SYNTHESE ET EVALUATION PHARMACOLOGIQUE DE 4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES A ACTIVITE ANTIDIABETIQUE ET DE 1*H*-BENZIMIDAZOLES A VISEE ANTI-OBESITE

THESE DE DOCTORAT

Ecole Doctorale CHIMIE BIOLOGIE
Discipline : Pharmacie
Spécialité : Chimie Thérapeutique

Présentée
et soutenue publiquement par

Anne Bretéché

Le 22 Juin 2004, devant le jury ci-dessous :

Rapporteurs : M BRION Jean-Daniel, Professeur, Directeur d'unité CNRS, Université de Paris
M GUILLAUMET Gérald, Professeur, Université d'Orléans

Examinateurs : M CAIGNARD Daniel-Henri, Chef de projet, IDRS, Croissy / Seine
M LE BAUT Guillaume, Professeur émérite, Université de Nantes
M ROBERT Jean-Michel, Professeur, Université de Nantes
Mme DUFLOS Muriel, Professeur, Université de Nantes

Directeur de thèse : Mme DUFLOS Muriel, Professeur, Université de Nantes

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS 1

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

A – LE DIABETE 5

I – GENERALITES 5

II – CRITERES DE DIAGNOSTIC ET DE SUIVI 6

III – CLASSIFICATION 6

IV – REGULATION DE LA GLYCEMIE 7

IV – LES PATHOLOGIES LIEES AU DIABETE 8

1 – Complications aigues 8

2 – Complications à long terme 8

V – TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2 9

1 – Traitement actuel 9

2 – Nouvelles approches thérapeutiques 11

2-1 – Insulinomimétiques 11

2-2 - Insulino-sensibilisants 12

2-3 – Insulinosecrétagogues 13

2-4 – Autres modes d'action 14

B – PRESENTATION DES PHARMACOMODULATIONS 15

C – 1*H*-4,5-DIHYDROIMIDAZOLES 17

I – GENERALITES 17

1 – Nomenclature 17

2 – Activités pharmacologiques 17

II – METHODES DE SYNTHESES 18

1 – Addition d'une 1,2-diamine sur des nitriles 18

1-1 – Synthèse *via* les iminoethers 18

1-2 – Synthèse en présence de sels de la diamine 18
1-3 – Synthèse catalysée par des composés soufrés 19
1-4 – Synthèse en présence de triméthylaluminium 20
2 – Addition d'une 1,2-diamine sur des acides carboxyliques 20
2-1 – Synthèse en présence de platine sur alumine 20
2-2 – Synthèse en présence de triphénylphosphine 20
3 – Addition d'une 1,2-diamine sur des esters 21
4 – Addition d'une 1,2-diamine sur des orthoesters 22
5 – Autres méthodes de synthèses 22
5-1 – Condensation de 2-halogénoimidazolines 22
5-2 – Utilisation des thiourées 23
5-3 – Addition sur un nitrile allénique ou acétylénique 23
III – STRATEGIE DE SYNTHESE 23

ETUDE CHIMIQUE

PHARMACOMODULATION EN C_2

PARTIE THEORIQUE

A – ACCES AUX ACIDES ET NITRILES 25

I – SYNTHESES D'ACIDES CHROMANE-2-CARBOXYLIQUES ET DE CHROMANE-2-CARBONITRILES 25
1 - Aperçu Bibliographique 25
1.1 - Hétérocyclisation d'γ-arylalkylcyanhydrines 25
1.2 – Hydrogénation de chromones 27
1.3 – Réaction avec une base de Mannich 28
1.4 – Réaction de Friedel-Crafts 28
1.5 – Cyclisation de quinones 29
1.6 – Substitution de 2-alkyloxychromane 30
2 - Travaux réalisés 31
2.1 – Synthèse d'acide 6-hydroxychromane-2-carboxyliques 31
2.2 – Synthèse de 6-hydroxychromane-2-carbonitriles 32

II – SYNTHESES D'ACIDES (CHROMAN-2-YL)ACETIQUES ET DE (CHROMAN-2-YL)ACETONITRILES 33
1 - Aperçu Bibliographique 33
1.1 – Condensationavec un dérivé nitrile 33
1.2 – Réaction de Wittig-Horner 34
2 - Travaux réalisés 35

B – PHARMACOMODULATION EN C_6 35

I – O-ALKYLATIONS 36

II – O-ACYLATION 37

C – ACCES AUX IMIDAZOLINES 37

I – SYNTHESE A PARTIR DES ESTERS 37

II – SYNTHESE A PARTIR DES NITRILES 38

1 – Par formation d'un chlorhydrate d'iminoéther 38

2 – A l'aide du monotosylate de la diamine 39

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES 40

TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES 42

I – METHODES DE SYNTHESE 44

II – CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES 59

PHARMACOMODULATION EN C_4

PARTIE THEORIQUE

A – ACCES AUX CHROMAN-4-ONES 62

I – A PARTIR DE DERIVES O-ALKYLES OU O-ACYLES 63

1 – Cyclisation d'acides β-aryloxypropioniques 63

2 – Réarrangement de Fries 64

II – REACTION DE FRIEDEL-CRAFTS 65

III – REACTIONS DE CONDENSATION 65

1 – A partir d'acide benzoïque et dérivés 65

1.1 - Aperçu bibliographique 65

1.2 – Travaux réalisés 66

2 – A partir de 2-hydroxyacétophénones 69

2.1 - Aperçu bibliographique 69

2.2 – Travaux réalisés 69

B – HOMOLOGATION DE LA CETONE EN NITRILE 72

I - METHODES DIRECTES 72
1 – A l'aide du TPSH 72
2 – Cyanation réductrice 73
3 – *Via* des cyanhydrine-*O,O'*-diéthylphosphates 74
4 – Déshydratation de cyanhydrines 75

II - METHODES INDIRECTES 76
1 – Via une 4-bromochromane 76
2 – *Via* un triflate 77

C – ACCES AUX IMIDAZOLINES 78

I – A PARTIR DES NITRILES 78

II – A PARTIR DES ESTERS 79

PARTIE EXPERIMENTALE 80

PHARMACOMODULATION EN C_3

I – SYNTHESE DE 2*H*-CHROMEN-3-YLMETHANOLS 85

II – SYNTHESE DE 2*H*-CHROMENE-3-CARBOXALDEHYDES 86
1 – Voie a : voie des chroman-4-ones 87
2 – Voie b : voie des salicylaldéhydes 88

ETUDE STRUCTURALE

A – SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE 91

B – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON 94

C – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 99

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A – D.N.I.D. ET IMIDAZOLINES 102

B – PROTOCOLE EXPERIMENTAL 102

I - ANIMAUX ET TRAITEMENT 102

II - TEST DE TOLERANCE AU GLUCOSE (O.G.T.T.) 103

C – RESULTATS 103

CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHES 106

DEUXIEME PARTIE

INTRODUCTION

A – L'OBESITE 110

I – EPIDEMIOLOGIE 110

II – DEFINITIONS 111

III – PHYSIOLOGIE DE LA PRISE DE POIDS 111

1 – Dépenses énergétiques 112

2 – Apports énergétiques 112

3 – Régulation des apports énergétiques 112

IV – PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRISE DE POIDS 113

1 – Facteurs de risques 113

2 – Mécanismes du dérèglement 114

3 – Complications 115

V – PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE 115

1 - Mesures hygiéno-diététiques 116

2 - Traitements médicamenteux 116

3 – Chirurgie 117

4 – A l'étude 117

4.1 – Régulation de la prise alimentaire 117

4.2 – Action sur le métabolisme 118

B – PHARMACOMODULATIONS ENVISAGEES 120

I – SERIE BENZIMIDAZOLE OXYGENEE 120

II – SERIE 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE 120

C – BENZIMIDAZOLES 121

I – GENERALITES 121

II – METHODES DE SYNTHESES 121
1 – Addition d'une 1,2-diamine sur des esters 121
2 – Addition d'une 1,2-diamine sur des nitriles 122
2-1 – Synthèse *via* les trifluorométhanesulfonates de *N*-méthylnitrilium 123
2-2 – Synthèse par chauffage direct 123
2-3 – Synthèse *via* des *N*-arylamidines 124
3 – Addition d'une 1,2-diamine sur des aldéhydes 125
3-1 – Synthèse *via* des imines 125
3-2 – Synthèse *via* des chlorures de *N*-(1-chloro-alkyl)pyridinium 126
4 – Addition d'une 1,2-diamine sur des acides 126
4-1 – Synthèse en présence d'anhydride de phosphonium 126
4-2 – Synthèse sous catalyse acide 127
4-3 – Synthèse *via* des chlorures d'acides 128
5 – Autres méthodes de synthèses 128

D – STRATEGIE DE SYNTHESE 129

ETUDE CHIMIQUE

SYNTHESE DE COMPOSES ACIDES

PARTIE THEORIQUE

A – SERIE HETEROCYCLIQUE (TETRAHYDROFURANE ET PYRANE, CHROMANE ET BENZOFURANE) 131

I – ACIDES TETRAHYDRO-2*H*-PYRANES CARBOXYLIQUES 131
1 – Acide tétrahydro-2*H*-pyrane-2-carboxylique 131
2 – Acide tétrahydro-2*H*-pyrane-3-carboxylique 132
3 – Acide tétrahydro-2*H*-pyrane-4-carboxylique 133

II – ACIDES CHROMANES CARBOXYLIQUES 134
1 – Acide chromane-2-carboxylique 134
2 – Acide chromane-3-carboxylique 134
2.1 - Aperçu bibliographique 134
2.2 – Travaux réalisés 135
3 – Acide chromane-4-carboxylique 135

III – ACIDES BENZOFURANES CARBOXYLIQUES
ACIDES 2,3-DIHYDROBENZOFURANES CARBOXYLIQUES 136
1 – Acide 2,3-dihydrobenzofurane-2-carboxylique 136
1.1 - A partir du salicylaldéhyde 136
1.2 - A partir du 2,3-dichlorophénol 138
2 – Acide benzofurane-3-carboxylique 139

2.1 - A partir de la 2-hydroxyacétophénone 139
2.2 - A partir du 3-bromofurane 139
3 – Acide 2,3-dihydrobenzofurane-3-carboxylique 140

B – SERIE FURANE 141

I – PHARMACOMODULATION EN C_5 DU FURANE 141
1 – Aperçu bibliographique 141

2 – Travaux réalisés 143
2.1 - Couplages de Suzuki sur l'acide 5-bromofuroïque 143
2.2 - Couplages de Suzuki sur une bromoquinoléine 144

II – PHARMACOMODULATION EN C_2 ET C_3 DU FURANE 148
1 – Aperçu bibliographique 148
2 – Travaux réalisés 150

PARTIE EXPERIMENTALE

TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES 151
I – METHODES DE SYNTHESES 153
II – CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES 169

SYNTHESE DE COMPOSES BENZIMIDAZOLES

PARTIE THEORIQUE

A – SERIE HETEROCYCLIQUE (TETRAHYDROFURANE ET PYRANE, CHROMANE ET BENZOFURANE) 171
B – SERIE FURANE 174
I – PHARMACOMODULATION EN C_5 DU FURANE 175
II – PHARMACOMODULATION EN C_2 et C_3 DU FURANE 179

PARTIE EXPERIMENTALE

I – METHODES DE SYNTHESES 181

II – CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES 189

ETUDE STRUCTURALE

A – SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE 195

B – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON 202

C – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 223

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A - AMPK ET METABOLISME DES LIPIDES 232

I – METABOLISME DES LIPIDES 232
1 – Classification des lipides 232
2 – Biosynthèse de quelques lipides 232
2.1 - Biosynthèse des acides gras 232
2.2 - Biosynthèse du cholestérol 233
3 – Catabolisme de quelques lipides 233
3.1 - Catabolisme des acides gras 233
3.2 - Catabolisme des triglycérides 234

II – ROLE DE L'AMP-KINASE (AMPK) 235
1 – Structure de l'AMPK 235
2 – Régulation de l'AMPK 236
3 – Cibles de l'AMPK 237

B – ESSAIS IN VITRO 238

I – PROTOCOLES EXPERIMENTAUX 238
1 – Etude sur culture primaire d'hépatocytes 238
2 – Etude sur l'enzyme partiellement purifiée à partir d'hépatocytes isolés en absence ou en présence d'AMP 238

II – RESULTATS 238
1 – 1*H*-Benzimidazole 239
2 – 2-(Furyl)-1*H*-benzimidazole et dérives 241

III – DISCUSSION 242

CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE 244

BIBLIOGRAPHIE 246

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations dans la partie biologique :

ACC : acétyl-CoA carboxylase
ADP : adénosine diphosphate
AG : acide gras
AICAR : 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-*D*-ribofuranoside
AMP : adénosine monophosphate
AMPK : adénosine 5'monophosphate activated protein kinase
AMPKK : adénosine 5'monophosphate activated protein kinase kinase
ATP : adénosine triphosphate

BMI : body mass index ou indice de masse corporelle

cal : calories
CPT-1 : carnitine palmitoyl transférase 1
CPT-2 : carnitine palmitoyl transférase 2

DID : diabète insulino-dépendant
DNID : diabète non insulino-dépendant

HbA_{1C} : hémoglobine glyquée
HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA

IMC : indice de masse corporelle

LHS : lipase hormonosensible

α-MSH : α-melanocyte stimulating hormone

$NADP^+$: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NPY : neuropeptide Y

OGTT : test de tolérance au glucose par voie orale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PKA : protéine kinase $AMP_{cyclique}$ dépendante

TG : triglycéride
Thr : thréonine

ZMP : 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-*D*-ribofuranoside monophosphate

Abréviations dans la partie chimique :

AE : acétate d'éthyle
AL : acide de Lewis
Ar : aromatique

cHex : cyclohexane

DCP : dichorophosphate de phényle
DIBAL-H : hydrure de diisopropylaluminium
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxide

EDP : éther de pétrole
EE : éther diéthylique
EI : éther diisopropylique

IR : infrarouge

HMTA : hexaméthylènetétramine

***M*r** : masse molaire

NBS : *N*-bromosuccinimide

Rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire

TA : température ambiante
THF : tétrahydrofurane

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE ET EVALUATION PHARMACOLOGIQUE DE 4,5-DIHYDRO-1H-IMIDAZOLES A ACTIVITE ANTIDIABETIQUE

INTRODUCTION

A – LE DIABETE

I – GENERALITES

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)[1], le nombre de diabétiques dans le monde devrait plus que doubler d'ici 2030 passant de 13,5 millions en 1995 à 370 millions soit 4,3% de la population mondiale. Les pays en voie de développement ne sont pas épargnés avec une progression de 84 à 228 millions de malades d'ici 2025 soit une hausse de 170%. Durant la même période, le diabète continuera de progresser dans le monde développé (augmentation prévue de 40% entre 1995 et 2025) : c'est déjà la quatrième cause de mortalité. La population malade sera aussi de plus en plus jeune, femmes et hommes étant touchés indifféremment.

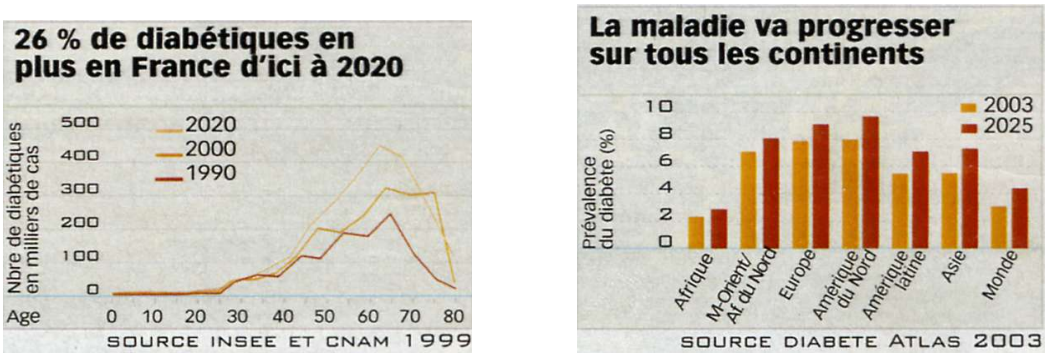


Schéma 1 : Progression du diabète en France et dans le monde

En France[2], près de deux millions de diabétiques étaient recensés dont 1,7 millions de personnes atteintes du type 2, le nombre de malades non traités étant estimé à 500 000 ; une hausse de 26% est par ailleurs prévue d'ici 2020.

Plusieurs facteurs sont évoqués pour expliquer cette augmentation spectaculaire :
- l'accroissement et le vieillissement de la population,
- le mode de vie sédentaire (absence ou faible activité physique),
- des mauvaises habitudes alimentaires (destruction du rythme et des horaires de repas favorisant le grignotage, consommation excessive de sucres et lipides pouvant entraîner une obésité, malnutrition).

Le diabète est donc un problème de santé public majeur, tant en terme de mortalité que de coûts pour les systèmes de santé, auquel il convient d'apporter des réponses en développant de nouveaux axes de recherches thérapeutiques pour découvrir des médicaments potentiellement plus efficaces et moins toxiques.

[1] http://www.who.int/inf-pr-1998/fr/cp98-63.html
[2] Anonyme, *Actualités pharmaceutiques*, **2001**, n°398, 30-43

II – CRITERES DE DIAGNOSTIC ET DE SUIVI

Le diabète a été défini par l'O.M.S. comme un état d'hyperglycémie chronique relevant de facteurs génétiques ou environnementaux agissant souvent conjointement.
En cause : un déficit de la production d'insuline.

Le diagnostic[3] du diabète repose sur la mesure de la glycémie réalisée dans des conditions de jeûne : depuis 1997, l'American Diabetes Association (A.D.A.) a abaissé le seuil critique de glycémie à jeun à 1,26 g / L (7,0 mmol / L).

Le test d'hyperglycémie provoquée orale H.G.P.O. (mesure de la glycémie deux heures après ingestion de 75 g de glucose) n'est plus pris en compte. Cependant, pour confirmer le diagnostic, une seconde mesure de la glycémie est préférable.

Le diagnostic peut en outre être établi par la présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voir coma) et une glycémie au hasard supérieure ou égale à 2 g / L (11,1 mmol / L).

Un critère d'équilibre thérapeutique[4] a également été mis en place, la mesure du taux d'hémoglobine glyquée HbA_{1C}. Cette valeur est mesurée tous les trois à quatre mois et doit être inférieure ou égale à 6,5%. Une étude de l'U.K.P.D.S. (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a par ailleurs montré que le maintien de ce taux protège de façon significative des différentes complications de la maladie sur une période de dix ans.

III – CLASSIFICATION

Plusieurs types de diabète[5] sont classiquement distingués :

- Le **diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant _ D.I.D.)** est une maladie auto-immune. Le système immunitaire se dérègle détruisant les cellules β du pancréas induisant une carence en insuline. Il concerne plus fréquemment le sujet jeune (enfant ou adolescent) et représente 10 à 15% des cas.

- Le **diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant _ D.N.I.D.)** atteint lui le plus souvent les adultes de plus de 40 ans ayant parfois des antécédents familiaux et représente 80 à 90% des cas. Il peut être associé à un surpoids voir à une obésité. Ce type de diabète est dans un premier temps du à une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques (muscles et foie). Le pancréas réagit alors par une surproduction d'insuline (hyperinsulinisme) pour maintenir la glycémie. Puis, on assiste à un épuisement progressif de la fonction insulinique du pancréas et à une pérennisation du diabète.

- Le **diabète gestationnel** survient surtout après le deuxième trimestre de grossesse.

- Les **diabètes spécifiques** sont dus à diverses autres pathogénies : des pancréatopathies, des endocrinopathies et des causes iatrogènes.

IV – REGULATION DE LA GLYCEMIE

[3] www.ANAES.fr / Service évaluation des technologies et service évaluation économique, **2003**, 16
[4] Anonyme, *Actualités pharmaceutiques*, **2001**, n°394, 24-26
[5] Anonyme, *A. I. M.*, **1998**, n°54, 49-51

Les glucides alimentaires absorbés lors d'un repas sont hydrolysés par différentes enzymes au niveau intestinal conduisant à la formation d'oses simples dont le glucose, régulateur essentiel de la biosynthèse et de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques.

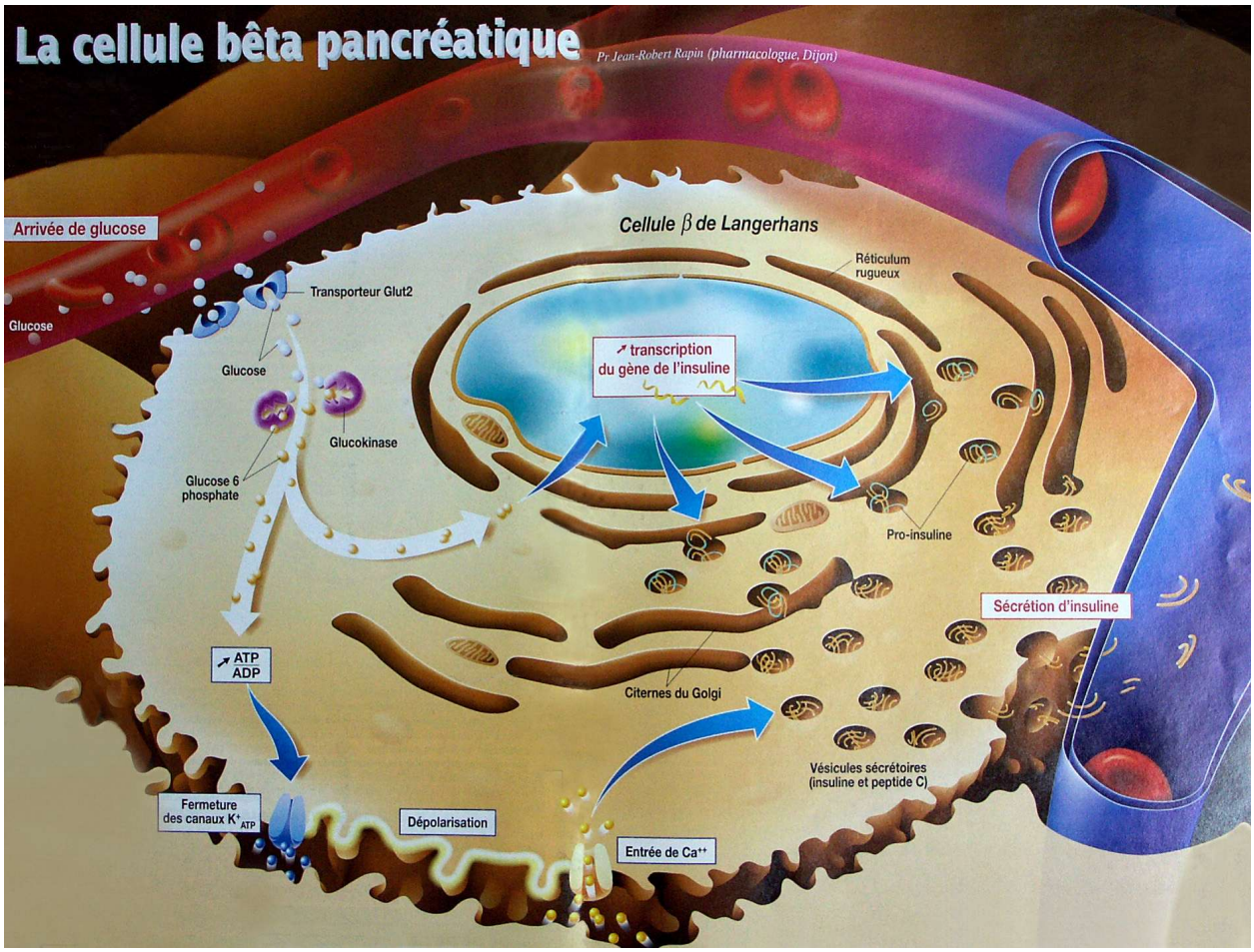


Schéma 2 : régulation de la glycémie[6]

En effet, le glucose entre dans la cellule β grâce à son transporteur Glut 2. Il est ensuite phosphorylé sous l'action de glucokinase. La glycolyse augmente la concentration d'A.T.P. par rapport à l'A.D.P. induisant la fermeture des canaux K^+ A.T.P. dépendants. Il s'ensuit une dépolarisation de la membrane puis l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants. Le flux d'ions calcium Ca^{2+} entrant dans la cellule déclenche l'exocytose des vésicules de sécrétion de l'insuline, hormone peptidique orchestrant l'utilisation du glucose par les cellules.

L'insuline permet en effet d'une part d'inhiber la production hépatique de glucose et d'autre part d'augmenter sa mise en réserve sous forme de glycogène dans les muscles. Le glucose peut aussi par cette hormone être transformé en graisse (Triglygérides) stockée dans les tissus adipeux. Un déficit en insuline interdit donc ce stockage et augmente la glycémie.

V – LES PATHOLOGIES LIEES AU DIABETE

[6] J.-R. Rapin, *A. I. M.*, **2002**, 84, 28-29

Bien que le diabète de type 2 soit encore aujourd'hui considéré comme une pathologie bénigne, l'apparition des complications dues à une hyperglycémie chronique est quasiment inévitable à plus ou moins long terme.

1 – Complications aiguës

Ce sont surtout deux types de comas :

- **l'acido-cétose diabétique** (plus fréquemment chez les diabétiques de type 1)
  En cas d'hyperglycémie, lorsque l'insuline est en quantité insuffisante ou en cas d'insulino-résistance, l'organisme a recours pour se nourrir à des graisses de réserve ce qui provoque la production de déchets (corps cétoniques et déchets acides) qui s'accumulent perturbant ainsi le bon fonctionnement des cellules, entraînant fatigue, vomissement, déshydratation et baisse de tension. Si la situation n'est pas corrigée rapidement, elle peut aboutir au coma.

- **le coma hyperosmolaire**
  Cette complication survient le plus souvent chez les diabétiques de type 2 non traités par l'insuline à l'occasion d'une infection aigue (pneumonie, angine, diarrhées…) et la conséquence est fatale dans 20% des cas. Lors d'une très forte hyperglycémie plus une très forte glycosurie (mais sans cétonurie), le volume des urines augmente et la déshydratation se généralise. La perte de poids et la baisse de tension artérielle sont accentuées en quelques jours conduisant à des troubles neurologiques (convulsions…) et à des troubles de conscience (obnubilation puis coma).

Ces complications sont devenues beaucoup plus rares grâce à l'auto surveillance glycémique qui permet un traitement plus précoce et plus efficace.

2 – Complications à long terme

Le diabète est un facteur de risque vasculaire, provoquant l'altération des gros vaisseaux artériels (macroangiopathies) mais aussi des petits vaisseaux (microangiopathies).

- **les macroangiopathies**
  Elles conduisent à des accidents vasculaires cérébraux et à des infarctus du myocarde.

- **les microangiopathies**
  Elles sont caractérisées par une perturbation des échanges entre le sang et les tissus en raison des modifications moléculaires et tissulaires irréversibles liées à l'excès de glucose.
  - **la rétinopathie** : Première cause de cécité dans les pays industrialisés, elle touche environ 25% des diabétiques. Une perte d'acuité visuelle est dans un premier temps observée, suivie dans une deuxième phase d'un décollement de la rétine ou glaucome, susceptible d'évoluer vers la cécité.
  - **la néphropathie** : Les glomérules (sites de filtration du sang et de formation des urines) sont atteints d'où la présence de protéines dans les urines (protéinurie) et une diminution progressive de la fonction rénale. Elle peut aboutir à une dialyse ou à une transplantation du rein si nécessaire.
  - **la neuropathie** : Cette complication, fréquente notamment chez les sujets âgés, est une perturbation de la transmission de l'influx nerveux, affectant aussi bien le système nerveux périphérique que celui végétatif (autonome). Dans le cas de l'atteinte du système

nerveux périphérique, des douleurs ou troubles sensitifs ou moteurs sont observés (paralysie ou faiblesse musculaire). Si le système nerveux végétatif est touché, les dysfonctionnements sont multiples : cardiovasculaires (tachycardie), digestives (nausées, constipations ou diarrhées) ou encore des problèmes osseux (tassements et déformations).

VI – TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

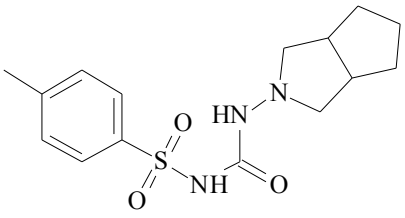
Nous nous attarderons sur les traitements du diabète de type 2, premier objectif de ce propos, la thérapie insulinique étant principalement utilisée pour soigner les diabétiques insulino-dépendants. Des greffes[7] d'îlots de Langerhans humains ou d'un pancréas artificiel sont aussi actuellement à l'étude.

1 – Traitement actuel

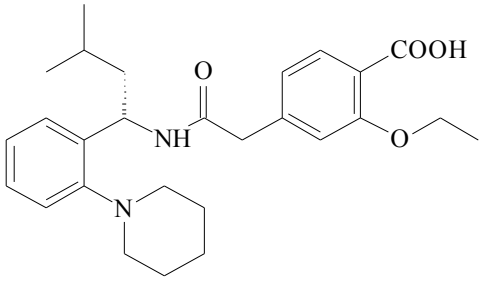
Dans le traitement du diabète non-insulinodépendant, le premier objectif est un retour à un poids normal et à la stabilisation de ce poids par contrôle de l'apport calorique et une répartition de la prise alimentaire en trois repas. L'objectif est d'obtenir une vitesse de perte pondérale comprise entre 2 et 4 kilos par mois. Il est en outre vivement conseillé de pratiquer régulièrement une activité physique.

