

## 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 ( $IC_{50} \approx 6 \mu\text{g/ml}$ ).

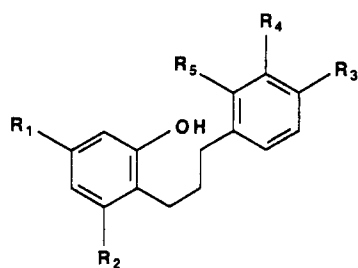
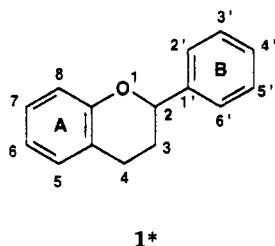
Dans un précédent article (1), nous avons décrit la réduction de dérivés de flavanones naturelles (hespéridine, hespérétine, naringénine, ériodictyol) par  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  dans  $\text{CF}_3\text{COOH}$  en mettant en évidence l'influence de la nature des substitutions oxygénées en 7 en 4' 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).

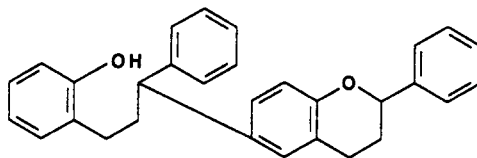
L'existence de composés oxygénés cytotoxiques dans la classe des flavanes d'une part (3) et dans celle des bibenzyles (ou 1,2-diaryléthanes) de structure proche des chalcane d'autre part (4) nous a incités à rechercher une cytotoxicité sur douze des dérivés obtenus (sept monomères 1–7 et cinq dimères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

L'activité cytotoxique est évaluée sur des cellules de leucémie L1210 clonées dans l'agar semi-solide. Comme l'indique 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.

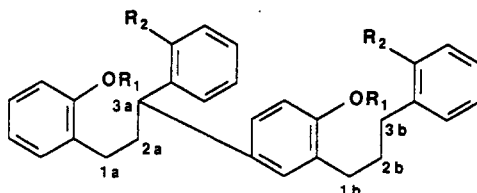
Ces structures dimères pourraient donc constituer des modèles intéressants



|   | R <sub>1</sub>       | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |
|---|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 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<br>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 <sup>a</sup> |         |          |      | Activité | Culture en suspension<br>IC <sub>50</sub> <sup>b</sup> [μM (μg/ml)] |
|---------------------------|-----------------------------------|---------|----------|------|----------|---|
|                           | Clones, % du contrôle             |         |          |      |          |   |
|                           | 0,1 μg/ml                         | 1 μg/ml | 10 μg/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 | –        |   |
|                           | EB                                | 92±5    | 33±4     | 0    | ++       |   |
| <i>cis</i> -Platine ..... | EC                                | 90±8    | 9±3      | 0    | ++       |   |
|                           | EB                                | 92±5    | 33±4     | 0    | ++       |   |

<sup>a</sup>Signification des symboles: EB, exposition brève; EC, exposition continue; –, inactif aux trois concentrations (nombre de clones supérieur à 50% du contrôle); ±, faiblement actif à 10 μg/ml (nombre de clones entre 30% et 50% du contrôle); +, actif à 10 mg/ml (nombre de clones égal ou inférieur à 30% du contrôle); ++, très actif à 10 μg/ml (pas de clones).

<sup>b</sup>IC<sub>50</sub>: 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  $\text{CDCl}_3$  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  $\text{Ac}_2\text{O}$ /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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le résidu sec est purifié par ccm préparative ( $\text{SiO}_2$ ) 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  $^1\text{H}$   $\delta$  ppm 1,86 (quintuplet,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{H}_b-2$ ), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,18 (s, 3H, OAc), 2,30 (m, 2H,  $\text{H}_a-2$ ), 2,48 (m, 4H,  $\text{H}_a-1$  et  $\text{H}_b-1$ ), 2,60 (t,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{H}_b-3$ ), 3,90 (t,  $J=7$  Hz, 1H,  $\text{H}_a-3$ ), 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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (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  $110^\circ$  3 h sous  $\text{N}_2$ . Le milieu réactionnel est alors dilué à l'eau, extrait par  $\text{Et}_2\text{O}$ , et évaporé à sec. Le résidu est purifié en ccm préparative [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -cyclohexane (4:1)] et fournit **12** (0,029 g): amorphe; smie  $m/z$  (abondance relative %)  $[\text{M}]^+$  594 (27), 387 (100), 91 (30); rmn  $^1\text{H}$   $\delta$  ppm 1,25 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,28 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,85 (quintuplet,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{H}_b-2$ ), 2,35 (m, 2H,  $\text{H}_a-2$ ), 2,65 (m, 6H,  $\text{H}_a-1$ ,  $\text{H}_b-1$  et  $\text{H}_b-3$ ), 3,88 (t,  $J=7$  Hz, 1H,  $\text{H}_a-3$ ), 4,22 (quadruplet,  $J=7,5$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,25 (quadruplet,  $J=7,5$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 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