

Cytotoxicite de Dimeres a Squelette Chalcane

Guy Lewin, Maryse Bert, Jean-Claude Dauguet, Jean Dolley,
Veronique Moinet, Pascal Gauduchon, and Jean-Yves Le Talaër

J. Nat. Prod., **1992**, 55 (11), 1679-1681 • DOI:
10.1021/np50089a020 • Publication Date (Web): 01 July 2004

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on April 4, 2009

More About This Article

The permalink <http://dx.doi.org/10.1021/np50089a020> provides access to:

- Links to articles and content related to this article
- Copyright permission to reproduce figures and/or text from this article



ACS Publications
High quality. High impact.

Journal of Natural Products is published by the American Chemical Society, 1155 Sixteenth Street N.W., Washington, DC 20036

CYTOTOXICITE DE DIMERES A SQUELETTE CHALCANE

GUY LEWIN,* MARYSE BERT, JEAN-CLAUDE DAUGUET, JEAN DOLLEY,

Laboratoire de Pharmacognosie

VERONIQUE MOINET, PASCAL GAUDUCHON, et JEAN-YVES LE TALAËR

Laboratoire de Toxicologie,

UFR des Sciences Pharmaceutiques, 1 rue Vaubénard, 14032 Caen Cédex France

ABSTRACT.—Twelve compounds with a flavan or chalcane structure have been evaluated for cytotoxicity in L-1210 cell culture: monomeric compounds were all inactive, whereas three dimers (with a chalcane-flavan or a chalcane-chalcane skeleton) exhibited weak cytotoxicity ($IC_{50} \approx 6 \mu\text{g/ml}$).

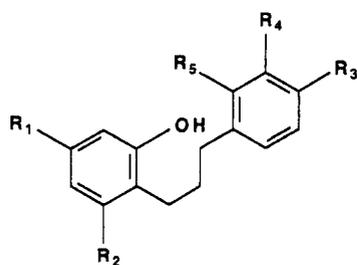
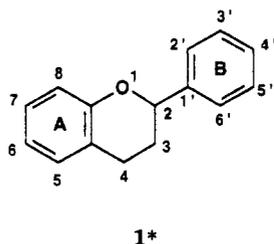
Dans un précédent article (1), nous avons décrit la réduction de dérivés de flavanones naturelles (hespéridine, hespérétine, naringénine, ériodictyol) par NaBH_3CN dans CF_3COOH en mettant en évidence l'influence de la nature des substitutions oxygénées en 7 en 4' sur le cours de la réaction. L'étude de cette réduction a alors été poursuivie sur le modèle le plus simple, la (\pm)-flavanone et

sur d'autres flavanones de synthèse diversement oxygénées sur le noyau B: à côté des produits de réduction attendus (flavanes et chalcane), des composés de condensation dimères chalcane-flavane et chalcane-chalcane ont été dans certains cas isolés (2).

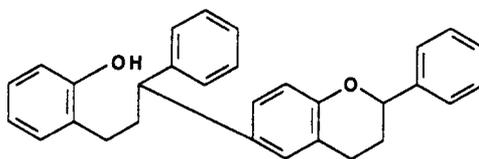
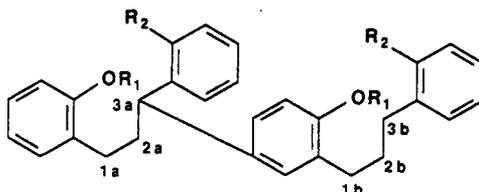
L'existence de composés oxygénés cytotoxiques dans la classe des flavanes d'une part (3) et dans celle des bibenzyles (ou 1,2-diaryléthanes) de structure proche des chalcane d'autre part (4) nous a incités à rechercher une cytotoxicité sur douze des dérivés obtenus (sept monomères 1–7 et cinq dimères 8–12).