Lorsque de telles mesures ne suffisent pas ou plus pour réguler la glycémie, l'administration d'antidiabétiques oraux devient nécessaire.
Dans l'arsenal thérapeutique actuel, quatre grandes classes de médicaments peuvent être prescrites :

- une ***sulfonylurée*** telle le **glicazide** ou **DIAMICRON®**[8] ou un ***glinide***, par exemple le **repaglinide** ou **NOVONORM®**[9], qui agissent en stimulant la sécrétion de l'insuline au niveau des cellules β pancréatiques. Ils se lient à un récepteur membranaire spécifique couplé au canal potassique ATP-dépendant des cellules β, provoquant la fermeture de ce canal, la dépolarisation de la membrane, l'entrée des ions calcium et la libération d'insuline.



glicazide, DIAMICRON® (Servier)



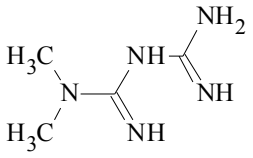
répaglinide, NOVONORM® (Novo Nordisk)

Les sulfonamides peuvent conduire à des hypoglycémies.

- un ***biguanide*** comme la **metformine** ou **METFORMINE®** ou **METFORMAX®**[10] commercialisée sous diverses formes de sels qui possèdent des propriétés

[7] (a) A. M. J. Shapiro *et al*., *N. Engl. J. Med*., **2000**, 343, 230-238 ; (b) D. Bême, www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0302/dossier/sa_3633_pancreas_artificiel.html
[8] Anonyme, *A. I. M*., **1997**, supplément, 7-10
[9] Anonyme, *Drugs Fut*., **1999**, 24(7), 815-819
[10] Anonyme, *A. I. M*., **1998**, 53, 35-37

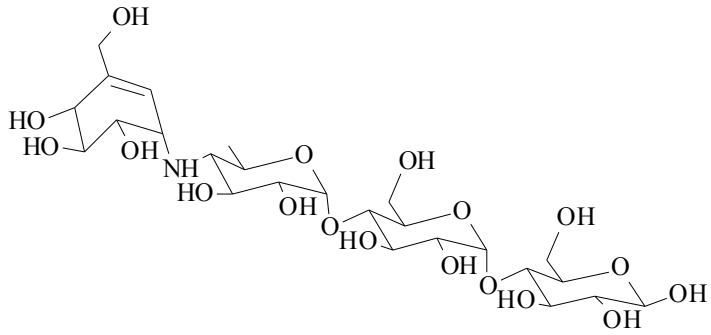
normoglycémiantes (augmentation de l'utilisation périphérique du glucose) et insulinosensibilisantes.



metformine, METFORMINE®
(Lipha Santé)

Les effets secondaires principaux sont des diarrhées et des troubles digestifs allant jusqu'à l'acidose lactique.

- un ***inhibiteur d'α-glucosidase*** tel l'**acarbose** ou **GLUCOR®**[11] qui agit en réduisant l'absorption des hydrates de carbones en inhibant certaines enzymes impliquées dans l'hydrolyse des polysaccharides en sucres simples.

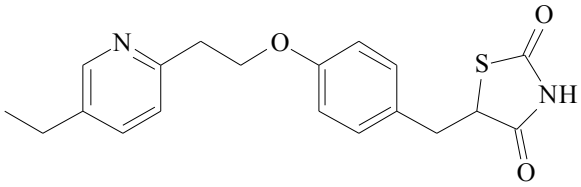


acarbose, GLUCOR®
(Bayer Pharma)

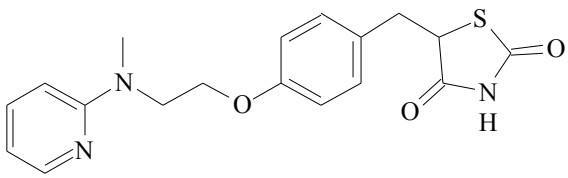
Une tolérance digestive médiocre est observée chez un tiers des patients.

- une ***glitazone***[12] ou ***thiazolodinedione*** par exemple la **pioglitazone** ou **ACTOS®**, la **rosiglitazone** ou **AVANDIA®**, qui améliorent la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline par réduction de l'insulino-résistance et normalisent la glycémie par augmentation de la captation et de l'utilisation du glucose par les muscles et les tissus adipeux. Elles abaissent ainsi significativement le taux de HbA_{1C}, de glucose plasmatique et d'acides gras libres. Ces molécules agissent en activant spécifiquement des récepteurs PPARγ (Peroxysomal Proliferator Activated Receptor Gamma) avec une très haute affinité.

[11] Anonyme, *A. I. M.*, **1997**, supplément, 11-13
[12] Anonyme, *Actualités pharmaceutiques*, **2003**, hors-série 417 bis, 30-33



pioglitazone, ACTOS®
(Takeda)



rosiglitazone, AVANDIA®
(GlaxoSmithKline)

Ces médicaments sont utilisés uniquement en association avec un autre antidiabétique oral comme la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant mais ils sont contre-indiqués pendant une grossesse ou durant l'allaitement. Il convient par ailleurs de surveiller les effets secondaires au niveau hématologique, hépatique et cardiovasculaire.

En cas d'échec de la monothérapie (taux d'HbA_{1C} > 8%), une bithérapie est prescrite avec un sulfamide, un glinide ou une glitazone et la metformine, à faible dose puis dose maximale. Le **GLUCOVANCE®**[13], association d'une sulfonylurée (glibenclamide) et d'un biguanide (metformine) est d'ailleurs maintenant commercialisé par la firme Merck-Lipha de façon à simplifier le traitement pour le patient pour une meilleure observance thérapeutique.

L'insulinothérapie est la dernière arme thérapeutique en cas d'échec de la bithérapie orale maximale. Chaque année, 5 à 10% des diabétiques de type 2 deviennent insulinorequérants. Les modalités du traitement sont une injection d'insuline au coucher associée à une monothérapie orale. En cas d'échec, une insulinothérapie conventionnelle à deux injections par jour est proposée. Enfin, devant un nouvel échec, une insulinothérapie intensive à trois injections par jour est prescrite. L'emploi d'un analogue de l'insuline à action plus rapide, **l'insuline Lispro**, peut être alors proposé.

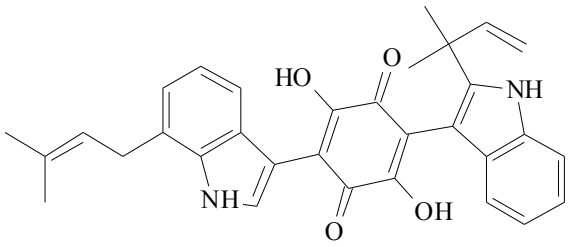
2 – Nouvelles approches thérapeutiques

La prévalence du diabète de type 2 est en constante augmentation et le traitement palliatif de cette maladie fait appel à des médicaments dont les effets secondaires ne sont pas négligeables d'où de nouvelles recherches d'antidiabétiques plus efficaces et potentiellement moins toxiques dont quelques exemples sont présentés ci-dessous.

2-1 - Insulinomimétiques

En 1999, Merck présente la découverte de l'activité insulinomimétique d'une petite molécule non peptidique, d'origine naturelle, la **déméthylastérriquinone B1 (L-783,281)**[14].

[13] A. J. Scheen, *Rev. Med. Liege*, **2003**, 58(6), 448-452
[14] B. Zhang *et al*., *Science*, **1999**, 284, 974-977



L-783,281

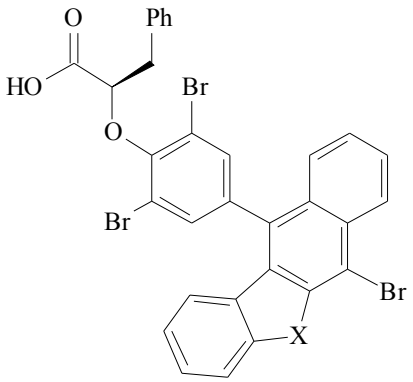
Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé mais il a été démontré que cette molécule induit la phosphorylation du récepteur à l'inuline mais aussi celle de son substrat (IRS-1) et de certaines kinases, diminuant ainsi la concentration du glucose plasmatique.

2-2 - Insulino-sensibilisants

Inhibiteurs de la Protéine Tyrosine Phosphatase-1B (PTP-1B)

La phosphatase PTP-1B désactive le récepteur à l'insuline en clivant les groupements phosphates au niveau des tyrosines. Un inhibiteur de cette protéine, comme un sel de Vanadium[15], empêche la déphosphorylation du récepteur à l'insuline et induit une stimulation de la réponse du signal à l'insuline. Ces sels sont par contre peu sélectifs et surtout toxiques, le vanadium s'accumulant dans les os et les organes.

Les composés **I** et **II** à structure 11-arylbenzo[*b*]naphto[2,3-*d*]furane ou thiophène inhibent la PTP-1B et sont actifs par voie orale.



I: X = S; II: X = O

Une autre approche serait d'utiliser un oligonucléotide antisense pour diminuer l'expression de la PTP-1B permettant ainsi la normalisation du taux de glucose plasmatique.

Adiponectine

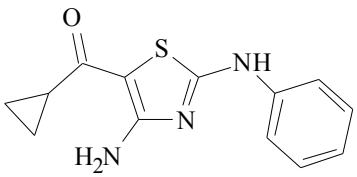
L'adiponectine est l'une des adipocytokines secrétées par le tissu adipeux. Ses mécanismes d'action sont encore non élucidés mais si son taux et son expression sont faibles, elle induit une insulinorésistance. Il a été montré que des injections d'adiponectine permettraient d'améliorer la sensibilité à l'insuline[16].

---

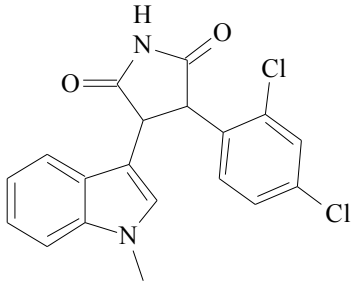
[15] J. H. McNeill *et al*., *J. Med. Chem*., **1992**, 35(8), 1489-1491
[16] T. Yamauchi *et al*., *Nature Medicine*, **2001**, 7(8), 941-946

Inhibiteurs de la Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3)

La GSK-3 est une protéine sérine / thréonine kinase qui inhibe la glycogène synthase. Chez les diabétiques, l'insuline ne joue plus son rôle d'inhibiteur de cette enzyme, provoquant un accroissement de son activité en conséquence une hyperglycémie. Un inhibiteur de la GSK-3, tel le thiazole **NN-57-0541** ou l'indole **SB-216763**, stimule l'action de cette kinase, abaissant ainsi la glycémie[17].



NN-57-0541 (Novo Nordisk)

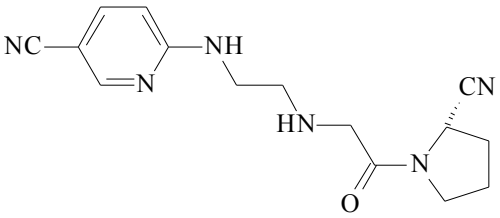


SB-216763 (GlaxoSmithKline)

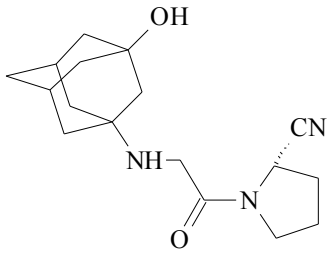
2-3 - Insulinosecrétagogues

Glucagon Like Peptide (GLP-1)

Le glucagon Like Peptide est une hormone qui stimule la production d'insuline en présence de glucose. Mais cette hormone est rapidement inactivée par une enzyme, la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). La recherche de peptides ayant une action analogue au GLP-1, comme l'**Exendine 4**[18] ou le **NN 2211**[19] (Novo), ou d'inhibiteurs du DPP-IV, tels le **NVP-DPP728** ou le **NVP-LAF237** de Novartis[20], constitue ainsi un axe thérapeutique prometteur pour réguler la glycémie.



NVP-DPP728



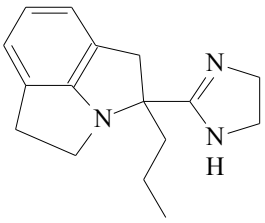
NVP-LAF237

Antagonistes α_2-adrénergiques

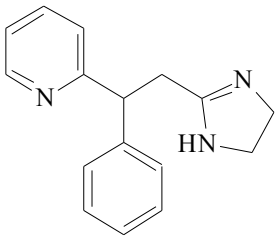
Les premiers antagonistes des récepteurs α_2-adrénergiques présents sur la membrane des cellules β pancréatiques développés, le **MIDAGLIZOLE** (Daiichi Pharmaceutical)[21] et le **DERIGLIDOLE** (Synthélabo)[22], agiraient en stimulant la sécrétion d'insuline et montrent une activité antihyperglycémiante *in-vivo*. Il faut noter par contre que le développement de ces molécules est actuellement suspendu.

---

[17] M. Patel *et al*., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2003**, 12(4), 623-633
[18] L. L. Nielson *et al*., *Regulatory Peptides*, **2004**, 117, 77-88
[19] L. Bjerre Knudsen *et al*., *Drugs Fut*., **2001**, 26(7), 677-685
[20] E. B. Villhauer *et al*., *J. Med. Chem*., **2003**, 46(13), 2774-2789
[21] K. Kameda *et al*., *Arzneim. Forsch. Drug. Res*., **1982**, 32(I) n°1, 39-44
[22] J. C. Jonas *et al*., *Eur. J. Pharm*., **1994**, 264, 81-84



DERIGLIDOLE



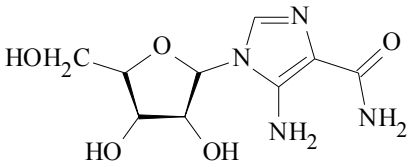
MIDAGLIZOLE

Leur mode d'action est encore mal connu ; certains composés imidazoliniques stimulent la sécrétion d'insuline sans être de bons antagonistes α_2-adrénergiques : leurs effets pourraient être dus à des interactions avec les canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate (K^+ATP) situés sur les cellules β-pancréatiques ou à l'existence de récepteurs spécifiques aux imidazolines.

La recherche de nouveaux dérivés imidazoliniques pour le traitement du diabète de type 2 fait l'objet de cette première partie.

2-4 – Autres modes d'action

Le traitement d'animaux diabétiques avec un activateur de l'AMPK (Adenosine 5'-monophospate-activated protein kinase), le 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-*D*-ribofuranoside **A.I.C.A.R.**, provoque une diminution du taux de glucose sanguin.



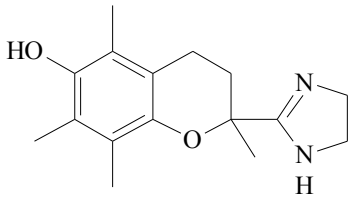
A.I.C.A.R.

L'activation de l'AMPK, un hétérotrimère protéique, favoriserait le transport du glucose en stimulant la production de transporteurs de glucose GLUT-4 dans les muscles notamment.[23]
La recherche de nouveaux activateurs de l'AMPK constitue ainsi une voie prometteuse pour la synthèse de nouveaux antidiabétiques.

[23] W.W. Winder *et al*., *J. Appl. Physiol*., **2000**, 88, 2219-2226

B – PRESENTATION DES PHARMACOMODULATIONS ENVISAGEES

Notre objectif dans cette première partie est de concevoir des analogues de **S23263-1**, composé synthétisé précédemment au laboratoire[24].



S 23263-1

Cette molécule bicéphale allie la structure chromane et un motif imidazolinique ; le noyau 3,4-dihydro-2*H*-benzopyrane est connu pour ses propriétés antioxydantes donc potentiellement inhibitrices des phénomènes de lipoperoxydation présents dans des complications du diabète, et l'imidazoline est déjà présente dans certains antidiabétiques.

Testé par les laboratoires Servier, ce composé **S23263-1** présente une activité antihyperglycémiante *in-vivo* intéressante.

L'influence de la position de l'imidazoline et de la substitution sur l'hydroxyle en C_6 ou sur l'hétérocycle azoté a ainsi été étudiée.

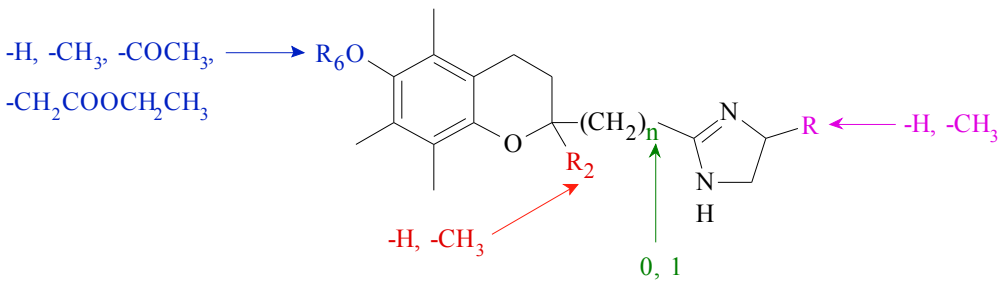
Pour des raisons de simplicité, les molécules seront dénommées chromanes au lieu de 3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyrane (nomenclature IUPAC).

I – SERIE 2-(5,7,8-TRIMETHYLCHROMAN-2-YL)-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLE ET DERIVES

Le noyau central 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchroman-2-yle est conservé.

Les pharmacomodulations suivantes ont été envisagées :

- l'hydroxyle en position C_6 du noyau chromane est substitué ou non par un groupement méthyle, acétyle (molécule constituant une prodrogue) ou éthoxycarbonylméthyle,
- la position 2 est occupée par un méthyle ou non,
- un chaînon méthyle est intercalé ou non entre le noyau chromane et l'imidazoline,
- l'hétérocycle azoté est substitué ou non par un motif méthyle.

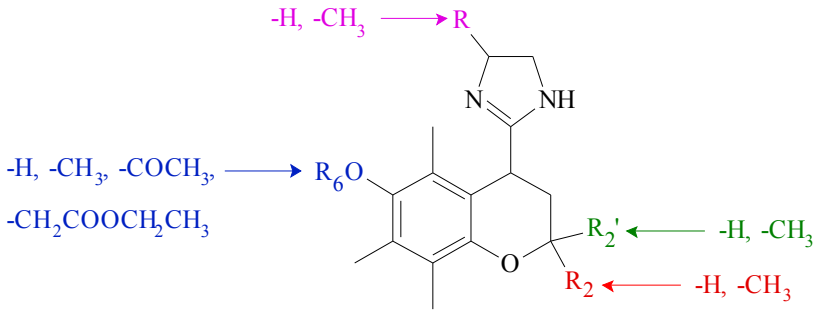


[24] T. Muller, *thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **1998**

II – SERIE 2-(5,7,8-TRIMETHYLCHROMAN-4-YL)-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLE ET DERIVES

Le noyau central 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane, les substitutions sur l'hydroxyle en C_6 et sur l'imidazoline sont conservés.

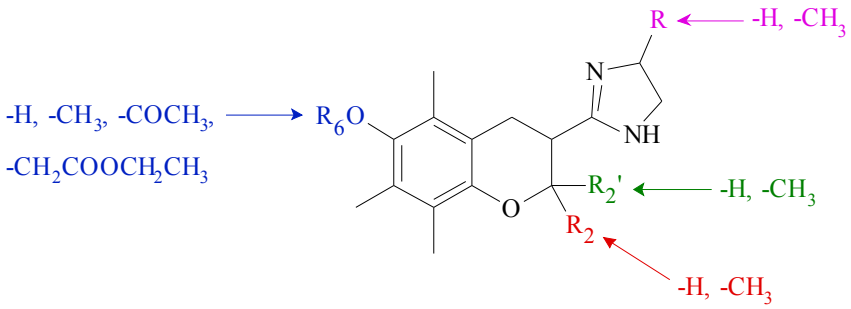
- la position 2 est occupée soit par un groupement méthyle (R_2 = H, R_2' = CH_3), soit par deux méthyles (R_2 = R_2' = CH_3) ou encore n'est pas substituée (R_2 = R_2' = H),
- l'imidazoline est en position 4.



III – SERIE 2-(5,7,8-TRIMETHYLCHROMAN-3-YL)-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLE ET DERIVES

Le noyau central 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane, les substitutions sur l'hydroxyle en C_6, sur le carbone en C_2 et sur l'hétérocycle azoté sont conservés.

L'imidazoline est en position 3.

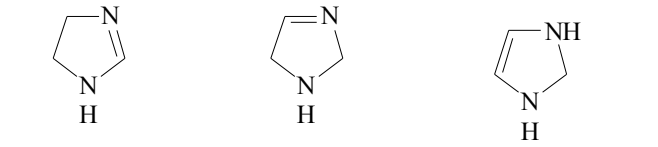


C – 1*H*-4,5-DIHYDROIMIDAZOLES

I – GENERALITES

1 – Nomenclature

Pour des raisons de simplicité et par abus de langage, les molécules seront nommées imidazolines au lieu de Δ^2-imidazolines ou 4,5-dihydro-1*H*-imidazoles (nomenclature IUPAC) ; les autres dihydroimidazoles comme les Δ^3 et Δ^4-imidazolines, n'ayant pas leur double liaison localisée entre un azote et le carbone en position 2 dans le cycle, seront omises dans ce propos.



Δ^2–imidazoline Δ^3–imidazoline Δ^4–imidazoline

Schéma 3

2 – Activités pharmacologiques

L'intérêt thérapeutique des imidazolines a débuté avec la découverte des propriétés adrénergiques de la benzylimidazoline[25]. Depuis, de nombreux analogues ont été synthétisés. Leur champ d'action est vaste : traitement de l'hypertension[26], antidépresseurs potentiels[27] ou encore activité antidiabétique[28] ou anti-inflammatoire[29].

Leurs modes d'action sont aujourd'hui encore mal connus. A l'origine, leurs propriétés pharmacologiques étaient liées à leurs affinités pour les récepteurs α-adrénergiques, les imidazolines pouvant agir dans différents tissus de l'organisme comme agonistes ou antagonistes de ces récepteurs.
Puis, en 1984, des récepteurs spécifiques aux imidazolines I_1 et I_2 ont été mis en évidence par P. Bousquet *et al*.[30] et leur existence a été confirmée par deux études menées en 1987[31]. Ces récepteurs spécifiques joueraient un rôle important dans le fonctionnement de nombreux tissus ou cellules de l'organisme humain[32].
De nouvelles molécules ont donc été développées, ayant une affinité plus spécifique pour les récepteurs aux imidazolines par rapport aux récepteurs α-adrénergiques[33], ce qui pourra peut être conduire à l'élaboration de nouveaux médicaments avec moins d'effets secondaires.

---

[25] G. Valette, Médicaments organiques de synthèse, **1969**, 1, 122
[26] (a) J. Castáner, *Drugs Future*, **1984**, 9, 66 ; (b) F. Messerli, *J. Cardiovascular pharm*., **2000**, 35(suppl 4), S53-S56
[27] (a) D. J. Hlasta *et al*., *J. Med. Chem*., **1987**, 30(9), 1555-1562 ; (b) R.D. Clark *et al*., *J. Med. Chem*., **1990**, 33(2), 596-600
[28] F. Rondu *et al*., *J. Med. Chem*., **1997**, 40(23), 3793-3803
[29] T. Katayama *et al*., *Biochem. Biophys. Res. Comm*., **2003**, 309, 414-418
[30] P. Bousquet *et al*., *J. Pharmacol. Exp. Ther*., **1984**, 230, 232-236
[31] (a) P. Ernsberger *et al*., *Eur. J. Pharmacol*., **1987**, 134, 1-13; (b) I. Coupry *et al*., *Biochem. Biophys. Res. Commun*., **1987**, 147(3), 1055-1060
[32] G.J. Molderings, *Drugs Future*, **1997**, 22(7) 757-772
[33] (a) M. Pigini *et al*., *Bioorg. Med. Chem*., **1997**, 5(5), 833-841 ; (b) P. Ernsberger *et al*., *J. Pharm. Exp. Ther*., **1992**, 264(1), 172-182

II – METHODES DE SYNTHESE

Dans la plupart des méthodes de préparation décrites dans la littérature, les imidazolines sont synthétisées par addition d'une 1,2-diamine sur un acide carboxylique ou sur ces dérivés (esters, orthoesters ou nitriles) en présence ou non d'un catalyseur.

1 – Addition d'une 1,2-diamine sur des nitriles

1-1 – Synthèse *via* les iminoéthers

Dans la synthèse de Pinner, un nitrile en solution dans l'éther diéthylique anhydre en présence d'éthanol anhydre est transformé en chlorhydrate d'iminoéther **I**, par passage d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec[34]. Après lavage à l'éther diéthylique sec, ce sel d'imidate d'éthyle est mis en réaction avec la diamine ou son chlorhydrate au reflux de l'éthanol pour former l'imidazoline **II**.

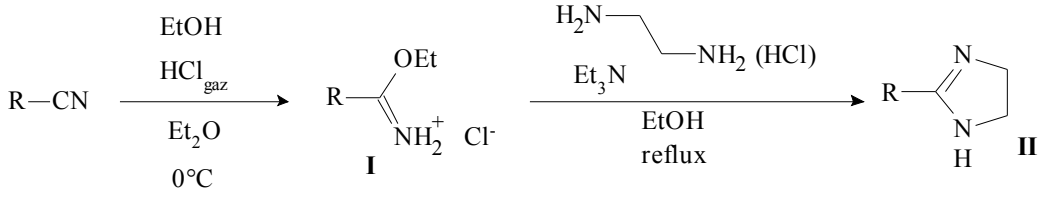


Schéma 4

L'imidate peut être également obtenu en milieu basique. Le nitrile en solution dans le méthanol anhydre est traité par une quantité catalytique de méthylate de sodium, la diamine étant ensuite additionnée en excès.

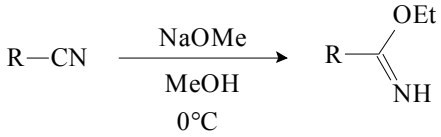


Schéma 5

Dans les deux cas, les imidazolines sont isolées sous forme de chlorhydrate par passage en milieu acide chlorhydrique.

1-2 – Synthèse en présence de sels de la diamine

Les imidazolines sont formées par réaction à haute température (100-210°C) entre un nitrile et un sel de la diamine[35] selon le mode opératoire de P. Oxley et W.F. Short[36].

---

[34] (a) C. B. Chapleo *et al*., *J. Med. Chem*., **1983**, 26(6), 823-831 ; (b) C. B. Chapleo *et al*., *J. Med. Chem*., **1984**, 27(5), 570-576

[35] (a) J. A. Faust *et al*., *J. Org. Chem*., **1961**, 26, 4044-4047 ; (b) P. Melloni *et al*., *Eur. J. Med. Chem*., **1991**, 26, 207-213

[36] P. Oxley et W. F. Short, *J. Chem. Soc*., **1947**, 497-505

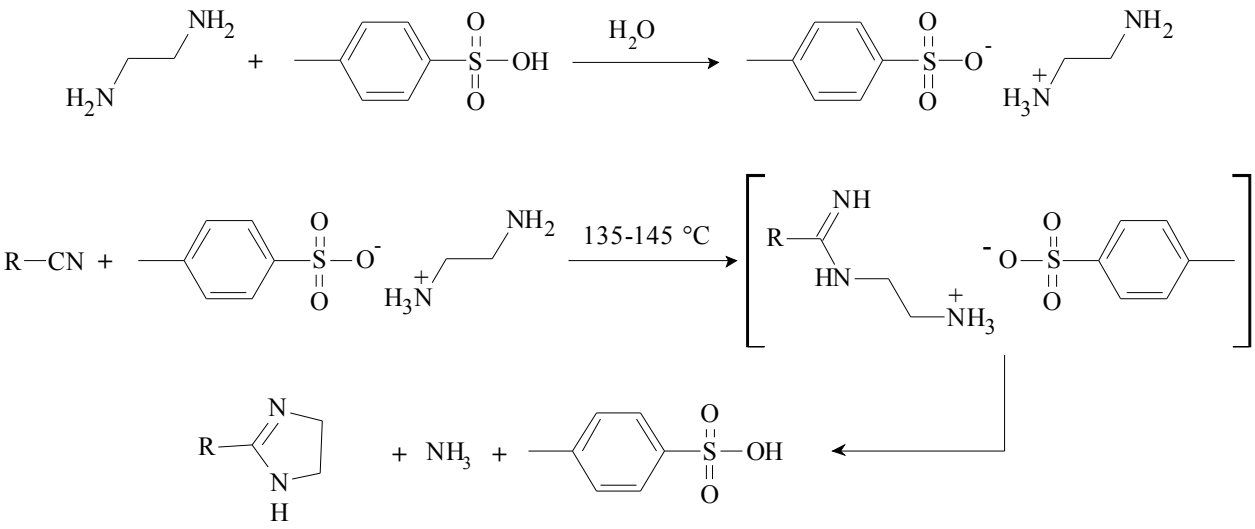


Schéma 6

Le sel généralement utilisé est le monotosylate de la diamine ; la réaction est aussi possible avec le chlorhydrate mais les rendements sont moins élevés du fait d'une moins bonne homogénéité du milieu réactionnel.

1-3 – Synthèse catalysée par des composés soufrés

Un nitrile réagit avec la diamine en présence d'un catalyseur soufré comme le sulfure d'hydrogène[37], l'acide sulfurique[37], le sulfure de carbone[38], le pentasulfure de phosphore[39] ou le soufre[40] lui-même pour former l'imidazoline.

Le mécanisme[37] de la réaction a été décrit avec le sulfure d'hydrogène.

