'industrie comme fixatif des parfums (3,4-dihydrocoumarine) sont présentes dans les huiles essentielles de la lavande.

Deux exemples des coumarines sont rapportés ci-dessous (schéma I.C.7).



Calocoumarine A : agent antitumoral



Calocoumarine B : agent antitumoral

Schéma I.C.7 : Deux exemples des coumarines

⁹⁰ (a) V. M. Malikov, A. I. Saidkhodzhaev, *Chem. Nat. Compd.*, **1998**, 34, 202. (b) A. Estevez-Braun, A. G. Gonzalez, *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 465.

⁹¹ T. Fujioka, K. Furumi, H. Fujii, H. Okabe, K. Mihashi, Y. Nakano, H. Matsunga, M. Katano, M. Mori, *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 96.

⁹² Y. F. Chen, H.Y. Tsai, T. S. Wu, *Planta Med.*, **1995**, 61, 2.

I. C. 1. iii. Chromones

Les chromones (Schéma I.C.8) constituent une fraction importante des composantes pharmacophores de plusieurs molécules biologiquement actives d'origine synthétique ou naturelle.

⁹³ La chromone est la structure de base de plusieurs flavonoïdes.

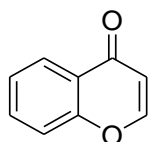
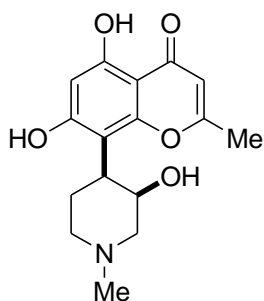


Schéma I.C.8 : Structure générale de la chromone

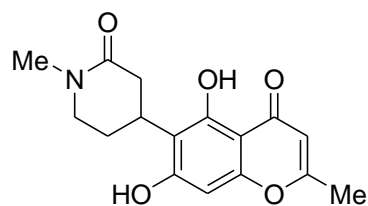
Les chromones et leurs dérivés sont trouvés comme pigments dans les feuilles et les fleurs. Elles sont importantes pour la synthèse d'hétérocycles oxygénés. Elles sont largement répandues dans la nature et présentent une faible toxicité avec une grande variété des propriétés utiles.

Les chromones sont signalées pour leurs activités biologiques importantes notamment anti-inflammatoire, anti-allergique, antibactérienne, neuroprotectrice, anti-VIH, anti-oxydante et antifongique. Elles affichent également des propriétés antispasmodique, cardiotonique et anticancéreuse.⁹³

Deux exemples de chromones sont rapportés ci-dessous (Schéma I.C.9).



Rohitukine : anti-inflammatoire



piperidinone noreugenin : activité neuropsychopharmacologique

Schéma I.C.9 : Deux exemples de chromones bioactives

⁹³ (a) Z. N Siddiqui, F. Farooq, *J.Chem. Sci.*, **2012**, 124, 1097. (b) M. Gill, R. H. Thomson (eds), **1993**, *The Chemistry of Natural Products*, 2nd ed, (Surrey: Blackie) p 60.

Des dérivés de benzoxépine sont préparés à partir des chromones fluorées (Schéma I.C.10), Ce sont de composés intéressants présentant des activités antimicrobiennes et antifongiques.⁹⁴

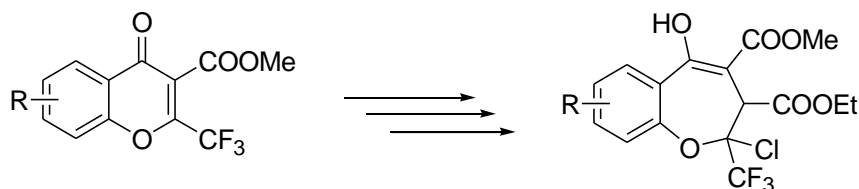


Schéma I.C.10 : Synthèse de benzoxépine

I. C. 1. iv. Chromanones (chroman-4-one)

Les chromanones constituent un important groupe de composés qui présentent des actions remarquables dans les domaines biochimiques et pharmacologiques. La chromanone est la structure de base de la flavanone (Schéma I.C.11).

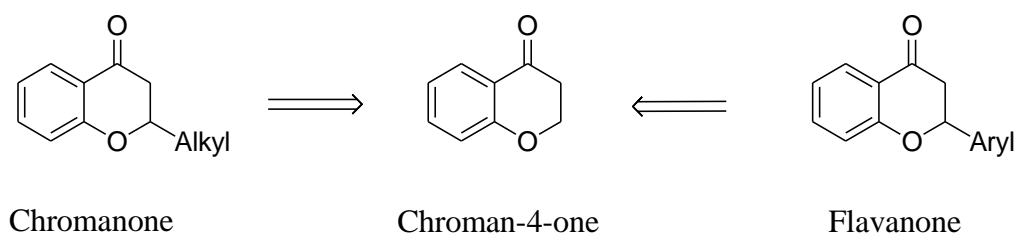


Schéma I.C.11 : Structure de base des chromanones et des flavanones

Ils ont été examinés pour des propriétés antioxydant, antibactérienne, antipaludique, anticancéreuse, antifongique, psychoanaleptique, anti-amibien et antidépresseur.⁹⁵

Certains dérivés de chromanones ont été évalués pour des activités antivirales in vitro contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'immunodéficience simienne (SIV). Ils

⁹⁴ L. wen, H. L. Zhang, Q. Shen, L. lu, *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 133,171.

⁹⁵ (a) B. A. Bohm, J. B. Harbone, *The Flavonoids. Advances in Research Since*, **1980**, ed. B. A. Bohm, J. B. Harbone, Chapman and Hall, New York, **1988**. (b) Ø. M. Andersen, K. R. Markham, *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, CRC, Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2006**. (c) B. A. Bohm, *Introduction to Flavonoids*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1998**. (d) G. P. Ellis, *Chromenes, Chromanones and Chromones*, John Wiley & Sons, New York, **1977**.

ont également été reconnus comme étant actifs en photosynthèse. D'autres dérivés de chromanones ont également été trouvés utiles dans le traitement de l'asthme bronchique.⁹³

Les inophynones et les iso-inophynones sont des exemples des molécules qui comportent l'unité chromanone, elles ont des propriétés antibactériennes (Schéma I.C.12).

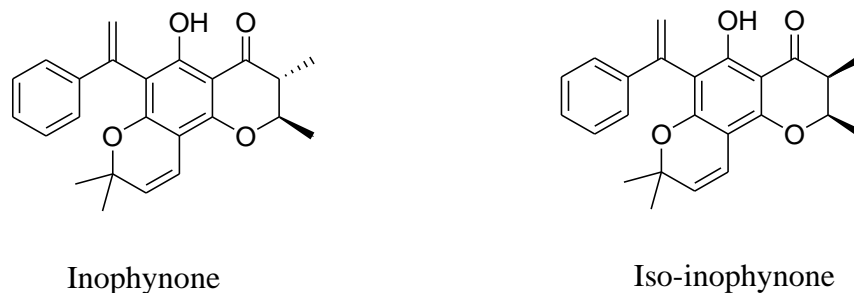


Schéma I.C.12 : Deux dérivés des chromanones

D'autres exemples représentatifs de chroman-4-ones sont présentés dans le schéma I.C.13, tels que l'extrait de plante (S) -2,6-diméthylchromanone,⁹⁶ ou LL-D253 α avec des propriétés antibiotiques,⁹⁷ et l'TMC40.⁹⁸ Ce type de chromane-4-one disubstituée est également utilisé pour la préparation de dérivés analogues du tocophérol.

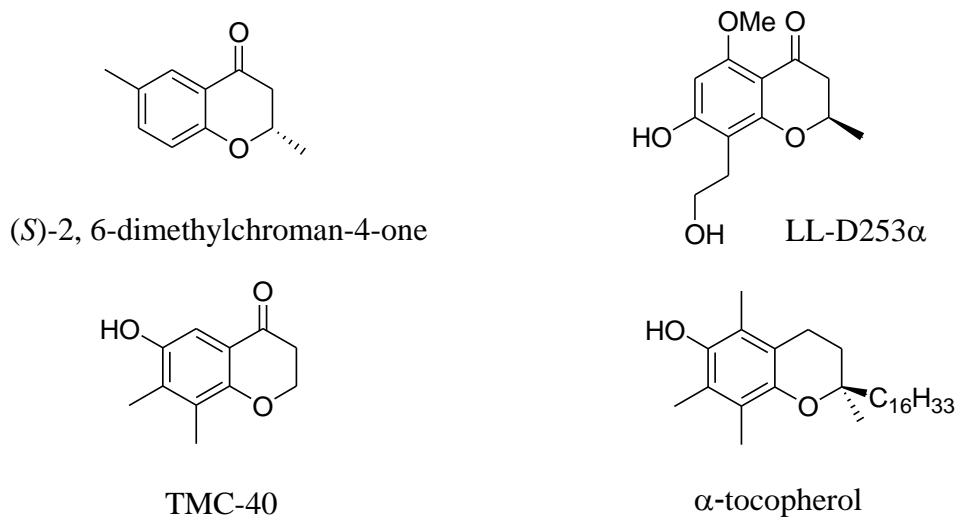


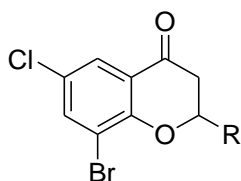
Schéma I.C.13 : Des exemples représentatifs de chromane-4-ones bioactifs

⁹⁶ N. Comey, I. Hook, H. Sheridan, J. Walsh, P. James, *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 148.

⁹⁷ I. M. Chandler, C.R. Mc Intyre, C.R.; T. J. Simpson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2271.

⁹⁸ L. Monzote, W. Stamberg, A. Patel, T. Rosenau, L. Maes, P. Cos, L. Gille, *Chem. Res. Toxicol.*, **2011**, 24, 1678.

Récemment, une famille de chroman-4-ones a été décrite avec différentes chaînes alkyle en position 2 (Schéma I.C.14), et ils ont démontré des propriétés d'inhibiteurs puissants et sélectifs de la protéine de SIRT2. Ainsi, ils ont de fortes potentialités dans plusieurs domaines tels que le cancer, système nerveux central (CNS), et le système cardiovasculaire.⁹⁹



R = Chaînes alkyles

Schéma I.C.14 : Des chroman-4-ones inhibiteurs de la protéine de SIRT2

I. C. 1. iv-a. Synthèse de chroman-4-ones

Les approches les plus couramment appliquées à la synthèse de chromanones et de leurs dérivés se répartissent en trois catégories de base⁷⁵ (Schéma I.C.15).

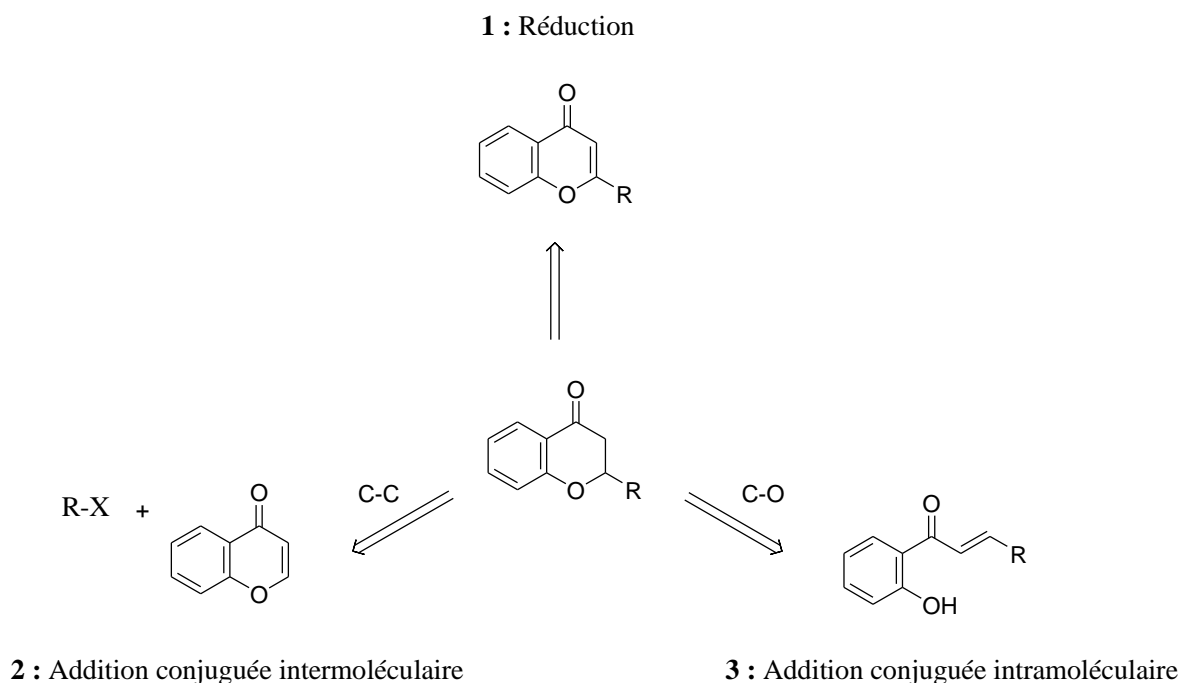


Schéma I.C.15 : Méthodes générales pour synthétiser les chroman-4-ones

⁹⁹ M. Friden-Saxin, T. Seifert, M. R. Landergren, T. Suuronen, M. Lathela-Kakkonen, E. M. Jarho, K. Luthman, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7104.

- 1) La réduction d'une chromone en chroman-2-one.
- 2) La formation de liaison, C2-R grâce à la réaction intermoléculaire d'addition conjuguée d'un alkyle métallique sur un chromone.
- 3) La formation de liaison C2-O par addition conjuguée intramoléculaire.

I. C. 1. iv-b. Chromanones fluorés

Quelques exemples de chroman-4-ones avec CF₃, ou des groupes perfluoroalkyle, en position 2 sont connus.¹⁰⁰ D'autre part, un exemple très intéressant de chromanone avec deux groupements CH₂F en position 2, a été décrite récemment : il est l'intermédiaire clé pour la préparation d'un produit essentiel à la réduction de la douleur nociceptive (comme antagoniste de TRVP1)¹⁰¹ (Schéma I.C.16).

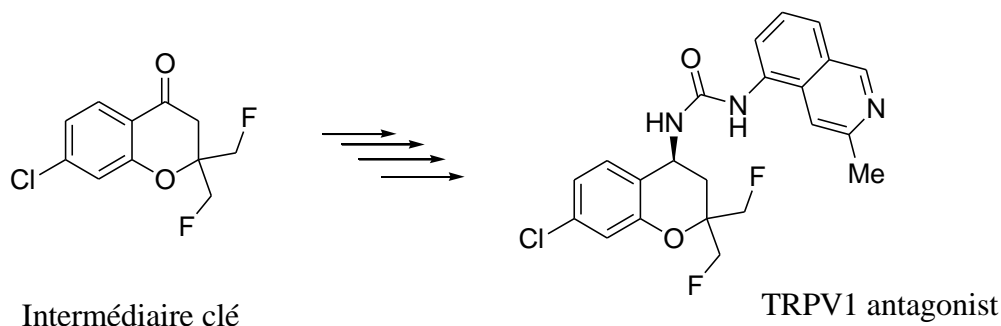


Schéma I.C.16 : Une chroman-4-one difluorée utilisée comme intermédiaire clé pour la synthèse d'un produit bioactif

Cependant, aucun exemple de chroman-4-ones avec une chaîne latérale *gem*-difluoroalkyle en position 2 n'a été décrit dans la littérature.

I. C. 2. Objectifs et stratégies

Après avoir montré, dans le premier chapitre, que la voie de synthèse de cétones vinyliques *gem*-difluorées mise au point permettait d'obtenir des pyrazolines et des pyrrolines, nous avons voulu

¹⁰⁰ (a) V. Ya. Sosnovskikh, D. V. Sevenard, B. I. Usachev, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2097. (b) D. V. Sevenard, V. Ya. Sosnovskikh, A. A. Kolomeitsev, M. H. Königsman, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7623. (c) V. Ya. Sosnovskikh, B. I. Usachev, D. V. Sevenard, G.-V. Rösenthaller, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7747.

¹⁰¹ M. E. Bellizzi, A. V. Bhatia, S. C. Cullen, J. Gandarilla, A. W. Ktuger, D. S. Welch, *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, 303.

I. C. 3. Résultats et discussion

Les méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de chromanones substituées par un groupe alkyle en position 2 ne semblent pas appropriées à la préparation de nos molécules cibles.^{75, 103, 104} Par conséquent, nous avons conçu une autre stratégie, fondée sur l'accès facile aux intermédiaires vinyliques *gem*-difluorés (Schéma I.C.17).

Les molécules cibles de type **20** devraient être obtenues par une addition oxa-Michael intramoléculaire à partir des énonés **19**, ces derniers sont obtenus par déprotection des intermédiaires de type **18**. Les cétones α - β insaturés doivent être préparées par isomérisation redox des alcools propargyliques **17** portant la chaîne latérale *gem*-difluoroalkyle.

La faisabilité de cette dernière étape est basée sur les travaux décrits dans le premier chapitre de la thèse, pour la synthèse de pyrazolines et de pyrrolines fluorées.¹⁰⁵ Les intermédiaires **17** sont facilement préparés en deux étapes, à partir des salicylaldehydes **15**.¹⁰⁴ Le schéma suivant résume les différentes étapes de cette synthèse (Schéma I.C.18).

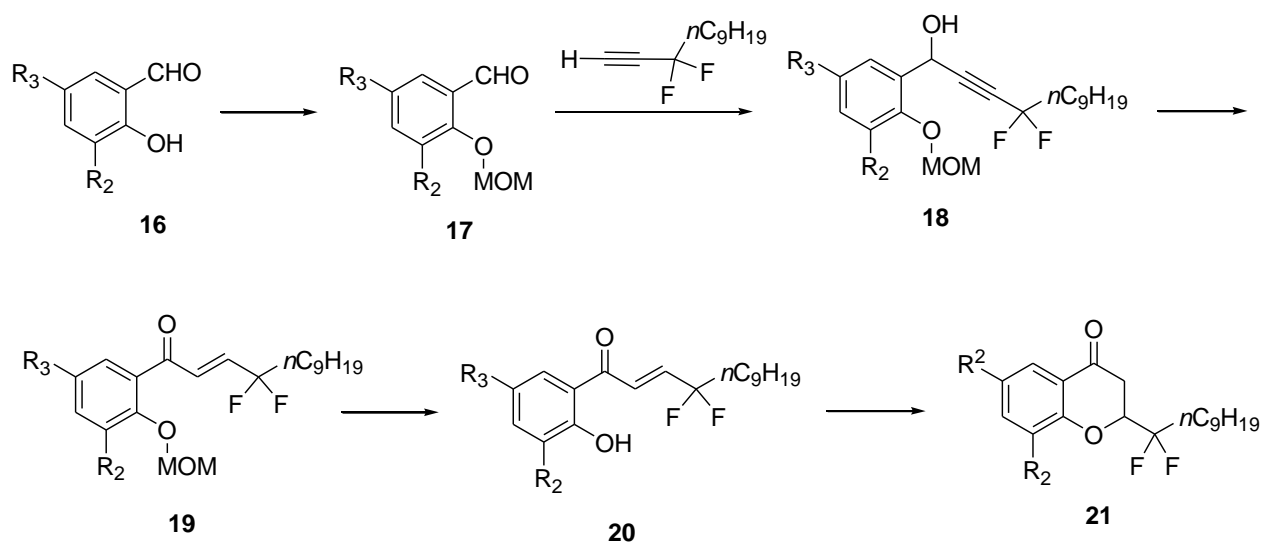


Schéma I.C.18 : Schéma synthétique pour la préparation des chromanones à chaîne difluorée

¹⁰³ N-X. Wang, Y. Xing, Y-J. Wang, *Curr. Org. Chem.*, **2013**, *17*, 1555.

¹⁰⁴ I., B. Masesane, Z. Y. Desta, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 2166.

¹⁰⁵ A. Nasr El Dine, A. Khalaf, D. Grée, O. Tasseau, F. Fares, N. Jaber, P. Lesot, A. Hachem, R. Grée, *Beilstein, J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 1943.

➤ Protection de l'alcool phénolique

L'agent protecteur (MOMCl) est utilisé pour protéger les salicylaldehydes **16** afin d'obtenir les composés **17** (Schéma I.C.19).¹⁰⁶ Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau (tableau I.C.1).

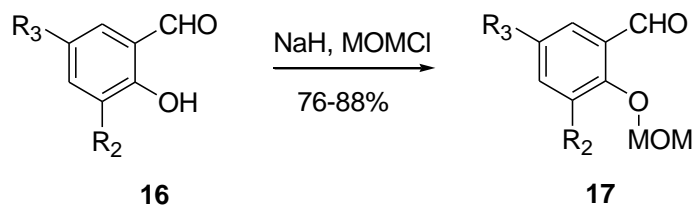


Schéma I.C.19 : Protection des salicylaldehydes par MOMCl

Entrée	Composé	R ₂	R ₃	Rendement
1	17a	H	H	79%
2	17b	H	Br	83%
3	17c	H	Me	88%
4	17d	Br	H	82%
5	17e	Me	H	84%
6	17f	Br	Br	76%
7	17g	Br	Cl	80%

Tableau I.C.1 : Synthèse des composés **17**

¹⁰⁶ K. C. Nicalaou, S. A. Snyder, X. Huang, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, A. Bigot, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10162.

➤ Synthèse des alcools propargyliques difluorés (18)

Dans cette étape le lithien du dérivé propargylique difluoré **4** s'additionne sur les composés carbonylés **17** pour conduire aux alcools intermédiaires recherchés **18** avec de bons rendements. L'utilisation d'un aldéhyde pour introduire les groupements R₂ et R₃ permet une grande diversité moléculaire (Schéma I.C.20). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau (tableau I.C.2).

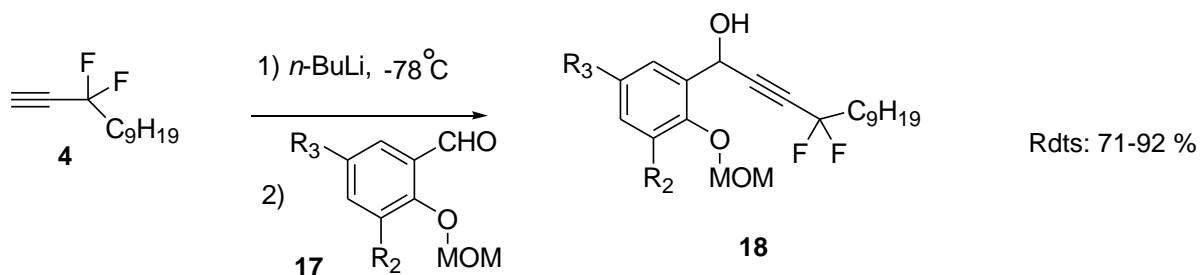


Schéma I.C.20 : Synthèse des alcools propargyliques difluorés **18**

Entrée	Composé	R ₂	R ₃	Rendement
1	18a	H	H	92%
2	18b	H	Br	74%
3	18c	H	Me	76%
4	18d	Br	H	74%
5	18e	Me	H	72%
6	18f	Br	Br	71%
7	18g	Br	Cl	74%

Tableau I.C.2 : Synthèse des composés **18**

➤ Synthèse des énones difluorés (19)

La synthèse des énones gemdifluorées est effectuée par traitement basique ; l'utilisation du DBU dans le THF, conduit aux énones désirés **19** (Schéma I.C.21). Il est à noter qu'un chauffage léger (60°C) s'est avéré nécessaire pour certains exemples.

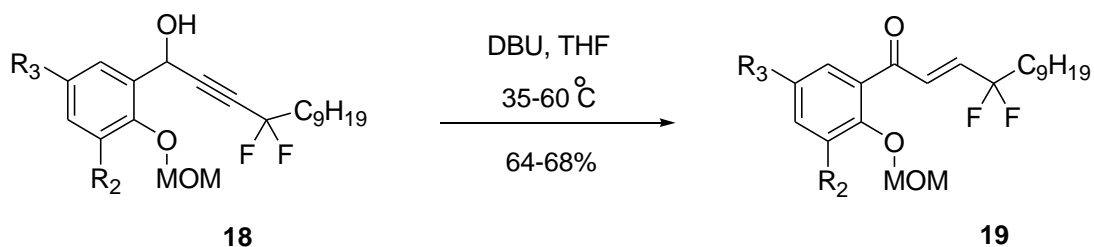


Schéma I.C.21 : Synthèse des cétones allyliques **19**

Cette réaction a été réalisée sur les sept alcools propargyliques **18** préparés précédemment. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I.C.3.

Entrée	Composé	T (°c)	R ₂	R ₃	Rendement
1	19a	35	H	H	65%
2	19b	35	H	Br	66%
3	19c	35	H	Me	66%
4	19d	35	Br	H	68%
5	19e	35	Me	H	64%
6	19f	60	Br	Br	65%
7	19g	60	Br	Cl	68%

Tableau I.C.3 : Synthèse des composés **19**

➤ Déprotection des groupes hydroxy protégés par MOMCl

L'utilisation d'acide paratoluènesulfonique dans le THF nous a permis de réaliser la déprotection pour obtenir les composés **20** avec d'excellents rendements (Schéma I.C.22).

Le tableau I.C.4 rassemble les résultats obtenus dans cette étape :

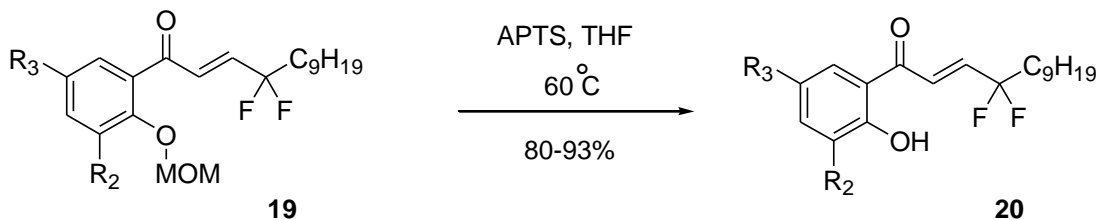


Schéma I.C.22 : Déprotection des groupes phénoliques

Entrée	Composé	R ₂	R ₃	Rendement
1	20a	H	H	80%
2	20b	H	Br	93%
3	20c	H	Me	86%
4	20d	Br	H	84%
5	20e	Me	H	83%
6	20f	Br	Br	89%
7	20g	Br	Cl	92%

Tableau I.C.4 : Synthèse des composés **20**

➤ Synthèse des chromanones à chaîne difluorée

L'emploi du carbonate de potassium anhydre dans le THF, à 35° C, permet de réaliser la cyclisation des substrats de type **20**. Les molécules cibles ont été obtenues avec de bons rendements (de 76 à 93%) (Schéma I.C.23).

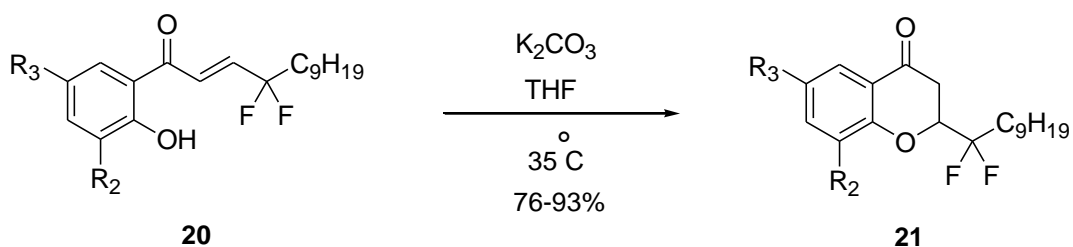


Schéma I.C.23 : Cyclisation intramoléculaire

Les résultats obtenus dans cette étape sont présentés dans le tableau I.C.5

Entrée	Composé	R ₂	R ₃	Rendement
1	21a	H	H	76%
2	21b	H	Br	93%
3	21c	H	Me	82%
4	21d	Br	H	81%
5	21e	Me	H	78%
6	21f	Br	Br	86%
7	21g	Br	Cl	93%

Tableau I.C. 5 : Synthèse des chroma-4-ones à chaînes difluoroalkyles

Cette méthodologie de synthèse, courte et efficace, nous a donc permis d'obtenir des chromanones à chaînes latérales *gem*-difluorées avec des bons rendements globaux sur 5 étapes (25% - 35%). Le schéma I.C.24 suivant représente les différents chromanones préparés.

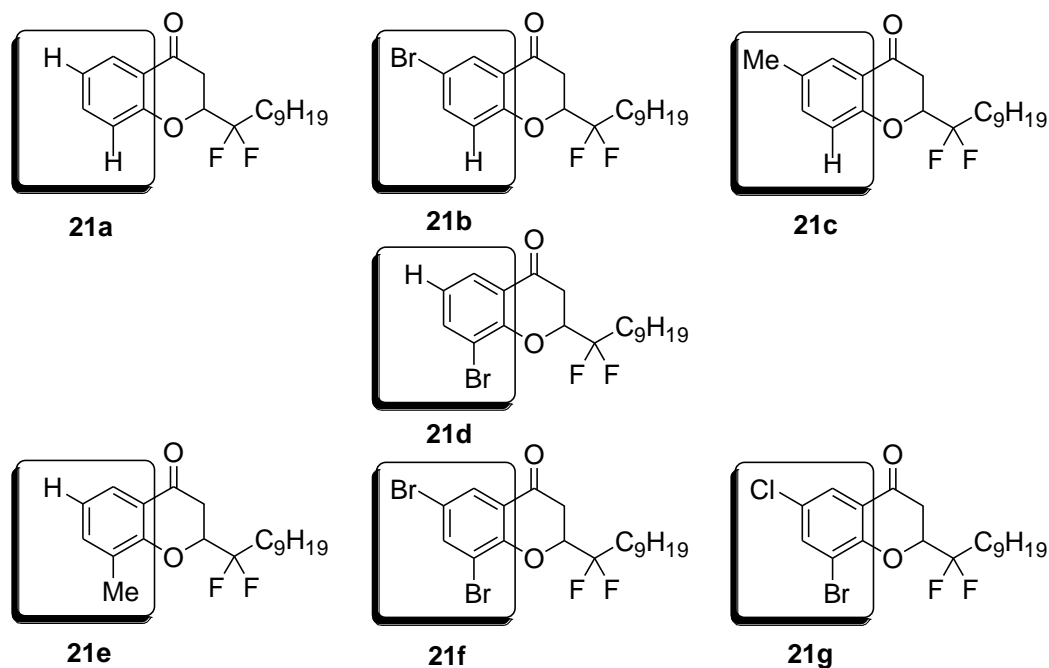


Schéma I.C.24 : Exemple de la diversité moléculaire au niveau des chromanones difluorées.

➤ Etude structurale :

Les composés synthétisés présentent des caractéristiques spectrales et analytiques en accord avec les structures indiquées.

L'analyse du spectre de RMN ^{19}F réalisé indique la présence d'un système AB autour de -110 ppm, ceci est dû au couplage entre les fluorures F_a et F_b , qui sont magnétiquement non-équivalents.

Les spectres RMN ^1H de ces composés présentent pour les protons du cycle deux doublets de doublets (dd), correspondant à deux protons non équivalents (H_a et H_b), à cause du carbone vicinal chiral (C_{11}). Le proton lié à ce carbone (H_{11}) apparaît comme un multiplet (m). Cette multiplicité est due, d'une part au couplage avec les protons H_a et H_b qui sont magnétiquement non équivalents, et d'autre part au couplage avec les deux atomes de fluor (Schéma I.C.25).

Les spectres RMN ^{13}C des composés synthétisés ont montré que les deux protons non-équivalents (H_a et H_b) sont liés à un atome de carbone autour de 36 ppm, avec une constante de couplage (CF) relativement petite (2-3 Hz), ce qui est typique pour le carbone C_{12} . Par contre, le proton H_{11} est lié à un carbone (dd) autour de 77 ppm, avec des constantes de couplage (CF) relativement grandes (26-37 Hz), correspondant au carbone C_{11} (Schéma I.C.25).

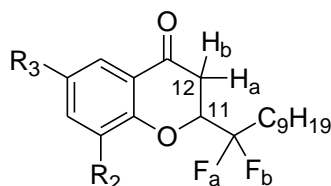


Schéma I.C.25 : Structure générale de chromanone *gem*-difluorée

Par exemple, pour le composé (**21b**) l'analyse du spectre de RMN ^{19}F réalisé dans CDCl_3 (figure I.C.2) indique la présence d'un système AB à -110,74 ppm ($J_{\text{Fa-Fb}} = 255.4$ Hz).

À 400 MHz, le spectre de RMN ^1H réalisé dans CDCl_3 (figure I.C.3) indique la présence d'un signal à 4.60-5.51 (m) correspondant au proton H_{11} .

Un double doublet à 2,97 ppm avec des constantes de couplage ($J_{\text{Ha-Hb}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{Ha-H11}} = 12.4$ Hz), et un autre à 2,86 ppm avec des constantes de couplage ($J_{\text{Hb-Ha}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{Hb-H11}} = 3.6$ Hz) correspondent aux 2 protons H_a et H_b qui sont magnétiquement non-équivalents.

À 100 MHz, le spectre de RMN ^{13}C réalisé dans CDCl_3 (figure I.C.4) indique la présence d'un double de doublet à 121.6 ppm avec des constantes de couplage ($^1J_{\text{C-Fa}} = 248.0$ Hz, $^1J_{\text{C-Fb}} = 241.8$ Hz) qui est typique du carbone C_{10} .

Les deux (dd) correspondants à H_a et H_b sont liés à l'atome de carbone (t) C_{12} (35,7 ppm, $^3J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz), et le proton (m) correspondant à H_{11} est lié au carbone (dd) C_{11} (77,1 ppm, $^2J_{\text{C-Fa}} = 36.7$ Hz, $^2J_{\text{C-Fb}} = 29.2$ Hz).

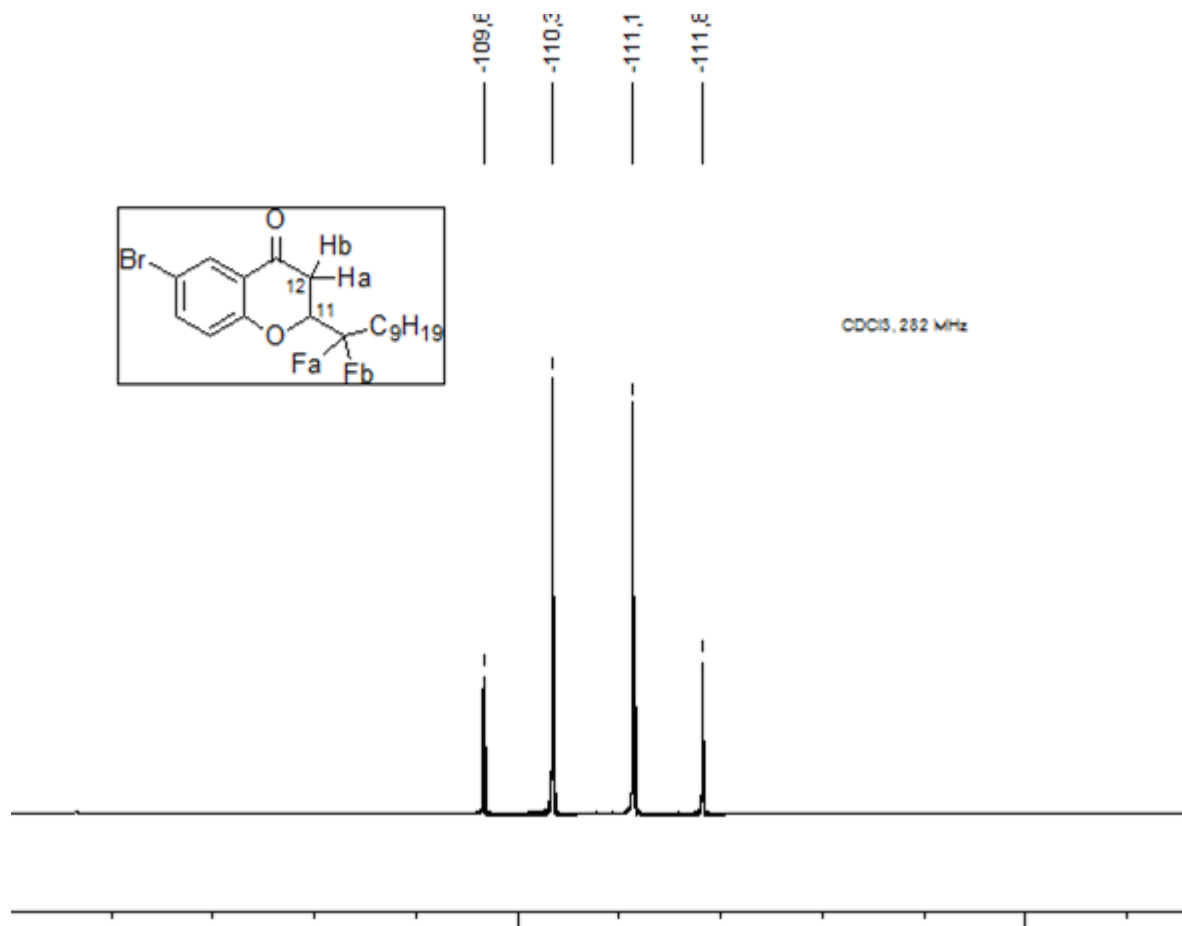


Figure I.C.2 : Spectre RMN ^{19}F du produit (**21b**) (282 MHz, CDCl_3)

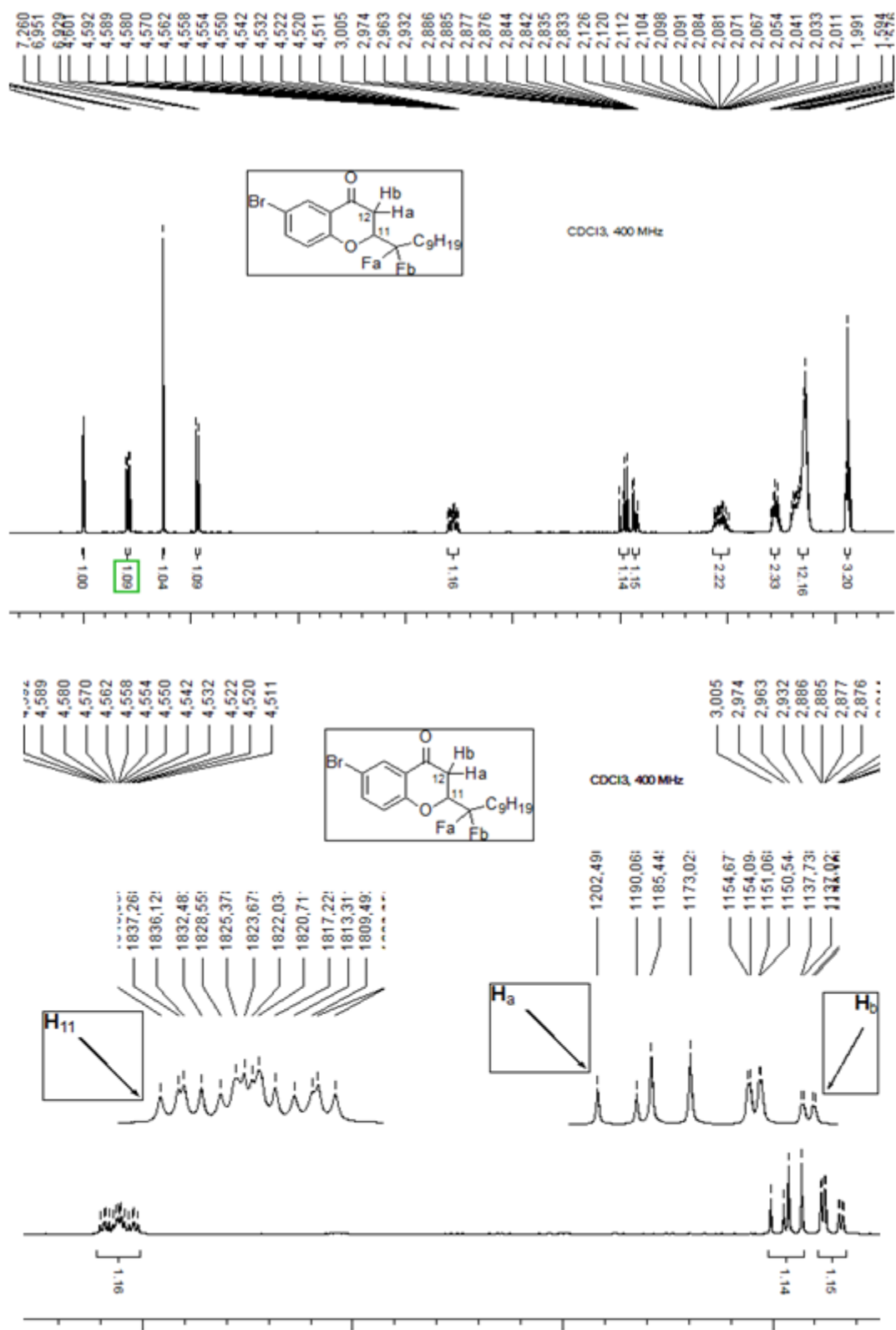


Figure I.C.3 : Spectre RMN ^1H du produit (**21b**) (400 MHz, CDCl_3)

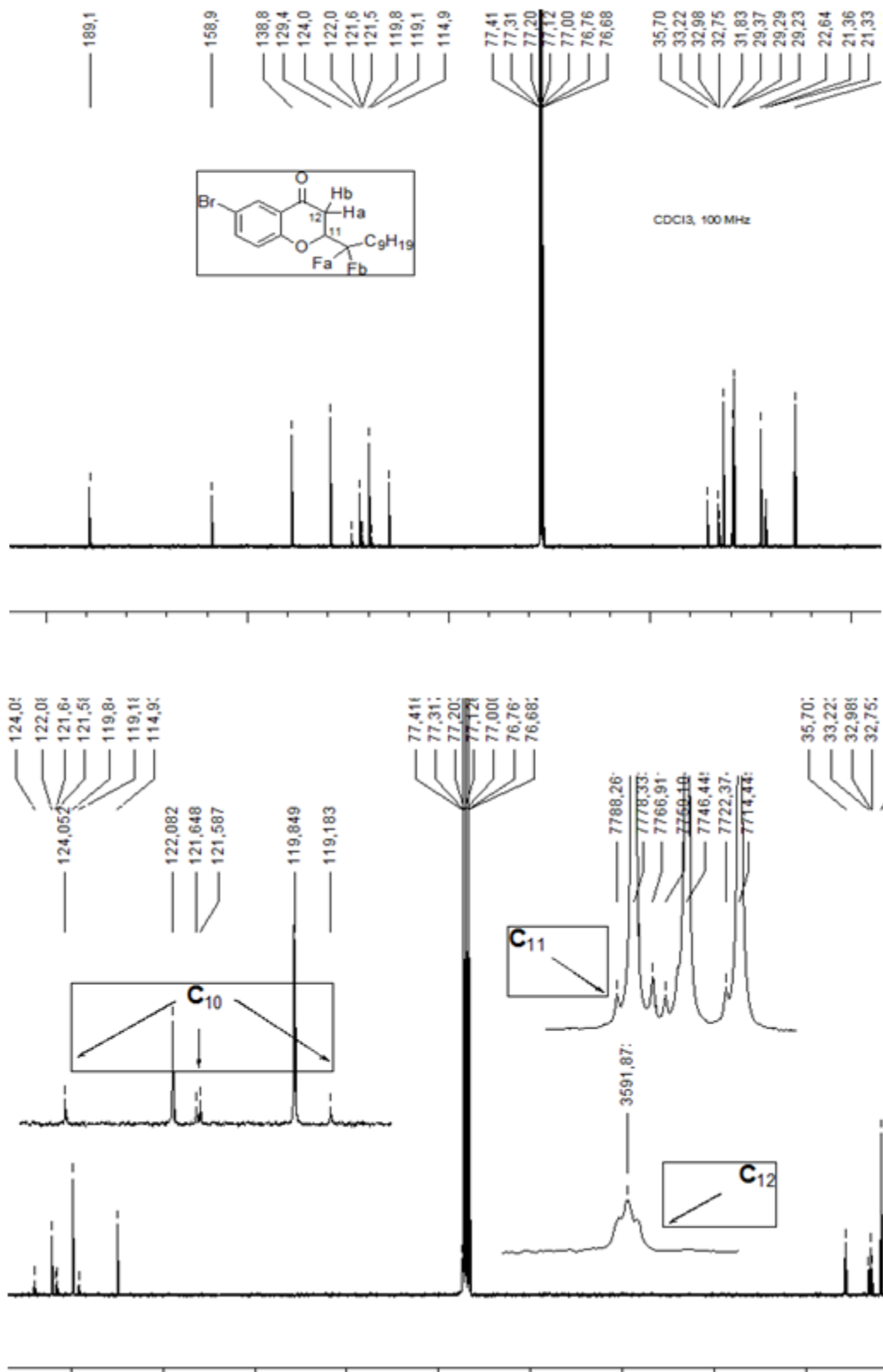


Figure I.C.4 : Spectre RMN ^{13}C du produit **(21b)** (100 MHz, CDCl_3)

L'analyse par diffraction RX du composé (**21b**) confirme la structure proposée :

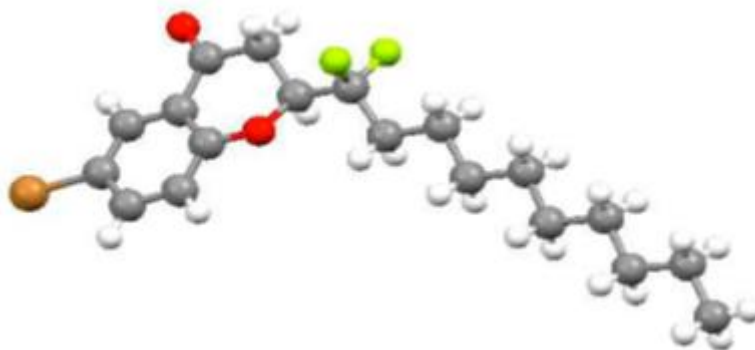


Figure I.C.5 : Structure de 21b par diffraction des rayons X

I. C. 4. Conclusion

Ce travail complète les études précédentes visant au développement d'une méthodologie courte et efficace applicable à la construction d'hétérocycles portant des chaînes latérales fluorées.

Nous avons montré qu'il est possible de préparer dans de bonnes conditions des chromanones à chaînes latérales fluorées. Ce qui pourrait permettre l'élargissement du champ d'application de ces composés qui représentent la structure de base de nombreuses molécules d'intérêt pharmaceutique.

La présence de Br sur le cycle aromatique devrait permettre des couplages de Suzuki-Miyaura, de Heck et de Sonogashira ... donc d'obtenir une grande diversité de molécules pouvant être testées expérimentalement et approuvées médicalement.

Les variations de groupe R₁ proviennent des dérivés propargyliques fluorées pourrait permettre d'augmenter la diversité moléculaire, et d'autre part de synthétiser des analogues de composés utilisés pour l'inhibition de la protéine de SIRT2 (Schéma I.C.26).

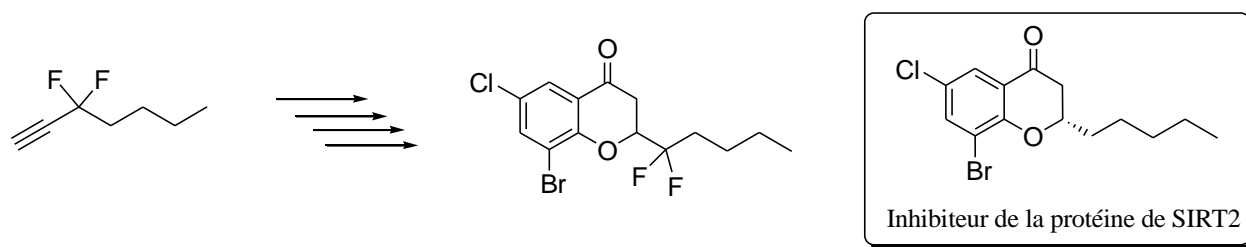
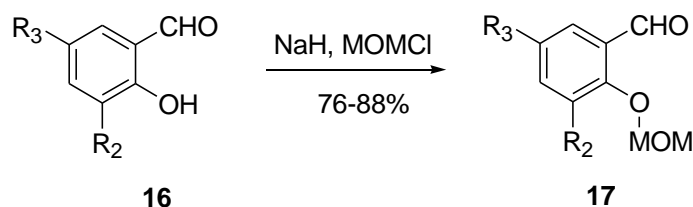


Schéma I.C.26 : Diversification de la chaîne latérale

I.C.5. PARTIE EXPÉRIMENTALE

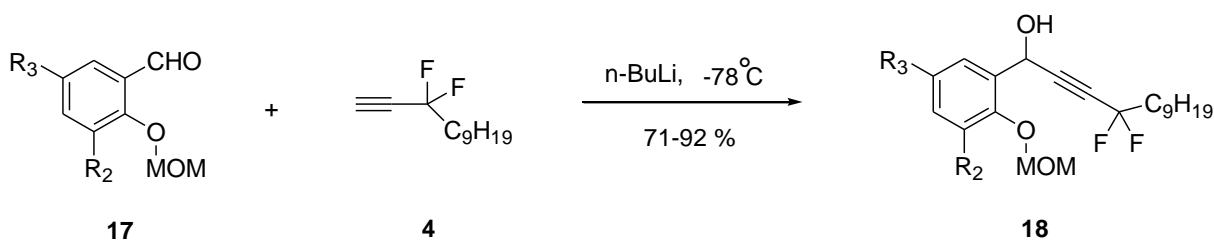
(Chapitre II)

1. General procedure for the protection of hydroxyl group (17)



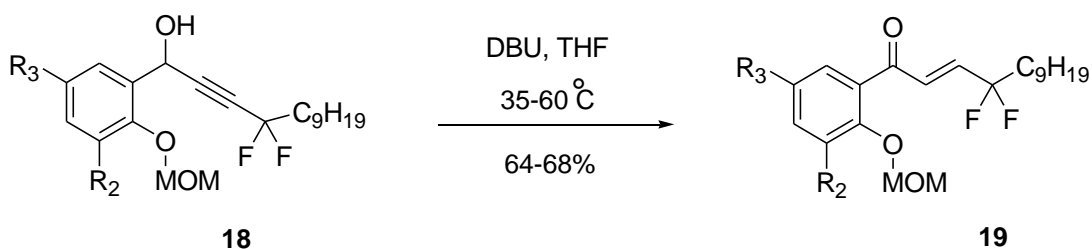
To a solution of salicylaldehyde **16** (1 eq) in THF, sodium hydride (5 eq, 60% by weight, dispersed in oil) was added at 0°C under nitrogen atmosphere. After 5 min, chloromethyl methyl ether (MOMCl) (1.5 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature. After this time, 20ml of NaOH solution (3M) was added to the reaction mixture. Then the two phases were separated. Aqueous phase was extracted with ethyl acetate (100 ml), and organic phase was washed with NaOH solution (100 ml), dried over Na₂SO₄, and then concentrated over vacuo. Crude product was then purified by chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate).

2. General procedure for the synthesis of difluoro-propargylic alcohols (18)



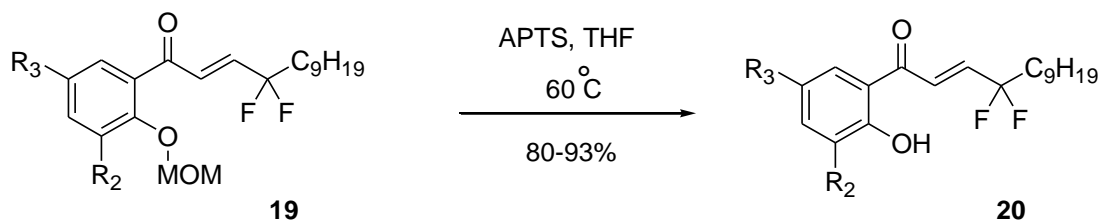
To a solution of propargylic *gem*-difluoro intermediate **4** (1 eq) in anhydrous THF (2 ml per mmol) cooled at -78°C, was added under nitrogen, a solution of *n*-butyllithium in hexane (1.2 eq). The mixture was stirred for 1 h at $t \leq -40^\circ\text{C}$. Then aldehyde **17** (1.2 eq) was added in anhydrous THF (1 ml per mmol) at -78°C and allowed to warm to room temperature for 2 h. The mixture was then treated with a saturated ammonium chloride solution, extracted by ether. The combined organic phases were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica gel, using as eluent mixture of pentane/ether.

3. General procedure for the synthesis of *gem*-difluoroenones (**19**)

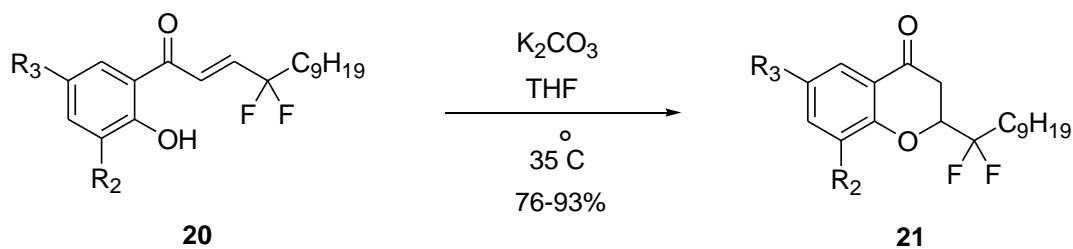


The difluoro-propargylic alcohol **18** (1 eq) was dissolved in THF (2 ml per mmol), then DBU (1.5 eq) was added, and stirred (**3.1**: stirred at 35°C; **3.2**: stirred under reflux) for the appropriate time (monitored by ¹⁹F NMR). After completion of the reaction, the mixture was neutralized with saturated solution of NH₄Cl. After extraction with diethyl ether, the organic phases were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica gel, using pentane/ether as eluent.

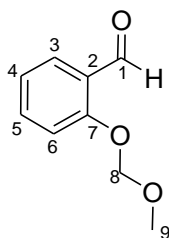
4. General procedure for the deprotection of hydroxyl group (**20**)



Gem-difluoroenones **19** was diluted in THF and then APTS (4 eq) was added. The mixture was then stirred under reflux for appropriate time (monitored by ¹H NMR). After completion of the reaction, the two phases were separated. Aqueous phase was extracted with diethyl ether, and the combined organic phases were washed with water, dried over Na₂SO₄, and then concentrated in vacuo. The product was then purified by chromatography on silica gel (pentane/ether).

5. General procedure for the synthesis of chromanones with *gem*-difluorinated side chain (21)

To a solution of enone **20** in THF, the potassium carbonate (4eq) was added, and the mixture was stirred at 35°C for appropriate time (monitored by ^{19}F NMR). After the completion of the reaction, the two phases were separated. The aqueous phase was extracted with ether, and the combined organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , concentrated under vacuo. The product was then purified by chromatography on silica gel (pentane/ether).

Synthesis of 2-methoxymethoxy-benzaldehyde (17a)

$$M = 166.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

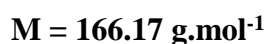
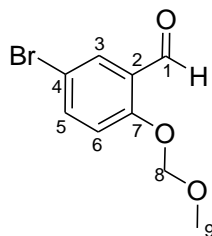
2-Hydroxybenzaldehyde (1 g, 8.19 mmol) was added to a solution of sodium hydride (0.98 g) and MOMCl (0.93 ml, 12.29 mmol) in THF (20 ml), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, the product **16a** was obtained as colorless oil (1.07 g, 79% yield).

$R_f = 0.45$ (pentane/ethyl acetate 9/1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ ppm: 10.51 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz, H_1); 7.84 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, Ar); 7.53 (ddd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, Ar); 7.22 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.7$ Hz, Ar); 7.10 (tt, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, Ar); 5.31 (s, 2H, H_8); 3.53 (s, 3H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 189.7 (C_1); 159.7; 135.8; 128.4; 125.6; 121.9; 115.1; 94.7 (C_8); 56.5 (C_9).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 232.08789. Found: m/z 189.0525 (1 ppm).

Synthesis of 5-Bromo-2-methoxymethoxy-benzaldehyde (17b)

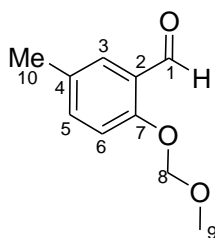
5-Bromo-2-hydroxybenzaldehyde (2 g, 10 mmol) was added to a solution of sodium hydride (1.20 g) and MOMCl (1.12 ml, 15 mmol) in THF (30 ml), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, the product **16b** was obtained as yellow oil (2.02 g, 83% yield).

$R_f = 0.48$ (pentane/ethyl acetate 9/1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 10.42 (s, 1H, H_1); 7.94 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H_3); 7.61 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.6$ Hz, H_5); 7.22 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H_6); 5.29 (s, 2H, H_8); 3.52 (s, 3H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 188.2 (C_1); 158.6; 138.2; 130.9; 126.8; 117.2; 114.8; 94.9 (C_8); 56.6 (C_9).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3^{79}\text{BrNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 266.96328. Found: m/z 266.9633 (0 ppm).

Synthesis of 2-methoxymethoxy-5-methyl-benzaldehyde (17c)

$$M = 180.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

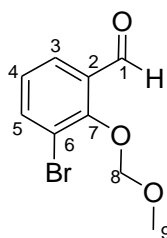
2-Hydroxy-5-methyl-benzaldehyde (1 g, 7.35 mmol) was added to a solution of sodium hydride (0.88 g) and MOMCl (0.84 ml, 11.03 mmol) in THF (20 ml), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, the product **16c** was obtained as colorless oil (1.16 g, 88% yield).

$R_f = 0.42$ (pentane/ethyl acetate 9/1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 10.47 (s, 1H, H₁); 7.62 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H₃); 7.32 (ddq, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 0.6$ Hz, H₅); 7.22 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H₆); 5.26 (s, 2H, H₈); 3.51 (s, 3H, H₉); 2.31 (s, 3H, H₁₀).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 189.9 (C₁); 157.7; 136.5; 131.4; 128.2; 125.1; 115.1; 94.7; 56.4; 20.3.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ ⁷⁹Na: $[\text{M} + \text{Na}]^+$; m/z 203.06841. Found: m/z 203.0685 (0 ppm).

Synthesis of 3-Bromo-2-methoxymethoxy-benzaldehyde (17d)

$$M = 166.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

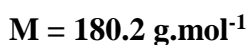
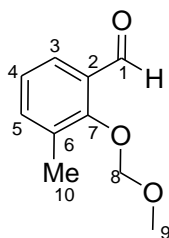
3-Bromo-2-hydroxybenzaldehyde (1 g, 5 mmol) was added to a solution of sodium hydride (0.6 g) and MOMCl (0.56 ml, 7.5 mmol) in THF (20 ml), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, the product **16d** was obtained as white crystal (82% yield).

$R_f = 0.53$ (pentane/ethyl acetate 9/1), $M_p = 52 \text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 10.32 (d, 1H, $J = 0.8 \text{ Hz}$, H_1); 7.80 (dd, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$, H_4 or H_5); 7.78 (dd, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$, H_4 or H_5); 7.13 (td, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 0.8 \text{ Hz}$, H_3); 5.18 (s, 2H, H_8); 3.60 (s, 3H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 189.6 (C_1); 157.2; 139.1; 131.7; 127.6; 125.9; 118.1; 100.9 (C_8); 58.2 (C_9).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3^{79}\text{BrNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 266.96328. Found: m/z 266.9633 (0 ppm).

Synthesis of 2-methoxymethoxy-3-methyl-benzaldehyde (17e)

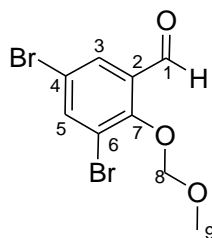
2-Hydroxy-3-methyl-benzaldehyde (1 g, 7.35 mmol) was added to a solution of sodium hydride (0.88 g) and MOMCl (0.84 ml, 11.03 mmol) in THF (20 ml), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, the product **16e** was obtained as colorless oil (1.11 g, 84% yield).

R_f = 0.40 (pentane/ethyl acetate 9/1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 10.30 (d, 1H, *J* = 0.7 Hz, H₁); 7.64 (ddd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, Ar); 7.44 (ddq, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, Ar); 7.17 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, Ar); 5.08 (s, 2H, H₈); 3.60 (s, 3H, H₉); 2.35 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 190.8 (C₁); 158.9; 137.3; 132.3; 129.8; 126.8; 124.6; 100.9 (C₈); 57.8 (C₉); 16.3.

HRMS (ESI): calcd for C₁₀H₁₂O₃BrNa: [M +Na]⁺: *m/z* 203.06841. Found: *m/z* 203.0685 (0 ppm).

Synthesis of 3,5-Dibromo-2-methoxymethoxy-benzaldehyde (17f)

$$M = 323.97 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

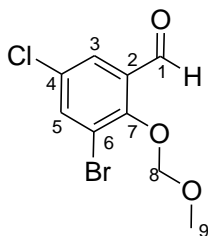
3,5-dibromo-2-hydroxybenzaldehyde (2 g, 7.19 mmol) was added to a solution of sodium hydride (0.86 g) and MOMCl (0.82 ml, 10.79 mmol) in THF (40 ml), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, the product **16f** was obtained as white crystals (1.76 g, 76% yield).

$R_f = 0.47$ (pentane/ethyl acetate 95/5), $M_p = 79$ °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 10.25 (s, 1H, H₁); 7.95 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H₃ or H₅); 7.91 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H₃ or H₅); 5.12 (s, 2H, H₈); 3.61 (s, 3H, H₉).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 188.3 (C₁); 156.4; 141.1; 132.4; 130.4; 119.3; 118.5; 101.0 (C₈); 58.4 (C₉).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3^{79}\text{Br}_2\text{Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 344.87379. Found: m/z 344.8743 (2 ppm).

Synthesis of 3-Bromo-5-chloro-2-methoxymethoxy-benzaldehyde (17g)

$$M = 279.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

3-Bromo-5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (2 g, 8.55 mmol) was added to a solution of sodium hydride (1.03 g) and MOMCl (0.98 ml, 12.82 mmol) in THF (40 ml), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, the product **16g** was obtained as white crystals (1.90 g, 80% yield).

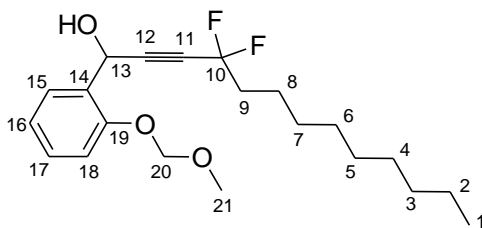
$R_f = 0.49$ (pentane/ethyl acetate 95/5), $M_p = 85$ °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 10.16 (s, 1H, H_1); 7.70 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H_3 or H_5); 7.66 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H_3 or H_5); 5.09 (s, 2H, H_8); 3.52 (s, 3H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 188.2 (C_1); 155.9; 138.2; 132.0; 131.1; 127.2; 118.9; 101.0 (C_8); 58.3 (C_1).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 300.92430. Found: m/z 300.9240 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-(2-methoxymethoxy-phenyl)-tridec-2-yn-1-ol (**18a**)



The reaction was performed with **4** (0.41 g, 2.02 mmol) and 2-Methoxymethoxy-benzaldehyde **16a** (0.59 g, 2.43 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **17a** was obtained as yellow oil (0.67 g, 92% yield).

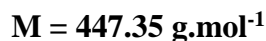
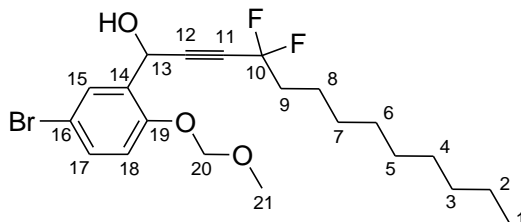
$R_f = 0.44$ (pentane/ether 9/1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.59 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, Ar); 7.41 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, Ar); 7.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar); 5.66 (t, 1H, $^5J_{\text{H}_{13}\text{-F}} = 4.0$ Hz, H_{13}); 5.24 (s, 2H, H_{20}); 3.50 (s, 3H, H_{21}); 2.10-1.95 (m, 2H, H_9); 1.58-1.48 (m, 2H, H_8); 1.30-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 153.5; 132.7; 130.6; 130.2; 116.4; 114.8 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 232.9$ Hz, C_{10}); 114.5; 94.8 (C_8); 85.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz, C_{12}); 78.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 41.3$ Hz, C_{13}); 60.3 (C_{13}); 56.4 (C_{21}); 39.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.8$ Hz, C_9); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz, C_8); 22.6; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -83.07 (td, $J_{\text{F-H}} = 15.0$ Hz, 3.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}_2^{79}\text{BrNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 469.11658. Found: m/z 469.1161 (1 ppm)

Synthesis of 1-(5-Bromo-2-methoxymethoxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-yn-1-ol (18b)


The reaction was performed with **4** (0.41 g, 2.02 mmol) and 5-Bromo-2-methoxymethoxybenzaldehyde **16b** (0.59 g, 2.43 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **17b** was obtained as yellow oil (0.67 g, 74% yield).

$R_f = 0.44$ (pentane/ether 9/1).

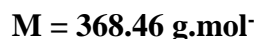
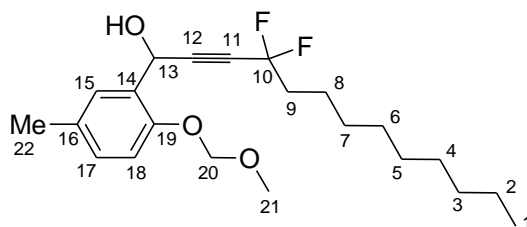
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.59 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{15}); 7.41 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H_{17}); 7.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_{18}); 5.66 (t, 1H, $^5J_{\text{H}_{13}-\text{F}} = 4.0$ Hz, H_{13}); 5.24 (s, 2H, H_{20}); 3.50 (s, 3H, H_{21}); 2.10-1.95 (m, 2H, H_9); 1.58-1.48 (m, 2H, H_8); 1.30-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 153.5; 132.7; 130.6; 130.2; 116.4; 114.8 (t, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 232.9$ Hz, C_{10}); 114.5; 94.8 (C_{20}); 85.7 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 6.6$ Hz, C_{12}); 78.9 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 41.3$ Hz, C_{11}); 60.3 (C_{13}); 56.4 (C_{21}); 39.1 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 25.8$ Hz, C_9); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 3.7$ Hz, C_8); 22.6; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -83.07 (td, $J_{\text{F}-\text{H}} = 15.0$ Hz, 3.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}_2^{79}\text{BrNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 469.11658. Found: m/z 469.1161 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-(2-methoxymethoxy-5-methyl-phenyl)-tridec-2-yn-1-ol (**18c**)



The reaction was performed with **4** (0.45 g, 2.02 mmol) and methoxymethoxy-5-methyl-benzaldehyde **16c** (0.48 g, 2.67 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **18c** was obtained as yellow oil (0.65 g, 76% yield).