L'activité cytotoxique est évaluée sur des cellules de leucémie L1210 clonées dans l'agar semi-solide. Comme l'indique dans le tableau 1, les dérivés monomères se révèlent tous inactifs à $10 \mu\text{g/ml}$, alors qu'à cette concentration, les trois dimères 8, 9, et 10 inhibent totalement la formation de clones. Sur des cultures en suspension, ces trois produits présentent une activité voisine ($IC_{50} \approx 6 \mu\text{g/ml}$). Cette cytotoxicité semble en rapport: d'une part avec la structure dimère elle-même puisque les unités constituant ces dimères, c'est à dire les monomères 1, 2, et 6, sont comme tous les autres monomères étudiés inactifs: et d'autre part avec la présence de phénols libres car par acylation et alkylation, 9 conduit respectivement aux composés 11 moins actif et 12 inactif.

Ces structures dimères pourraient donc constituer des modèles intéressants



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
2	H	H	H	H	H
3	OAc	OH	OMe	OH	H
4	OAc	OH	OMe	OAc	H
5	OAc	OAc	OMe	OAc	H
6	H	H	H	H	OH
7	O-acétyl rutinose	OH	OMe	OAc	H

**8***

- 9*** $R_1=R_2=H$
10* $R_1=H, R_2=OH$
11* $R_1=Ac, R_2=H$
12* $R_1=CH_2CO_2Et, R_2=H$

***1, 9, 10, 11** et **12** sont racémiques, et
8 est un mélange racémique de diastéréoisomères (2).

TABLEAU 1. Effet des Composés **1–12** sur la Formation de Clones par les Cellules L-1210.

Composé	Culture clonogénique ^a				Culture en suspension	
		Clones, % du contrôle			Activité	IC ₅₀ ^b [μM ($\mu g/ml$)]
		0,1 $\mu g/ml$	1 $\mu g/ml$	10 $\mu g/ml$		
1	EC	87±8	69±7	70±3	–	
2	EC	97±3	93±3	81±2	–	
3	EC	83±1	81±6	75±2	–	
4	EC	94±1	80±2	77±7	–	
5	EC	97±4	96±4	80±6	–	
6	EC	94±3	84±5	60±4	–	
7	EC	67±13	67±4	62±6	–	
8	EC	72±5	50±2	0	++	16(6,7)
	EB	85±3	80±2	50±3	–	
9	EC	85±2	58±5	0	++	15(6,4)
	EB	99±2	86±3	55±4	–	
10	EC	87±5	85±5	0	++	13(6)
	EB	99±3	99±3	48±1	±	
11	EC	80±5	80±6	25±1	+	
12	EC	96±3	64±1	76±4	–	
<i>cis</i> -Platine	EC	90±8	9±3	0	++	
	EB	92±5	33±4	0	++	

^aSignification des symboles: EB, exposition brève; EC, exposition continue; –, inactif aux trois concentrations (nombre de clones supérieur à 50% du contrôle); ±, faiblement actif à 10 $\mu g/ml$ (nombre de clones entre 30% et 50% du contrôle); +, actif à 10 $\mu g/ml$ (nombre de clones égal ou inférieur à 30% du contrôle); ++, très actif à 10 $\mu g/ml$ (pas de clones).

^bIC₅₀: dose inhibant de 50% la multiplication cellulaire mesurée après 48 h d'exposition.

pour l'obtention de nouvelles molécules cytotoxiques. Cependant une autre stratégie de synthèse serait à envisager en raison des faibles rendements en dimères obtenus par notre méthode de réduction.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES.—Les spectres de rmn ont été enregistrés dans CDCl_3 sur un spectromètre Bruker AC-200 et les spectres de masse sur un appareil Nermag R10-10C. Les composés **1** à **10** ont été décrits précédemment (1,2).

ACETYLATION DE 9 → 11.—Le dimère **9** (0,021 g, 0,05 mM) est dissous dans 3 ml du mélange Ac_2O /pyridine (1:1). Après 16 h à température ambiante le milieu réactionnel est dilué à l'eau glacée, agité pendant 2 h puis extrait par CH_2Cl_2 . Le résidu sec est purifié par ccm préparative (SiO_2) et fournit **11** (0,018 g): amorphe; smie *m/z* (abondance relative %) $[\text{M}]^+$ 506 (16), 464 (31), 422 (5), 301 (100), 107 (17), 91 (21); rmn ^1H δ ppm 1,86 (quintuplet, $J=7$ Hz, 2H, H_b-2), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,18 (s, 3H, OAc), 2,30 (m, 2H, H_a-2), 2,48 (m, 4H, H_a-1 et H_b-1), 2,60 (t, $J=7$ Hz, 2H, H_b-3), 3,90 (t, $J=7$ Hz, 1H, H_a-3), 6,7 à 7,4 (m, 17H, aromatiques).