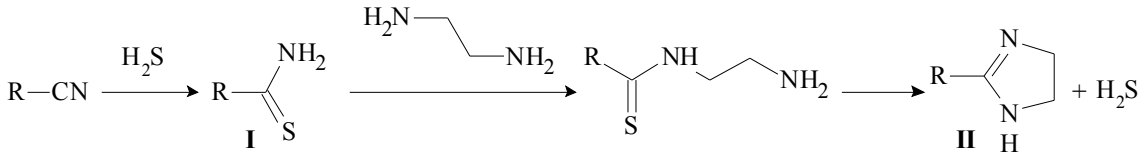


Schéma 7

La réaction du nitrile avec le catalyseur soufré conduit à la formation d'un thioamide **I**, ce dernier étant plus sensible à l'attaque nucléophile de l'amine. Le sulfure d'hydrogène est ensuite régénéré lors de la cyclisation conduisant à l'imidazoline **II**.

Dans le cas de ce catalyseur, la réaction est réalisée à température ambiante ; pour les autres, un chauffage est nécessaire (110°C).

---

[37] G. Levesque *et al*., *Synthesis*, **1981**, 963-965

[38] J.C. Corbel *et al*., *Eur. J. Med. Chem*., **1995**, 30, 3-13

[39] (a) E. E. Korshin *et al*., *Russian Chem. Bull*., **1994**, 43(3), 431-438 ; (b) M. Anastassiadou *et al*., *Bioorg. Med. Chem*., **2001**, 9, 585-592

[40] T. J. Doyle *et al*., *J. Heterocyclic Chem*., **1994**, 31, 1417-1420

Le mécanisme de la réaction en présence des autres catalyseurs soufrés (sulfure de carbone, soufre ou pentasulfure de phosphore) n'a pas été rapporté dans la littérature mais, suite à des études menées par M. Anastassiadou[41], ces composés agiraient comme générateur d'hydrogène sulfuré comme par exemple lors de la formation spontanée de l'imidazolidinethione par réaction du sulfure de carbone avec la diamine.

1-4 – Synthèse en présence de triméthylaluminium

M.P. Wentland *et al*.[42] ont découvert que des imidazolines peuvent être synthétisées à partir des nitriles à l'aide du triméthylaluminium, cette méthode étant plus généralement utilisée avec les esters (voir schéma 10).

2 – Addition d'une 1,2-diamine sur des acides carboxyliques

2-1 – Synthèse en présence de platine sur alumine

K. M. Gitis *et al*.[43] ont condensé l'acide acétique avec l'éthylènediamine à haute température en présence de platine sur alumine pour obtenir majoritairement le 2-méthylimidazole et minoritairement la 2-méthylimidazoline.

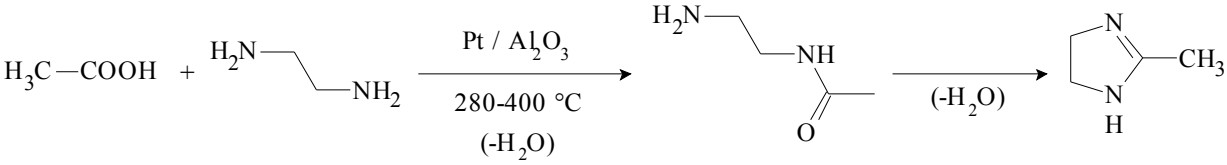


Schéma 8

Cependant, dans certaines conditions opératoires, une température plus basse notamment, cette imidazoline peut devenir le produit majoritaire.

2-2 – Synthèse en présence de triphénylphosphine

Un acide carboxylique aliphatique ou aromatique peut être converti en imidazoline par réaction avec une diamine en présence de triphénylphosphine et de triéthylamine[44] dans un mélange d'acétonitrile et de pyridine dans les proportions 1 / 1 à température ambiante.

---

[41] M. Anastassiadou, *Thèse de Doctorat*, Université de Toulouse, **1999**

[42] M.P. Wentland *et al*., *J. Med. Chem*., **1987**, 30(8), 1482-1489

[43] (a) K. M. Gitis *et al*., *Russian Chem. Bull*., **1993**, 42(5), 895-899 ; (b) K. M. Gitis *et al*., *Bull. Russ. Acad. Sci. Div. Chem. Sci. [Engl. Transl.]*, **1992**, 41(4), 728-735

[44] H. Vorbrüggen et K. Krolikiewicz, *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22(45), 4471-4474

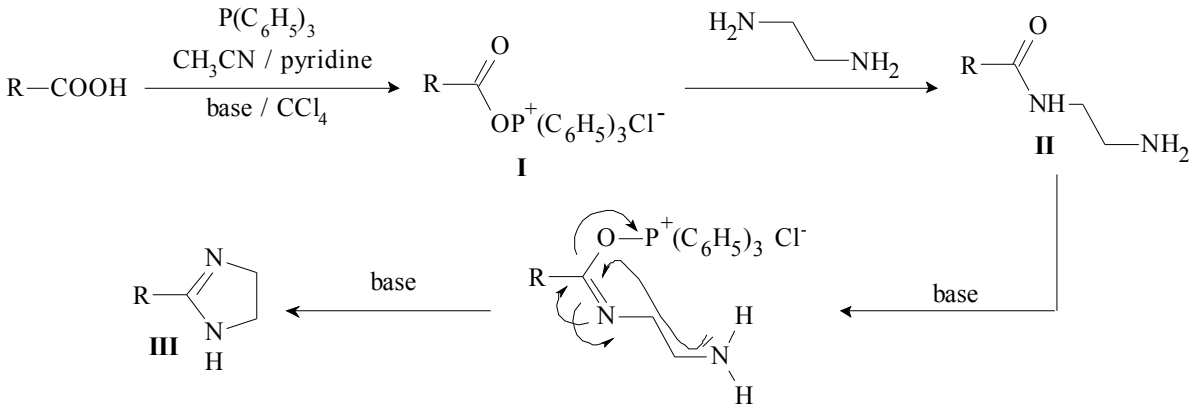


Schéma 9

Le mécanisme est ainsi explicité : l'acide est tout d'abord transformé en amide **II** par passage par un intermédiaire activé, un ester de triphénylphosphonium **I** ; cet amide se cyclise ensuite *in situ* pour fournir l'imidazoline **III**.

3 – Addition d'une 1,2-diamine sur des esters

Les imidazolines sont synthétisées par conversion d'esters méthyliques ou éthyliques à l'aide du triméthylaluminium[45].

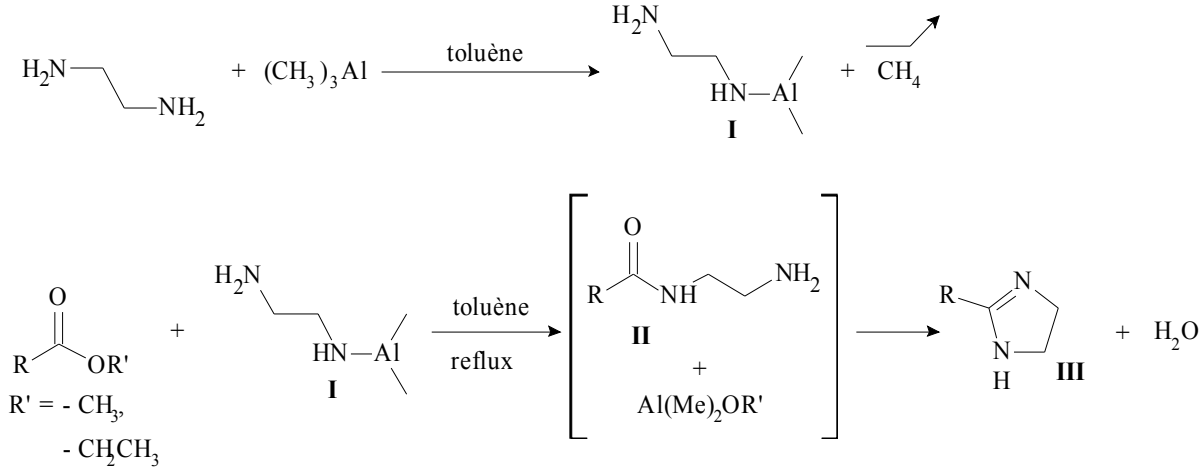


Schéma 10

Une diamine, en solution dans le toluène à température ambiante, en présence d'une quantité équimolaire de triméthylaluminium, forme un amidure de diméthylaluminium **I** avec un dégagement de méthane[46]. Cet amidure, forme activée de l'amine de départ, réagit avec un ester pour fournir l'imidazoline **III** désirée par l'intermédiaire du 2-aminoéthylamide **II**.

Les rendements sont en général bons mais restent plus modestes avec les amines encombrées.

4 – Addition d'une 1,2-diamine sur des orthoesters

[45] (a) G. Neef *et al*., *J. Org. Chem*., **1981**, 46(13), 2824-2826 ; (b) D. J. Hlasta *et al*., *J. Med. Chem*., **1987**, 30(9), 1555-1562

[46] A. Basha *et al*., *Tetrahedron Letters*, **1977**, 48, 4171-4174

Des imidazolines ont été préparées par A. Hill *et al*.[47] à partir d'orthoesters facilement accessibles chauffés à 110-130°C en présence de diamine anhydre.

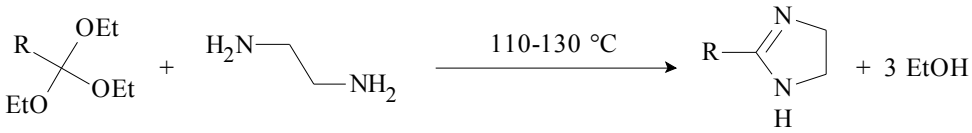


Schéma 11

Les temps de réaction (12 à 16 heures) et les rendements (16 à 92%) varient selon l'encombrement du groupement R.

Plus récemment, une imidazoline chirale a été synthétisée par R. C. F. Jones *et al*.[48] selon le même principe.

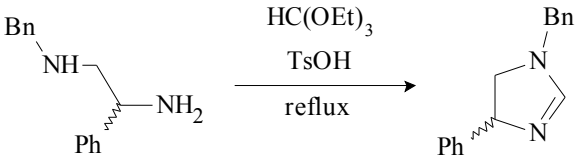


Schéma 12

Un mélange de diamine chirale, d'orthoformiate d'éthyle et d'acide *para*-toluène sulfonique est porté au reflux. Le rendement en imidazoline R ou S est de 86 %.

5 – Autres méthodes de synthèse

5-1 – Condensation de 2-halogénoimidazolines

Les imidazolines peuvent être synthétisées par réaction d'une amine secondaire avec une 2-halogénoalkylimidazoline[49].

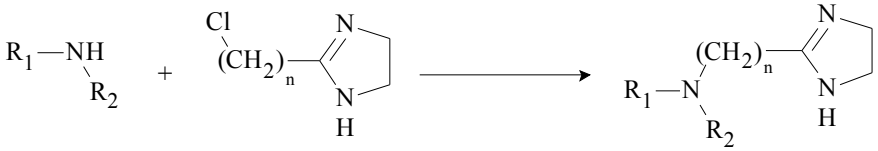


Schéma 13

Les réactions sont réalisées à température ambiante ou à chaud, en présence ou non d'une base suivant la nature de l'amine de départ.

5-2 – Utilisation des thiourées

[47] A. J. Hill et J. V. Johnston, *J. Am. Chem. Soc*., **1954**, 922-923

[48] R. C. F. Jones *et al*., *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37(10), 1707-1710

[49] (a) W. S. Saari *et al*., *J. Med. Chem*., **1983**, 26(12), 1769-1772 ; (b) R. D. Clark *et al*., *J. Med. Chem*., **1990**, 33(2), 596-600

Une amine, par condensation avec le thiocyanate d'ammonium, forme une thiourée qui se cyclise pour fournir une 2-aminoimidazoline[50].

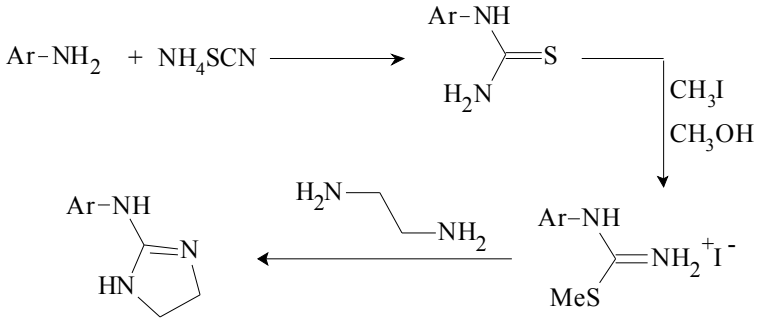


Schéma 14

5-3 – Addition sur un nitrile allénique ou acétylénique

La réaction de l'éthylènediamine sur un nitrile allénique conduit au nitrile énamique correspondant avec un rendement quantitatif.

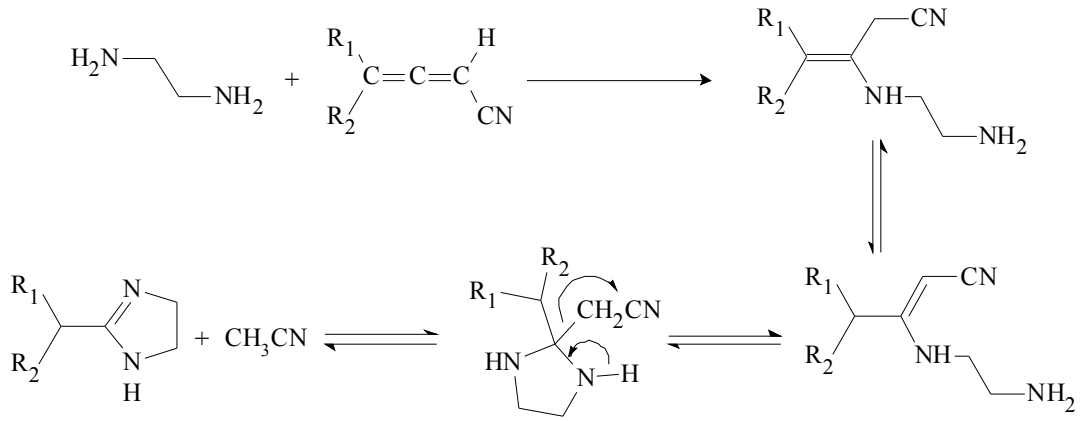


Schéma 15

Une réaction d'addition de Michael[51] fournit les 2-alkylimidazolines avec des rendements supérieurs à 80 %.

III – STRATEGIE DE SYNTHESE

Afin d'accéder aux composés imidazoliniques, nous avons choisi d'exploiter les méthodes de synthèse à partir d'un ester à l'aide du triméthylaluminium ou à partir d'un nitrile par formation du sel d'imidate ou par utilisation de différents catalyseurs soufrés. Ainsi, pour chaque série, la synthèse des dérivés acides et nitriles correspondants sera tout d'abord présentée, suivie des divers essais de formation des imidazolines.

---

[50] A. Lespagnol, *Technique et Documentation. Paris*, **1974**, 71
[51] Z. T. Fomum *et al*., *J. Chem. Soc. Chem. Comm*., **1974**, 706

ETUDE CHIMIQUE

PHARMACOMODULATION EN C_2

PARTIE THEORIQUE

Afin d'accéder aux 2-(5,7,8-triméthylchroman-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, la synthèse des acides chromane carboxyliques ou nitriles correspondants a été envisagée.

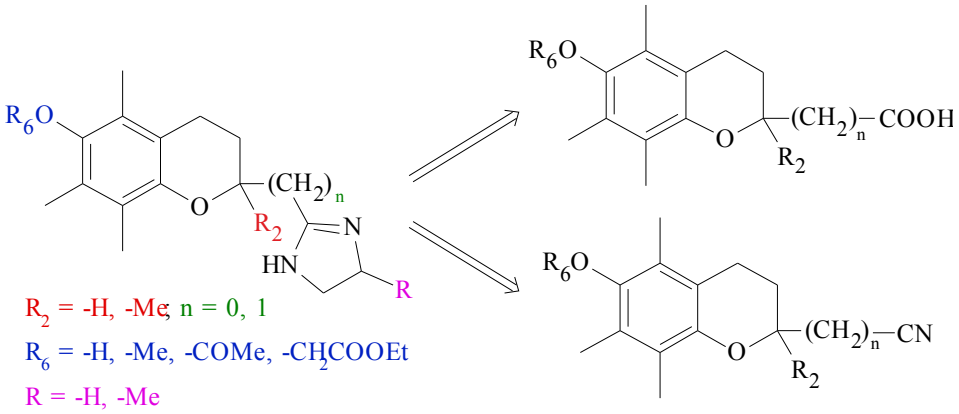


Schéma 1

A – ACCES AUX ACIDES ET NITRILES

I – SYNTHESES D'ACIDES CHROMANE-2-CARBOXYLIQUES ET DE CHROMANE-2-CARBONITRILES

1 - Aperçu Bibliographique

Les voies d'accès aux acides 6-hydroxychromane-2-carboxyliques sont peu nombreuses et mettent en jeu le plus souvent des **réactions d'hétérocyclisation**.

1.1 - Hétérocyclisation d'γ-arylalkylcyanhydrines

J. W. Scott *et al*.[52] synthétisent des acides chromane-2-carboxyliques à partir du 1,4-dihydroxy-2,3,5-triméthylbenzène ou triméthylhydroquinone.

La première étape consiste en une cyclocondensation entre la méthyl vinyl cétone ou l'acroléine et la triméthylhydroquinone en présence d'orthoformiate de méthyle et d'acide sulfurique.

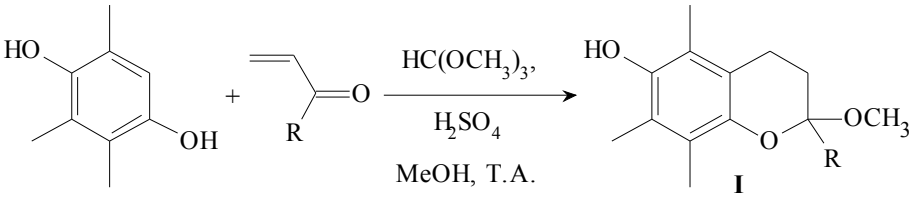


Schéma 2

[52] J. W. Scott *et al*., *J. Am. Oil. Chem. Soc*., **1974**, 51, 200-203

Deux voies distinctes sont possibles pour transformer les acétals **I** en acides **II** :

- Dans la première voie, cet acétal cyclique, après acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine, fournit, par hydrolyse acide, l'hémiacétal correspondant en équilibre avec la forme ouverte. L'hydrocyanation par le cyanure de potassium en milieu acide sulfurique conduit à une cyanhydrine. Une hydrolyse du sel d'iminium formé par action de l'acide chlorhydrique gazeux en présence de méthanol sur cette cyanhydrine donne l'hydroxyester correspondant puis, par hydrolyse alcaline et cyclisation, l'acide **II**.

- Dans la deuxième voie plus rapide, l'acétal est tout d'abord hydrolysé puis acétylé pour conduire au diacétate. Une cyanhydrine est alors formée de la même façon que pour la première voie. Un traitement en milieu acide concentré provoque d'une part l'hydrolyse du nitrile et des acétates, et d'autre part la cyclisation permettant ainsi de synthétiser l'acide **II**.

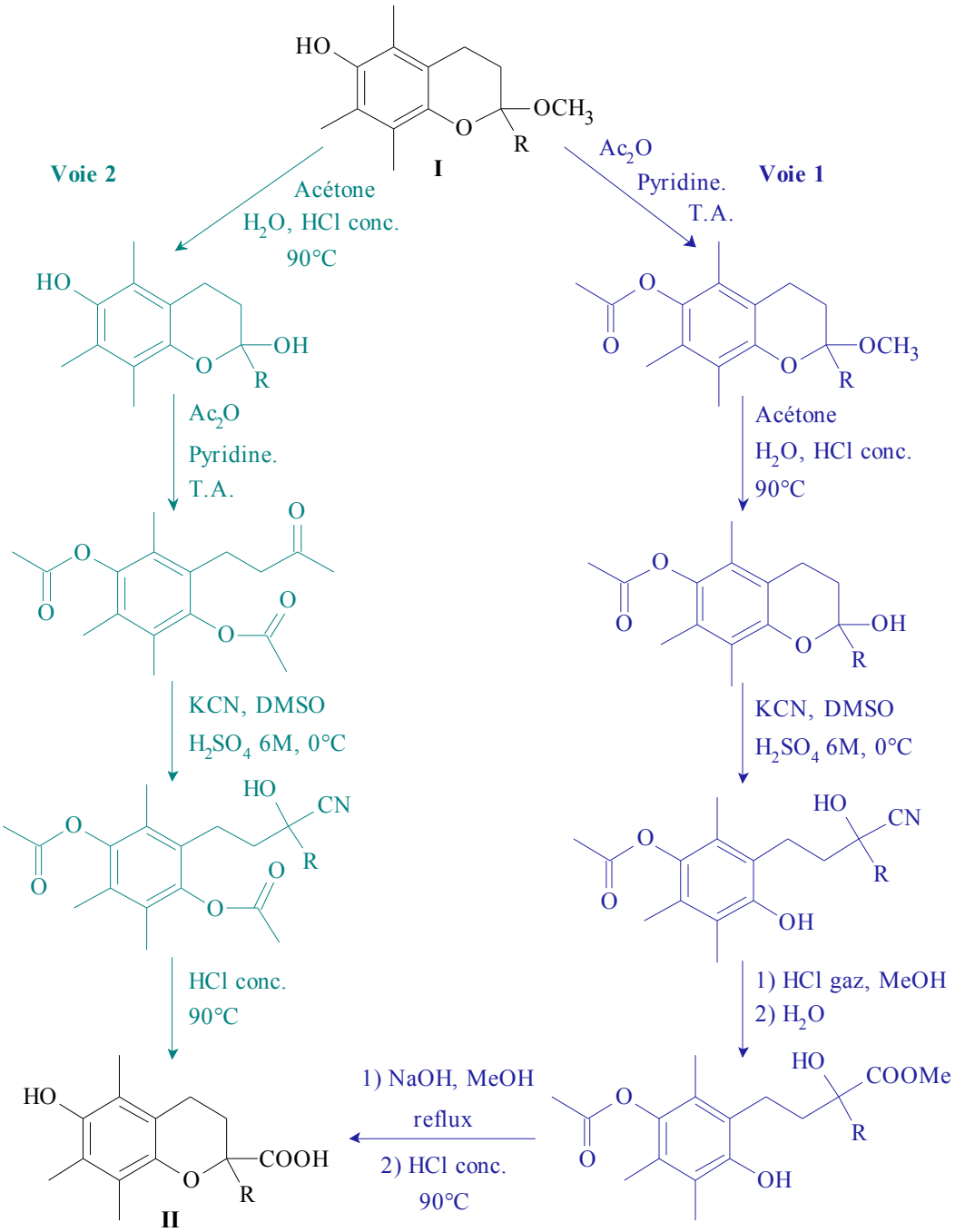


Schéma 3

Il faut noter que la présence d'orthoformiate de méthyle est nécessaire pour la formation des acétals[53], ce qui permet d'étayer l'hypothèse d'une cyclisation à partir d'un éther vinylique.

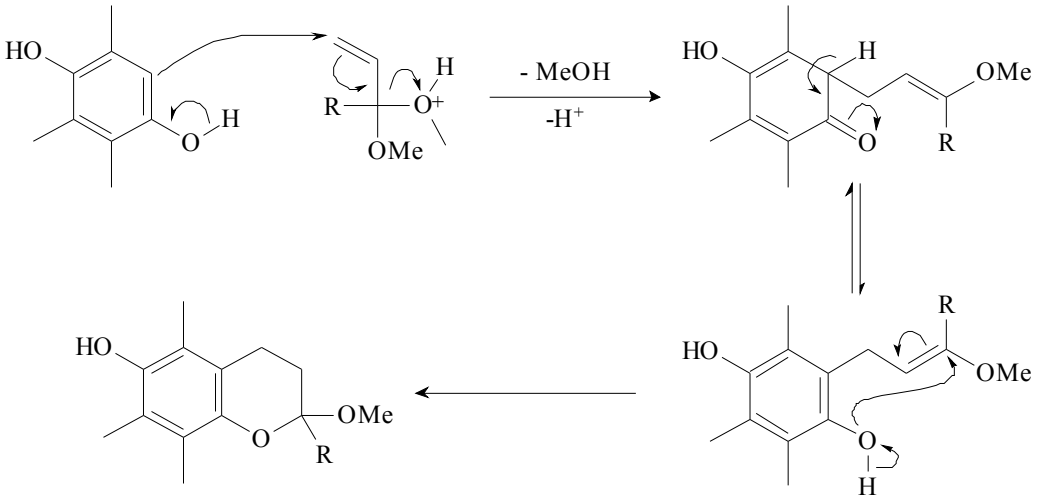


Schéma 4

1.2 – Hydrogénation de chromones

Ces acides peuvent être synthétisés par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon de chromones selon la méthode de D. T. Witiak *et al*.[54]

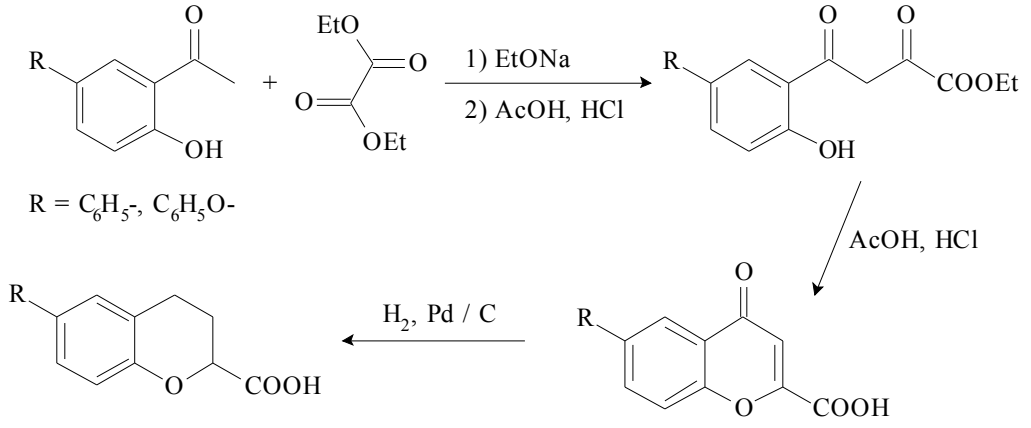


Schéma 5

Ces chromones sont préparées par condensation d'oxalate de diéthyle avec une 2-hydroxyacétophénone convenablement substituée, la cyclisation étant réalisée en milieu acide.
Il faut cependant noter que cette voie ne permet pas d'accéder aux dérivés substitués sur le carbone C_2.

1.3 – Réaction avec une base de Mannich

[53] C. Moulin, *thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **1996**, 25
[54] D. T. Witiak *et al*., *J. Med. Chem*., **1975**, 18(9), 934-942

La méthode de J. W. Scott *et al*.[55] consiste à former des chromane-2-carbonitriles ou chromane-2-carboxylate de méthyle par réaction d'une diméthylaminométhylhydroquinone avec un nitrile ou un ester vinylique, la synthèse étant réalisée en tubes scellés à 190°C. Une hydrolyse acide pour les nitriles ou basique pour les esters permet d'obtenir les acides.

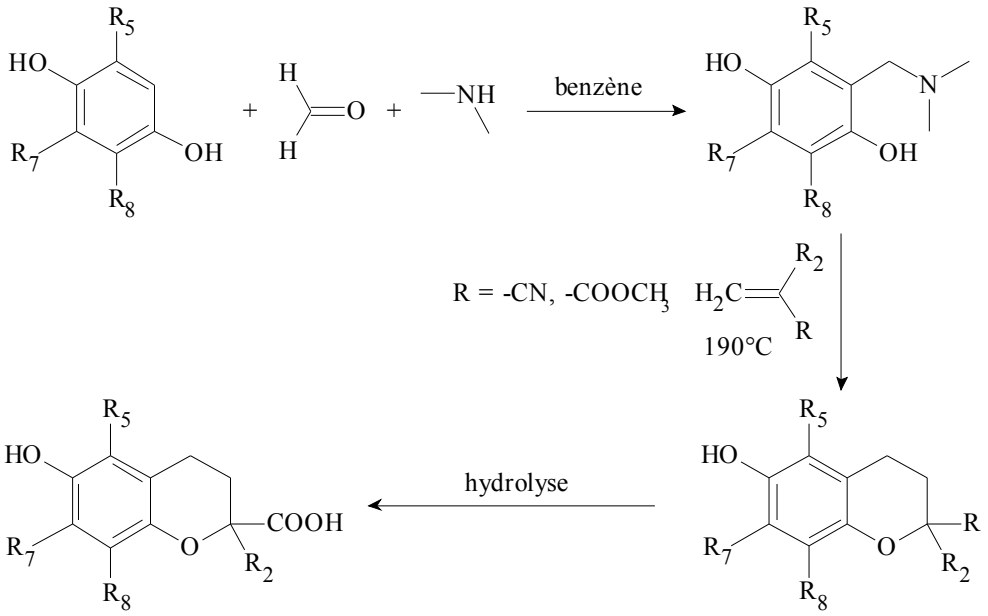


Schéma 6

Les rendements cependant restent faibles du fait de l'instabilité de la base de Mannich intermédiaire formée par action d'une solution aqueuse de formaldéhyde sur une hydroquinone diversement substituée en présence de diméthylamine.

1.4 – Réaction de Friedel-Crafts

Les acides 6-hydroxychromane-2-carboxyliques sont synthétisés par réaction de **Friedel-Crafts**[56] entre une cyanhydrine vinylique et un paradiphénol trisubstitué en présence d'un catalyseur dans un mélange de nitrométhane et de toluène.