$R_f = 0.48$ (pentane/ether 8/2).

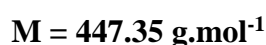
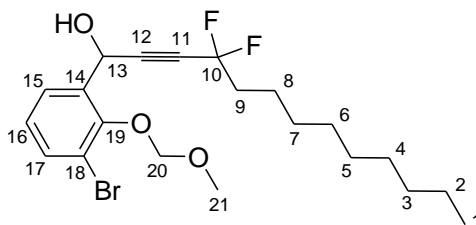
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.25 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz, H_{15}); 7.11 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H_{17}); 7.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{18}); 5.66 (t, 1H, $^5J_{\text{H}_{13}-\text{F}} = 4.1$ Hz, H_{13}); 5.23 (s, 2H, H_{20}); 3.50 (s, 3H, H_{21}); 2.31 (s, 3H, H_{22}); 2.10-1.95 (m, 2H, H_9); 1.55-1.49 (m, 2H, H_8); 1.35-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 152.4; 131.7; 130.5; 128.5; 128.0; 114.9 (t, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 232.5$ Hz, C_{10}); 114.8; 94.9 (C_{20}); 86.5 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 6.8$ Hz, C_{12}); 78.5 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 41.0$ Hz, C_{13}); 61.2 (t, $^4J_{\text{C}-\text{F}} = 1.8$ Hz, C_{13}); 56.3 (C_{21}); 39.2 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 25.9$ Hz, C_9); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 5$ Hz, C); 22.6; 20.6; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -83.07 (td, $J_{\text{FH}} = 15.0$ Hz, 4.0 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{F}_2\text{Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 405.22172. Found: m/z 405.2213 (1 ppm).

Synthesis of 1-(3-Bromo-2-methoxymethoxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-yn-1-ol (**18d**)



The reaction was performed with **4** (0.51 g, 2.52 mmol) and 3-Bromo-2-methoxymethoxy-benzaldehyde **16d** (0.75 g, 3.03 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **17d** was obtained as yellow oil (0.84 g, 74 % yield).

$R_f = 0.40$ (pentane/ether 9/1).

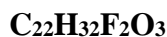
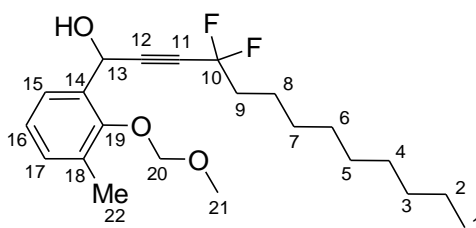
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.59 (dd, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, Ar); 7.58 (dd, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, Ar); 7.09 (t, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, Ar); 5.79 (dt, 1H, $^5J_{\text{H13-F}} = 4.2 \text{ Hz}$, H₁₃); 5.20 (d, 1H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, H₂₀); 5.11 (d, 1H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, H₂₀); 3.67 (s, 3H, H₂₁); 2.13-1.98 (m, 2H, H₉); 1.61-1.54 (m, 2H, H₉); 1.33-1.24 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, H₁).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 152.9; 135.6; 134.2; 128.0; 126.4; 117.4; 114.9 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 232.8 \text{ Hz}$, C₁₀); 100.1 (C₂₀); 85.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 6.8 \text{ Hz}$, C₁₂); 79.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 41.1 \text{ Hz}$, C₁₁); 60.1 (C₁₃); 58.0 (C₂₁); 39.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.8 \text{ Hz}$, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 29.0; 22.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 3.3 \text{ Hz}$, C₈); 22.6; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -83.06 (td, $J_{\text{F-H}} = 14.7 \text{ Hz}$, 3.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}_2^{79}\text{BrNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 469.11657. Found: m/z 469.1160 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-difluoro-1-(2-methoxymethoxy-3-methyl-phenyl)-tridec-2-yn-1-ol (**18e**)



The reaction was performed with **4** (0.45 g, 2.02 mmol) and methoxymethoxy-3-methylbenzaldehyde **16e** (0.48 g, 2.67 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **17e** was obtained as yellow oil (0.61 g, 72% yield).

$R_f = 0.46$ (pentane/ether 8/2).

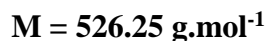
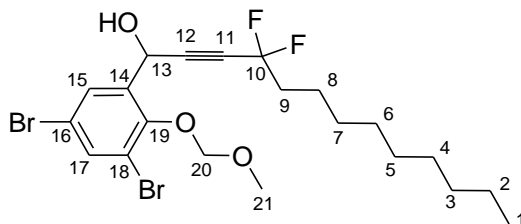
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.44 (dd, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, Ar); 7.22 (ddd, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $J = 0.7 \text{ Hz}$, Ar); 7.11 (t, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, Ar); 5.79 (t, 1H, $^5J_{\text{H13-F}} = 4.2 \text{ Hz}$, H₁₃); 5.07 (d, 1H, $J = 6.1 \text{ Hz}$, H₂₀); 4.98 (d, 1H, $J = 6.1 \text{ Hz}$, H₂₀); 3.65 (s, 3H, H₂₁); 2.29 (s, 3H, H₂₂); 2.10-1.97 (m, 2H, H₉); 1.62-1.52 (m, 2H, H₈); 1.32-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H₁).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 154.3; 133.3; 132.3; 131.2; 126.4; 125.1; 114.9 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 232.6 \text{ Hz}$, C₁₀); 99.6 (20); 86.4 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 6.8 \text{ Hz}$, C₁₂); 78.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 40.5 \text{ Hz}$, C₁₁); 60.1 (C₁₃); 57.6 (C₂₁); 39.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.8 \text{ Hz}$, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5 \text{ Hz}$, C₈); 22.6; 16.8; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -82.90 (td, $J_{\text{F-H}} = 15.0 \text{ Hz}$, 4.1 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{O}_3$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 405.22172. Found: m/z : 405.2218 (0 ppm).

Synthesis of 1-(3,5-Dibromo-2-methoxymethoxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-yn-1-ol (18f)



The reaction was performed with **4** (0.40 g, 1.98 mmol) and 3,5-Dibromo-2-methoxymethoxy-benzaldehyde **16f** (0.76 g, 2.37 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **17f** was obtained as yellow oil (0.74 g, 71% yield).

$R_f = 0.39$ (pentane/ether 9/1).

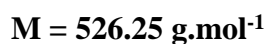
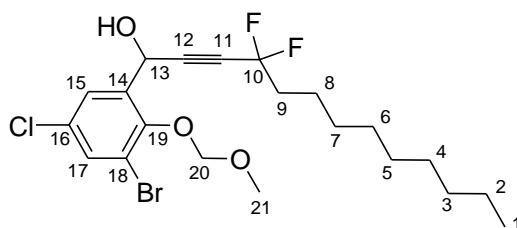
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.73 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_{15} or H_{17}); 7.69 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_{15} or H_{17}); 5.76 (bs 1H, H_{13}); 5.17 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H_{20}); 5.08 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H_{20}); 4.00 (bs, 1H, OH); 3.66 (s, 3H, H_{21}); 2.13-1.98 (m, 2H, H_9); 1.61-1.53 (m, 2H, H_8); 1.37-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 152.1; 136.9; 136.3; 131.0; 118.36; 118.34; 114.8 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 233.0$ Hz, C_{10}); 100.1 (C_{20}); 84.9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 6.7$ Hz, C_{12}); 79.7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 41.3$ Hz, C_{11}); 59.6 (t, $^4J_{\text{C-F}} = 1.8$ Hz, C_{13}); 58.1 (C_{21}); 39.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C_9); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz, C_8); 22.6; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -83.22 (td, $J_{\text{F-H}} = 14.9$ Hz, 3.8 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{F}_2^{79}\text{Br}_2\text{Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 547.02709. Found: m/z 547.0277 (1 ppm).

Synthesis of 1-(3-Bromo-5-chloro-2-methoxymethoxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-yn-1-ol (18g)



The reaction was performed with **4** (0.40 g, 1.98 mmol) and 3-bromo-5-dichloromethoxymethoxy-benzaldehyde **16g** (0.66 g, 2.38 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic alcohol **17g** was obtained as yellow oil (0.70 g, 74% yield).

$R_f = 0.36$ (pentane/ether 9/1).

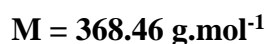
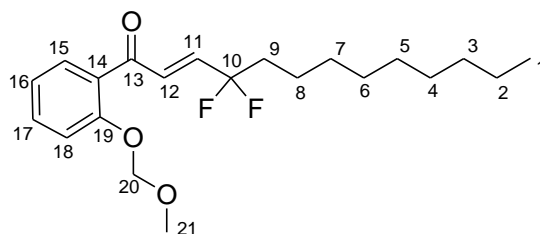
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.57 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.54 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 5.77 (t 1H, $^5J_{\text{H13-F}} = 4.1$ Hz, H₁₃); 5.17 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H₂₀); 5.08 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H₂₀); 3.66 (s, 3H, H₂₁); 2.13-1.98 (m, 2H, H₉); 1.61-1.51 (m, 2H, H₈); 1.31-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 151.6; 136.5; 133.6; 131.0; 128.0; 118.0; 114.8 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 233.0$ Hz, C₁₀); 100.2 (C₂₀); 84.9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 6.7$ Hz, C₁₂); 79.7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 41.3$ Hz, C₁₁); 59.7 (t, $^4J_{\text{C-F}} = 1.7$ Hz, C₁₃); 58.1(21); 39.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 28.9; 22.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz, C₈); 22.6; 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -83.23 (td, $J_{\text{F-H}} = 15.0$ Hz, 3.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{F}_2^{35}\text{Cl}^{79}\text{BrNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 503.07761. Found: m/z 503.0779 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-Difluoro-1-(2-methoxymethoxy-phenyl)-tridec-2-en-1-one (19a)



The reaction was performed with **17a** (0.65 mg, 1.77 mmol) according to general procedure **3.1**. After 8 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **18a** was isolated as yellow oil (0.42 g, 65%).

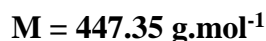
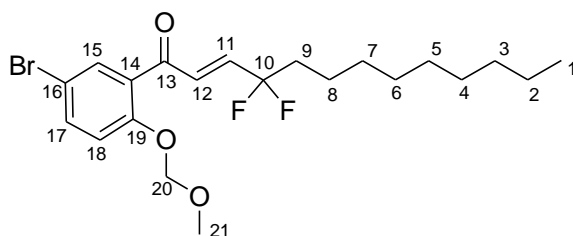
$R_f = 0.52$ (pentane/ether 9/1).

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.63 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, Ar); 7.47 (ddd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, Ar); 7.19 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, Ar); 7.18 (dt, 1H, $J_{H12-H11} = 15.7$ Hz, $^4J_{H12-F} = 2.1$ Hz, H₁₂); 7.08 (dt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.8$ Hz, Ar); 6.67 (dt, 1H, $J_{H11-H12} = 15.7$ Hz, $^3J_{H11-F} = 11.6$ Hz, H₁₁); 5.25 (s, 2H, H₂₀); 3.50 (s, 3H, H₂₁); 2.04-1.88 (m, 2H, H₉); 1.50-1.42 (m, 2H, H₈); 1.36-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 191.5 (C₁₃); 156.2; 136.5 (t, $^2J_{C-F} = 27.5$ Hz, C₁₁); 133.8; 132.1 (t, $^3J_{C-F} = 7.8$ Hz, C₁₂); 130.5; 128.7; 122.0; 121.4 (t, $^1J_{C-F} = 239.4$ Hz, C₁₀); 114.9; 94.6 (C₂₀); 56.5 (C₂₁); 37.3 (t, $^2J_{C-F} = 25.8$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.26; 28.23; 22.6; 22.2 (t, $^3J_{C-F} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.05 (tdd, $J_{F-H} = 16.0$ Hz, 11.6 Hz, 2.1 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₃₀O₃F₂Na: [M + Na]⁺: m/z 391.20607. Found: m/z 391.2063 (1 ppm).

Synthesis of 1-(5-Bromo-2-methoxymethoxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (19b)


The reaction was performed with **17b** (0.61 g, 1.37 mmol) according to general procedure **3.1**. After 3 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **18b** was isolated as yellow oil (0.40 g, 66%).

$R_f = 0.62$ (pentane/ether 9/1).

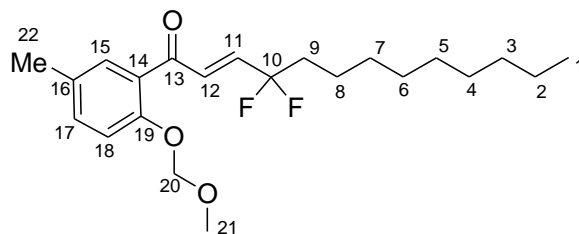
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.73 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H₁₅); 7.55 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.6$ Hz, H₁₇); 7.13 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 15.7$ Hz, $^4J_{\text{H12-F}} = 2.2$ Hz, H₁₂); 7.10 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H₁₈); 6.67 (dt, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 15.7$ Hz, $^3J_{\text{H11-F}} = 11.5$ Hz, H₁₁); 5.22 (s, 2H, H₂₀); 3.48 (s, 3H, H₂₁); 2.04-1.88 (m, 2H, H₉); 1.51-1.41 (m, 2H, H₈); 1.34-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 190.1 (C₁₃); 155.2; 137.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.5$ Hz, C₁₁); 136.3; 133.0; 131.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz, C₁₂); 130.2; 121.3 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.5$ Hz, C₁₀); 116.9; 114.5; 94.8 (C₂₀); 56.6 (C₂₁); 37.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.7; 29.4; 29.3; 29.2; 22.7; 22.2 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.24 (td, $J_{\text{F-H}} = 15.9$ Hz, 11.6 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₉O₃F₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺ : m/z 469.11658. Found: m/z 469.1172 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-Difluoro-1-(2-methoxymethoxy-5-methyl-phenyl)-tridec-2-en-1-one (19c)



The reaction was performed with **17c** (0.58 g, 1.52 mmol) according to general procedure **3.1**. After 18 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion, and there were two products of ketenes, *cis* and *trans* (2/100) After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **18c** was isolated as yellow oil (0.38 g, 66%).

$R_f = 0.49$ (pentane/ether 9/1).

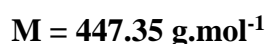
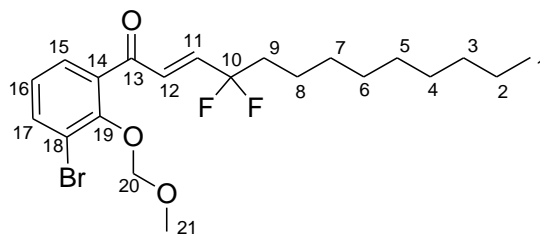
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.43 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{15}); 7.27 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, H_{17}); 7.19 (dt, 1H, $J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11}} = 15.7$ Hz, $^4J_{\text{H}_{12}-\text{F}} = 2.3$ Hz, H_{12}); 7.07 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{18}); 6.68 (dt, 1H, $J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{12}} = 15.7$ Hz, $^3J_{\text{H}_{11}-\text{F}} = 11.6$ Hz, H_{11}); 5.20 (s, 2H, H_{20}); 3.48 (s, 3H, H_{21}); 2.32 (s, 3H, H_{22}); 2.08-1.88 (m, 2H, H_9); 1.52-1.42 (m, 2H, H_8); 1.34-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H_1).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 191.6 (C_{13}); 154.2; 136.4 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 27.3$ Hz, C_{11}); 134.4; 132.2 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 7.8$ Hz, C_{12}); 131.6; 130.7; 128.5; 121.4 (t, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 239.0$ Hz, C_{10}); 115.1; 94.8 (C_{20}); 56.5 (C_{21}); 37.3 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 25.8$ Hz, C_9); 31.8; 29.4; 29.3; 29.27; 29.24; 22.65; 22.2 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 3.9$ Hz, C_8); 22.7; 14.1.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -97.97 (tdd, $J_{\text{F}-\text{H}} = 15.6$ Hz, 11.6 Hz, 1.8 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{F}_2\text{Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 405.22172. Found: m/z 405.2213 (1 ppm).

Synthesis of 1-(3-Bromo-2-methoxymethoxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (19d)



The reaction was performed with **17d** (0.72 mg, 1.61 mmol) according to general procedure **3.1**. After 4 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **18d** was isolated as yellow oil (0.49 mg, 68%).

$R_f = 0.31$ (pentane/ether 95/1).

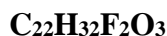
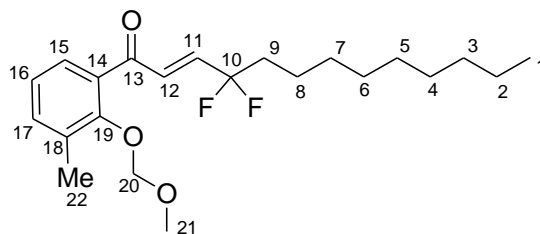
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.74 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.49 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.11 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H₁₆); 7.08 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 15.8$ Hz, $^4J_{\text{H12-F}} = 2.2$ Hz); 6.73 (dt, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{H11-F}} = 11.4$ Hz); 5.03 (s, 2H, H₂₀); 3.48 (s, 3H, H₂₁); 2.04-1.88 (m, 2H, H₉); 1.51-1.41 (m, 2H, H₈); 1.31-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 190.9 (C₁₃); 153.0; 138.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.8$ Hz, C₁₁); 137.0; 135.5; 131.2 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz, C₁₂); 129.1; 125.8; 121.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.7$ Hz, C₁₀); 118.4; 100.9 (C₂₀); 58.3 (C₂₁); 37.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.37; 29.30; 29.2 (2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.06 (tdd, $J_{\text{F-H}} = 15.6$ Hz, 11.3 Hz, 1.6 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₉O₃F₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺ : m/z 469.11658. Found: m/z 469.1159 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-Difluoro-1-(2-methoxymethoxy-3-methyl-phenyl)-tridec-2-en-1-one (19e)



The reaction was performed with **17e** (0.55 g, 1.44 mmol) according to general procedure **3.1**. After 16 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **18e** was isolated as yellow oil (0.35 g, 64%).

$R_f = 0.48$ (pentane/ether 9/1).

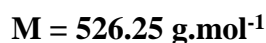
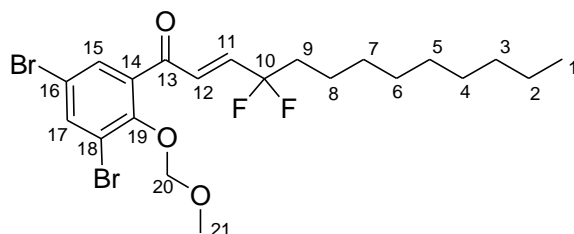
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.41-7.37 (m, 2H, Ar); 7.12 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar); 7.08 (dt, 1H, $J_{H12-H11} = 15.8$ Hz, $^4J_{H12-F} = 2.2$ Hz, H₁₂); 6.71 (dt, 1H, $J_{H11-H12} = 15.8$ Hz, $^3J_{H11-F} = 11.5$ Hz, H₁₁); 4.90 (s, 2H, H₂₀); 3.47 (s, 3H, H₂₁); 2.36 (s, 3H, H₂₂); 2.04-1.88 (m, 2H, H₉); 1.51-1.40 (m, 2H, H₈); 1.34-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 192.2 (C₁₃); 154.9; 137.9 (t, $^2J_{C-F} = 27.5$ Hz, C₁₁); 135.1; 133.1; 132.6; 131.6 (t, $^3J_{C-F} = 7.7$ Hz, C₁₂); 127.7; 124.4; 121.3 (t, $^1J_{C-F} = 239.3$ Hz, C₁₀); 100.8 (20); 57.8 (C₂₁); 37.2 (t, $^2J_{C-F} = 25.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2(2C); 22.6; 22.1(t, $^3J_{C-F} = 3.9$ Hz, C₈); 16.6; 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -97.94 (tdd, $J_{F-H} = 16.0$ Hz, 11.5 Hz, 1.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₃₂O₃F₂Na: $[M + \text{Na}]^+$: m/z 405.22172. Found: m/z 405.2214 (1 ppm).

Synthesis of 1-(3,5-Dibromo-2-methoxymethoxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (19f)



The reaction was performed with **17f** (0.63 g, 1.20 mmol) according to general procedure **3.2**. After 1 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **18f** was isolated as yellow oil (0.41 g, 65%).

$R_f = 0.39$ (pentane/ether 95/5).

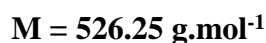
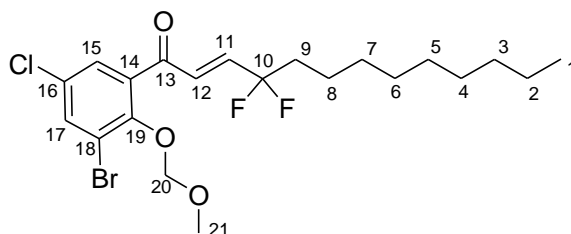
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.88 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.60 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.03 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 15.8$ Hz, $^4J_{\text{H12-F}} = 2.2$ Hz, H₁₂); 6.74 (dt, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{H11-F}} = 11.3$ Hz, H₁₁); 5.00 (s, 2H, H₂₀); 3.46 (s, 3H, H₂₁); 2.04-1.88 (m, 2H, H₉); 1.50-1.41 (m, 2H, H₈); 1.37-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 189.4 (C₁₃); 152.2; 139.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.8$ Hz, C₁₁); 139.0; 136.4; 131.8; 130.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz, C₁₁); 121.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.9$ Hz, C₁₀); 119.4; 118.0; 101.0 (C₂₀); 58.4 (C₂₁); 37.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2(2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.20 (ddt, $J_{\text{F-H}} = 16.2$ Hz, 11.3 Hz, 1.7 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₈O₃F₂⁷⁹Br₂Na: [M +Na]⁺ : m/z 547.02709. Found: m/z 547.0273 (0 ppm).

Synthesis of 1-(3-Bromo-5-chloro-2-methoxymethoxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (19g)



The reaction was performed with **17g** (0.58 g, 1.20 mmol) according to general procedure **3.2**. After 1 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **18g** was isolated as yellow oil (0.39 g, 68%).

$R_f = 0.37$ (pentane/ether 95/5).

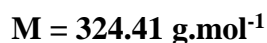
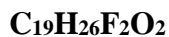
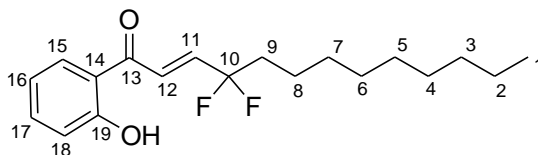
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.74 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.47 (t, 1H, $J = 2.6$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.04 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 15.8$ Hz, $^4J_{\text{H12-F}} = 2.2$ Hz, H₁₂); 6.74 (dt, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{H11-F}} = 11.3$ Hz, H₁₁); 5.00 (s, 2H, H₂₀); 3.47 (s, 3H, H₂₁); 2.04-1.88 (m, 2H, H₉); 1.50-1.41 (m, 2H, H₈); 1.34-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 189.6 (C₁₃); 151.7; 139.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.8$ Hz, C₁₁); 136.3; 136.0; 130.8; 130.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz, C₁₂); 128.9; 121.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.9$ Hz, C₁₀); 119.1; 101.0 (C₂₀); 58.4 (C₂₁); 37.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2(2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -98.22 (ddt, $J_{\text{F-H}} = 16.2$ Hz, 11.3 Hz, 1.7 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{F}_2^{35}\text{Cl}^{79}\text{BrNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 503.07759. Found: m/z 503.0778 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-Difluoro-1-(2-hydroxy-phenyl)-tridec-2-en-1-one (20a)



The reaction was performed with **18a** (0.38 g, 1.03 mmol) according to general procedure. After 16 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the product **19a** was isolated as yellow oil (0.27 g, 80%).

$R_f = 0.59$ (pentane/ether 9/1).

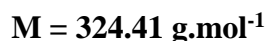
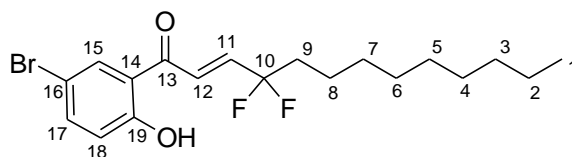
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 12.34 (s, 1H, OH); 7.81 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, Ar); 7.53 (ddd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, Ar); 7.43 (dt, 1H, $J = 15.4$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 2.3$ Hz, H₁₁); 7.03 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, Ar); 7.00-6.88 (m, 2H, H_{Ar} + H₁₁); 2.08-1.92 (m, 2H, H₉); 1.54-1.44 (m, 2H, H₈); 1.30-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 193.1 (C₁₃); 163.6; 139.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.3$ Hz, C₁₁); 137.3; 130.1; 126.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz, C₁₂); 121.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 240.0$ Hz, C₁₀); 119.4; 119.2; 118.7; 37.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.8$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2 (2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.57 (tdd, $J_{\text{F-H}} = 16.1$ Hz, 11.6 Hz, 2.0 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₆O₂F₂Na: [M + Na]⁺ : m/z 347.17986. Found: m/z 347.1798 (0 ppm)

Synthesis of 1-(5-Bromo-2-hydroxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (20b)



The reaction was performed with **18b** (0.36 g, 0.81 mmol) according to general procedure. After 18 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the product **19b** was isolated as yellow oil (0.30 g, 93%).

$R_f = 0.39$ (pentane/ether 95/5).

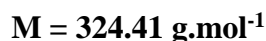
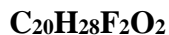
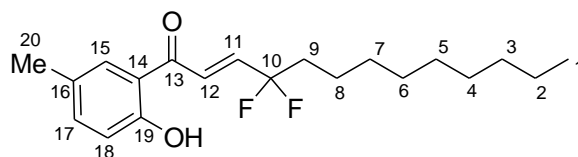
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 12.17 (s, 1H, OH); 7.82 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H₁₅); 7.53 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H₁₇); 7.27 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 15.3$ Hz, $^4J_{\text{H12-F}} = 2.2$ Hz, H₁₂); 6.89 (dt, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{H11-F}} = 11.5$ Hz, H₁₁); 6.87 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H₁₈); 2.01-1.86 (m, 2H, H₉); 1.48-1.37 (m, 2H, H₈); 1.31-1.16 (m, 12H); 0.81 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 192.2 (C₁₃); 162.5; 140.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.4$ Hz, C₁₁); 139.9; 132.2; 125.5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz, C₁₂); 121.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 240.1$ Hz, C₁₀); 120.7; 120.6; 110.8; 37.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2 (2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{CF}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.70 (tdd, $J_{\text{FH}} = 16.2$ Hz, 11.5 Hz, 1.7 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₅O₂F₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺ : m/z 425.09037. Found: m/z 425.0909 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-Difluoro-1-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-tridec-2-en-1-one (20c)



The reaction was performed with **18c** (0.57 g, 1.49 mmol) according to general procedure. After 20 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the product **19c** was isolated as yellow oil (0.43 g, 86%).

$R_f = 0.58$ (pentane/ether 9/1).

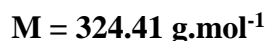
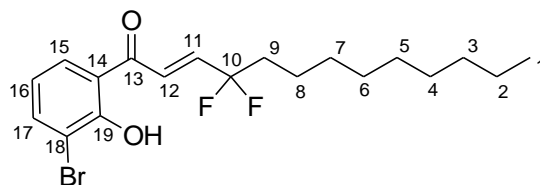
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 12.18 (s, 1H, OH); 7.56 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H₁₅); 7.42 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 15.4$ Hz, $^4J_{\text{H12-F}} = 2.3$ Hz, H₁₂); 7.34 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H₁₇); 6.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H₁₈); 6.92 (dt, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 15.4$, $^3J_{\text{H11-F}} = 11.6$ Hz, H₁₁); 2.34 (s, 3H, H₂₀); 2.09-1.93 (m, 2H, H₉); 1.57-1.45 (m, 2H, H₈); 1.29-1.24 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 192.9 (C₁₃); 161.6; 139.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.3$ Hz, C₁₁); 138.4; 129.7; 128.3; 126.3 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz, C₁₂); 121.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 239.9$ Hz, C₁₀); 119.1; 118.5; 37.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.23; 29.21; 22.6; 22.2 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz, C₈); 20.5; 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.50 (ddt, $J_{\text{F-H}} = 15.9$ Hz, 11.6 Hz, 1.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₂₈O₂F₂Na: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 361.19551. Found: m/z 361.1955 (0 ppm).

Synthesis of 1-(3-Bromo-2-hydroxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (20d)



The reaction was performed with **18d** (0.38 mg, 0.85 mmol) according to general procedure. After 20 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the enone **19d** was isolated as yellow crystals (0.29 mg, 84%).

$R_f = 0.40$ (pentane/ether 95/5). $M_p = 46$ °C.

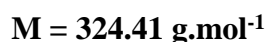
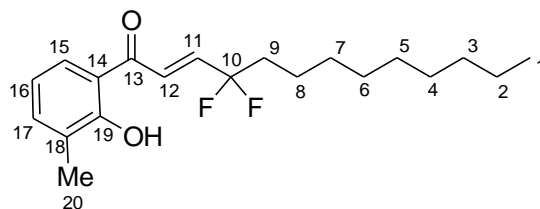
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 13.04 (s, 1H, OH); 7.79 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar); 7.41 (dt, 1H, $J_{H_{12}-H_{11}} = 15.3$ Hz, $^4J_{H_{12}-F} = 2.3$ Hz, H₁₂); 6.97 (dt, 1H, $J_{H_{11}-H_{12}} = 15.3$ Hz, $^3J_{H_{11}-F} = 11.5$ Hz, H₁₁); 6.87 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ar); 2.08-1.92 (m, 2H, H₉); 1.51-1.43 (m, 2H, H₈); 1.33-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 192.9 (C₁₃); 160.1; 140.5 (t, $^2J_{C-F} = 27.4$ Hz, C₁₁); 140.3; 129.3; 125.7 (t, $^3J_{C-F} = 7.7$ Hz, C₁₂); 121.0 (t, $^1J_{C-F} = 240.1$ Hz, C₁₀); 120.2; 119.9; 112.4; 37.2 (t, $^2J_{C-F} = 25.5$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2 (2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{C-F} = 4.2$ Hz, C₁₃); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.76 (tdd, $J_{F-H} = 16.2$ Hz, 11.3 Hz, 1.7 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₅O₂F₂⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 425.09037 Found: m/z 425.0907 (1 ppm).

Synthesis of 4,4-Difluoro-1-(2-hydroxy-3-methyl-phenyl)-tridec-2-en-1-one (20e)



The reaction was performed with **18e** (0.31 g, 0.81 mmol) according to general procedure. After 18 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the product **19e** was isolated as yellow crystals (0.23 g, 83%).

$R_f = 0.56$ (pentane/ether 9/1). $M_p = 66$ °C.

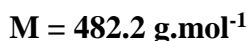
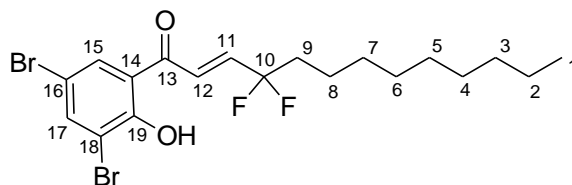
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 12.66 (s, 1H, OH); 7.65 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, Ar); 6.46-6.38 (m, 2H, H_{Ar} + H₁₂); 6.93 (dt, 1H, $J_{H_{12}-H_{11}} = 15.4$ Hz, $^3J_{HF} = 11.6$ Hz, H₁₁); 6.85 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, Ar); 2.28 (s, 3H, H₂₀); 2.08-1.92 (m, 2H, H₉); 1.54-1.44 (m, 2H, H₈); 1.36-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 193.2 (C₁₃); 162.2; 139.2 (t, $^2J_{C-F} = 27.2$ Hz, C₁₁); 138.0; 127.8; 127.7; 126.4 (t, $^3J_{C-F} = 7.7$ Hz, C₁₂); 121.2 (t, $^1J_{C-F} = 239.9$ Hz, C₁₀); 118.7; 118.5; 37.3 (t, $^2J_{C-F} = 25.6$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2 (2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{C-F} = 4.1$ Hz, C₈); 15.5; 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.50 (ddt, $J_{F-H} = 16.1$ Hz, 11.6 Hz, 1.9 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₂₈O₂F₂Na: $[M + \text{Na}]^+ : m/z$ 361.19551. Found: m/z 361.1958 (1 ppm)

Synthesis of 1-(3,5-Dibromo-2-hydroxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (20f)



The reaction was performed with **18f** (0.28 g, 0.53 mmol) according to general procedure. After 20 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the product **19f** was isolated as yellow crystals (0.23 g, 89%).

$R_f = 0.48$ (pentane/ether 95/5), $M_p = 77^\circ\text{C}$.

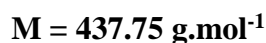
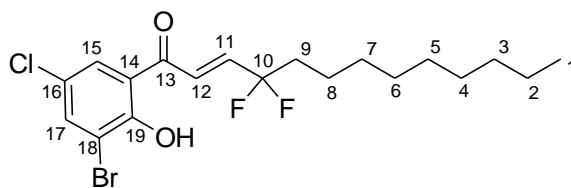
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 12.93 (s, 1H, OH); 7.91 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.88 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.33 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 15.3$ Hz, $^4J_{\text{H12-F}} = 2.2$ Hz, H₁₂); 7.33 (dt, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{H11-F}} = 11.4$ Hz, H₁₁); 2.09-1.92 (m, 2H, H₉); 1.52-1.43 (m, 2H, H₈); 1.37-1.23 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 192.0 (C₁₃); 159.2; 142.2; 141.8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.4$ Hz, C₁₁); 131.5; 125.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz, C₁₂); 120.9 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 240.3$ Hz, C₁₀); 120.8; 113.6; 110.7; 37.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.2 (2C); 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.85 (ddt, $J_{\text{F-H}} = 16.2$ Hz, 11.4 Hz, 1.7 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₄O₂F₂⁷⁹Br₂ Na: [M + Na]⁺ : m/z 503.00088. Found: m/z 503.0007 (0 ppm).

Synthesis of 1-(3-Bromo-5-chloro-2-hydroxy-phenyl)-4,4-difluoro-tridec-2-en-1-one (20g)



The reaction was performed with **18g** (0.34 g, 0.71 mmol) according to general procedure. After 22 h, ^{19}F NMR showed 100% conversion. After purification by flash chromatography on silica gel, the product **19g** was isolated as yellow crystals (0.28 g, 92%).

$R_f = 0.46$ (pentane/ether 95/5), $M_p = 74$ °C.

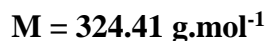
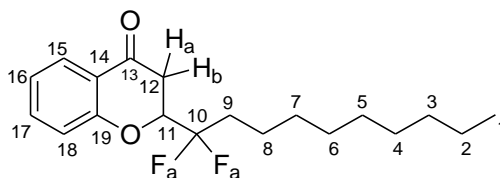
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 12.91 (s, 1H, OH); 7.79 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.75 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H₁₅ or H₁₇); 7.33 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 15.3$ Hz, $^4J_{\text{H12-F}} = 2.2$ Hz, H₁₂); 7.00 (dt, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{H11-F}} = 11.4$ Hz, H₁₁); 2.09-1.92 (m, 2H, H₉); 1.52-1.33 (m, 2H, H₈); 1.32-1.26 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 192.1 (C₁₃); 158.8; 142.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.4$ Hz, C₁₁); 139.7; 128.5; 125.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz, C₁₂); 124.2; 120.9 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 240.3$ Hz, C₁₀); 120.1; 113.2; 37.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.5$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3; 29.21; 29.19; 22.6; 22.1 (t, $^3J_{\text{CF}} = 4.1$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -98.87 (ddt, $J_{\text{F-H}} = 16.2$ Hz, 11.4 Hz, 1.7 Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₄F₂O₂³⁵Cl⁷⁹BrNa: [M + Na]⁺: m/z 437.7465 Found: m/z 437.7464 (1ppm).

Synthesis of 2-(1,1-Difluoro-decyl)-chroman-4-one (21a)



The reaction was performed with enone **19a** (0,12 g, 0.37 mmol) in 7 ml of THF according to the general procedure. After 18 h, ^{19}F NMR shows 100% conversion. The product was then purified by chromatography on silica gel. The product obtained as white crystals (0.09 g, 76%).

$R_f = 0.35$ (pentane/ether 95/5), $M_p = 62$ °C.

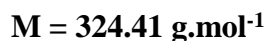
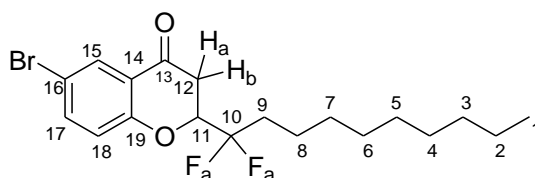
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.90 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, Ar); 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, Ar); 7.07 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.0$ Hz, Ar); 7.03 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, Ar); 4.62-4.53 (m, 1H, H₁₁); 2.99 (dd, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 16.9$ Hz, $J_{\text{Ha-H11}} = 12.8$ Hz, H_a); 2.85 (ddd, 1H, $J_{\text{Hb-Ha}} = 16.9$ Hz, $J_{\text{Hb-H11}} = 3.4$ Hz, $^4J_{\text{Hb-F}} = 0.7$ Hz, H_b); 2.16-2.02 (m, 2H, H₉); 1.61-1.53 (m, 2H, H₈); 1.39-1.26 (m, 12H); 0.89 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 190.5 (C₁₃); 160.1; 136.3; 127.0; 122.2; 121.8 (dd, $^1J_{\text{C-Fa}} = 247.4$ Hz, $^1J_{\text{C-Fb}} = 241.4$ Hz, C₁₀); 120.9; 117.8; 77.3 (dd, $^2J_{\text{C-Fa}} = 36.5$ Hz, $^2J_{\text{C-Fb}} = 29.3$ Hz, C₁₁); 36.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz, C₁₂); 33.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.3 (2C); 29.2; 22.7; 21.4 (dd, $^3J_{\text{C-Fa}} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{C-Fb}} = 3.2$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -110.88 (AB system, 2F, $J_{\text{Fa-Fb}} = 254.8$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₆O₂F₂ Na: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 347.17986. Found: m/z 347.1802 (1 ppm).

Synthesis of 6-Bromo-2-(1,1-difluoro-decyl)-chroman-4-one (21b)



The reaction was performed with enone **19b** (0.10 g, 0.24 mmol) in 6 ml of THF according to the general procedure. After 4 h, ^{19}F NMR shows 100% conversion. The product was then purified by chromatography on silica gel. The product obtained as white crystals (0.09 g, 93%).

$R_f = 0.29$ (pentane/ether 95/5), $M_p = 78 \text{ }^\circ\text{C}$.

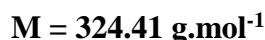
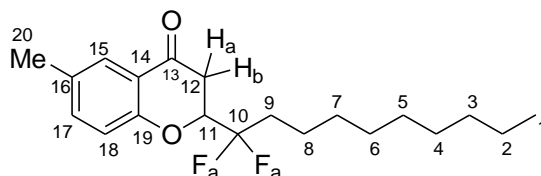
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.00 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H₁₅); 7.59 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H₁₇); 6.94 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H₁₈); 4.60-5.51 (m, 1H, H₁₁); 2.97 (dd, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{Ha-H11}} = 12.4$ Hz, H_a); 2.86 (ddd, 1H, $J_{\text{Hb-Ha}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{Hb-H11}} = 3.6$ Hz, $^4J_{\text{Hb-F}} = 0.6$ Hz, H_b); 2.14-2.00 (m, 2H, H₉); 1.60-1.52 (m, 2H, H₈); 1.35-1.25 (m, 12H); 0.89 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 189.2 (C₁₃); 158.9; 138.9; 129.5; 122.1; 121.6 (dd, $^1J_{\text{C-Fa}} = 248.0$ Hz, $^1J_{\text{C-Fb}} = 241.8$ Hz, C₁₀); 119.8; 114.9; 77.1 (dd, $^2J_{\text{C-Fa}} = 36.7$ Hz, $^2J_{\text{C-Fb}} = 29.2$ Hz, C₁₁); 35.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, C₁₂); 33.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 23.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.4; 29.31; 29.28; 29.24; 22.6; 21.3 (dd, $^3J_{\text{C-Fa}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{C-Fb}} = 3.0$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -110.74 (AB system, 2F, $J_{\text{Fa-Fb}} = 255.4$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₅O₂F₂⁷⁹Br Na: $[\text{M} + \text{Na}]^+ : m/z$ 425.09037. Found: m/z 425.0906 (0 ppm).

Synthesis of 2-(1,1-Difluoro-decyl)-6-methyl-chroman-4-one (21c)



The reaction was performed with enone **19c** (0.14 g, 0.41 mmol) in 8 ml of THF according to the general procedure. After 24 h, ^{19}F NMR shows 100% conversion. The product was then purified by chromatography on silica gel. The product obtained as white crystals (0.11 g, 82%).

$R_f = 0.34$ (pentane/ether 95/5), $M_p = 82$ °C.

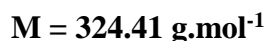
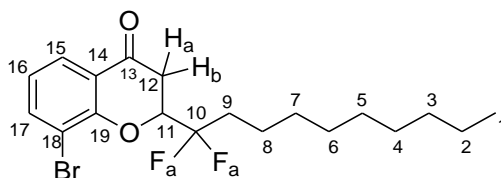
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.68 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H₁₅); 7.32 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.5$ Hz, H₁₇); 6.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H₁₈); 4.59-5.46 (m, 1H, H₁₁); 2.96 (dd, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{Ha-H11}} = 12.6$ Hz, H_a); 2.81 (ddd, 1H, $J_{\text{Hb-Ha}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{Hb-H11}} = 3.5$ Hz, $^4J_{\text{Hb-F}} = 0.7$ Hz, H_b); 2.32 (s, 3H); 2.17-1.98 (m, 2H, H₉); 1.61-1.51 (m, 2H, H₈); 1.37-1.25 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 190.7 (C₁₃); 158.2; 137.3; 131.7; 126.6; 121.9 (dd, $^1J_{\text{C-Fa}} = 247.9$ Hz, $^1J_{\text{C-Fb}} = 241.7$ Hz, C₁₀); 120.5; 117.6; 77.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz, C₁₁); 36.1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz, C₁₂); 33.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 23.7$ Hz, C₉); 31.9; 29.4; 29.3 (2C); 29.2; 22.7; 21.4 (dd, $^3J_{\text{C-Fa}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{C-Fb}} = 3.2$ Hz, C₈); 20.4; 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -110.85 (AB system, 2F, $J_{\text{Fa-Fb}} = 254.4$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₂₈O₂F₂ Na: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 361.19551. Found: m/z 361.1953 (1 ppm).

Synthesis of 8-Bromo-2-(1,1-difluoro-decyl)-chroman-4-one (21d)



The reaction was performed with enone **19d** (0.18 g, 0.45 mmol) in 8 ml of THF according to the general procedure. After 5 h, ^{19}F NMR shows 100% conversion. The product was then purified by chromatography on silica gel. The product obtained as white crystals (0.15 g, 81%).

$R_f = 0.31$ (pentane/ether 95/5), $M_p = 73$ °C.

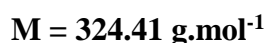
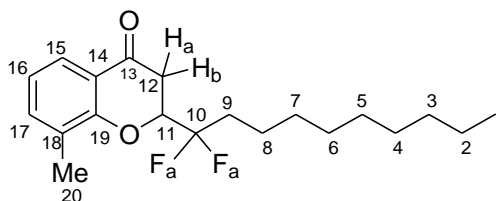
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.85 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, Ar); 7.75 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, Ar); 6.97 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, Ar); 4.69-5.57 (m, 1H, H₁₁); 3.04 (dd, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{Ha-H11}} = 12.1$ Hz, H_a); 2.89 (dd, 1H, $J_{\text{Hb-Ha}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{Hb-H11}} = 3.7$ Hz); 2.26-2.08 (m, 2H, H₉); 1.63-1.53 (m, 2H, H₈); 1.40-1.27 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 189.7 (C₁₃); 156.5; 139.4; 126.3; 122.9; 122.1; 121.1(dd, $^1J_{\text{C-Fa}} = 246.0$ Hz, $^1J_{\text{C-Fb}} = 243.7$ Hz, C₁₀); 111.7; 77.1(dd, $^2J_{\text{C-Fa}} = 35.2$ Hz, $^2J_{\text{C-Fb}} = 32.3$ Hz, C₁₁); 35.5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz, C₁₂); 33.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 23.4$ Hz, C₉); 31.8; 29.39; 29.36; 29.31; 29.2; 22.7; 21.6 (dd, $^3J_{\text{C-Fa}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{C-Fb}} = 4.3$ Hz, C₈); 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -110.47 (AB system, 2F, $J_{\text{Fa-Fb}} = 254.7$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₅O₂F₂⁷⁹Br Na: $[\text{M} + \text{Na}]^+ : m/z$ 425.09037. Found: m/z 425.0908 (1 ppm).

Synthesis of 2-(1,1-Difluoro-decyl)-8-methyl-chroman-4-one (21e)



The reaction was performed with enone **19e** (0,130 g, 0.38 mmol) in 8 ml of THF according to the general procedure. After 24 h, ^{19}F NMR shows 100% conversion. The product was then purified by chromatography on silica gel. The product obtained as white crystals (0.10 g, 78%).

$R_f = 0.32$ (pentane/ether 95/5), $M_p = 66$ °C.

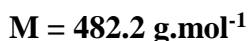
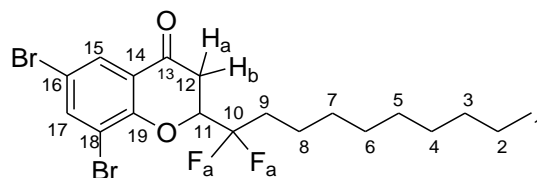
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.75 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, $J = 0.5$ Hz, Ar); 7.37 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 0.5$ Hz, Ar); 6.97 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ar); 4.60-4.51 (m, 1H, H₁₁); 2.98 (dd, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 16.9$ Hz, $J_{\text{Ha-H11}} = 13.0$ Hz, H_a); 2.83 (ddd, 1H, $J_{\text{Hb-Ha}} = 16.9$ Hz, $J_{\text{Hb-H11}} = 3.2$ Hz, $^4J_{\text{Hb-F}} = 0.7$ Hz, H_b); 2.26 (s, 3H, H₂₀); 2.18-2.05 (m, 2H, H₉); 1.60-1.53 (m, 2H, H₈); 1.38-1.27 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, H₁).

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 190.6 (C₁₃); 158.3; 137.1; 127.0; 124.6; 121.9 (dd, $^1J_{\text{C-Fa}} = 247.5$ Hz, $^1J_{\text{C-Fb}} = 241.5$ Hz, C₁₀); 121.6; 120.6; 76.8 (dd, $^2J_{\text{C-Fa}} = 36.4$ Hz, $^2J_{\text{C-Fb}} = 29.6$ Hz, C₁₁); 35.9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz, C₁₂); 33.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 23.7$ Hz, C₉); 31.8; 29.4 (2C); 29.3; 29.2; 22.7; 21.6 (dd, $^3J_{\text{C-Fa}} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{C-Fb}} = 3.2$ Hz, C₈); 15.5; 14.1.

^{19}F NMR (CDCl₃, 282 MHz), δ (ppm): -110.75 (AB system, 2F, $J_{\text{Fa-Fb}} = 254.3$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₂₈O₂F₂ Na: [M +Na]⁺ : m/z 361.19551. Found: m/z 361.1954 (0 ppm).

Synthesis of 6,8-Dibromo-2-(1,1-difluoro-decyl)-chroman-4-one (21f)



The reaction was performed with enone **19f** (0.17 g, 0.35 mmol) in 9 ml of THF according to the general procedure. After 3 h, ^{19}F NMR shows 100% conversion. The product was then purified by chromatography on silica gel. The product obtained as white crystals (0.15 g, 86%).

$R_f = 0.38$ (pentane/ether 95/5), $M_p = 76^\circ\text{C}$.

^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz), δ (ppm): 7.97 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_{15} or H_{17}); 7.40 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_{15} or H_{17}); 3.76-3.64 (m, 1H, H_{11}); 2.49 (dd, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{Ha-H11}} = 11.2$ Hz, H_a); 2.40 (ddd, 1H, $J_{\text{Hb-Ha}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{Hb-H11}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{Hb-F}} = 0.5$ Hz, H_b); 2.05-1.78 (m, 2H, H_9); 1.49-1.36 (m, 2H, H_8); 1.34-1.24 (m, 12H); 0.92 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H_1).

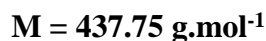
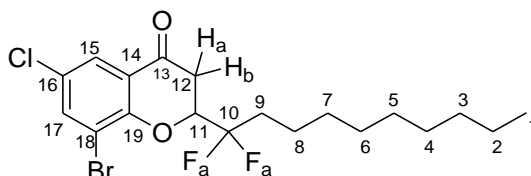
^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ (ppm): 187.1 (C_{13}); 155.5; 140.8; 129.0; 123.2; 121.9 (dd, $^1J_{\text{C-Fa}} = 248.0$ Hz, $^1J_{\text{C-Fb}} = 242.0$ Hz, C_{10}); 114.9; 112.9; 77.4 (dd, $^2J_{\text{C-Fa}} = 37.4$ Hz, $^2J_{\text{C-Fb}} = 29.9$ Hz, C_{11}); 35.0; 33.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 23.5$ Hz, C_9); 32.2; 29.8; 29.7 (2C); 23.1 21.9 (dd, $^3J_{\text{C-Fa}} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{C-Fb}} = 3.0$ Hz, C_8).

^{13}C NMR (acetone, 75 MHz) δ (ppm): 189.7 (C_{13}); 157.7; 142.5; 130.2; 125.2; 124.2 (dd, $^1J_{\text{C-Fa}} = 248.4$ Hz, $^1J_{\text{C-Fb}} = 243.9$ Hz, C_{10}); 115.8; 114.5; 79.2 (dd, $^2J_{\text{C-Fa}} = 33.6$ Hz, $^2J_{\text{C-Fb}} = 31.9$ Hz, C_{11}); 36.8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz, C_{12}); 35.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 23.5$ Hz, C_9); 33.6; 31.1; 31.0 (2C); 30.9; 24.3; 23.3 (dd, $^3J_{\text{C-Fa}} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{C-Fb}} = 3.0$ Hz, C_8); 15.3.

^{19}F NMR (C_6D_6 , 282 MHz), δ (ppm): -110.42 (AB system, 2F, $J_{\text{Fa-Fb}} = 255.2$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{F}_2^{79}\text{Br}_2 \text{Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 503.00088. Found: m/z 503.0009 (0 ppm)

Synthesis of 8-Bromo-6-chloro-2-(1,1-difluoro-decyl)-chroman-4-one (21g)



The reaction was performed with enone **19g** (0.12 g, 0.27 mmol) in 7 ml of THF according to the general procedure. After 6 h, ^{19}F NMR shows 100% conversion. The product was then purified by chromatography on silica gel. The product obtained as white crystals (0.10 g, 83%).

$R_f = 0.35$ (pentane/ether 95/5). $M_p = 77 \text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz), δ (ppm): 7.81 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H_{15} or H_{17}); 7.24 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H_{15} or H_{17}); 3.77-3.64 (m, 1H, H_{11}); 2.49 (dd, 1H, $J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 17.0$ Hz, $J_{\text{H}_a-\text{H}_{11}} = 11.2$ Hz, H_a); 2.41 (ddd, 1H, $J_{\text{H}_b-\text{H}_a} = 17.0$ Hz, $J_{\text{H}_b-\text{H}_{11}} = 4.6$ Hz, $^4J_{\text{H}_b-\text{F}} = 0.3$ Hz, H_b); 2.03-1.83 (m, 2H, H_9); 1.49-1.40 (m, 2H, H_8); 1.34-1.21 (m, 12H); 0.92 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H_1).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ (ppm): 187.2 (C_{13}); 155.1; 138.2; 125.9; 122.7; 121.9 (dd, $^1J_{\text{C}-\text{F}_a} = 247.4$ Hz, $^1J_{\text{C}-\text{F}_b} = 242.4$ Hz, C_{10}); 112.6; 77.4 (dd, $^2J_{\text{C}-\text{F}_a} = 36.8$ Hz, $^2J_{\text{C}-\text{F}_b} = 30.4$ Hz, C_{11}); 35.1 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 2.4$ Hz, C_{12}); 33.5 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 23.5$ Hz, C_9); 32.3; 29.8; 29.7 (2C); 23.1; 21.9 (dd, $^3J_{\text{C}-\text{F}_a} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{C}-\text{F}_b} = 3.7$ Hz, C_8); 14.3.

^{13}C NMR (acetone, 75 MHz) δ (ppm): 189.8 (C_{13}); 157.3; 139.9; 127.0; 124.7; 124.2 (t, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 244.2$ Hz, C_{10}); 114.2; 79.2 (dd, $^2J_{\text{C}-\text{F}_a} = 33.4$ Hz, $^2J_{\text{C}-\text{F}_b} = 32.3$ Hz, C_{11}); 36.7 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 2.4$ Hz, C_{12}); 34.9 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 23.4$ Hz, C_9); 33.6; 31.1; 24.3; 23.3 (t, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 4.6$ Hz, C_8); 15.3.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz), δ (ppm): -110.42 (AB system, 2F, $J_{\text{F}_a-\text{F}_b} = 255.1$ Hz).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{F}_2^{79}\text{Cl}^{79}\text{Br Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 437.7465. Found: m/z 437.7464 (0 ppm).

TROISIÈME CHAPITRE

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX ALKYLIDÈNE β -LACTAMES
PORTANT UN FLUOR EN POSITION VINYLIQUE

I. D. Synthèse de nouveaux alkylidène β -lactames portant un fluor en position vinylique

I. D. 1. Introduction

I. D. 1. i. Les antibiotiques

Le mot « antibiotique » est défini comme étant une substance naturelle ou synthétique capable d'empêcher la multiplication de certaines bactéries ou de les détruire en désactivant les enzymes situées dans la membrane cellulaire bactérienne et qui sont responsables de la biosynthèse de cette paroi cellulaire.¹⁰⁷

La découverte du premier antibiotique se fit tout à fait par hasard en 1928 par Alexander Fleming, qui observa qu'une moisissure du genre *Penicillium* tuait les bactéries *Staphylococcus aureus* sur les boîtes de Pétri d'une de ses expériences. Fleming a réussi à démontrer que la substance responsable de cette action n'était pas nocive pour l'homme, mais il n'arriva malheureusement pas à la purifier. C'est en 1939, au début de la Seconde Guerre mondiale, que Howard Florey et Ernst Chain accomplirent cet exploit de purification de la pénicilline G. Cette molécule sera utilisée comme agent thérapeutique pour la première fois en 1941 à Oxford, sur un patient atteint d'une septicémie. Fleming, Chain et Florey se sont partagé le prix Nobel de physiologie et médecine en 1945 pour leur « découverte de la pénicilline et de son effet curatif sur plusieurs maladies infectieuses ». Depuis ce temps, une très large gamme d'antibiotiques a été découverte ou synthétisée et leur utilisation à l'échelle planétaire a permis de guérir un nombre incalculable de patients atteints d'infections bactériennes.

La plupart des antibiotiques que nous utilisons de nos jours sont des produits naturels ayant été élaborés par un microbe (une bactérie ou un champignon).¹⁰⁸ À titre d'exemple, la streptomycine, l'érythromycine, la tétracycline et la vancomycine proviennent de différentes souches de la bactérie filamenteuse *Streptomyces*. En se basant sur ces produits naturels, diverses modifications ont permis la fabrication de nouveaux antibiotiques de deuxième et troisième

¹⁰⁷ R. K. Khangarot, K. P. Kaliappan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7664.

¹⁰⁸ C. Walsh, *Nature*, **2000**, 406, 7751.

génération par hémisynthèse. Il existe également des antibiotiques totalement synthétiques, comme les quinolones¹⁰⁹ et les fluoroquinolones.¹¹⁰

I. D. 1. ii. Les β -lactames

Les antibiotiques à noyau β -lactame, formant la famille des β -lactames, sont utilisés pour le traitement d'environ 55 % de toutes les infections bactériennes, en raison de leur grande efficacité et du peu d'effets secondaires qui leur sont attribués.^{111, 112, 113} Parmi ces molécules naturellement produites par les champignons *Penicillium* et *Cephalosporium*, nous retrouvons les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes, les monobactames et les inhibiteurs de β -lactamases.

Ces antibiotiques ont en commun une structure appelée le noyau β -lactame, comprenant trois atomes de carbone et un atome d'azote (figure I.D.1). Cet hétérocycle constitue la portion principalement responsable de l'activité de ces molécules.

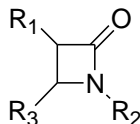


Figure I.D.1 : Noyau β -lactame

Ces composés sont largement utilisés comme intermédiaires synthétiques dans la préparation de nouveaux antibiotiques.¹¹⁴

¹⁰⁹ D. E. King, R. Malone, S. Lilley, *Am. Fam. Phys.*, **2000**, *61*, 2741.

¹¹⁰ G. G. Zhanej, K. Ennis, L. Vercaigne, A. Walkty, A. S. Gin, J. Embil, H. Smith, D. J. Hoban, *Drugs*, **2002**, *62*, 13.

¹¹¹ J. F. Fisher., S. O. Meroueh., S. Mobashery, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 395.

¹¹² A. Matagne, A. Dubus, M. Galleni, J. M. Frere, *Nat. Prod. Rep.*, **1999**, *16*, 1.

¹¹³ W. A. Schroeder, T. R. Locke, S. E. Jensen, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002**, *46*, 3568.

¹¹⁴ (a) I. Ojima, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 383. (b) I. Ojima, F. Delalogue. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, *26*, 377. (c) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1763. (d) *Synthesis of β -lactam Antibiotics*; A. Bruggink, Ed. ; Kluwer: Dordrech, **2001**.

Les β -lactames peuvent présenter d'autres activités biologiques intéressantes, telles que l'inhibition de l'absorption du cholestérol (composés **22** et **23**),^{115, 116, 117, 118, 119, 120, 121} ou des activités antifongiques (composé **24**),¹²² analgésiques (composés **25**),¹²³ et anti-cancéreuses^{124, 125} (composés **26** et **27**) (Schéma 1.D.1).

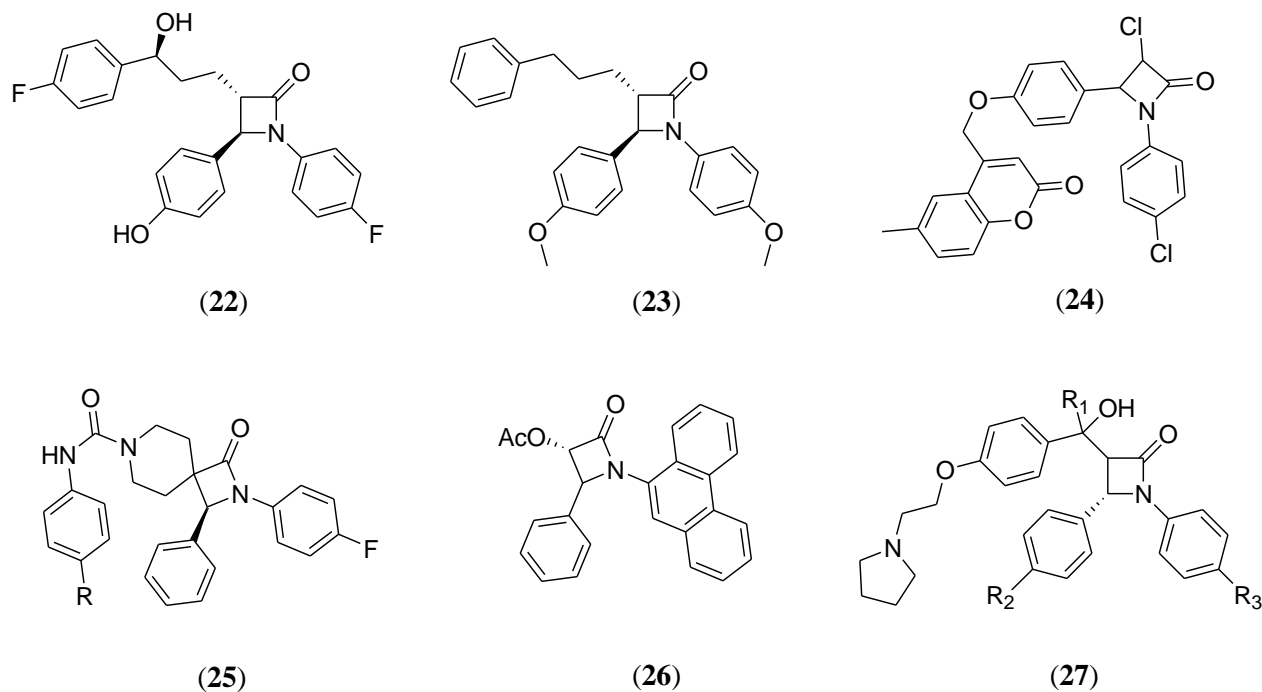


Schéma 1.D.1 : Des exemples représentatifs de β -lactames bioactifs

¹¹⁵ H. E. Bays, P. B. Moore, M. A. Dreihobl, S. Rosenblatt, P. D. Toth, C. A. Dujovne, R. H. Knopp, L. J. Lipla, A. P. LeBeaut, B. Yang, L. E. Mellars, C. Cuffie-Jackson, E. P. Veltri, *Clin. Ther.*, **2001**, *23*, 1209.

¹¹⁶ R. H. Knopp, H. Gitter, T. Truitt, H. Bays, C. V. Manion, L. J. Lipka, P. A. LeBeaut, R. Suresh, B. Yang, E. P. Veltri, *Eur. Heart J.*, **2003**, *24*, 729.

¹¹⁷ S. Dugar, J. W. Clader, T. M. Chan, H. Davis, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4875.

¹¹⁸ D. A. Burnett, M. A. Caplen, H. R. Davis, R. E. Burrier, J. W. Clader, *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 1733.

¹¹⁹ J. W. Clader, *J. Med. Chem.*, **2003**, *47*, 1.

¹²⁰ A. Ghosal, S. Zbaida, S. K. Chowdhury, R. M. Lannucci, W. Feng, K. B. Alton, J. E. Patrick, H. R. Davis. Pat. Appl. WO 2002/050090A1, **2002**.

¹²¹ L. Y. Chen, A. Zaks, S. Chackalamannil, S. Dugar, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8341.

¹²² R. S. Keri, K. M. Hosamani, H. S. Reddy, R. V. Shingalapur, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **2010**, *343*.

¹²³ R. G. Aslanian, C. E. Bennett, D. A. Burnett, T. Y. Chan, E. Y. Kiselgof, C. E. Knutson, J. M. Harris, B. A. Mckitttrick, A. Palani, E. M. Smith, H. M. Vaccaro, D. Xiao, H. M Kim, Pat. Appl. WO 2008/033464A2, **2008**.

¹²⁴ I. Banik, F. F. Becker, B. K. Banik, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 12.

¹²⁵ M. J. Meegan, M. Carr, A. J. S. Knox, D. M. Zisterer, D. G. Lloyd, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2008**, *23*, 668.

Depuis la première synthèse d'un β -lactame, décrite en 1907 par Staudinger,¹²⁶ plusieurs approches ont été rapportées pour leur préparation. Ils comprennent les réactions de cycloaddition entre les imines et les cétènes (réaction de Staudinger),^{127, 128, 129, 130, 131, 132, 133} les réactions de condensation entre les énolates d'esters et les imines (réaction de Gilman-Speeter),^{127, 129, 134} et les réactions de cycloadditions [2+2] d'isocyanates avec un éther vinylique¹³⁵ (Schéma 1.D.2).

D'autres réactions sont importantes aussi pour la synthèse de β -lactames, tels que la *N*-acylation des acides bêta-aminés, la *N*-alkylation d'amides ou d'acides hydroxamiques β -substitués par un groupe partant^{127b, 127c, 127e, 127g, 129, 136} et la formation de liaison C-C par une *C*-alkylation directe, mais cette réaction est très rare.^{127, 129, 114b} (Schéma 1.D.2).

¹²⁶ (a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Curr. Med. Chem.*, **2004**, *11*, 1837. (b) G. I. Georg, V. T. Ravikumar, in: *The Organic Chemistry of β -Lactams* (Ed.: G. I. Georg), VCH Publishers, New York, **1993**, 295. (c) D. A. Evans, E. B. Sjoegren, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3783. (d) H. Staudinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1907**, *356*, 51.

¹²⁷ (a) *Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics*; R. B. Morin, M. Gorman, Eds.; Academic: New York, NY, **1982**. (b) *The Chemistry of β -lactams*; Page, M. I, Ed.; Blackie Academic and Professional: New York, NY, **1992**. (c) *The Organic Chemistry of β -lactams*; G. I. Georg, Ed, Wiley VCH: New York, NY, **1993**. (d) I. Ojima, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 383. (e) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds, Pergamon: New York, NY, **1996**, Vol. 1B, Chapters 1.18-21.20. (f) *Enantioselective Synthesis of Amino acids*, E. Juaristi, Ed; Wiley-VCH: New York, NY, **1997**. (g) *Synthesis of β -lactam Antibiotics*; A. Bruggink, Ed; Kluwer: Dordrecht, The Netherlands, **2001**.

¹²⁸ A. K. Bose, M. S. Manhas, A. Mathur, D. R. Wagle, In *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, G. Lukacs, Ed, Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, Germany, **1993**, *2*, 551.

¹²⁹ L. Troisi, C. Granito, E. Pindinelli, Novel and Recent Synthesis and Applications of β -lactams In Banik, B. K, Ed, *Heterocyclic Scaffolds I*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, **2010**, *22*, 101.

¹³⁰ H. Staudinger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1908**, *356*, 51.

¹³¹ C. Palomo, J. M. Aizpura, I. Ganboa, M. Oiaebide, *Eur. J. Chem.*, **1999**, 3223.

¹³² R. D. G. Cooper, B. W. Daugherty, D. B. Boyd, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 485.

¹³³ J. Xu, *Arkivoc*, **2009**, ix, 21.

¹³⁴ (a) H. Gilman, M. Speeter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 2255. (b) D. J. Hart, D. C. Chem. Rev., **1989**, *89*, 891447. (c) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 563.

¹³⁵ (a) M. Chmielewski, Z. Katusza, W. Abramski, C. Belzecki, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3035. (b) Z. Kaluza, M. Chmielewski, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7195. (c) M. Chmielewski, J. Grodner, W. Fudong, LIP-Urbanczyk, Z. Kowska, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2935. (d) Z. Kalza, B. Furman, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1719. (e) R. Lysek, B. Furman, Z. Kaluza, J. Frelek, K. Suwinska, Z. Urbanczyk-Lipkowska, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3131.

¹³⁶ (a) M. J. Miller, P.G. Mattingly, M. A. Morrison, J. F. Kerwin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7026. (b) P. G. Mattingly, M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1557. (c) M. A. Morrison, M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4421. (d) M. A. Krook, M. J. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1126.