ALKYLATION DE 9 PAR $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \rightarrow 12$.—Un mélange de **9** (0,042 g, 0,1 mM) et de K_2CO_3 (0,138 g, 1 mM) est agité dans 5 ml de DMF anhydre jusqu'à dissolution de **9**. On ajoute alors $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (0,1 ml, 0,95 mM), et le milieu est agité et chauffé 110° 3 h sous N_2 . Le milieu réactionnel est alors dilué à l'eau, extrait par Et_2O , et évaporé à sec. Le résidu est purifié en ccm préparative [SiO_2 , CH_2Cl_2 -cyclohexane (4:1)] et fournit **12** (0,029 g): amorphe; smie *m/z* (abondance relative %) $[\text{M}]^+$ 594 (27), 387 (100), 91 (30); rmn ^1H δ ppm 1,25 (t, $J=7,5$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,28 (t, $J=7,5$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,85 (quintuplet, $J=7$ Hz, 2H, H_b-2), 2,35 (m, 2H, H_a-2), 2,65 (m, 6H, H_a-1 , H_b-1 et H_b-3), 3,88 (t, $J=7$ Hz, 1H, H_a-3), 4,22 (quadruplet, $J=7,5$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,25 (quadruplet, $J=7,5$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,60 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 6,5 à 7,3 (m, 17H, aromatiques).

ESSAIS DE CYTOTOXICITE.—*Culture clonogénique.*—Les protocoles expérimentaux ont été décrits en détail

par Tabka *et al.* (5). Les produits solubilisés dans le DMSO sont dilués dans du RPMI 1640 (concentration finale en DMSO 0,2%) avant d'être essayés à trois concentrations: 0,1, 1, et 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La culture clonogénique de la leucémie murine L-1210 est effectuée dans l'agar semi-solide. Deux protocoles sont utilisés: dans un cas, les cellules ont incubées 1 h en présence du produit, rincées puis clonées sur agar semi-solide (exposition brève, EB); dans l'autre cas, les incubations des cellules en présence du produit s'effectuent directement dans les plaques de culture multipuits (exposition continue, EC). Le comptage des clones a lieu 5 à 7 jours après la mise en culture et les résultats sont exprimés en pourcentage du nombre de clones formés par rapport aux témoins. Un produit est jugé actif à une concentration lorsqu'il inhibe la formation d'au moins 50% des clones.

Culture en suspension.—Les cellules sont repiquées dans du milieu RPMI 1X, 10% SVF à raison de $15 \cdot 10^4$ cellules par ml, cultivées en présence de différentes doses du produit et comptées au bout de 48 h. Chaque expérience est faite en double.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. Lewin, M. Bert, J.C. Dauguet, C. Schaeffer, J.L. Guinamant, et J.P. Volland, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7049 (1989).
2. G. Lewin, M. Bert, J.C. Dauguet, J. Dolley, P. Le Ménez, C. Schaeffer, J.L. Guinamant, et J.P. Volland, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **128**, 939 (1991).
3. N. Kaneda, J.M. Pezzuto, D.D. Soejarto, A.D. Kinghorn, N.R. Farnsworth, T. Santisuk, P. Tuchinda, J. Udchachon et V. Reutrakul, *J. Nat. Prod.*, **54**, 196 (1991).
4. G.R. Pettit, S.B. Singh, J.M. Schmidt, M.L. Niven, E. Hamel, et C.M. Lin, *J. Nat. Prod.*, **51**, 517 (1988).
5. T. Tabka, J.F. Héron, P. Gauduchon, J.Y. Le Talaër, J.C. Lancelot, S. Rault, et M. Robba, *Eur. J. Med. Chem.*, **23**, 119 (1988).

Received 1 May 1992