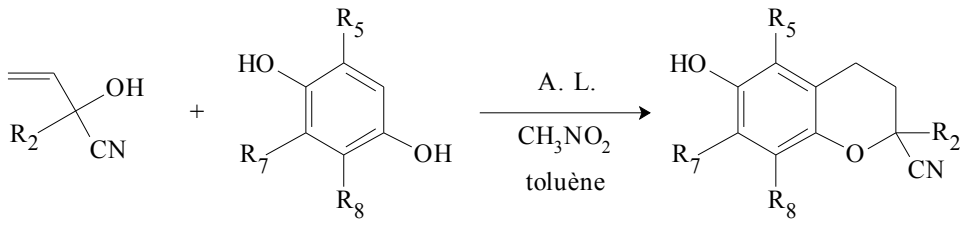


Schéma 7

Différents acides de Lewis peuvent être utilisés, comme l'éthérate de trifluorure de bore, le trichlorure d'aluminium ou le chlorure de zinc.
Une hydratation puis une hydrolyse en milieu acide chlorhydrique du chromane-2-carbonitrile fournit l'acide.

[55] J. W. Scott *et al*., *brevet américain* n°3,947,473, **1973**
[56] M. Horner *et al*., *brevet allemand* n° 2909601, **1979**

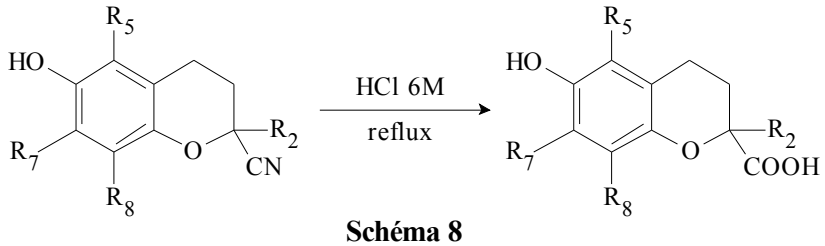


Schéma 8

Les cyanhydrines vinyliques sont synthétisées par action du cyanure de triméthylsilyle ou du cyanure de potassium sur la cétone correspondante.

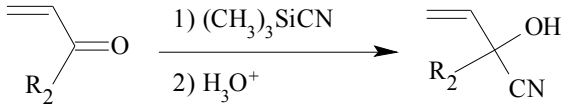


Schéma 9

1.5 – Cyclisation de quinones

M. Horner *et al*.[57] oxydent en quinones des dérivés de l'acide 4-(2,5-dihydroxyphényl) crotonique.

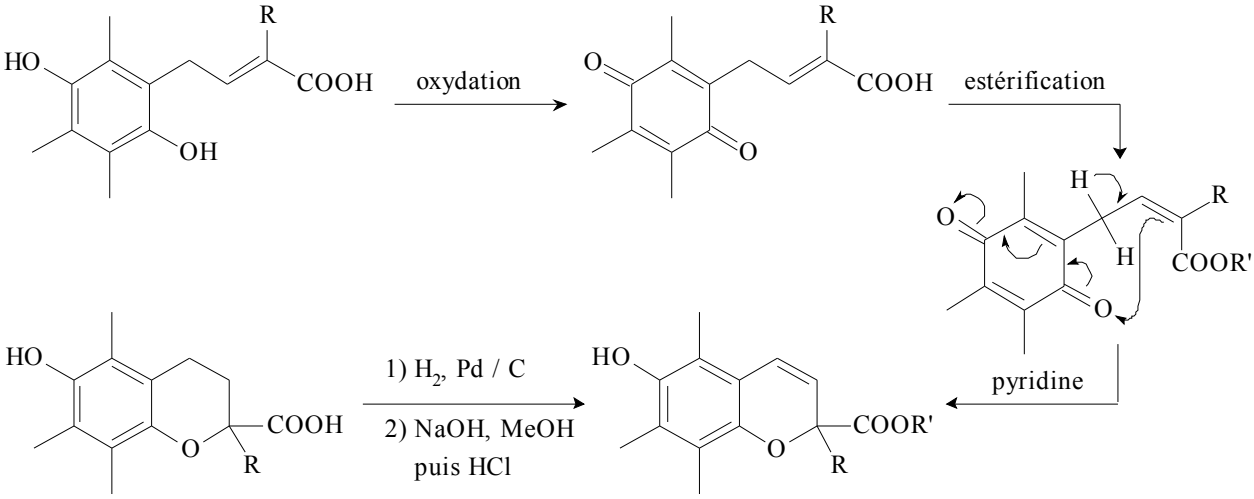
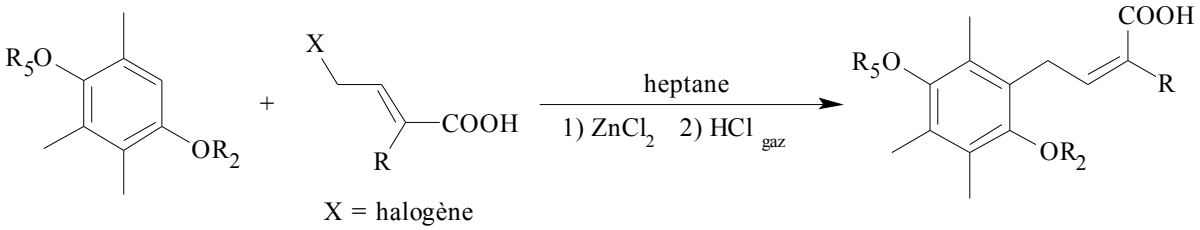


Schéma 10

Après estérification puis cyclisation dans la pyridine de ces quinones, une hydrogénation suivie d'une hydrolyse alcaline conduisent aux acides.

Ces acides 4-(2,5-dihydroxyphényl)crotoniques sont issus de la réaction d'une hydroquinone et d'un dérivé de l'acide crotonique sous l'action conjuguée d'un acide de Lewis et d'un acide minéral dans l'heptane.

[57] M. Horner *et al*., *brevet européen* n°0036159, **1981**



X = halogène

R_2, R_5 = H, groupe facilement clivable

Schéma 11

1.6 – Substitution de 2-alkyloxychromane

La synthèse décrite par N. Cohen *et al*.[58] consiste à traiter un acétal cyclique par le cyanure de triméthylsilyle en présence d'un acide de Lewis.

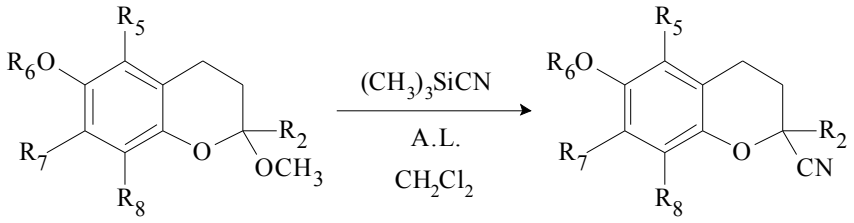
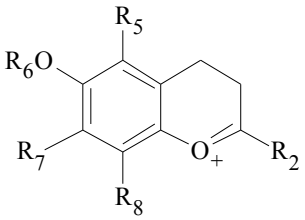


Schéma 12

De meilleurs rendements sont obtenus en utilisant le chlorure de titane si l'éther est substitué en C_2 et en employant l'éthérate de trifluorure de bore dans le cas contraire.

Cette réaction s'effectuerait par un intermédiaire oxocarbonium mais le mécanisme est encore mal connu.



2 - Travaux réalisés

2.1 – Synthèse d'acide 6-hydroxychromane-2-carboxyliques

[58] N. Cohen *et al*., *J. Org. Chem*., **1989**, 54(14), 3282-3291

L'acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylique ou Trolox® étant commercialisé, sa préparation n'a pas été réalisée au laboratoire.

L'acide 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane-2-carboxylique **5** est synthétisé suivant la méthode de J. W. Scott *et al*.[52] par hétérocyclisation d'γ-arylalkylcyanhydrines.

L'acroléine réagit avec la triméthylhydroquinone en présence d'orthoformiate de méthyle et d'acide sulfurique dans le méthanol à température ambiante pour former un acétal cyclique **1**. Après acétylation par l'anhydride acétique, une hydrolyse alcaline au reflux de l'acide acétique 8M conduit à l'hémiacétal correspondant **3**, l'utilisation de cet acide ayant donné de meilleurs résultats que l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique en milieu eau / acétone décrite dans la publication[59].

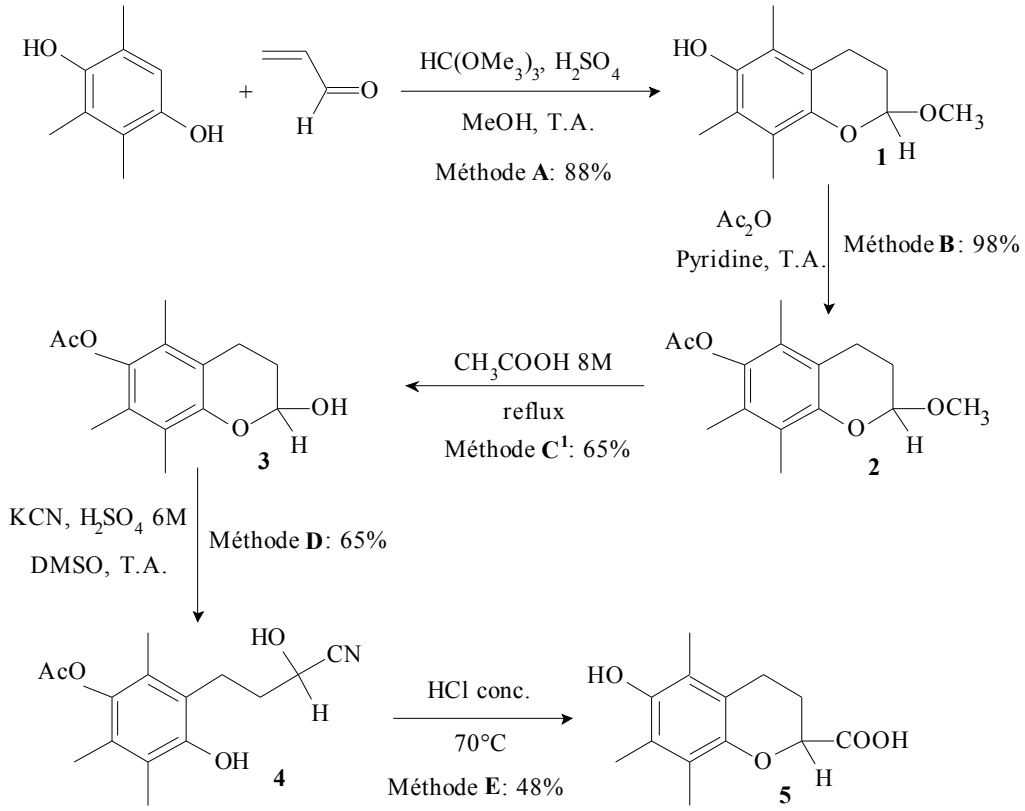


Schéma 13

La cyanhydrine **4** est ensuite synthétisée par action du cyanure de potassium dans le diméthylsulfoxyde, un traitement à chaud en milieu acide chlorhydrique concentré permettant la cyclisation en acide **5**.

2.2 – Synthèse de 6-hydroxychromane-2-carbonitriles

La méthode employée consiste à réaliser une substitution nucléophile par le cyanure de triméthylsilyle sur des acétals cycliques. La réaction est effectuée dans le dichlorométhane à basse température, l'acide de Lewis utilisé étant l'éthérate de trifluorure de bore.

---

[52] J. W. Scott *et al*., *J. Am. Oil. Chem. Soc*., **1974**, 51, 200-203
[59] L. Durand, *thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **1995**, 41

Le 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane-2-carbonitrile **21** est ainsi formé à partir de l'hémiacétal **1** avec un rendement de 53%.

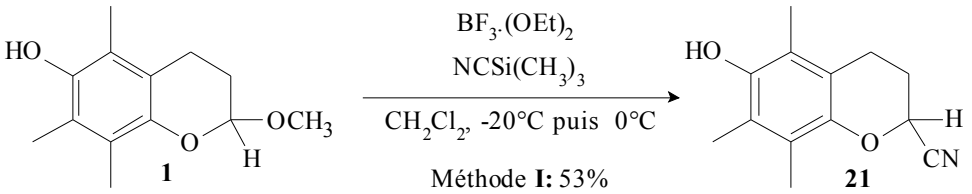


Schéma 14

Pour synthétiser le 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carbonitrile **18**, deux voies ont été testées à partir de l'acétal **6** à la fonction phénol libre obtenue par condensation de la méthyl-vinyl cétone avec la triméthylhydroquinone :

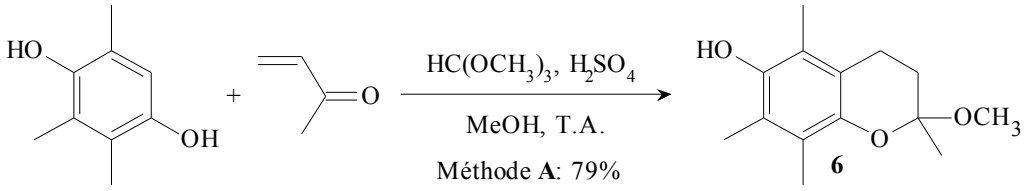
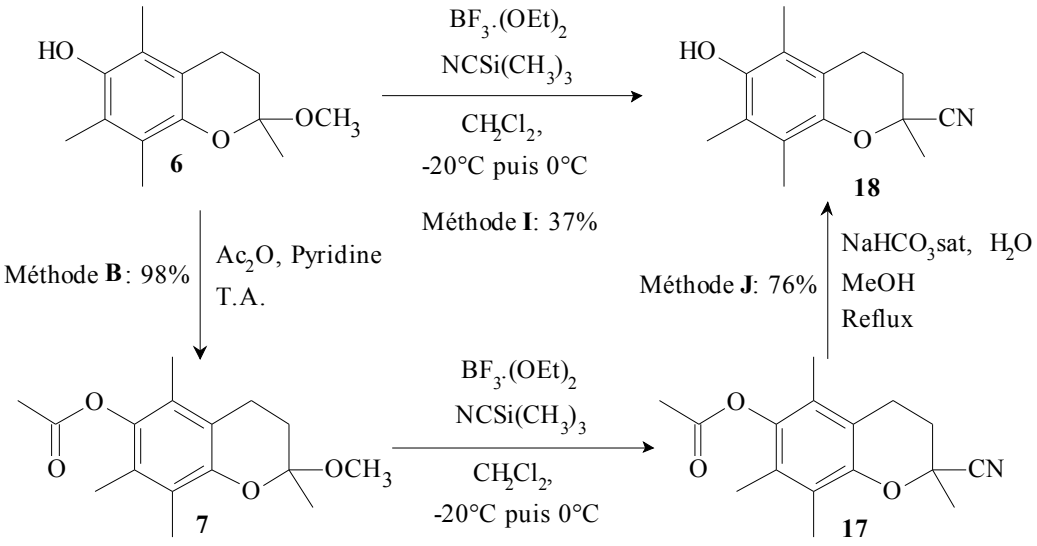


Schéma 15

- une voie directe selon le même opératoire que précédemment (Méthode **I**),



Rendement global: 56%

Schéma 16

- une voie indirecte à partir du même acétal **6** qui subit dans un premier temps une O-acétylation par action de l'anhydride acétique en présence de pyridine. Un traitement par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium au reflux du méthanol[60] permet ensuite d'obtenir le nitrile **18** avec un meilleur rendement global.

[60] G. Büchi *et al*., *J. Am. Chem. Soc*., **1971**, 93(3), 746-752

II – SYNTHESES D'ACIDES (CHROMAN-2-YL)ACETIQUES ET DE (CHROMAN-2-YL)ACETONITRILES

1 - Aperçu Bibliographique

La synthèse d'acides (chroman-2-yl)acétiques ou de (chroman-2-yl)acétonitriles est réalisée à partir d'hémiacétals issus de cycloadditions de cétones ou d'aldéhydes vinyliques sur des paradiphénols diversement substitués.

1.1 – Condensation avec un dérivé nitrile

N. Cohen[61] accède aux (chroman-2-yl)acétonitriles **I** par condensation, en présence d'acétate d'ammonium, de l'acide cyanoacétique avec des hémiacétals dont l'hydroxyle en position 6 est protégé par un groupement facilement hydrolysable (hydrolyse par le carbonate de potassium dans le méthanol par exemple).

Lorsque ce phénol est libre, l'hémiacétal peut réagir avec l'acétonitrile par l'action d'une base forte comme la soude ou le méthylate de sodium pour conduire directement au (6-hydroxychroman-2-yl)acétonitrile **II**.

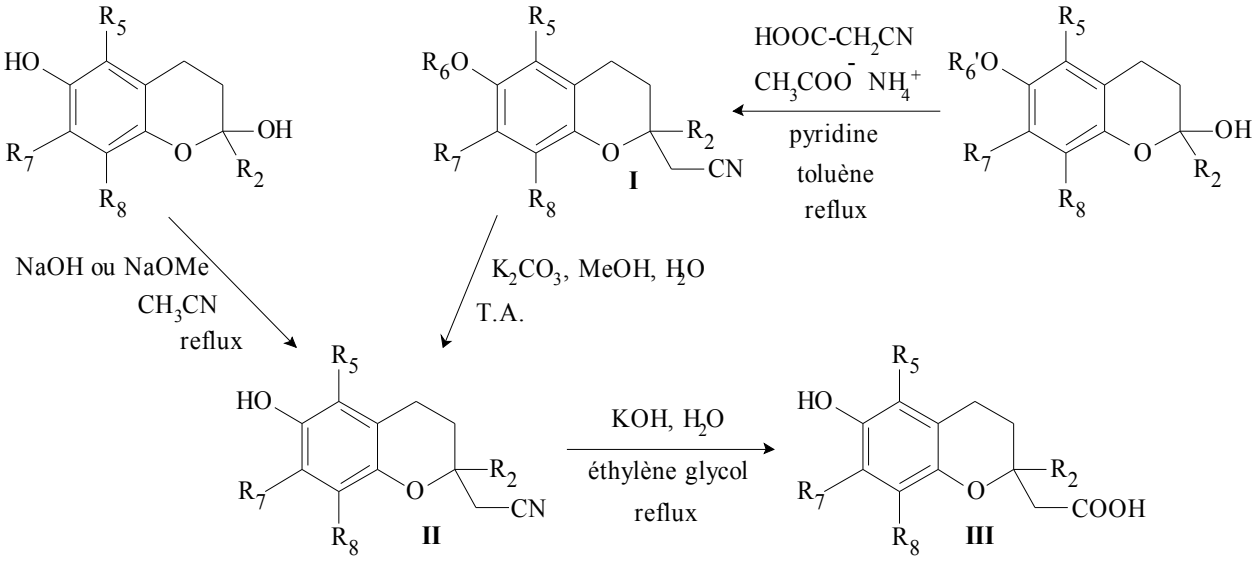


Schéma 17

Les (chroman-2-yl)acétonitriles **II** ainsi synthétisés sont hydratés par la potasse au reflux de l'éthylène glycol pour fournir les acides (chroman-2-yl)acétiques **III**.

1.2 – Réaction de Wittig-Horner

La méthode décrite par J. W. Scott *et al.*[52] consiste à réaliser une condensation entre un phosphonoacétate d'alkyle et un dérivé du 6-acétoxy-2-hydroxychromane.

---

[61] N. Cohen, *brevet européen* n°0003484, **1979**

[52] J. W. Scott *et al*., *J. Am. Oil. Chem. Soc*., **1974**, 51, 200-203

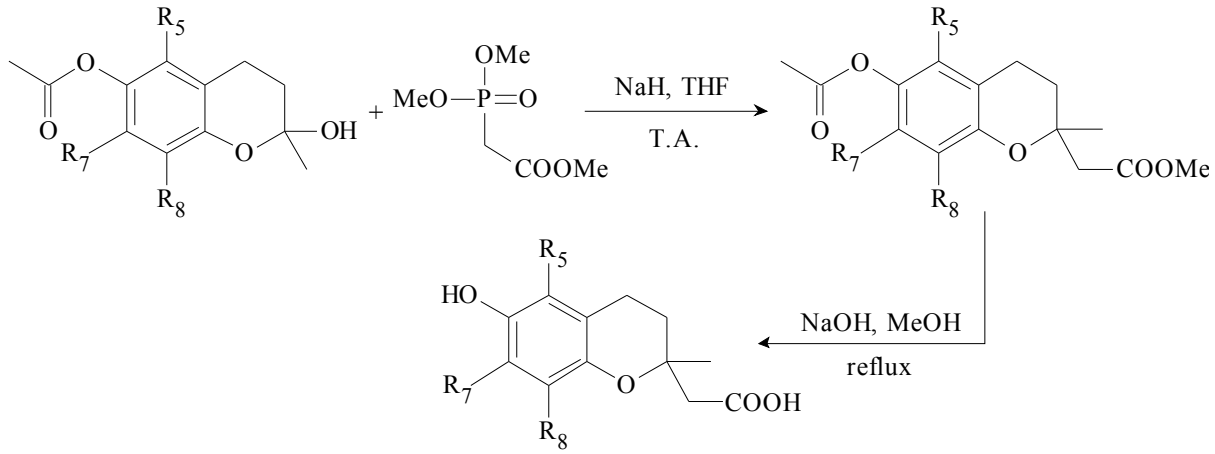


Schéma 18

Cette réaction est possible du fait de l'existence d'un équilibre entre la forme cyclisée **I** et la forme ouverte **II** de l'hémiacétal. Le phosphonate réagit sur la fonction cétone du phénol **II** pour former un ester α,β-éthylénique **III** qui se cyclise pour donner le diester **IV**.

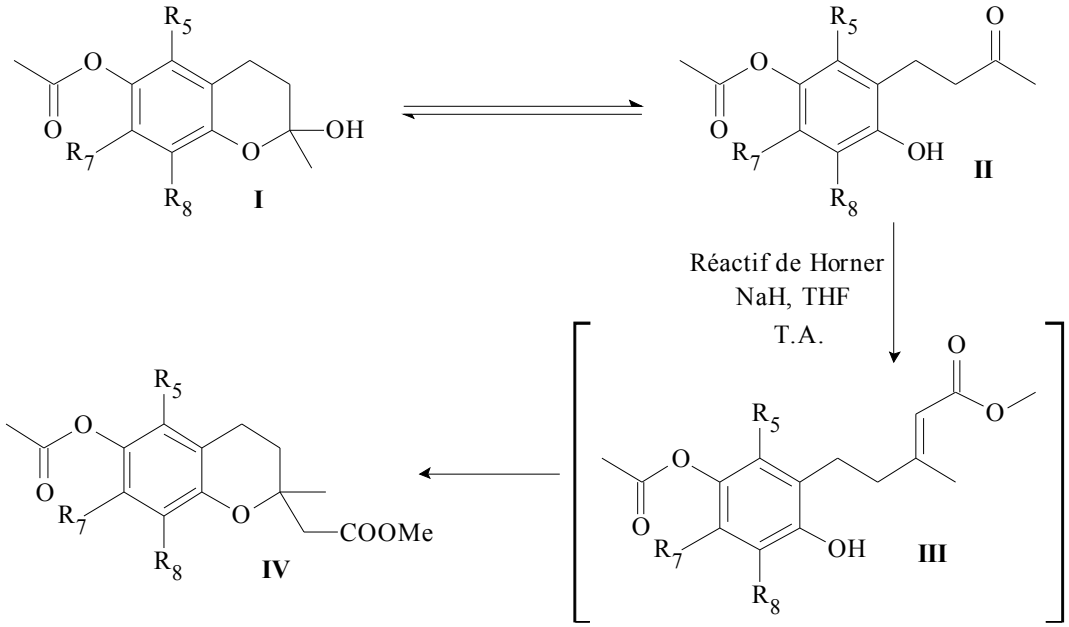


Schéma 19

Une hydrolyse alcaline de ce diester conduit à l'acide (6-hydroxychroman-2-yl)acétique.

2 - Travaux réalisés

L'acide (6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)acétique **9** et le (6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)acétonitrile **25** sont synthétisés par **réaction de Wittig-Horner**.

L'acétal **6**, après acétylation, fournit par hydrolyse acide en présence d'acide chlorhydrique au reflux d'une solution bi-phasique d'acétone et d'eau l'hémiacétal **8**.

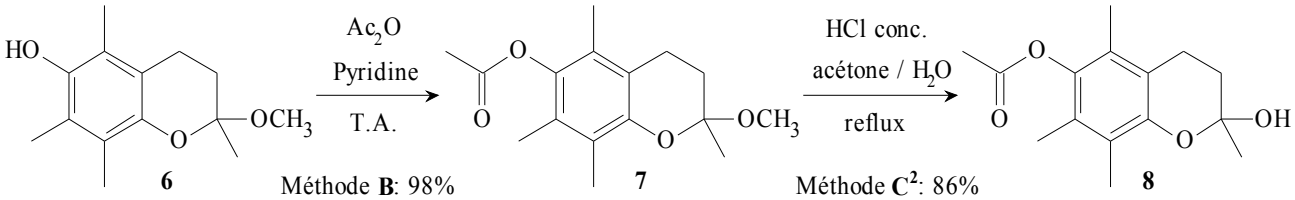


Schéma 20

Ce composé réagit ensuite avec un phosphonate adéquat pour conduire aux dérivés ester **9** et nitrile **25** dont l'hydroxyle en position 6 du cycle chromane est protégé par un groupement acétyle.

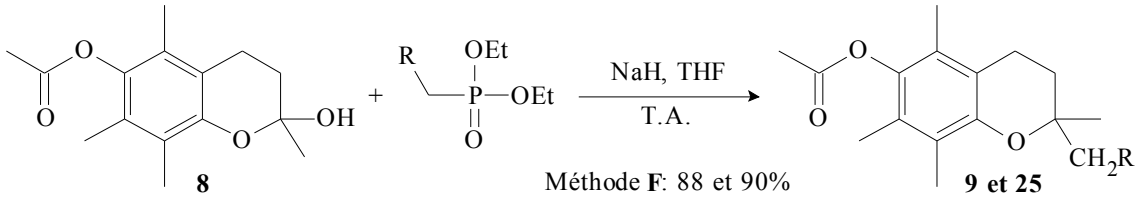


Schéma 21

N°	R	Rdt (%)
9	-COOEt	88
25	-CN	90

Un traitement au reflux de la soude méthanolique permet d'hydrolyser les esters et d'obtenir l'acide (6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)acétique **10** avec un rendement de 78%.

Par contre, le dérivé nitrile **25** est déprotégé par l'action d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium au reflux du méthanol pour conduire avec un rendement de 86% au (6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)acétonitrile **26**.

B – PHARMACOMODULATION EN C_6

Avant toute pharmacomodulation au niveau de l'hydroxyle en position 6 du noyau chromane, les acides ont été estérifiés par action du chlorure de thionyle au reflux de l'alcool, les méthodes usuelles d'estérification comme le chauffage de l'acide au reflux de l'alcool en présence d'acide sulfurique ou d'acide chlorhydrique donnant de moins bons résultats..

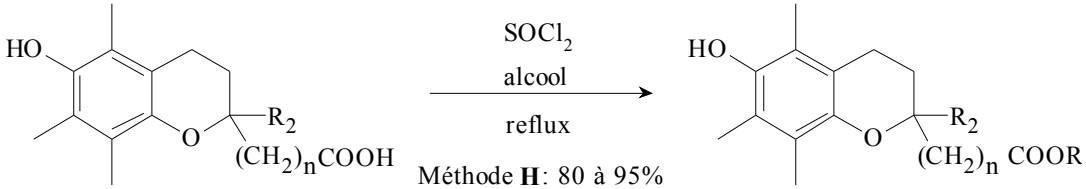


Schéma 22

N°	n	R	R_2	Rdt (%)
11	0	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	92
13	0	$-CH_2CH_3$	-H	80
15	1	$-CH_3$	$-CH_3$	95

I – O-ALKYLATIONS

Les dérivés nitriles et esters dans les trois séries sont O-alkylés sur l'hydroxyle en position 6 soit par un groupement méthyle, soit par un groupement éthoxycarboxyméthyle par réaction avec l'iodure de méthyle ou le bromoacétate d'éthyle. Deux méthodes ont été expérimentées : l'action du carbonate de césium au reflux de l'acétonitrile (Méthode **K[1]**) ou la déprotonation par l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide à température ambiante (Méthode **K[2]**), la première fournissant de meilleurs rendements.

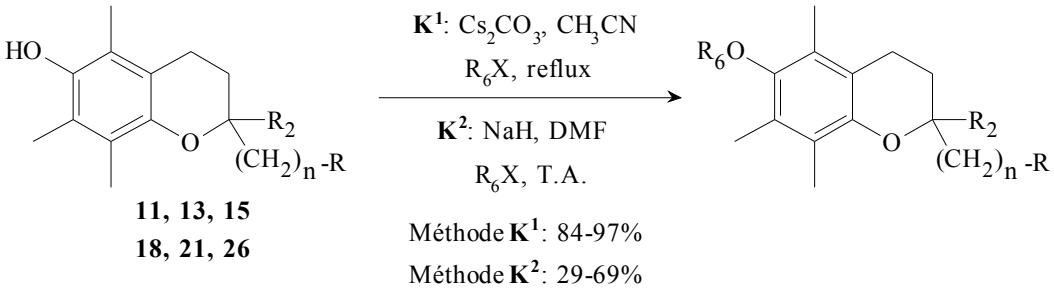


Schéma 23

N°	n	R	R_2	R_6	Méthode K^1 Rdt (%)	Méthode K^2 Rdt (%)
12	0	-COOEt	$-CH_3$	$-CH_3$	/	68
14	0	-COOEt	-H	$-CH_3$	97	/
16	1	-COOMe	$-CH_3$	$-CH_3$	/	68
19	0	-CN	$-CH_3$	$-CH_3$	75	66
20	0	-CN	$-CH_3$	$-CH_2COOEt$	/	69
23	0	-CN	-H	$-CH_3$	84	/
24	0	-CN	-H	$-CH_2COOEt$	81	/
27	1	-CN	$-CH_3$	$-CH_3$	97	39
28	1	-CN	$-CH_3$	$-CH_2COOEt$	93	29

II – O-ACYLATION

Seuls les nitriles ont été O-acylés, ce groupement étant hydrolysé lors de la synthèse d'imidazolines à partir d'esters à l'aide du triméthylaluminium.