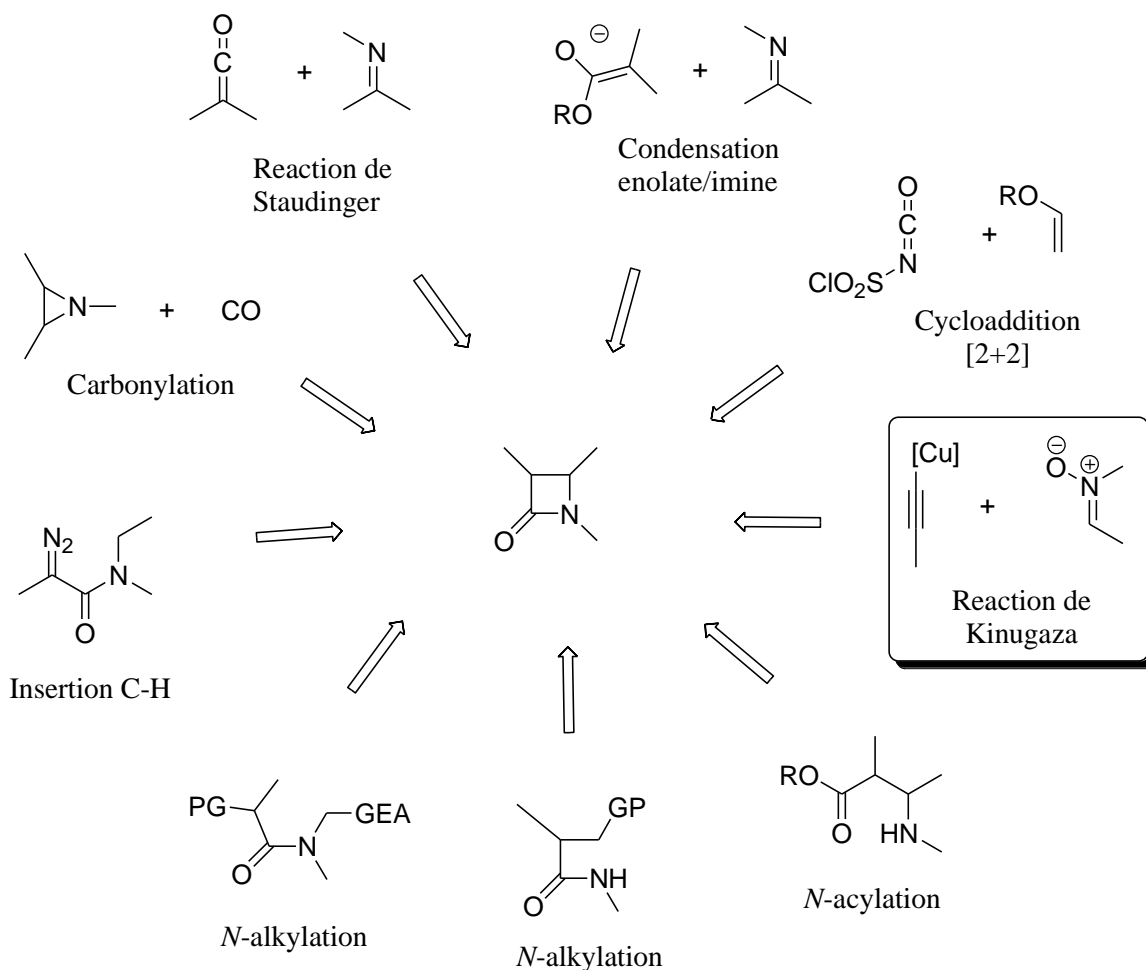


Schéma I.D.2 : Les principales stratégies pour la synthèse du noyau β -lactame

D'autres approches directes, catalytiques et asymétriques ont permis de fournir des β -lactames avec des grandes diversités moléculaires. Parmi celles-ci, la carbonylation d'aziridines catalysée par des complexes de rhodium,¹³⁷ la réaction d'insertion C-H intramoléculaire des diazoamides¹³⁸ et les condensations des énolates d'esters-imines catalysées par des complexes organométalliques, sont les plus importantes.¹³⁹ (Schéma 1.D.2).

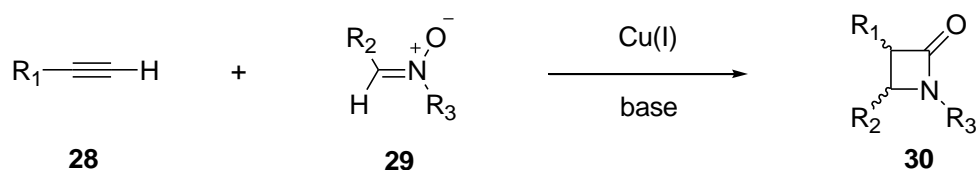
¹³⁷ (a) S. Galet, F. Urso, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 931. (b) P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 518.

¹³⁸ (a) N. McCarthy, M. A. McKerverey, T. Ye, M. McCann, E. Murphy, M. P. Doyle, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *3*, 5983. (b) N. Watanabe, M. Anada, S.-i. Hashimoto, S. Ikegami, *Synlett*, **1994**, 1031. (c) M. Anada, N. Watanabe, *Chem. Commun.*, **1998**, 1517.

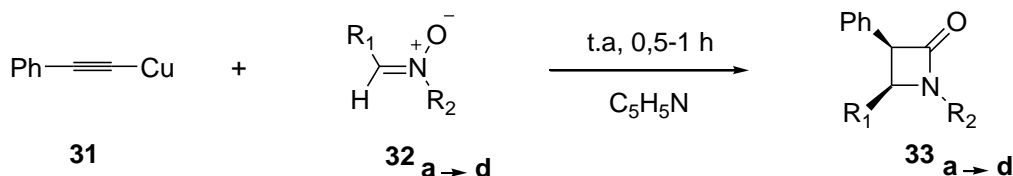
¹³⁹ (a) H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Lida, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2060. (b) K. Tomioka, M. Ahmed Hussein, T. Kambara, H. Fujieda, S. Hayachi, Y. Nomura, M. Kanai, K. Koga. *Chem. Commun.*, **1999**, 715.

I. D. 1. iii. Réaction de Kinugasa

Parmi les différentes voies de synthèse des bêta-lactames, une méthode directe et intéressante a été découverte, il y a près de 40 ans, par Kinugasa et Hashimoto.¹⁴⁰ C'est une réaction en une seule étape entre un acétylène terminal de type **28** et une nitronne de type **29**, en présence de cuivre (I) et d'une base, pour produire un β-lactame de type **30** (Schéma 1.D.3). D'excellentes revues ont fait le point sur cette réaction.^{107, 141}


Schéma I.D.3 : Réaction de Kinugasa

Kinugasa et Hashimoto ont rapporté que les réactions entre le phényle acétylure de cuivre (I) **31** et les nitrones **32** pouvaient être effectuées dans la pyridine et sous atmosphère inerte. Après l'hydrolyse, les β-lactames **33** ont été obtenus avec des rendements convenables (51-60%) et une bonne sélectivité en faveur de l'isomère *cis* (Schéma 1.D.4).


Schéma I.D.4 : Synthèse de β-lactames *cis* par Kinugasa

En 1976, Ding et Irwin ont décrit les réactions entre une gamme des nitrones **35** et une série d'acétylures de cuivre **34** dans la pyridine pour la synthèse de β-lactames *cis* (**36**) et *trans* (**37**)¹⁴² (Schéma I.D.5). Ils ont également étudié l'isomérisation entre les deux diastéréoisomères, et

¹⁴⁰ M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 466.

¹⁴¹ S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 7817.

¹⁴² L. K. Ding, W. J. Irwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 2382.

montré que les composés *trans* (**37**) étaient obtenus à partir des isomères *cis* initialement formés **36**.

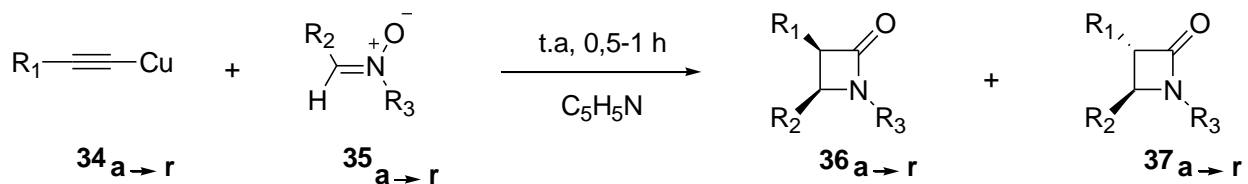


Schéma I.D.5 : La synthèse d’Irwin pour les β -lactames *cis* par les réactions de Kinugasa.

Ils ont également proposé le premier mécanisme pour la réaction de Kinugasa, qui comprend deux étapes : une cycloaddition dipolaire 1,3, suivie d’un réarrangement et une protonation de l’intermédiaire énolate (Schéma I.D.6).

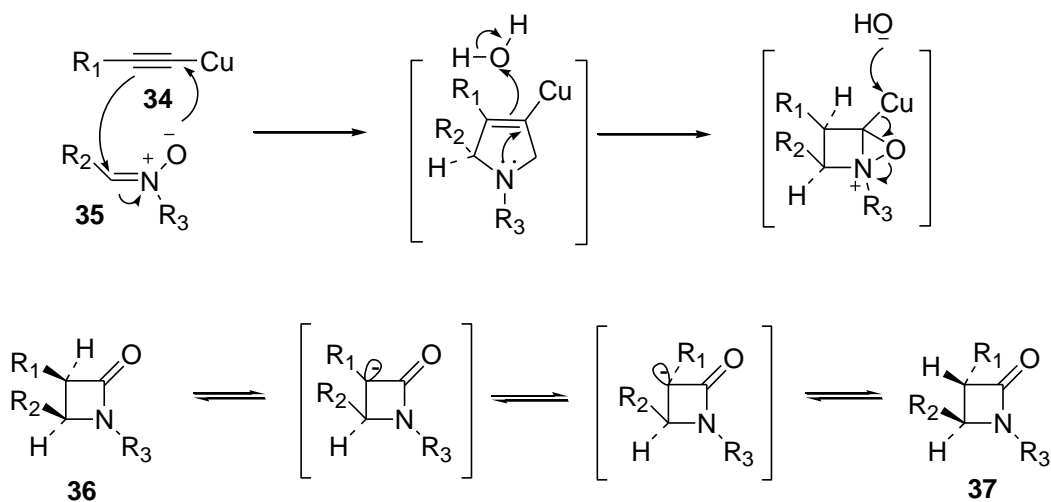
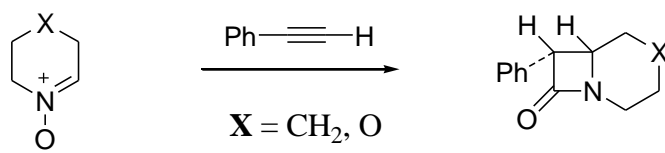


Schéma I.D.6 : Mécanisme de la réaction de Kinugasa proposé par Irwin

Le même groupe a étendu cette stratégie à l’utilisation des nitrones cycliques pour la synthèse de β -lactames bicycliques (Schéma I.D.7).



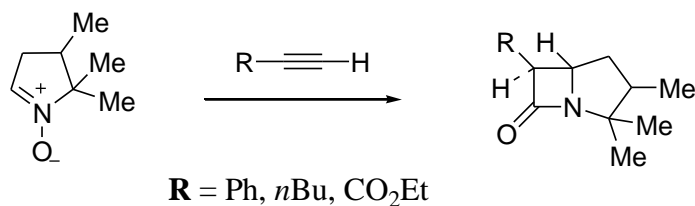


Schéma I.D.7 : La synthèse d'Irwin pour les β -lactames bicycliques par la réaction de Kinugasa

Après une décennie, Sandhu et ses collègues ont rapporté les réactions entre le phényle acétylure de cuivre (I) **31** avec différentes nitrones **38**, en présence de CuCl dans la pyridine, fournissant les β -lactames *cis* **39** et les β -lactames *trans* **40**¹⁴³ (Schéma 1.D.8).

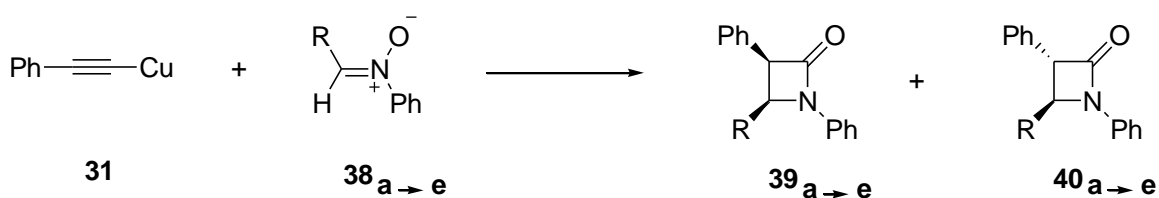
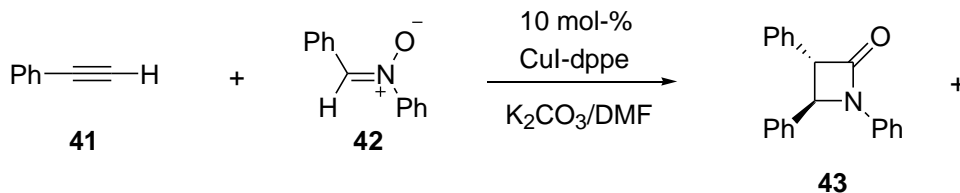


Schéma I.D.8 : La synthèse de Sandhu pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa

En 1993, Miura et ses collaborateurs ont rapporté une modification remarquable du protocole initial de la réaction de Kinugasa, avec le traitement du phénylacétylène **41** avec une série de *C*, *N*-diphénylnitrones **42** en présence des quantités catalytiques d'iodure de cuivre et de carbonate de potassium pour obtenir les β -lactames **43** et **44**. Mais cette réaction a fourni aussi trois sous-produits et le rendement dépendait de la nature des ligands utilisés, de la température, et des substituants¹⁴⁴ (Schéma 1.D.9).



¹⁴³ a) D. K. Dutta, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 655. (b) D. K. Dutta, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Indian J. Chem. Sect. B* **1986**, *25*, 350.

¹⁴⁴ K. Okuro, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1107.

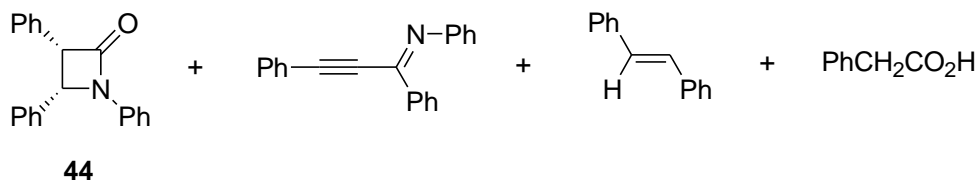


Schéma I.D.9 : La synthèse de β -lactames par Miura utilisant la réaction de Kinugasa

Basak et ses collègues ont signalé pour la première fois, une synthèse énantiosélective de β -lactames *cis* de type **47**, énantiomériquement enrichis.¹⁴⁵ Après la réaction de Kinugasa une étape de dédoublement enzymatique à l'aide de la Porcine Pancreatic Lipase a été mise en jeu pour obtenir les composés (+)-**48** et (-)-**47** (Schéma 1.D.10).

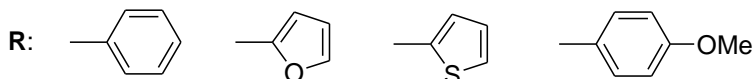
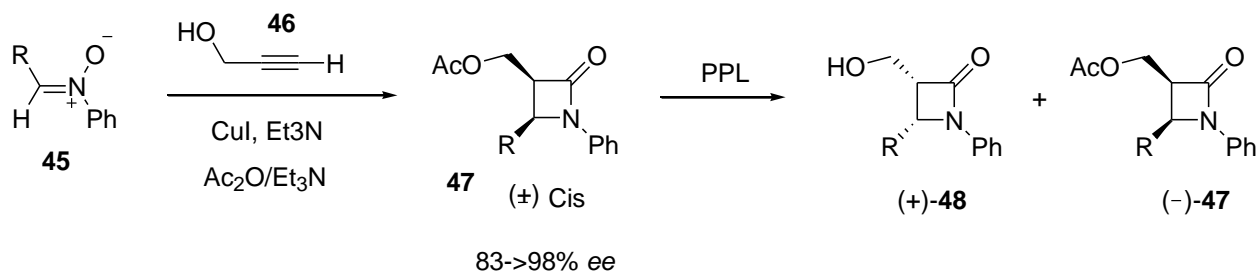


Schéma I.D.10 : La synthèse de Basak pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa

En 1998, le même groupe a rapporté la synthèse de β -lactames en faisant réagir les d'alcools acétyléniques **49** et les nitrones **50**¹⁴⁶ (Schéma 1.D.11).

¹⁴⁵ A. Basak, T. Mahato, G. Bhattacharya, B. Mukherjee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 643.

¹⁴⁶ A. Basak, G. Bhattacharya, H. M. M. Bdour, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 6529.

Plus tard, en 2004, Basak et ses collègues ont synthétisé divers 3-(hydroxyméthyl)- β -lactames *cis* **58** et des 3-méthylène- β -lactames **59** par la réaction de Kinugasa en présence de L-proline ¹⁴⁸ (Schéma 1.D.13).

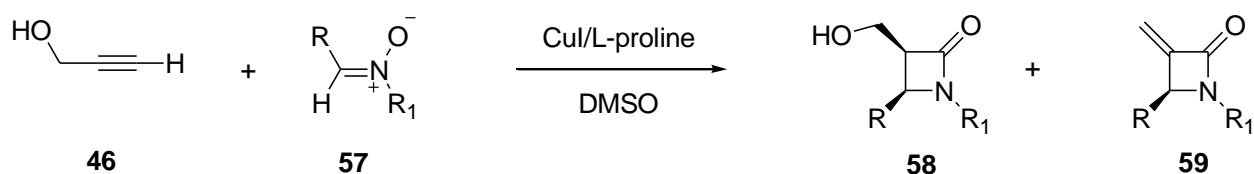


Schéma I.D.13 : La synthèse de Basak pour les β -lactames par une réaction de Kinugasa catalysée par la L-proline

En 2005, ils ont également rapporté la synthèse de β -lactames de type **61** (*cis*) et **62** (*trans*) avec des bons rendements en partant des nucléobases propargyloxy de type **60** ¹⁴⁹ (Schéma 1.D.14).

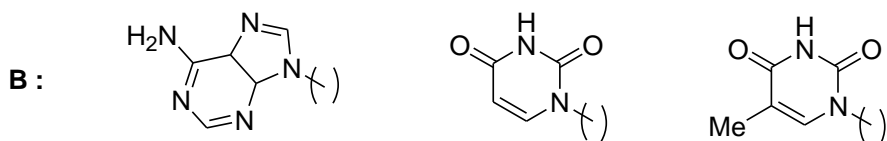
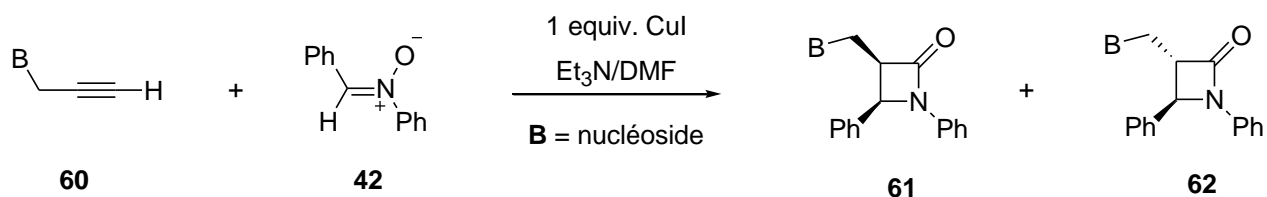


Schéma I.D.14 : L'application de réaction de Kinugasa sur les nucléobases propargyloxy par Basak

Le même groupe a également rapporté la synthèse de divers β -lactames monocycliques - à la fois *cis*, tels que **65** et *trans* tels que **66** par la réaction de Kinugasa. Les réactions ont été réalisées en présence de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et d'ascorbate de sodium dans le DMF. ¹⁵⁰ (Schéma 1.D.15).

¹⁴⁸ A. Basak, S. C. Ghosh, *Synlett*, **2004**, 1637.

¹⁴⁹ A. Basak, R. Pal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 2015.

¹⁵⁰ R. Pal, A. Basak, *Synlett*, **2007**, 1585.

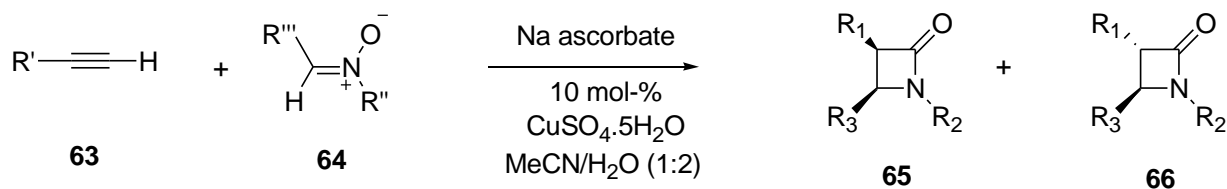


Schéma I.D.15 : La synthèse de Basak pour les β -lactames sous conditions "click"

En 2008, Chmielewski et ses collaborateurs ont rapporté une version diastéréosélective de la réaction de Kinugasa impliquant des nitrones cycliques chirales **67** et des alcynes achiraux **68**. Les rendements en β -lactames **69** dépendaient des substituants portés par les alcynes **68** ¹⁵¹ (Schéma 1.D.16).

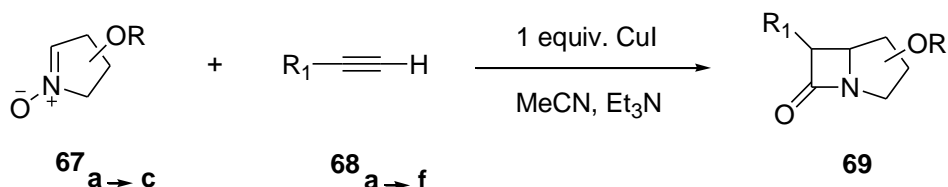
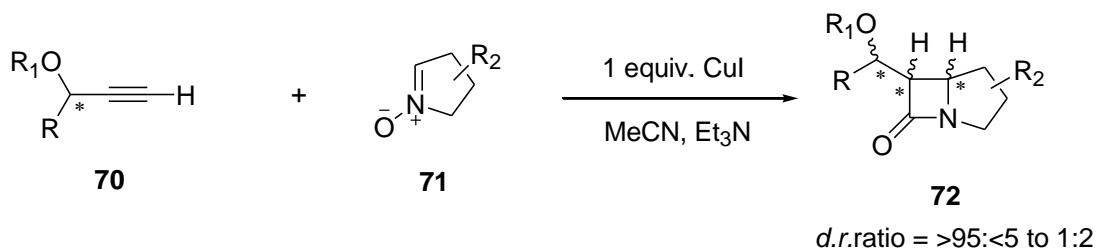


Schéma I.D.16 : La synthèse de Chmielewski pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa

Dans un travail récent, ils ont utilisé des acétyléniques chiraux **70** avec des nitrones cycliques non racémiques **71**. Ces réactions ont affiché des diastéréosélectivités élevées, conduisant chacun à un produit majoritaire de structure générale **72** ¹⁵² (Schéma 1.D.17).



¹⁵¹ S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7402.

¹⁵² S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3094.

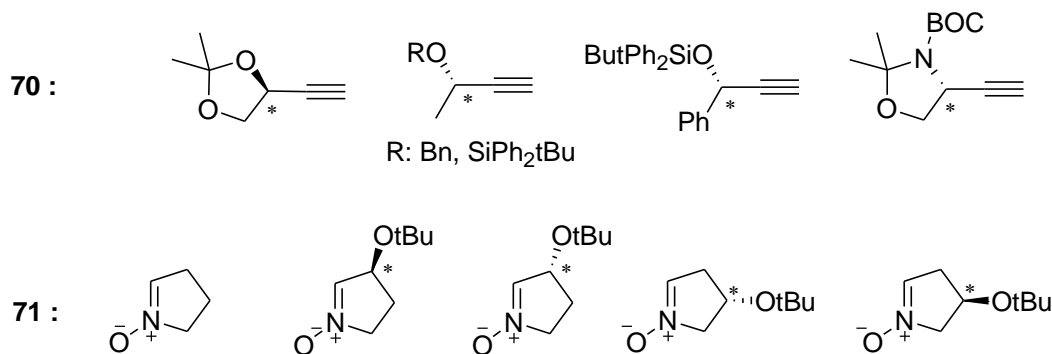


Schéma I.D.17 : La synthèse de Chmielewski pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa

En 2012, les mêmes auteurs ont rapporté la synthèse de carbapénames **75** à partir des nitrones cycliques (dérivées des sucres) **73** et des acétylènes **74** (Schéma 1.D.18). Dans la plupart des cas, ils ont observé les carbapénames *cis* comme produits majoritaires.¹⁵³

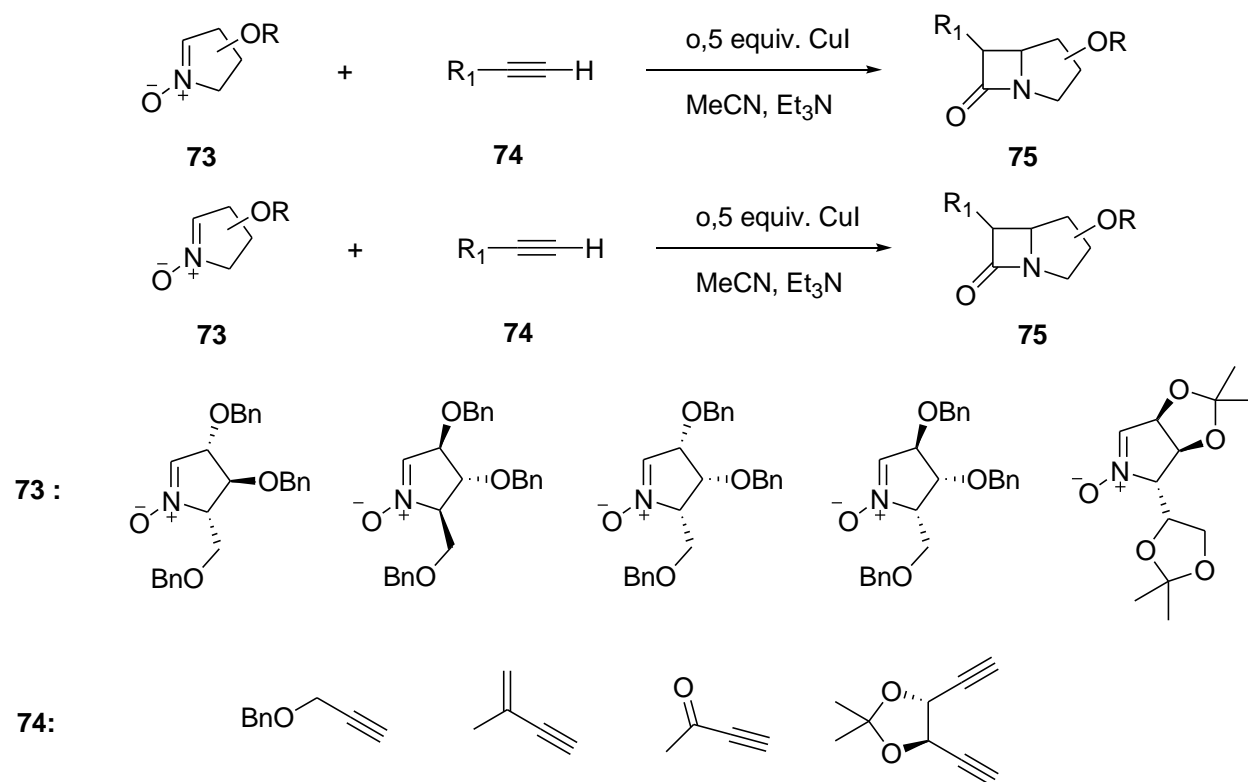


Schéma I.D.18 : La synthèse de Chmielewski pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa

¹⁵³ M. Maciejko, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, M. Jurczak, B. Furman, M. Chmielewski, *Synthesis*, **2012**, 44, 2825.

Récemment, le même groupe a rapporté la synthèse des β -lactames **78** à partir des nitrones **76** et des acétylènes **77**.¹⁵⁴ (Schéma 1.D.19).

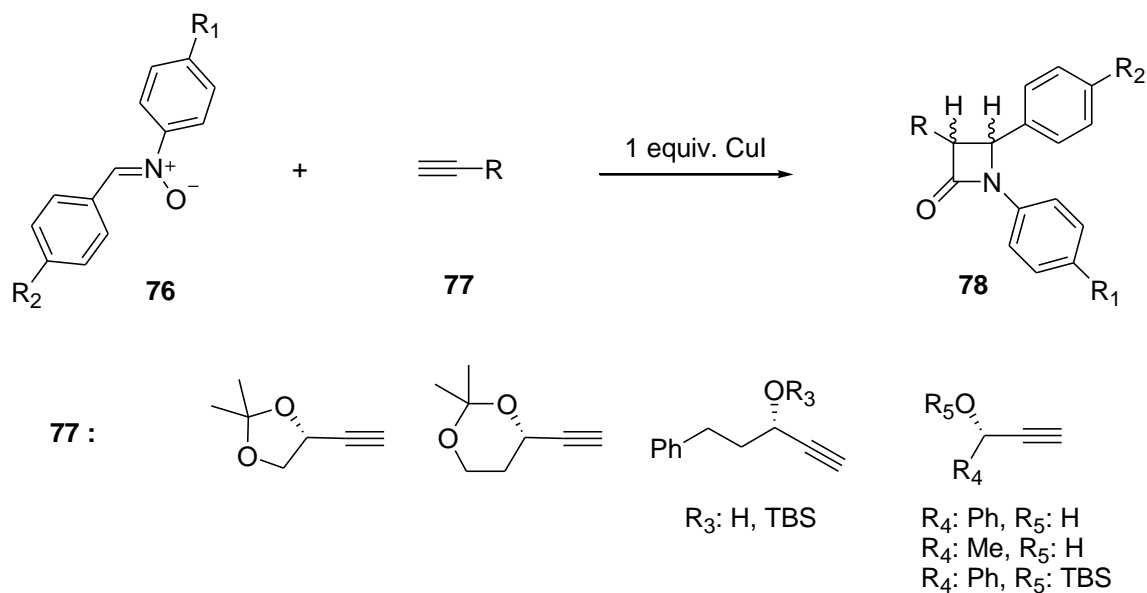
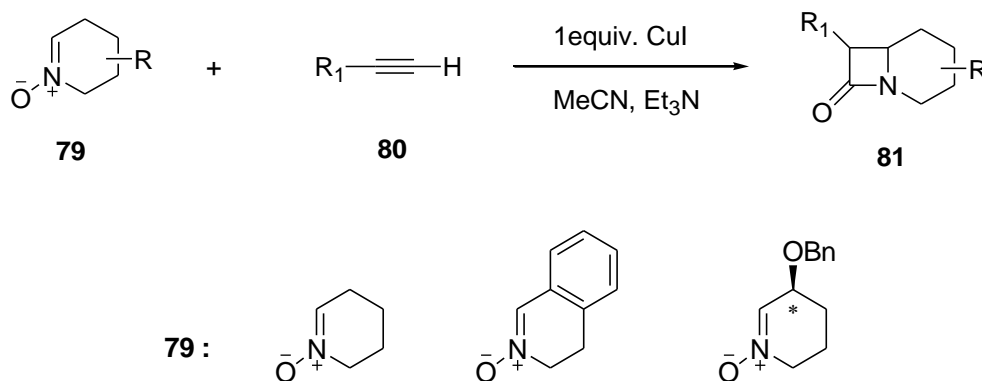


Schéma I.D.19 : La synthèse de Chmielewski pour les β -lactames par la réaction de Kinugasa

Furman et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse de carbapénames **81** en faisant réagir des nitrones à six chaînons **79** avec des acétylènes **80**, racémiques ou non.¹⁵⁵ (Schéma 1.D.20).



¹⁵⁴ M. Michalak, M. Stodulski, S. Stecko, M. Wozńica, O. Staszewska-Krajewska, P. Kalicki, B. Furman, J. Frelek, M. Chmielewski, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10806.

¹⁵⁵ B. Grzeszczyk, K. Poławska, Y. M. Shaker, S. Stecko, A. Mames, M. Wozńica, M. Chmielewski, B. Furman, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10633.

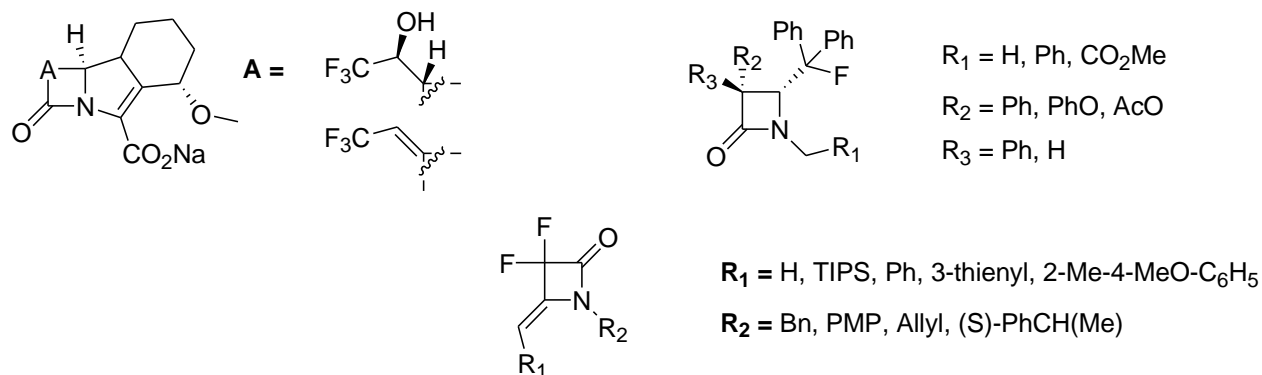


Schéma I.D.22 : Quelques exemples de β -lactames fluorés

I. D. 2. Objectif et stratégie

Dans le cadre de notre programme portant sur la synthèse d'hétérocycles via les dérivés fluorés propargyliques (**4**), nous nous sommes intéressés à l'application de la réaction de Kinugasa sur des composés de ce type pour synthétiser de β -lactames avec des chaînes latérales fluorées. Le schéma 1.D.23 donne un exemple représentatif avec l'alcyne **4**.

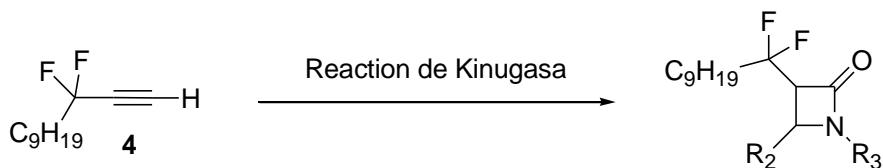


Schéma I.D.23 : Stratégie de synthèse envisagée pour la préparation de β -lactames à chaîne latérale *gem*-difluorée par réaction de Kinugasa

Nous verrons que, d'une manière inattendue et à cause de la présence du fluor, cette recherche nous a permis de découvrir une voie d'accès directe et originale à des exoalkylidène- β -lactames avec un atome de fluor en position vinylique (Schéma 1.D.24).

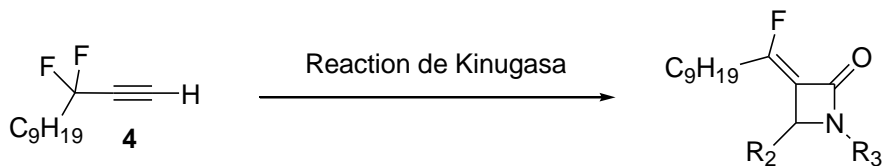


Schéma I.D.24 : Synthèse d'exoalkylidène- β -lactames par réaction de Kinugasa

I. D. 3. Résultats et discussion➤ Synthèse

Nous avons choisi, dans un premier temps, la réaction entre l'intermédiaire propargylique difluoré (**4**) et la *C, N*-diphényle nitronne (**42**) comme réaction modèle (Schéma 1.D.25) (tableau I.D.1).

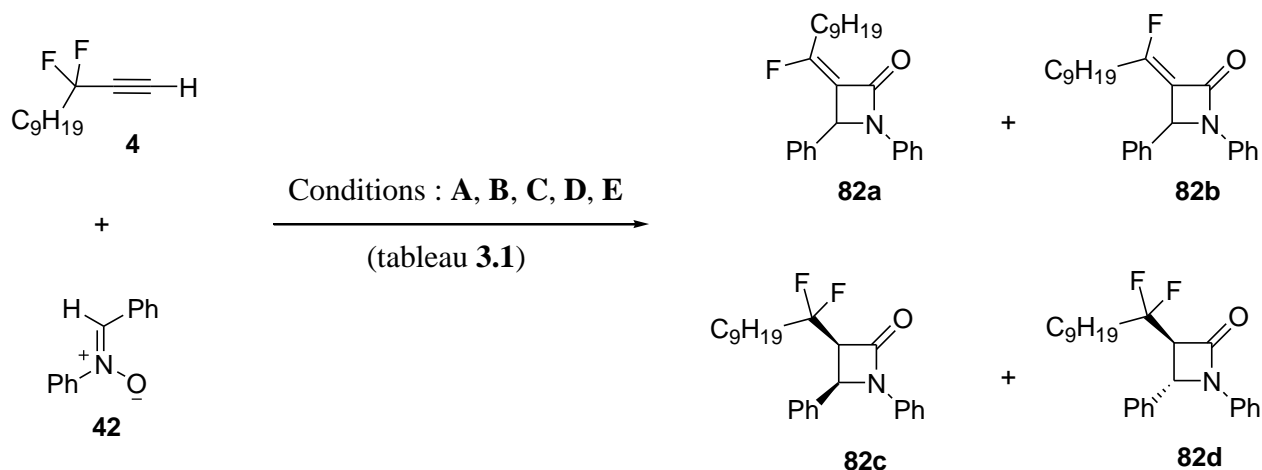


Schéma I.D.25 : La réaction de Kinugasa appliquée au dérivé propargylique fluoré **4**

L'utilisation du CuI et Et₃N dans l'acétonitrile nous a permis d'obtenir un mélange (54/46) d'exoalkylidène-β-lactames **82a/82b** et de β-lactames **82c/82d** avec un rendement combiné de 66% (entrée 1, conditions **A**).

La nature du solvant a été modifiée afin d'évaluer son influence sur la sélectivité et sur le rendement de la réaction. L'addition d'eau (rapport MeCN/H₂O : 3/1) améliore beaucoup la quantité d'exoalkylidène-β-lactames avec un rapport de 96: 4 et un rendement global de 70% (entrée 2, conditions **B**).

Par contre, la modification de la quantité d'eau par rapport à l'acétonitrile (1/1) n'a pas changé le rendement et le rapport (entrée 3, conditions **C**).

L'utilisation de CuSO₄ et d'ascorbate de sodium, à la place de CuI, a donné des résultats moins intéressants (entrée 4, conditions **D**).

Tandis que l'élévation de la température à 28 °C n'a pas amélioré la réaction (entrée 5, conditions **E**).

Entrée	Cond. ^a	Temps (h)	82a + 82b ^b (<i>E/Z</i>)	82c + 82d ^b (cis/trans)	Rendement (%)
1	A	16	54 (2/1)	46(3/1)	66
2	B	18	96 (2/1)	4 (0/1)	70
3	C	24	94 (2/1)	6 (0/1)	69
4	D	26	84 (2.5/1)	16 (1/1)	65
5	E	16	94 (1.5/1)	6 (0/1)	69

Tableau I.D.1 : Optimisation des conditions réactionnelles

^a Conditions **A**: CuI (1 équiv), CH₃CN et Et₃N (1.1 équiv), 16 °C; Conditions **B**: CuI (1 équiv), CH₃CN-H₂O (3/1) et Et₃N (1.1 équiv), 16 °C; Conditions **C**: CuI (1 équiv), CH₃CN-H₂O (1/1) et Et₃N(1.1 équiv), 16 °C; Conditions **D**: CuSO₄ (1 équiv), ascorbate de sodium (1 équiv), CH₃CN-H₂O (1/3) et Et₃N (1.1 équiv), 16 °C; Conditions **E**: CuI (1 équiv), CH₃CN-H₂O (3/1) et Et₃N(1.1 équiv), 28 °C; ^b Les rapports de (**82a** + **82b**) et de (**82c** + **82d**), ainsi que les rapports *Z/E*, ont été établis par analyse RMN ¹⁹F pour les mélanges réactionnels bruts.

Après traitement du mélange réactionnel (entrée 1, condition A) et purification du résidu par chromatographie sur gel de silice, trois composés **82a**, **82b** et **82c** ont été isolés purs, tandis que **82d** a été obtenu sous forme d'un mélange avec **82a**.

La structure du composé **82a** a été clairement établie grâce à la RMN ¹H (figure I.D.2), RMN ¹³C (figure I.D.3), RMN ¹⁹F (figure I.D.4), NOESY ¹H-¹H (figure I.D.5), NOESY ¹⁹F-¹H (figure I.D.6). En particulier, les données NOESY ¹⁹F-¹H démontrent clairement que pour **82a**, l'atome de fluor est proche du proton H_b et de ceux du groupe phényle (figure I.D.6).

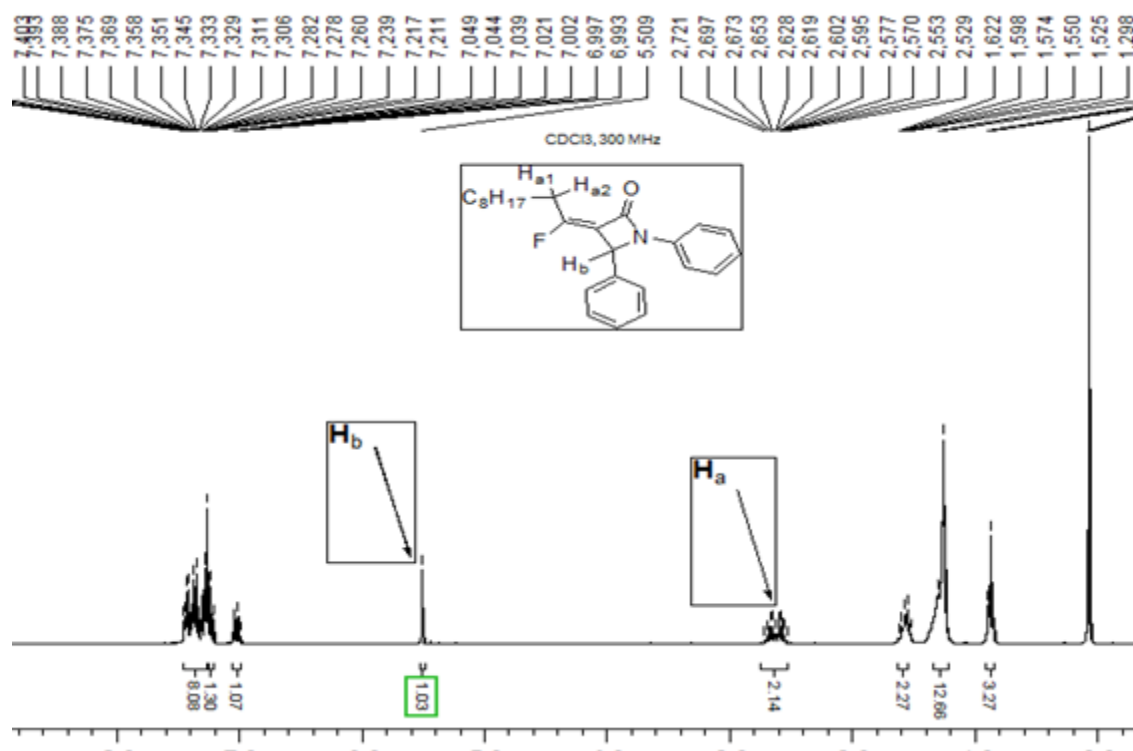


Figure I.D.2 : Spectre RMN ^1H du **82a**

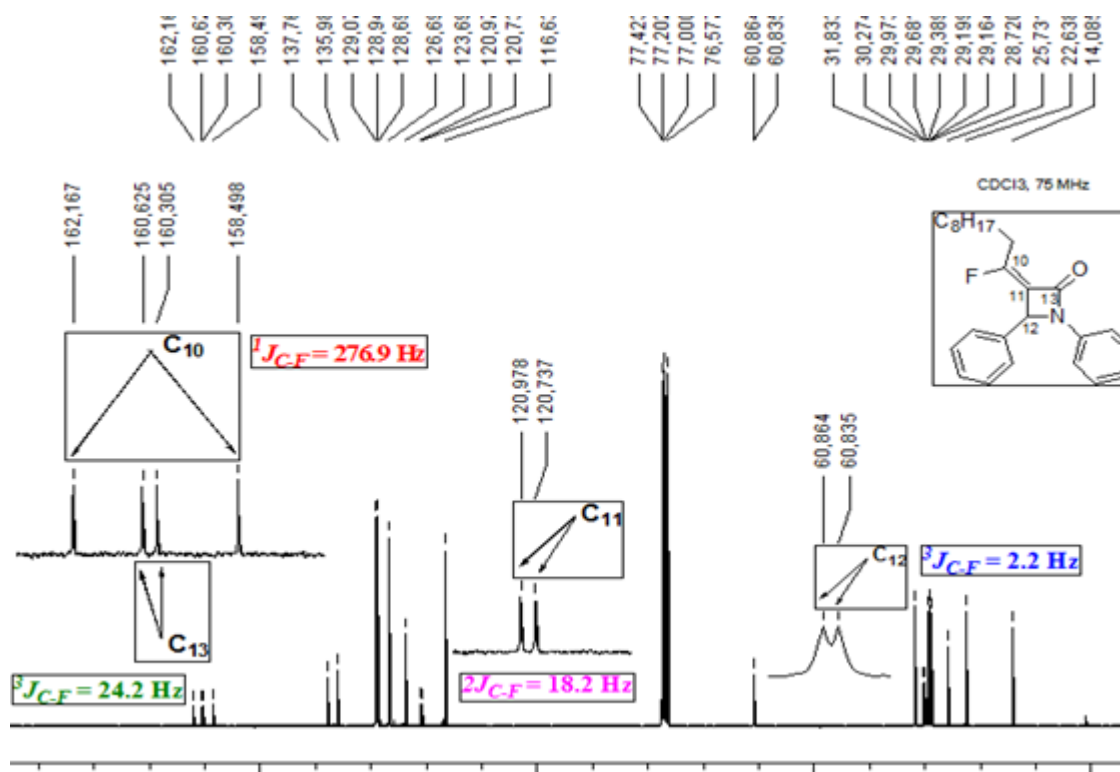
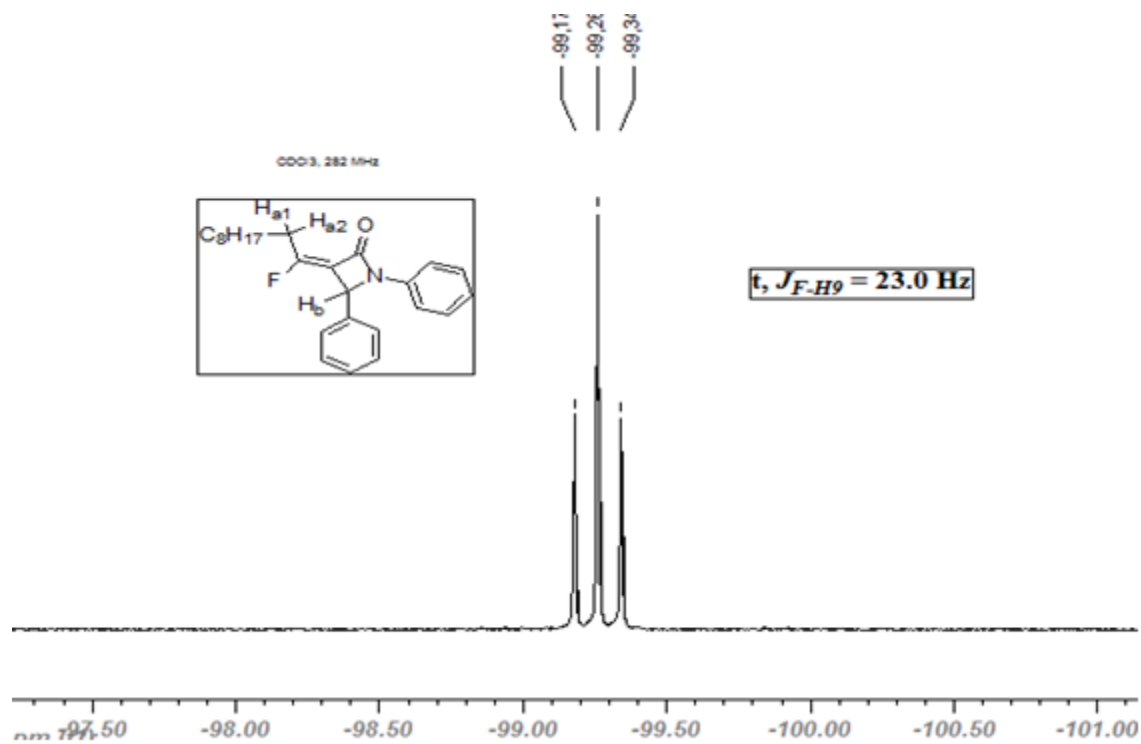
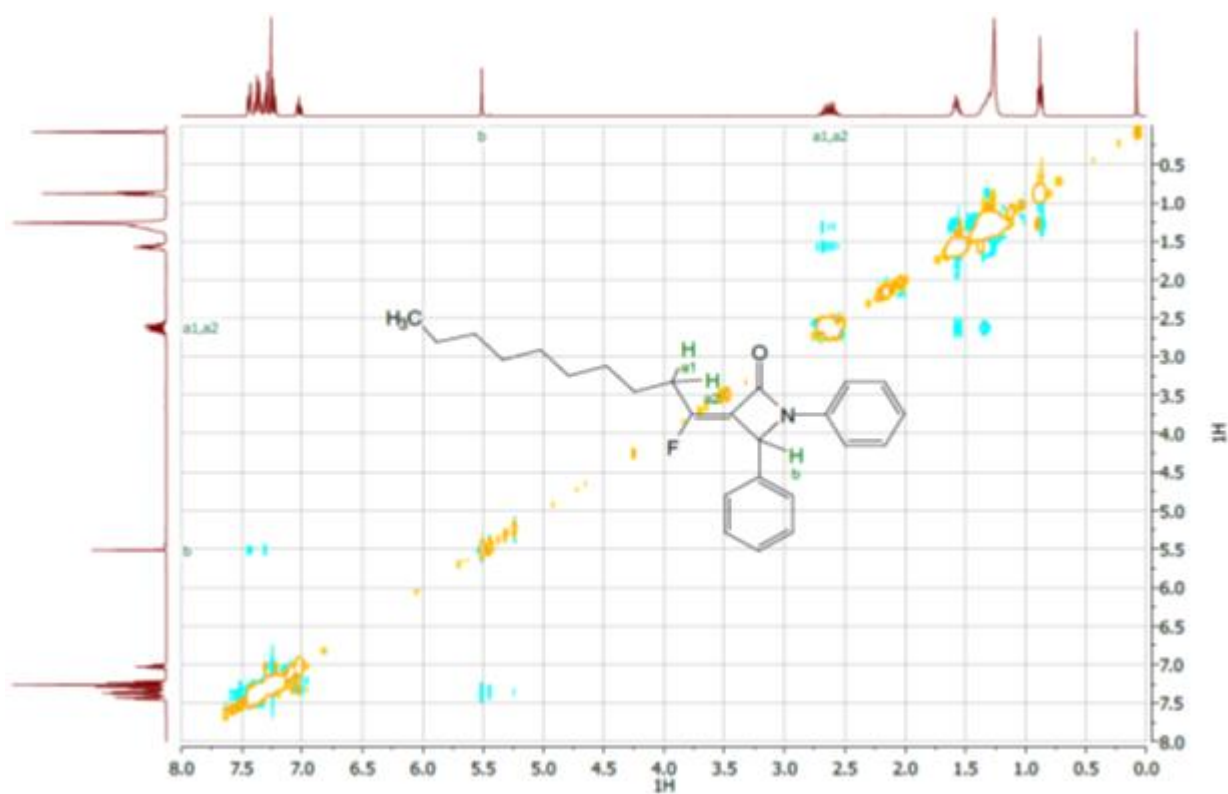


Figure I.D.3 : Spectre RMN ^{13}C du **82a**

Figure I.D.4 : Spectre RMN ^{19}F du **82a**Figure I.D.5 : Spectre NOESY ^1H - ^1H du **82a**

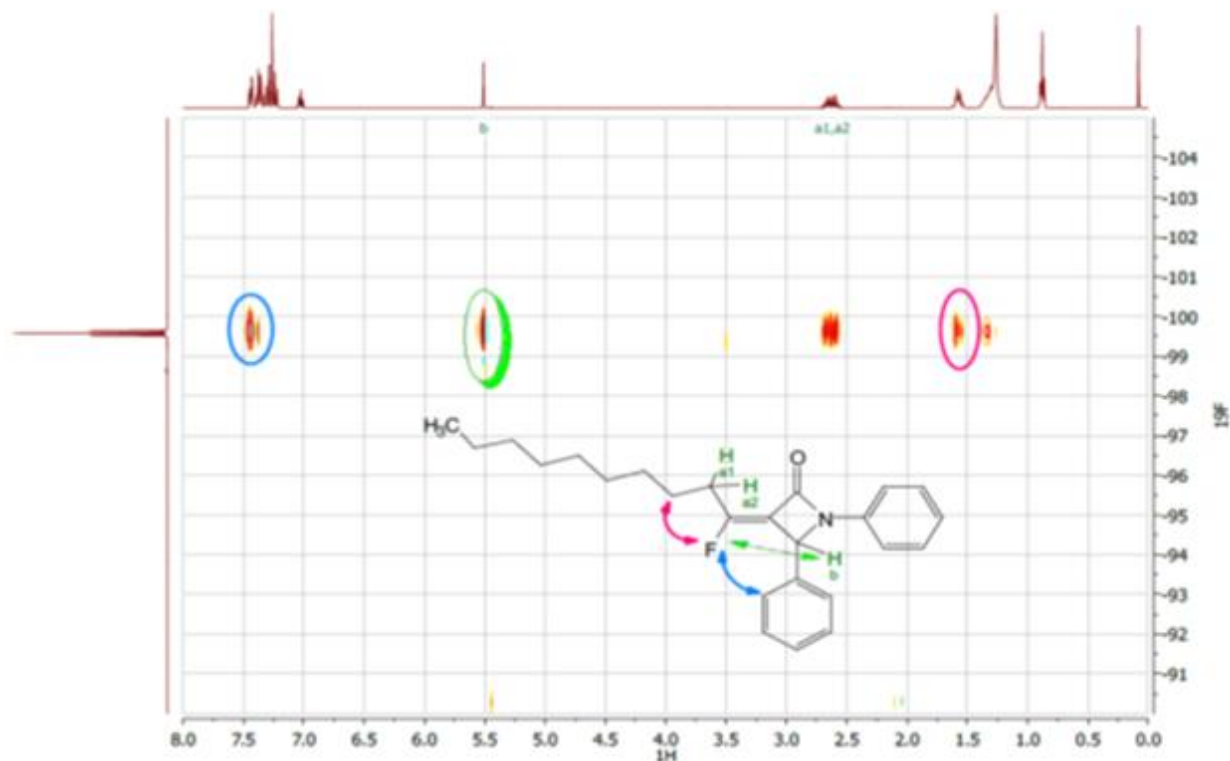


Figure I.D.6 : Spectre NOESY ^{19}F - ^1H du **82a**

Une étude similaire a été réalisée pour établir la structure du composé **82b** grâce aux données structurales, RMN ^1H (figure I.D.7), RMN ^{13}C (figure I.D.8), RMN ^{19}F (figure I.D.9), NOESY ^1H - ^1H (figure I.D.10), NOESY ^{19}F - ^1H (figure I.D.11).

Dans le cas de **82b**, les données de NOESY ^1H - ^1H nous montrent que la chaîne alkyle est du même côté que le proton H_b et les protons du groupe phényle (figure I.D.10). Par contre l'analyse de spectre NOESY ^{19}F - ^1H révèle la disparition du signal de corrélation entre l'atome de fluor et le proton H_b (figure I.D.11).

Il est à noter que dans le cas du composé **82b**, le spectre RMN ^{19}F montre un doublet de doublet. La multiplicité est due au couplage avec les protons H_{1a1} H_{a2} qui ne sont pas magnétiquement équivalents (figure I.D.7). Par contre, dans le cas du composé **82a** le spectre RMN ^{19}F montre un triplet, ce qui signifie que les protons H_{1a1} H_{a2} sont devenus fortuitement magnétiquement équivalents.

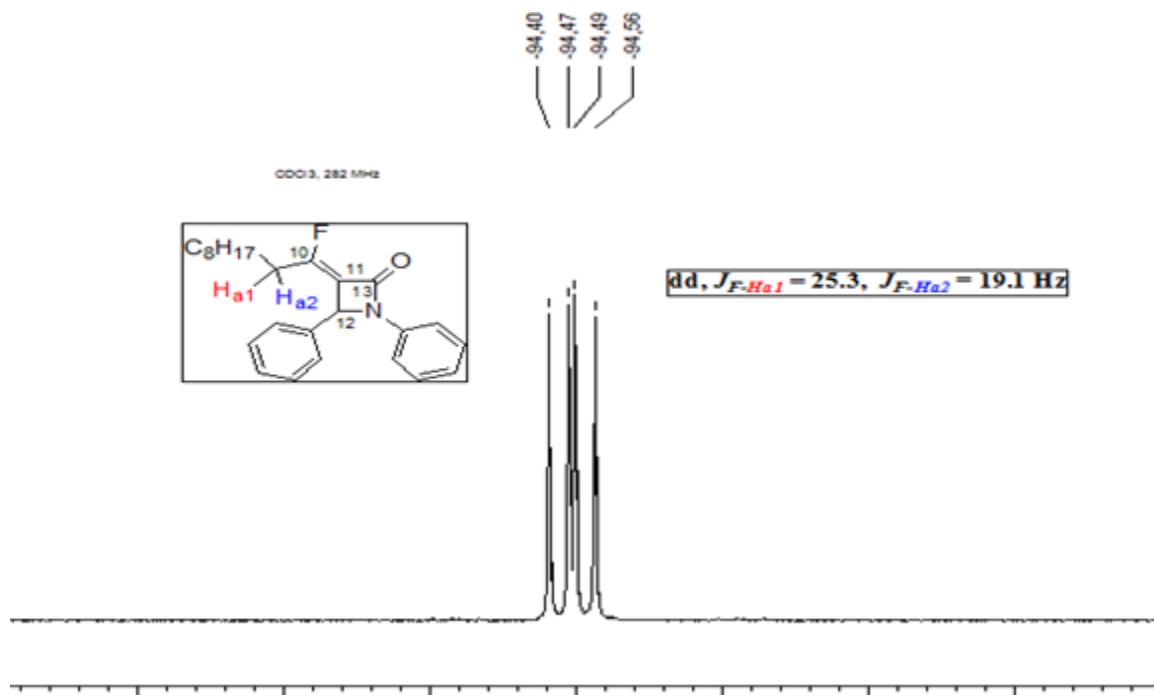
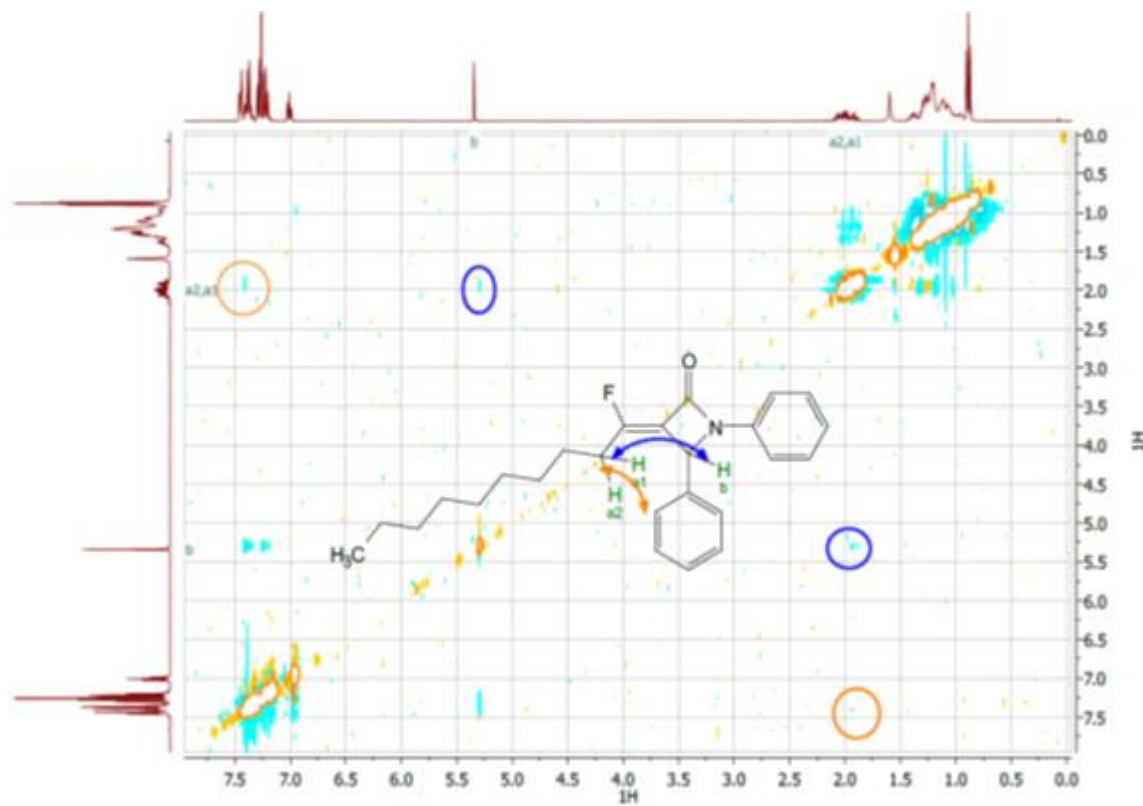
Figure I.D.9 : Spectre RMN ¹⁹F du 82bFigure I.D.10 : Spectre NOESY ¹H-¹H du 82b



Figure I.D.11 : Spectre NOESY ^{19}F - ^1H du **82b**

La structure du composé **82c** a été établie grâce à la RMN ^1H (figure I.D.12), RMN ^{13}C , RMN ^{19}F et la spectrométrie de masse. Les données spectrales de RMN ^1H du produit **82c** confirment la stéréochimie *cis*, avec une constante de couplage $^3J_{\text{H}_{12}\text{-H}_{11}} = 6,1$ Hz.

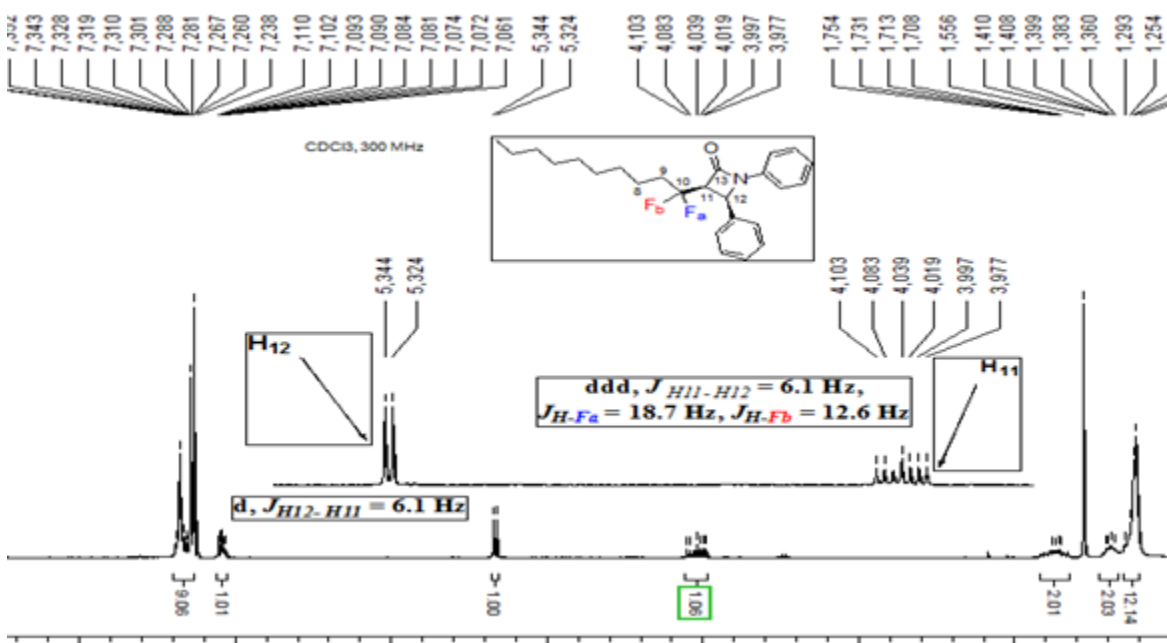


Figure I.D.12 : Spectre RMN ^1H du composé **82c**

Dans ces conditions optimisées (conditions B), la réaction a été appliquée à de nouvelles nitrones (Schémas : I.D.26, I.D.27, I.D.28) (tableau I.D.2).

La *C*-phényle-*N*-*t*Butyl nitrone **83** a été mise en réaction avec l'alcyne **4**, pour donner des exoalkylidène β -lactames (**84a** + **84b**) et β -lactames (**84c** + **84d**) dans un rapport 82:18 (Schéma I.D.26) (tableau I.D.2).

Tous ces composés ont été isolés à l'état pur par chromatographie et leurs structures ont été clairement établies par les données spectrales (NMR : ^1H , ^{13}C , ^{19}F , NOESY ^1H - ^1H , NOESY ^1H - ^{19}F) et par spectrométrie de masse. Des expériences de NOESY similaires aux précédentes ont confirmé la stéréochimie de la double liaison (exo) pour les composés **84a** et **84b**.

Entrée ^a	alcyne	nitronne	composé	a + b ^b (<i>E/Z</i>)	c + d ^b (<i>cis/trans</i>)	Rendement (%)
1 ^a	4	83	84	82 (1.7/1)	18 (1/2)	64
2 ^a	4	85	86	100 (6.2/1)	-	64
3 ^a	4	87	88	52 (1/0)	48 (1/0)	61

Tableau I.D.2 : L'application de la réaction de Kinugasa sur d'autres nitrones

^a Conditions **B** : CuI (1 équiv), CH₃CN-H₂O (3/1) et Et₃N (1.1 équiv), 16 °C ; ^b Les rapports de exoalkylidène β -lactames (**a** + **b**) et de β -lactames (**c** + **d**), ainsi que les rapports *Z/E*, ont été établis par analyse RMN ^{19}F sur les mélanges réactionnels bruts.