L'acétylation du 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane-2-carbonitrile est réalisée par action de l'anhydride acétique en présence de pyridine.

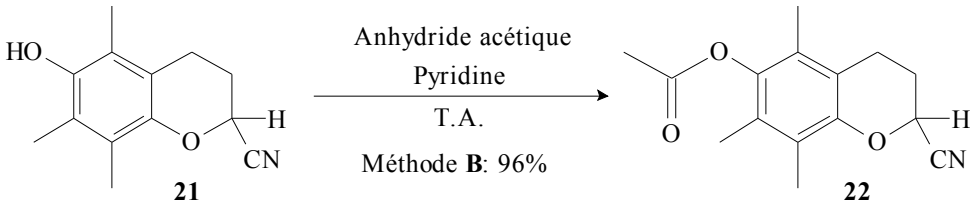


Schéma 24

Les composés O-acétylés en série 2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carbonitrile **17** et en série (2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)acétonitrile **25** sont des intermédiaires obtenus lors de la synthèse des nitriles correspondants **18** et **26** dont la fonction hydroxy est libre.

C – ACCES AUX IMIDAZOLINES

Les imidazolines ou 4,5-dihydro-4-méthyl-1*H*-imidazoles sont synthétisés soit à partir des esters soit à partir des nitriles.

I – SYNTHESE A PARTIR DES ESTERS

La méthode de G. Neef *et al*.[45] semblait être la méthode de choix, les rendements annoncés étant corrects et la réaction réalisée "one-pot". Un ester méthylique ou éthylique en présence de triméthylaluminium et d'une diamine est transformé en imidazoline au reflux du toluène. Mais cette voie s'est révélée plus aléatoire que prévu, les résultats obtenus n'étant pas reproductibles.

Seules quelques molécules en séries 2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylate d'éthyle et (2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)acétate de méthyle ont ainsi pu être synthétisées.

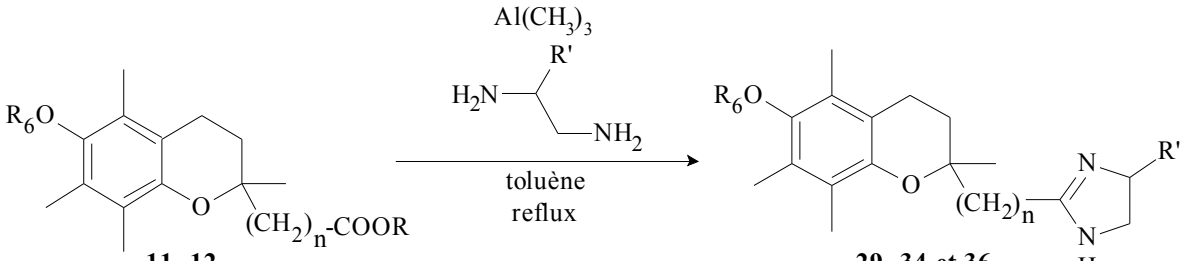


Schéma 25

N°	n	R	R_6	R'	Rdt (%)
29	0	-Et	-H	-H	45
34	0	-Et	-H	-Me	35-76
36	0	-Et	-Me	-Me	11
37-38*	1	-Me	-H	-Me	17

[45] G. Neef *et al*., *J. Org. Chem*., **1981**, 46(13), 2824-2826

* Les molécules **37** et **38** correspondent à deux diastéréoisomères séparés par chromatographie.

39	1	-Me	-Me	-Me	48

Par contre, cette méthode n'a pas permis d'isoler les imidazolines à partir des dérivés du 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane-2-carboxylate d'éthyle.

En outre, la synthèse d'imidazolines O-acétylées n'a pas pu être réalisée, les produits étant obtenus avec le phénol libre, ce groupement étant hydrolysé lors de la réaction. De plus, cette méthode ne peut être appliquée aux composés pharmacomodulés sur la position 6 du noyau chromane par un groupement éthoxycarboxyméthyle car nous aurions compétition entre les deux sites esters. Ceci nous a donc incité à exploiter les différentes méthodes de formation des imidazolines à partir des nitriles.

II – SYNTHESE A PARTIR DES NITRILES

1 – Par formation d'un chlorhydrate d'iminoéther

Dans cette méthode, un chlorhydrate d'iminoéther réagit avec la diamine en présence de triéthylamine au reflux de l'éthanol pour conduire à l'imidazoline.

Certains composés O-acétylés ont ainsi pu être synthétisés et isolés sous forme de chlorhydrates.

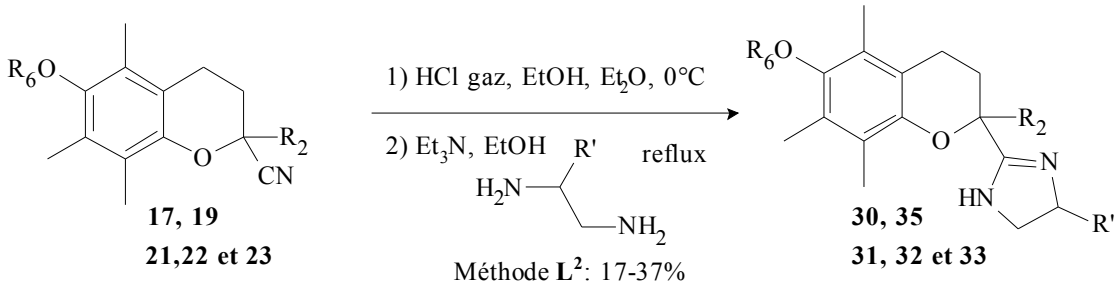


Schéma 26

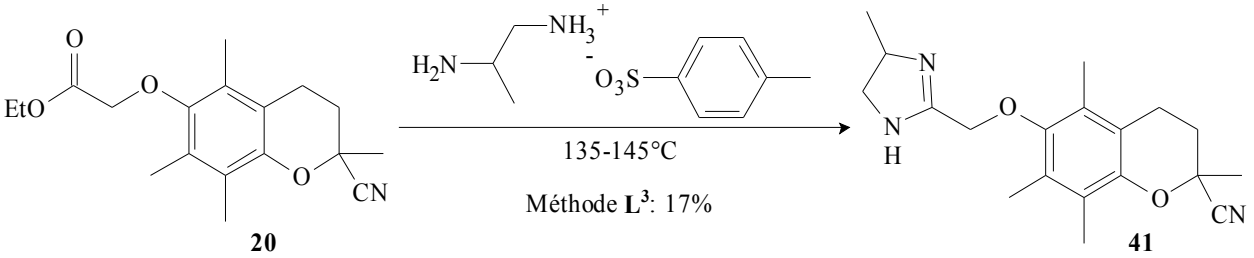
N°	R_2	R_6	R'	Rdt (%)
30	-Me	-Me	-H	20
35	-Me	-COMe	-Me	25
31	-H	-H	-H	17
32	-H	-COMe	-H	25
33	-H	-Me	-H	37

Par contre, la réactivité des nitriles varie beaucoup suivant les séries : aucune réaction par exemple n'a été observée lors des différents essais réalisés avec les dérivés du (6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthychroman-2-yl)acétonitrile.

2 – A l'aide du monotosylate de la diamine

La synthèse des imidazolines substituées sur l'hydroxyle en position 6 du noyau chromane par un groupement éthoxycarboxyméthyle s'est avérée délicate. Aucune des méthodes utilisées n'a permis d'isoler le composé désiré.

En chauffant à sec le nitrile **20** avec le monotosylate de la diamine **40** à 135-145°C, l'imidazoline se forme à partir de l'ester au lieu du nitrile.



20 **41**

Schéma 27

Afin de synthétiser la molécule avec le groupement éthoxycarboxyméthyle en position 6, des essais de protection de l'azote du 2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole **34** par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) ou benzyloxycarbonyle (Cbz) ont fourni les dérivés *N*-protégés avec des rendements très moyens. Par contre, lors de la déprotection, les produits n'ont pas pu être correctement purifiés.

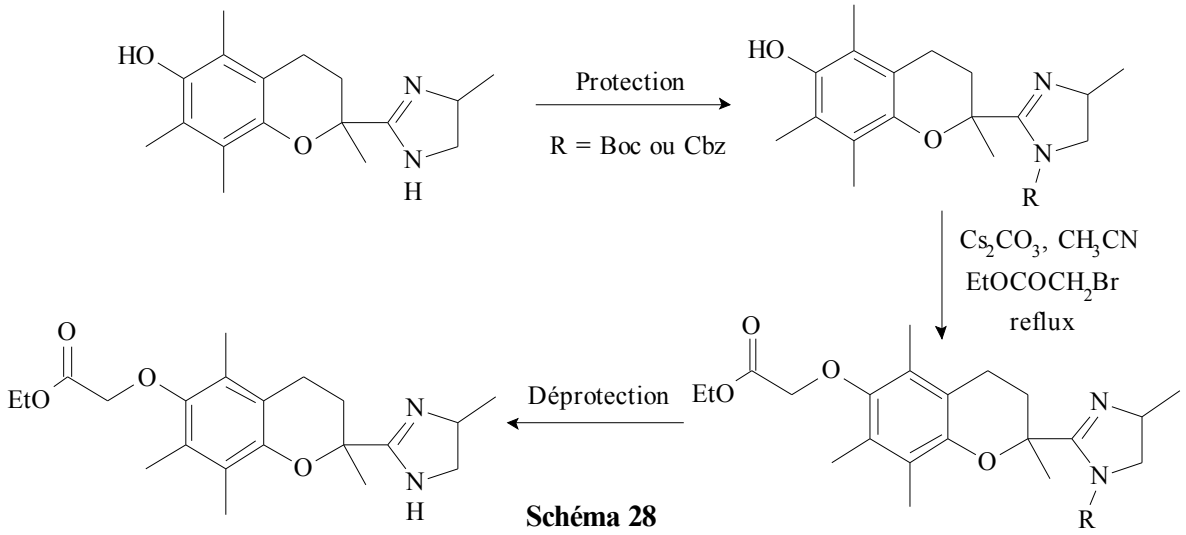


Schéma 28

A ce propos, il faut noter que des problèmes importants de purification des imidazolines ont été rencontrés. Seule l'utilisation du chromatotron pour les chromatographies sur silice et de l'ammoniac dans le solvant d'élution ont permis d'isoler les produits avec une pureté satisfaisante pour les tests pharmacologiques *in-vivo*. La formation d'un chlorhydrate a même parfois été nécessaire comme dernier moyen de purification.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Solvants

L'éther diéthylique, le toluène et le tétrahydrofurane sont distillés sur sodium / benzophénone et conservés sur tamis moléculaire 4Å.

Le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane et l'acétonitrile sont distillés sur chlorure de calcium et conservés sur tamis moléculaire 4Å.

La pyridine est distillée sur de la potasse et conservée sur tamis moléculaire 4Å.

Le *N*,*N*-diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde sont distillés puis conservés sur tamis moléculaire 4Å.

Le méthanol et l'éthanol sont distillés sur magnésium en présence d'iode et conservés sur tamis moléculaire 4Å.

Chromatographies

Chromatographies préparatives

Pour les chromatographies en phase liquide sur colonne ouverte, la phase stationnaire utilisée est le gel de silice 60 (70-230 mesh ASTM) Merck.

Pour les chromatographies en phase liquide sur couche mince avec accélération centrifuge (Chromatotron®), la phase stationnaire utilisée est le gel de silice 60 contenant du plâtre Merck.

Chromatographies analytiques

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couches minces (CCM) sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice 60 F_{254}.

Méthodes spectroscopiques

RMN ^{1}H et RMN ^{13}C

Les spectres RMN ont été réalisés sur un spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz) et sur un spectromètre Bruker AVANCE 400 (400 MHz). Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont exprimées en partie par million (ppm) avec pour référence interne le pic du tétraméthylsilane. Les constantes de couplage sont données en Hertz (Hz).

Les spectres RMN ^{1}H et RMN ^{13}C ont été réalisés dans le DMSO d_6.

Les abréviations suivantes sont utilisées pour préciser la multiplicité des signaux :

s = singulet d = doublet dd = doublet de doublet
t = triplet ddd = doublet de doublet de doublet q = quadruplet
m = multiplet e = élargi
* = valeur interchangeable entre deux protons ou deux carbones.

Spectrométrie infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Paragon 1000 PC Perkin Elmer au moyen de pastilles de bromure de potassium (KBr) pour les solides ou dans une cellule de chlorure de sodium (NaCl) pour les huiles.

Spectrométrie de masse

En ionisation par électrospray (SM-ESI), les spectres de masse ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre ESQUIRE-LC Ion Trap System en polarité positive (Mode standard Scan Range avec une température de source de 250°C). Les composés sont préalablement dissous dans du méthanol et après ajout d'acide formique.

En impact électronique (SM-EI), les spectres de masse ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre HP 5889A quadripolaire sous 70eV.

L'abondance des ions est figurée entre parenthèses en %.

Mesures physiques

Température de fusion

Les points de fusion sont déterminés en tube capillaire sur appareil Electrothermal IA 9000.

TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES

Symbole	Type de réaction	Réactifs Conditions de réaction	Pages
A	Cycloaddition d'un dérivé α,β-insaturé sur une hydroquinone	$HC(OCH_3)_3$, H_2SO_4 conc., MeOH, T.A.	44, 47
B	Acétylation	Anhydride acétique, pyridine, T.A.	44, 48
C[1]	Hydrolyse d'un groupement méthoxy	CH_3COOH conc., reflux	45
C[2]	Hydrolyse d'un groupement méthoxy	Acétone, H_2O, HCl conc., reflux	48
D	Synthèse de cyanhydrine	1) KCN, DMSO, T.A. 2) H_2SO_4 conc., T.A.	46
E	Cyclisation et hydratation d'un groupement cyano en acide	1) HCl conc., T.A. puis 70°C 2) $NaHCO_3$ sat.	46
F	Réaction de Wittig-Horner	NaH, phosphonate, THF, T.A.	49, 52
G	Hydrolyse alcaline	1) NaOH 3M, éthanol, T.A. 2) HCl	49
H	Estérification	1) $SOCl_2$, alcool, 0°C 2) acide, reflux	50
I	Tranformation d'un méthoxyle en nitrile	1) $BF_3.Et_2O$, $NCSi(CH_3)_3$, CH_2Cl_2, -20°C puis 0°C 2) Méthanol, HCl 1M	51
J	Désacétylation	1) H_2O, $NaHCO_3$ sat., reflux 2) HCl 10%	51
K[1]	Alkylation	1) Cs_2CO_3, CH_3CN, reflux 2) RX, T.A. ou reflux	54, 81
K[2]	Alkylation	1) NaH, DMF, T.A. 2) RX, T.A.	54
L[1]	Synthèse d'imidazolines	1) $Al(CH_3)_3$, diamine, toluène, T.A. 2) ester, reflux 3) H_2O, méthanol, reflux	55
L[2]	Synthèse d'imidazolines	1) HCl gaz, éthanol, Et_2O, 0°C 2) Et_3N, éthanol, diamine, reflux	56
L[3]	Synthèse d'imidazolines	1) Acide *p*-toluènesulfonique, diamine, H_2O, 0°C 2) 135-145°C 3) K_2CO_3, H_2O	57
M	Acylation	chlorure d'acide, toluène, reflux	80

Symbole	Type de réaction	Réactifs Conditions de réaction	Pages
N	Réarrangement de Fries et cyclisation	1) $AlCl_3$, 135-145°C 2) NaOH 2M, méthanol, reflux 3) HCl 2M	80
O	Synthèse de triflates	1) $NEt\textit{i}Pr_2$, CH_2Cl_2, 0°C 2) Anhydride triflique, 0°C 3) H_2O, $NaHCO_3$ sat.	82
P	Transformation d'un triflate en nitrile	$Zn(CN)_2$, $[(C_6H_5)_3P]_4Pd$, DMF, 120°C	83
Q	Homologation d'une cétone en nitrile	1) ZnI_2, $NCSi(CH_3)_3$, toluène, T.A. 2) $POCl_3$, pyridine, reflux	83
R	Hydrogénation catalytique	H_2, Pd / C, toluène, T.A.	84
S	Hydratation d'un nitrile en acide	1) KOH, éthylène glycol, reflux 2) HCl 6M	84

I – METHODES DE SYNTHESE

1 – Acides 6-hydroxychromane-2-carboxyliques et (6-hydroxychroman-2-yl) acétiques

1.1 - ACIDE 6-HYDROXY-5,7,8-TRIMETHYLCHROMANE-2-CARBOXYLIQUE 5

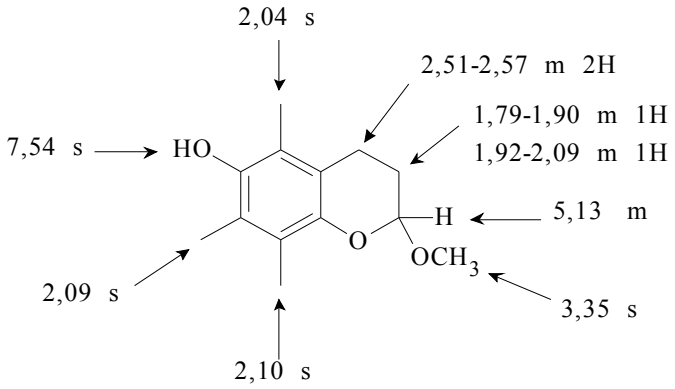
Méthode A : ***2-méthoxy-5,7,8-triméthylchroman-6-ol 1***

Dissoudre 25,35 g (166,37 mmol) de triméthylhydroquinone dans 80 mL de méthanol. Ajouter 25 mL d'orthoformiate de triméthyle. Refroidir la solution dans un bain de glace et ajouter 0,4 mL d'acide sulfurique concentré puis goutte à goutte 22,7 mL (339,73 mmol, 2 équivalents) d'acroléine. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Diluer le précipité formé dans de l'éther diéthylique. Laver la phase organique par une solution saturée en bicarbonate de sodium puis par de l'eau. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Recristalliser le solide obtenu dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 88%
Solide blanc
F°C = 110-111 (EI)
$C_{13}H_{18}O_3$
M_r = 222,28

IR (KBr, cm^{-1}) : 3424 (νOH) ; 1459 (νC=C_{Ar}) ; 1127, 1046, 806 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



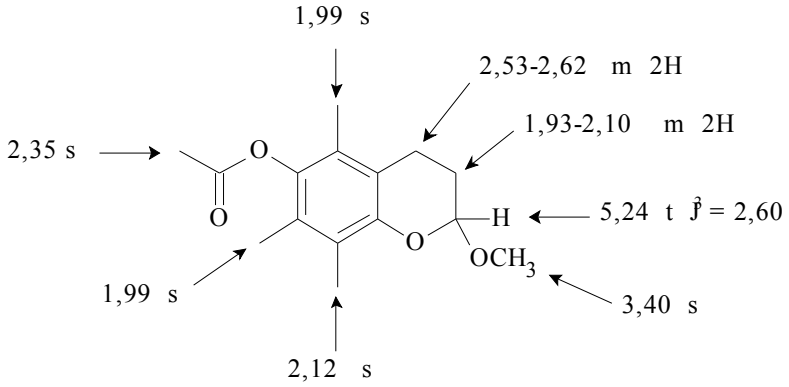
Méthode B : ***acétate de 2-méthoxy-5,7,8-triméthylchroman-6-yle 2***

Dissoudre 20 g (89,98 mmol) du 2-méthoxy-5,7,8-triméthylchroman-6-ol **1** dans 42,5 mL d'anhydride acétique (450 mmol, 5 équivalents). Refroidir la solution dans un bain de glace et ajouter sous azote goutte à goutte quelques millilitres de pyridine. Laisser sous agitation 12 heures à température ambiante. Verser le mélange réactionnel sur de la glace et filtrer le précipité formé. Rincer abondamment à l'eau glacée. Recristalliser le solide obtenu dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 98%
Solide blanc
F°C = 79-80 (EI)
$C_{15}H_{20}O_4$
M_R = 264,32

IR (KBr, cm^{-1}) : 1754 (νC=O) ; 1577, 1458 (νC=C_{Ar}) ;1209, 1056 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



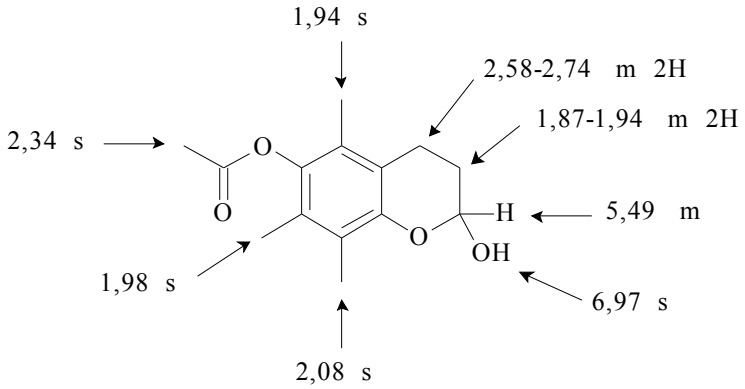
Méthode C[1] : ***acétate de 2-hydroxy-5,7,8-triméthylchroman-6-yle 3***

Chauffer au reflux une solution de 10 g (38 mmol) d'acétate de 2-méthoxy-5,7,8-triméthylchroman-6-yle **2** dans 78 mL d'acide acétique pendant 4 heures. Après refroidissement, diluer le mélange réactionnel par de l'eau. Filtrer le précipité formé, le laver par de l'eau et le sécher. Recristalliser dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 65%
Solide blanc
F°C = 113-114 (EI)
$C_{14}H_{18}O_4$
M_R = 250,29

IR (KBr, cm^{-1}) : 3552 (νOH) ; 1746 (νC=O) ; 1459 (νC=C_{Ar}) ; 1227, 1078 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



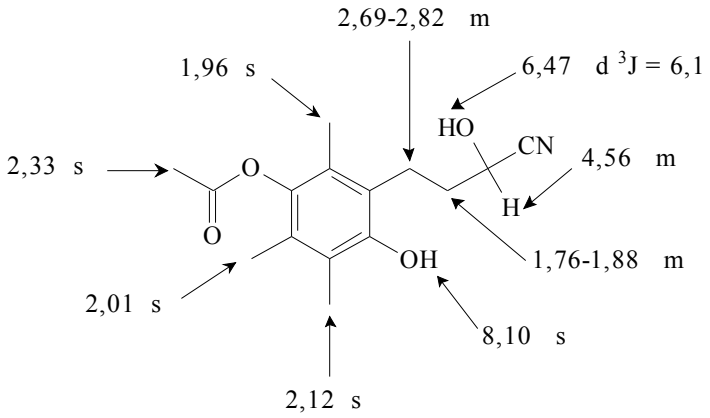
Méthode D : ***acétate de 3-(3-cyano-3-hydroxypropyl)-4-hydroxy-2,5,6-triméthylphényle 4***

Ajouter rapidement 7,56 g (116,09 mmol, 5,3 équivalents) de cyanure de potassium à une solution de 5,5 g (21,97 mmol) d'acétate de 2-hydroxy-5,7,8-triméthylchroman-6-yle **3** dans 40 mL de diméthylsulfoxyde. Après refroidissement du milieu réactionnel à 15°C, ajouter pendant 30 minutes 11 mL d'acide sulfurique concentré et laisser sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. Diluer le milieu réactionnel par de l'eau et extraire par de l'éther diéthylique. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Cristalliser l'huile obtenue dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 65%
Solide blanc
F°C = 117-118 (EI)
$C_{15}H_{19}NO_4$
M_R = 277,32

IR (KBr, cm^{-1}) : 3393 (νOH) ; 2237 (νCN) ; 1727 (νC=O) ; 1573, 1458 (νC=C_{Ar}) ; 1231, 1074 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



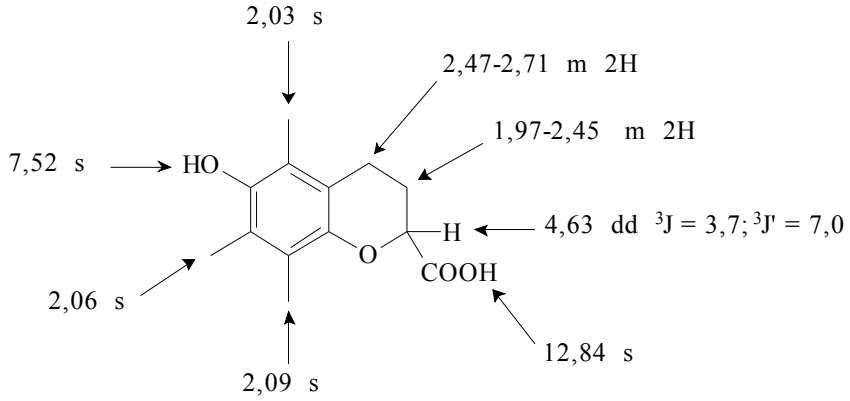
Méthode E : ***acide 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane-2-carboxylique 5***

Mettre en suspension 5 g (18,03 mmol) d'acétate de 3-(3-cyano-3-hydroxypropyl)-4-hydroxy-2,5,6-triméthylphényle **4** dans 50 mL d'acide chlorhydrique concentré. Agiter pendant 1 heure 30 à température ambiante puis chauffer à 70°C pendant 6 heures. Filtrer le résidu solide, le laver par de l'eau et le reprendre par 15 mL d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. Laisser sous agitation pendant 48 heures. Laver la phase aqueuse par de l'éther diéthylique puis l'acidifier par de l'acide chlorhydrique 5M. Filtrer le précipité et le laver par de l'eau glacée.

Rendement : 48%
Solide beige
F°C = 181-182 (H_2O)
$C_{13}H_{16}O_4$
M_R = 236,27

IR (KBr, cm^{-1}) : 3387 (νOH) ; 1705 (νC=O) ; 1450 (νC=C_{Ar}) ; 1250, 1134 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



1.2 - ACIDE (6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMAN-2-YL)ACETIQUE 10

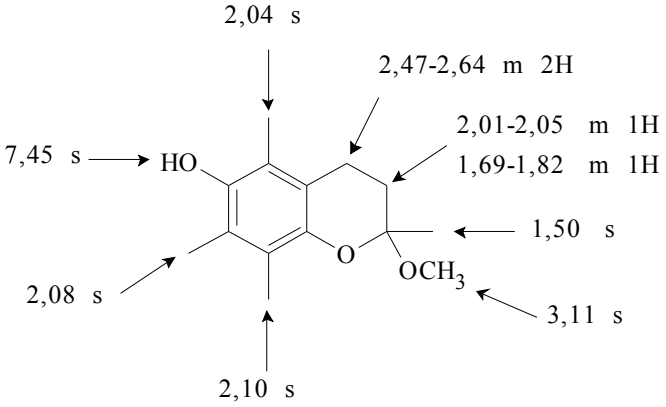
Méthode A : *2-méthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-ol 6*

Dissoudre 25,81 g (169,59 mmol) de triméthylhydroquinone dans 16 mL de méthanol. Ajouter 25,3 mL d'orthoformiate de triméthyle. Refroidir la solution dans un bain de glace et ajouter 0,43 mL d'acide sulfurique concentré puis goutte à goutte 27,6 mL (339,18 mmol, 2 équivalents) de méthylvinylcétone. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Diluer le précipité formé dans de l'éther diéthylique. Laver la phase organique par une solution saturée en bicarbonate de sodium puis par de l'eau. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Recristalliser le solide obtenu dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 79%
Solide beige
F°C = 116-117 (EI)
$C_{14}H_{20}O_3$
M_R = 236,31

IR (KBr, cm^{-1}) : 3454 (νOH) ; 1469 (ν$C=C_{Ar}$) ; 1151, 1046, 806 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



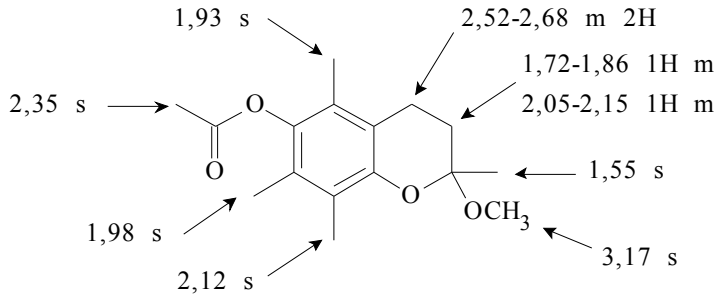
Méthode B : ***acétate de 2-méthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle 7***

Acétyler le 2-méthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-ol **6** selon la méthode **B** précédemment décrite.

Rendement : 98%
Solide blanc
F°C = 52-53 (EI)
$C_{16}H_{22}O_4$
M_R = 278,35

IR (KBr, cm^{-1}) : 1754 (νC=O) ; 1576, 1463 (νC=C_{Ar}) ;1222, 1092 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



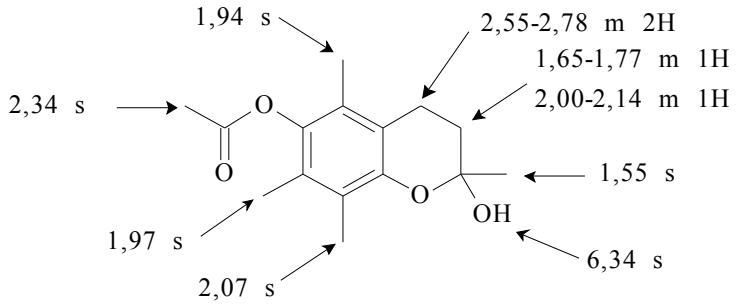
Méthode C[2] : ***acétate de 2-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle 8***

Chauffer au reflux une solution de 36,93 g (132,67 mmol) d'acétate de 2-méthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle **7** dans un mélange acétone / eau / acide chlorhydrique concentré dans les proportions 9 / 7 / 0,1 pendant 6 heures. Après refroidissement, filtrer le précipité formé, le laver par de l'eau et le sécher. Recristalliser dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 86%
Solide beige
F°C = 120-121 (EI)
$C_{15}H_{20}O_4$
M_R = 264,32

IR (KBr, cm^{-1}) : 3393 (νOH) ; 1731 (νC=O) ; 1578, 1457 (νC=C_{Ar}) ; 1218, 1086 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



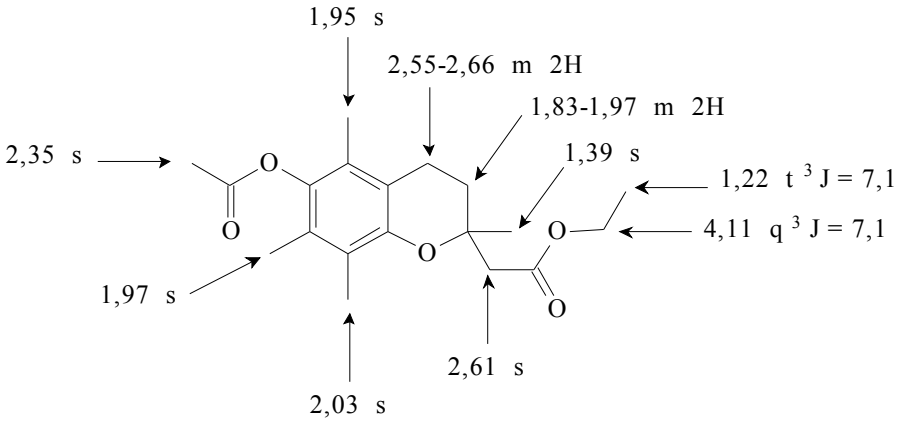
Méthode F : ***[6-(acétyloxy)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl]acétate d'éthyle 9***

Ajouter goutte à goutte 1,93 mL (9,64 mmol, 1,5 équivalents) de diéthylphosphonoacétate d'éthyle à une suspension de 0,38 g (9,64 mmol, 1,5 équivalents) d'hydrure de sodium dans 13 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après la fin du dégagement gazeux, ajouter goutte à goutte 1,7 g (6,43 mmol) d'acétate de 2-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle **8** dissous dans 13 mL de tétrahydrofurane. Agiter à température ambiante pendant 12 heures. Diluer par de l'eau et acidifier par de l'acide acétique. Laver les phases organiques par de l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rendement : 88%
Huile jaune
$C_{19}H_{26}O_5$
M_R = 334,41

IR (NaCl, cm^{-1}) : 1756, 1753 (νC=O) ; 1577,1459 (νC=C_{Ar}) ; 1210, 1081 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



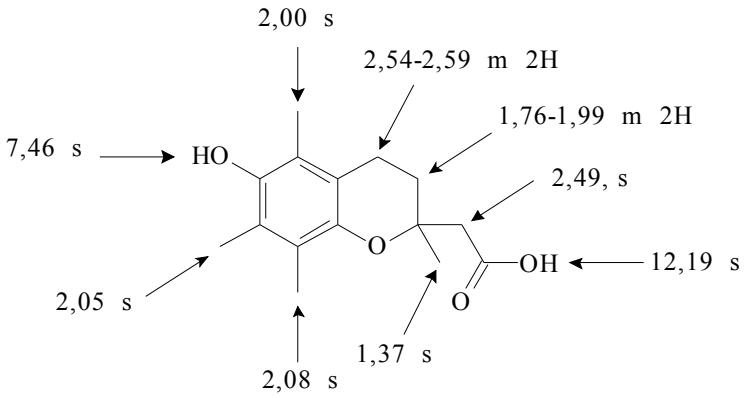
Méthode G : ***acide (6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)acétique 10***

Ajouter goutte à goutte 48 mL d'une solution aqueuse de soude 3M à une solution de 12,27 g (36,69 mmol) de [6-(acétyloxy)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl]acétate d'éthyle **9** dans 94 mL d'éthanol. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Diluer par de l'eau et acidifier par de l'acide chlorhydrique. Filtrer le précipité formé et le laver par de l'eau.

Rendement : 78%
Solide beige
F°C = 157-158 (H_2O)
$C_{15}H_{20}O_4$
M_R = 264,32

IR (KBr, cm^{-1}) : 3503 (νOH) ; 1687 (νC=O) ; 1561, 1543, 1459 (νC=C_{Ar}) ; 1259, 1087 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



2 – 6-Hydroxychromane-2-carboxylates d'alkyle et (6-hydroxychroman-2-yl)acétate de méthyle

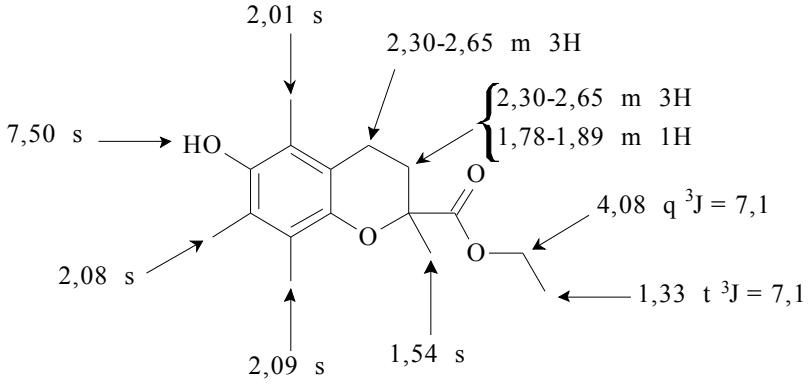
Méthode H : 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylate d'éthyle 11

Ajouter goutte à goutte 2,8 mL (38,6 mmol, 1,9 équivalents) de chlorure de thionyle à 28 mL d'éthanol anhydre refroidi à 0°C par un bain de glace. Ajouter ensuite petit à petit 5,0 g (19,98 mmol) de Trolox®. Chauffer la solution à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, filtrer le précipité formé, le laver par de l'éthanol anhydre. Recristalliser le solide obtenu par de l'éther diisopropylique.

Rendement : 92%
Solide blanc
F°C = 121-122 (EI)
$C_{16}H_{22}O_4$
M_R = 278,34

IR (KBr, cm^{-1}) : 3528 (νOH) ; 1734 (νC=O) ; 1457 (νC=C_{Ar}) ; 1264, 1112 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



3 – 6-Hydroxychromane-2-carbonitriles et (6-hydroxychroman-2-yl)acétonitrile

3-1 - 6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMANE-2-CARBONITRILE 18

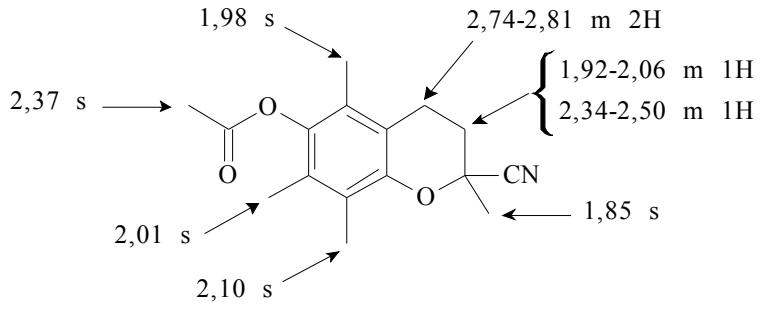
Méthode I : a*cétate de 2-cyano-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle 17*

Dissoudre 14,18 g d'acétate de 2-méthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle **7** (50,9 mmol) dans du dichlorométhane et refroidir la solution à –20°C. Ajouter goutte à goutte 10,3 mL (81,3 mmol, 1,6 équivalents) d'éthérate de trifluorure de bore puis 25,8 mL (193,5 mmol, 3,8 équivalents) de cyanure de triméthylsilyle. Laisser sous agitation à 0°C pendant 2 heures 30. Hydrolyser par l'ajout de 114 mL de méthanol et 189 mL d'acide chlorhydrique 1M. Extraire par du dichlorométhane. Laver les phases organiques par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Recristalliser le solide obtenu dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 76%
Solide beige
F°C = 143-144 (EI)
$C_{16}H_{19}NO_3$
M_R = 273,33

IR (KBr, cm^{-1}) : 2107 (νCN) ; 1750 (νC=O) ; 1577 (νC=C_{Ar}) ; 1213, 1107 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

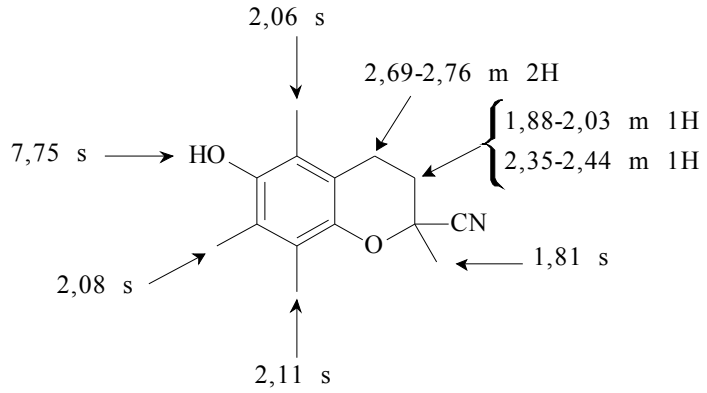


Méthode J : *6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carbonitrile 18*

Dissoudre 3,88 g (14,20 mmol) d'acétate de 2-cyano-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle **17** dans 210 mL de méthanol. Ajouter 210 mL d'un mélange d'eau et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium dans les proportions 1 / 1. Chauffer au reflux sous agitation pendant 4 heures. Après refroidissement, acidifier par une solution d'acide chlorhydrique 10%. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rendement : 76%
Solide blanc
F°C = 155-156 (EE)
$C_{14}H_{17}NO_2$
M_R = 231,29
IR (KBr, cm^{-1}) : 3526 (νOH) ; 2230 (νCN) ; 1462 (νC=C_{Ar}) ; 1259, 1108 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



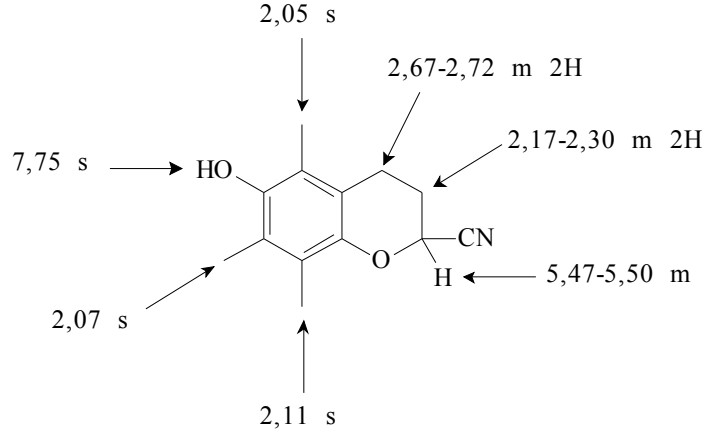
3-2 - 6-HYDROXY-5,7,8-TRIMETHYLCHROMANE-2-CARBONITRILE 21

Utiliser la méthode **I** avec le 2-méthoxy-5,7,8-triméthylchroman-6-ol **1**.

Rendement : 53%
Solide blanc
F°C = 144-145 (hexane / AE)
$C_{13}H_{15}NO_2$
M_R = 217,27

IR (KBr, cm^{-1}) : 3453 (νOH) ; 2248 (νCN) ; 1462 (νC=C_{Ar}) ; 1247, 1102 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



3-3 - (6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMAN-2-YL)ACETONITRILE 26

Méthode F : ***acétate de 2-cyanométhyl-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle 25***

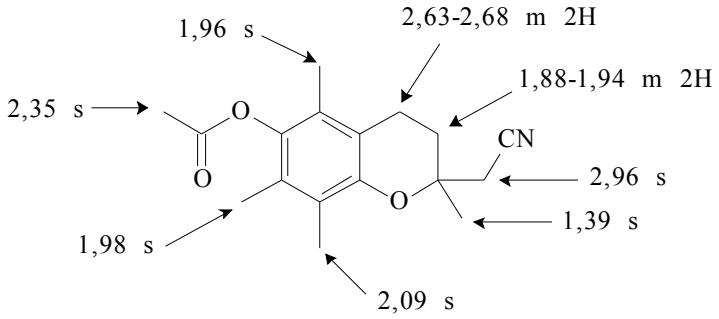
Ajouter goutte à goutte 5,2 mL (32,11 mmol, 1,4 équivalents) de cyanométhylphosphonate de diéthyle à une suspension de 1,36 g (34,05 mmol, 1,5 équivalents) d'hydrure de sodium dans 50 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après la fin du dégagement gazeux, ajouter goutte à goutte 6,0 g (22,70 mmol) d'acétate de 2-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle **8** dissous dans

50 mL de tétrahydrofurane anhydre. Agiter à température ambiante pendant 12 heures. Diluer par de l'eau et acidifier par de l'acide acétique. Laver les phases organiques par de l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par de l'éther diéthylique. Recristalliser le solide obtenu dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 90%
Solide blanc
F°C = 124-125 (EI)
$C_{17}H_{21}NO_3$
M_R = 287,36

IR (KBr, cm^{-1}) : 2245 (νCN) ; 1743 (νC=O) ; 1574, 1460 (νC=C_{Ar}) ; 1217, 1083 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



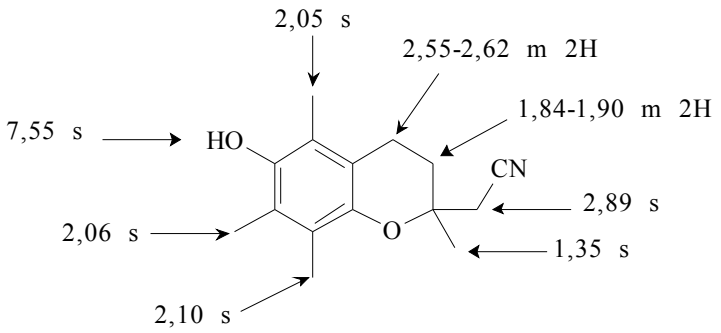
Méthode J : ***(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthychroman-2-yl)acétonitrile 26***

Utiliser la méthode **J** avec l'acétate de 2-cyanométhyl-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yle **25**

Rendement : 86%
Solide beige
F°C = 163-164 (EI)
$C_{15}H_{19}NO_2$
M_R = 245,32

IR (KBr, cm^{-1}) : 3450 (νOH) ; 2252 (νCN) ; 1459 (νC=C_{Ar}) ; 1238, 1099 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



4 – 6-Alkyloxychromane-2-carboxylates d'éthyle ou carbonitriles et (6-alkyloxychroman-2-yl)acétate de méthyle ou acétonitrile

Méthode K[1] : Utilisation du couple Cs_2CO_3 / CH_3CN

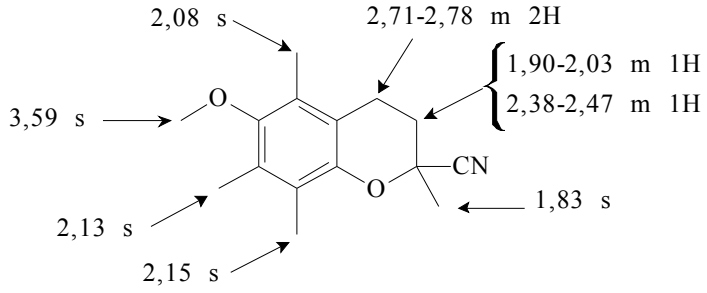
6-méthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carbonitrile 19

Chauffer au reflux pendant 2 heures une solution de 1,0 g (4,32 mmol) de 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carbonitrile **18** et de 2,82 g (8,65 mmol, 2 équivalents) de carbonate de césium dans 25 mL d'acétonitrile anhydre. Après refroidissement, ajouter 2,6 mL (41,73 mmol, 9,6 équivalents) d'iodure de méthyle. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. Diluer par de l'eau et extraire par du dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther diéthylique et d'éther de pétrole dans les proportions 6 / 4.

Rendement : 75%
Solide blanc
F°C = 101-102 (EE / EDP)
$C_{15}H_{19}NO_2$
M_R = 245,32

IR (KBr, cm^{-1}) : 2232 (νCN) ; 1461 (νC=C_{Ar}) ; 1253, 1193 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



Méthode K[2] : Utilisation du couple NaH / DMF

[(2-cyano-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-yl)oxy]acétate d'éthyle 20

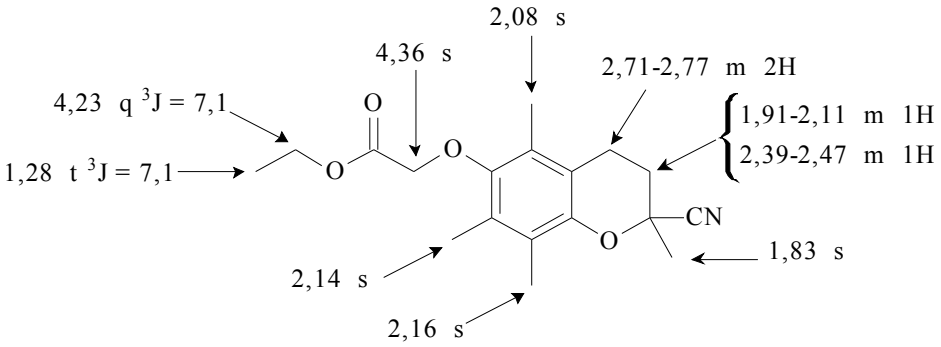
Dissoudre 1,0 g (4,32 mmol) de 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carbonitrile **18** dans 5 mL de diméthylformamide anhydre. Ajouter petit à petit 0,18 g d'hydrure de sodium (4,52 mmol, 1,05 équivalents). Laisser sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Ajouter 0,53 mL (4,76 mmol, 1,1 équivalents) de bromoacétate d'éthyle et laisser sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Diluer doucement par de l'eau et extraire par du dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther diéthylique et d'éther de pétrole dans les proportions 6 / 4.

Rendement : 69%
Solide beige

F°C = 81-82 (EE / EDP)
$C_{18}H_{23}NO_4$
M_R = 317,38

IR (KBr, cm^{-1}) : 2231 (νCN) ; 1751 (νC=O) ; 1463 (νC=C_{Ar}) ; 1256, 1209 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



5 – 4,5-Dihydroimidazoles et 4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazoles

Méthode L[1] : à partir des esters à l'aide du triméthylaluminium

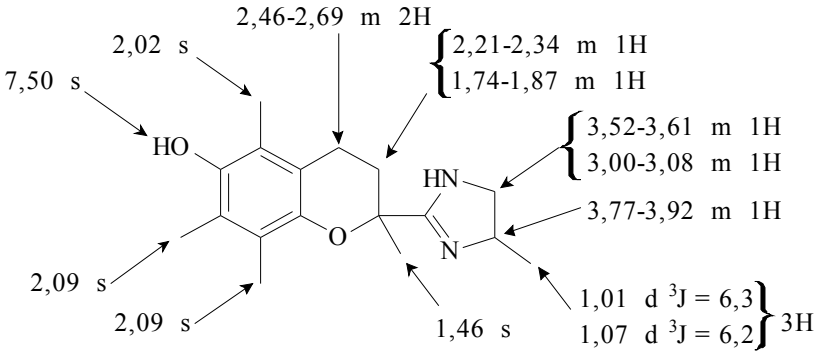
2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthylchroman-2-yl)-4-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazole 34

A une solution de 1,89 mL (3,78 mmol, 1,3 équivalents) de triméthylaluminium 2M dans 8,6 mL de toluène anhydre sous argon, ajouter goutte à goutte 0,32 mL (3,76 mmol, 1,3 équivalents) de 1,2-diaminopropane de manière à ce que la température n'excède pas 10°C. Agiter 20 minutes à température ambiante puis ajouter goutte à goutte une solution de 0,8 g (2,87 mmol) du 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylate d'éthyle **11** dans 10 mL de toluène anhydre. Porter le mélange réactionnel au reflux pendant 20 heures. Après refroidissement, hydrolyser le milieu par 1,1 mL d'eau puis ajouter 2,6 mL de méthanol et 2,6 mL de dichlorométhane. Chauffer au reflux pendant 15 minutes. Filtrer sur célite le précipité. Evaporer le filtrat, le reprendre par du dichlorométhane et le laver par de l'eau. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue par chromatotron sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniac dans les proportions 90 / 9 / 1. Laver le solide obtenu par du tétrahydrofurane.

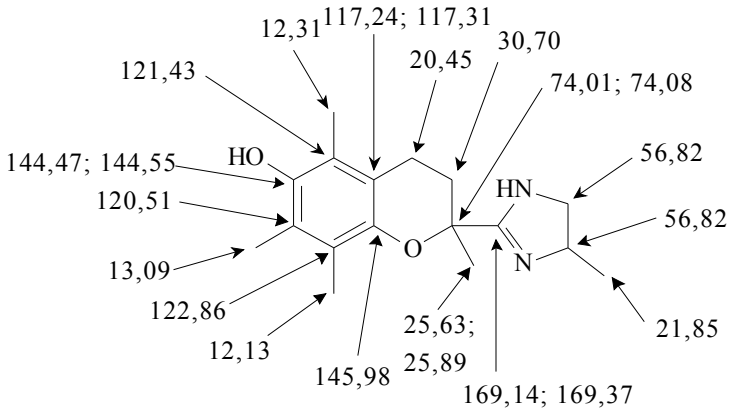
Rendement : 76%
Solide blanc
F°C = 187-188 (THF)
$C_{17}H_{24}N_2O_2$
M_R = 288,39

IR (KBr, cm^{-1}) : 3419 (ν OH, ν NH); 1603 (ν C=N); 1455 (νC=C_{Ar}); 1258, 1199 (ν C-N).

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :



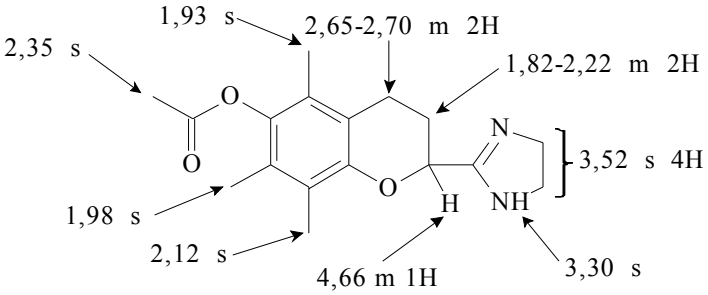
Méthode L^2 : à partir des nitriles par formation d'un chlorhydrate d'iminoéther

2-(6-acétoxy-5,7,8-triméthylchroman-2-yl)-4,5-dihydro-1H-imidazole 32

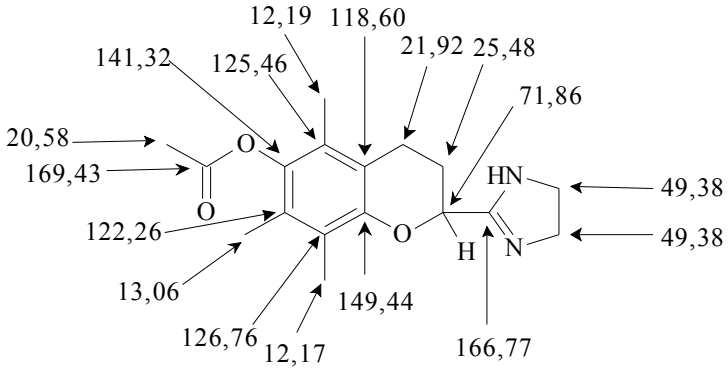
Faire buller pendant 15 minutes de l'acide chlorhydrique sec dans une solution refroidie à O°C de 0,22 g (0,85 mmol) d'acétate de 2-cyano-5,7,8-triméthylchroman-6-yle **22** dans 5 mL d'éther diéthylique sec et 0,06 mL d'éthanol sec. Laisser sous agitation à O°C pendant 12 heures. Filtrer le sel formé et le rincer à l'éther anhydre. A une solution de 0,24 g (0,70 mmol) de ce chlorhydrate dans 5 mL d'éthanol anhydre, ajouter goutte à goutte 0,09 mL (0,70 mmol, 1 équivalent) de triéthylamine puis 0,10 mL (1,40 mmol, 2 équivalents) d'éthylènediamine. Porter le mélange réactionnel au reflux pendant 6 heures 30. Après refroidissement, reprendre le précipité par de l'eau et extraire par du dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre et évaporer à sec. Recristalliser le solide obtenu dans l'éthanol.

Rendement : 25%
Solide beige
F°C = 206-207 (EtOH)
$C_{17}H_{22}N_2O_3$
M_R = 302,37

IR (KBr, cm^{-1}) : 3413 (ν NH); 1747 (ν C=O); 1624 (ν C=N); 1512,1462 (νC=C_{Ar}); 1222,1119 (ν C-N)
RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :



Méthode L^3 : à partir des nitriles à l'aide du monotosylate de la diamine

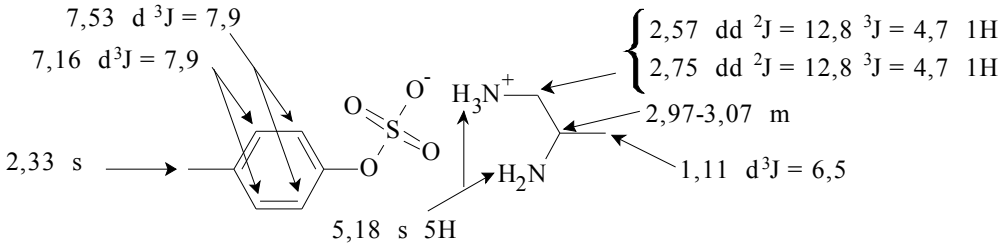
4-méthylphénylsulfate de 2-aminoprop-1-yl ammonium 40

Dissoudre 6,7 g d'acide *para*-toluène sulfonique (35,22 mmol) dans 3,6 mL d'eau. Refroidir dans un bain de glace et ajouter goutte à goutte 3 mL (35,21 mmol, 1 équivalent) de 1,2-diaminopropane. Evaporer à sec. Recristalliser le solide obtenu dans l'isopropanol.

Rendement : 91%
Solide blanc
F°C = 87-88 (Isopropanol)
$C_{10}H_{18}N_2O_4S$
M_R = 246,33

IR (KBr, cm^{-1}) : 3351 (νNH) ; 1563 (νC=C_{Ar}) ; 1180, 1010, 684 (νSO_3^-)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



6-((4-méthyl-4,5-dihydroimidazol-2-yl)méthoxy)-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carbo-nitrile 41

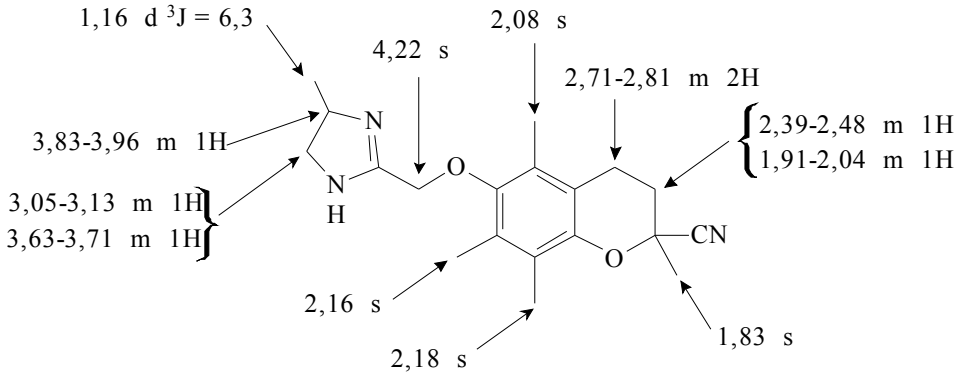
Chauffer à 135-145 °C, sous agitation mécanique, pendant 5 heures, 0,7 g (2,21 mmol) de 6-éthoxycarboxyméthyloxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carbonitrile **20** et 0,54 g (2,23 mmol, 1 équivalent) de 4-méthylphénylsulfate de 2-aminoprop-1-yl ammonium **40**. Après refroidissement, ajouter de l'eau et basifier le milieu réactionnel par du carbonate de potassium. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue par chromatotron sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol dans les proportions 9 / 1. Recristalliser le solide obtenu par le mélange de tétrahydrofurane et d'hexane.