Les analyses RMN ^1H confirment la stéréochimie *cis* pour le composé **84c** ($J = 5,9$ Hz) et *trans* pour le composé **84d** ($J = 2,2$ Hz).

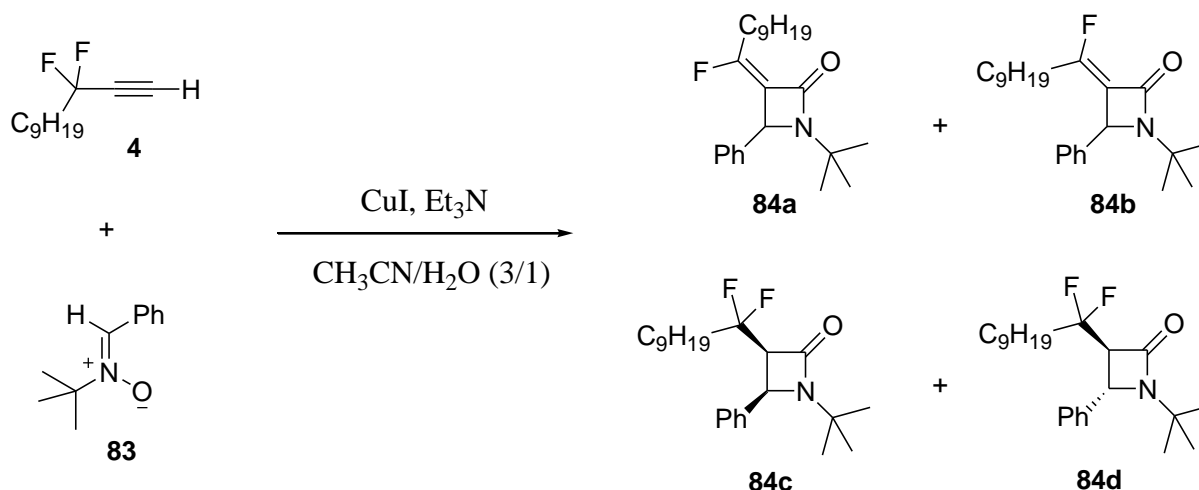


Schéma I.D.26 : La réaction de Kinugasa entre l'alcyne fluoré **4** et la nitronne **83**

La *C*-carboxybenzyle-*N*-benzyle nitone **85** a été mise en réaction avec l'alcyne **4**, dans les mêmes conditions, pour donner les exoalkylidène-β-lactames (**86a** + **86b**) dans un rapport 6,2/1 et avec un rendement global de 64% (Schéma I.D.27) (tableau I.D.2). Ces composés ont été isolés par chromatographie et leur stéréochimie a été établie par des expériences de NOESY, comme décrit précédemment.

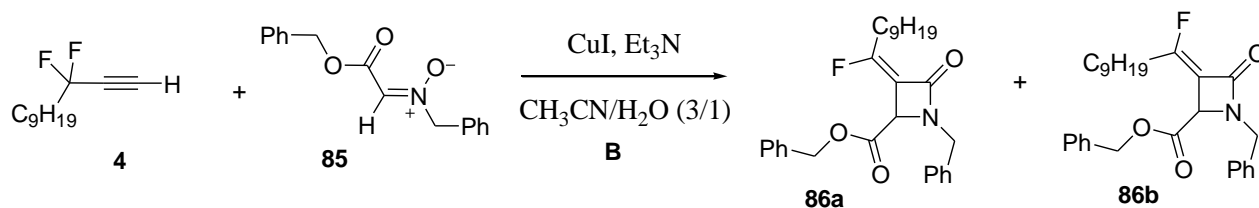


Schéma I.D. 27 : La réaction de Kinugasa entre l'alcyne fluoré **4** et la nitronne **85**

La nitronne **87**, choisie en tant que modèle de nitronne cyclique, a réagi avec l'alcyne **4** pour donner un mélange d'exoalkylidène-β-lactame **88a** et β-lactame cis **88c** avec un rendement de 61% et un rapport de 52 /48 (schéma I.D.28) (tableau I.D.2).

Les composés **88a** et **88c** ont été séparés par chromatographie et leurs structures établies par RMN, comme précédemment. La stéréochimie de **88a** a été confirmée par NOESY ¹H-¹⁹F, et celle de **88c** par RMN ¹H avec une constante de couplage ³J = 5,2 Hz.

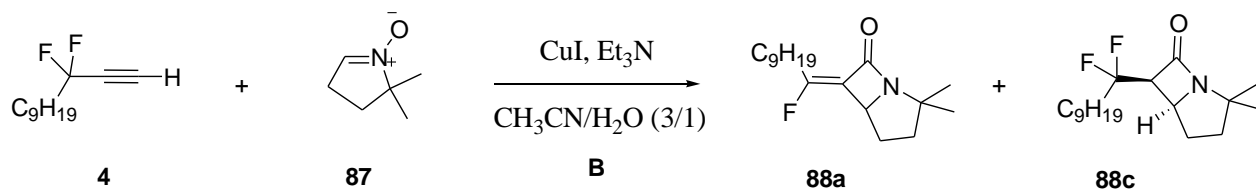


Schéma I.D.28 : La réaction de Kinugasa entre l'alcyne fluoré **4** et la nitrone **87**

L'application de cette réaction à d'autres alcynes devait permettre d'augmenter la diversité moléculaire, et la réaction a été étendue à deux autres alcynes *gem*-difluorés, en utilisant la nitrone **42**. Il faut remarquer que, dans ce cas, nous avons obtenu uniquement des *exo*-alkylidène β -lactames (Schéma I.D.29) (tableau I.D.3).

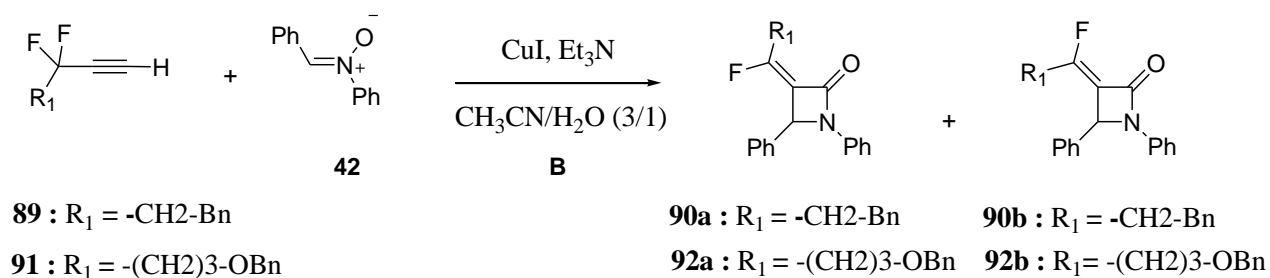


Schéma I.D. 29 : L'application de la réaction de Kinugasa à deux autres intermédiaires fluorés

Entrée ^a	alcyne	nitrone	composé	a + b ^b (E/Z)	Rendement (%)
1 ^a	89	42	90	(4/1)	67
2 ^a	91	42	92	(3.5/1)	68

Tableau I.D.3 : L'application de la réaction de Kinugasa sur des autres alcynes fluorés

^a Conditions **B** : CuI (1 équiv), CH₃CN-H₂O (3/1) et Et₃N (1.1 équiv), 16 °C ; ^b les rapports Z/E, ont été établis par analyse RMN ¹⁹F sur les mélanges réactionnels bruts.

La réaction avec le dérivé **89** conduit dans les mêmes conditions (conditions **B**) conduit aux deux exoalkylidène- β -lactames **90a** et **90b** dans un rapport 4:1 (Schéma I.D.29) (tableau I.D.3). Ces dérivés ont été séparés par chromatographie et leur stéréochimie a été établie par RMN NOESY comme précédemment. En outre, la structure de **90a** a été confirmée par analyse cristallographique aux rayons X (figure I.D.15).

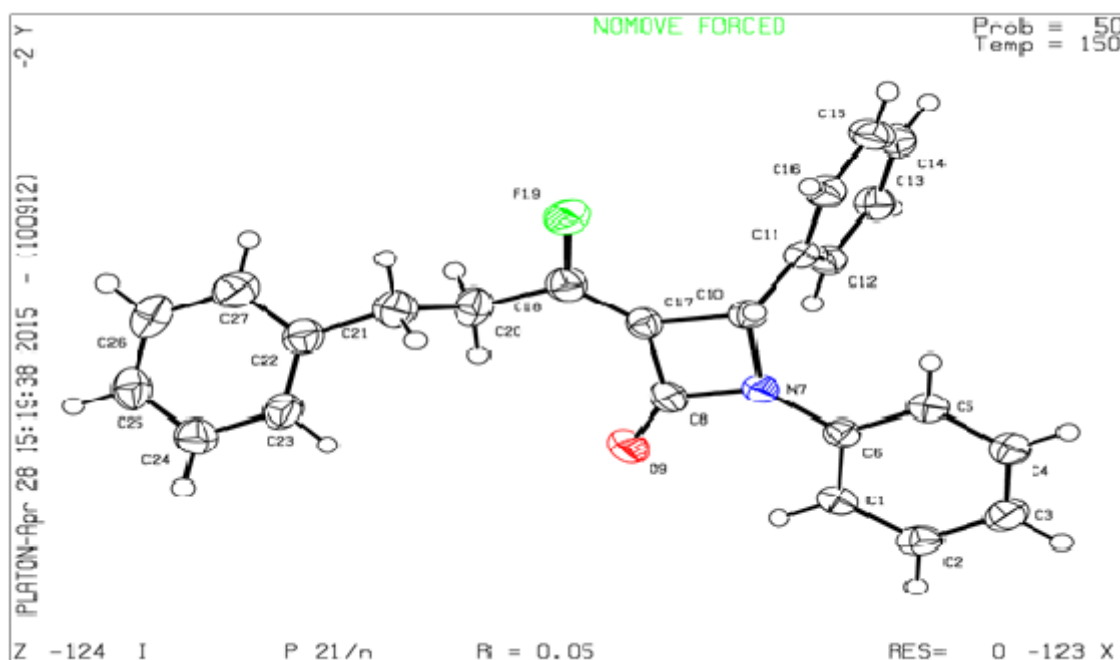


Figure I.D.15 : Structure de **78a** par diffraction des rayons X

Les mêmes résultats ont été obtenus à partir de l'alcyne **91**, ce qui donne un mélange de deux exoalkylidène- β -lactames **92a** et **92b** dans un rapport 3,5:1. Ces composés ont été séparés par chromatographie et caractérisés par les mêmes expériences RMN NOESY.

Au moins deux mécanismes ont été proposés pour la réaction de Kinugasa, un premier impliquant des intermédiaires oxaziridinium bicycliques, par Ding et Irwin¹⁴² et un second par l'intermédiaire de cétènes, par Tang et ses collègues.¹⁵⁹ Ce dernier semble plus approprié pour rationaliser nos résultats, et un mécanisme possible est proposé dans le schéma I.D.30.

¹⁵⁹ M.-C. Ye, J. Zhou, Z.-Z. Whang, Y. Tang, *Chem. Commun.*, **2003**, 2554. (b) M.-C. Ye, J. Zhou, Y. Tang, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3576.

Une première étape, qui s'apparente à une cycloaddition dipolaire 1,3, conduit à un dérivé d'isoxazoline qui s'ouvre pour donner une intermédiaire de type cétène. Ensuite, deux voies deviennent possibles : la voie A est le piégeage intramoléculaire classique par l'atome d'azote suivi de la protonation de l'énolate, donnant le β -lactame prévu avec la chaîne latérale CF_2R_1 .

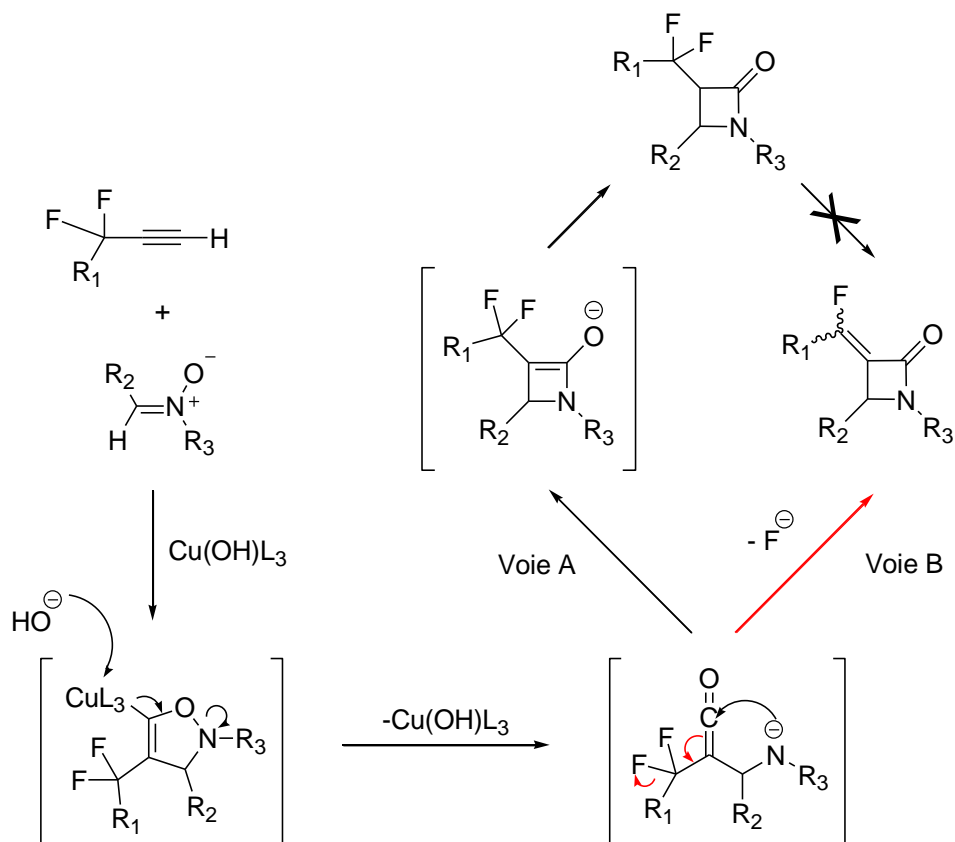


Schéma I.D.30 : Mécanisme proposé pour la synthèse des exoalkylidène- β -lactames par la réaction de Kinugasa

Toutefois, dans le cas de ces dérivés propargyliques *gem*-difluorés, une deuxième voie est possible avec la perte simultanée d'un ion fluorure lors de l'étape de cyclisation intramoléculaire et conduisant directement aux exoalkylidène- β -lactames (voie B).

L'eau pourrait favoriser ce processus par formation de liaison hydrogène avec l'atome de fluor partant. Par contre, il faut noter que les β -lactames *cis* ou *trans* (tels que **82c** et **82d**) sont stables dans les conditions de la réaction de Kinugasa et ils ne sont pas transformés en exoalkylidène- β -lactames correspondants (Schéma I.D.31).

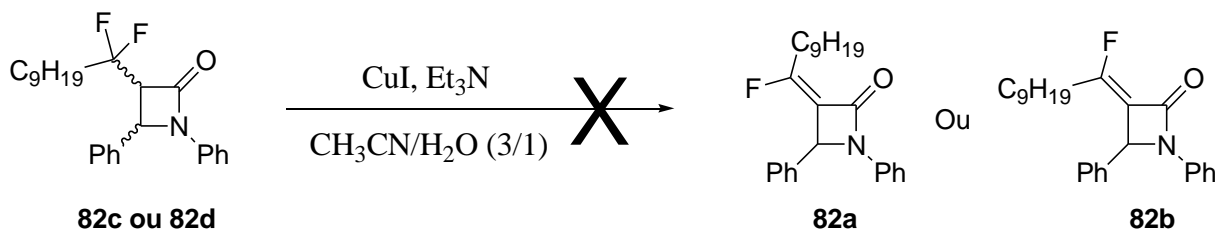


Schéma I.D.31 : Tentatives de transformation des β -lactames en exoalkylidène- β -lactames

Cependant, cette transformation a été possible avec **82d**, mais uniquement en utilisant une base forte (NaH) et en effectuant la réaction à température ambiante (Schéma I.D.32).

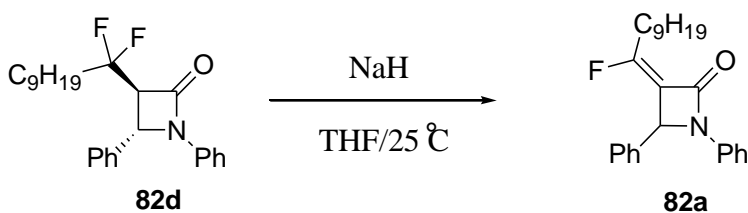


Schéma I.D.32 : Transformation de **82d** en **82a** par NaH

Il faut noter que, dans les mêmes conditions, **82c** a donné un mélange complexe de produits ne contenant qu'une petite quantité de **82a** et **82b** (Schéma I.D.33).

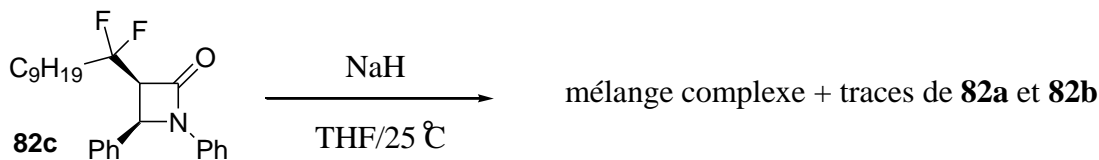


Schéma I.D.33 : Tentatives de transformation de **82c** en exoalkylidène- β -lactame par traitement basique

Enfin, l'interconversion $E \rightleftharpoons Z$ des deux isomères d'exoalkylidène- β -lactames n'a pas été observée dans les conditions de la réaction de Kinugasa (Schéma I.D.34).

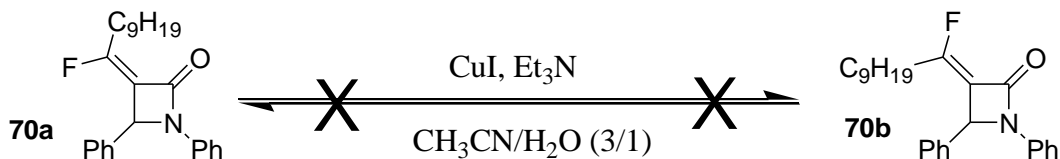


Schéma I.D.34 : Tentatives d'interconversion $E \rightleftharpoons Z$

➤ Essai d'hydrogénation des exoalkylidène-β-lactames

Un essai d'hydrogénation d'exoalkylidène-β-lactame **90a** n'a conduit qu'à une faible quantité de produit fluoré attendu **93** (15%) (Schéma I.D.35). Ce résultat peut être expliqué par la formation d'un produit non fluoré suite à l'hydrogénolyse facile de la liaison C-F (déjà signalée dans la littérature).¹⁶⁰

Les composés **93** (déjà décrit dans la littérature) et **94** ont été séparés par chromatographie et leurs structures établies par RMN.

L'analyse par RMN ¹H a confirmé que la stéréochimie du dérivé de β-lactame **93** était *cis* (³J_{H1-H2} = 5.9 Hz).

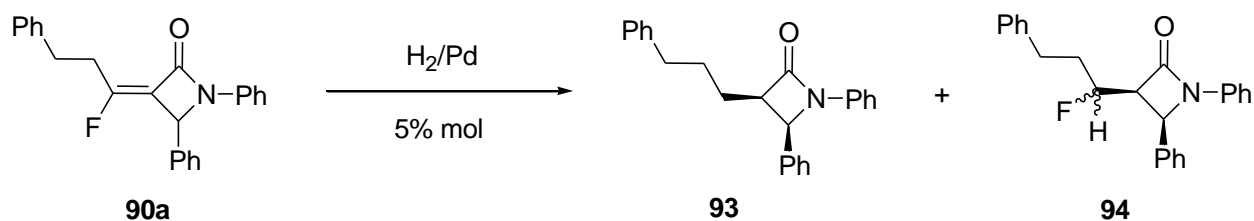


Schéma I.D.35 : Essai d'hydrogénation de l'exoalkylidène-β-lactame **90a**

De plus, un suivi de la réaction par CCM montre que l'hydrogénolyse de la liaison C-F vinylique a eu lieu avant l'hydrogénation de la double liaison dans le cas du produit majoritaire (Schéma I.D.36).

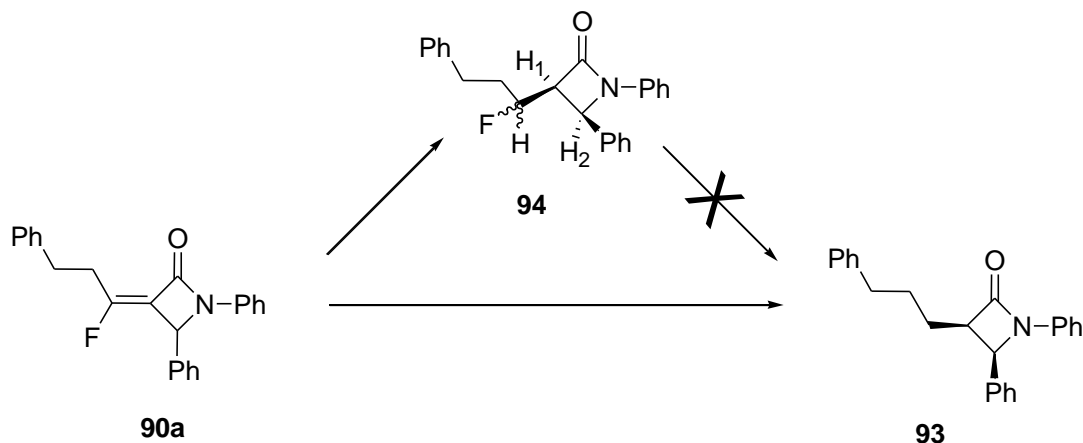


Schéma I.D.36 : Hydrogénolyse de la liaison C-F

¹⁶⁰ M. Engman, J. S. Diesen, A. Paptchikhine, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4536.

- Résultats des tests biologiques sur ces nouveaux composés (tests réalisés par Mme Gwennola Ermel dans l'équipe du Professeur Reynald Gillet de l'Université de Rennes 1)

La mesure CMI est l'approche la plus utilisée pour évaluer l'activité bactériostatique d'un antibiotique. Elle est définie comme la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'un organisme après 24h d'incubation dans un milieu de croissance spécifique (figure I.D.16).

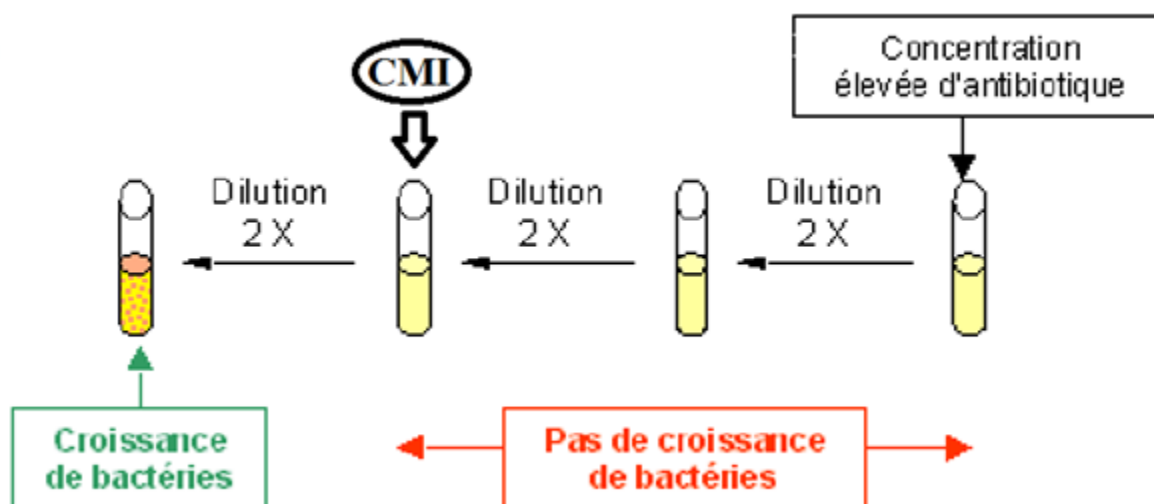


Figure I.D.16 : La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

Grâce aux méthodes de dilution, on peut déterminer la valeur de la CMI. Ces méthodes peuvent être appliquées en bouillon et en gélose. Dans la méthode de dilution en bouillon, on prépare une série de tubes de bouillon (habituellement du milieu Mueller-Hinton) contenant de concentrations d'antibiotique variables (dilution de 2 en 2) (figure I.D.16) et on l'inocule avec à une population standard de l'organisme testé (figure I.D.17).

La méthode de dilution en gélose est très semblable à la méthode précédente. Les boîtes de Petri contenant de la gélose Mueller-Hinton et des quantités différentes d'antibiotiques sont inoculées et examinées pour vérifier la croissance (figure I.D.17).

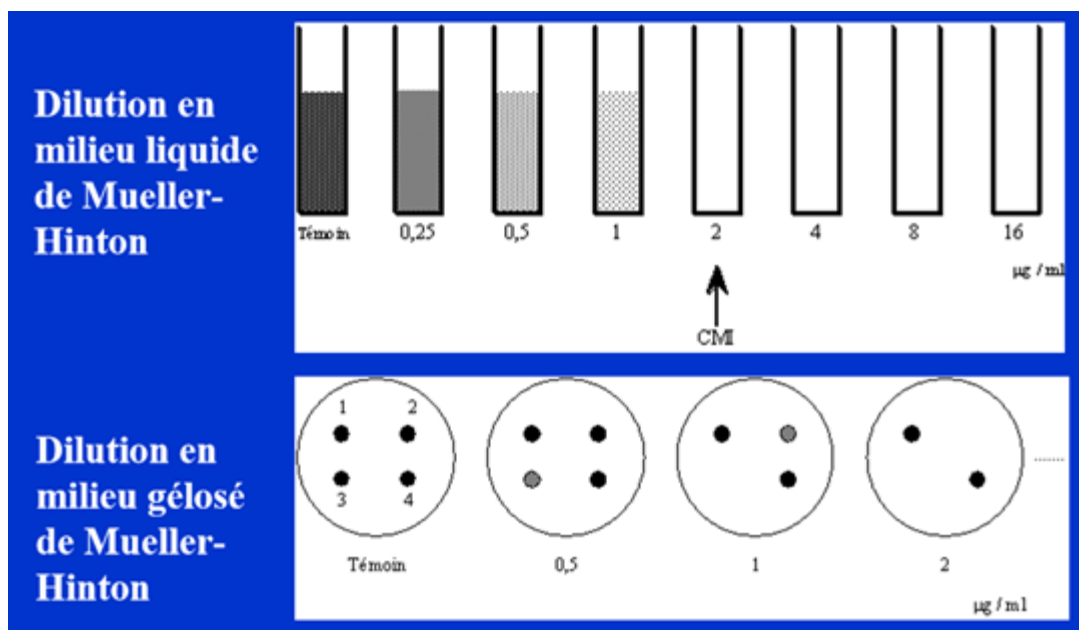


Figure I.D.17 : Méthodes de dilution pour déterminer la valeur de la CMI

Dans ce contexte, M^{me} G. Ermel de l'équipe du Professeur Reynald Gillet à l'Université de Rennes 1 a testé ces nouvelles molécules en utilisant les méthodes de dilution :

CMI / bouillon liquide :

Les composés ont été testés dans un premier temps sur Gram- / E. coli (Escherichia coli) : les résultats ont été négatifs. Ils ont été testés dans un deuxième temps sur deux Gram+ : Bacillus subtilis (Bs) et Staphylococcus aureus (Sa), mais le test des molécules n'a pas vraiment été concluant. C'est pourquoi il a été décidé de les tester sur gélose.

CMI / gélose :

La gélose de Mueller Hinton est reconnue par les experts comme étant le milieu de référence pour l'étude de la sensibilité des germes aux antibiotiques.

Dans un premier temps, le milieu de culture a été préparé, puis on y additionne d'une part, une série d'échantillons contenant des concentrations des β -lactames variant, et d'autre part, des solutions d'ampicilline avec des concentrations différentes (l'ampicilline a utilisé comme référence) (figure I.D.18).

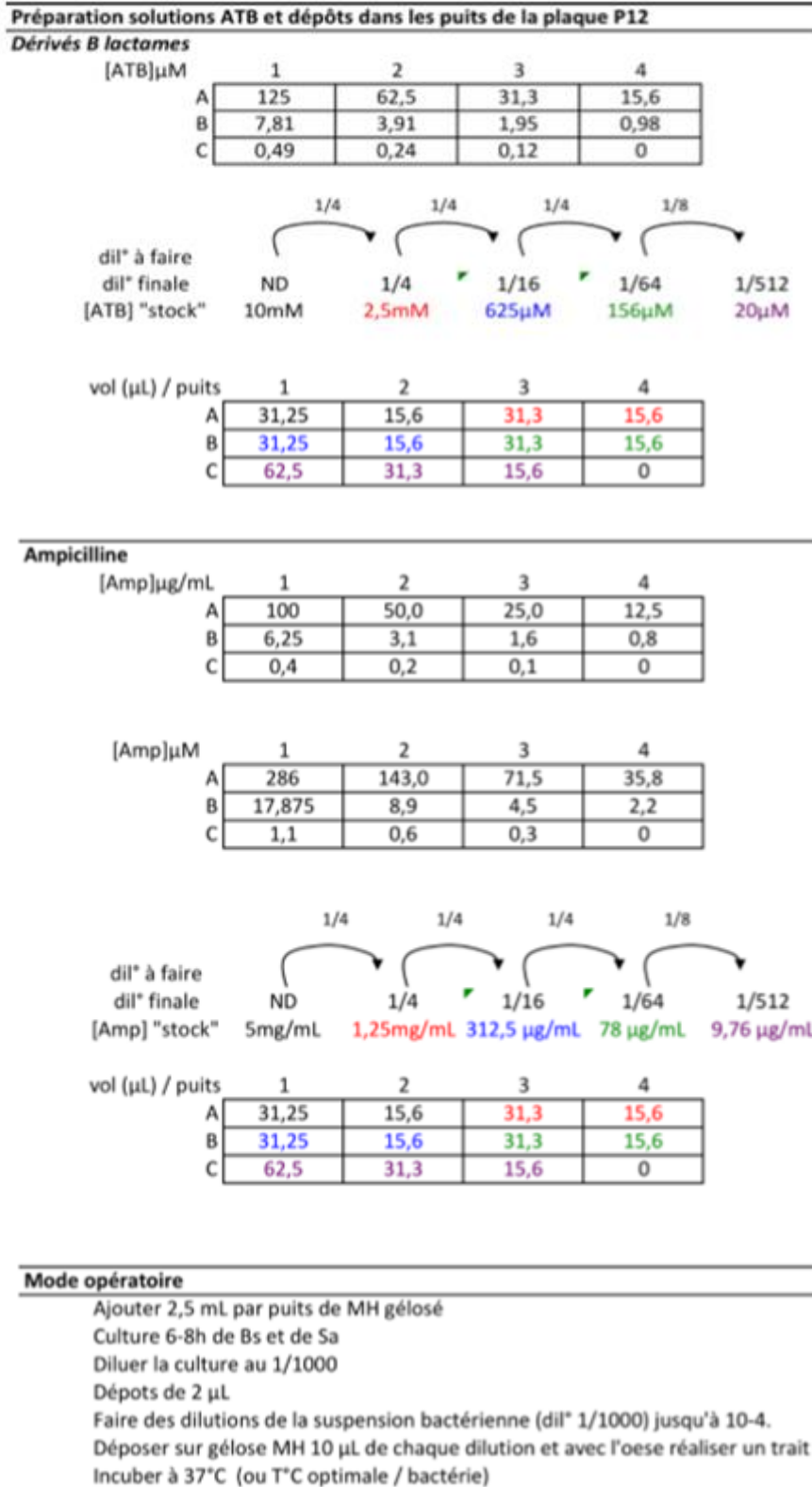
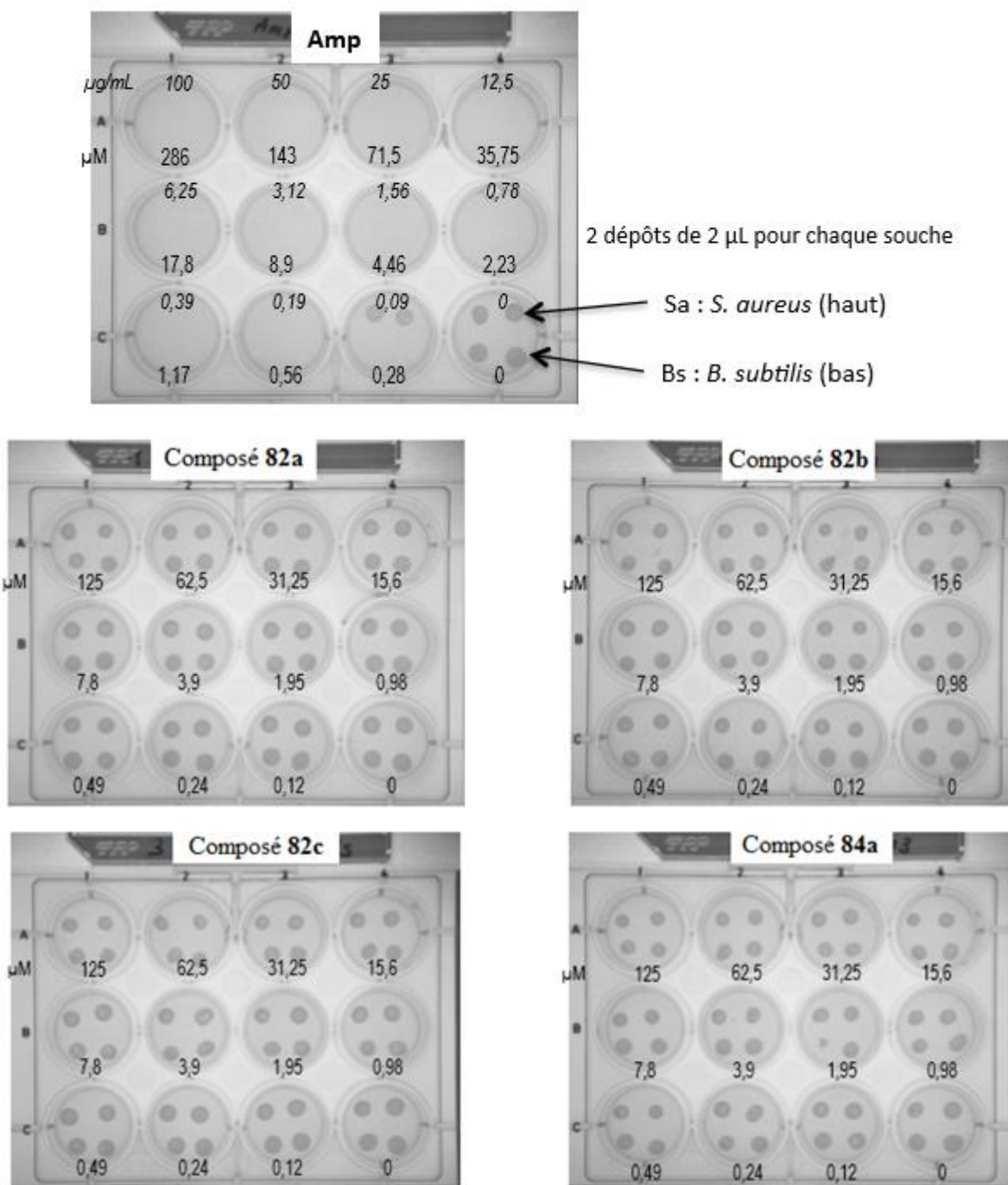


Figure I.D.18 : Préparation des échantillons pour les tests antibiotiques

Les composés **82a**, **82b**, **82c**, **84a**, **84b** et **84c** ont été testés sur les deux Gram+ : Bs et Sa. Les résultats ont été négatifs, sauf la molécule **84b** où pour Bs on a trouvé une CMI (/gélose) de 31,5 μM (= 5,6 $\mu\text{g/ml}$) (figure I.D.19). A comparer avec l'ampicilline :

- Sa : CMI = 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (= 0,56 μM).
- Bs : CMI < 0,1 $\mu\text{g/ml}$ (< 0,28 μM).



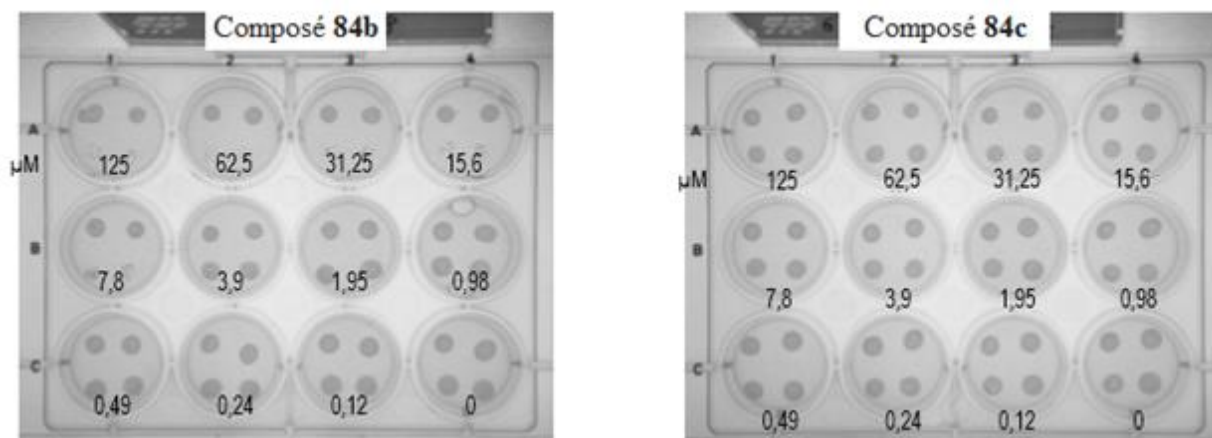


Figure I.D.19 : Les résultats des tests biologiques

Le même test a été réalisé pour les autres produits (**82d**, **84d**, **86a**, **86b**, **88a**, **88c**, **90a**, **90b**, **92a**, **92b**), mais malheureusement les résultats ont été également négatifs.

I. D. 4. Conclusion

En conclusion, nous avons trouvé une voie très simple et directe pour synthétiser de nouveaux exoalkylidène- β -lactames avec un atome de fluor en position vinylique en appliquant la réaction de Kinugasa aux dérivés propargyliques *gem*-fluorés (Schéma I.D.37).

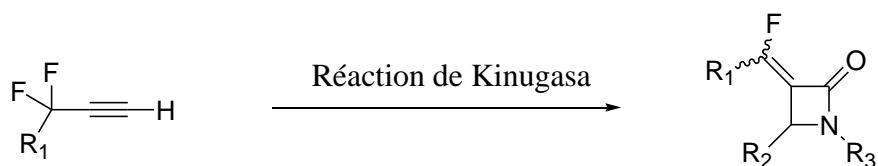


Schéma I.D.37 : Synthèse d'exoalkylidène- β -lactames fluorés en position vinylique par réaction de Kinugasa

Un travail expérimental important nous a permis d'optimiser les conditions de réaction et de l'étendre à une gamme significative de nitrones et d'alcyne fluorés. Les tests biologiques effectués sur ces composés n'ont malheureusement pas révélé d'activité antibiotique.

Nous avons pu proposer un mécanisme original pour l'obtention de ces nouveaux exoalkylidène β -lactames. Celui-ci est lié aux propriétés particulières de l'atome de fluor qui, dans ce contexte, sert d'atome partant au cours de la réaction. Sur la base du mécanisme proposé, on peut facilement envisager que, à l'aide de groupes partants appropriés sur l'alcyne, cette stratégie pourrait ouvrir une nouvelle voie d'accès à des exoalkylidène- β -lactames non fluorés et les études correspondantes sont activement poursuivies dans notre groupe (Schéma I.D.38). Des résultats préliminaires très encourageants ont déjà été obtenus à ce niveau.

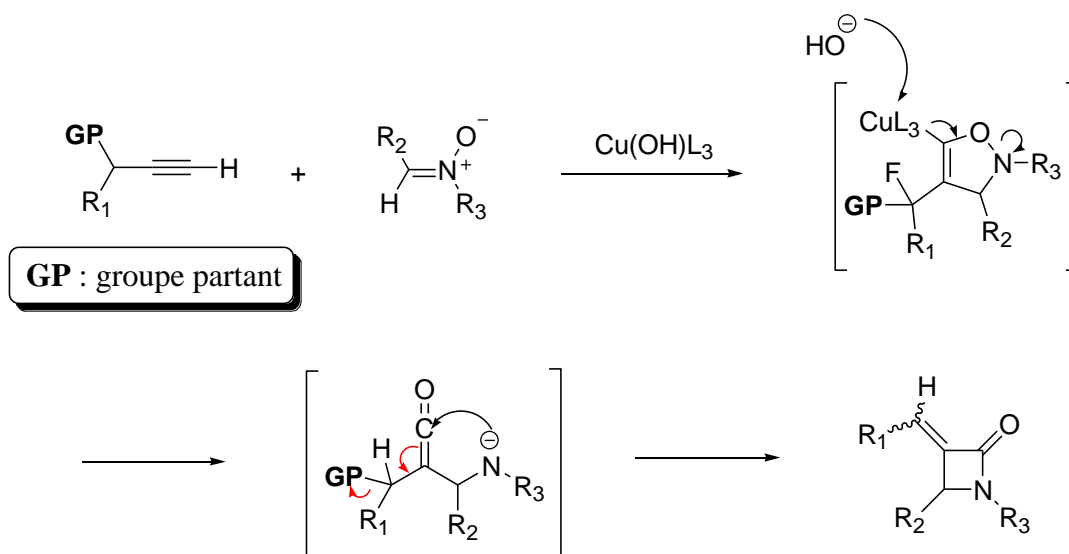


Schéma I.D.38 : La possibilité d'une nouvelle voie de synthèse d'exoalkylidène- β -lactames non fluorés

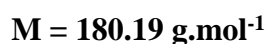
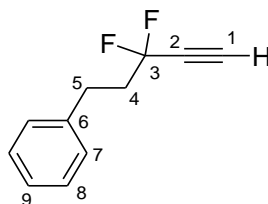
I.D.5. PARTIE EXPÉRIMENTALE

(Chapitre III)

1. General procedure for the synthesis of *gem*-difluoro intermediate (4, 89, 91)

To the propargylic ketone (5.38 mmol) were added sequentially, two drops of ethanol and DAST (10.56 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred, without solvent, at 60 °C during 6h. After coming back to room temperature, the mixture was diluted by pentane, and then added dropwise to a Na₂CO₃ solution. The phases were separated, the organic phase was washed by distilled water (3 x 15 ml), and aqueous layer was extracted with pentane (3 x 20 ml); the organic fractions were collected, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation under 700 mbar pressure. The product propargylic *gem*-difluoro intermediate was isolated after flash chromatography on silica gel using pentane as eluent.

Synthesis of (3,3-Difluoro-pent-4-ynyl)-benzene (89)



The reaction was performed with 5-phenyl-pent-1-yn-3-one (0.85 g, 5.38 mmol) and DAST (1.42 ml, 10.76 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic *gem*-difluoro intermediate **89** was obtained as a colorless oil (0.72 g, 74% yield).

$R_f = 0.68$ (pentane).

^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 7.41-7.35 (m, 2H); 7.32-7.26 (m, 3H); 2.99-2.83 (m, 2H); 2.48 (t, $^3J_{\text{H-F}} = 5.0$ Hz, H_I); 2.45-2.29 (m, 2H).

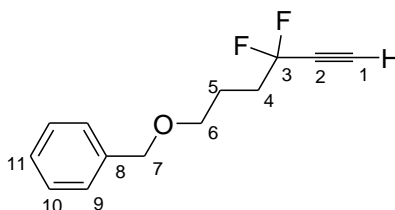
^{13}C RMN (CDCl₃, 75 MHz), (ppm): 139.6; 128.6 (2C); 128.3 (2C); 126.4; 113.7 (t, $^1J_{\text{C-F}} =$

233.4 Hz, C₃); 76.3 (t, ²J_{C-F} = 40.8 Hz, C₂); 75.5 (t, ³J_{C-F} = 6.9 Hz, C₁); 40.8 (t, ²J_{C-F} = 25.8 Hz, C₄); 28.9 (t, ³J_{C-F} = 4.0 Hz, C₅).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -83.38 (td, 2F, J_{F-H} = 14.6, 5.0 Hz);

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀F₂Na: [M +Na]⁺: m/z 203.06428. Found: m/z 203.0642 (0 ppm).

1.2 (4,4-Difluoro-hex-5-ynyl)oxy-methyl-benzene (91)



C₁₃H₁₄F₂

M = 180.19 g.mol⁻¹

The reaction was performed with 6-Benzyloxy-hex-1-yn-3-one (0.76 g, 3.76 mmol) and DAST (0.99 ml, 7.52 mmol), according to the general procedure. After purification by chromatography on silica gel, propargylic *gem*-difluoro intermediate **91** was obtained as colorless oil (0.61 g, 72% yield).

R_f = 0.49 (pentane/ether 95/5).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 7.40-7.27 (m, 5H); 4.52 (s, 2H, H₇); 3.54 (t, 2H, J = 6.2 Hz, H₆); 2.76 (t, 1H, ³J_{H-F} = 5.0 Hz, H₁); 2.27-2.11 (m, 2H, H₄); 1.94-1.84 (m, 2H, H₅).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), (ppm): 138.2; 128.4 (2C); 127.62; 127.59 (2C); 114.7 (t, ¹J_{C-F} = 232.8 Hz, C₃); 76.5 (t, ²J_{C-F} = 41.0 Hz, C₂); 75.2 (t, ³J_{C-F} = 6.9 Hz, C₁); 72.9 (C₇); 68.8 (C₆); 36.1 (t, ²J_{C-F} = 26.1 Hz, C₄); 23.2 (t, ³J_{C-F} = 3.7 Hz, C₅).

¹⁹F RMN (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -84.19 (td, 2F, J_{F-H} = 15.0, 5.0 Hz).

HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₄F₂ONa: [M +Na]⁺: m/z 247.09104. Found: m/z 247.0908 (1 ppm).

2. General procedure for Kinugasa reaction

- *Condition A*: CuI, CH₃CN, 16 °C.

CuI (1.73 mmol, 1 equiv) was dissolved in anhydrous MeCN (4 ml), and the solution was stirred under argon at 16 °C. (Solution X). In another flask, to a solution of propargylic *gem*-difluoro intermediate **4** (1.73 mmol) in MeCN (6 ml) under argon at 0 °C, Et₃N (0.27 ml, 1.1 equiv) was added and the mixture was stirred for 30 min (Solution Y). Solution Y was added dropwise to the solution X at 16 °C. After which a solution of the nitrone **42** (0.38 g, 1.1 equiv) in MeCN (6 ml) was added slowly over 10 min. The reaction was stirred at 16 °C for the appropriate time (monitored by ¹⁹F NMR). After completion of the reaction, the mixture was diluted with H₂O (15 ml) and filtered through celite. The celite was washed with Et₂O (20 ml). The combined filtrate and washings were extracted with Et₂O (3 x 10 ml). The organic layer was washed with NH₄Cl, H₂O and brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue afforded a mixture of fluoro-methylene β-lactames (**82a**, **82b**) and *gem*-difluoro β-lactames (**82c**, **82d**) after a flash chromatography using pentane/Et₂O as eluent (70/30). Then, these derivatives were separated by chromatography over silica gel using pentane/Et₂O, or cyclohexane/CH₂Cl₂ as eluents.

- *Condition B*: CuI, CH₃CN/H₂O: 3/1, 16 °C

H₂O (4 ml) was first degazed by bubbling argon. Then were added CuI (1.73 mmol, 1 equiv), and the solution was stirred under argon at 16 °C (Solution X). In another flask, to a solution of propargylic *gem*-difluoro intermediate **4** (1.73 mmol) in MeCN (6 ml) under argon at 0 °C, Et₃N (0.27 ml, 1.1 equiv) was added and the mixture was stirred for 30 min (Solution Y). Solution Y was added dropwise to the solution X at 16 °C. After which a solution of the nitrone **42** (0.38 g, 1.1 equiv) in MeCN (6 ml) was added slowly over 10 min. The reaction was stirred at 16 °C for the appropriate time (monitored by ¹⁹F NMR). After completion of the reaction, the mixture was diluted with H₂O (15 ml) and filtered through celite. The celite was washed with Et₂O (20 ml). The combined filtrate and washings were extracted with Et₂O (3 x 10 ml). The organic layer was washed with NH₄Cl, H₂O and brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue afforded a mixture of fluoro-methylene β-lactame (**82a**, **82b**) and *gem*-difluoro β-lactame (**82c**, **82d**) after flash chromatography using pentane/Et₂O as eluent (70/30). These derivatives were then

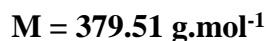
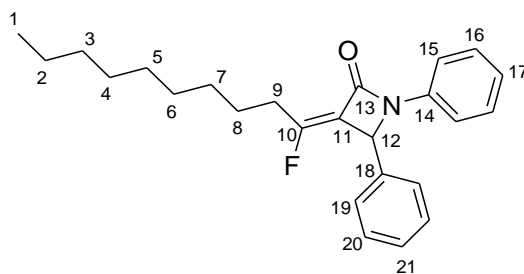
separated by chromatography over silica gel using pentane/Et₂O, or cyclohexane/CH₂Cl₂ as eluent.

2.1 The kinugasa reaction between **4** and the nitrone **42**

The reaction was performed between **4** (0.35 g, 1.73 mmol) and **42** (commercially available nitrone) (0.38 g, 1.91 mmol) according to the general procedure **2** (Condition **A**). After 16 h, ¹⁹F NMR showed 100% conversion. After purification by chromatography on silica gel, using pentane/Et₂O as eluent (98/2→85/15), four products were obtained, the two isomers which referred to fluoro-methylene β-lactame could be isolated (**82a**: 8%, and **82b**: 12%) in pure form, in addition to the *cis* isomer of *gem*-difluoro β-lactame (**82c**: 22%), while the *trans* isomer of *gem*-difluoro β-lactame (**82d**) was obtained as a mixture with **82a** (24% for the mixture). The combined yield of the reaction is 66 %.

In condition **B**, after 18 h, ¹⁹F NMR showed complete conversion. After purification, three products were obtained, the two isomers which referred to fluoro-methylene β-lactame could be isolated in pure form (**82**: 23%, and **82b**: 22%), while **82d** was obtained as a mixture with **82a** (25% for the mixture). The combined yield of the reaction under these conditions (**B**) is 70%.

(*E*)-3-(1-Fluoro-decylidene)-1,4-diphenyl-azetidin-2-one (**82a**)



White solid, **m.p.**: 88 °C, **R_f** = 0.63 (pentane/ether 9/1).

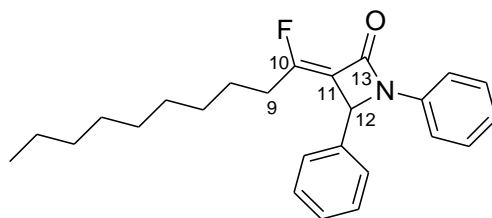
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), (ppm): 7.45-7.21 (m, 9H); 7.05-6.99 (m, 1H); 5.51 (s, 1H, H₁₂); 2.72-2.52 (m, 2H, H₉); 1.62-1.55 (m, 2H); 1.36-1.21 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), (ppm): 160.5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 24.2$ Hz, C₁₃); 160.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 276.9$ Hz, C₁₀); 137.8; 136.0; 129.0 (2C); 128.9 (2C); 128.7; 126.7 (2C); 123.7; 120.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 18.2$ Hz, C₁₁); 116.6 (2C); 60.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C₁₂); 31.8; 30.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.7$ Hz, C₉); 29.4; 29.19; 29.16; 28.7; 25.7; 22.6; 14.1.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz), (ppm): -99.26 (t, 1F, $J_{\text{F-H}} = 23.0$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₀NOFNa: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 402.22091. Found: m/z 402.2214 (1 ppm).

(Z)-3-(1-Fluoro-decylidene)-1,4-diphenyl-azetidin-2-one (82b)



C₂₅H₃₀FNO

M = 379.51 g.mol⁻¹

White solid, **m.p.**: 94 °C, **R_f** = 0.29 (pentane/ether 9/1).

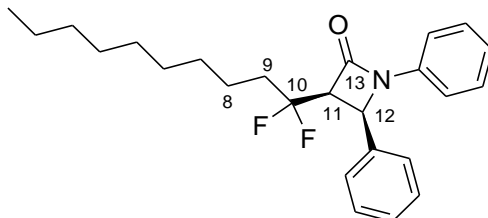
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), (ppm): 7.47-7.35 (m, 5H); 7.31-6.27 (m, 2H); 7.25-6.19 (m, 2H); 7.04-6.98 (m, 1H); 5.34 (s, 1H, H₁₂); 2.13-1.85 (m, 2H, H₉); 1.41-0.96 (m, 14H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), (ppm): 158.5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 5.6$ Hz, C₁₃); 158.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 276.9$ Hz, C₁₀); 137.7; 136.3; 129.19 (2C); 129.16; 129.0 (2C); 127.1 (2C); 123.7; 122.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 19.5$ Hz, C₁₁); 116.8 (2C); 60.1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C₁₂); 31.8; 29.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24.3$ Hz, C₉); 29.3; 29.2; 29.1; 28.6; 25.2; 22.6; 14.1.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz), (ppm): -94.48 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 25.3, 19.1$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NOFNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 402.22036. Found: m/z 402.2204 (0 ppm).

3-(1,1-Difluoro-decyl)-1,4-diphenyl-azetidín-2-one (82c)



$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{NO}$

$\text{M} = 399.52 \text{ g.mol}^{-1}$

White solid, **m.p.**: 80 °C, **R_f** = 0.31 (pentane/ether 9/1).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), (ppm): 7.38-7.27 (m, 9H); 7.11-7.05 (m, 1H); 5.33 (d, $J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11}} = 6.1$ Hz, H_{12}); 4.04 (ddd, $J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{12}} = 6.1$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 18.7, 12.6$ Hz, H_{11}); 1.83-1.66 (m, 2H, H_9); 1.43-1.33 (m, 2H); 1.29-1.20 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

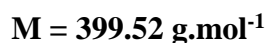
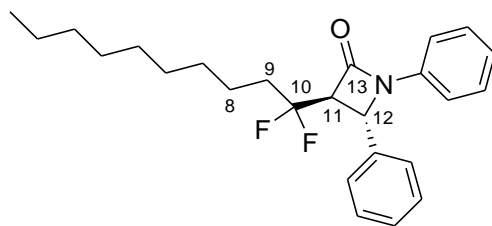
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), (ppm): 160.9 (dd, $^3J_{\text{C-F}} = 10.0, 4.2$ Hz, C_{13}); 136.1; 133.0; 129.1 (2C); 128.6; 128.3 (2C); 127.8 (2C); 124.3; 121.8 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 243.6$ Hz, C_{10}); 117.3 (2C); 59.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 26.6$ Hz, C_{11}); 57.1; 36.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 23.9$ Hz, C_9); 31.8; 29.3; 29.2 (2C); 29.0; 22.6; 21.5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz, C_8); 14.1.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz), (ppm): -94.81 (AB Syst, 2F, $J_{\text{F-F}} = 251.8$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NOF}_2\text{Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 422.22714. Found: m/z 422.2269 (1 ppm).

Crystal data and structure refinement for 70c

Empirical formula	C ₂₅ H ₃₁ F ₂ N O
Formula weight	399.51
Temperature	250(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C 1 2/c 1
Unit cell dimensions	a = 50.580(9) Å, alpha = 90 ° b = 5.5900(9) Å, beta = 108.547(6) ° c = 16.806(3) Å, gamma = 90 °
Volume	4505.1(13) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.178 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.082 mm ⁻¹
F(000)	1712
Crystal size	0.54 x 0.08 x 0.06 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.94 to 27.48 °
h_min, h_max k_min, k_max l_min, l_max	-65, 65 -4, 7 -21, 21
Reflections collected / unique	17120 / 5153 [R(int) = 0.0593]
Reflections [I > 2sigma(I)]	2426
Completeness to theta_max	0.999
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.991, 0.701
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5153 / 0 / 264
Goodness-of-fit	0.985
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1a = 0.0523, wR2b = 0.1153
R indices (all data)	R1a = 0.1371, wR2b = 0.148
Largest diff. peak and hole	0.173 and -0.165 e.Å ⁻³

3-(1,1-Difluoro-decyl)-1,4-diphenyl-azetidin-2-one (82d) (mixture with 82a)

White solid (for the mixture).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), (ppm): typical peaks: 5.23 (d, $J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11}} = 2.6$ Hz, H_{12}); 3.48 (ddd, $J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{12}} = 2.6$ Hz, $J_{\text{H}-\text{F}} = 25.2, 4.7$ Hz, H_{11}); 2.18-2.02 (m, 2H, H_9).

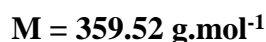
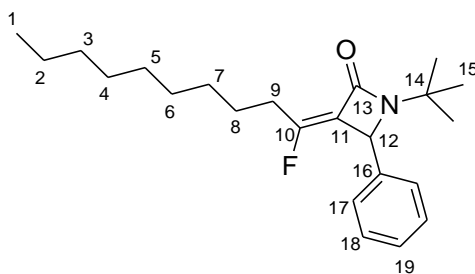
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), (ppm): typical peaks: 160.4 (dd, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 14.2, 1.6$ Hz, C_{13}); 121.8 (t, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 244.8$ Hz, C_{10}); 64.2 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 27.3$ Hz, C_{11}); 55.4 (dd, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 4.3, 2.8$ Hz, C_{12}); 35.7 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 23.8$ Hz, C_9); 21.6 (dd, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 5.5, 3.0$ Hz, C_8).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz), (ppm): -102.47 (AB Syst, 2F, $J_{\text{F}-\text{F}} = 245.6$ Hz).

2.2 The kinugasa reaction between 4 and the nitrene 83

The reaction was performed with **4** (0.38 g, 1.88 mmol) and **83** (a commercially available nitrene) (0.37 g, 2.07 mmol) according to the general procedure **2** (Condition **B**). After 54 h, ^{19}F NMR showed complete conversion. After purification by chromatography on silica gel, using cyclohexane/ CH_2Cl_2 as eluent (95/5 \rightarrow 80/20), four products were isolated, the two isomers which referred to fluoro-methylene β -lactame could be isolated in pure form (**84a**: 33%, and **84b**: 21%), in addition to two isomers which referred to *gem*-difluoro β -lactame (**84c**: 8%, and **84d**: 4%) also isolated pure. The combined yield of the reaction is 64%.

(*E*)-1-tert-Butyl-3-(1-fluoro-decyldiene)-4-phenyl-azetidin-2-one (**84a**)



Viscous liquid, $R_f = 0.65$ (cyclohexane/ CH_2Cl_2 8/2).

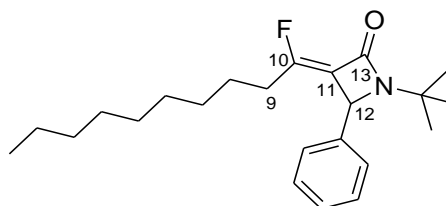
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), (ppm): 7.41-7.39 (m, 2H); 7.35-7.31 (m, 3H); 5.06 (s, 1H, H₁₂); 2.53 (dt, 2H, $J_{\text{H-F}} = 22.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, H₉); 1.55-1.49 (m, 2H); 1.29-1.22 (m, 21H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), (ppm): 163.4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 32.4$ Hz, C₁₃); 157.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz, C₁₀); 139.0; 128.6 (2C); 128.4; 127.1 (2C); 120.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 16.5$ Hz, C₁₁); 59.5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, C₁₂); 54.9; 31.9; 29.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.4$ Hz, C₉); 29.4; 29.21; 29.19; 28.8; 28.4 (3C); 25.8; 22.7; 14.1.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz), (ppm): -103.5 (t, 1F, $J_{\text{F-H}} = 22.9$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₄NOFNa: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 382.25166. Found: m/z 382.2518 (0 ppm).

(Z)-1-tert-Butyl-3-(1-fluoro-decyldiene)-4-phenyl-azetidin-2-one (84b)



C₂₃H₃₄FNO

M = 359.52 g.mol⁻¹

Viscous liquid, **R_f** = 0.31 (cyclohexane/CH₂Cl₂ 8/2).

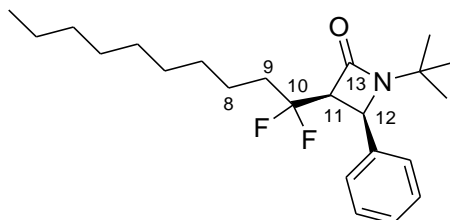
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), (ppm): 7.41-7.31 (m, 5H); 4.92 (s, 1H, H₁₂); 1.91-1.73 (m, 2H, H₉); 1.33-1.29 (m, 3H); 1.25 (s, 9 H); 1.23-1.02 (m, 12H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), (ppm): 161.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 5.7$ Hz, C₁₃); 155.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 271.7$ Hz, C₁₀); 139.1; 128.7 (2C); 128.6; 127.4 (2C); 122.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 19.4$ Hz, C₁₁); 58.6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10.7$ Hz, C₁₂); 54.4; 31.8; 29.5; 29.15; 29.13 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 18.8$ Hz, C₉); 28.6; 28.4 (3C); 25.1; 22.6; 14.1.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz), (ppm): -98.46 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 24.9, 18.9$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{34}NOFNa$: $[M + Na]^+$: m/z 382.25166. Found: m/z 382.2517 (0 ppm).

1-tert-Butyl-3-(1,1-difluoro-decyl)-4-phenyl-azetidin-2-one (84c)



$C_{23}H_{35}F_2NO$

$M = 379.53 \text{ g.mol}^{-1}$

Viscous liquid, $R_f = 0.33$ (cyclohexane/ $CHCl_2$ 8/2).

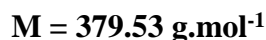
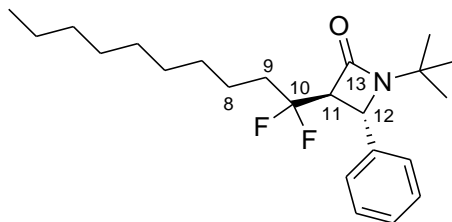
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), (ppm): 7.51-7.31 (m, 5H); 4.88 (d, $J_{H_{12}-H_{11}} = 5.9 \text{ Hz}$, H_{12}); 3.72 (ddd, $J_{H_{11}-H_{12}} = 5.9 \text{ Hz}$, $J_{H-F} = 17.6, 11.7 \text{ Hz}$, H_{11}); 1.68-1.51 (m, 2H, H_9); 1.32 (s, 9H); 1.24-1.19 (m, 12H); 0.87 (t, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz), (ppm): 164.1 (dd, $^3J_{C-F} = 10.9, 1.6 \text{ Hz}$, C_{13}); 136.4; 128.4; 128.2 (2C); 128.0 (2C); 121.8 (dd, $^1J_{C-F} = 244.2, 241.8 \text{ Hz}$, C_{10}); 58.6 (t, $^2J_{C-F} = 26.6 \text{ Hz}$, C_{11}); 56.7 (d, $^3J_{C-F} = 3.6 \text{ Hz}$, C_{12}); 55.0; 36.3 (t, $^2J_{C-F} = 24.1 \text{ Hz}$, C_9); 31.8; 29.7; 29.3; 29.2; 29.0; 28.1; 22.6; 21.5 (t, $^3J_{C-F} = 4.3 \text{ Hz}$, C_8); 14.1.

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz), (ppm): -99.94 (AB Syst, 2F, $J_{F-F} = 250.2 \text{ Hz}$).

HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{35}NOF_2Na$: $[M + Na]^+$: m/z 402.25789. Found: m/z 402.2581 (0 ppm).

1-tert-Butyl-3-(1,1-difluoro-decyl)-4-phenyl-azetid-2-one (84d)



Viscous liquid, $R_f = 0.62$ (cyclohexane/ CH_2Cl_2 8/2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), (ppm): 7.41-7.32 (m, 5H); 4.77 (d, $J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11}} = 2.2$ Hz, H_{12}); 3.72 (ddd, $J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{12}} = 2.2$ Hz, $J_{\text{H}-\text{F}} = 25.4, 5.0$ Hz, H_{11}); 2.15-1.85 (m, 2H, H_9); 1.51-1.40 (m, 2H); 1.31-1.24 (m, 21H); 1.24-1.19 (m, 12H); 0.87 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), (ppm): 163.7 (d, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 14.0$ Hz, C_{13}); 139.8; 129.0 (2C); 128.5; 126.3 (2C); 122.2 (dd, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 243.2, 241.3$ Hz, C_{10}); 62.9 (dd, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 27.2, 25.5$ Hz, C_{11}); 55.1; 54.4 (dd, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 4.6, 3.1$ Hz, C_{12}); 35.7 (t, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 24.0$ Hz, C_9); 31.8; 29.4; 29.3; 29.22; 29.21 28.0; 22.7; 21.6 (dd, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 5.6, 2.7$ Hz, C_8); 14.1.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz), (ppm): -93.68 (AB Syst, 2F, $J_{\text{F}-\text{F}} = 244.3$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NOF}_2\text{Na}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 402.25789 Found: m/z 402.2578 (0 ppm).

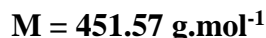
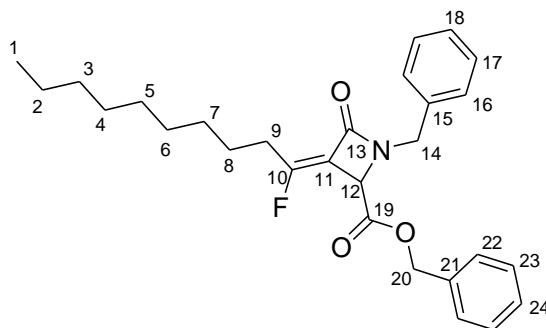
2.3 The kinugasa reaction between 4 and the nitron 85

The reaction was performed between **4** (0.27 g, 1.34 mmol) and nitron **85*** (0.39 g, 1.47 mmol) according to the general procedure **2** (Condition **B**). After 16 h, ^{19}F NMR showed complete conversion. After purification by chromatography on silica gel, using pentane/ Et_2O as eluent (95/5→80/20), two products were isolated in pure form, the two isomers corresponding to

fluoro-methylene β -lactame (**86a**: 55% and **86b**: 9%). The combined yield of the reaction is 64 %.