Rendement : 17%
Solide blanc
F°C = 138-139 (THF/hexane)
$C_{19}H_{25}N_3O_2$
M_R = 327,43

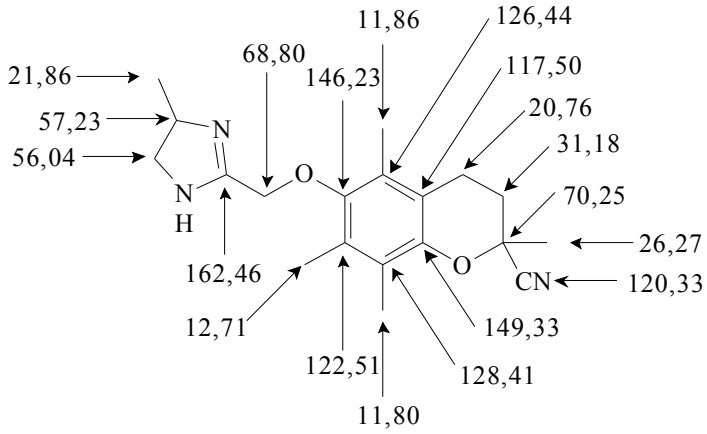
IR (KBr, cm^{-1}) : 3320 (ν NH); 1622 (ν C=N); 1542, 1461 (ν$C=C_{Ar}$); 1251, 1107 (ν C-N, C-O).

SM m / z (%): 328,2 (M+1; 100)

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



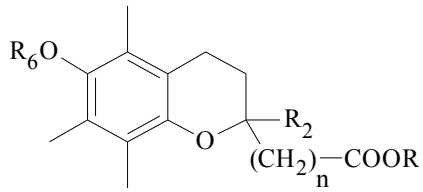
RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :



II – CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

1 - 6-Hydroxychromane-2-carboxylates d'éthyle et (6-hydroxychroman-2-yl)acétate de méthyle et dérivés

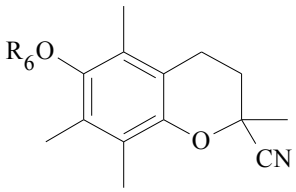
Tableau 1



N°	n	R	R_2	R_6	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
11	0	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	-H	$C_{16}H_{22}O_4$ 278,35	**H** 92	121-122 (EI)	Solide blanc
12	0	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$C_{17}H_{24}O_4$ 292,375	**K²** 68	73-74 (EE)	Solide beige
13	0	$-CH_2CH_3$	-H	-H	$C_{15}H_{20}O_4$ 264,32	**H** 80	106-107 (EI)	Solide blanc
14	0	$-CH_2CH_3$	-H	$-CH_3$	$C_{16}H_{22}O_4$ 278,35	**K¹** 97	/	Huile jaune
15	1	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	$C_{16}H_{22}O_4$ 278,35	**H** 95	62-63 (EE/EDP)	Solide beige
16	1	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$C_{17}H_{24}O_4$ 292,37	**K²** 68	/	Huile jaune

2 - 6-Hydroxychromane-2-carbonitrile et (6-hydroxychroman-2-yl)acétonitrile et dérivés

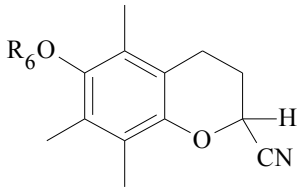
Tableau 2 : 6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMANE-2-CARBONITRILE ET DERIVES



N°	R_6	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
18	-H	$C_{14}H_{17}NO_2$ 231,29	**J** 76	155-156 (EE)	Solide blanc
17	$-COCH_3$	$C_{16}H_{19}NO_3$ 273,33	**I** 76	143-144 (H_2O)	Solide beige

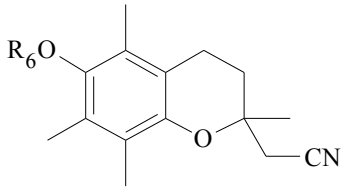
N°	R_6	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
19	$-CH_3$	$C_{15}H_{19}NO_2$ 245,32	**K¹**: 75 **K²**: 66	101-102 (EE/EDP)	Solide blanc
20	$-CH_2COOCH_2CH_3$	$C_{18}H_{23}NO_4$ 317,38	**K²** 69	82-83 (EE/EDP)	Solide beige

Tableau 3 : 6-HYDROXY-5,7,8-TRIMETHYLCHROMANE-2-CARBONITRILE ET DERIVES



N°	R_6	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
21	-H	$C_{13}H_{15}NO_2$ 217,27	**I** 53	144-145 (cHex/AE)	Solide beige
22	$-COCH_3$	$C_{15}H_{17}NO_3$ 259,30	**B** 96	118-119 (EE)	Solide beige
23	$-CH_3$	$C_{14}H_{17}NO_2$ 231,29	**K¹** 84	68-69 (EE)	Solide beige
24	$-CH_2COOCH_2CH_3$	$C_{17}H_{21}NO_4$ 303,36	**K¹** 88	76-77 (EE)	Solide blanc

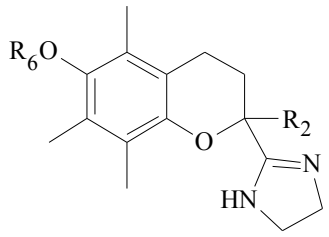
Tableau 4 : (6-HYDROXYCHROMAN-2-YL)ACETONITRILE ET DERIVES



N°	R_6	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
26	-H	$C_{15}H_{19}NO_2$ 245,32	**J** 86	163-164 (EI)	Solide beige
25	$-COCH_3$	$C_{17}H_{21}NO_3$ 287,36	**F** 90	125-126 (EI)	Solide blanc
27	$-CH_3$	$C_{16}H_{21}NO_2$ 259,35	**K¹** : 81 **K²** : 39	90-91 (CH_2Cl_2)	Solide beige
28	$-CH_2COOCH_2CH_3$	$C_{19}H_{25}NO_4$ 331,41	**K¹**: 93 **K²** : 29	/	Huile jaune

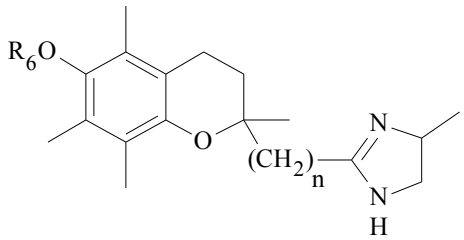
3 - 4,5-Dihydroimidazoles et 4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazoles

Tableau 5 : 4,5-DIHYDROIMIDAZOLES



N°	R_2	R_6	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
29	$-CH_3$	-H	$C_{16}H_{22}N_2O_2$ 274,36	**L¹** 45	212-213 ($CHCl_3$)	274 (M ; 30) 98 (100)	Solide blanc
30	$-CH_3$	$-CH_3$	$C_{17}H_{24}N_2O_2.HCl$ 324,85	**L²** 20	243-244 (EE/EtOH)	288,2 (100)	Solide beige
31	-H	-H	$C_{15}H_{20}N_2O_2$ 260,34	**L²** 17	210-211 (EI)	261,1 (M+1 ; 100)	Solide beige
32	-H	$-COCH_3$	$C_{17}H_{22}N_2O_3$ 302,37	**L²** 25	206-207 (EtOH)	303,2 (M+1 ; 100)	Solide beige
33	-H	$-CH_3$	$C_{16}H_{22}N_2O_2$ 274,36	**L²** 37	188-189 ($CHCl_3$)	275,1 (M+1 ; 100)	Solide blanc

Tableau 6 : 4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES



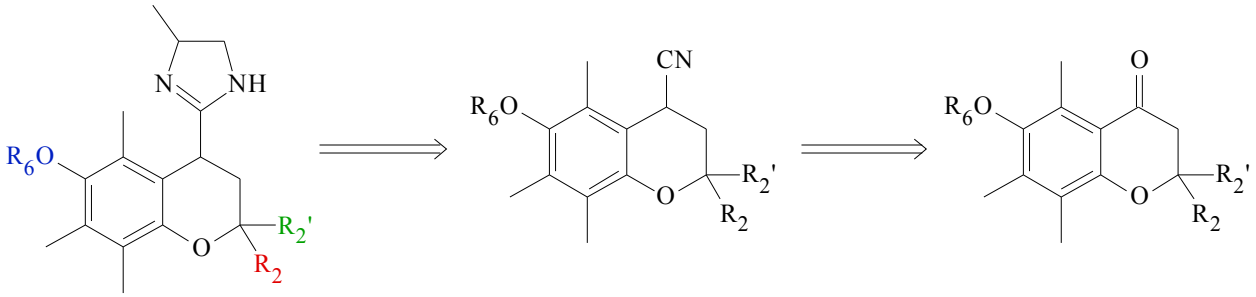
N°	n	R_6	Formule brute	Méthode Rdt (%)	F°C	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
34	0	-H	$C_{17}H_{24}N_2O_2$ 288,39	**L¹** : 76	187-188 (THF)	288,9 (M ; 100)	Solide blanc
35	0	$-COCH_3$	$C_{19}H_{26}N_2O_3.HCl$ 366,89	**L²** : 25	244-245 (EE/EtOH)	331,1 (M+1 ; 100)	Solide blanc
36	0	$-CH_3$	$C_{18}H_{26}N_2O_2.HCl$ 338,88	**L¹** : 11	242-243 (THF/cHex)	303,2 (M+1 ; 100)	Solide beige
37	1	-H	$C_{18}H_{26}N_2O_2$ 302,42	**L¹** : 17	145-146 (THF/Hex)	303,1 (M+1 ; 100)	Solide beige
38	1	-H	$C_{18}H_{26}N_2O_2$ 302,42	**L¹** : 17	151-152 (THF/Hex)	303,0 (M+1 ; 100)	Solide beige
39	1	$-CH_3$	$C_{19}H_{28}N_2O_2.HCl$ 352,91	**L¹** : 48	79-80 (EE/EtOH)	317,2 (M+1 ; 100)	Solide beige

Les molécules **37** et **38** correspondent à deux diastéréoisomères séparés par chromatographie.

PHARMACOMODULATION EN C_4

PARTIE THEORIQUE

Afin d'accéder aux 2-(5,7,8-triméthylchroman-4-yl)-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, la synthèse de 5,7,8-triméthylchromane-4-carbonitriles à partir des chroman-4-ones correspondantes a été envisagée.



R_2, R_2' = H, Me; R_6 = H, Me, -COMe, -CH_2COOEt

Schéma 1

A – ACCES AUX CHROMAN-4-ONES

Plusieurs voies d'accès ont été retenues pour synthétiser les 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchroman-4-ones.

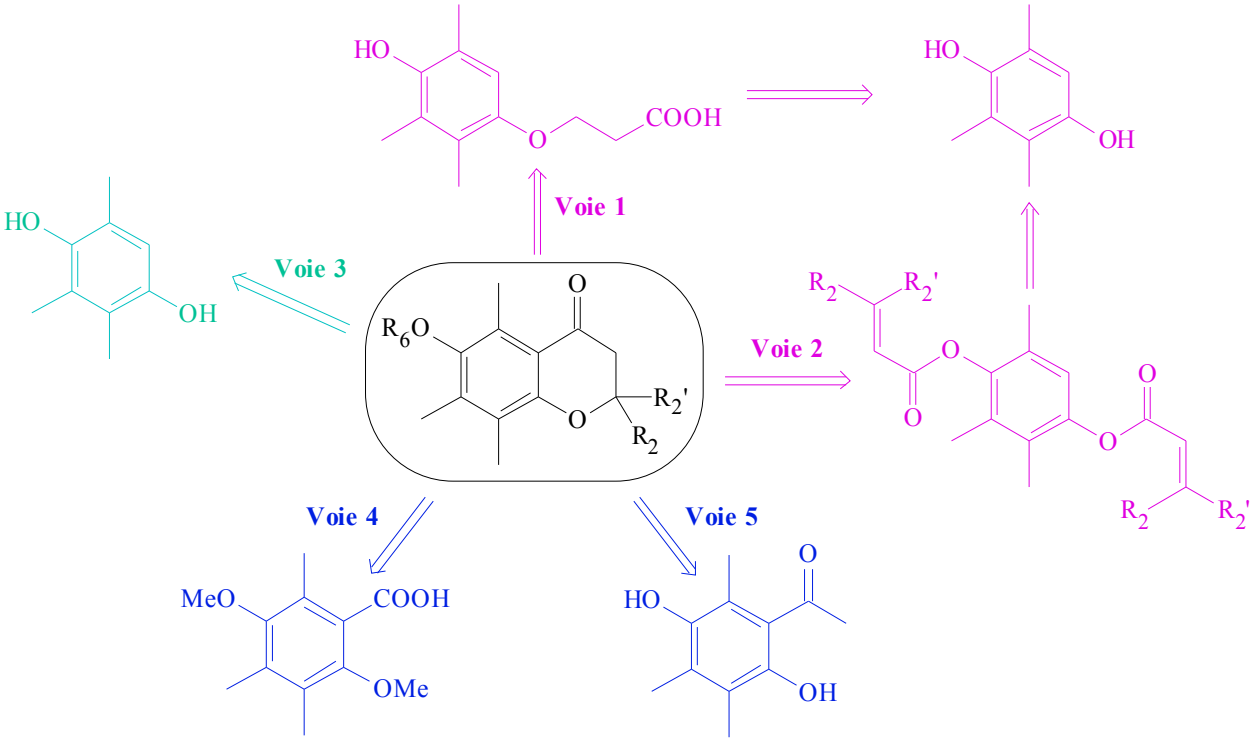


Schéma 2

Ces molécules clé de notre stratégie de synthèse peuvent être formées à partir de la triméthylhydroquinone soit *via* un dérivé éther par O-alkylation puis cyclisation (**voie 1**) ou encore *via* un diester par réarrangement de Fries puis cyclisation (**voie 2**), soit par acylation de Friedel-Crafts avec des acides α,β-éthyléniques (**voie 3**).

La condensation d'aldéhydes ou de cétones sur un dérivé de l'acide 2,5-diméthoxybenzoïque (**voie 4**) ou sur une 2-hydroxyacétophénone (**voie 5**) constituent également des méthodes d'accès intéressantes.

I – A PARTIR DE DERIVES O-ALKYLES OU O-ACYLES

1 – Cyclisation d'acides β-aryloxypropioniques

Les chroman-4-ones non substituées en C_2 peuvent être synthétisées par cyclisation d'acides β-aryloxypropioniques.

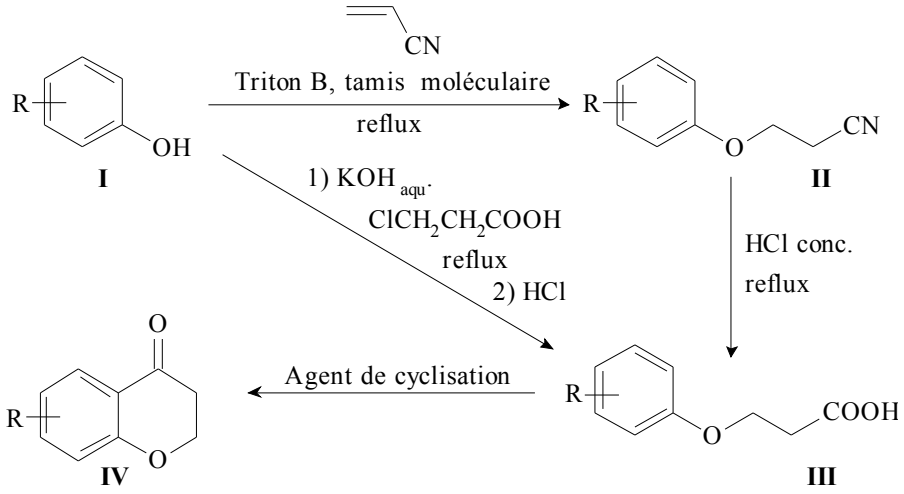


Schéma 3

Ces acides **III** peuvent être préparés, soit par alkylation du phénol par réaction avec le dérivé halogéné correspondant au reflux de la potasse aqueuse[62], soit par l'intermédiaire de β-aryloxypropionitriles **II**. Ces nitriles sont synthétisés par **addition de Michael** entre le phénol et l'acrylonitrile en présence d'hydroxyde de benzyltriméthylammonium (Triton B)[63]. Une hydratation acide conduit alors aux acides.

Plusieurs méthodes de cyclisation sont ensuite possibles :

- par substitution électrophile en présence de chlorure d'aluminium[62] ou d'acide trifluorométhanesulfonique[63] selon la réaction de Friedel et Crafts après formation du chlorure d'acide par le chlorure de thionyle,
- par chauffage dans l'acide polyphosphorique (PPA)[62],

[62] R. A. Glennon *et al*., *J. Med. Chem*., **1982**, 25(4), 393-397
[63] H. A. De Wald *et al*., *J. Med. Chem*., **1990**, 33(1), 445-450

- par traitement avec le réactif d'Eaton[64] (pentoxide de phosphore / acide méthane sulfonique 1 / 10), ce réactif présentant l'intérêt par rapport au PPA d'être liquide à température ambiante donc plus facile d'utilisation.

Lors d'un essai de condensation entre la triméthylhydroquinone et l'acrylonitrile selon le mode opératoire de H. A. De Wald et al.[63], seul le composé dialkylé a été isolé avec un faible rendement. Cette voie de synthèse n'a donc pas été poursuivie.

2 – Réarrangement de Fries

La 6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-4-one a été synthétisée par J. M. Grisar *et al*.[65].

Dans un premier temps, le chlorure de 3,3-diméthylacryloyle est formé par action du chlorure de thionyle sur l'acide 3,3-diméthylacrylique. La réaction de la triméthylhydroquinone avec ce chlorure d'acide au reflux du toluène conduit à un diester. La 1-(2-hydroxyphényl)-3-méthylbut-2-èn-1-one obtenue par **réarrangement de Fries** de ce diester en présence de chlorure d'aluminium à 135-145°C se cyclise ; une hydrolyse alcaline de l'ester résiduel en position 6 au reflux de la soude méthanolique conduit à la chroman-4-one **43**.

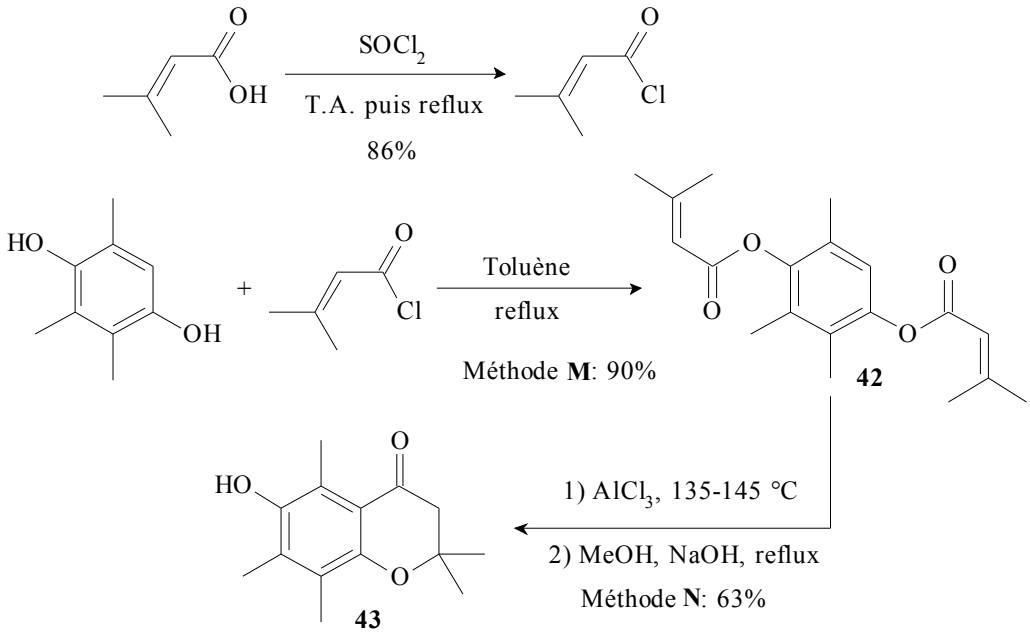


Schéma 4

II – REACTION DE FRIEDEL-CRAFTS

Des hydroxychroman-4-ones **III** ont été synthétisées par **acylation de Friedel-Crafts** d'acides α,β-éthyléniques sur des diphénols diversement substitués **I** en présence d'un catalyseur puis cyclisation.

[64] P. E. Eaton *et al*., *J. Org. Chem*., **1973**, 38(23), 4071-4073
[65] J. M. Grisar *et al*., *J. Med. Chem*., **1995**, 38(3), 453-458

Divers acides de Lewis peuvent être utilisés comme le trichlorure d'aluminium dans le nitrobenzène[66], le trifluorure de bore dans le nitrobenzène[67] ou le chlorure de zinc dans l'oxychlorure de phosphore[68]. Dans ce dernier cas, le déroulement de la réaction est fonction de la présence ou non d'eau dans le milieu réactionnel. En effet, par réaction avec le chlorure de zinc commercial, contenant normalement 5% d'eau, le produit cyclisé **III** est isolé. Si la quantité d'eau est plus importante, les rendements chutent et le milieu réactionnel est difficilement purifiable. Par traitement avec du chlorure de zinc anhydre, la cétone α,β-éthylénique intermédiaire **II** est isolée avec de bons rendements et cyclisée par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

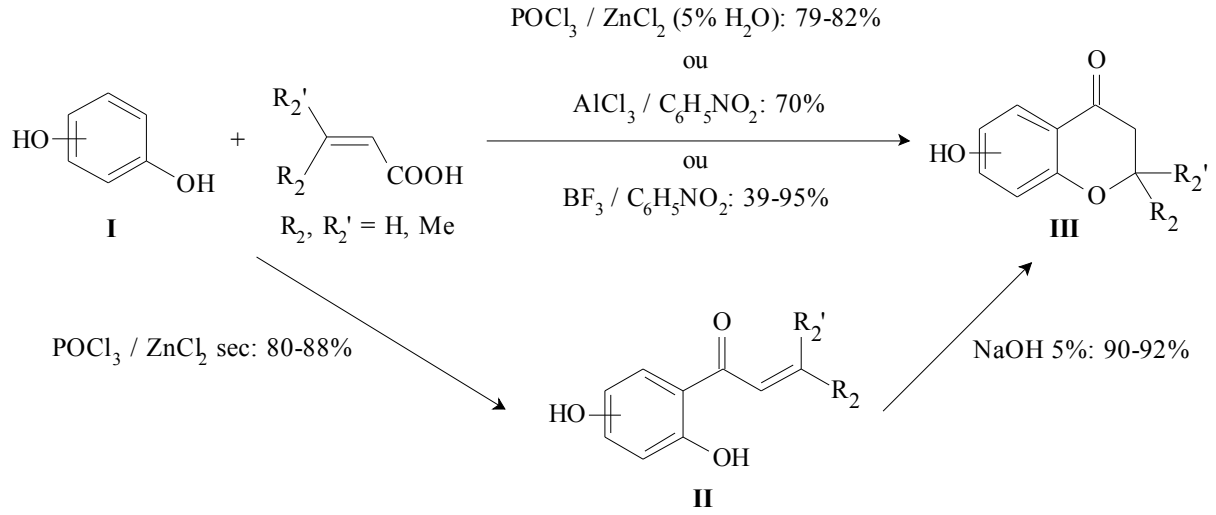


Schéma 5

Plusieurs essais de réaction entre la triméthylhydroquinone et l'acide 2,2-diméthylacrylique ou l'acide crotonique ont été réalisés en utilisant le chlorure de zinc dans l'oxychlorure de phosphore ou l'éthérate de trifluorure de bore dans le nitrobenzène. Aucune réaction n'a été observée, ceci est sans doute dû à un trop grand encombrement stérique.

III – REACTIONS DE CONDENSATION

1 – A partir d'acide benzoïque et dérivés

1.1 - Aperçu bibliographique

R. Sarges *et al*.[69] ont synthétisé la 6-chloro-2,3-dihydro-2-méthyl-4*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-4-one **VI** à partir de l'acide 5-chloro-2-méthoxynicotinique **I** selon deux voies distinctes.

[66] W. Bridge *et al*., *J. Chem. Soc*., **1937**, 1530-1535
[67] M. Nakujima *et al*., *Agr. Biol. Chem*., **1963**, 27(10), 700-705
[68] T. Timar *et al*., *J. Heterocyclic Chem*., **1988**, 25, 871-877
[69] R. Sarges *et al*., *J. Med. Chem*., **1990**, 33(7), 1859-65

Cet acide peut être :

- soit mis en présence de butyllithium et de bromure d'allyle magnésium substitué ou non pour former une cétone β-éthylénique **II**. Après isomérisation de l'insaturation avec de la triéthylamine, la cyclisation est opérée en milieu acide chlorhydrique dans le méthanol (**Voie A**),
- soit après estérification, mis en réaction avec l'acétone en milieu basique pour conduire à une dicétone **V** se cyclisant en présence d'acide bromhydrique. L'insaturation endocyclique est ensuite éliminée par un hydrure comme le DIBAL-H (**Voie B**).

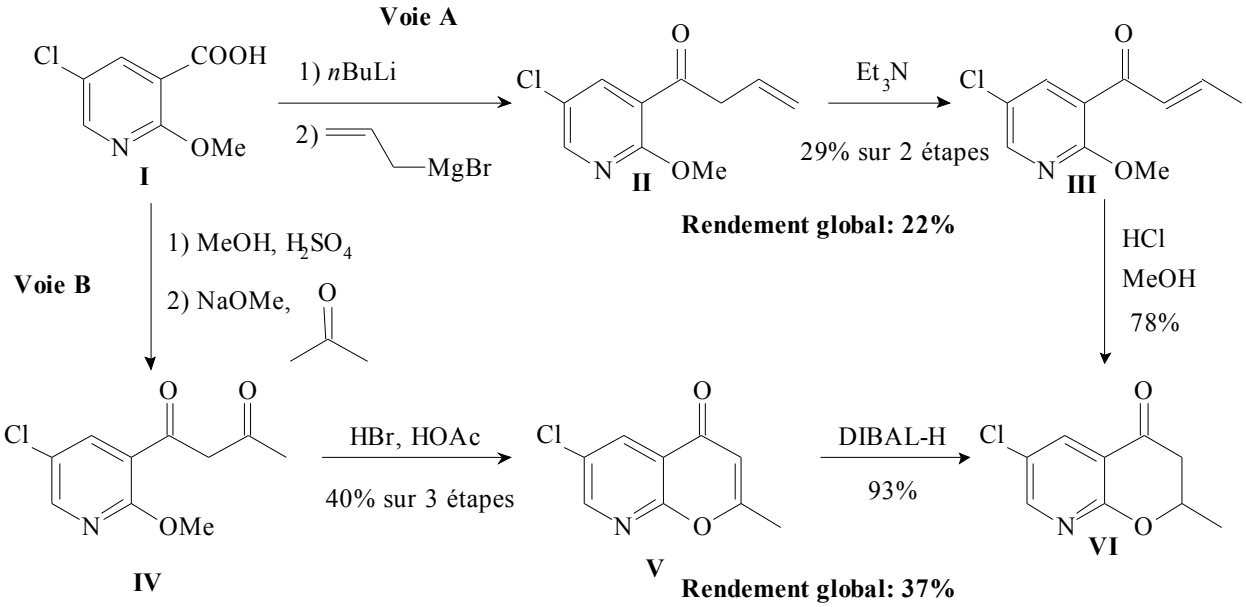


Schéma 6

La deuxième voie, bien qu'elle soit un peu plus longue, permet de synthétiser le composé **VI** avec un meilleur rendement global.

1.2 – Travaux réalisés

Le principe de la voie B a été appliqué à la synthèse de la 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-4-one.

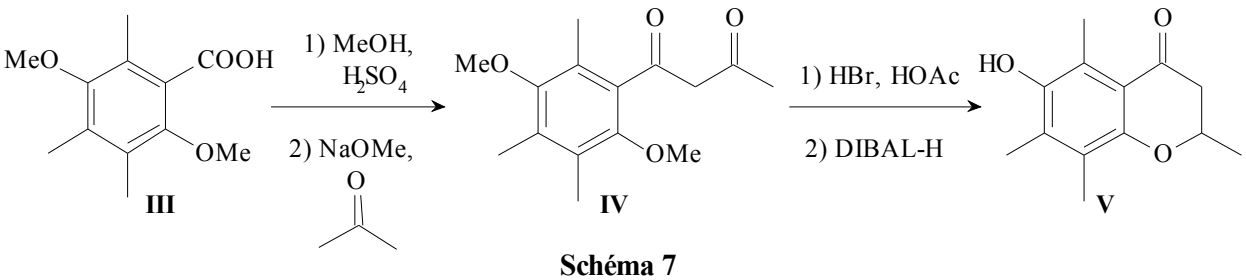


Schéma 7

L'acide 2,5-diméthoxy-3,4,6-triméthylbenzoïque **III** peut être synthétisé par oxydation de l'aldéhyde correspondant **II** :

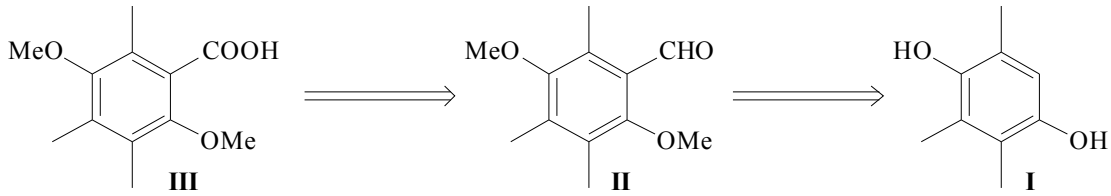


Schéma 8

Pour accéder à ce dérivé carbonylé **II**, la triméthylhydroquinone **I** peut être formylée puis méthylée sur ses hydroxyles ou inversement. Il a été mis en évidence que la protection préalable des hydroxyles semblait nécessaire afin d'obtenir l'aldéhyde avec un rendement correct.