* The synthesis of **85** is described in: B. Grzeszczyk, S. Stecko, L. Mucha, O. Staszewska-Krajewska, M. Chmielewski, B. Furman, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 161-163.

(E)-1-Benzyl-3-(1-fluoro-decylidene)-4-oxo-azetidone-2-carboxylic acid benzyl ester (86a)



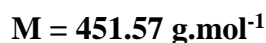
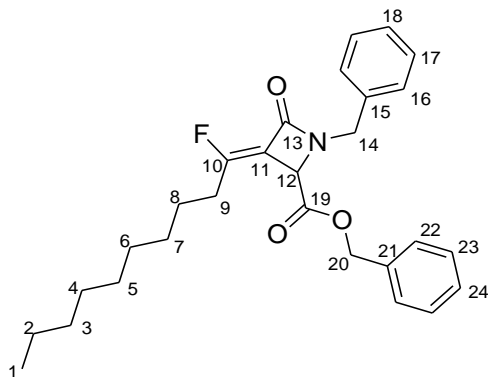
Viscous liquid, **R_f** = 0.51 (pentane/Et₂O 8/2).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 7.42-7.27 (m, 8H); 7.22-7.15 (m, 2H); 5.16 (AB syst, 2H, *J* = 12.3 Hz); 4.51 (AB syst, 2H, *J* = 15.0 Hz); 4.48 (s, 1H, H₁₂); 2.57 (dt, 2H, *J*_{H-F} = 22.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, H₉); 1.61-1.51 (m, 2H); 1.35-1.28 (12H); 0.89 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), (ppm): 168.3 (C₁₉); 162.2 (d, ³*J*_{C-F} = 22.4 Hz, C₁₃); 159.7 (d, ¹*J*_{C-F} = 278.2 Hz, C₁₀); 135.0; 134.8; 128.8 (2C); 128.6 (2C); 128.48; 128.46 (2C); 128.1 (2C); 127.9; 115.7 (d, ²*J*_{C-F} = 17.1 Hz, C₁₁); 67.3; 56.5 (d, ³*J*_{C-F} = 1.7 Hz, C₁₂); 45.3; 31.8; 30.1 (d, ²*J*_{C-F} = 22.7 Hz, C₉); 29.37; 29.22; 29.16; 28.7; 25.7; 22.6; 14.1.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -97.82 (t, 1F, *J*_{F-H} = 22.8 Hz).

HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₄FNO₃Na: [M + Na]⁺: m/z 474.24149. Found: m/z 474.2413 (0 ppm).

(Z)-1-Benzyl-3-(1-fluoro-decylidene)-4-oxo-azetidine-2-carboxylic acid benzyl ester (86b)


Viscous liquid, $R_f = 0.31$ (pentane/Et₂O 8/2).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 7.41-7.29 (m, 8H); 7.20-7.17 (m, 2H); 5.18 (AB syst, 2H, $J = 12.0$ Hz); 4.55 (AB syst, 2H, $J = 15.0$ Hz); 4.35 (s, 1H, H₁₂); 2.29-2.09 (m, 2H); 1.48-1.36 (m, 2H); 1.31-1.21 (12H); 0.90 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), (ppm): 168.5 (C₁₉); 160.0 (d, $^3J_{C-F} = 5.4$ Hz, C₁₃); 157.9 (d, $^1J_{C-F} = 274.1$ Hz, C₁₀); 134.65; 134.64; 128.9 (2C); 128.8; 128.7 (2C); 128.6 (2C); 128.5 (2C); 128.0; 116.8 (d, $^2J_{C-F} = 25.5$ Hz, C₁₁); 67.6; 55.4 (d, $^3J_{C-F} = 9.9$ Hz, C₁₂); 45.2; 31.8; 29.7 (d, $^2J_{C-F} = 23.9$ Hz, C₉); 29.4; 29.20; 29.16; 28.9; 25.4; 22.6; 14.1.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -91.49 (t, 1F, $J_{F-H} = 22.1$ Hz).

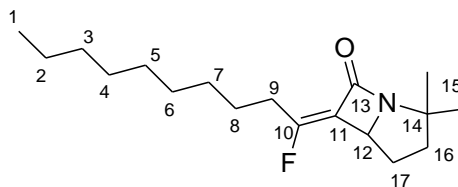
HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₄FNO₃Na: [M + Na]⁺ : m/z 474.24149. Found: m/z 474.2412 (0 ppm).

2.4 The kinugasa reaction between 4 and the nitrone 87

The reaction was performed between **4** (0.31 g, 1.53 mmol) and the nitrone **87** (a commercially available nitrone) (0.19 mg, 1.69 mmol) according to the general procedure **2** (Condition **B**).

After 34 h, ^{19}F NMR showed complete conversion. After purification by chromatography on silica gel, using pentane/Et₂O as eluent (98/2→90/10), two products were isolated pure (**88a**: 32% and **88c**: 29%). The combined yield of the reaction is 61 %.

(E)-6-(1-Fluoro-decyldene)-2,2-dimethyl-1-aza-bicyclo[3.2.0]heptan-7-one (788a)



C₁₈H₃₀FNO

M = 295.44 g.mol⁻¹

Viscous liquid, **R_f** = 0.58 (pentane/Et₂O 9/1).

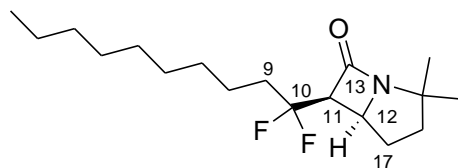
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 4.27 (dd, 1H, *J* = 7.5, 4.1 Hz H₁₂); 2.64-2.40 (m, 2H); 2.18-2.04 (m, 1H); 1.94-1.83 (m, 3H); 1.58-1.51 (m, 5H); 1.31-1.22 (m, 12H); 1.13 (s, 3H); 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), (ppm): 170.4 (d, ³*J*_{C-F} = 25.3 Hz, C₁₃); 159.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 277.0 Hz, C₁₀); 120.0 (d, ²*J*_{C-F} = 18.1 Hz, C₁₁); 63.8 (C₁₄); 58.4 (d, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz, C₁₂); 43.7; 31.8; 29.9 (d, ²*J*_{C-F} = 23.2 Hz, C₉); 29.4; 29.22; 29.17; 28.7; 28.2; 27.6; 25.8; 24.2; 22.6; 14.1.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -98.17 (t, 1F, *J*_{F-H} = 23.1 Hz).

HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₃₀NOFNa: [M +Na]⁺: m/z 318.22036. Found: m/z 318.2204 (0 ppm).

6-(1,1-Difluoro-decyl)-2,2-dimethyl-1-aza-bicyclo[3.2.0]heptan-7-one (88c)



C₁₈H₃₀FNO

M = 295.44 g.mol⁻¹

Viscous liquid, $R_f = 0.29$ (pentane/Et₂O 9/1).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 3.80 (td, $J_{H_{12}-H_{17}} = 6.8$ Hz, $J_{H_{12}-H_{11}} = 5.2$ Hz, H₁₂); 3.54 (ddd, $J_{H_{11}-H_{12}} = 5.2$ Hz, $J_{H-F} = 23.2, 10.5$ Hz, H₁₁); 2.34-2.30 (m, 1H); 2.11-1.95 (m, 3H); 1.92-1.85 (m, 2H); 1.52 (s, 3H); 1.51-1.46 (m, 2H); 1.33-1.26 (m, 12H); 1.18 (s, 3H); 0.88 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), (ppm): 168.7 (dd, $^3J_{C-F} = 11.9; 4.1$ Hz, C₁₃); 122.8 (t, $^1J_{C-F} = 242.5$ Hz, C₁₀); 63.6 (14); 54.6 (t, $^2J_{C-F} = 26.4$ Hz, C₁₁); 54.3 (12); 45.5; 36.8 (t, $^2J_{C-F} = 24.3$ Hz, C₉); 31.8; 29.40; 29.36; 29.23; 29.19; 27.8; 25.1 (t, $^3J_{C-F} = 3.1$ Hz, C₈); 22.6; 14.1.

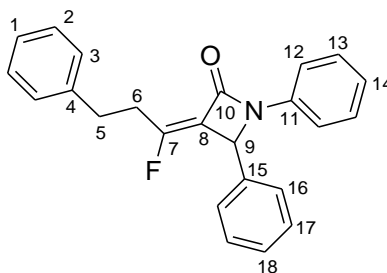
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -100.17 (AB Syst, 2F, $J_{F-F} = 274.9$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₃₁NOF₂Na: [M +Na]⁺: m/z 338.22659. Found: 338.2265 (0 ppm).

2.5 The kinugasa reaction between **89** and the nitrone **42**

The reaction was performed between **89** (0.32 g, 1.78 mmol) and the nitrone **42** (0.39 g, 1.96 mmol) according to the general procedure **2** (Condition **B**). After 16 h, ¹⁹F NMR showed complete conversion. After purification by chromatography on silica gel, using pentane/Et₂O as eluent (98/2→85/15), two products were isolated in pure form, the two isomers corresponding to fluoro-methylene β-lactame (**90a**: 54% and **90b**: 13%). The combined yield of the reaction is 67 %.

(*E*)-3-(1-Fluoro-3-phenyl-propylidene)-1,4-diphenyl-azetid-2-one (**90a**)



C₂₄H₂₀FNO

M = 357.42 g.mol⁻¹

White solid, **m.p.**: 136 °C, **R_f** = 0.56 (pentane/ether 9/1).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 7.39-7.22 (m, 14H); 7.08-7.03 (m, 1H); 5.49 (s, 1H, H₉); 3.12-2.93 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), (ppm): 160.1 (d, ³J_{C-F} = 24.0 Hz, C₁₀); 158.7 (d, ¹J_{C-F} = 276.8 Hz, C₇); 139.4; 137.6; 135.7; 129.0 (2C); 128.9 (2C); 128.7; 126.8 (2C); 126.3; 123.7; 121.5 (d, ²J_{C-F} = 17.4 Hz, C₈); 116.6 (2C); 60.8 (d, ³J_{C-F} = 2.0 Hz, C₉); 31.8; 31.6 (d, ²J_{C-F} = 22.7 Hz, C₆).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -100.70 (t, 1F, J_{F-H} = 21.7 Hz).

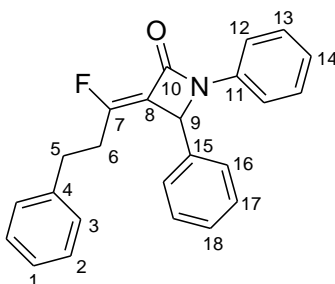
HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₀FNONa: [M +Na]⁺: m/z 380.14211. Found: m/z 380.1422 (0 ppm).

Crystal data and structure refinement for 90a

Empirical formula	C ₂₄ H ₂₀ F N O
Formula weight	357.41
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 14.8057(16) Å, alpha = 90 ° b = 5.6194(6) Å, beta = 103.170(4) ° c = 22.794(2) Å, gamma = 90 °
Volume	1846.6(3) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.286 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.085 mm ⁻¹
F(000)	752
Crystal size	0.58 x 0.14 x 0.11 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3 to 27.44 °
h_min, h_max	-18, 19
k_min, k_max	-6, 7
l_min, l_max	-29, 29
Reflections collected / unique	14511 / 4191 [R(int) = 0.0565]
Reflections [I > 2sigma(I)]	2330
Completeness to theta_max	0.992
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.991, 0.701
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4191 / 0 / 245

Goodness-of-fit	0.968
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1a = 0.0493, wR2b = 0.1197
R indices (all data)	R1a = 0.1077, wR2b = 0.1467
Largest diff. peak and hole	0.252 and -0.205 e.Å ⁻³

(Z)-3-(1-Fluoro-3-phenyl-propylidene)-1,4-diphenyl-azetidin-2-one (90b)



C₂₄H₂₀FNO

M = 357.42 g.mol⁻¹

White solid, **m.p.**: 162 °C, **R_f** = 0.28 (pentane/ether 9/1).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 7.40-7.34 (m, 5H); 7.29-7.18 (m, 7H); 7.03-6.94 (m, 3H); 4.93 (d, 1H, J_{H-F} = 0.8 Hz, H₉); 2.79-2.69 (m, 1H); 2.56-2.46 (m, 1H); 2.32 -2.18 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz), (ppm): 157.9 (d, $^3J_{C-F}$ = 5.5 Hz, C₁₀); 156.9 (d, $^1J_{C-F}$ = 274.8 Hz, C₇); 139.6; 137.6; 136.0; 129.3 (2C); 129.2; 129.1 (2C); 128.6 (2C); 128.4 (2C); 127.2 (2C); 126.6; 123.8; 122.7 (d, $^2J_{C-F}$ = 19.1 Hz, C₈); 116.8 (2C); 59.9 (d, $^3J_{C-F}$ = 10.2 Hz, C₉); 32.2 (d, $^2J_{C-F}$ = 25.2 Hz, C₆); 31.7.

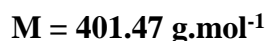
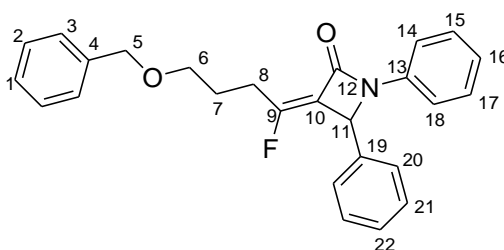
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -95.12 (t, 1F, J_{F-H} = 22.1 Hz).

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₀FNONa: [M +Na]⁺P⁺ : m/z 380.14211. Found: m/z 380.1423 (0 ppm).

2.6 The kinugasa reaction between **91** and the nitron **42**

The reaction was performed between **91** (0.29 g, 1.29 mmol) and the nitron **42** (0.28 g, 1.42 mmol) according to the general procedure **2** (Condition **B**). After 15 h, ^{19}F NMR showed complete conversion. After purification by chromatography on silica gel, using pentane/Et₂O (95/5→80/20) as eluent, two products were isolated in pure form, the two isomers corresponding to fluoro-methylene β -lactame (**92a**: 53% and **92b**: 15%). The combined yield of the reaction is 68 %.

(*E*)-3-(1-Fluoro-3-phenyl-propylidene)-1,4-diphenyl-azetidin-2-one (**92a**)



White solid, m.p.: 66 °C, R_f = 0.47 (pentane/ether 8/2).

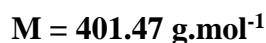
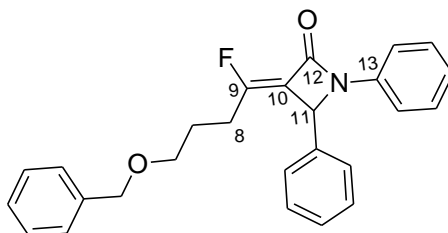
RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 7.43-7.30 (m, 10H); 7.29-7.22 (m, 4H); 7.06 (m, 1H); 5.47 (s, 1H, H₁₁); 4.50 (s, 2H, H₅); 3.53 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, H₆); 2.88-2.63 (m, 2H, H₈); 1.96-1.87 (m, 2H, H₇).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz), (ppm): 160.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 23.9$ Hz, C₁₂); 159.7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 276.6$ Hz, C₉); 138.3; 137.7; 135.9; 129.1 (2C); 128.9 (2C); 128.7; 128.3 (2C); 127.7 (2C); 127.5; 126.7 (2C); 123.7; 121.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 18.0$ Hz, C₁₀); 116.7 (2C); 73.0 (C₅); 69.0 (C₆); 60.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C₁₁); 27.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.1$ Hz, C₈); 26.0 (C₇).

RMN ^{19}F (CDCl₃, 282 MHz), (ppm): -99.61 (t, 1F, $J_{\text{F-H}} = 22.3$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{24}NO_2FNa$: $[M + Na]^+$: m/z 424.16833. Found: m/z 424.1680 (1 ppm).

(Z)-3-(1-Fluoro-3-phenyl-propylidene)-1,4-diphenyl-azetidin-2-one (92b)



White solid, m.p: 90 °C, $R_f = 0.21$ (pentane/ether 8/2).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), (ppm): 7.40-7.21 (m, 14H); 7.06-7.01 (m, 1H); 5.29 (d, 1H, $J_{H-F} = 0.7$ Hz, H₉); 4.42 (s, 2H, H₅); 3.44 (m, 1H); 3.32-3.25 (m, 1H); 2.32-1.98 (m, 2H); 1.80-1.60 (m, 2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz), (ppm): 158.0 (d, $^3J_{C-F} = 5.5$ Hz, C₁₂); 157.6 (d, $^1J_{C-F} = 275.0$ Hz, C₉); 138.2; 137.5; 136.0; 129.13 (2C); 129.06; 129.0 (2C); 128.4 (2C); 127.7; 127.6 (2C); 127.0 (2C); 123.7; 122.3 (d, $^2J_{C-F} = 19.1$ Hz, C₁₀); 116.8 (2C); 72.8 (C₅); 68.3 (C₆); 59.9 (d, $^3J_{C-F} = 10.2$ Hz, C₁₁); 26.4 (d, $^2J_{C-F} = 24.4$ Hz, C₈); 25.3 (C₇).

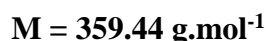
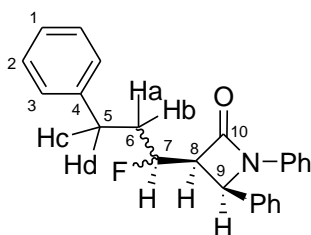
RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz), (ppm): -94.62 (t, 1F, $J_{F-H} = 24.0, 20.6$ Hz).

HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{24}NO_2FNa$: $[M + Na]^+$: m/z 424.16833. Found: m/z 424.1680 (1 ppm).

3. Procedure for the hydrogenation of 90a

To alkyne **90a** (120 mg, 0.34 mmol) in methanol (5ml), lindlar catalyst (6 mg, 5% by mass) was added, the mixture was stirred under hydrogen gaz. The course of reaction was monitored by TLC. After 2 hours, the reaction was complete, the mixture was filtered on celite and concentrated by rotary evaporation. After purification by flash chromatography on silica gel, product **94** was obtained as a white solid (18 mg, 15%).

3-(1-Fluoro-3-phenyl-propyl)-1,4-diphenyl-azetidin-2-one (**94**)



White solid, **m.p.**: 124 °C, **R_f** = 0.41 (pentane/ether 9/1).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), (ppm): 7.36-7.27(m, 7H); 7.24-7.13 (5H); 7.09-6.98 (3H); 5.19 (d, 1H, $J_{H11-H10} = 6.0$ Hz, H₁₁); 4.35 (dddd, 1H, $J_{H9-F} = 49.2$ Hz, $J_{H9-Ha} = 7.7$ Hz, $J_{H9-H10} = 4.6$ Hz, $J_{H9-Hb} = 3.2$ Hz, H₉); 3.73 (ddd, 1H, $J_{H10-F} = 24.6$ Hz, $J_{H10-H11} = 5.9$ Hz, $J_{H10-H9} = 4.6$ Hz); 2.78-2.68 (m, 1H, Hc); 2.54-2.44 (m, 1H, Hd); 2.19-2.05 (m, 1H, Ha); 1.79-1.58 (m, 1H, Hb).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), (ppm): 163.4 (d, $^3J_{C-F} = 6.1$ Hz, C₁₀); 138.7; 133.8; 129.1 (2C); 128.7 (2C); 128.6; 128.39 (2C); 128.35 (2C); 127.27; 127.26; 126.0; 124.0; 117.2 (2C); 88.2 (d, $^1J_{C-F} = 172.9$ Hz, C₇); 58.2 (d, $^2J_{C-F} = 21.7$ Hz, C₈); 57.1 (d, $^3J_{C-F} = 4.2$ Hz, C₉), 35.5 (d, $^2J_{C-F} = 21.2$ Hz, C₆); 31.0 (d, $^3J_{C-F} = 3.8$ Hz, C₉).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz), (ppm): -187.28 (m, 1F).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNONa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 382.16854. Found: m/z 382.1682 (1 ppm).

II. DEUXIÈME PARTIE

**CHIMIE MÉDICINALE : RECHERCHE DE MOLÉCULES
À VISÉES ANTICANCÉRÉUSES**

II. A. Introduction générale

Les interactions protéine-protéine jouent un rôle fondamental dans les voies de signalisation qui régulent de nombreuses fonctions cellulaires. Les propriétés structurales et fonctionnelles des interfaces protéine-protéine sont à présent mieux connues, offrant par là des opportunités pour des interventions thérapeutiques. Le développement de petites molécules capables de moduler ce type d'interactions est difficile. Néanmoins, des progrès significatifs dans cette direction ont été réalisés sur plusieurs fronts. ¹

Dans un organisme vivant, les cellules sont régulièrement exposées à une variété de signaux à partir de leur micro-environnement. Nombre de ces signaux sont détectés par des récepteurs présents à la surface des cellules, puis amplifiés et transmis par des réseaux complexes de signalisation intracellulaire. L'organisation spatiale et l'activation de ces réseaux dépendent de façon cruciale d'interactions spécifiques entre les différentes protéines qui les composent. ²

Les processus d'apoptose, notamment, mettent en jeu des réseaux complexes d'interaction protéine-protéine qui dictent la survie ou la mort cellulaire, ces interactions sont donc fondamentales pour la régulation des points de contrôle de l'homéostasie cellulaire. ¹

II. A. 1. Apoptose

La mort cellulaire programmée est un processus physiologique normal régulant à la fois quantitativement et qualitativement les populations cellulaires des eucaryotes supérieurs tant au niveau du développement embryonnaire qu'à celui de l'homéostasie tissulaire. Ce phénomène d'élimination des cellules "surnuméraires", ou potentiellement dangereuses, est médié par un processus planifié appelé apoptose.

En 1842, Vogt décrit pour la première fois un phénomène de mort physiologique. ³ Ensuite, il

¹ B. Laudet, R. Prudent, O. Filhol, C. Cochet, *M/S.*, **2007**, 23, 273.

² (a) L. Lo Conte, C. Chothia, *J. Mol. Biol.*, **1999**, 285, 2177. (b) I. M. A. Nooren, J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.*, **2003**, 325, 991..

³ C. Vogt, *Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte der Geburtshelferkröte (alytes obstetricians) Jent und Gassman*, Solothurn, Switzerland, **1842**, 130.

faudra attendre 1965 et les travaux de Lockshin et Williams ⁴ pour associer le concept de mort cellulaire programmée à celui du développement cellulaire. Puis en 1972, Kerr et Wyllie ⁵ définissent les bases morphologiques et biochimiques d'un type de mort cellulaire programmée, qu'ils nomment apoptose.

Ainsi, plusieurs études ⁶ du nématode *Caenorhabditis elegans* ont grandement contribué à une meilleure compréhension des mécanismes de l'apoptose. En effet, un hermaphrodite de *C. elegans* génère 1030 noyaux de cellules somatiques au cours de son développement mais 131 d'entre elles meurent. Ainsi 2 gènes nommés ced-3 et ced-4 (ced pour death) ont été identifiés comme nécessaires pour que survienne la mort de ces cellules.

Des travaux de mutagenèse ont montré que si l'un de ces gènes est inactivé, alors les cellules destinées à la mort survivent et se différencient en neurones. Un troisième gène, ced-9 a été identifié pour sa fonction antagoniste de ced-3 et ced-4 que génère sa protéine, et qu'une surexpression de ce gène entraîne un défaut de mort cellulaire.

Les séquences en acides aminés de ces 3 protéines ced sont connues, et il a été montré que ced-3 code pour une protéase à cystéine homologue à la caspase-3, ⁷ que ced-4 code pour une protéine homologue à la protéine humaine Apaf-1 ⁸ et enfin que ced-9 présente 23% d'homologie avec la protéine de mammifère Bcl-2 ⁹ au niveau de ses domaines d'homologie ou domaines BH (binding domain) (figure II.A.1).

Ce qui montre que l'apoptose est un processus actif, complexe et hautement régulé tout comme la différenciation et la prolifération cellulaire.

⁴ (a) R. A. Lockshin, C. M. Williams, *J. Insect. Physiol.*, **1965**, *11*, 803. (b) R. A. Lockshin, C. M. Williams, *J. Insect. Physiol.*, **1965**, *11*, 831.

⁵ J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie, *Br. J. Cancer*, **1972**, *26*, 239.

⁶ (a) H. R. Horvitz, H. Ellis, P. Sternberg, *Neurosci. Comment*, **1982**, *1*, 56. (b) M. O. Hengartner, H. R. Horvitz, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **1994**, *4*, 581.

⁷ (a) J. Yuan, S. Shaham, S. Ledoux, H. M. Ellis, H. R. Horvitz, *Cell*, **1993**, *75*, 641.

⁸ (a) P. Zhou, L. Qian, K. M. Kozopas, R. W. Craig, **1997**, *Blood*, *89*, 630. (b) Q. Zhou, G. S. Salvesen, *J. Biochem.*, **1997**, *324*, 361. (c) Q. Zhou, S. Snipas, K. Orth, M. Muzio, V. M. Dixit, G. S. Salvesen, **1997**, *J. Biol. Chem.*, *272*, 7797.

⁹ E. White, *Genes. Dev.*, **1996**, *10*, 1.

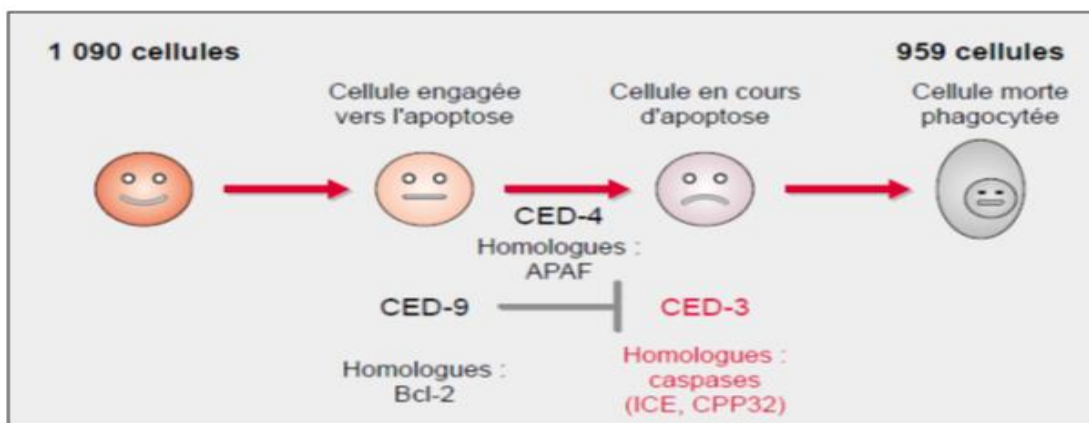


Figure II.A.1 : Apoptose au cours du développement chez *C. elegans* ¹⁰

Les cellules apoptotiques disparaissent «silencieusement», sans laisser aucune trace de réponse inflammatoire. ¹¹ La perturbation de la régulation de ce processus physiologique est impliquée dans plusieurs états pathologiques comme le cancer, l'auto-immunité et les désordres dégénératifs. ¹² Ainsi, un excès de mort cellulaire par apoptose peut être incriminé dans les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...) et le SIDA.

Les cellules en subissant la mort programmée exhibent des caractéristiques morphologiques particulières, reconnues même avant que le terme d'apoptose n'ait été introduit. ⁵ Elles se rétrécissent, présentent une condensation de la chromatine nucléaire et du cytoplasme, des protubérances membranaires et un clivage d'ADN en fragments d'environ 180 paires des bases, appelés nucléosomes. Finalement, elles sont fragmentées en vésicules ou corps apoptotiques qui ensuite seront éliminés par d'autres cellules. ⁵ L'exécution de l'apoptose fait intervenir de nombreuses organelles intracellulaires, récepteurs de membrane, protéines, toutefois, la mitochondrie est la mieux étudiée. ¹³

Ce programme s'effectue par le biais de protéases, les caspases, qui déclenchent la mort cellulaire en dégradant des substrats cellulaires du noyau et du cytoplasme. Les caspases existent dans toutes les cellules sous formes de précurseurs inactifs (pro-caspases). L'activation d'un premier

¹⁰ A. Mignon, N. Rouquet, V. Joulin, *M/S.*, **1998**, 14, 9.

¹¹ D. R. Green, *Nature*, **1998**, 396, 629.

¹² C.B. Thompson, *Science*, **1995**, 267,1456.

¹³ D. R. Green, J.C. Reed, *Science*, **1998**, 281, 1309.

contingent de caspases dites initiatrices entraîne l'activation séquentielle des caspases dites effectrices notamment la caspase-3, au sein d'une cascade protéolytique. Le processus d'activation peut être initié par divers types de signaux intra- et extra-cellulaires.

Deux voies ont été décrites comme un point de convergence de l'activation des caspases (figure II.A.2). La voie extrinsèque est activée par l'intermédiaire de liaisons à des «récepteurs ou ligands (L) de mort» au niveau de la surface cellulaire, le prototype étant la liaison de FAS-L (FAS-Ligand) au récepteur FAS (protéine transmembranaire). La deuxième, la voie intrinsèque, est activée par différents stress cellulaires comme : la privation de facteurs de croissance, l'hypoxie, l'endommagement de l'ADN et l'activation d'oncogènes, qui conduisent à la transduction d'un signal de stress vers la mitochondrie.¹⁴

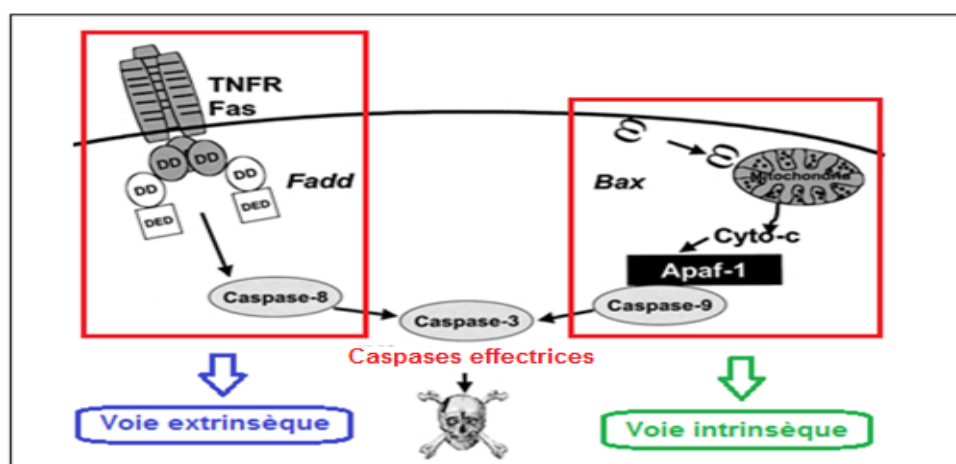


Figure II.A.2 : Les voies de l'apoptose. La voie intrinsèque déclenchée par des différents signaux de stress et la voie extrinsèque déclenchée par l'intermédiaire de la liaison de "récepteurs de mort".¹⁵

II. A. 1. i. La voie extrinsèque :

Les récepteurs de mort qui déclenchent la voie extrinsèque appartiennent à la superfamille du facteur de nécrose tumorale TNF, laquelle se caractérise par la présence de domaines extracellulaires enrichis en cystéine et des séquences cytoplasmiques homologues connues comme

¹⁴ H. Okada, T. W. Mak, *Nat. Rev., Cancer*, **2004**, *4*, 592.

¹⁵ J.C. Reed, H. Zhang, Q. Xu, S. Krajewski, M. Krajewska, Z. Xie, S. Fuess, S. Kitada, K. Pawlowski, A. Godzik, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2000**, *97*, 2597.

domaine de mort (death domain). Les récepteurs de mort classiques sont FAS et le TNFR1.

D'autre part, les ligands qui induisent leur activation sont FASL pour FAS, TNF lymphotoxine pour TNFR1.¹⁶ Ces récepteurs déclenchent l'activation des caspases par la formation d'un apoptosome différent de celui de la voie intrinsèque. Celui-ci est formé et se localise dans la région cytosolique du récepteur de mort qui induit sa formation¹⁰ (figure II.A.2).

II. A. 1. ii. La voie intrinsèque : voie de la mitochondrie :

Cette voie est médiée par la mitochondrie en réponse aux signaux comme la privation des facteurs de croissance, les drogues cytotoxiques, l'hypoxie, les rayonnements ionisants et autres signaux de stress. La mitochondrie est une organelle formée par deux compartiments bien définis : la matrice enveloppée par la membrane interne et l'espace intermembranaire enveloppé par la membrane externe.¹⁷

La voie intrinsèque implique la perméabilisation de la membrane mitochondriale (MMP) qui entraîne le relargage des facteurs comme le cytochrome c et d'autres protéines dont l'Apaf-1. Plusieurs signaux sont impliqués dans l'induction de la MMP : ils incluent les membres pro-apoptotiques de la famille Bcl-2, des phosphatases et des kinases. Toutes les protéines reléguées passent à travers la membrane mitochondriale externe (OMM). Cependant la membrane interne est aussi impliquée de façon transitoire (figure II.A.3).

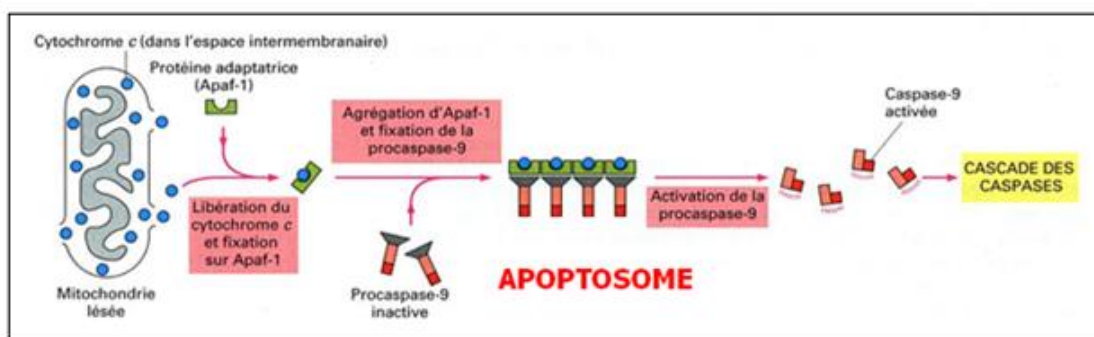


Figure II.A.3 : Activation de l'apoptose de l'intérieur de la cellule (voie intrinsèque).¹⁸

¹⁶ I. Tamm, F. Schriever, B. Dorken, *Lancet. Oncol.*, **2001**, 2, 33.

¹⁷ G Kroemer, *J. C. Reed, Nat. Med.*, **2000**, 6, 513.

¹⁸ N. Zamzami, G. Kroemer, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2001**, 2, 67.

Le cytochrome c se lie à Apaf-1 dans le cytoplasme et l'active. Cette liaison induit le changement conformationnel d'Apaf-1 qui entraîne l'association avec la procaspase-9, en formant le complexe heptamérique appelé apoptosome. L'apoptosome actif est formé par sept molécules de Apaf-1 complexées avec le même nombre des dimères de caspase-9^{19, 20} (figure II.A.3).

Les pro-caspases-9 complexées dans l'apoptosome subissent leur auto-activation par proximité et continuent la cascade d'activation des caspases-3 et -7, lesquelles semblent être activées simultanément au sein de l'apoptosome. Ensuite, la caspase-3 active les caspases-2 et -6, suivi de l'activation des caspases-8 et -10.¹⁸ Des cellules ne possédant pas l'Apaf-1 ou la caspase-9 sont résistantes à l'induction d'apoptose par la voie mitochondriale.²¹

L'activation des caspases, et indirectement de tout processus apoptotique, est régulée par les membres d'autres familles protéiques, en particulier la famille du proto-oncogène Bcl-2.

II. A. 2. Famille Bcl-2

Suite à l'étude de *C. elegans* et à la découverte des homologies structurales et fonctionnelles entre ced-9 et Bcl-2, il a été mis en évidence que Bcl-2, comme ced-9, joue un rôle majeur dans la régulation de l'apoptose.

Les mécanismes de l'apoptose sont régulés par les protéines de la famille Bcl-2 dont le prototype est la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma 2). Cette protéine dont le gène a été initialement identifié par l'étude de la translocation (14;18) dans les lymphomes folliculaires, inhibe l'apoptose. Bcl-2 contribue ainsi à la physiopathologie de cette maladie, d'où une forte surexpression de Bcl-2 aboutissant à la transformation des lymphocytes.^{22, 23} La surexpression de Bcl-2 permet de bloquer l'apoptose induite par de nombreux stimuli (dommages de l'ADN, irradiations, expression d'oncogènes...).²⁴

Depuis la découverte de Bcl-2, cette famille de protéines n'a pas cessé d'augmenter en nombre et comprend près de 18 protéines chez les mammifères.

¹⁹ S. J. Riedl, Y. Shi, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2004**, 5, 897.

²⁰ E. M. Creagh, H. Conroy, S. J. Martin, *Immunol. Rev.*, **2003**, 193, 10.

²¹ D. R. Green, *Cell*, **2000**, 102, 1.

²² Y. Tsujimoto, J. Gorham, J. Cossman, E. Jaffe, C. M. Croce, *Science Sep.*, **1985**, 229, 1390.

²³ M.L. Cleary, J. Sklar, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1985**, 82, 7439.

²⁴ E. Yang, E., S. J. Korsmeyer, *Blood*, **1996**, 88, 386.

Les membres de la famille Bcl-2 possèdent au moins un domaine d'homologie, nommé BH pour «Bcl-2 homology». Cette terminologie a été adoptée pour désigner les zones conservées entre les membres de cette famille.

Cette famille comprend aussi bien des membres anti-apoptotiques que des protéines pro-apoptotiques.²⁵

Les membres anti-apoptotiques contiennent jusqu'à quatre domaines d'homologie (BH1-BH4). Cette sous-famille comprend le prototype Bcl-2 mais aussi Bcl-xL (Bcl-2-like protein 1), Mcl-1 (myeloid cell leukemia 1), Bcl-w, A1/Bfl-1 chez les mammifères. Dans ces protéines, les domaines BH1-3 se trouvent rapprochés et constituent une poche hydrophobe formant un domaine récepteur, tandis que le domaine BH4 va stabiliser la structure en masquant l'exposition de certains résidus. Cette poche hydrophobe va pouvoir se dimériser avec les protéines apoptotiques via leur domaine d'homologie BH3. La résultante est la séquestration des protéines pro-apoptotiques sous la forme d'hétéromère inactif.

Les partenaires pro-apoptotiques se divisent en deux sous-familles. D'une part, les protéines pro-apoptotiques aux domaines multiples qui possèdent les domaines BH1-BH2-BH3 (type Bax) et par conséquent une forte homologie avec Bcl-2. Nous y trouvons en particulier Bax, Bak, Bok/Mtd et Bcl-xS.

D'autre part, les protéines pro-apoptotiques dites «BH3-only» car elles ne possèdent qu'un domaine d'homologie avec les autres membres. Les membres de cette famille regroupent les protéines, Bim, Bmf, Hrk, Bik/Blk/Nbk, Bad, Bid, Noxa et Puma.²⁶

Une mutation induite dans ce domaine BH3 des protéines BH3 *only* est suffisante pour inhiber leur interaction avec les protéines anti-apoptotiques et pour leur faire perdre leur activité pro-apoptotique.²⁷

²⁵ J. M. Adams, S. Cory, *Science*, **1998**, 281, 1322.

²⁶ A. Gross, J. M. McDonnell, *Genes. Dev.*, **1999**, 13, 1899.

²⁷ (a) J. M. Boyd, G. J. Gallo, B. Elangovan, A. B. Houghton, S. Malstrom, B. J. Avery, R. G. Ebb, T. Subramanian, T. Chittenden, R. J. Lutz, *Oncogene*, **1995**, 11, 1921. (b) N. Inohara, L. Ding, S. Chen, G. Nunez, *The EMBO Journal*, **1997**, 16, 1686. (c) J. Zha, H. Harada, K. Osipov, J. Jockel, G. Waksman, S. J. Korsmeyer, *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, 24104. (d) L. O'Conner, A. Strasser, L. A. O'Reilly, G. Hausman, J. M. Adams, S. Cory, D. C. Huang, *The EMBO Journal*, **1998**, 17, 384. (e) H. Puthalakath, A. Villunger, L. A. O'Reilly, J. G. Beaumont, L. Coultas, R. E. Cheney, D. C. Huang, A. Strasser, *Science*, **2001**, 293, 1829.

Des données expérimentales suggèrent que ces protéines à domaines BH3 *only* sont capables d'induire la perméabilisation mitochondriale et de libérer le cytochrome c.²⁸ Certains auteurs ont défini deux classes de protéines à domaine BH3 *only*. Les protéines dites activatrices et les protéines sensibilisatrices. Les protéines activatrices (Bid, Bim) sont capables de se lier avec Bax et avec la forme oligomérique de Bak. Elles activent Bax et Bak et induisent une libération mitochondriale du cytochrome C. D'autre part, les protéines sensibilisatrices ou facilitatrices (Bad, Bik, Noxa) se lient aux protéines anti-apoptotiques pour les inhiber en déplaçant les protéines activatrices.^{29, 30}

Les molécules à BH3 unique telles que Bid, n'agissent pas sous forme homodimérique et ne possèdent certainement pas d'activité intrinsèque. En fait, leur rôle pro-apoptotique résulte de la formation d'hétérodimères avec des molécules anti-apoptotiques réduisant la capacité de celles-ci à former des homodimères protecteurs et dans le même temps elles favoriseraient la constitution de dimères pro-apoptotiques^{31, 32} (figure II.A.4).

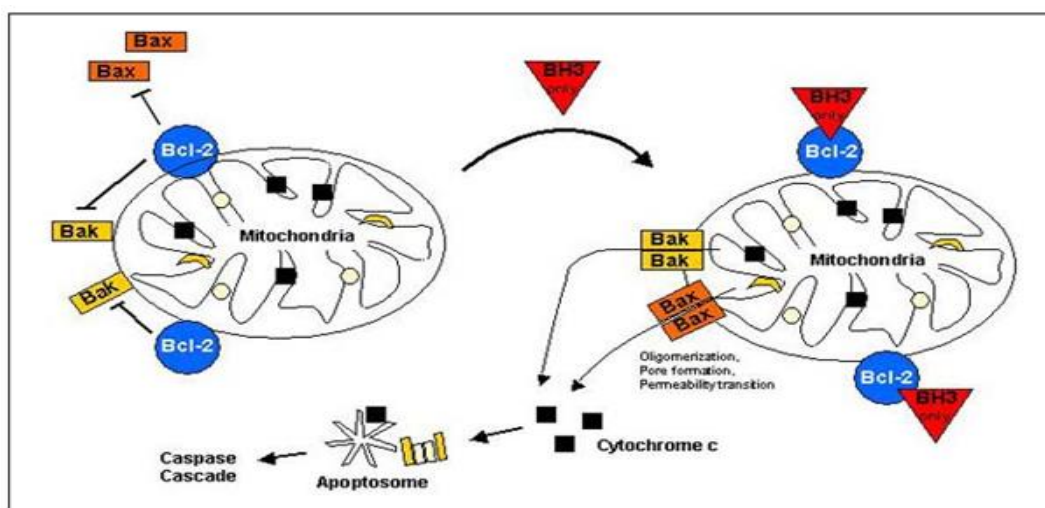


Figure II.A.4 : Régulation de l'apoptose par la famille des protéines Bcl-2³³

²⁸ A. Letai, M. C. Bassik, L. D. Walensky, M. D. Sorcinelli, S. Weiler, S. J. Korsmeyer, *Cancer Cell.*, **2002**, 3, 183.

²⁹ K. Wang, X. M. Yin, D. T. Chao, C. L. Milliman, S. J. Korsmeyer, *Genes & Development*, **1996**, 22, 2859.

³⁰ A. strasser, *Nat. Rev. Immunol.*, **2005**, 5, 189.

³¹ (a) A. Kelekar, A., B. S. Chang, J. E. Harlan, S. W. Fesik, C. B. Thompson, *Mol. Cell. Biol.*, **1997**, 17, 7040.

³² M. Sattler, H. Liang, D. Nettesheim, R.P. Meadows, J. E. Harlan, M. Eberstadt, H. S. Yoon, S. B. Shuker, B. S. Chang, A. J. Minn, C. B. Thompson, S. W. Fesik, *Science*, **1997**, 275, 983.

³³ A. Gewies, Introduction to Apoptosis, *ApoReview*, **2003**, 15.

Les travaux de Oltvai ³⁴ mettent aussi en évidence l'importance du rapport entre le niveau d'expression des molécules pro-apoptotiques symbolisées par Bax et des antiapoptotiques représentées par Bcl-2, rapport qui semble déterminer la sensibilité de la cellule à l'apoptose. Ainsi, une surexpression de Bax conduit à une augmentation de la sensibilité de la cellule à l'apoptose (figure II.A.5 : A). En revanche, une expression majoritaire de Bcl-2 tendrait à inhiber la mort cellulaire programmée en augmentant la formation d'hétérodimères Bcl-2/Bax (figure II.A.5 : B).

De plus, plusieurs membres de la famille Bcl-2 présentent une dimérisation sélective avec Bax ³⁵ ce qui renforce l'idée de contrôle jouée par la dimérisation.

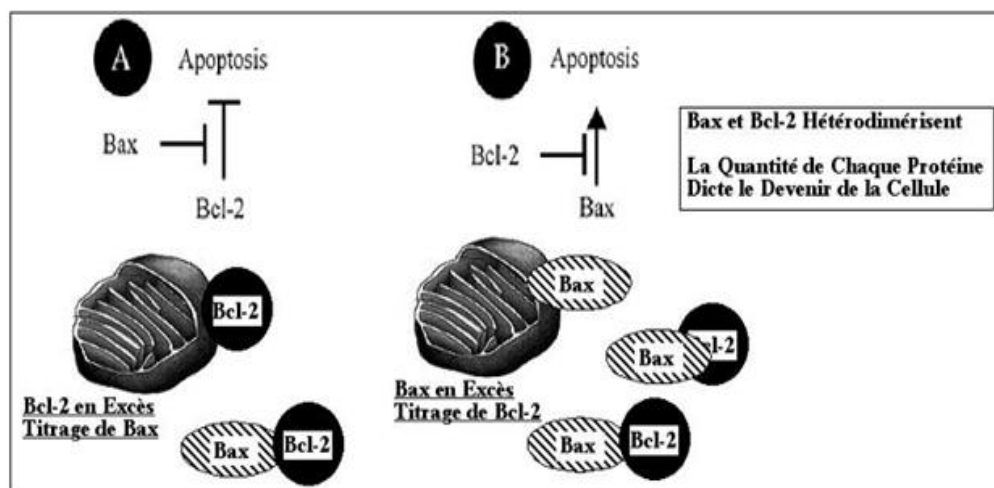


Figure II.A.5 : Régulation de l'apoptose par Bcl-2/Bax ³³

II. A. 3. La protéine anti-apoptotique Mcl-1

Mcl-1 (Myeloid Cell Leukemia-1) est un membre anti-apoptotique de la famille de Bcl-2 identifié à l'origine dans la lignée myéloïde ML-1, il y a environ 20 ans. Dans ces cellules, les niveaux de Mcl-1 avaient rapidement augmenté lors de la différenciation cellulaire. ³⁶ Depuis, l'expression de Mcl-1 a été largement décrite dans différents tissus et son rôle dans le contrôle de l'homoeostasie

³⁴ Z. N. Oltvai, C. L. Milliman, S. J. Korsmeyer, *Cell*, **1993**, 74, 609.

³⁵ T. W. Sedlak, Z. N. Oltvai, E. Yang, K Wang, L. H. Boise, C. B. Thompson, S. J. Korsmeyer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, **1995**, 92, 7834.

³⁶ K. M. Kozapas, T. Yang, H. L. Buchan, P. Zhou, R. W. Craig, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, **1993**, 90, 3516.

cellulaire bien documenté.³⁷

Le gène humain qui code pour Mcl-1 se trouve dans le chromosome 1q21.³⁸ Il code pour une protéine de 37kDa, souvent appelée Mcl-1L. Elle présente une haute homologie avec Bcl-2 par rapport à la présence des domaines d'homologie (BH) et du domaine transmembranaire (TM) au niveau C-terminal. Cependant, cette protéine est caractérisée par une courte demi-vie.³⁹ La présence du domaine TM permet à Mcl-1 de se localiser au niveau de différents membres intracellulaires, notamment dans la membrane mitochondriale externe. Ceci expliquerait le rôle important de Mcl-1 dans le contrôle des événements dans la mitochondrie pendant l'apoptose. De plus, Mcl-1 a été aussi détecté au niveau d'autres compartiments cellulaires distincts de la mitochondrie.⁴⁰

La protéine Mcl-1 est largement exprimée dans des types cellulaires divers. Une forte expression de Mcl-1 est observée au niveau des différents organes et tissus épithéliaux (prostate, sein, endomètre, épiderme, estomac, intestin, colon, poumon.).

Dans le système lymphoïde, Mcl-1 est plus particulièrement localisée dans les lymphocytes B de centre germinatif,⁴¹ (site où les cellules prolifèrent), contrairement à Bcl-2, qui se trouve préférentiellement dans les lymphocytes B mémoires et naïfs. Ces différences suggèrent des rôles distincts de Mcl-1 et Bcl-2 dans le contrôle de l'apoptose des cellules lymphoïdes.³³

Cependant, Mcl-1 est aussi exprimé dans d'autres cellules hématopoïétiques comme les neutrophiles. Elle est la seule protéine anti-apoptotique exprimée, car Bcl-2 et Bcl-XL ne pas constitutivement présentes dans ces cellules.^{37, 42} D'autre part, Mcl-1 est particulièrement prédominant dans les macrophages humains.⁴³

Depuis que Mcl-1 a été identifié,³² de nombreuses études documentent son implication dans

³⁷ S. Krajewski, S. Bodrug, M. Krajewska, A. Shabaik, R. Gascoyne, K. Berean., *J. C. Reed, Am. J. Pathol.*, **1995**, *156*, 1309.

³⁸ R. W. Craig, E. W. Jabs, P. Zhou, K. M. Kozopas, A. L. Hawkins, J. M. Rochelle, M. F. Seldin, C. A. Griffin, *Genomics*, **1994**, *23*, 457.

³⁹ S. Rogers, R. Wells, M. Rechsteiner, *Science*, **1986**, *234*, 364.

⁴⁰ T. Yang, K. M. Kozopas, R. W. Craig, *J. Cell. Biol.*, **1995**, *128*, 1173.

⁴¹ K. Ohta, K. Iwai, Y. Kasahara, N. Taniguchi, S. Krajewski, J. C. Reed, T. Miyawaki, *Int. Immunol.*, **1995**, *7*, 1817.

⁴² D. A. Moulding, J. A. Quayle, C. A. Hart, S. W. Edwards, *Blood*, **1998**, *92*, 2495.

⁴³ H. M. Marriott, C. D. Bingle, K. E. Braley, G. Kroemer, P. G. Hellewell, R. W. Craiq, M. K. Whyte, D. H. Dockrell, *J. Clin. Invest.*, **2005**, *115*, 359.

l'induction de la différenciation, la viabilité et l'apoptose des plusieurs types cellulaires.

La protéine Mcl-1 a été décrite comme une protéine essentielle pour la différenciation des cellules myéloïdes. La rapide induction de son expression suite à un stimulus de différenciation serait nécessaire pour protéger les cellules de l'apoptose lors de cette transition critique.⁴⁴ Par ailleurs, la protéine Mcl-1 a été exprimée dans les tissus hématopoïétiques de souris transgéniques. Dans ce modèle, Mcl-1 est responsable du prolongement de la survie des cellules matures myéloïdes mais aussi des lymphocytes B et T.⁴⁵

Reynolds et al. ont démontré que Mcl-1 est capable de retarder la mort cellulaire de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO).⁴⁶

En effet, l'élimination de Mcl-1 induite par les UV dans les cellules Hela est associée au relargage de cytochrome c et à l'induction de l'apoptose. Dans ce modèle, la synthèse de Mcl-1 serait bloquée et le pool de la protéine serait rapidement dégradé par le protéasome.

Ainsi, la diminution de Mcl-1 est proposée comme l'évènement initial dans le déclenchement de l'apoptose induite par les UV.⁴⁷

La rapide induction et dégradation de Mcl-1 mettent en évidence l'importance de son rôle dans le contrôle de l'apoptose de multiples types cellulaires en réponse aux modifications de l'environnement.

En effet, contrairement aux cellules saines, les cellules cancéreuses sont soumises à un stress important et sont fortement dépendantes des aberrations dans les voies de signalisation de l'apoptose pour survivre.^{48, 49}

La surexpression de Mcl-1 a été liée à la pathogenèse d'une variété de cancers, y compris un

⁴⁴ Y. Fukuchi, M. Kizaki, K. Yamato, C. Kawamura, A. Umezawa, Ji. Hata, T. Nishihara, Y. Ikeda, *Oncogene*, **2001**, *20*, 704.

⁴⁵ P. Zhou, L. Qian, C. K. Bieszczad, R. Noelle, M. Binder, N. B. Levy, R. w. Craig, *Blood*, **1998**, *92*, 3226.

⁴⁶ J. E. Reynolds, T. Yang, L. Qian, J. D. Jenkinson, P. Zhou, A. Eastman, R. W. Craig, *Cancer Res.*, **1994**, *54*, 6348.

⁴⁷ D. Nijhawan, M. Fang, E. Traer, Q. Zhong, W. Gao, F. Du, X. Wang, *Genes Dev.*, **2003**, *17*, 1475.

⁴⁸ D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell*, **2000**, *100*, 57.

⁴⁹ M. Ljungman, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2929.

myélome multiple,^{50, 51} la leucémie myéloïde aiguë,⁵² le mélanome,⁵³ et le cancer du sein à pronostic médiocre.⁵⁴

Le rétablissement de voies apoptotiques efficaces dans les cellules tumorales est actuellement un enjeu thérapeutique majeur. Ainsi les molécules susceptibles de lever ce frein anti-apoptotique fréquemment observé dans les tumeurs constituent une stratégie thérapeutique particulièrement séduisante en oncologie. Le phénomène de survie conféré aux cellules cancéreuses par un échappement à l'apoptose joue un rôle important dans la gravité de la maladie.

Les stratégies actuelles de recherche de composés anti-tumoraux, via la restauration de l'apoptose, sont fondées sur la découverte et le développement d'inhibiteurs d'interactions protéine-protéine.^{55, 56, 57}

Les protéines homologues de Bcl-2 sont fréquemment surexprimées dans les cellules cancéreuses et contribuent à leur survie aberrante. Ce sont donc d'excellentes cibles car elles se situent en aval de la plupart des signaux pro-apoptotiques induits par les lésions oncogéniques ainsi que par la chimio- ou radiothérapie.⁵⁸ Leur inhibition est donc susceptible de faire réapparaître les effets létaux des dérégulations oncogéniques⁵⁹ ou de la chimiothérapie.⁶⁰

⁵⁰ S. Derenne, B. Monia, N. M. Dean, J. K. Taylor, M. J. Rapp, J. L. Harousseau, R. Bataille, M. Amiot, *Blood*, **2002**, *100*, 194.

⁵¹ B. Zhang, I. Gojo, R. G. Fenton, *Blood*, **2002**, *99*, 1885.

⁵² M. Konopleva, R. Contractor, T. Tsao, I. Samudio, P. P. Ruvolo, S. Kitada, X. Deng, D. Zhai, X. Y. Shi, T. Sneed, M. Verhaegen, M. Soengas, V. R. Ruvolo, T. McQueen, W. D. Schober, J. C. Watt, T. Jiffar, X. Ling, F. C. Marini, D. Harris, M. Dietrich, Z. Estrov, J. McCubrey, W. S. May, J. C. Reed, M. Andreeff, *Cancer Cell*, **2006**, *10*, 375.

⁵³ K. Boisvert-Adamo, W. Longmate, E. V. Abel, A. E. Aplin, *Mol. Cancer Res.*, **2009**, *7*, 549.

⁵⁴ Q. Ding, X. He, W. Xia, J. M. Hsu, C. T. Chen, L. Y. Li, D. F. Lee, J. Y. Yang, X. Xie, J. C. Liu, M. C. Hung, *Cancer Res.*, **2007**, *67*, 4564.

⁵⁵ (a) J. O'Neill, M. Manion, P. Schwartz, D. M. Hockenbery, *Biochim. Biophys. Acta.*, **2004**, *1705*, 43. (b) P. Juin, O. Geneste, F. Gautier, S. Depil, *Nature Reviews Cancer*, **2013**, *13*, 455. (c) S. Varadarajan, M. Vogler, M. Butterworth, D. Dinsdale, L. D. Walensky, G. M. Cohen, *Cell Death & Differentiation*, **2013**, *20*, 1475. (d) R. Beroukhi, C. H. Mermel, D. Porter, et al., *Nature*, **2010**, *463*, 899. (e) M. J. Roy, A. Vom, P. E. Czabotar, G. Lessene, *British J. Pharmacol.*, **2014**, *171*, 1973.

⁵⁶ P. Meier, A. Finch, G. Evan, *Nature*, **2000**, *407*, 796.

⁵⁷ S. W. Lowe, E. Cepero, G. Evan, *Nature*, **2004**, *432*, 307.

⁵⁸ A. Letai, *Trends Mol. Med.*, **2005**, *11*, 442.

⁵⁹ A. Letai, M. D. Sorcinelli, C. Beard, S. J. Korsmeyer, *Cancer Cell*, **2004**, *6*, 241.

⁶⁰ A. Schmitt, R. R. Wallace-Brodeur, C. D. Rodenthal, M. E. McCurrach, S. W. Lowe, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **2000**, *65*, 499.

des dérégulations oncogéniques⁶¹ ou de la chimiothérapie.⁶²

Le rôle de Mcl-1 en apoptose des cellules cancéreuses paraît de plus en plus crucial au vu de la littérature récente.⁶³ En effet, des résistances aux traitements par des inhibiteurs de Bcl-2 sont apparues car des composés actifs sur Bcl2 ou Bcl-xL (comme ABT-737) n'ont pas d'action inhibitrice sur Mcl-1. Il est donc particulièrement important de découvrir des inhibiteurs puissants et sélectifs de cette protéine⁶⁴ (Schéma II.A.6).

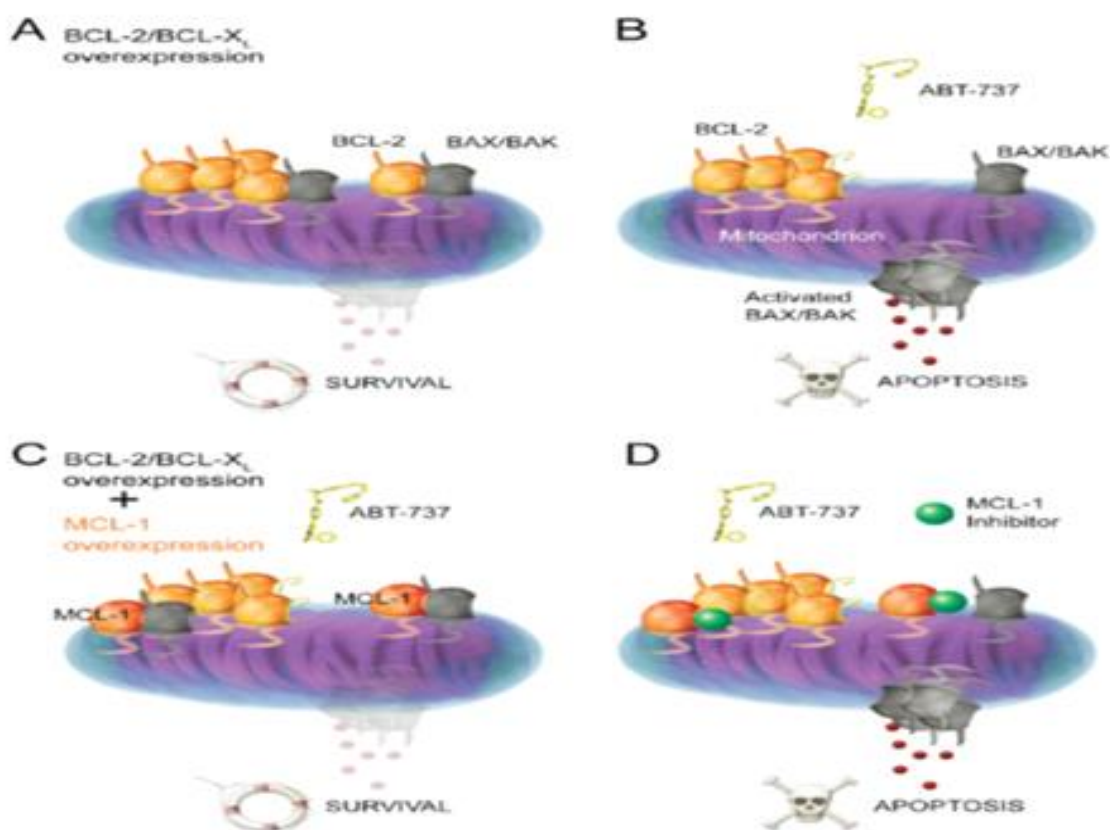


Figure II.A.6 : Justification thérapeutique pour cibler Mcl-1⁶⁵

⁶¹ A. Letai, M. D. Sorcinelli, C. Beard, S. J. Korsmeyer, *Cancer Cell*, **2004**, 6, 241.

⁶² A. Schmitt, R. R. Wallace-Brodeur, C. D. Rodenthal, M. E. McCurrach, S. W. Lowe, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **2000**, 65, 499.

⁶³ (a) L. W. Thomas, C. Lam, S. W. Edwards, *FEBS Lett.* **2010**, 584, 2981. (b) B. A. Quinn, R. Dash, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2011**, 20, 1397. (c) R. M. Perciavalle, J.T. Opferman J.T.; *Trends Cell Biol.* **2013**, 23(1), 22-29.

⁶⁴ A. M. Petros, S. L. Swann, D. Song, K. Swinger, C. Park, H. Zhang, M. D. Wendt, A. R. Kunzer, A. J. Souers, C. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 15, 1484.

⁶⁵ N. A. Cohen, Thesis : *Selective Small Molecule Targeting of Anti-Apoptotic Mcl-1*, Harvard University, June **2012**, 25.

Dans la littérature récente, on trouve des molécules comme inhibiteurs de la protéine Mcl-1. Un certain nombre d'exemples (**A**,⁶⁶ **B**,⁶⁷ **C**,⁶⁸ **D**,⁶⁹ **E**,⁷⁰ **F**,⁷¹ **G**,⁷² **H**⁷³) sont mentionnés dans le Schéma suivant :

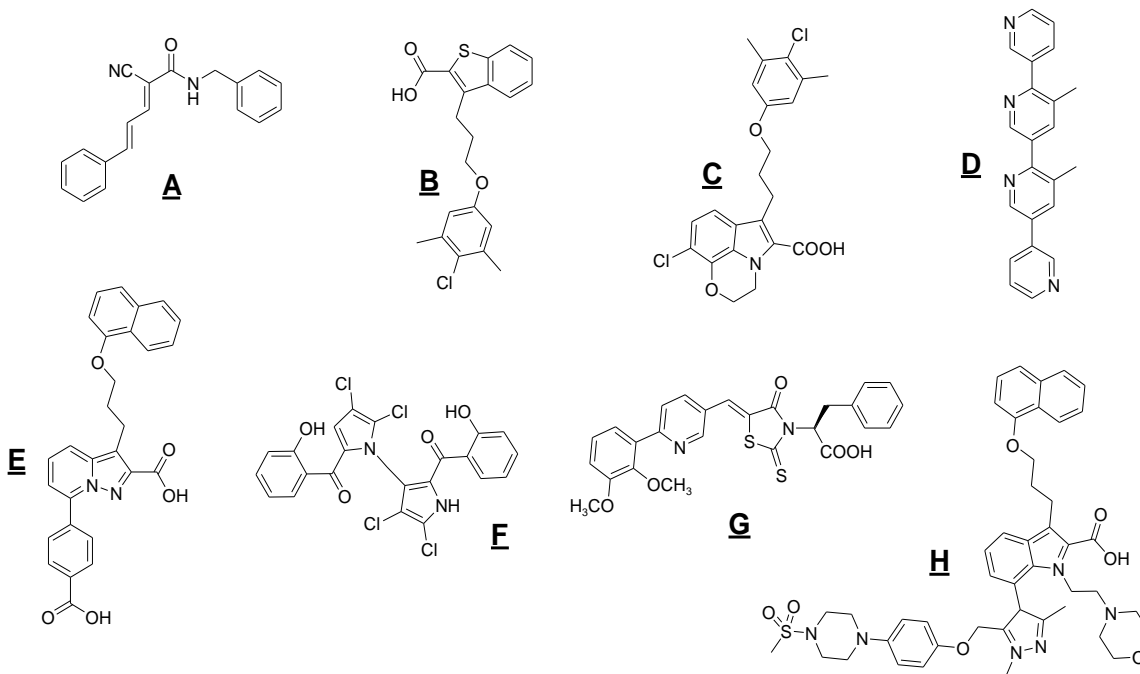


Schéma II.A.1 : Inhibiteurs de la protéine Mcl-1

- ⁶⁶ Z. Zhang, T. Song, X. Li, Z. Wu, Y. Feng, F. Xie, C. Liu, J. Qin, H. Chen, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 59, 141.
- ⁶⁷ A. Friberg, D. Vigil, B. Zhao, R. N. Daniels, J.P. Burke, P. M. Garcia-Barrantes, D. Camper, B. A. Chauder, T. Lee, E. T. Olejniczak, S. W. Fesik, *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 15.
- ⁶⁸ J. P. Burke, Z. Bian, S. Shaw, B. Zhao, C. M. Goodwin, J. Belmar, C. F. Browning, D. Vigil, A. Friberg, D. V. Camper, O. W. Rossanese, T. Lee, E. T. Olejniczak, S. W. Fesik, *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 3794.
- ⁶⁹ C. Gloaguen, A. S. Voisin-Chiret, J. Sopkova-de Oliveira Santos, J. Fogha, F. Gautier, M. De Giorgi, G. Burzicki, S. Perato, C. Pétigny-Lechartier, K. Simonin-Le Jeune, E. Brotin, D. Goux, M. N'Diaye, B. Lambert, M. H. Louis, L. Ligat, F. Lopez, P. Juin, R. Bureau, S. Rault, L. Poulain, *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 1644.
- ⁷⁰ Y. Tanaka, K. Aikawa, G. Nishida, M. Homma, S. Sogabe, S. Igaki, Y. Hayano, T. Sameshima, I. Miyahisa, T. Kawamoto, M. Tawada, Y. Imai, M. Inazuka, N. Cho, Y. Imaeda, T. Ishikawa, *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 9635.
- ⁷¹ K. Doi, R. Li, S-S. Sung, H. Wu, Y. Liu, W. Manieri, G. Krishnegowda, A. Awwad, A. Dewey, X. Liu, S. Amin, C. Cheng, Y. Qin, E. Schonbrunn, G. Daughdrill, T. P. Loughran, S. Sebti, H-G. Wang, *J. Biol. Chem.*, **2012**, 287, 10224.
- ⁷² P. H. Bernardo, T. Sivaraman, K. F. Wan, J. Xu, J. Krishnamoorthy, C. M. Song, L. Tian, J. S. Chin, D. S. Lim, H. Y. Mok, V. C. Yu, J. C. Tong, C. L. Chai, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 2314.
- ⁷³ M. Bruncko, L. Wang, G. S. Sheppard, D. C. Phillips, S. K. Tahir, J. Xue, S. Erickson, S. Fidanze, E. Fry, L. Hasvold, G. J. Jenkins, S. Jin, R. A. Judge, P. J. Kovar, D. Madar, P. Nimmer, C. Park, A. M. Petros, S. H. Rosenberg, M. L. Smith, X. Song, C. Sun, Z-F. Tao, X. Wang, Y. Xiao, H. Zhang, C. Tse, J. D. Leverson, S. W. Elmore, A. J. Souers, *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 2180.

II. B. Objectifs et stratégies

A notre connaissance, la littérature ne mentionne qu'assez peu de composés ayant cette propriété d'inhibition de Mcl-1. ⁷⁴ Récemment, la molécule MIM-1 a été rapportée comme un bon inhibiteur de Mcl-1. ⁷⁵ A partir de cette structure de base, nous nous proposons d'effectuer la synthèse de plusieurs séries d'analogues structuraux et d'évaluer leur activité anti-tumorale par restauration des propriétés apoptotiques au sein des cellules cancéreuses. Il faut noter que l'évaluation des propriétés anti-tumorales de ces analogues est réalisée par des équipes de biologistes spécialistes de ce domaine à Nantes (sein), Caen (ovaire) et Rennes (mélanome).

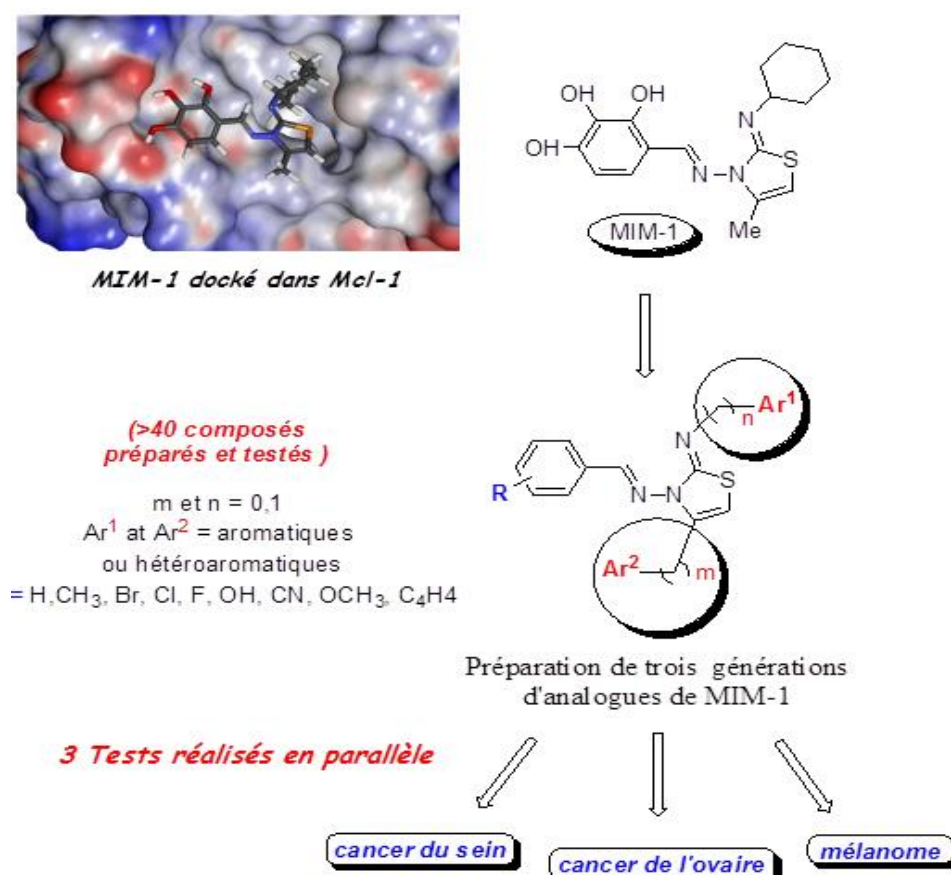


Figure II.B.1 : Présentation schématique de la deuxième partie de nos travaux de thèse

⁷⁴ S. Varadarajan, M. Vogler, M. Butterworth, D. Dinsdale, L. D. Walensky, G. M. Cohen, *Cell Death Differ.*, **2013**, 20, 1475.

⁷⁵ N. A. Cohen, M. L. Stewart, E. Gavathiotis, J. L. Tepper, S. R. Bruekner, B. Koss, J. T. Opferman, L. D. Walensky, *Chem. & Biol.*, **2012**, 19, 1175.

II. C. Résultats et discussions

Dans ce contexte nous nous intéressons donc à un composé, MIM-1, décrit très récemment comme actif vis-à-vis de cette protéine Mcl-1. ⁶⁵

II. C. 1. Les deux premiers analogues de MIM-1

II. C. 1. i. Synthèse

Dans un premier temps, nous avons préparé ce composé de référence ainsi que deux analogues. La stratégie envisagée pour la synthèse des composés de ce type est présentée dans le schéma II.C.1.

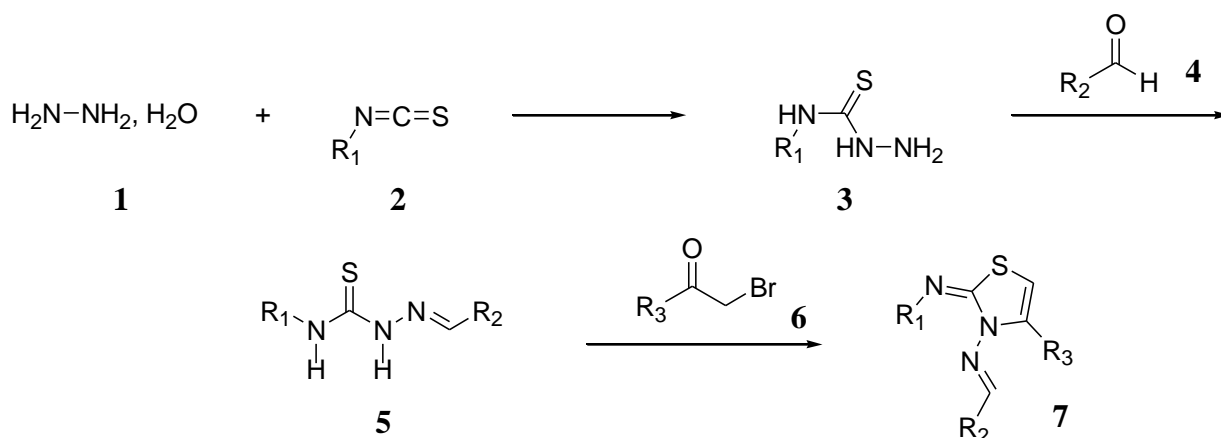


Schéma II.C.1 : Stratégie pour la synthèse des analogues de MIM-1

L'isothiocyanate approprié **2** réagit avec l'hydrate d'hydrazine **1** dans le méthanol pour donner les thiosemicarbazides **3** avec d'excellents rendements (Schéma II.C.2).

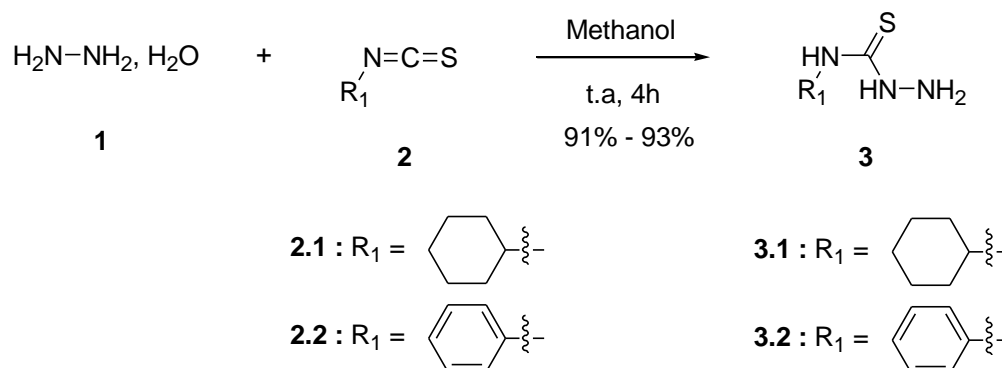


Schéma II.C.2 : Synthèse des thiosemicarbazides **3**

La condensation entre le thiosemicarbazide formé **3** et un aldéhyde aromatique de type **4** conduit aux intermédiaires **5** avec de bons rendements (Schéma II.C.3).

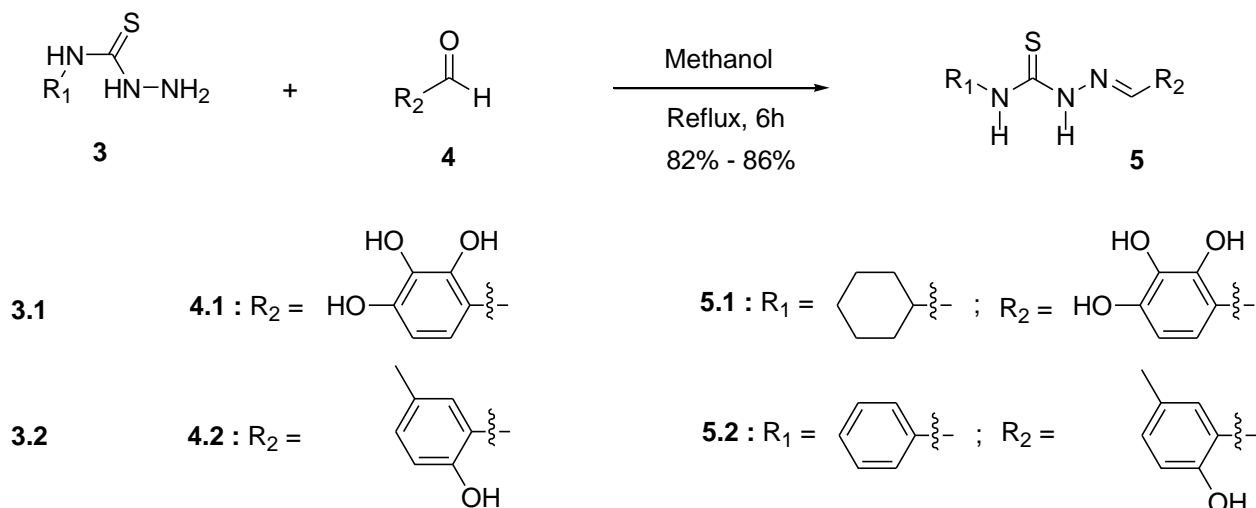


Schéma II.C.3 : Synthèse des intermédiaires **5**

Enfin, les molécules cibles **7.1-7.3** devaient être accessibles par une cyclocondensation intermoléculaire entre les intermédiaires **5.1-5.2** et les dérivés bromés de type **6**. Les molécules cibles ont été obtenues avec de bons rendements (Schéma II.C.4).

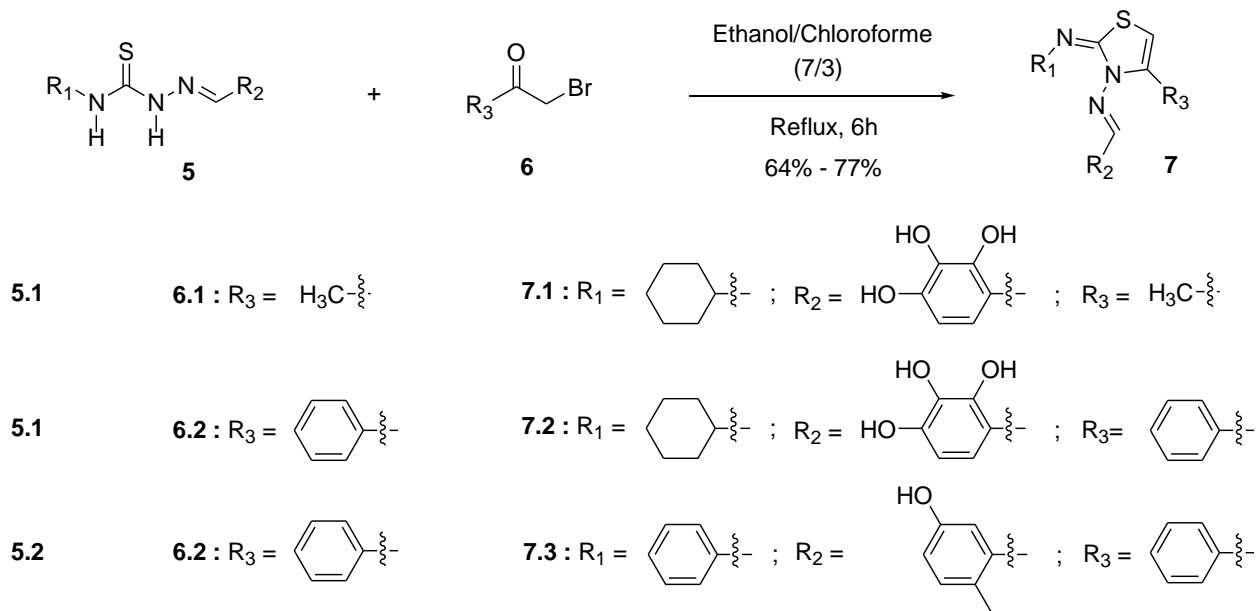


Schéma II.C.4 : Synthèse des premiers analogues de MIM-1

Les structures des composés **7.1**, **7.2** et **7.3** ont été établies grâce à la RMN¹H, RMN¹³C et la spectrométrie de masse.

II. C. 1. ii. Les résultats des tests biologiques (Ces tests ont été réalisés par le groupe de P. Juin, S. Barillé-Nion et F. Gautier, Nantes)

Les premiers tests d'apoptose (CMF Apo2.7) ont été réalisés avec MIM-1 (**7.1**) et ses analogues (**7.2** et **7.3**) sur 3 lignées de cancer du sein (MCF7, MDAMB231 et Cal51).

Les résultats obtenus sont présentés dans les figures II.C.1, II.C.2 et II.C.3. .

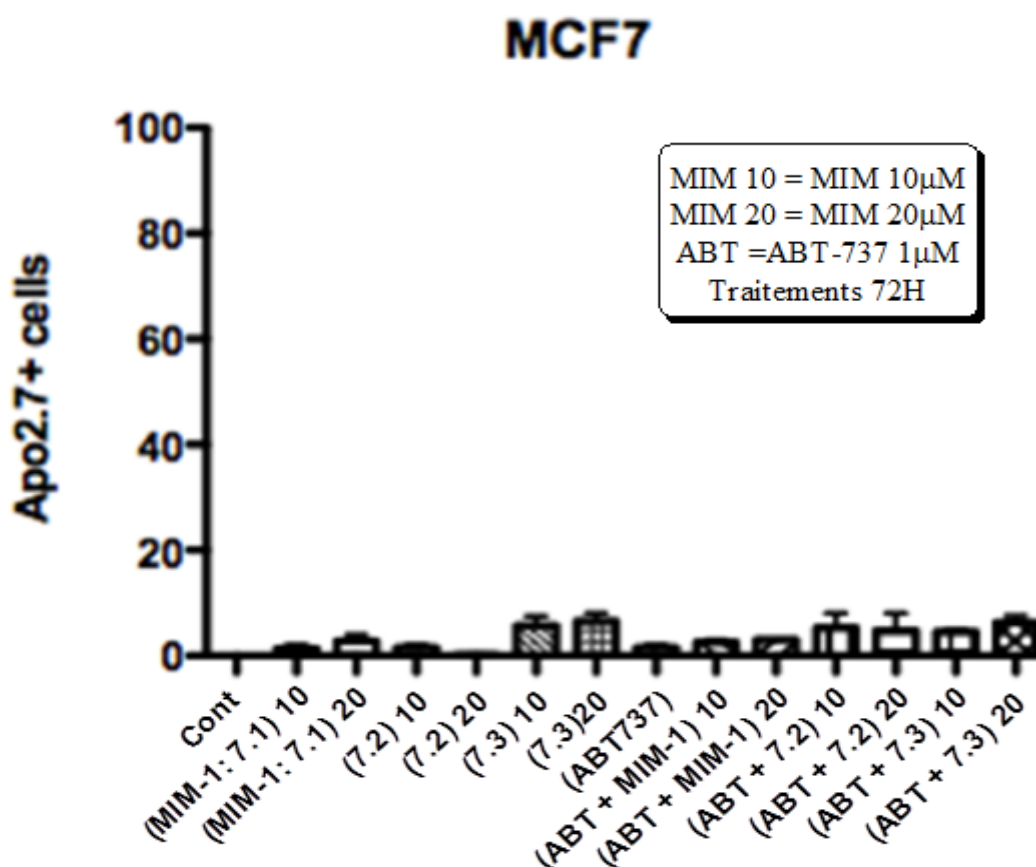


Figure II.C.1 : Effet pro-apoptotique de l'inhibiteur de Mcl-1, MIM1 et de ses analogues (**7.1** et **7.3**) en agents simples ou en combinaison avec l'ABT-737 sur la lignée MCF7 de cellules cancéreuses.

Les résultats présentés dans la figure II.C.1 indiquent qu'il y a peu d'effets du composé MIM-1 (**7.1**) et ses analogues (**7.2** et **7.3**) sur la lignée MCF7 des cellules de cancer du sein (à 10 et 20 µM (72H) en agent simple ou combinaison avec l'ABT-737 1µM).

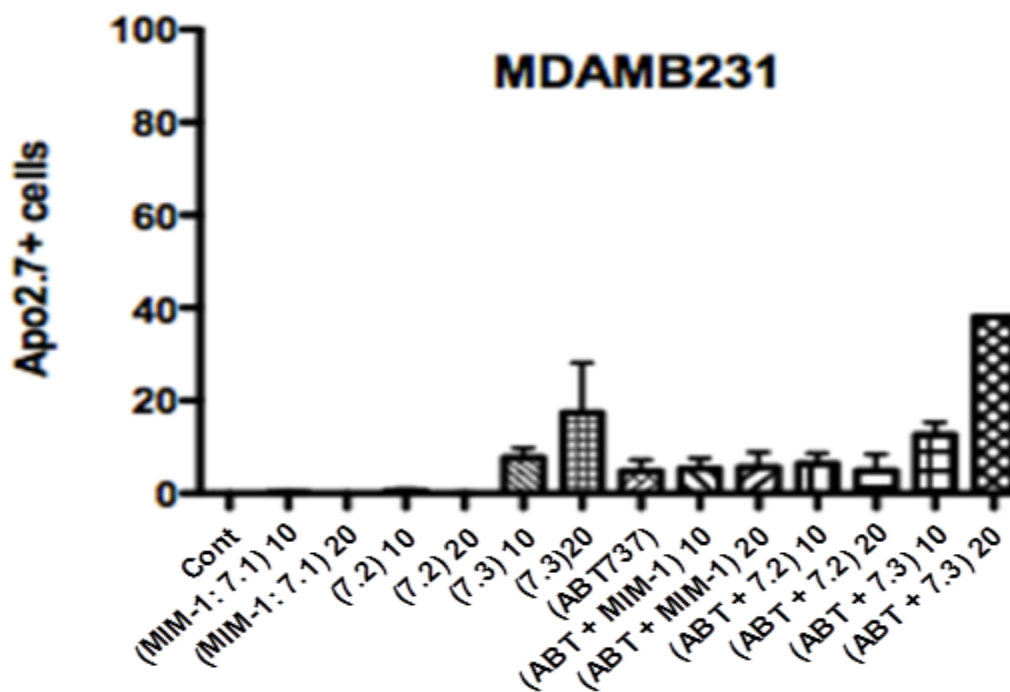


Figure II.C.2 : Effet pro-apoptotique de l'inhibiteur de Mcl-1, MIM1 et de ses analogues (7.1 et 7.3) en agents simples ou en combinaison avec l'ABT-737 sur la lignée MCF7 de cellules cancéreuses.

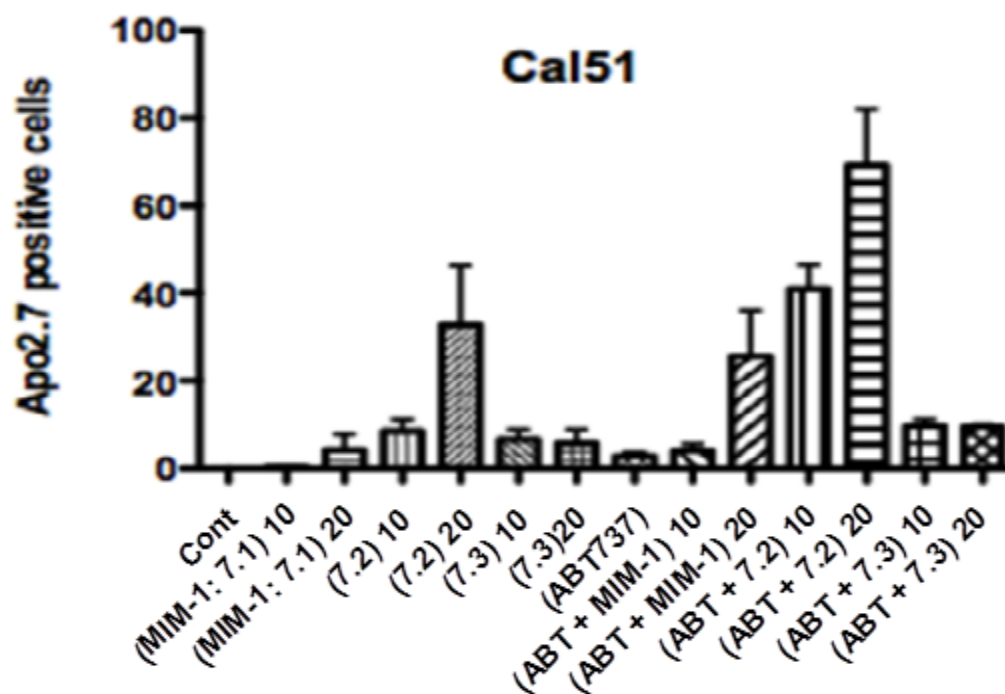


Figure II.C.3 : Effet pro-apoptotique de l'inhibiteur de Mcl-1, MIM1 et de ses analogues (7.1 et 7.3) en agents simples ou en combinaison avec l'ABT-737 sur la lignée MCF7 de cellules cancéreuses.

D'après l'analyse des résultats présentés dans les figures II.C.2 et II.C.4 nous pouvons conclure :

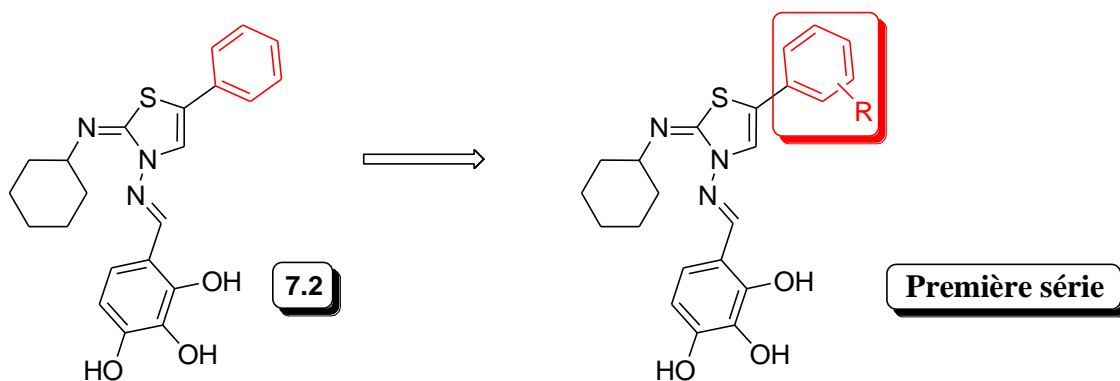
- L'analogue **7.3** de MIM-1 est pro-apoptotique sur MDAMB231 en agent simple, sans synergie avec ABT-373.
- L'analogue **7.2** de MIM-1 est pro-apoptotique, très efficace sur Cal51 en agent simple et montre une synergie avec ABT-373.

Sur la base des résultats précédents, il paraissait donc très intéressant de développer des recherches dans cette série. Pour ce faire, nous avons préparé, dans un premier temps, une nouvelle génération d'analogues de la molécule MIM-1.

II. C. 2. Les analogues de la première génération

II. C. 2. i. Synthèse

En nous basant sur les structures des analogues **7.2** et **7.3**, nous avons choisi de garder le cœur hétérocyclique et d'étudier l'effet de modifications sur les autres parties, nous conduisant à préparer deux séries d'analogues (schéma II.C.5).



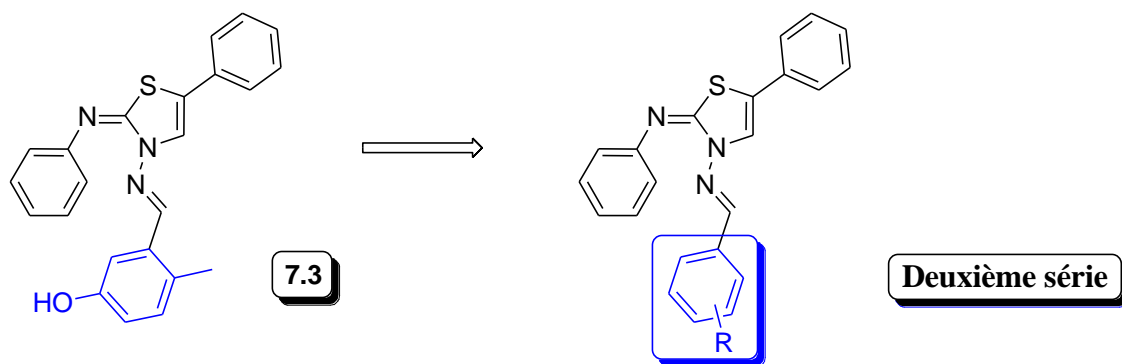


Schéma II.C.5 : Schéma représentatif pour le design de la première génération d'analogues de MIM-1.

En partant du composé **7.2**, une première série de six analogues a été préparé. Les variations du groupe R_3 proviennent des modulations au niveau du dérivé bromé **6** lors de l'étape de cyclisation. Les molécules cibles **8.1-8.6** ont été obtenues avec de bons rendements (schéma II.C.6) (Tableau II.C.1).

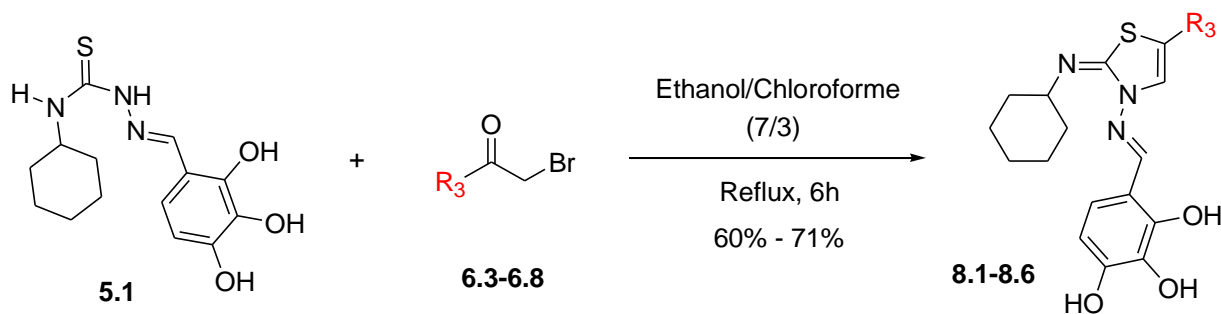


Schéma II.C.6 : Synthèse de la première série d'analogues de MIM-1 de première génération.

Numéro de la molécule cible	Intermédiaire 5	Dérivé bromé 6	Structure de la molécule cible	R^{dts}
8.1	5.1	 6.3		66%

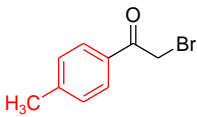
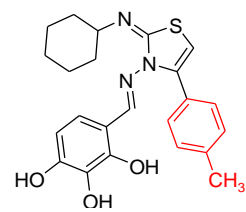
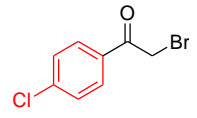
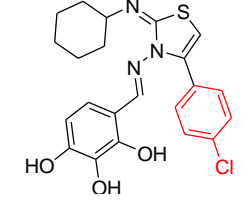
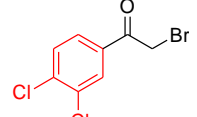
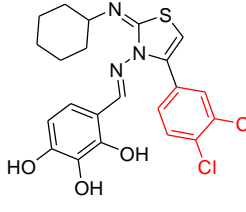
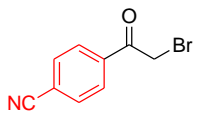
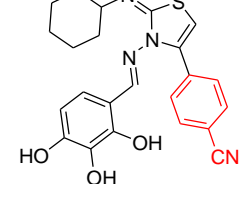
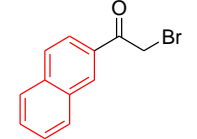
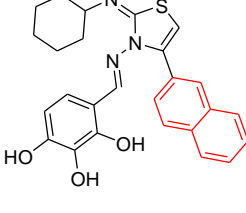
8.2	5.1	 6.4	 71%
8.3	5.1	 6.5	 64%
8.4	5.1	 6.6	 61%
8.5	5.1	 6.7	 65%
8.6	5.1	 6.8	 60%

Tableau II.C.1 : La première série d'analogues de MIM-1 (8-1 à 8-6).

En partant du composé **7.3**, une deuxième série de vingt-cinq analogues a été préparée. Les variations du groupe R₂ proviennent cette fois des modulations de l'aldéhyde **4** lors de l'étape de condensation (schéma II.C.7).

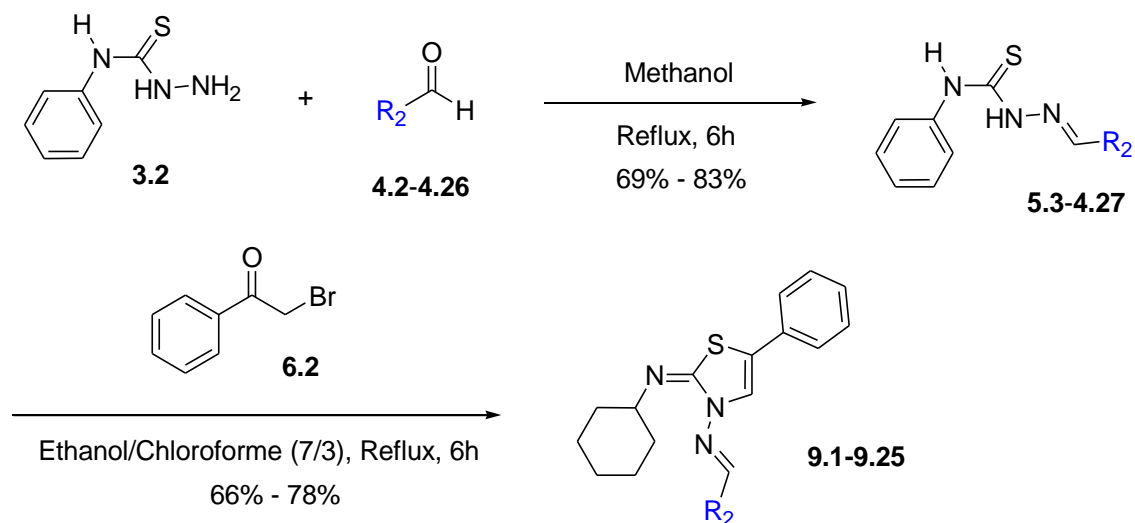
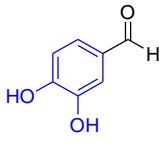
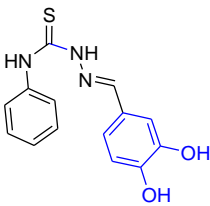
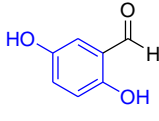
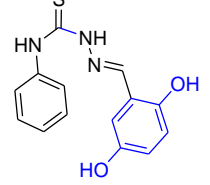
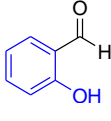
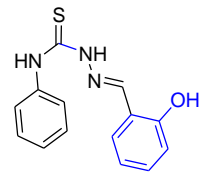
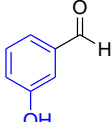
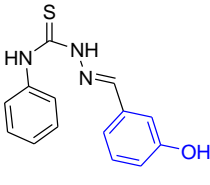
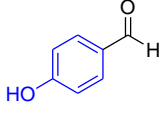
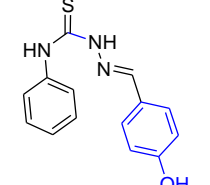
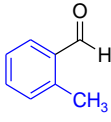
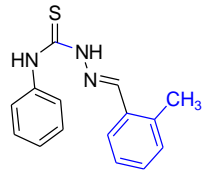
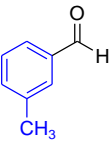
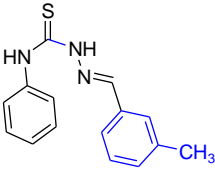
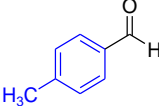
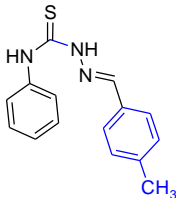
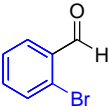
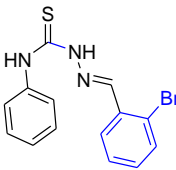
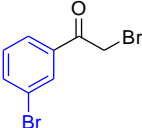
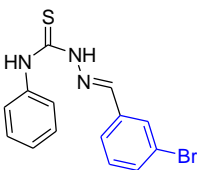
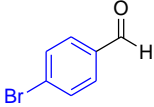
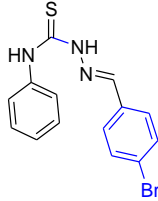
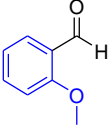
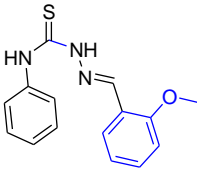


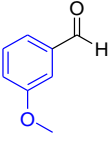
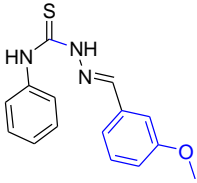
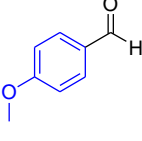
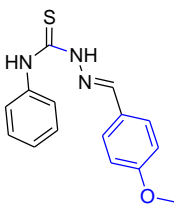
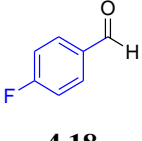
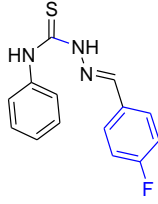
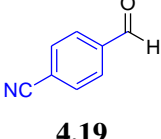
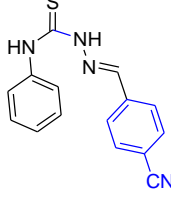
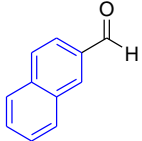
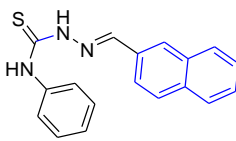
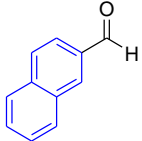
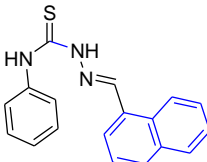
Schéma II.C.7 : Synthèse de la seconde série d'analogues de première génération de MIM-1.

Les intermédiaires **5.3-5.27** ont été obtenus avec de bons rendements (Tableau II.C.2). Dans cette série nous avons gardé le groupe R_3 (Ph) provenant de la bromoacétophénone **6.2**. Les molécules cibles **9.1-9.25** ont été obtenues avec de bons rendements (schéma I.C.7) (Tableau II.C.3).

Numéro de la molécule cible	Intermédiaire 3	Aldéhyde 4	Structure de la molécule cible	R ^{ds}
5.3	3.2			82%
5.4	3.2			74%

5.5	2.2	 4.4		71%
5.6	3.2	 4.5		70%
5.7	3.2	 4.6		75%
5.8	3.2	 4.7		73%
5.9	3.2	 4.8		69%
5.10	3.2	 4.9		81%

5.11	3.2	 4.10	 78%
5.12	3.2	 4.11	 83%
5.13	3.2	 4.12	 79%
5.14	3.2	 4.13	 75%
5.15	3.2	 4.14	 77%
5.16	3.2	 4.15	 79%

5.17	3.2	 4.16		73%
5.18	3.2	 4.17		80%
5.19	3.2	 4.18		74%
5.20	3.2	 4.19		76%
5.21	3.2	 4.20		73%
5.22	3.2	 4.21		76%

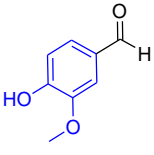
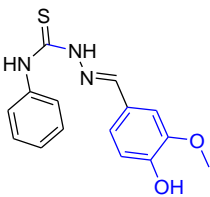
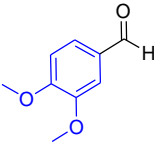
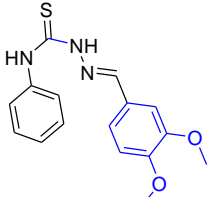
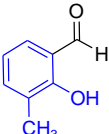
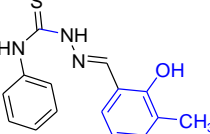
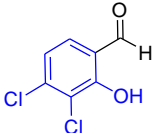
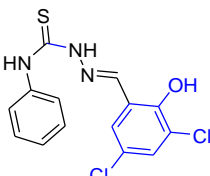
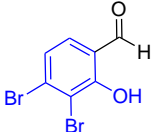
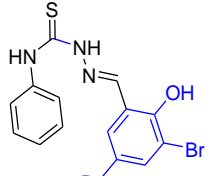
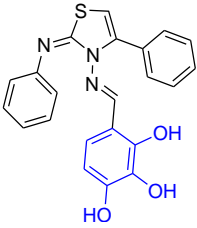
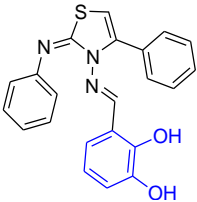
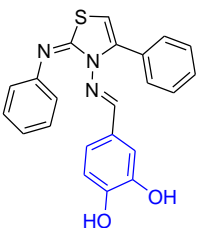
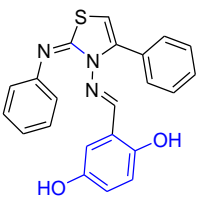
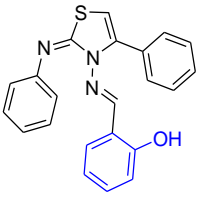
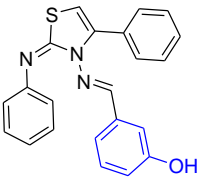
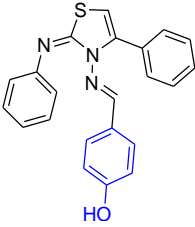
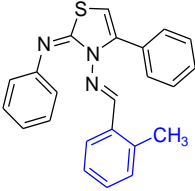
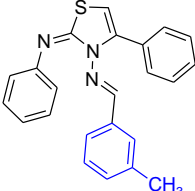
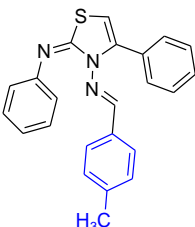
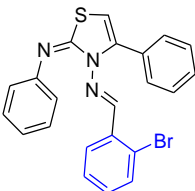
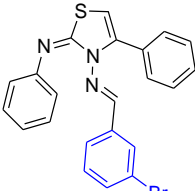
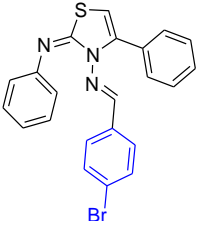
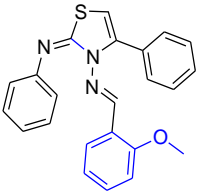
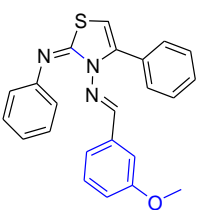
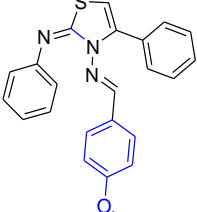
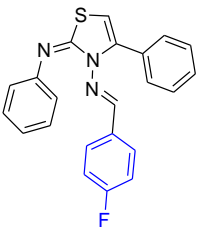
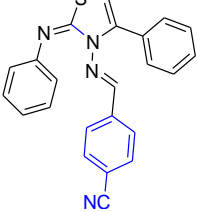
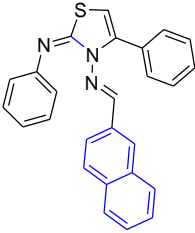
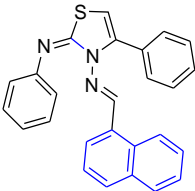
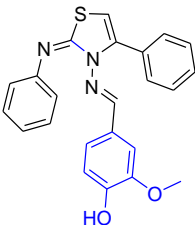
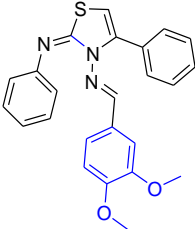
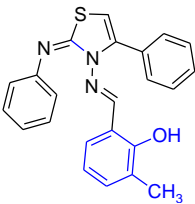
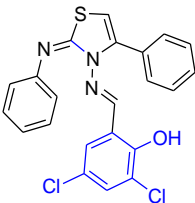
5.23	3.2	 4.22		71%
5.24	3.2	 4.23		79%
5.25	3.2	 4.24		73%
5.26	3.2	 4.25		81%
5.27	3.2	 4.26		77%

Tableau II.C.2 : Synthèse des intermédiaires 5.3-5.27.

Numéro de la molécule cible	Intermédiaire 5	Dérivé bromé 6	Structure des molécules cibles	R ^{ds}
9.1	5.3	6.2		73%
9.2	5.4	6.2		72%
9.3	5.5	6.2		71%
9.4	5.6	6.2		69%
9.5	5.7	6.2		66%
9.6	5.8	6.2		68%

9.7	5.9	6.2		70%
9.8	5.10	6.2		75%
9.9	5.11	6.2		74%
9.10	5.12	6.2		77%
9.11	5.13	6.2		74%
9.12	5.14	6.2		72%

9.13	5.15	6.2		77%
9.14	5.16	6.2		73%
9.15	5.17	6.2		78%
9.16	5.18	6.2		78%
9.17	5.19	6.2		71%
9.18	5.20	6.2		76%

9.19	5.21	6.2		72%
9.20	5.22	6.2		73%
9.21	5.23	6.2		70%
9.22	5.24	6.2		77%
9.23	5.25	6.2		74%
9.24	5.26	6.2		73%

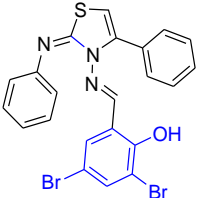
9.25	5.27	6.2		77%
------	------	-----	--	-----

Tableau II.C.3 : Synthèse des molécules cibles 9.1-9.25.

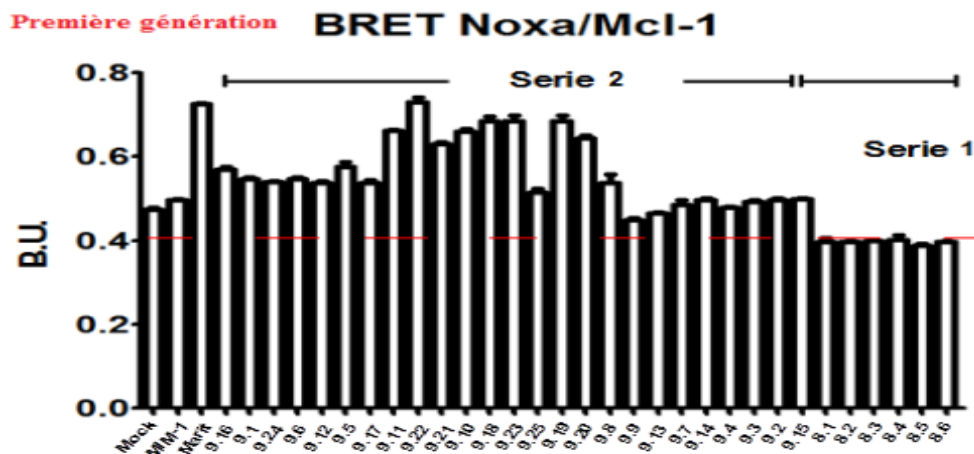
Les structures des tous les composés synthétisés ont été établies grâce à la RMN ^1H , RMN ^{13}C et la spectrométrie de masse.

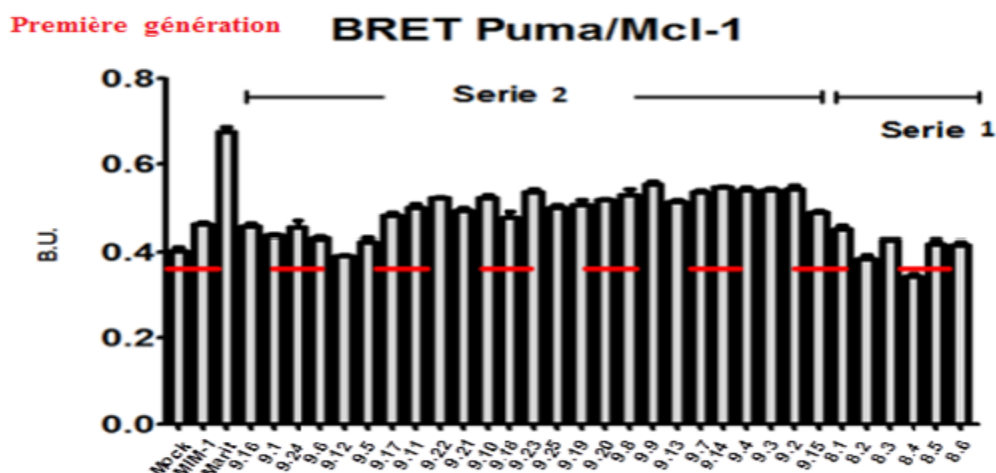
Ces composés de première génération ont fait l'objet de tests de mort cellulaire (sur des cellules HeLa et Cal 51 à Nantes) ainsi que sur des lignées spécifiques à Mcl-1 (IGROV1-R10 à Caen). Les résultats biologiques obtenus sont présentés ci-dessous.

II. C. 2. ii. Les résultats des tests biologiques

II. C. 2. ii. a. Expériences de Bioluminescence Resonance Energy Transfer (réalisées par le Dr. F. Gautier dans le groupe du Dr Philippe Juin à Nantes)

Sur les expériences de BRET, la série 1 (8.1 à 8.6) est apparue comme permettant une inhibition plus significative de l'interaction Mcl-1/Noxa en faisant varier les substituants sur le phényle. Les composés 8.2, 8.4 présentent un intérêt du même ordre pour l'inhibition de l'interaction Mcl-1/Puma par les résultats de BRET (figure II.C.4).





Conditions de tests de BRET : cellules Hela, $C = 10 \mu\text{M}$, 16h. Emission à 485 nm et 530 nm avec un détecteur Mithras fluorescence-luminescence LB 940 (Berthold) à $C\text{-final} = 5 \mu\text{M}$.

Figure II.C.4 : Etudes des interactions Noxa/Mcl-1 et Puma/Mcl-1 par expériences de BRET (Tests réalisés par F. Gautier de l'équipe de P. Juin à Nantes)

Pour rappel, Puma et Noxa sont des protéines de la famille Bcl-2 qui ne contiennent qu'un seul domaine BH3. Ces membres de la famille Bcl-2 à un seul domaine BH3 comme Bim, Bid, BAD jouent également un rôle fondamental dans la promotion de l'apoptose.⁷⁴

II. C. 2. ii. b. Induction d'apoptose (effectués par le Dr. S. Barillé-Nion dans le groupe du Dr Philippe Juin à Nantes)

Ces tests cellulaires ont été conduits sur deux types de cellules cancéreuses d'origine épithéliale : Cal51 (lignée de cancer du sein), Hela (lignée du cancer du col de l'utérus) selon les conditions ci-dessus. Ils évaluent l'induction d'apoptose dans ces types de cellules cancéreuses.

1. Lignée de cancer du sein (Cal-51)

1.1. Induction d'apoptose par les composés seuls

Sur la série 1, le composé **8.6** pour lequel l'induction est de l'ordre de 90% et le composé **6.4** présentent une induction de l'ordre de 60%. Ils constituent des hits et ces structures peuvent être conservées pour le design de nouveaux composés. Les groupes substituant du méthyle de MIM-1

⁷⁴ L. Scorrano, S. J. Korsmeyer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, 304, 437.

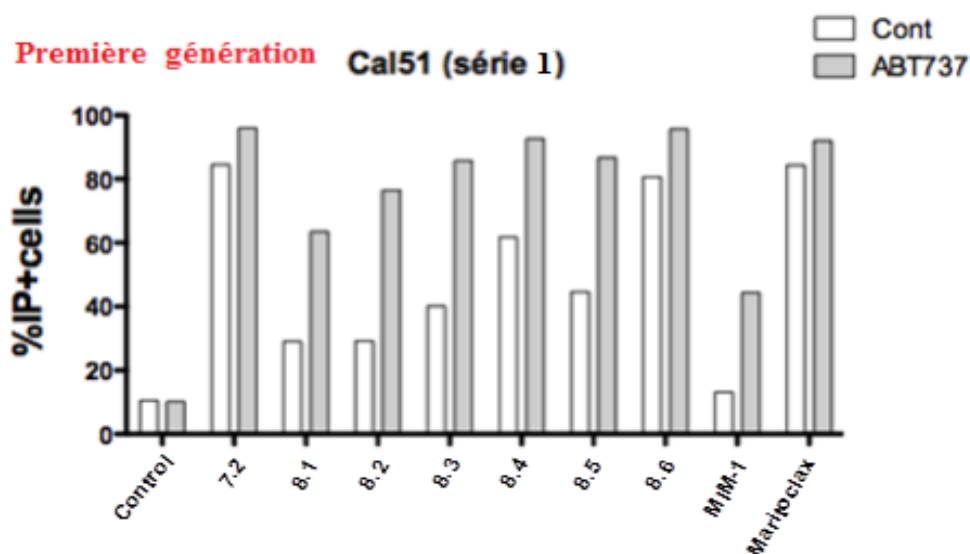
: le naphthyle ou le 3,4-dichlorophényl sur ces composés sont des groupes riches en électrons et encombrants stériquement (figure II.C.5).

Sur la série 2, l'induction d'apoptose par les composés seuls **3.10**, **3.15** paraît particulièrement intéressante dépassant les 75% sur les cellules modèles Cal51. Le composé **3.10** en agent seul montre la plus forte induction d'apoptose proche de 90%. Le composé **3.24** est sensiblement plus actif (à 35%) que la moyenne et la majorité des composés (figure II.C.5).

1.2. Induction d'apoptose par les composés en synergie avec l'ABT-737

Comme le présente la figure II.C.5, il semble que les composés de la série 1 présentent une induction d'apoptose significative (de 60% à 90%) en combinaison avec l'ABT-737.

Sur la série 2, les dérivés **9.14**, **9.19** en combinaison avec l'ABT-737 ne montrent une induction d'apoptose que de 40 à 20% (limite d'activité significative). Les composés **9.8** et **9.10** avec l'ABT-737 présentent une induction d'apoptose intermédiaire entre 60 et 80%. Néanmoins, les dérivés **9.3**, **9.24** comme le **9.9**, **9.22**, **9.25** déjà cités, cette fois en combinaison avec ABT-737 induisent une apoptose de l'ordre de 80 à 95 % sur ces mêmes cellules type Cal51 (figure II.C.5)



Conditions : tests d'induction d'apoptose IP/AnnV, C= 10 μ M, 48h

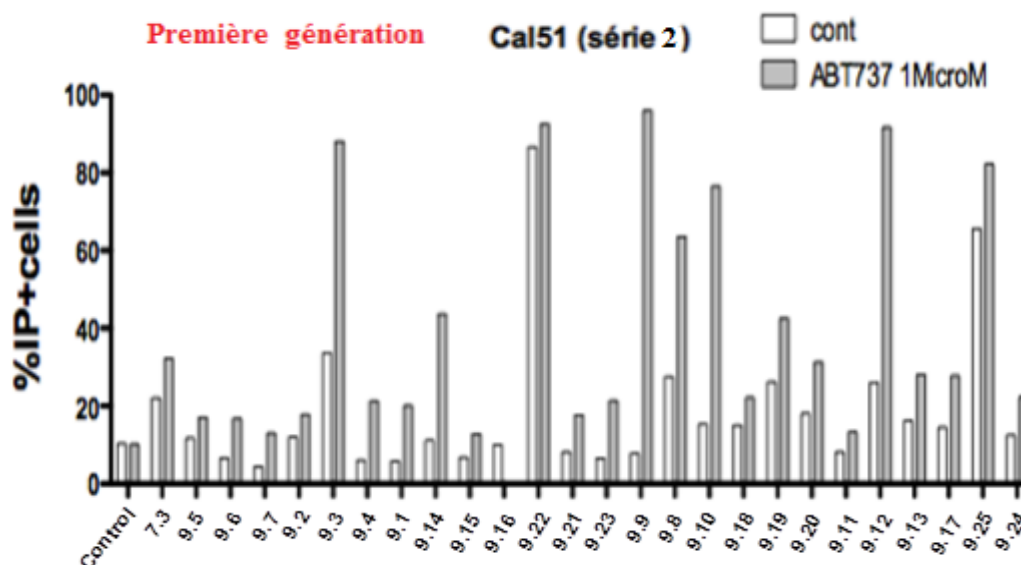
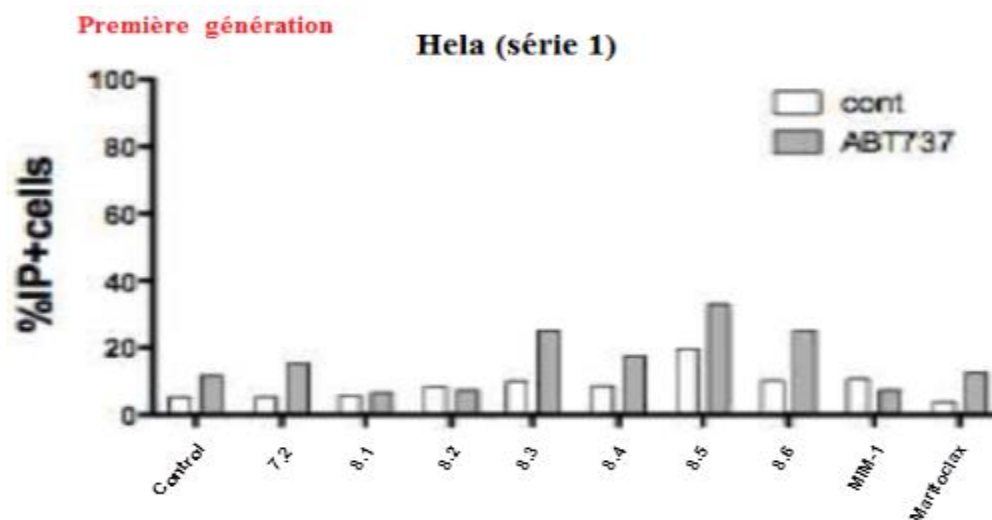


Figure II.C.5 : Induction d'apoptose sur des cellules Cal51 par les composés des séries 1 et 2 (*Tests réalisés par S. Barillé-Nion de l'équipe de P. Juin à Nantes*)

2. Lignée de cancer du col de l'utérus (Hela)

Sur la série 1, les composés **8.3**, **8.5** et **8.6** se distinguent sensiblement des autres composés, l'induction d'apoptose par ces composés seuls (ou en combinaison avec l'ABT-737) paraissent au moins 2 fois plus actifs que MIM-1 et le Maritoclax⁶⁹ (deux inhibiteurs de Mcl-1) (figure II.C.6). Par contre l'induction d'apoptose par les composés de série 2 reste faible et seules les activités des composés **9.5**, **9.1**, **9.14** et **9.19** paraissent significatives (figure II.C.6).



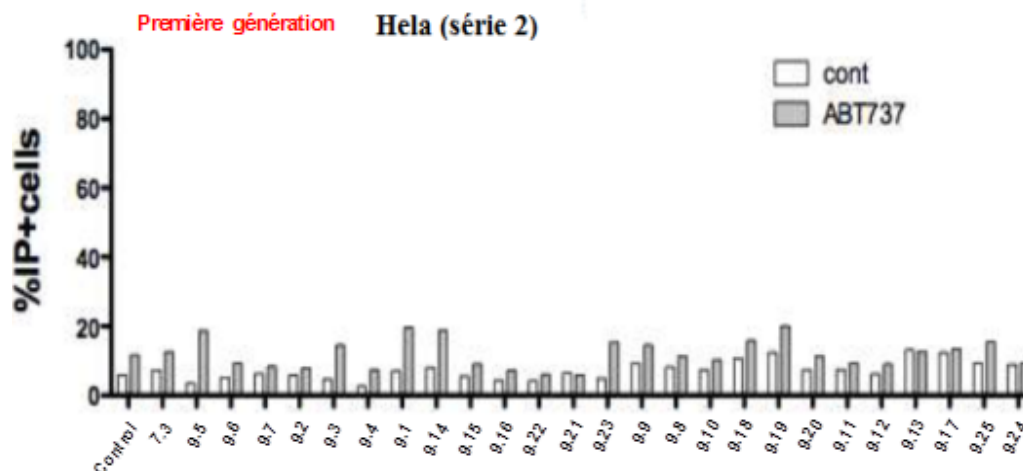


Figure II.C.6 : Induction d'apoptose sur des cellules Cal-51 par les composés des séries 1 et 2 (*Tests réalisés par S. Barillé-Nion de l'équipe de P. Juin à Nantes*)

II. C. 2. ii. c. Dépolarisation mitochondriale (*Ces test cellulaires ont été effectués par le groupe du Professeur L. Poulain, Caen*)

Une étude de l'induction de l'apoptose sur la voie mitochondriale a été menée en prenant en compte deux protéines cibles de notre programme : Mcl-1 et Bcl-x_L. La restauration de l'apoptose est alors envisagée par une inhibition concomitante de l'expression ou de l'activité des protéines Mcl-1 et Bcl-x_L.

Des tests de dépolarisation mitochondriale par application de la cytométrie en flux sur les séries 1 et 2 ont permis d'identifier des composés inhibiteurs de Mcl-1. Ces composés, en combinaison avec l'ABT-737 (inhibiteur de Bcl-2) entraînent la mort par apoptose des cellules tumorales ovariennes chimiorésistantes (IGROVI-RIO).

La méthode expérimentale est basée sur la dépolarisation de la membrane mitochondriale. Puis l'analyse par cytométrie en flux permet d'identifier les cellules avec un contenu anormal d'ADN. Au cours de l'apoptose, la dépolarisation mitochondriale permet l'identification du pic Sub-G1 correspondant à la proportion de cellules en apoptose.

Les quatre composés **9.1**, **9.3**, **8.1** et **8.2**, en combinaison avec l'ABT-737, présentent une induction de l'apoptose (mesurée en % de teneur en comprise entre 40 et 52 % (schéma II.C.8) (figure II.C.7).

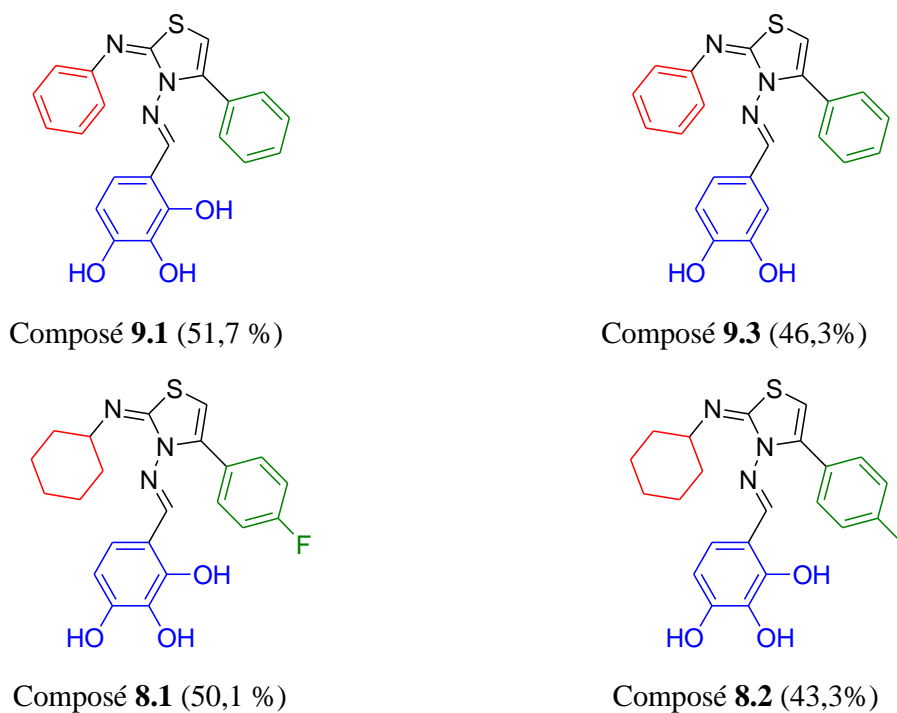
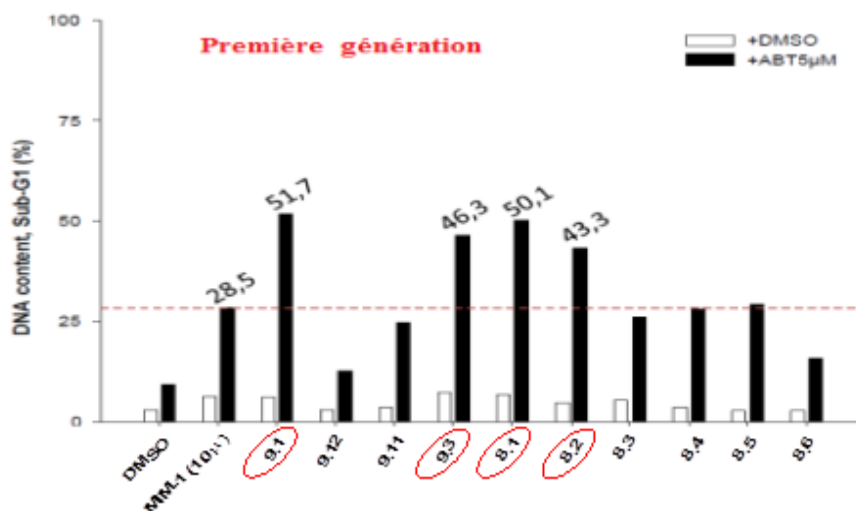


Schéma II.C.8 : Structures d'intérêt pour le design de nouveaux inducteurs d'apoptose.

Par contre, l'induction de l'apoptose par les composés **8.3**, **8.4** et **8.5** paraît comparable à celle du composé MIM-1 (28 %) (Figure II.C.7).



Conditions: Ovarian cell IGROVI-RIO, 24h, C=10 µM, ABT-737 (5 µM), Checking MIM1 10 µM, CMF, IP, Fraction Sub-G1(%)

Figure II.C.7 : Résultats des tests de dépolérisation mitochondriales/cytométrie en flux sur des cellules IGROVI-RIO (Tests réalisés dans l'équipe de L. Poulain, Caen).

II. C. 2. ii. d. Mesure de l'activité cellulaire en temps réel : impédancemétrie (réalisés par Mr Abdelgahni Jebahi de l'équipe du Professeur L. Poulain à Caen)

L'impédancemétrie permet de suivre l'activité cellulaire en temps réel et en continu sans marquage préalable. Cette technologie est une alliance de la microélectronique et de la biologie cellulaire basée sur une mesure d'impédance en fonction du temps. Des cellules poussant sur un support de microélectrodes d'or en modifiant le flux électronique. Une mesure d'impédance permettant ainsi de caractériser avec une grande précision aussi bien les événements précoces que tardifs de la réponse cellulaire. Le spectre d'applications les plus développées sur ce système concerne l'étude de la prolifération, la viabilité, la différenciation, l'adhésion, la migration et l'invasion cellulaire, en passant par l'étude des changements de morphologie cellulaire ou la mort cellulaire, avec des applications directes dans de nombreux domaines (notamment en cancérologie, toxicologie, immunologie et virologie...).

Dans ce contexte, Mr Abdelgahni Jebahi a mesuré l'impédance des composés **9.1**, **9.3**, **8.1** et **8.2**. Ses résultats sont présentés dans la figure II.C.8.

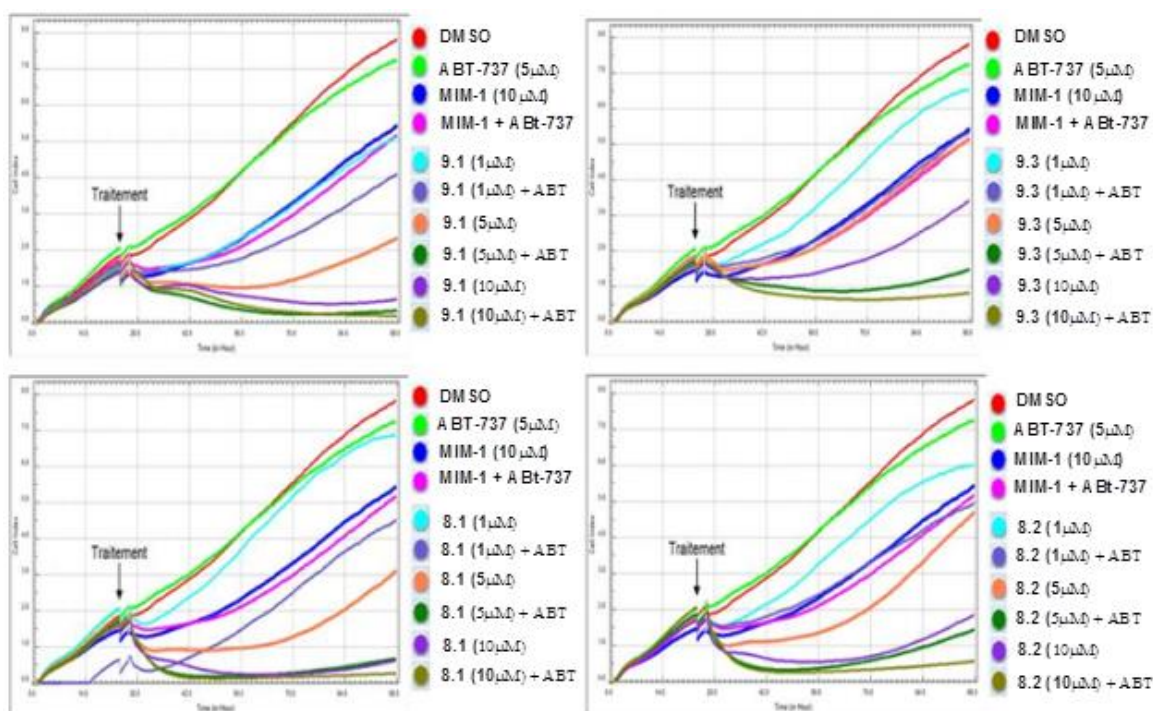


Figure II.C.8 : Mesure de l'activité cellulaire en temps réel de lignée IGRV1-R10 (ovaire) après le traitement par les analogues de MIM-1 (tests réalisés par Mr Abdelgahni Jebahi de l'équipe de L. Poulain à Caen)

Comme le présente la figure II.C.8, les composés **9.1**, **9.3**, **8.1**, et **8.2** sont apparus comme permettant de diminution significative de l'activité cellulaire (lignée IGRV1-R10). A une concentration égale à 10 μM , les composés seuls **9.1**, **9.3**, **8.1** et **8.2** montrent une influence plus significative que MIM-1 notamment

Les résultats biologiques obtenus montrent clairement que le motif polyphénolique est indispensable pour l'activité (au moins 2 phénols contigus, celui qui est en *ortho* de la chaîne peut éventuellement être supprimé). Par contre, contrairement aux données de la littérature, on peut aisément remplacer le cyclohexyle et le méthyle par des aromatiques et l'interaction de certains dérivés avec Mcl-1 s'avèrent alors nettement meilleure que celle du MIM-1 (figure II.C.9).

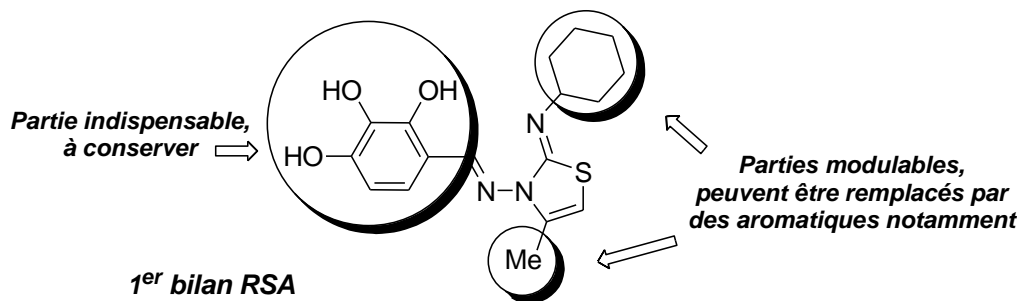


Figure II.C.9 : Première bilan RSA (relation structure-activité).

Les travaux de modélisation moléculaire réalisés par le Dr. N. Levoine, (Bioprojet-Biotech, Rennes) qui indiquaient un ancrage principal de la molécule à la protéine par son motif polyphénolique, sont tout à fait en accord avec ces résultats (figure II.C.10).

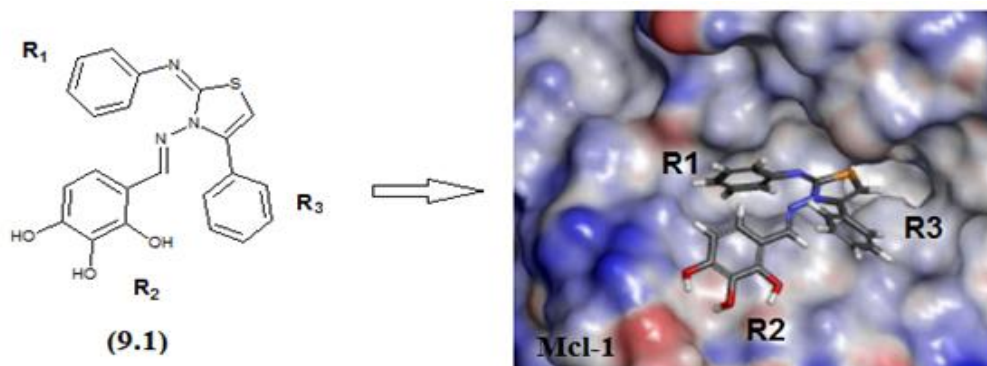


Figure II.C.10 : Docking **9.1** dans Mcl-1 (Etude réalisée par le Dr N. Levoine, Bioprojet Rennes).

II. C. 3. Les analogues de la deuxième génération

II. C. 3. i. Synthèse

Dans un second temps, à l'aide de la modélisation et en basant sur la voie synthétique déjà utilisée pour la préparation la première génération de composés, nous avons pu préparer une seconde génération d'analogues (schéma II.C.9).

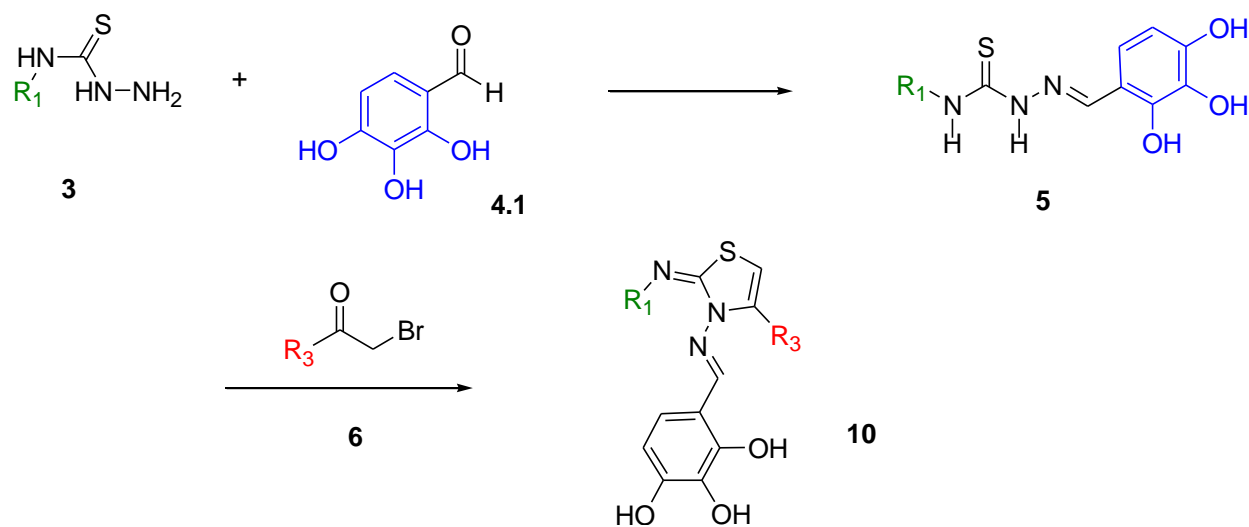


Schéma II.C.9 : Schéma synthétique de la seconde génération d'analogues.

La première étape est donc la formation du thiosemicarbazide approprié (**3.3-3.9**) puis celui-ci est condensé avec l'aldéhyde **4.1** (schéma II.C.10).

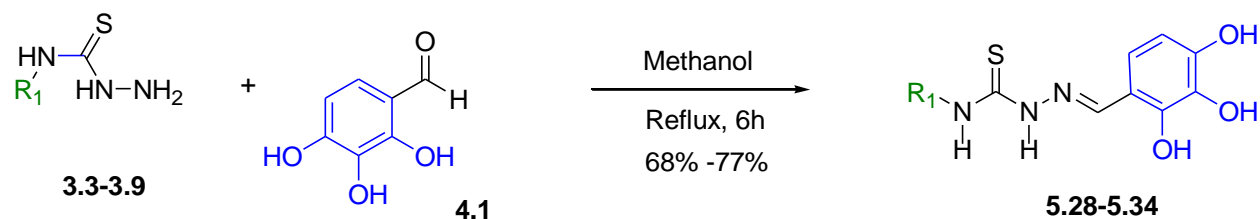
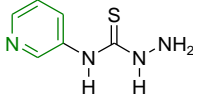
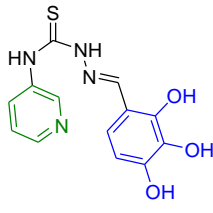
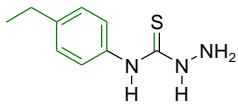
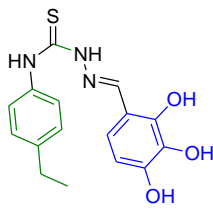
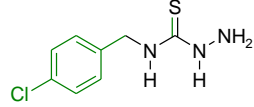
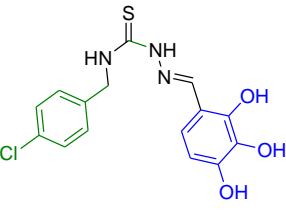
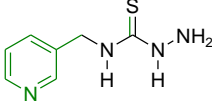
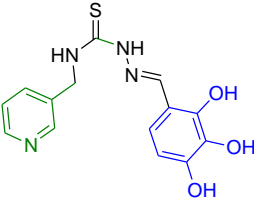
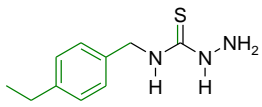
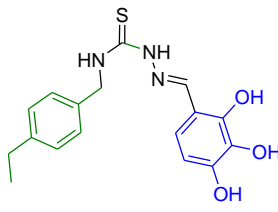
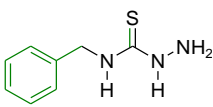
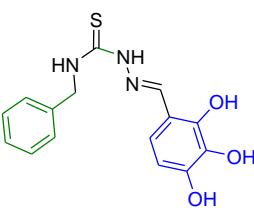


Schéma II.C.10 : Synthèse de l'intermédiaire 5.

Dans cette série nous avons gardé le groupe R₂ (polyphénol) provenant de l'aldéhyde lors de l'étape de condensation (Schéma II.C.10). Les intermédiaires **5.28-5.34** sont obtenus avec de bons rendements (Tableau II.C.4).

Numéro de la molécule cible	Intermédiaire 3	Aldéhyde 4	Structure des intermédiaires cibles	R ^{ds}
5.28	 3.3	4.1		74%
5.29	 3.4	4.1		76%
5.30	 3.5	4.1		73%
5.31	 3.6	4.1		74%
5.32	 3.7	4.1		68%
5.33	 3.8	4.1		77%

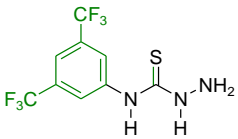
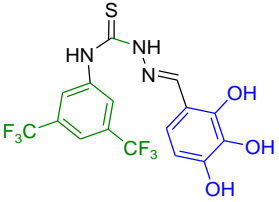
5.34	 3.9	4.1		70%
-------------	---	------------	--	-----

Tableau II.C.4 : Synthèse des intermédiaires 5.28-5.34.

Les analogues recherchés **10.1-10.12** devaient être obtenus comme précédemment par réaction entre les intermédiaires de type **5** et les dérivés bromés de type **6** (schéma II.C.11). Les molécules cibles ont été obtenues avec de bons rendements (tableau II.C.5).

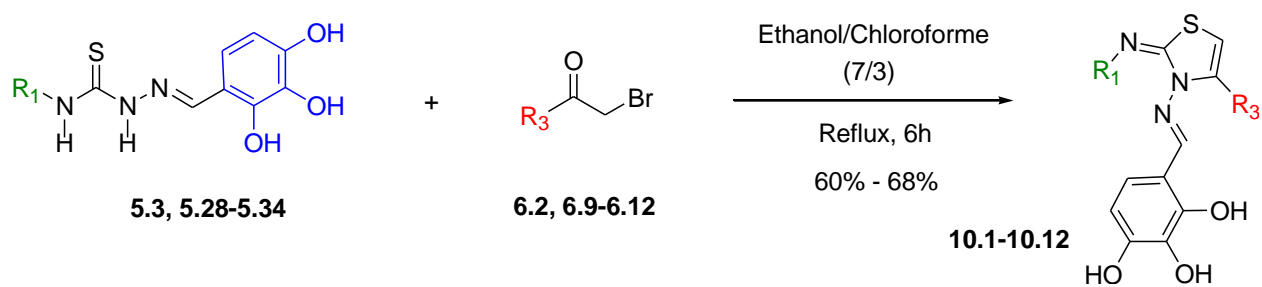
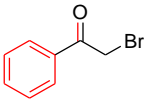
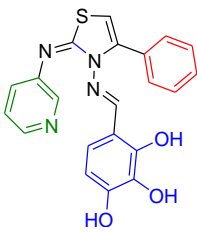
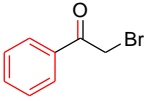
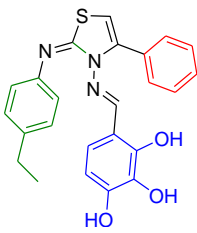
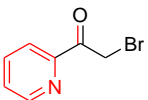
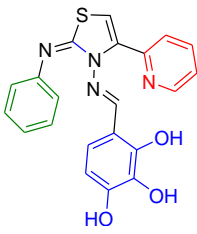
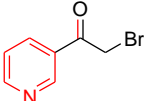
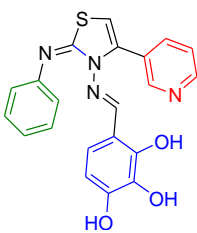
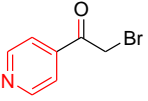
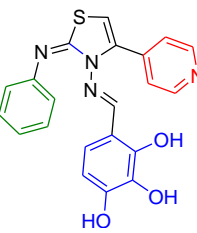
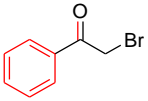
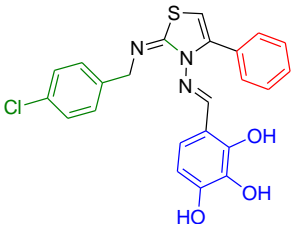


Schéma II.C.11 : Synthèse des analogues 10.1-10.12.

Numéro de la molécule cible	Intermédiaire 5	Dérivé bromé 6	Structure des molécules cibles	R ^{dt} s
10.1	5.28	 6.2		64%

10.2	5.29	 6.2		67%
10.3	5.3	 6.9		61%
10.4	5.3	 6.10		65%
10.5	5.3	 6.11		63%
10.6	5.30	 6.2		66%

10.7	5.31	 6.2		63%
10.8	5.32	 6.2		60%
10.9	5.33	 6.12		66%
10.10	5.34	 6.2		61%
10.11	5.33	 6.2		62%

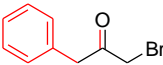
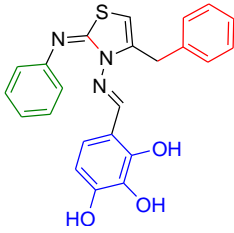
10.12	5.3	 6.12		68%
--------------	------------	--	--	-----

Tableau II.C.5 : Synthèse de la seconde génération d'analogues.

Ces 12 composés ont été testés en parallèle dans les trois sites (Nantes, Caen et Rennes) et sur trois variétés de cellules cancéreuses (sein, ovaire et mélanome). Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous.

II. C. 3. ii. Les résultats des tests biologiques

II. C. 3. ii. a. Résultats obtenus par l'équipe du Dr P. Juin à Nantes (cancer du sein)

Les collègues à Nantes ont réalisé des mesures d'apoptose en traitements seul, ou avec ABT-737, (10 μ M, 48h) sur deux lignées triples négatives de cancer du sein. Ce sont des mesures Annexin V et Annexin V + IP (mesure apoptose ou mesure mort totale (apoptose + x)).

Les mesures BRET Noxa/Mcl-1 ont été réalisées sur la ligné ER+MCF7 en traitement simple (10 μ M, 16h). Des courbes des saturation (fitting) ont été réalisées pour chaque molécule, d'après lesquelles la constante de dissociation Kd a été calculée (figure II.C.11).

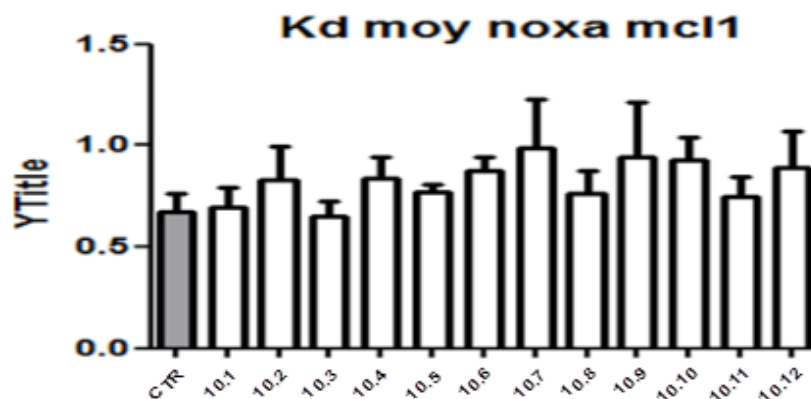


Figure II.C.11 : Les mesures BRET Noxa/Mcl-1 (Tests réalisés par F. Gautier de l'équipe de P. Juin à Nantes).

Comme le montre la figure II.C.11, quelques molécules sortent du lot sans qu'il y ait clairement une corrélation entre les résultats de mort et ceux du BRET.

Pour les tests Annexin, beaucoup de molécules vont tuer les cellules cancéreuses mais seules les molécules **10.10** et **10.5** sont potentialisées par l'ajout d'ABT-737. Un point positif pour des cellules qui sont aussi dépendantes de Bcl-xL pour leur survie (figure II.C.12).

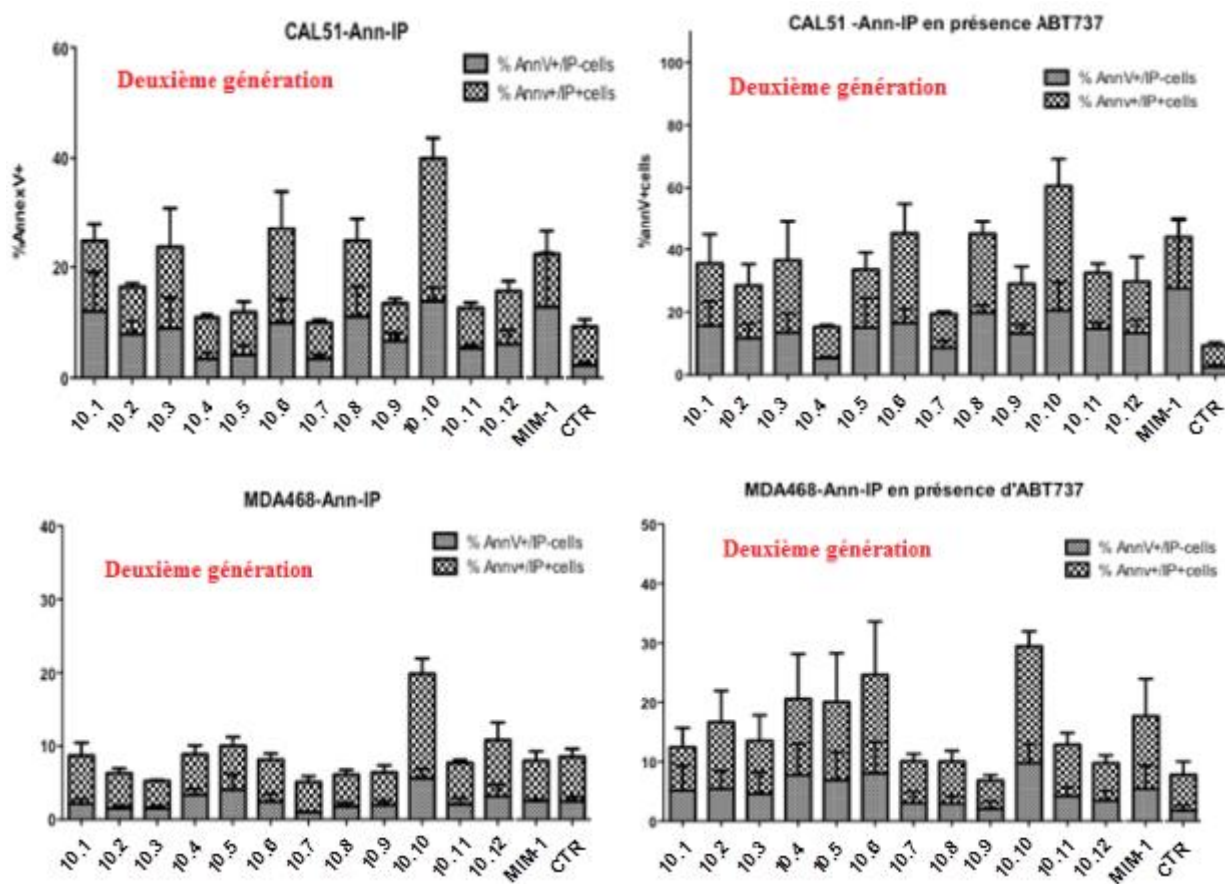


Figure II.C.12 : Mesures Annexin pour 2 lignées de cancer du sein (Tests réalisés par S. Barillé-Nion de l'équipe de P. Juin à Nantes).

II. C. 3. ii. b. Résultats obtenus par l'équipe du Pr L. Poulain à Caen (cancer de l'ovaire)

➤ Modèle d'addiction à Bcl-xL et Mcl-1 : lignée cancéreuse ovarienne IGROV1-R10

Les IGROV1-R10 (cellules cancéreuse de l'ovaire résistantes au cisplatine) utilisées au cours de cette manipulation présentent une addiction à Bcl-xL et Mcl-1, deux protéines antiapoptotiques de la famille Bcl-2. Il a été montré par L. Poulain et son équipe que l'inhibition concomitante de

Bcl-xL et de Mcl-1 conduit à l'apoptose de ces cellules.⁷⁵ L'inhibition de ces protéines est réalisée par les ARN interférents siXL1 et siMcl-1 qui répriment l'expression des protéines Bcl-xL et Mcl-1 respectivement.

Afin d'identifier des molécules susceptibles d'inhiber Bcl-xL et/ou Mcl-1 ils ont donc réprimé l'expression de l'une des deux protéines antiapoptotiques avant de traiter les cellules avec les analogues de MIM-1 à différentes concentrations de 25 μ M, 10 μ M et 1 μ M. Les molécules qui tuent les cellules cancéreuses en présence de ARN interférent contre Bcl-xL sont considérées comme des inhibiteurs potentiels de Mcl-1 et celles qui tuent les cellules cancéreuses en présence de l'ARN interférent contre Mcl-1 sont considérées comme des inhibiteurs potentiels de Bcl-XL. Les composés inhibiteurs qui vont jusqu'à tuer les cellules cancéreuses en présence de l'ARN interférents contre Mcl-1 et celui contre Bcl-xL, sont considérées comme des pan inhibiteurs.

Les résultats obtenus montrent que les analogues de MIM-1 ne sont pas toxiques en agent seul à 25 μ M à l'exception de la molécule **10.10**. Cette toxicité disparaît lorsqu'on diminue la concentration à 10 μ M. Le traitement des cellules à la concentration de 1 μ M en réprimant l'expression de Bcl-xL ou Mcl-1 ne manifeste aucun effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses ovariennes. En revanche, à la concentration de 10 μ M il est possible de sélectionner des molécules considérées comme pan inhibiteurs et qui sont les composés **10.2**, **10.6**, **10.8**, **10.9** et **10.11**. Des molécules restent peu actives sur les lignées cellulaires à cette même concentration comme les composés **10.3**, **1.10** et **10.12**. Enfin dans notre cas, les molécules identifiées comme les plus intéressantes sont **10.1**, **10.4**, **10.5**, et **10.7**. Elles sont considérées probablement comme des inhibiteurs potentiels de Mcl-1.

Suite aux résultats biologiques sur les cancers du sein et de l'ovaire, la molécule **10.7** apparaît comme le composé le plus actif sur différentes cellules cancéreuses cibles et un candidat potentiel à d'éventuels futurs développement.

La figure II.C.13 est un exemple qui montre l'effet d'analogue **10.1** sur les IGROV1-R10.

⁷⁵ E. Brotin, M. Meryet-Figuière, K. Simonin, R. E. Duval, M. Villedieu, J. Leroy-Dudal, E. Saison-Behmoaras, P. Gauduchon, G. Denoyelle, L. Poulain, *Int. J. Cancer*, **2010**, 126, 885.

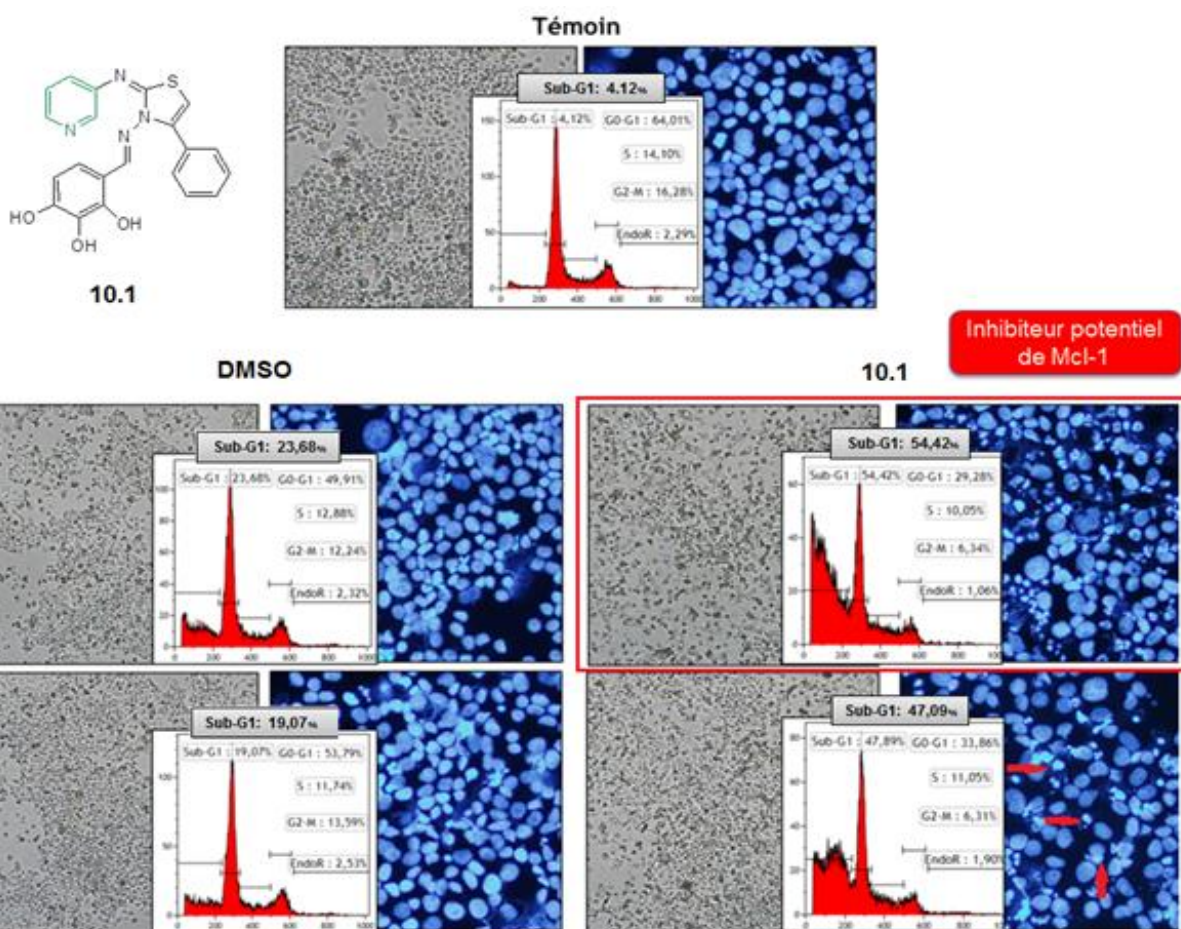
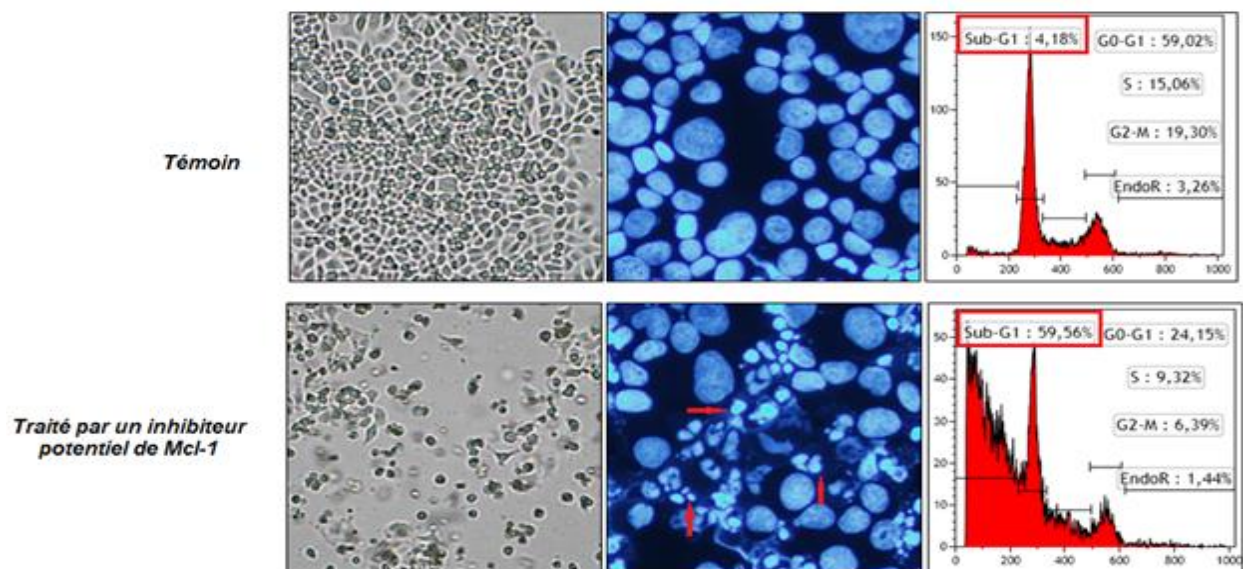
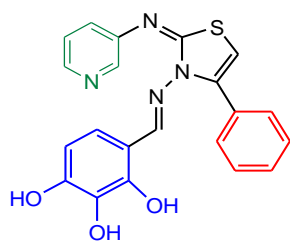


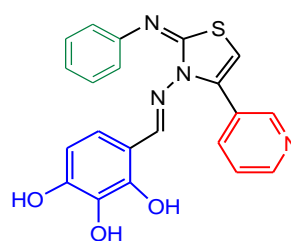
Figure II.C.13 : L'effet de l'analogue 10.1 sur les IGROV1-R10.

- Les inhibiteurs potentiels spécifiques de Mcl-1 sélectionnés à 10 μ M (pas d'effet à 1 μ M) sont indiqués ci-dessous et l'ordre d'activité est : 10.7>10.1>10.5>10.4.



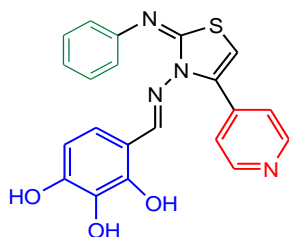
10.1 + SiXL1

Sub-G1 = 65.41%



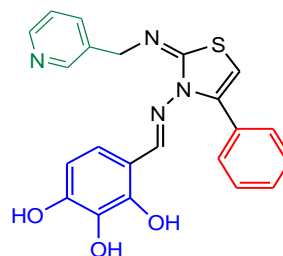
10.4 + SiXL1

Sub-G1 = 66.17%



10.5 + SiXL1

Sub-G1 = 56.00 %



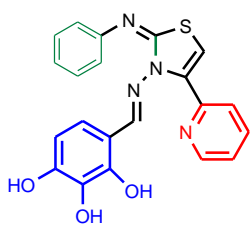
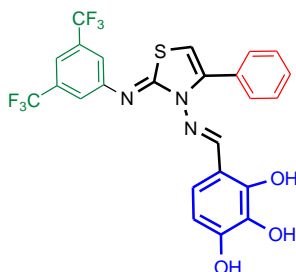
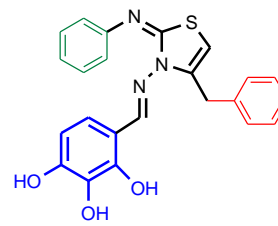
10.7 + SiXL1

Sub-G1 = 58.29%

- Les Pan-inhibiteurs sélectionnés à 10 μ M (pas d'effet à 1 μ M) sont indiqués ci-dessous :

	<u>10.2</u>	<u>10.6</u>	<u>10.8</u>	<u>10.9</u>	<u>10.11</u>
Inhibition de Bcl-xL	++	++	++	++	++
Inhibition de Mcl-1	+++	+++	+++	+++	+++

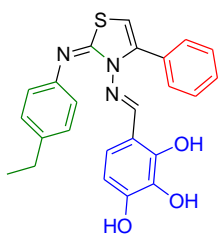
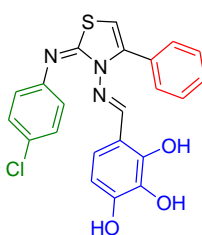
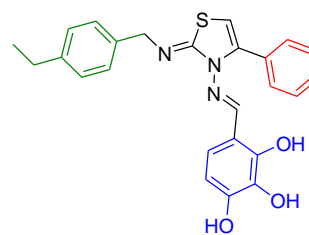
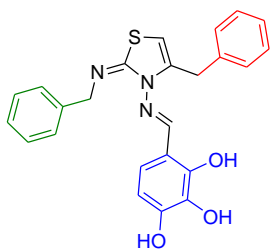
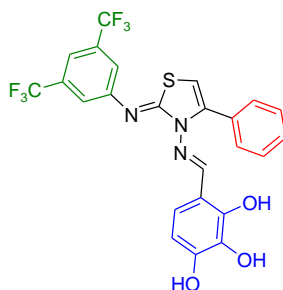
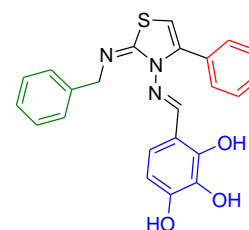
- Analogues de MIM-1 peu actifs à 10 μ M :

**10.3****10.10****10.12**

- Modèle d'addiction à Mcl-1 : lignée cancéreuse ovarienne A2780

Les IGROV1-R10 (cellules cancéreuse de l'ovaire résistantes au cisplatine) utilisées au cours de cette manipulation présente une addiction à Mcl-1 (sans Bcl-xL).

Le traitement des cellules A2780 par les analogues de MIM-1 à la concentration de 10 μ M nous a permis de sélectionner des molécules considérés comme pan-inhibiteurs à savoir: **10.2**, **10.6**, **10.8**, **10.9**, **10.10** et **10.11**.

**10.2****10.6****10.8****10.9****10.10****10.11**

II. C. 3. ii. c. Résultats obtenus par M^{mes} F. Le Devehat et I. Rouaud dans l'équipe du Pr J. Boustie (mélanome) à Rennes.

1. Principe de l'étude

1.1. Les cellules HaCaT

Les cellules HaCaT sont issues d'une lignée non cancéreuse de kératinocytes humains. Cette lignée se rapproche de la composition du derme humain. Les cellules HaCaT sont cultivées dans du milieu RMPI 1640 supplémenté par 5% de sérum de veau fœtal et antibiotique et sous une atmosphère contrôlée à 5% de CO₂ et une température de 37°C.

1.2. Les cellules B16-F10

Les cellules B16-F10 sont des mélanocytes murins (LGC, ATCC, CRL-6475-melanoma mouse). Ces cellules sont cultivées dans du milieu RMPI 1640 supplémenté par 5% de sérum de veau fœtal et antibiotique et sous une atmosphère contrôlée à 5% de CO₂ à une température de 37°C.

Pour réaliser l'ensemencement en plaques 96 puits, les cellules sont mises en réaction avec l'enzyme trypsine [ou "trypsinées"], comptées grâce à une cellule de nageotte. Les plaques sont ensuite incubées dans l'étuve pendant 24 heures pour permettre leur adhésion au support et c'est à l'issue de ces 24 heures, que les substances seront mises à incuber avec les cellules. Au bout de 24h d'incubation, la viabilité cellulaire est évaluée grâce au test du MTT : ce sel de tétrazolium de couleur jaune, est transformé par les déshydrogénases mitochondriales des cellules viables en cristaux de formazan violet. Cette coloration est proportionnelle au nombre de cellules vivantes et la lecture se fait au spectrophotomètre Multiskan FC à 540 nm.

Deux témoins anti cancéreux : la doxorubicine et la 5 fluorouracile ont été utilisés.

2. Objectif

Cette étude a consisté à étudier la toxicité cellulaire des analogues de MIM-1 (génération 2 + quelques composés de la génération 1) en fonction de la concentration en produits. Cela permettra la détermination de la CI₅₀ (concentration qui entraîne 50% de mortalité cellulaire).

3. Résultats de cytotoxicité

Des solutions mères des composés (analogues de MIM-1) sont préparées dans du DMSO à une concentration de 100 mM et aliquotés dans des micro-tubes par fractions de 15 μ l. Ces solutions sont ensuite congelées à -20°C et pour chaque expérimentation, un nouvel aliquot est utilisé pour éviter la dégradation des composés.

On établit une gamme de concentration dans le milieu de culture utilisé : RMPI1640 supplémenté avec 5% de sérum de veau. Les concentrations finales dans les puits sont 100 μ M, 50 μ M, 10 μ M, 1 μ M et 0.5 μ M. Chaque concentration de chaque composé est testée en "triplicate" (tests effectués trois fois).

Pour la préparation des cellules, il faut déterminer la concentration cellulaire idéale pour obtenir une densité optique comprise entre 0.7 et 1 à j+2.

Les cellules sont trypsinées, comptées grâce à une cellule de nageotte. Puis, elles sontensemencées à différentes concentrations.

Les résultats des tests de cytotoxicité obtenus sont présentés dans la figure II.C.15.

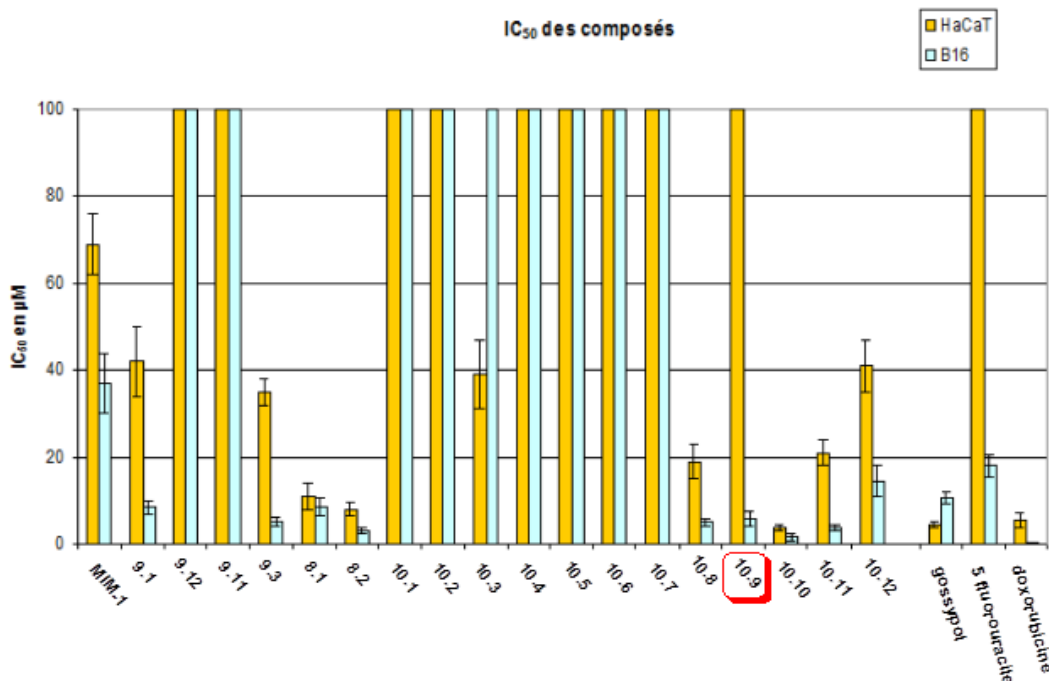


Figure II.C.14 : Résultats des CI_{50} (μM) des composés sur HaCaT et B16 (Tests réalisés par F. Le Devehat et I. Rouaud de l'équipe du Pr J. Boustie à Rennes).

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau II.C. :

	IC ₅₀ en µM - HaCaT		IC ₅₀ en µM - B16		index HaCaT /B16
	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type	
MIM 1	69,0	7,0	37,0	7,0	1,9
9.1	42,0	8,0	8,5	1,5	4,9
9.12	100,0		100,0		ND
9.11	100,0		100,0		ND
9.3	35,0	3,0	5,0	1,0	7,0
8.1	11,0	3,0	8,5	2,0	1,3
8.2	8,0	1,5	3,2	0,7	2,5
10.1	100,0		100,0		ND
10.2	100,0		100,0		ND
10.3	39,0	8,0	100,0		0,4
10.4	100,0		100,0		ND
10.5	100,0		100,0		ND
10.6	100,0		100,0		ND
10.7	100,0		100,0		ND
10.8	19,0	4,0	5,0	0,8	3,8
10.9	100,0		5,8	1,6	> 17,2
10.10	3,8	0,8	1,6	0,8	2,4
10.11	21,0	3,0	3,7	0,7	5,7
10.12	41,0	6,0	14,5	3,5	2,8
témoins :					
gossypol	4,40	0,70	10,70	1,40	0,4
5 fluorouracile	100,00		18,00	2,50	> 5,6
doxorubicine	5,50	1,70	0,35	0,12	15,7

Tableau II.C.6 : Résultats des CI₅₀ (µM) des composés sur HaCaT et B16 (ND : non déterminé).

A partir de ces résultats on peut répartir les composés en quatre catégories :

Pour les HaCaT

- $IC_{50} > 100\mu M$: **9.12; 9.11; 10.1; 10.2; 10.4; 10.5; 10.6; 10.7; 10.9.**
- $IC_{50} > 50\mu M$ et $< 100\mu M$: **MIM-1**
- $IC_{50} > 10\mu M$ et $< 50\mu M$: **9.1; 9.3; 8.1; 10.3; 10.8; 10.11; 10.12.**
- $IC_{50} < 10\mu M$: **8.2; 10.10.**

Pour les B16

- $IC_{50} > 100\mu M$: **9.12; 9.11; 10.1; 10.2; 10.3; 10.4; 10.5; 10.6; 10.7.**
- $IC_{50} > 50\mu M$ et $< 100\mu M$: pas des composés.
- $IC_{50} > 10\mu M$ et $< 50\mu M$: **MIM-1; 10.12.**
- $IC_{50} < 10\mu M$: **9.1; 9.3; 8.1; 8.2.; 10.8; 10.9; 10.10; 10.11.**

- Les extraits les plus cytotoxiques sur la lignée HaCaT sont : **8.1** : $IC_{50} = 11 \pm 3 \mu M$, **8.2** : $IC_{50} = 8 \pm 1.5 \mu M$, **10.10** : $IC_{50} = 3.8 \pm 0.8 \mu M$ et **10.11** : $IC_{50} = 21 \pm 3 \mu M$.

- Les extraits les plus cytotoxiques sur la lignée B16 sont : **8.1** : $IC_{50} = 8.5 \pm 2 \mu M$, **8.2** : $IC_{50} = 3.2 \pm 0.7 \mu M$, **10.10** : $IC_{50} = 1.6 \pm 0.8 \mu M$ et **10.11** : $IC_{50} = 3.7 \pm 0.7 \mu M$.

En conclusion, Le composé **10.9** se distingue des autres par un indice de sélectivité supérieur à 17 : il tue 50% des cellules de mélanome murin (B16) à une concentration de $5.8 \mu M$ alors qu'il ne montre aucune toxicité à $100 \mu M$ sur les kératinocytes humains. La doxorubicine ne possède pas une sélectivité aussi remarquable.

Ensuite, certaines molécules possèdent des index de sélectivité non négligeables, proches ou supérieurs à 4, comme : **9.3, 10.11, 9.1, 3.8** (Schéma II.C.12).

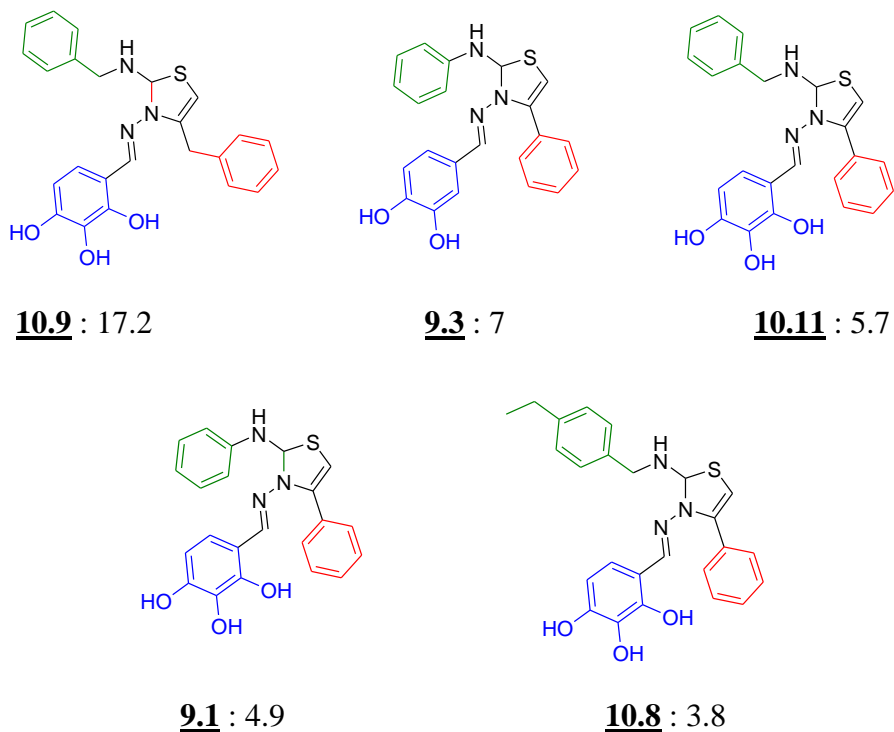


Schéma II.C.12 : Index de sélectivité de certains analogues de MIM-1.

Il paraît donc très intéressant de développer des recherches dans cette série. Sur la base des résultats précédents et d'études de modélisation moléculaire, une troisième série de nouveaux analogues a été préparée. Pour cette série, nous sommes basés sur les structures des composés **10.9** et **10.7** pour synthétiser les nouveaux analogues. Le schéma synthétique est présenté ci-dessous (schéma II.C.13).

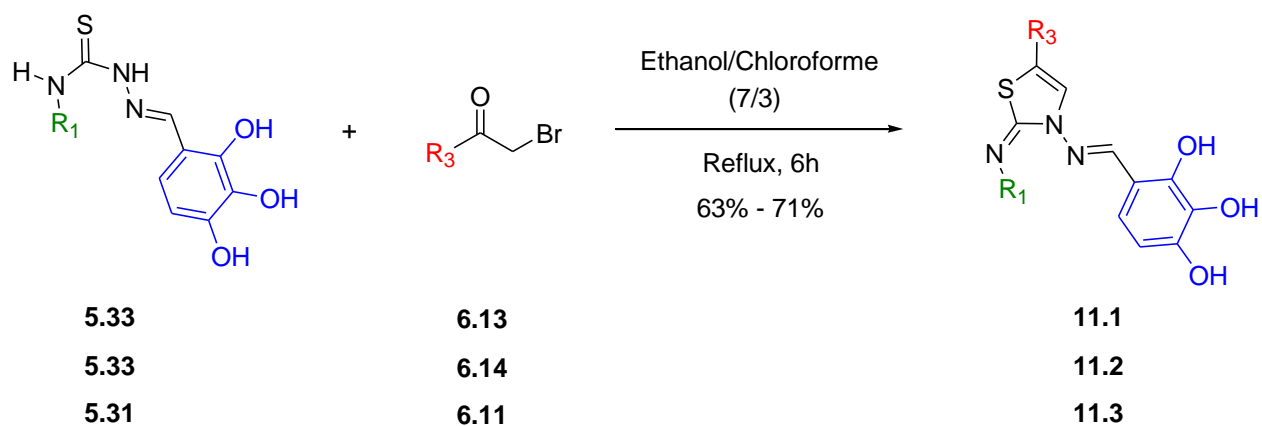


Schéma II.C.13 : Synthèse des molécules dérivées de MIM-1 de troisième génération.

Les structures des composés **11.1** et **11.2** dérivent de la structure du composé **10.9**. Par contre le design du composé **11.3** est issu de la combinaison des structures des composés **10.7** et **10.5** (tableau II.C.7).

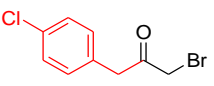
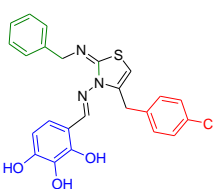
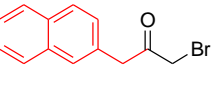
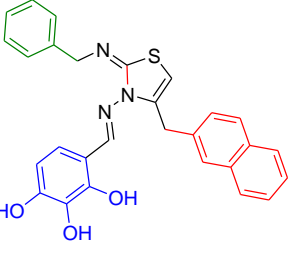
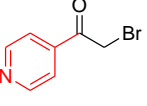
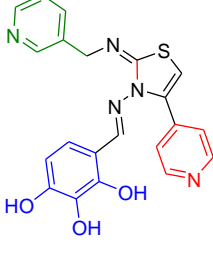
Numéro de la molécule cible	Intermédiaire 5	Dérivé bromé 6	Structure des molécules cibles	R ^{dts}
11.1	5.33	 6.13		66%
11.2	5.33	 6.14		71%
11.3	5.31	 6.11		61%

Tableau II.C.7 : Synthèse des molécules cibles 11.1, 11.2 et 11.3

Les résultats préliminaires obtenus par les biologistes de Caen indiquent que le composé **11.2** n'est pas actif sur le modèle cellulaire d'addiction à Bcl-xL et McL-1. Par contre les molécules **11.1** et **11.3** présentent un profil de pan-inhibiteur mais moins puissant que la meilleure molécule de la série précédente. L'analogue **11.3** présente aussi une activité significative en BRET dans le

test PUMA-Mcl-1. Par contre, ces nouvelles molécules n'ont pas montré d'activité significative dans les tests sur le mélanome.

* Notons que des travaux supplémentaires sont en cours de réalisation, à Beyrouth, par M^{elle} Rania El Majzoub dans le cadre de sa thèse (dans le groupe du Pr. Bassam Badran), où quelques intermédiaires de thiosemicarbazide (**5**) ont été déjà testés sur des différentes lignées (MCF-7, MDA-MB 361, MDA-MB 231, T-47D) des cellules cancéreuses du sein.

Des résultats préliminaires encourageants ont été obtenus surtout l'intermédiaire **5.33** qui a montré une activité intéressante sur les lignées MDA-MB 361 et MDA-MB.

II. D. Conclusion

Dans cette étude nous avons recherché de nouveaux inhibiteurs de la protéine Mcl-1 dans le but de restaurer les propriétés apoptotiques au sein des cellules cancéreuses. A partir d'un composé de la littérature, le MIM-1, nous avons pu faire le design et synthétiser plusieurs séries d'analogues.

La modélisation moléculaire, réalisée par le Dr. N. Levoïn nous a permis de rationaliser l'interaction de ces composés avec la protéine Mcl-1 et de concevoir de nouveaux composés actifs.

Dans un premier temps, nous avons gardé le cœur hétérocyclique et étudié l'effet de modifications sur les trois autres parties de la structure de MIM-1. Pour ce faire, plus de 30 composés ont été préparés et testés à Nantes, à Caen et à Rennes. Les résultats obtenus montrent clairement que la partie polyphénolique de MIM-1 est indispensable, par contre le cyclohexyle et le méthyle, quant à eux, sont modulables. Leurs substitutions par des aromatiques simples par exemple, donnent déjà des composés plus actifs que MIM-1.

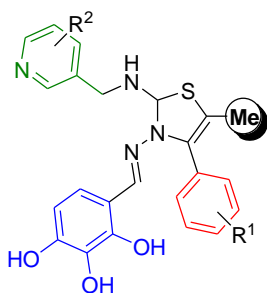
Dans un second temps, à l'aide de la modélisation moléculaire, nous avons préparé une seconde génération d'analogues. Ces 12 composés ont été testés en parallèle dans trois laboratoires et sites différents et sur trois variétés de cellules cancéreuses (sein, ovaire et mélanome) et des résultats

particulièrement intéressants ont été obtenus. On peut grouper ces composés de seconde génération en 3 familles :

1. Trois composés s'avèrent pas, ou peu, actifs.
2. Cinq peuvent être considérés comme de potentiels inhibiteurs mixtes Bcl-xL et Mcl-1.
3. Quatre présentent les caractéristiques d'inhibiteurs potentiels puissants et sélectifs de Mcl-1.

L'un de ces composés (**10.9**) présente en outre une caractéristique supplémentaire très intéressante : c'est un bon inhibiteur des cellules B16 (mélanome) avec un $IC_{50} = 5.8\mu M$. De plus, il ne présente aucune cytotoxicité sur les cellules non cancéreuses de référence (HaCaT, kératinocytes) ce qui lui confère un indice de sélectivité excellent ($>17,2$). Il s'agit donc d'un hit très attractif dans ce domaine.

Les résultats obtenus avec ces différentes générations d'analogues de MIM-1 ont été analysés, notamment à l'aide de modélisation moléculaire par le Dr N. Levoïn.



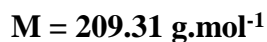
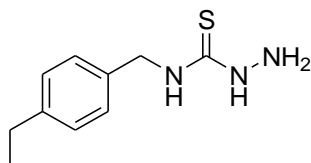
Ils suggèrent d'envisager la synthèse et l'évaluation biologique de composés portant un méthyle, ou une chaîne alkyle courte, sur la double liaison hétérocyclique. Par ailleurs d'autres modulations restent possibles sur les noyaux aromatiques, hétéroaromatiques ou benzyliques pour améliorer l'affinité avec Mcl-1 ou Bcl-xL, ou les deux.

II.E. PARTIE EXPÉRIMENTALE

(Partie II)

1. General procedure for the synthesis of thiosemicarbazide intermediate (3)

The appropriate isothiocyanate **2** (15 mmol) in 15 ml methanol and hydrazine hydrate (90 mmol) in 15 ml methanol were mixed and the resulting solution was stirred for an hour. The crystals of the product, thiosemicarbazide formed was filtered, washed with methanol and dried in vacuo.

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, N-[(4-ethylphenyl)methyl] (3.7)

The reaction was performed with 1-ethyl-4-isothiocyanatomethyl-benzene (990 mg, 5.59 mmol) and hydrazine hydrate (1.05 ml, 33.54 mmol), according to the general procedure. The product **3.7** was obtained as white crystals (1.03 g, 88% yield). **Mp** = 152 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.70 (s, 1H); 8.20 (bs, 1H); 7.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz); 7.13 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz); 4.67 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz); 4.42 (s, 2H); 2.56 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz); 1.16 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz).

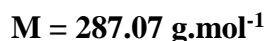
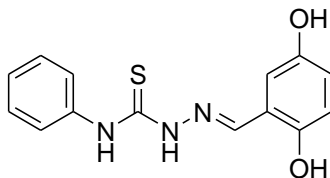
RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 181.5; 142.1; 136.7; 127.3 (2C); 127.2 (2C); 45.9; 27.7; 15.6.

HRMS (ESI): calcd for C₁₀H₁₅N₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z*. 232.08789. Found: *m/z*. 232.0880 (0 ppm).

2. General procedure for the synthesis of intermediate (5)

A methanolic (20 ml) solution of thiosemicarbazide (1 mmol) was added to a solution of aromatic aldehyde (**4**) (1 mmol) in methanol (15 ml) and the reaction mixture was refluxed for 6 h. The product formed was filtered, washed with methanol and dried in vacuo.

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2,5-dihydroxy-phenyl)methylene]-N-phenyl- (5.6)



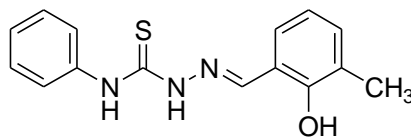
The reaction was performed with 4-phenylthiosemicarbazide (**3.2**) (344 mg, 2.06 mmol) and 2,5-dihydroxy-benzaldehyde (**4.5**) (284 mg, 2.06 mmol), according to the general procedure. The product **5.6** was obtained as yellow solid (413 mg, 70% yield). **Mp** = 220 °C.

RMN ¹H (Acetone-d₆, 300 MHz): 7.01 (s, 1H); 6.36 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz); 6.10 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz); 5.97-5.93 (m, 2H); 5.53-5.45 (m, 2H).

RMN ¹³C (Acetone-d₆, 75 MHz): 178.3; 152.2; 152.1; 144.4; 141.1; 130.0 (2C); 126.9 (2C); 126.2; 121.7; 120.9; 118.9; 115.4.

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₃N₃O₂SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 310.06207. Found: *m/z* 310.0623 (1 ppm).

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2-hydroxy3-methyl-phenyl)methylene]-N-phenyl (5.25)



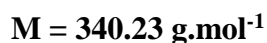
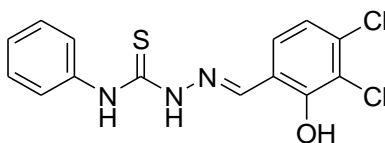
The reaction was performed with 4-phenylthiosemicarbazide (**3.2**) (380 mg, 2.28 mmol) and 2-hydroxy-3-methyl-benzaldehyde (**4.24**) (309 mg, 2.28 mmol), according to the general procedure. The product **5.25** was obtained as yellow crystals (473 mg, 73% yield). **Mp** = 226 °C.

RMN ¹H (Acetone-d₆, 300 MHz): 10.66 (s, 1H); 9.68 (s, 2H); 8.46 (s, 1H); 7.67-7.64 (m, 2H); 7.39-7.34 (m, 2H); 7.39 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz); 7.23-7.18 (m, 2H); 6.86 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz); 2.24 (s, 3H).

RMN ¹³C (Acetone-d₆, 75 MHz): 178.9; 157.2; 148.8; 141.2; 134.7; 130.9; 130.1 (2C); 127.3; 127.2; 126.9 (2C); 121.3; 119.6; 16.8.

HRMS (ESI): calcd for C₁₅H₁₅N₃OSNa: [M +Na]⁺: *m/z* 308.0828. Found: *m/z* 308.0830 (1 ppm) (0 ppm).

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(3,4-dichloro-2-hydroxy-phenyl)methylene]-N-phenyl- (5.26**)**



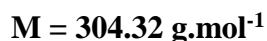
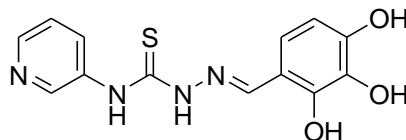
The reaction was performed with 4-phenylthiosemicarbazide (**3.2**) (362 mg, 2.17 mmol) and 3,4-dichloro-2-hydroxy-benzaldehyde (**4.24**) (412 mg, 2.17 mmol), according to the general procedure. The product **5.26** was obtained as yellow crystals (597 mg, 81% yield). **Mp** = 222 °C.

RMN ¹H (Acetone-d₆, 300 MHz): 10.89 (s, 1H); 9.91 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.66 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz); 7.48 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz); 7.39-7.34 (m, 2H); 7.21 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz).

RMN ¹³C (Acetone-d₆, 75 MHz): 179.1; 153.0; 141.0; 132.0; 130.1 (2C); 128.4; 127.3; 127.0 (2C); 126.3; 122.7; 101.7

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₁Cl₂N₃OSNa: [M +Na]⁺: *m/z* 303.06749. Found: *m/z* 303.0676 (0 ppm).

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2,3,4-trihydroxy-phenyl)methylene]-N-(3-pyridinyl) (5.28)



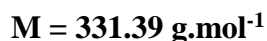
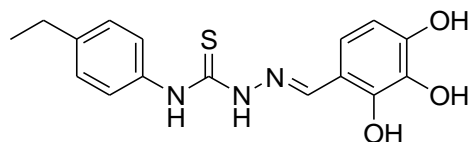
The reaction was performed with hydrazinecarbothioamide, *N*-3-pyridinyl (**3.3**) (320 mg, 1.90 mmol) and 2,3,4-trihydroxy-benzaldehyde (**4.1**) (293 mg, 1.90 mmol), according to the general procedure. The product **5.28** was obtained as yellow solid (428 mg, 74% yield). **Mp** = 250 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 11.78 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); 9.66 (bs, 1H); 9.07 (bs, 1H); 8.69 (s, 1H); 8.53 (bs, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.36 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz); 7.99 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); 7.39 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.7 Hz); 7.33 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); 6.38 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 175.7; 148.6; 146.8; 146.7; 145.6; 143.1; 136.1; 132.9; 132.8; 122.8; 118.6; 112.4; 107.8.

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₂N₄O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 327.05223. Found: *m/z* 327.0523 (0 ppm).

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2,3,4-trihydroxy-phenyl)methylene]-N-(4-ethylphenyl) (5.29)



The reaction was performed with hydrazinecarbothioamide, *N*-(4-ethylphenyl) (**3.4**) (268 mg, 1.37 mmol) and 2,3,4-trihydroxy-benzaldehyde (**4.1**) (212 mg, 1.37 mmol), according to the

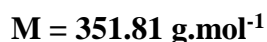
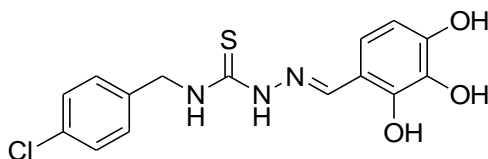
general procedure. The product **5.29** was obtained as yellow solid (346 mg, 76% yield). **Mp** = 204 °C.

RMN ¹H (Methanol-d₄, 300 MHz): 8.19 (s, 1H); 7.44 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz); 7.19 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz); 6.95 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.43 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); ; 2.64 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz); 1.23 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz).

RMN ¹³C (Methanol-d₄, 75 MHz): 177.5; 150.0; 147.8; 147.4; 143.3; 137.9; 134.1; 128.9 (2C); 126.5 (2C); 122.1; 113.1; 109.1; 29.4; 16.1.

HRMS (ESI): calcd for C₁₆H₁₇N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 354.12223. Found: *m/z* 354.1223 (0 ppm).

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2,3,4-trihydroxy-phenyl)methylene]-N-[(4-chlorophenyl)methyl] (5.30)



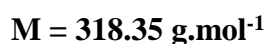
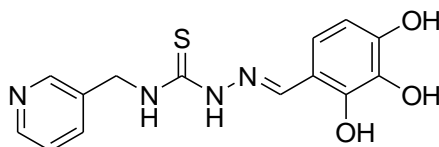
The reaction was performed with hydrazinecarbothioamide, *N*-[(4-chlorophenyl)methyl] (**3.5**) (267 mg, 1.24 mmol) and 2,3,4-trihydroxy-benzaldehyde (**4.1**) (191 mg, 1.24 mmol), according to the general procedure. The product **5.30** was obtained as yellow solid (318 mg, 73% yield). **Mp** = 202 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 11.36 (s, 1H); 8.87 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz); 8.27 (s, 1H); 7.39-7.33 (m, 4H); 7.17 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.34 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 4.78 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 176.9; 148.3; 146.6; 142.1; 138.7; 132.7; 131.2; 129.1 (2C); 128.1 (2C); 118.2; 112.6; 107.7; 45.9.

HRMS (ESI): calcd for $C_{15}H_{14}ClN_3O_3SNa$: $[M + Na]^+$: m/z 374.03421. Found: m/z 374.0344 (0 ppm).

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2,3,4-trihydroxy-phenyl)methylene]-N-[(3-pyridinyl)methyl] (5.31)



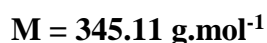
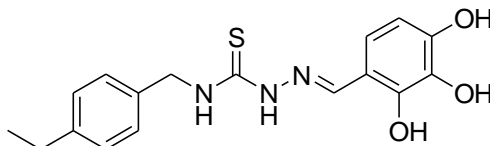
The reaction was performed with hydrazinecarbothioamide, *N*-(3-pyridinylmethyl) (**3.6**) (218 mg, 1.12 mmol) and 2,3,4-trihydroxy-benzaldehyde (**4.1**) (184 mg, 1.12 mmol), according to the general procedure. The product **5.31** was obtained as yellow solid (281 mg, 74% yield). **Mp** = 246 °C.

RMN 1H (DMSO, 300 MHz): 10.41 (s, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.94 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz); 7.57-7.45 (m, 3H); 7.29 (s, 1H); 6.79-6.75 (m, 1H); 6.36 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz); 6.19 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz); 5.36 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz); 3.84 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz): 176.9; 148.8; 148.3; 147.9; 146.6; 142.2; 135.2; 135.2; 132.8; 123.5; 118.2; 112.6; 107.7; 44.3.

HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{14}N_4O_3SNa$: $[M + Na]^+$: m/z 341.06843. Found: m/z 341.0684 (0 ppm).

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2,3,4-trihydroxy-phenyl)methylene]-N-[(4-ethylphenyl)methyl] (5.32)



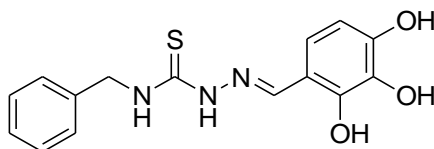
The reaction was performed with hydrazinecarbothioamide, *N*-[(4-ethylphenyl)methyl] (**3.7**) (276 mg, 1.32 mmol) and 2,3,4-trihydroxy-benzaldehyde (**4.1**) (203 mg, 1.32 mmol), according to the general procedure. The product **5.32** was obtained as yellow solide (309 mg, 68% yield). **Mp** = 196 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 11.36 (s, 1H); 8.87 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz); 8.27 (s, 1H); 7.39-7.33 (m, 4H); 7.17 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.34 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 4.78 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 176.9; 48.3; 146.6; 142.1; 138.7; 132.7; 131.2; 129.1 (2C); 128.1 (2C); 118.2; 112.6; 107.7; 45.9.

HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₁₉N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 368.10448. Found: *m/z* 368.1047 (1 ppm).

Synthesis of Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2,3,4-trihydroxy-phenyl)-methylene] -N-[(phenyl)methyl] (5.33**)**



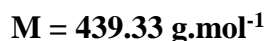
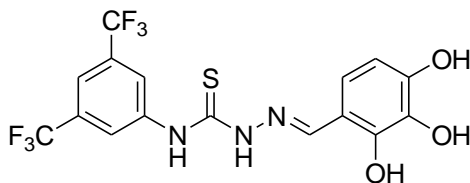
The reaction was performed with hydrazinecarbothioamide, *N*-[(phenyl)methyl] (**3.8**) (258 mg, 1.42 mmol) and 2,3,4-trihydroxy-benzaldehyde (**4.1**) (220 mg, 1.42 mmol), according to the general procedure. The product **5.33** was obtained as yellow solid (348 mg, 77% yield). **Mp** = 212 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 11.32 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 8.60 (bs, 3H); 8.27 (s, 1H); 7.33-7.22 (m, 5H); 7.15 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz); 6.34 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz); 4.81 (d, 2H, *J* = 3.5 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 177.0; 148.3; 146.6; 142.2; 139.6; 132.8; 128.2 (2C); 127.3 (2C); 126.7; 118.3; 112.6; 107.7; 48.7.

HRMS (ESI): calcd for C₁₅H₁₅N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 340.07318. Found: *m/z* 340.0732 (0 ppm).

Synthesis of hydrazinecarbothioamide, 2-[(2,3,4-trihydroxy-phenyl)methylene]-N-(3,5-bis-trifluoromethylphenyl) (5.34)



The reaction was performed with hydrazinecarbothioamide, *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl] (**3.9**) (322 mg, 1.06 mmol) and 2,3,4-trihydroxy-benzaldehyde (**4.1**) (164 mg, 1.06 mmol), according to the general procedure. The product **5.34** was obtained as yellow solid (327 mg, 70% yield). **Mp** = 188 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 11.99 (s, 1H); 10.35 (s, 1H); 9.72 (s, 1H); 9.09 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.48 (bs, 2H); 8.41 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.36 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 6.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz).

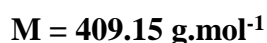
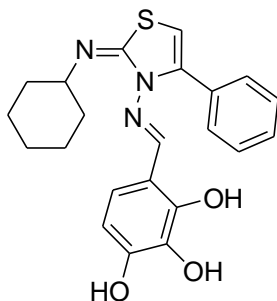
RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 174.6; 147.4 (d, 2C, *J*_{C-F} = 131.1 Hz); 143.4; 141.3; 132.7 (2C); 129.7 (d, 2C, *J*_{C-F} = 33.0 Hz); 125.1; 124.9; 121.5; 118.4; 117.5; 112.3; 107.8.

RMN ¹⁹F (DMSO, 282 MHz): -94.61 (s, 6F).

HRMS (ESI): calcd for C₁₆H₁₁F₆N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 462.0323. Found: *m/z* 462.0322 (0 ppm).

2. General procedure for the synthesis of final product (7, 8, 9, 10, 11)

A mixture of the appropriate intermediate (**5**) (1.0 mmol) and the product (**6**) (2.0 mmol) in ethanol-chloroform (7:3) mixture (20 ml) was refluxed for 6 h. The mixture was concentrated. After cooling the precipitate was filtered, washed several times with ether and crystallized from the appropriate solvent.

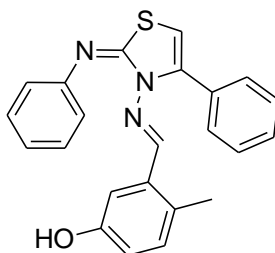
Synthesis of 4-[(2-Cyclohexylimino-4-phenyl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (7.2)

The reaction was performed with **(5.1)** (156 mg, 0.50 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (199 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure. The product **7.2** was obtained as solid (142 mg, 69% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 237 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.32 (s, 1H); 7.49-7.47 (m, 3H); 7.40 (dd, 2H, *J* = 6.9, 3.4 Hz); 6.71 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 6.42 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 6.06 (s, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 1.79 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz); 1.68 (d, 2H, *J* = 12.5 Hz); 1.57 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz); 1.99-1.05 (m, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 168.6; 155.3; 149.1; 148.6; 143.4; 133.7; 130.5; 130.4 (2C); 130.3; 129.9 (2C); 123.0; 113.6; 108.5; 99.8; 60.7; 29.9 (2C); 27.3 (2C); 26.3.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₂₃N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 432.13578. Found: *m/z* 432.1354 (1 ppm).

Synthesis of 4-[(2-Cyclohexylimino-4-phenyl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (7.3)

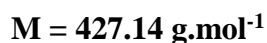
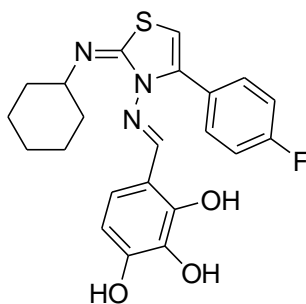
The reaction was performed with **(5.2)** (205 mg, 0.72 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (286 mg, 144 mmol) according to the general procedure. The product **7.3** was obtained as solid (196 mg, 71% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 222 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.39 (s, 1H); 7.46-7.39 (m, 7H); 7.37-7.33 (m, 3H); 7.18 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz); 7.09 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.5 Hz); 6.791 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz); 6.18 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 168.6; 154.9; 149.8; 148.6; 133.7; 130.5; 130.4 (2C); 130.3; 129.9 (2C); 128.6; 128.2; 127.3 (2C); 125.7; 123.0; 116.1; 113.6 (2C); 109.5; 101.1; 16.6.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₁₉N₃OSNa: [M +Na]⁺: *m/z* 407.48988. Found: *m/z* 407.4897 (1 ppm).

Synthesis of 4-[[2-Cyclohexylimino-4-(4-fluoro-phenyl)-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (**8.1**)



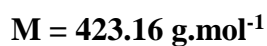
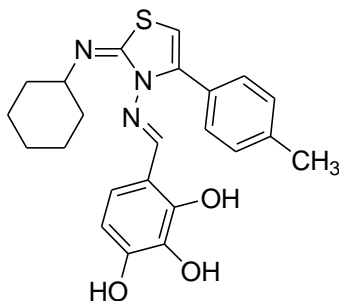
The reaction was performed with (**5.1**) (223 mg, 0.72 mmol) and 2-bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-ethanone (**6.3**) (312 mg, 1.44 mmol) according to the general procedure. The product **8.1** was obtained as solid (203 mg, 66% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 248 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.60-7.56 (m, 2H); 7.36-7.31 (m, 2H); 7.10 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.88 (s, 1H); 6.52 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 6.13 (t, 1H, *J* = 12.7 Hz); 2.07-2.00 (m, 2H), 1.93 (d, 2H, *J* = 11.5 Hz); 1.87 (d, 2H, *J* = 13.4 Hz); 1.63 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz); 1.34-1.16 (m, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 168.9; 165.4 (d, ¹*J*_{C-F} = 250.5 Hz); 154.0; 151.7; 149.2; 143.7; 134.1; 133.8 (d, 2C, ³*J*_{C-F} = 8.7 Hz); 128.0 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.5 Hz); 122.1; 117.1 (d, 2C, ²*J*_{C-F} = 22.6 Hz); 112.1; 109.5; 108.2 (bs); 63.3; 30.7 (bs; 2C); 26.9 (2C); 25.5.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₂₂FN₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 450.12636. Found: *m/z* 450.1261 (1 ppm).

Synthesis of 4-[(2-Cyclohexylimino-4-p-tolyl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (**8.2**)

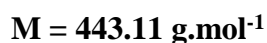
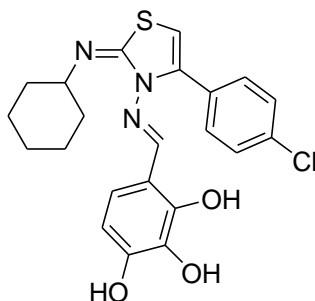


The reaction was performed with (**5.1**) (215 mg, 0.70 mmol) and 2-bromo-1-p-tolyl-ethanone (**6.4**) (276 mg, 1.40 mmol) according to the general procedure. The product **8.2** was obtained as solid (208 mg, 71% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 254 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.77 (s, 1H); 7.37 (s, 4H); 7.06 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz); 6.81 (s, 1H); 6.48 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 4.19-4.11 (m, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.14-2.01 (m, 2H); 1.90-1.81 (m, 4H); 1.69 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz); 1.29-1.24 (m, 3 H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 168.7; 154.0; 151.6; 149.1; 145.0; 144.9; 142.2; 134.1; 131.3 (2C); 130.6 (2C); 128.7; 122.1; 112.1; 109.4; 63.2; 30.6 (bs, 2C); 26.9 (2C); 25.4; 21.5.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₂₅N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 446.15143. Found: *m/z* 444.1364 (0 ppm).

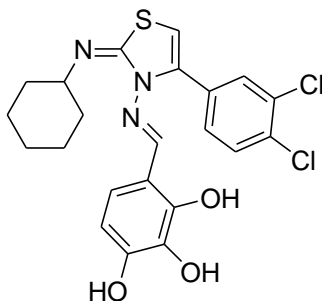
Synthesis of 4-[[4-(4-Chloro-phenyl)-2-cyclohexylimino-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (8.3)

The reaction was performed with (**5.1**) (193 mg, 0.62 mmol) and 2-bromo-1-(4-chloro-phenyl)-ethanone (**6.5**) (247 mg, 1.24 mmol) according to the general procedure. The product **8.3** was obtained as solid (177 mg, 64% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 258 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.71 (s, 1H); 7.57 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz); 7.50 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz); 7.05 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 6.81 (s, 1H); 6.48 (d, 1H; *J* = 8.6 Hz); 4.14-4.02 (m, 1H); 2.16-2.05 (m, 2H); 1.90-1.82 (m, 4H); 1.62-1.58 (m, 1H); 1.29-1.61 (m, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 169.0; 154.1; 151.7; 149.2; 143.4; 143.3; 137.8; 134.1; 133.0 (2C); 130.6; 130.3 (2C); 122.2; 112.1; 109.4; 63.2; 30.6 (bs, 2C); 26.9 (2C); 25.5.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₂₂ClN₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 466.09681. Found: *m/z* 466.0973 (1 ppm).

Synthesis of 4-[[2-Cyclohexylimino-4-(3,4-dichloro-phenyl)-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (8.4)

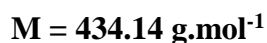
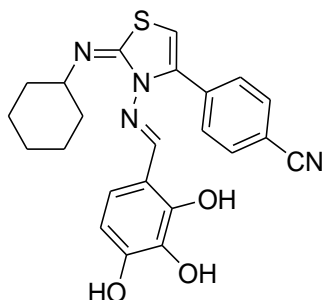
The reaction was performed with (**5.1**) (166 mg, 0.54 mmol) and 2-bromo-1-(3,4-dichloro-phenyl)-ethanone (**6.6**) (212 mg, 1.07 mmol) according to the general procedure. The product **8.4** was obtained as solid (156 mg, 61% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 254 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.71 (s, 1H); 7.74 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz); 7.72 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz); 7.45 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.1 Hz); 7.04 (d, 1H; *J* = 8.7 Hz); 6.84 (s, 1H); 6.48 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 4.08-4.02 (m, 1H); 2.15-2.11 (m, 2H); 1.92-1.83 (m, 4H); 1.62 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz); 1.29-1.24 (m, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 168.9; 154.4; 151.7; 149.2; 141.9; 135.8; 134.2; 134.1; 133.2; 132.2 (2C); 131.0; 122.4; 112.1; 109.4; 108.1 (bs); 63.2; 30.7 (bs, 2C); 26.9 (2C); 25.6.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₂₁Cl₂N₃O₃SNa: [M + Na]⁺: *m/z* 500.05784. Found: *m/z* 500.0571 (2 ppm).

Synthesis of 4-{2-Cyclohexylimino-3-[(2,3,4-trihydroxy-benzylidene)-amino]-2,3-dihydro-thiazol-4-yl}-benzonitrile (**8.5**)

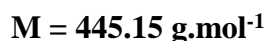
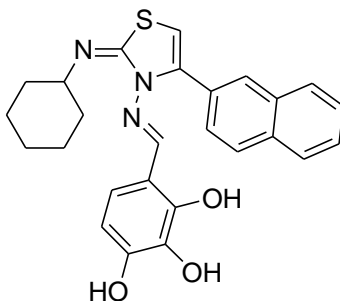


The reaction was performed with (**5.1**) (192 mg, 0.62 mmol) and 4-(2-bromo-acetyl)-benzonitrile (**6.7**) (246 mg, 1.24 mmol) according to the general procedure. The product **8.5** was obtained as solid (175 mg, 65% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 256 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.66 (s, 1H); 7.92 (dt, 2H, *J* = 8.5, 1.9 Hz); 7.69 (dt, 2H, *J* = 8.5, 1.9 Hz); 7.01 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.79 (s, 1H); 6.48 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 4.02-3.05 (m, 1H); 2.20-2.13 (m, 2H); 1.89-1.82 (m, 4H); 1.61 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz); 1.29-1.28 (m, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 169.0; 154.7; 151.5; 149.3; 142.6; 136.8; 134.1; 133.9 (2C); 132.0 (2C); 122.6; 119.0; 115.2; 112.2; 109.4; 107.4; 63.1; 30.6 (bs, 2C); 27.0 (2C); 25.6.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₂₂N₄O₃SNa: [M + Na]⁺: *m/z* 457.13103. Found: *m/z* 457.1306 (1 ppm).

Synthesis of 4-[(2-Cyclohexylimino-4-naphthalen-2-yl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (8.6)

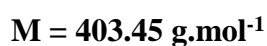
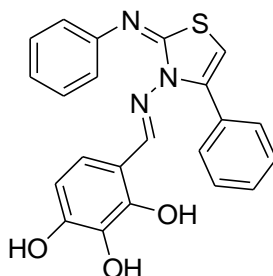
The reaction was performed with **(5.1)** (207 mg, 0.67 mmol) and 2-bromo-1-naphthalen-2-yl-ethanone **(6.8)** (265 mg, 1.34 mmol) according to the general procedure. The product **8.6** was obtained as solid (178 mg, 60% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 244 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.49 (s, 1H); 8.07 (m, 4H); 7.64-7.60 (m, 2H); 7.69 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.6 Hz); 7.85 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.51 (s, 1H); 6.41 (d, 1H *J* = 8.4 Hz); 3.82-3.76 (m, 1H); 2.60-2.53 (m, 2H); 1.73 (t, 4H, *J* = 13.4 Hz); 1.48 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz); 1.08-0.97 (m, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 168.8; 154.1; 151.5; 149.1; 144.7; 135.2; 134.3; 134.1; 131.4; 129.8; 129.5; 129.12; 129.09; 129.02; 128.9; 128.5; 127.6; 122.2; 112.2; 109.4; 63.3; 30.6 (2C); 26.9 (2C); 25.4.

HRMS (ESI): calcd for C₂₅H₂₃N₃O₃SNa: [M + Na]⁺: *m/z* 482.15143. Found: *m/z* 482.1517 (1 ppm).

Synthesis of 4-[(4-Phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (9.1)



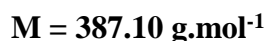
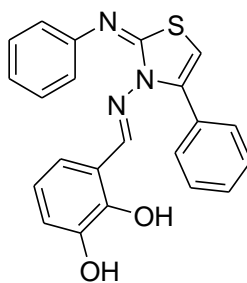
The reaction was performed with **(5.3)** (192 mg, 0.63 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (251 mg, 1.27 mmol), according to the general procedure. The product **9.1** was obtained as yellow crystals (186 mg, 73% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 236 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.36 (s, 1H); 7.41-7.34 (m, 5H); 7.29-7.25 (m, 3H); 7.24-7.12 (m, 2H); 6.83 (s, 1H); 6.81 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.38 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 167.2; 154.1; 148.8; 147.5; 140.5; 136.4; 132.5; 130.0; 129.2 (2C); 128.7 (2C); 128.65; 128.63; 128.5 (2C); 128.2 (2C); 120.6; 111.3; 107.8; 101.8.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₇N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 426.08883. Found: *m/z* 426.0889 (0 ppm).

Synthesis of 3-[(4-Phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2-diol (9.2)



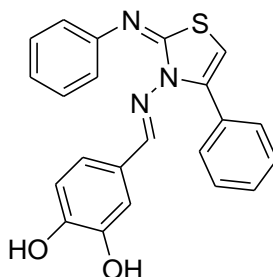
The reaction was performed with (5.4) (201 mg, 0.70 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (277 mg, 1.40 mmol), according to the general procedure. The product 9.2 was obtained as yellow solid (195 mg, 72% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 244 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.69 (s, 1H); 7.57-7.53 (m, 3H); 7.52-7.47 (m, 2H); 7.37-7.32 (m, 1H); 7.30-7.21 (m, 6H); 6.91 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.5 Hz); 6.76 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 170.7; 152.4; 147.9; 147.0; 144.6; 136.2; 132.4; 131.7 (2C); 131.1; 130.8 (2c); 129.7; 129.6 (2C); 129.5 (2c); 120.9; 120.2; 119.4; 119.3; 108.3

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₇N₃O₂SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 410.09392. Found: *m/z* 410.0938 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(4-Phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2-diol (9.3)



C₂₂H₁₇N₃O₂S

M = 387.10 g.mol⁻¹

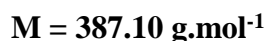
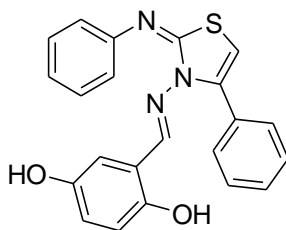
The reaction was performed with (5.5) (194 mg, 0.68 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (268 mg, 1.35 mmol), according to the general procedure. The product 9.3 was obtained as yellow solid (186 mg, 71% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 258 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.14 (s, 1H); 7.58-7.54 (m, 3H); 7.52-7.48 (m, 2H); 7.38-7.25 (m, 6H); 7.22 (s, 1H); 7.02 (dd, 1H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.0 Hz); 6.83 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 170.7; 154.1; 150.9; 147.2; 144.5; 135.1; 132.5; 131.8 (2C); 131.1; 130.9 (2C); 129.7; 129.6 (2C); 129.5 (2C); 125.9; 123.5; 116.5; 114.3; 108.6.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₇N₃O₂SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 410.09392. Found: *m/z* 410.0941 (0 ppm).

Synthesis of 2-[(4-Phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,4-diol (9.4)



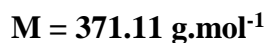
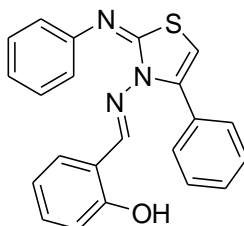
The reaction was performed with (5.6) (215 mg, 0.75 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (297 mg, 1.50 mmol), according to the general procedure. The product 9.4 was obtained as yellow solid (200 mg, 69% yield), crystallized from ethanol $Mp = 228 \text{ }^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (methanol- d_4 , 300 MHz): 8.63 (s, 1H); 7.57-7.55 (m, 3H); 7.50-7.47 (m, 2H); 7.36-7.25 (m, 5H); 7.22 (s, 1H); 7.02 (d, 1H, $J = 3.0 \text{ Hz}$); 6.82 (dd, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 6.75 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (methanol- d_4 , 75 MHz): 170.8; 152.5; 151.6; 151.5; 144.5; 135.2; 132.4; 131.7 (2C); 131.1; 130.8 (2C); 129.7; 129.6 (2C); 129.5 (2C) 122.1; 120.3; 118.3; 113.1; 108.3.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 410.09392. Found: m/z 410.0948 (2 ppm).

Synthesis of 2-[(4-Phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-phenol (9.5)



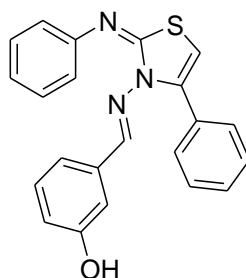
The reaction was performed with (**5.7**) (214 mg, 0.79 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (313 mg, 1.58 mmol), according to the general procedure. The product **9.5** was obtained as white solid (193 mg, 66% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 202 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.70 (s, 1H); 7.76 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.6 Hz); 7.59-7.47 (m, 5H); 7.38-7.26 (m, 6H); 7.23 (s, 1H); 6.95-6.89 (m, 2H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 170.8; 159.1; 151.8; 144.6; 135.1; 134.3; 132.5; 131.7 (2C); 131.1; 130.8 (2C); 129.7; 129.6 (2C); 129.5 (2C); 128.6; 121.0; 120.0; 117.4; 108.4.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₈N₃O₄S: [M +H]⁺: *m/z* 372.11706. Found: *m/z* 372.1169 (0 ppm).

Synthesis of 3-[(4-Phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-phenol (9.6**)**



C₂₂H₁₇N₃OS

M = 371.45g.mol⁻¹

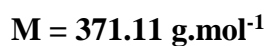
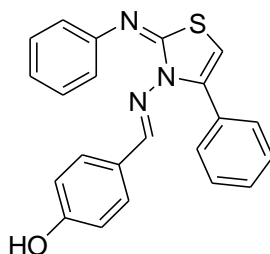
The reaction was performed with (**5.8**) (221 mg, 0.82 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (323 mg, 1.64 mmol), according to the general procedure. The product **9.6** was obtained as yellow solid (206 mg, 68% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 248°C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.25 (s, 1H); 7.59-7.54 (m, 3H); 7.53-7.50 (m, 2H); 7.35-7.23 (m, 8H); 7.17 (dt, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz); 6.94 (ddd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 1.1 Hz).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.3; 159.3; 153.9; 144.8; 135.3; 135.1; 132.6; 131.8 (2C); 131.2; 131.1; 130.9 (2C); 129.62 (2C); 129.56; 129.51 (2C); 121.0; 120.2; 114.6; 108.9.

HRMS (ESI): calcd for $C_{22}H_{17}N_3O_4SNa$: $[M + Na]^+$: m/z 394.099. Found: m/z 394.0988 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(4-Phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-phenol (9.7)



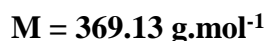
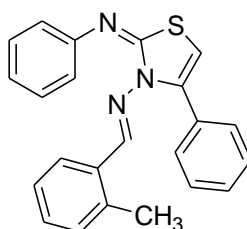
The reaction was performed with **(5.9)** (236 mg, 0.87 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (345 mg, 1.74 mmol), according to the general procedure. The product **9.7** was obtained as yellow solid (226 mg, 70% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 256 °C.

RMN 1H (methanol- d_4 , 300 MHz): 8.21 (s, 1H); 7.63-7.54 (m, 5H); 7.53-7.48 (m, 2H); 7.38 - 7.25 (m, 5H); 7.22 (s, 1H); 7.87 (dt, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (methanol- d_4 , 75 MHz): 170.8; 162.5; 153.9; 144.6; 135.2; 132.5; 131.8 (2C); 131.1; 131.0 (2C); 130.8 (2C); 129.7; 129.6 (2C); 129.5 (2C); 125.4; 117.0 (2C); 108.4.

HRMS (ESI): calcd for $C_{22}H_{18}N_3OS$: $[M + H]^+$: m/z 372.11706. Found: m/z 372.1173 (1 ppm).

Synthesis of (2-Methyl-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.8)



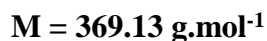
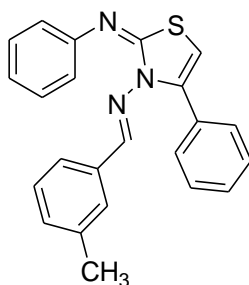
The reaction was performed with **(5.10)** (236 mg, 0.88 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (347 mg, 1.75 mmol), according to the general procedure. The product **9.8** was obtained as yellow crystals (242 mg, 75% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 242 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.32 (s, 1H); 7.59-7.56 (m, 5H); 7.65-7.52 (m, 2H); 7.38-7.33 (m, 3H); 7.31-7.24 (m, 5H); 2.40 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.2; 153.9; 144.7; 140.2; 135.0; 134.1; 133.7; 132.6; 131.8 (2C); 131.1; 130.9 (2C); 130.1; 129.6 (3C); 129.5 (2C); 129.4; 126.3; 109.0; 21.4.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₂₀N₃S: [M +H]⁺: *m/z* 370.13779. Found: *m/z* 370.1379 (0 ppm).

Synthesis of (3-Methyl-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.9)



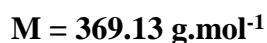
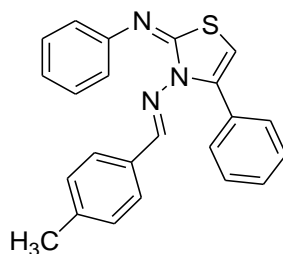
The reaction was performed with **(5.11)** (263 mg, 0.98 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (387 mg, 1.96 mmol), according to the general procedure. The product **9.9** was obtained as yellow crystals (267 mg, 74% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 210 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.65 (s, 1H); 7.83 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.6 Hz); 7.60-7.55 (m, 3H); 7.54-7.51 (m, 2H); 7.40-7.33 (m, 2H); 7.32-7.24 (m, 7H); 2.50 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.2; 153.2; 144.7; 139.7; 135.1; 132.6; 132.53; 132.45; 132.0 (2C); 131.8; 131.1; 130.9 (2C); 129.6 (3C); 129.5 (2C); 128.8; 127.6; 108.9; 18.8.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₂₀N₃S: [M +H]⁺: *m/z* 370.13779. Found: *m/z* 370.1379 (0 ppm).

Synthesis of (4-Methyl-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.10)



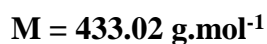
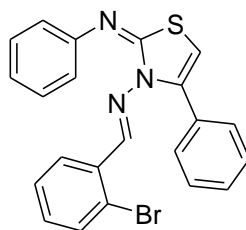
The reaction was performed with (5.12) (224 mg, 0.83 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (330 mg, 1.67 mmol), according to the general procedure. The product 9.10 was obtained as yellow crystals (237 mg, 77% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 227 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.74 (s, 1H); 7.66 (dt, 2H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.8 Hz); 7.59-7.54 (m, 3H); 7.53-7.49(m, 2H); 7.38-7.29 (m, 4H), 7.28 (s, 1H); 7.27-2.25 (m, 3H); 2.39 (3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.1; 153.9; 144.6; 143.8; 135.0; 132.6; 131.8 (2C); 131.4; 131.1; 130.9 (2C); 130.8 (2C); 129.6 (3C); 129.5; 129.1; 109.0; 21.7.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₂₀N₃S: [M +H]⁺: *m/z* 370.13779. Found: *m/z* 370.1375 (1 ppm).

Synthesis of (2-Bromo-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.11)



The reaction was performed with (5.13) (246 mg, 0.74 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (293 mg, 1.48 mmol), according to the general procedure. The product 9.11 was obtained

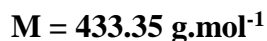
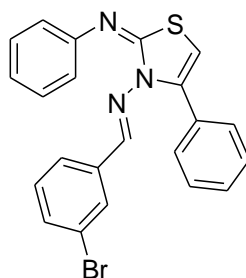
as white crystals (238 mg, 74% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 236 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 8.07 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz); 7.67 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz); 7.60-7.53 (m, 5H); 7.51-7.46 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.9 Hz); 7.38-7.34 (m, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.29-7.27 (m, 4H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.5; 152.2; 144.7; 135.1; 134.7; 134.1; 133.1; 132.6; 131.8 (2C); 131.1; 130.9 (2C); 129.63 (2C); 129.55; 129.51 (2C); 129.3; 128.8; 126.0; 109.2.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₇BrN₃S: [M +H]⁺: *m/z* 434.03266. Found: *m/z* 434.0322 (1 ppm).

Synthesis of (3-Bromo-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.12)



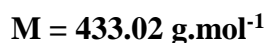
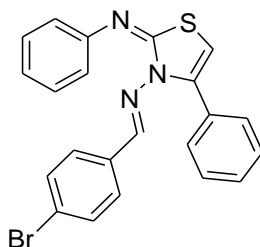
The reaction was performed with (**5.14**) (267 mg, 0.80 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (318 mg, 1.60 mmol), according to the general procedure. The product **9.12** was obtained as white crystals (250 mg, 72% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 238°C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.29 (s, 1H); 7.96-7.94 (m, 1H); 7.74-7.71 (m, 1H); 7.66 (ddd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, *J* = 1.0 Hz); 7.60-7.55 (m, 3H); 7.54-7.51 (m, 2H); 7.41 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz); 7.38-7.33 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.29-7.23 (m, 4H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.5; 152.0; 144.9; 136.4; 135.5; 135.1; 132.6; 132.0; 131.8 (2C); 131.22; 131.18; 130.9 (2C); 129.64 (2C); 129.56; 129.50 (2C); 128.0; 124.1; 109.2.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₇N₃O₄S: [M +H]⁺: *m/z* 434.03266. Found: *m/z* 434.0323 (1 ppm).

Synthesis of (4-Bromo-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.13)



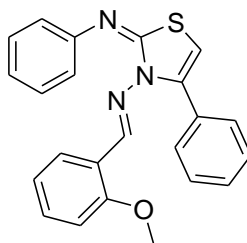
The reaction was performed with (5.15) (222 mg, 0.67 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (264 mg, 1.33 mmol), according to the general procedure. The product 9.13 was obtained as white crystals (222 mg, 77% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 226 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.31 (s, 1H); 7.72-7.64 (m, 4H); 7.60-7.52 (m, 5H); 7.38 - 7.33 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.29-7.24 (m, 4H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.4; 152.5; 144.8; 135.0; 133.4 (2C); 133.3; 132.6; 131.8 (2C); 131.1; 130.9 (2C); 130.5 (2C); 129.62(2C); 129.58; 129.50 (2C); 127.02; 109.1.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₇BrN₃S: [M +H]⁺: m/z 434.03266. Found: m/z 434.0323 (1 ppm).

Synthesis of (2-Methoxy-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.14)



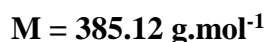
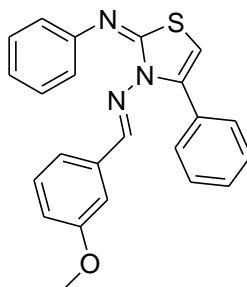
The reaction was performed with (**5.16**) (237 mg, 0.83 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (329 mg, 1.66 mmol), according to the general procedure. The product **9.14** was obtained as white crystals (234 mg, 73% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 230 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.31 (s, 1H); 7.94 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.7 Hz), 7.59-7.54 (m, 3H); 7.53-7.47 (m, 3H); 7.38 -7.32(m, 1H); 7.31-7.26 (m, 5H); 7.10-7.03 (m, 2H); 3.86 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.1; 160.4; 149.7; 144.6; 135.1; 134.6; 132.5; 131.8 (2C); 131.1; 130.9 (2C); 129.6 (3C); 129.5 (2C); 127.3; 122.2; 122.1; 112.7; 108.7; 56.4.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₁₉N₃OSNa: [M +Na]⁺: *m/z* 408.11465. Found: *m/z* 408.1146 (0 ppm).

Synthesis of (3-Methoxy-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.15)



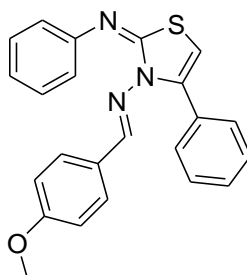
The reaction was performed with (**5.17**) (247 mg, 0.87 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (343 mg, 1.73 mmol), according to the general procedure. The product **9.15** was obtained as white crystals (260 mg, 78% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 212 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.31 (s, 1H); 7.60-7.55 (m, 3H); 7.54-7.51 (m, 2H); 7.38 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); 7.36-7.32 (m, 3H); 7.30-7.24 (m, 5H); 7.08 (ddd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.4 Hz, *J* = 1.4 Hz); 3.85 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.3; 161.6; 153.5; 144.7; 135.4; 135.0; 132.6; 131.8 (2C); 131.3; 131.1; 130.9 (2C); 129.62 (2C); 129.60; 129.5 (2C); 121.7; 118.7; 113.4; 109.0; 56.0.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₁₉N₃OSNa: [M +Na]⁺: *m/z* 408.11465. Found: *m/z* 408.1147 (0 ppm).

Synthesis of (4-Methoxy-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.16)



C₂₃H₁₉N₃OS

M = 385.12 g.mol⁻¹

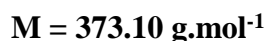
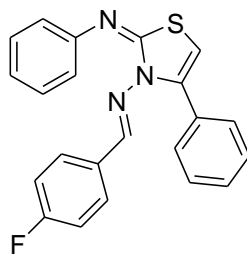
The reaction was performed with **(5.18)** (254 mg, 0.89 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (353 mg, 1.78 mmol), according to the general procedure. The product **9.16** was obtained as white crystals (268 mg, 78% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 227°C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.29 (s, 1H); 7.74-7.71 (m, 2H); 7.59-7.55 (m, 3H); 7.54-7.49 (m, 2H); 7.30-7.23 (m, 5H); 7.05-7.00 (m, 2H); 3.86 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 170.9; 164.2; 153.5; 144.5; 135.4; 132.5; 131.8 (2C); 131.1; 130.9 (4C); 129.65; 129.61 (2C); 129.5 (2C); 126.6; 115.6 (2C); 108.7; 56.1.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₁₉N₃OSNa: [M +Na]⁺: *m/z* 408.11465. Found: *m/z* 408.1167 (5 ppm).

Synthesis of (4-Fluoro-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.17)



The reaction was performed with **(5.19)** (216 mg, 0.79 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (313 mg, 1.58 mmol), according to the general procedure. The product **9.17** was obtained as yellow crystals (210 mg, 71% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 246 °C.

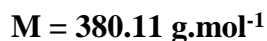
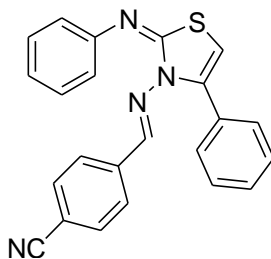
RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.33 (s, 1H); 7.86-7.81 (m, 2H); 7.60-7.48 (m, 5H); 7.38-7.33 (m, 1H); 7.30-7.21 (m, 7H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.4; 166.3(d, ¹J_{C-F} = 251.7 Hz); 152.5; 144.8; 135.1; 132.6; 131.8 (2C); 131.3 (d, 2C, ³J_{C-F} = 9.0 Hz); 131.2; 130.9 (2C), 130.6 (d, ⁴J_{C-F} = 3.1 Hz); 129.7 (2C); 129.6; 129.5 (2C); 117.2 (d, 2C, ²J_{C-F} = 22.5 Hz); 109.0.

RMN ¹⁹F (methanol-d₄, 300 MHz): -124.35 (s, 1F)

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₇FN₃S: [M + H]⁺: m/z 374.11272. Found: m/z 374.1126 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(4-Phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzotrile (9.18)



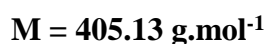
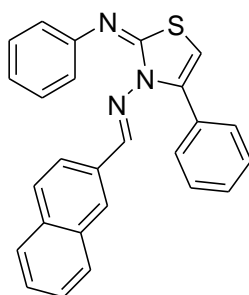
The reaction was performed with (**5.20**) (238 mg, 0.85 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (337 mg, 1.70 mmol), according to the general procedure. The product **9.18** was obtained as yellow crystals (245 mg, 76% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 246 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.74 (s, 1H); 7.66 (dt, 2H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.8 Hz); 7.59-7.54 (m, 3H); 7.53-7.49(m, 2H); 7.38-7.29 (m, 4H), 7.28 (s, 1H); 7.27-2.25 (m, 3H); 2.39 (3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.1; 153.9; 144.6; 143.8; 135.0; 132.6; 131.8 (2C); 131.4; 131.1; 130.9 (2C); 130.8 (2C); 129.6 (3C); 129.5; 129.1; 109.0; 21.7.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₁₇N₄S: [M +H]⁺: *m/z* 381.11739. Found: *m/z* 381.1175 (0 ppm).

Synthesis of Naphthalen-2-ylmethylene-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.19)



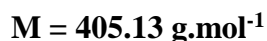
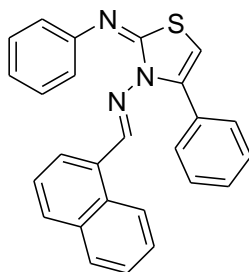
The reaction was performed with (**5.21**) (199 mg, 0.65 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (258 mg, 1.30 mmol), according to the general procedure. The product **9.19** was obtained as yellow crystals (190 mg, 72% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 228 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.48 (s, 1H); 8.10 (m, 1H); 8.01 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.6 Hz); 7.96-7.91 (m, 3H); 7.62-7.56 (m, 5H); 7.55-7.50 (m, 2H); 7.38-7.34 (m, 1H); 7.30-7.23 (m, 5H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.3; 153.7; 144.7; 136.5; 135.1; 134.6; 132.6; 132.1; 131.81 (2C); 131.78; 131.1; 130.9 (2C); 130.1; 129.8; 129.7 (3C); 129.5 (2C); 129.1; 129.0; 128.2; 123.3; 108.9.

HRMS (ESI): calcd for C₂₆H₂₀N₃S: [M +H]⁺: *m/z* 406.13779. Found: *m/z* 406.1380 (0 ppm).

Synthesis of Naphthalen-1-ylmethylene-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.20)



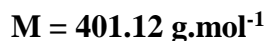
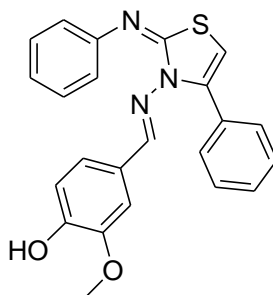
The reaction was performed with (5.22) (211 mg, 0.69 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (274 mg, 1.38 mmol), according to the general procedure. The product 9.20 was obtained as yellow crystals (205 mg, 73% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 224 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 9.00 (s, 1H); 8.68 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 8.05 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); 7.98 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz); 7.70-7.66 (m, 1H); 7.62-7.53 (m, 7H); 7.38-7.34 (m, 1H); 7.31-7.24 (m, 5H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 171.2; 153.7; 144.8; 135.5; 135.1; 133.7; 132.6; 132.0; 131.8 (2C); 131.2; 130.9 (2C); 130.6; 130.3; 129.7 (3C); 129.5 (2C); 129.4; 129.0; 127.7; 126.5; 124.9; 108.9.

HRMS (ESI): calcd for C₂₆H₂₀N₃S: [M +H]⁺: *m/z* 406.13779. Found: *m/z* 406.1380 (0 ppm).

Synthesis of 2-Methoxy-4-[(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-phenol (9.21)



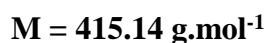
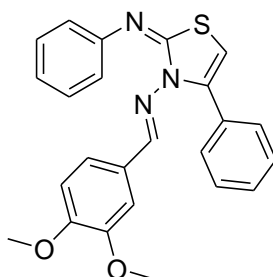
The reaction was performed with (**5.23**) (207 mg, 0.69 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (272 mg, 1.38 mmol), according to the general procedure. The product **9.21** was obtained as yellow crystals (193 mg, 70% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 231 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.29 (s, 1H); 7.74 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz); 7.71 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz); 7.60-7.55 (m, 3H); 7.54-7.49 (m, 2H); 7.35-7.29 (m, 1H); 7.28-7.24 (m, 4H); 7.04 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz); 7.01 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz); 3.85 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 170.8; 164.2; 153.5; 144.6; 135.0; 132.6; 131.8 (2C); 131.1; 130.87 (2C); 130.86 (2C); 129.6 (4C); 129.5; 126.6; 115.7 (2C); 108.8; 56.1.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₂₀N₃O₂S: [M + H]⁺: *m/z* 402.12762. Found: *m/z* 402.1278 (0 ppm).

Synthesis of (3,4-Dimethoxy-benzylidene)-(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-yl)-amine (9.22)



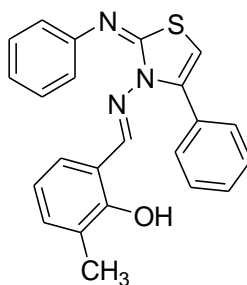
The reaction was performed with (**5.24**) (195 mg, 0.62 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (245 mg, 1.24 mmol), according to the general procedure. The product **9.22** was obtained as white crystals (198 mg, 77% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 220 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.25 (s, 1H); 7.59-7.53 (m, 3H); 7.54-7.50 (m, 2H); 7.41 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz); 7.35-7.32 (m, 1H); 7.31-7.23 (m, 6H); 7.03 d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 3.90 (s, 3H); 3.89 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 170.9; 154.2; 153.7; 151.1; 144.7; 135.1; 132.6; 131.8 (2C); 131.1; 130.9 (2C); 129.8; 129.6 (2C); 129.5 (2C); 127.0; 124.6; 112.7; 110.5; 108.7; 56.64; 56.62.

HRMS (ESI): calcd for C₂₄H₂₂N₃O₂S: [M +H]⁺: *m/z* 416.14327. Found: *m/z* 416.1435 (1 ppm).

Synthesis of 2-Methyl-6-[(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-phenol (9.23)



C₂₃H₁₉N₃OS

M = 385.12 g.mol⁻¹

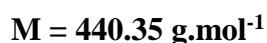
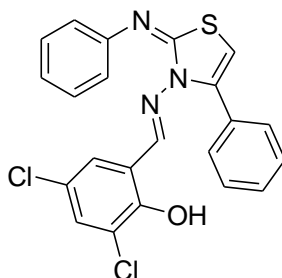
The reaction was performed with (**5.25**) (192 mg, 0.67 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (267 mg, 1.35 mmol), according to the general procedure. The product **9.23** was obtained as yellow solid (192 mg, 74% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 234 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.56 (s, 1H); 7.59-7.54 (m, 3H); 7.53-7.50 (m, 2H); 7.37-7.32 (m, 2H); 7.30-7.26 (m, 5H); 7.23 (s, 1H); 6.89 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz); 2.28 (s, 3H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 170.4; 157.5; 155.9; 144.8; 135.5; 135.3; 132.4; 131.7 (2C); 131.1; 130.8 (2C); 129.79; 129.75; 129.65 (2C); 129.60 (2C); 127.3; 121.1; 118.5; 107.8.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₂₀N₃OS: [M +H]⁺: *m/z* 386.13271. Found: *m/z* 386.1326 (0 ppm).

Synthesis of 2,3-Dichloro-6-[(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-phenol (9.24)



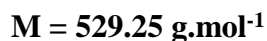
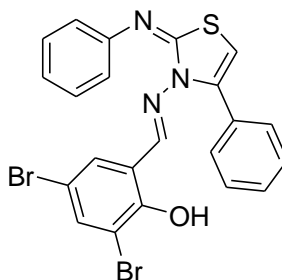
The reaction was performed with (5.26) (236 mg, 0.70 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (276 mg, 1.40 mmol), according to the general procedure. The product 9.24 was obtained as yellow crystals (233 mg, 76% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 230 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 12.11 (bs, 1H); 8.43 (s, 1H); 7.56 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz); 7.51 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz); 7.41-7.31 (m, 5H); 7.27-7.18 (m, 5H); 6.80 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz): 170.0; 152.1; 152.0; 140.4; 136.9; 130.1; 129.4; 128.9 (2C); 128.7 (2C); 128.6; 128.4 (2C); 128.29; 128.28; 128.1 (2C); 122.8; 121.0; 120.8; 101.1.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₅Cl₂N₃OSNa:[M+Na]⁺:*m/z* 462.02106. Found:*m/z* 462.0211 (0 ppm).

Synthesis of 2,4-Dibromo-6-[(4-phenyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-phenol (9.25)



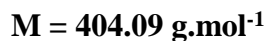
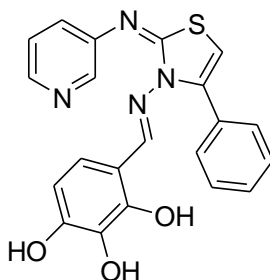
The reaction was performed with (**5.27**) (218 mg, 0.51 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (202 mg, 1.02 mmol), according to the general procedure. The product **9.25** was obtained as yellow crystals (207 mg, 77% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 225°C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 11.91 (bs, 1H); 8.34 (s, 1H); 7.56 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz); 7.51 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz); 7.42-7.27 (m, 5H); 7.25-7.13 (m, 5H); 6.74 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz): 169.7; 153.3; 152.5; 137.7; 133.4; 131.1; 130.5; 130.1 (2C); 129.9 (2C); 129.3; 129.1 (2C); 128.24; 128.20 127.9 (2C); 123.2; 121.9; 121.1; 101.6.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₅Br₂N₃OSNa:[M+Na]⁺:*m/z* 551.24700. Found:*m/z* 4551.2472 (0 ppm).

Synthesis of 4-[[4-Phenyl-2-(pyridin-3-ylimino)-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.1**)**



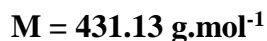
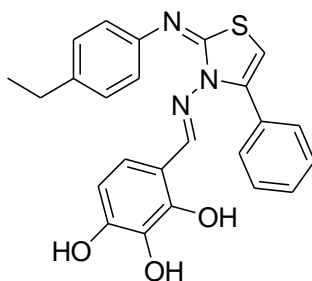
The reaction was performed with (**5.28**) (225 mg, 0.74 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (293 mg, 1.48 mmol) according to the general procedure. The product **10.1** was obtained as solid (191 mg, 64% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 252 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.66 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz); 8.58 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.3 Hz); 8.30 (s, 1H); 8.01-7.97 (m, 1H); 7.60 (dd, 1H, *J* = 8.2, 4.9 Hz); 7.31-7.27 (m, 3H); 7.23-7.20 (m, 2H); 6.77 (s, 1H); 6.76 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 6.37 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 168.0; 158.3; 150.8; 149.2; 145.8; 144.5; 143.3; 140.6; 137.8; 133.9; 130.9; 130.5; 130.4 (2C); 130.2 (2C); 128.3; 123.6; 112.5; 109.0; 105.0.

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₆N₄O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 427.08408. Found: *m/z* 427.0841 (0 ppm).

Synthesis of 4-[[2-(4-Ethyl-phenylimino)-4-phenyl-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.2)



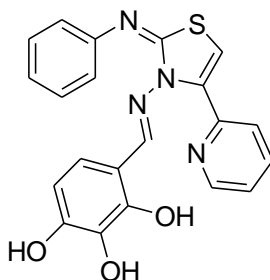
The reaction was performed with (**5.29**) (203 mg, 0.61 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (242 mg, 1.22 mmol) according to the general procedure. The product **10.2** was obtained as solid (177 mg, 67% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 230 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.50 (s, 1H); 7.38 (s, 4H); 7.35-7.23 (m, 5H); 7.18 (s, 1H); 7.02 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz); 6.45 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 2.71 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz); 1.25 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 169.8; 154.2; 151.4; 149.3; 148.9; 144.7; 134.1; 132.6; 131.1 (2C); 131.0; 130.9 (2C); 129.7; 129.6 (2C); 129.4 (2C); 121.9; 112.2; 109.4; 107.8; 29.6; 15.8.

HRMS (ESI): calcd for C₂₄H₂₁N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 454.12013. Found: *m/z* 454.1201 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(2-Phenylimino-4-pyridin-2-yl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.3)



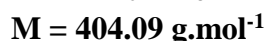
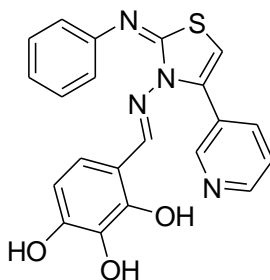
The reaction was performed with **(5.3)** (213 mg, 0.70 mmol) and 2-bromo-1-pyridin-2-yl-ethanone (**6.9**) (279 mg, 1.4 mmol) according to the general procedure. The **10.3** was obtained as solid (173 mg, 61% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 244 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.40 (dd, 1H, *J* = 5.5, 1.7 Hz); 8.30 (s, 1H); 7.73 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.7 Hz); 7.41-7.33 (m, 3H); 7.32-7.25 (m, 4H); 7.03 (s, 1H); 6.75 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.35 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 167.1; 154.5; 149.1; 148.0; 147.7; 146.9; 138.7; 138.2; 136.4; 132.6; 129.3 (2C); 128.8; 128.4 (2C); 124.34; 124.26; 120.6; 111.3; 108.0; 106.9.

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₆N₄O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 427.08408. Found: *m/z* 427.0846 (1 ppm).

Synthesis of 4-[(2-Phenylimino-4-pyridin-3-yl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.4)



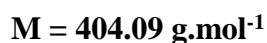
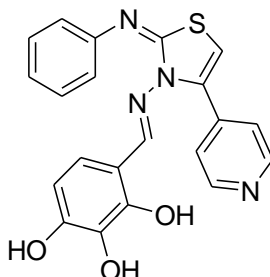
The reaction was performed with **(5.3)** (199 mg, 0.66 mmol) and 2-bromo-1-pyridin-3-yl-ethanone (**6.10**) (261 mg, 1.32 mmol) according to the general procedure. The product **10.4** was obtained as solid (156 mg, 64% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 268 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 11.24 (s, 1H); 9.48 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.53 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz); 7.40-7.31 (m, 5H); 6.82 (s, 1H); 7.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 6.35 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 166.7; 155.6; 149.3; 148.7; 148.5; 147.5; 137.0; 136.9; 132.4; 129.0 (2C); 128.8 (2C); 128.2; 126.6; 123.0; 121.7; 113.3; 111.3; 107.6; 101.7.

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₆N₄O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 427.08408. Found: *m/z* 427.0840 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(2-Phenylimino-4-pyridin-4-yl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.5)



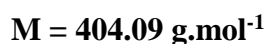
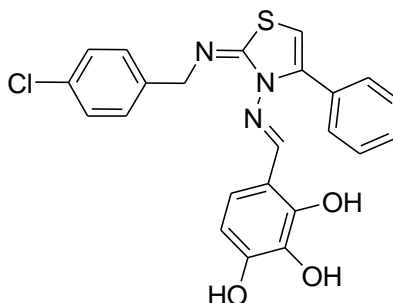
The reaction was performed with **(5.3)** (184 mg, 0.61 mmol) and 2-bromo-1-pyridin-4-yl-ethanone (**6.11**) (241 mg, 1.22 mmol) according to the general procedure. The product **10.5** was obtained as solid (155 mg, 63% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 256 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.79 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz); 8.33 (s, 1H); 7.69 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz); 7.55 (s, 1H); 7.50-7.41 (m, 5H); 7.78 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.37 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 166.1; 156.2; 149.0; 147.6; 145.5; 141.8 (2C); 136.3; 135.5; 132.5; 129.6 (2C); 128.9; 128.3 (2C); 124.5; 121.5; 112.1 (2C); 111.2; 107.9.

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₆N₄O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 427.08408. Found: *m/z* 427.0843 (0 ppm).

Synthesis of 4-[[2-(4-Chloro-benzylimino)-4-phenyl-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.6)



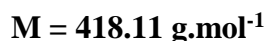
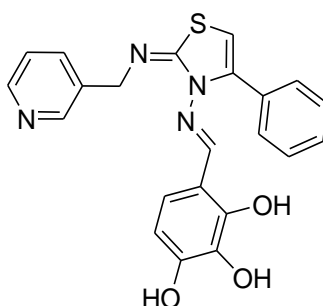
The reaction was performed with (**5.30**) (234 mg, 0.66 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (264 mg, 1.33 mmol) according to the general procedure. The product **10.6** was obtained as solid (198 mg, 66% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 228 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.34 (s, 1H); 7.45-7.39 (m, 3H); 7.36-7.31 (m, 4H); 7.01 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 6.54 (s, 1H); 6.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.03 (s, 2H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 169.2; 154.1; 151.7; 149.0; 144.4; 135.3; 134.1; 133.6; 131.8; 131.0 (2C); 130.3 (2C); 130.1 (2C); 129.6; 129.0 (2C); 122.2; 112.1; 109.6; 108.2; 51.3.

HRMS (ESI): calcd for C₂₄H₁₈ClN₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 474.06551. Found: *m/z* 474.0656 (0 ppm).

Synthesis of 4-[[4-Phenyl-2-(pyridin-3-ylmethylimino)-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.7)



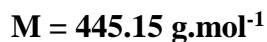
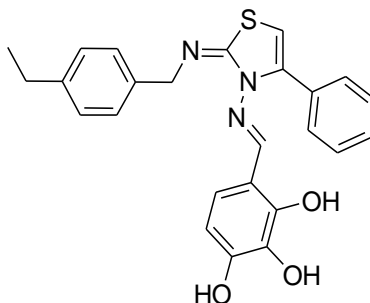
The reaction was performed with (**5.31**) (182 mg, 0.57 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (226 mg, 1.14 mmol) according to the general procedure. The product **10.7** was obtained as solid (150 mg, 63% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 258 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.81 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz); 8.68 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz); 8.31 (s, 1H); 8.23 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz); 7.98 (dd, 1H, *J* = 8.1, 5.7 Hz); 7.49-7.44 (m, 3H); 7.41-7.37 (m, 2H); 6.75 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.56 (s, 1H); 6.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 5.16 (s, 2H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 168.8; 156.3; 151.4; 149.3; 146.7; 142.2; 141.9; 138.2; 134.0; 131.6; 130.8 (2C); 130.5 (2C); 130.3; 129.6; 128.8; 123.6; 112.0; 109.3; 103.9; 47.7.

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₈N₄O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 441.09973. Found: *m/z* 441.0999 (0 ppm).

Synthesis of 4-[[2-(4-Ethyl-benzylimino)-4-phenyl-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.8**)**



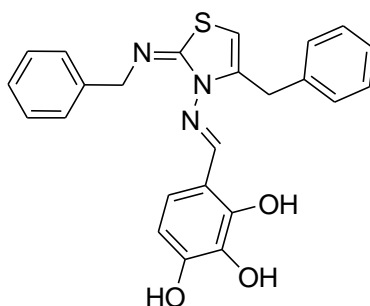
The reaction was performed with (**5.32**) (175 mg, 0.51 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (**6.2**) (200 mg, 1.01 mmol) according to the general procedure. The product **10.8** was obtained as solid (135 mg, 60% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 234 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.36 (s, 1H); 7.48-7.40 (m, 3H); 7.38-7.36 (m, 2H); 7.09 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz); 6.80-6.77 (m, 1H); 6.56-6.53 (m, 1H); 6.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 5.03 (s, 2H); 2.52 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz); 1.12 (s, 3H, *J* = 7.4 Hz).

RMN ¹³C (methanol-d4, 75 MHz): 169.4; 153.7; 151.4; 149.1, 145.9; 144.6; 134.1; 132.2; 131.7, 130.9 (2C); 129.9; 129.7 (2C); 127.3 (2C); 121.6; 112.3; 109.4; 107.5; 51.4; 29.5; 16.0.

HRMS (ESI): calcd for C₂₅H₂₃N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 468.13578. Found: *m/z* 468.1356 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(4-Benzyl-2-benzylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.9)



C₂₄H₂₁N₃O₃S

M = 431.13 g.mol⁻¹

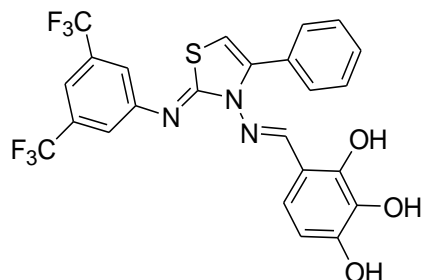
The reaction was performed with (**5.33**) (162 mg, 0.51 mmol) and 1-bromo-3-phenyl-propan-2-one (**6.12**) (215 mg, 1.02 mmol) according to the general procedure. The product **10.9** was obtained as solid (145 mg, 66% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 262 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.36 (s, 1H); 7.38-7.25 (m, 6H); 7.20-7.16 (m, 4H); 6.79 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 6.13 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz); 6.12 (s, 1H); 5.14 (s, 2H); 3.80 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 167.2; 152.7; 148.5; 147.3; 139.8; 135.63; 135.55; 132.4; 128.6 (2C); 128.5(4C); 127.3; 126.8; 125.9 (2C); 120.0; 111.2; 107.6; 103.3; 47.5; 33.0.

HRMS (ESI): calcd for C₂₄H₂₁N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 454.12013. Found: *m/z* 454.1199 (0 ppm).

Synthesis of 4-[[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenylimino)-4-phenyl-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.10)



The reaction was performed with (5.34) (154 mg, 0.35 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone (6.2) (139 mg, 0.70 mmol) according to the general procedure. The product 10.10 was obtained as solid (115 mg, 61% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 228 °C.

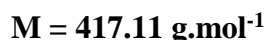
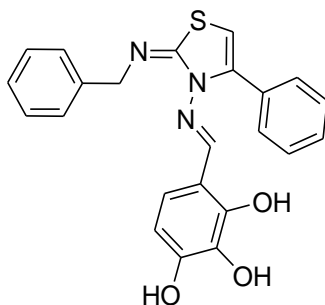
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.27 (s, 1H); 8.09 (s, 2H); 8.04 (s, 1H); 7.29-7.20 (m, 5H); 6.78 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 6.71 (s, 1H); 6.37 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): 166.3; 156.3; 148.8; 147.6; 139.2; 138.8; 132.2 (2C); 130.6 (q, 2C, ²*J* = 33.5 Hz); 130.1; 129.9; 128.8 (2C); 128.4 (2C); 122.7 (q, 2C, ³*J* = 272.8 Hz); 121.9; 121.5; 112.2; 107.8; 101.3.

RMN ¹⁹F (DMSO, 282 MHz): -94.60 (s, 6F).

HRMS (ESI): calcd for C₂₄H₁₅F₆N₃O₃SNa: [M + Na]⁺: *m/z* 562.0636. Found: *m/z* 562.0635 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(2-Benzylimino-4-phenyl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.11)



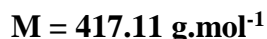
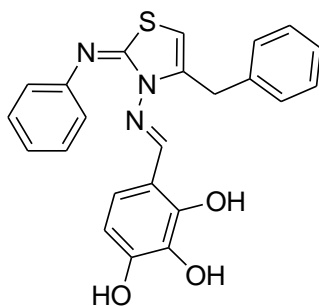
The reaction was performed with **(5.33)** (208 mg, 0.66 mmol) and 2-bromo-1-phenyl-ethanone **(6.2)** (260 mg, 1.31 mmol) according to the general procedure. The product **10.11** was obtained as solid (170 mg, 62% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 229 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.41(s, 1H), 7.46-7.33 (m, 5H); 7.29-7.21 (m, 3H); 6.28 (dd, 2d, *J* = 8.2, 1.6 Hz); 6.82 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.64 (s, 1H); 6.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 5.10 (s, 2H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 169.4; 153.7; 151.5; 149.1; 144.6; 135.0; 134.1; 131.7 (2C); 130.9 (2C); .130.3 (2C); 130.1; 129.8; 129.4; 127.2 (2C); 121.7; 112.2; 109.4; 107.6; 51.6.

HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₁₉N₃O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 440.10448. Found: *m/z* 440.1048 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(4-Benzyl-2-phenylimino-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (10.12**)**



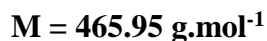
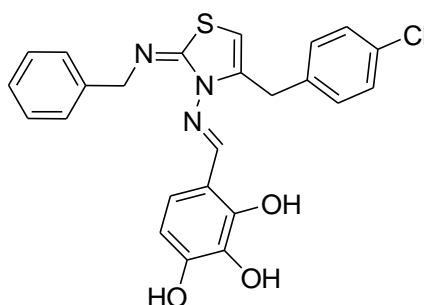
The reaction was performed with **(5.3)** (219 mg, 0.72 mmol) and 1-bromo-3-phenyl-propan-2-one **(6.12)** (305 mg, 1.45 mmol) according to the general procedure. The product **10.12** was obtained as solid (175 mg, 68% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 242 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 8.37 (s, 1H); 7.53-7.46 (m, 3H); 7.36-7.33 (m, 2H); 7.22-7.18 (m, 3H); 6.92 (dd, 2H, *J* = 7.2, 2.6 Hz); 6.84 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 5.51 (s, 1H); 6.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 3.61 (s, 2H).

RMN ^{13}C (methanol- d_4 , 75 MHz): 168.5; 152.3; 149.7; 148.0; 141.0; 136.1; 134.7; 133.2; 130.6; 130.4 (2C); 129.01 (2C); 128.98 (2C); 128.8 (2C); 127.2; 119.4; 111.8; 108.5; 103.5; 34.0.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: m/z 440.10393. Found: m/z 440.1037 (0 ppm).

Synthesis of 4-[[2-Benzylimino-4-(4-chloro-benzyl)-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (11.1)



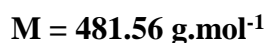
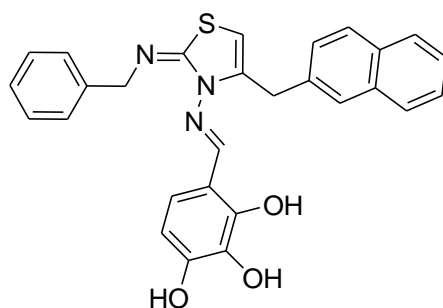
The reaction was performed with (**5.3**) (193 mg, 0.61 mmol) and 1-bromo-3-(4-chloro-phenyl)-propan-2-one (**6.13**) (301 mg, 1.22 mmol) according to the general procedure. The product **11.1** was obtained as solid (168 mg, 66% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 234 °C.

RMN ^1H (DMSO, 300 MHz): 8.52 (s, 1H); 7.32-7.09 (m, 9H); 6.90 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); 6.42 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); 6.41 (s, 1H); 5.29 (s, 2H); 3.86 (s, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz): 167.6; 151.8; 149.1; 147.6; 140.2; 134.9; 134.6; 132.7; 131.7; 130.7 (2C); 128.8(2C); 128.6 (2C); 127.5; 126.0 (2C); 119.2; 111.4; 108.1; 103.0; 48.4; 32.4.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 466.09922. Found: m/z 466.0992 (0 ppm).

Synthesis of 4-[(2-Benzylimino-4-naphthalen-2-ylmethyl-thiazol-3-ylimino)-methyl]-benzene-1,2,3-triol (11.2)



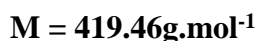
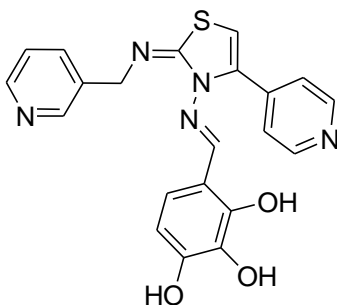
The reaction was performed with (**5.33**) (186 mg, 0.59 mmol) and 2-bromo-1-naphthalen-2-yl-ethanone (**6.14**) (292 mg, 1.18 mmol) according to the general procedure. The product **10.9** was obtained as solid (200 mg, 71% yield), crystallized from acetone. **Mp** = 236 °C.

RMN ¹H (methanol-d₄, 300 MHz): 8.50 (s, 1H); 7.8-7.74 (m, 3H); 7.63 (s, 1H); 7.48-7.44 (m, 2H); 7.33-7.22 (m, 4H), 7.06-6.70 m, 3H); 6.65 (s, 1H); 6.45 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 5.43 (s, 2H); 4.08 (s, 2H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 169.7; 153.4; 151.5; 149.9; 143.8; 135.0; 134.3; 134.1; 134.0; 133.4; 130.3 (2C); 129.9; 129.3; 129.0; 128.74; 128.70; 127.7; 127.5; 127.2; 126.6 (2C); 121.7; 112.1; 109.4; 107.4; 50.9; 34.9.

HRMS (ESI): calcd for C₂₈H₁₄N₃O₃S: [M +H]⁺: *m/z* 482.15384. Found: *m/z* 482.154 (0 ppm).

Synthesis of 4-[[4-Pyridin-4-yl-2-(pyridin-3-ylmethylimino)-thiazol-3-ylimino]-methyl]-benzene-1,2,3-triol (**11.3**)



The reaction was performed with (**5.33**) (165 mg, 0.52 mmol) and 2-bromo-1-pyridin-4-yl-ethanone (**6.11**) (208 mg, 1.04 mmol) according to the general procedure. The product **11.3** was obtained as solid (133 mg, 61% yield), crystallized from ethanol. **Mp** = 260°C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 11.19 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.63 (d, 2H, *J* = 4.9 Hz); 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz); 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H); 7.31 (dd, 1H, *J* = 7.5, 4.5 Hz); 6.78 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 6.74 (s, 1H); 6.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 5.14 (s, 2H).

RMN ¹³C (methanol-d₄, 75 MHz): 166.8; 155.9; 150.7; 149.1 (2C); 148.5; 148.0 (2C); 138.4; 138.1; 134.9; 133.0 (2C); 124.2; 123.4; 122.2; 111.8 (2C); 108.27; 103.0; 49.1.

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₇N₅O₃SNa: [M +Na]⁺: *m/z* 420.11304. Found: *m/z* 420.1136 (1 ppm).

Résumé

La thèse est divisée en deux parties :- Chimie du fluor : synthèse de nouveaux hétérocycles portant des chaînes latérales fluorées, - Chimie médicinale : recherche de nouvelles molécules à visées anticancéreuses.

La première partie se compose de trois chapitres : dans le premier chapitre, des intermédiaires de synthèse de type énonés fluorés ont été synthétisés par une voie originale, et leur réactivité en cyclocondensation a été étudiée pour obtenir de pyrazolines et de pyrrolines avec des chaînes latérales fluorés. Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés à la préparation d'hétérocycles de type chroman-4-one, en utilisant les intermédiaires difluorés précédents. Dans le dernier chapitre, la réaction de Kinugasa a été appliquée pour la première fois sur des dérivés propargyliques *gem*-difluorés. Cette réaction nous a permis de découvrir une voie de synthèse originale à une famille de composés nouveaux, à savoir des exoalkylidène β -lactames portant un fluor en position vinylique.

Dans la seconde partie, notre objectif était de restaurer les propriétés apoptotiques au sein des cellules cancéreuses afin d'obtenir de nouveaux composés à activité antitumorale. A partir de données obtenues par modélisation moléculaire, nous avons fait le design de plusieurs séries d'analogues d'un inhibiteur connu (MIM-1) de la protéine anti-apoptotique Mcl-1. Plus de 40 analogues ont été préparés et testés sur trois variétés de cellules cancéreuses (sein, ovaire et mélanome). Un certain nombre de ces composés ont présenté des activités prometteuses dans ces différents domaines.

Abstract

The thesis is divided into two parts:- Fluorine chemistry: synthesis of new heterocycles bearing fluorine-containing side chains, - Medicinal chemistry: research towards new anticancer molecules.

The first part consists of three chapters: in the first chapter, *gem*-difluoro enone-type intermediates were synthesized through a new route and their cyclocondensation reactions were studied to get pyrazolines and pyrrolines with fluorinated side chains. In the second chapter, type-chroman-4-one heterocycles were prepared using the previous difluorinated intermediates. In the third chapter, the Kinugasa reaction was applied for the first time on *gem*-difluoro propargylic derivatives. This reaction has allowed us to discover a pathway to a new family of molecules, the fluorine-containing exoalkylidene β -lactames.

In the second part, our goal was to reinduce the proapoptotic properties in cancer cells in order to obtain new antitumor compounds. Starting from data obtained through molecular modeling studies, we designed and prepared several series of analogs for a known inhibitor (MIM-1) of the anti-apoptotic protein Mcl-1. Over 40 analogs have been synthesized and screened towards three types of cancer cells (breast, ovarian and melanoma). Some of these derivatives have demonstrated promising data in these areas.

Mots clés : énonés fluorés, cyclocondensation, pyrazolines, pyrrolines, chroman-4-one, dérivés propargyliques *gem*-difluorés, réaction de Kinugasa, exoalkylidène β -lactames, antitumoraux, MIM-1, Mcl-1, apoptose, cancer.