La triméthylhydroquinone est ainsi di-O-méthylée[70] en présence d'iodométhane et de carbonate de potassium au reflux de la butan-2-one, puis formylée par action de l'hexaméthylènetétramine dans l'acide trifluoroacétique[71].

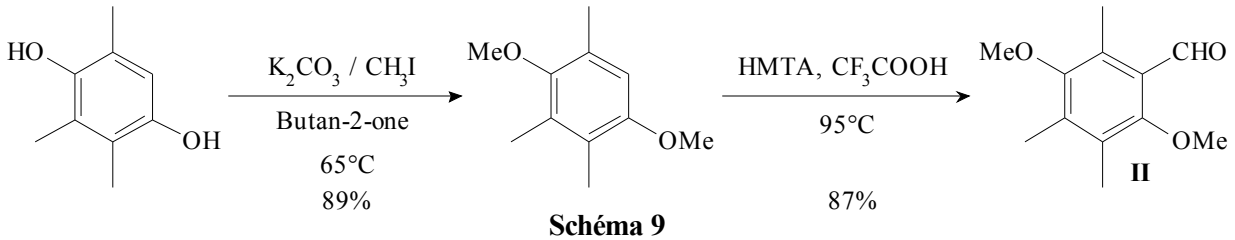


Schéma 9

Dans la méthode de formylation de Duff, l'hexaméthylènetétramine est hydrolysée en ammoniac et formaldéhyde, le milieu étant très acide, pour former après perte d'eau la méthylèneimine **A**.

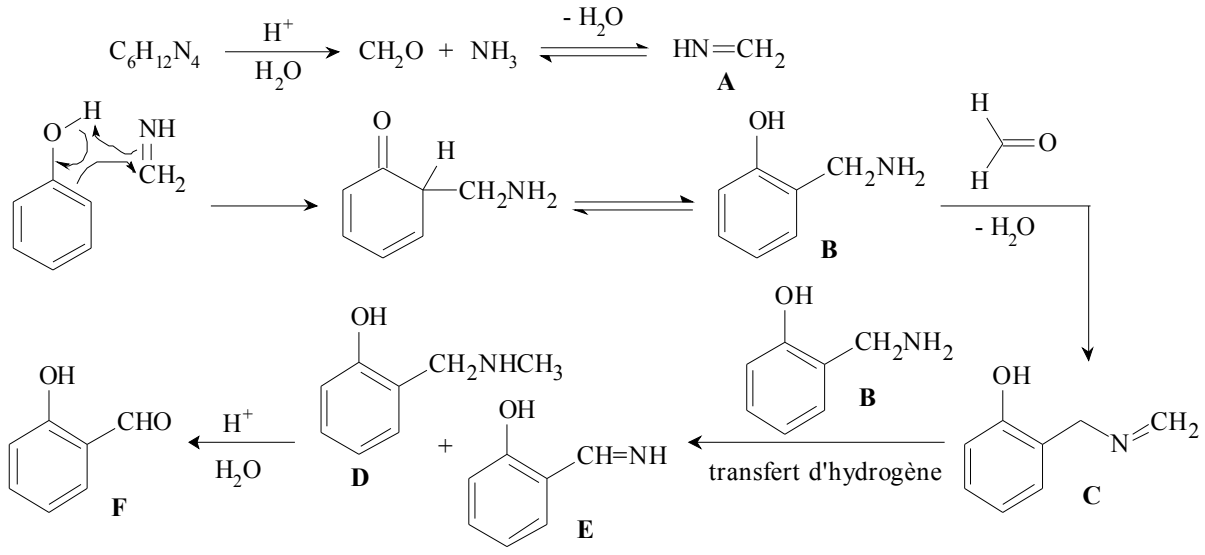


Schéma 10

Le phénol est ainsi, par réaction avec cette imine **A** aminométhylé en ortho. Un transfert d'hydrogène entre la benzylamine **B** ainsi synthétisée et le 2-[(méthylèneamino)méthyl]phénol **C**

[70] B. H. Lipshutz *et al*., *Tet*., **1998**, 54, 1241-1253
[71] C. Pulgarin *et al*., *Helv. Chim. Acta*., **1988**, 71, 876-880

formé par réaction de l'amine avec le formaldéhyde fournit le 2-[(méthylamino)méthyl]phénol **D** et une imine **E** qui est hydrolysée en salicylaldéhyde **F**[72].

Divers autres essais de formylation, par action du couple oxychlorure de phosphore / diméthylformamide (Vilsmeier-Haack) ou, par réaction avec le chloroforme dans la soude (Reimer et Tiemann)[73] ne nous ont pas permis d'isoler cet aldéhyde **II**.

Le 2,5-diméthoxy-3,4,6-triméthylbenzaldéhyde **II** est ensuite oxydé en acide par le chlorite de sodium ($NaClO_2$) en présence d'acide sulfamique en milieu eau / dioxane à température ambiante[71].

L'oxydation commence probablement par l'attaque d'un ion chlorite sur l'aldéhyde protoné conduisant ensuite par perte d'hypochlorite à l'acide.

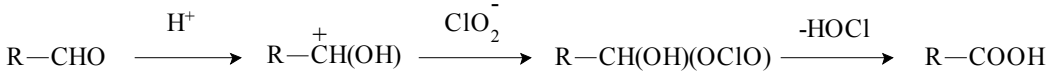


Schéma 11

La présence d'acide sulfamique est nécessaire afin de piéger le chlore libéré par le chlorite de sodium afin d'éviter la formation de dioxyde de chlore à l'origine de produits secondaires[74] ($Cl_2 + 2\ ClO_2^- \rightarrow 2\ ClO_2 + 2\ Cl^-$).

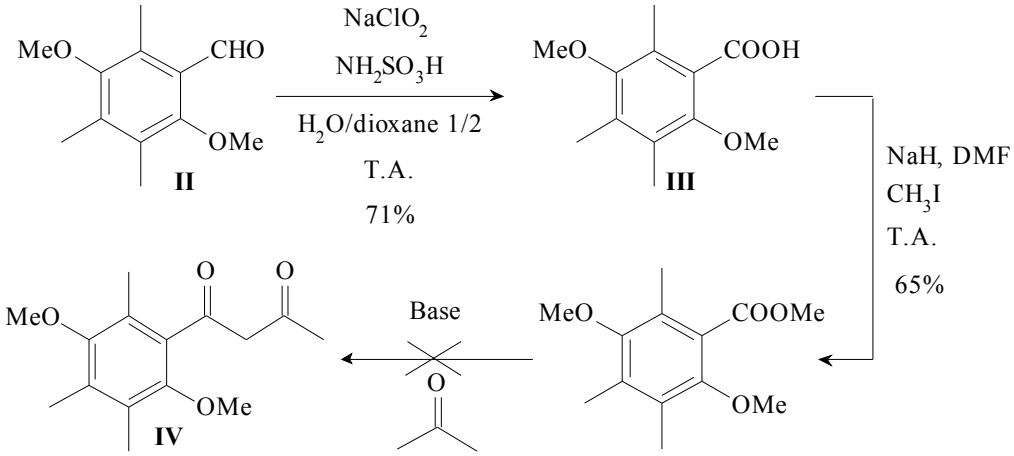


Schéma 12

L'acide **III** est estérifié par déprotonation par l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide puis réaction avec l'iodure de méthyle, les méthodes usuelles d'estérification (au reflux de l'alcool en présence d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique ou par l'intermédiaire d'un chlorure d'acide) n'ayant donné aucun résultat.
Le passage de l'ester à la dicétone **IV** s'est révélé difficile : plusieurs essais réalisés avec le méthylate de sodium à température ambiante ou en chauffant, ou encore en changeant de base en utilisant l'hydrure de sodium, conduisent après traitement de la réaction à l'ester de départ.

---

[72] R. O. C. Norman, *Principles of organic synthesis*, **1968**, 524-525
[73] M. Sequin-Frey *et al*., *Helv. Chim. Acta*., **1971**, 54(3), 851-861
[74] B. O. Lindgren *et al*., *Acta. Chem. Scand*., **1973**, 27, 888-890

2 – A partir de 2-hydroxyacétophénones

2.1 - Aperçu bibliographique

La préparation de chroman-4-ones est réalisée par condensation de 2-hydroxyacétophénones diversement substituées avec un aldéhyde ou une cétone aliphatique ou aromatique.
La cétone aromatique subit une **réaction de Knoevenagel** catalysée par une base conduisant à une cétone α,β-éthylénique qui se cyclise.

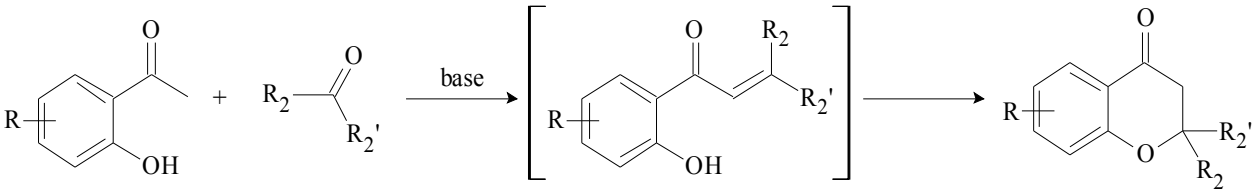


Schéma 13

Les proportions de produits isolés cétone α,β-éthylénique / chroman-4-one sont fonction de la base utilisée, du solvant et de la nature des substituants présents sur les réactifs de départ (effets stériques et électroniques).

En effet, si l'acétophénone est traitée par la pipéridine dans l'isopropanol en présence de l'aldéhyde, la cétone α,β-éthylénique, en mélange avec la chroman-4-one, peut être cyclisée *in situ* par ajout dans le milieu réactionnel de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène (DBU)[75].
Dans le cas où la potasse dans l'éthanol est choisie comme base, l'intermédiaire est isolé puis cyclisé par un mélange d'hydroxyde d'ammonium et d'hydroxyde de tétrabutylammonium dans le toluène[76].

Par contre, la chroman-4-one peut être directement synthétisée en réalisant la condensation en présence de pyrrolidine dans le toluène[77] (réaction de Houben-Hoesch).

Ces méthodes permettent de former les chroman-4-ones avec des rendements satisfaisants (50 à 90%).

2.2 – Travaux réalisés

Dans la littérature, la 1-(2,5-dihydroxy-3,4,6-triméthylphényl)éthanone est synthétisée par réarrangement de Fries d'un acétate de 4-hydroxy-2,3,5-triméthylphényle.

Le choix du catalyseur est important. En effet, des études menées par N. Cohen *et al*.[78] ont montré que la réaction en présence de chlorure d'aluminium conduit au résorcinol au lieu de la cétone attendue ; dans ces conditions opératoires les plus souvent utilisées pour ce type de réarrangement, une migration de méthyle est observée.

---

[75] R. W. Draper *et al*., *Tet*., **2000**, 56, 1811-1817
[76] (a) U. K. Mallik *et al*., *J. Indian Chem. Soc*., **1990**, 67, 478-481 ; (b) F. M. Dean *et al*., *Tet. Lett*., **1972**, 15, 1445-1448
[77] H. J. Kabbe *et al*., *Angew. Chem*., **1982**, 94, 254-262
[78] N. Cohen *et al*., *J. Org. Chem*., **1978**, 43(12), 3723-3726

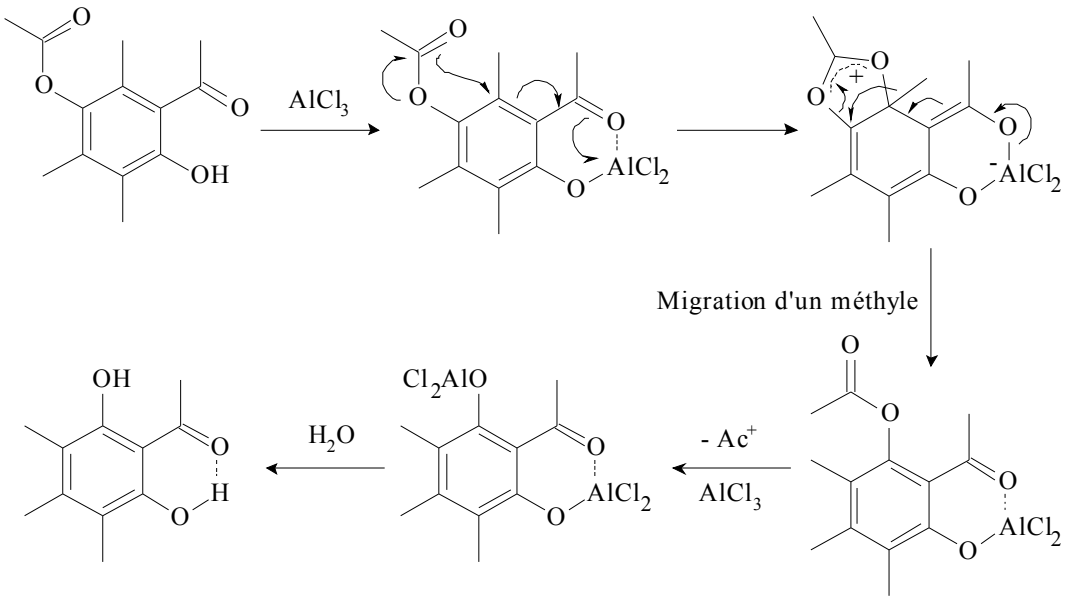


Schéma 14

Par contre, le traitement de l'acétate de 4-(acétyloxy)-2,3,5-triméthylphényle avec le complexe trifluorure de bore / acide acétique[79] fournit après hydrolyse la cétone désirée.

Un mécanisme à partir de l'acétate de 4-(acétyloxy)phényle est proposé par J. L. Boyer *et al*.[80]. L'hydroquinone *di*-O-acétylée réagit avec le trifluorure de bore pour donner l'intermédiaire **I** qui se dissocie pour former un ion acylium et un anion aromatique (**Schéma 15**). Il s'ensuit une substitution électrophile aromatique conduisant à la cétone **III** qui réagit de nouveau avec le trifluorure de bore pour donner un deuxième adduit **IV** se dissociant à nouveau. L'acylation étant défavorisée par l'effet électroattracteur du groupement acétyle qui désactive le cycle, une addition nucléophile sur le complexe trifluorure de bore – acide acétique conduit à la 2-hydroxyacétophénone.

[79] G. Manecke *et al*., *Chem. Ber*., **1962**, 95, 1413-1416
[80] J. L. Boyer *et al*., *J. Org. Chem*., **2000**, 65(15), 4712-4714

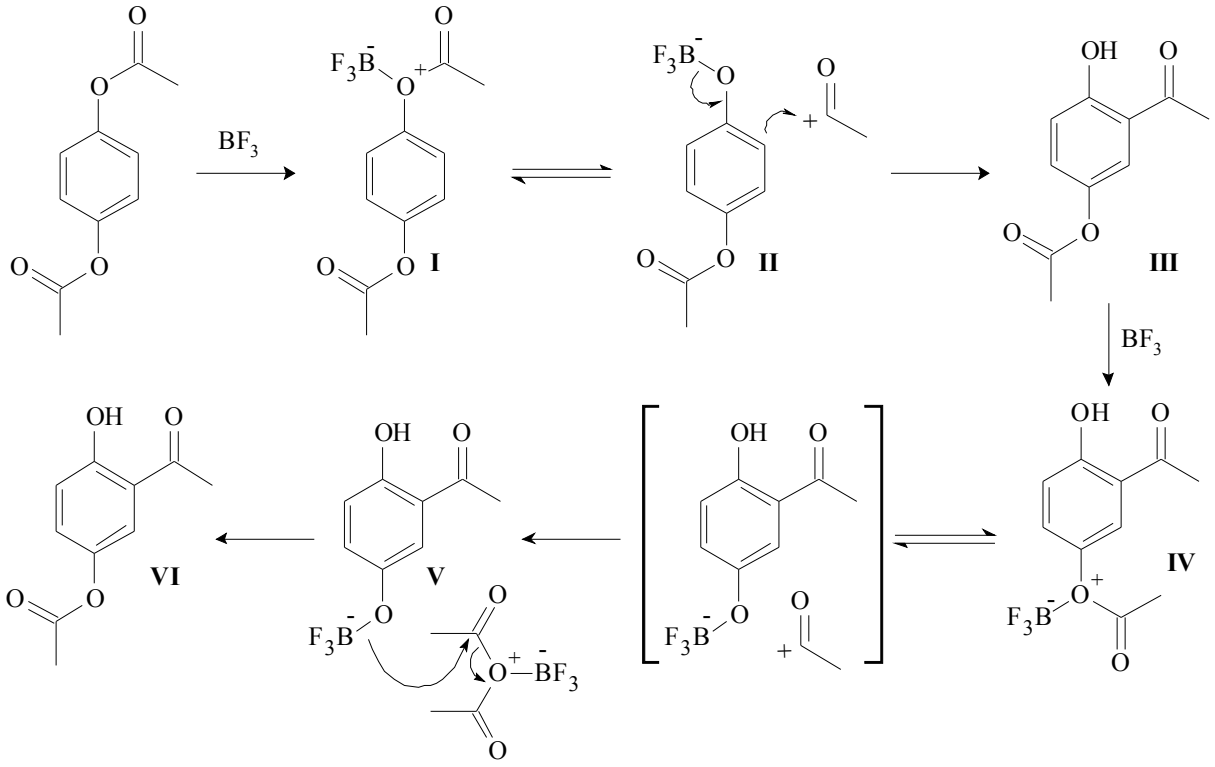


Schéma 15

La 2,5-dihydro-3,4,6-triméthylphényléthanone est ainsi synthétisée en deux étapes :

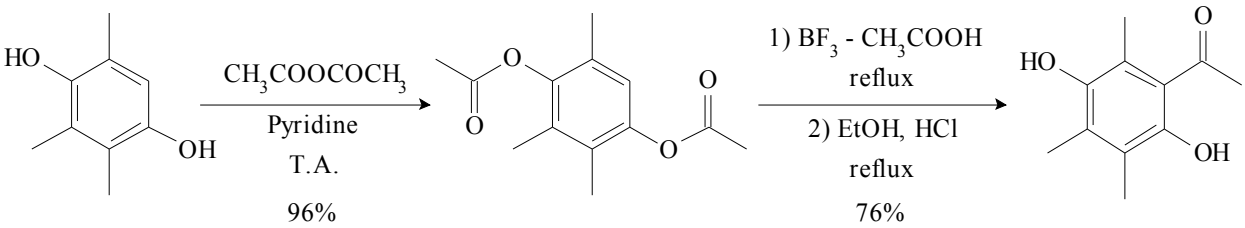


Schéma 16

La triméthylhydroquinone est dans un premier temps traitée par de l'anhydride acétique en présence de pyridine pour former le diacétate. Ce diester subit ensuite le réarrangement de Fries avec le complexe trifluorure de bore – acide acétique pour conduire à l'acétophénone désirée avec un bon rendement, après hydrolyse en milieu acide de l'acétate résiduel.

Des essais de condensation entre cette cétone et l'acétaldéhyde en présence de différentes bases comme la pipéridine dans l'isopropanol, la potasse dans l'éthanol ou encore la pyrrolidine dans le toluène, selon les divers modes opératoires décrits dans la littérature, se sont par contre tous soldés par des échecs.

B – HOMOLOGATION DE LA CETONE EN NITRILE

De nombreuses stratégies d'homologation d'une cétone en nitrile peuvent être envisagées : des méthodes directes ou des méthodes indirectes *via* une 4-bromochromane ou *via* un triflate.

I - METHODES DIRECTES

1 – A l'aide du TPSH

En 1972, S. Cacchi *et al.*[81] décrivent la formation de nitriles par réaction de *p*-toluènesulfonylhydrazones avec de l'acide cyanhydrique (généré *in situ* à partir de cyanure de potassium dans l'acide acétique) mais l'élimination compétitive d'acide cyanhydrique lors de cette conversion diminue les rendements.

En 1980, la même approche a été utilisée par J. Jirieny *et al.*[82]. La première étape est la conversion en 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones à température ambiante. Puis, cet intermédiaire non isolé est chauffé avec un excès de cyanure de potassium (3 équivalents) dans le méthanol.

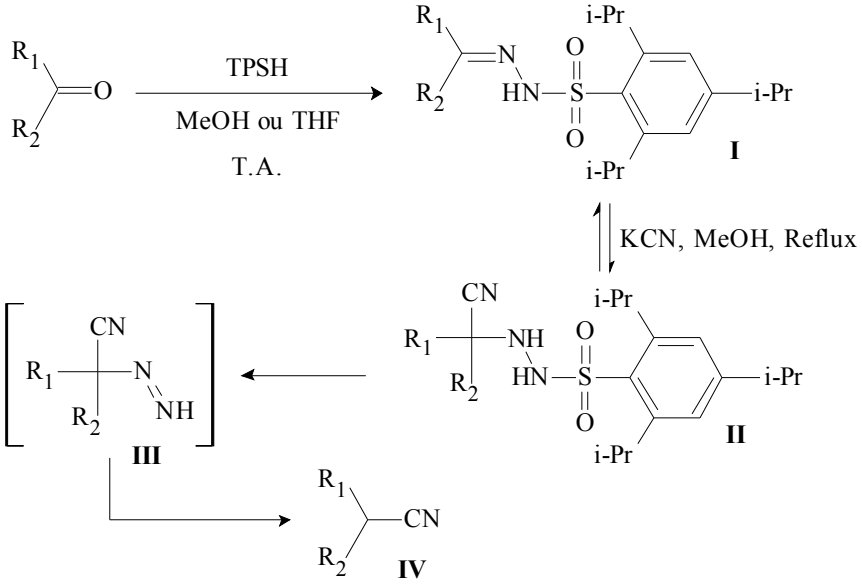


Schéma 17

Un équilibre existerait entre les composés **I** et **II**, équilibre qui se déplacerait vers le bas au fur et à mesure de la conversion.

[81] S. Cacchi *et al*., *Chem and Ind*., **1972**, 5, 213-214
[82] J. Jirieny *et al*., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1980**, 1487-1492

Le 2,4,6-triisopropylbenzenesulphonohydrazide (TPSH), facilement préparé à partir du chlorure de benzènesulfonyle[83], possède deux avantages non négligeables :

- la synthèse peut être réalisée dans le tétrahydrofurane si le substrat est peu réactif, la vitesse de décomposition du TPSH variant suivant les solvants (décomposition moins rapide dans le THF par rapport au méthanol),
- l'hydrazone **I** formée par réaction de ce TPSH avec le dérivé carbonylé se décompose rapidement lors de l'addition de cyanure de potassium.

Par contre, si cette méthode donne de bons résultats pour les cétones aliphatiques, elle n'est pas applicable aux dérivés aromatiques.

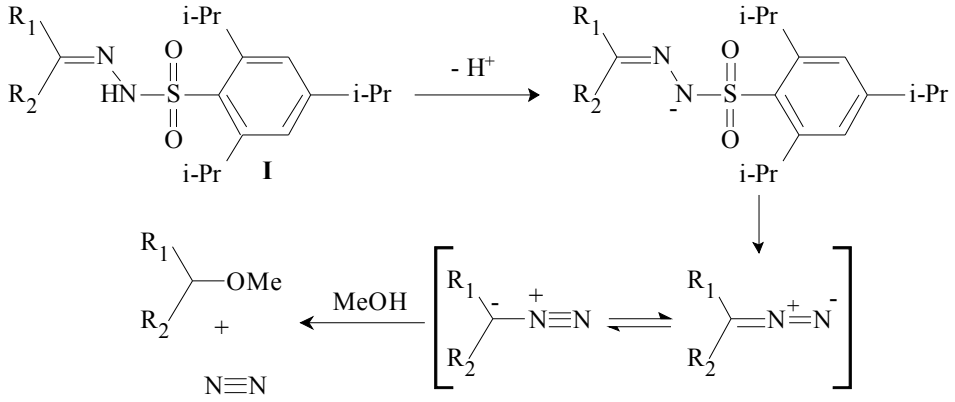


Schéma 18

Dans ce cas, la formation d'un intermédiaire diazoaromatique est observée (réaction de Bamford-Stevens[84]) et aboutit à la synthèse d'un éther majoritaire.

2 – Cyanation réductrice

En 1977, O. H. Oldenziel *et al*.[85] ont développé une méthode générale de conversion de cétones aliphatiques ou aromatiques plus ou moins stériquement encombrées en nitriles.

Le composé carbonylé en solution dans un mélange de 1,2-diméthoxyéthane et d'éthanol est traité par l'isocyanure de tosylméthyle en présence de *tert*-butylate de potassium à 0°C. En général, la réaction est complète au bout d'une à deux heures d'agitation à température ambiante.

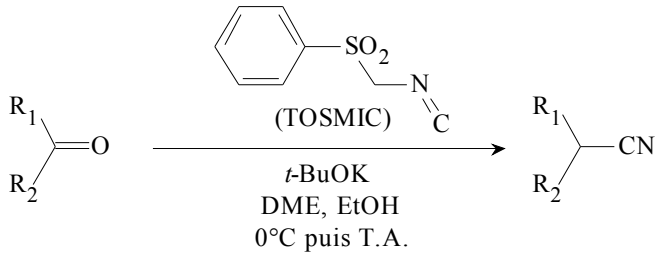


Schéma 19

[83] N. J. Cusak *et al*., *Tet*., **1976**, 32, 2157-2162
[84] W. R. Bamford *et al*., *J. Chem. Soc*., **1952**, 4735-4740
[85] O. H. Oldenziel *et al*., *J. Org. Chem*., **1977**, 42(19), 3114-3118

Pour les substrats moins réactifs, un léger chauffage (45°C), l'utilisation du diméthylsulfoxyde ou de l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) comme solvant en présence d'un excès de réactif permettent d'améliorer les résultats.
Les dérivés nitriles sont ainsi synthétisés avec des rendements entre 65 et 80%.

Le mécanisme réactionnel suivant peut être proposé selon différentes observations réalisées :

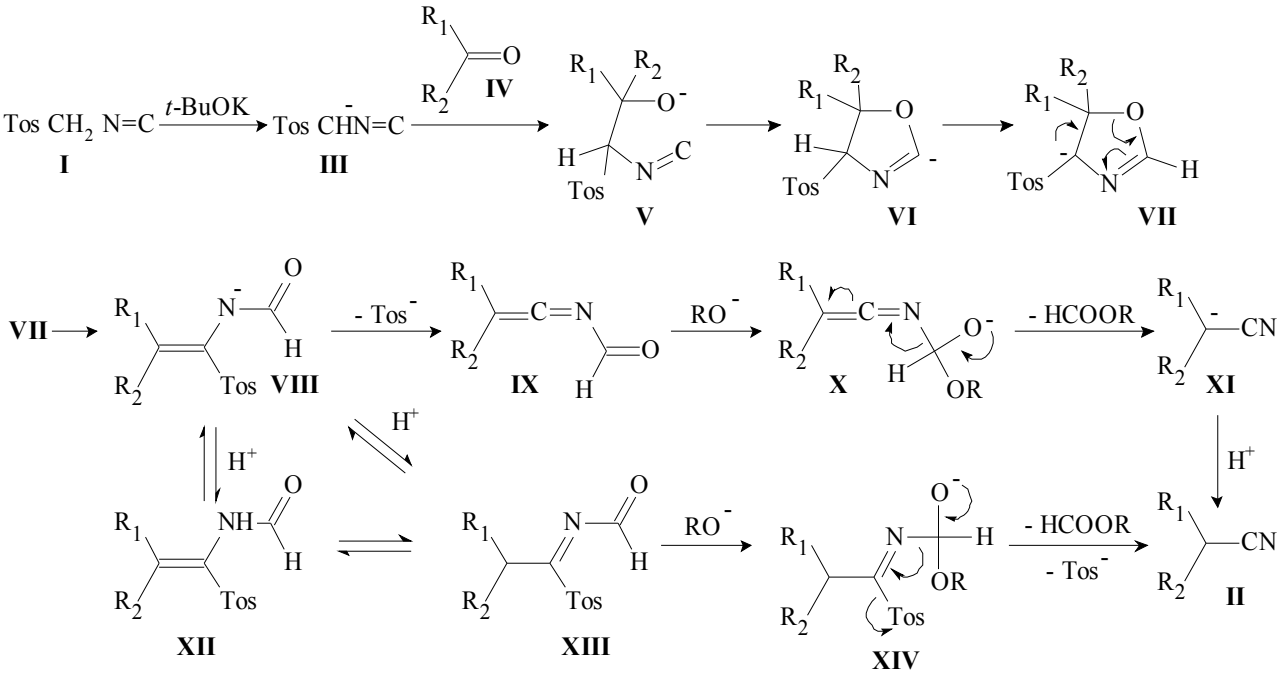


Schéma 20

Le TOSMIC déprotoné **III** réagit sur la cétone **IV** pour former un dérivé cylique **VII** qui s'ouvre en **VIII**. Une attaque nucléophile sur le carbonyle des intermédiaires **IX** ou **XIII** conduit après perte de formiate d'éthyle au nitrile **II**.

La 6-méthoxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-4-one ne réagit pas dans les conditions opératoires décrites.

3 – *Via* des cyanhydrine-*O,O'*-diéthylphosphates

Plus récemment, R. Yoneda *et al.*[86] ont synthétisé des nitriles par désoxygénation de cyanophosphates. En effet, une cétone traitée par le *O,O'*-diéthylcyanophosphate (DEPC) en présence de cyanure de lithium dans le tétrahydrofurane peut être facilement convertie en cyanhydrine-*O,O'*-diéthylphosphate **I**. Une réduction par un dérivé lanthanide, l'iodure de samarium, conduit ensuite au nitrile **II** avec de bons rendements (**Schéma 21**).

[86] R. Yoneda *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56(5), 1827-1832

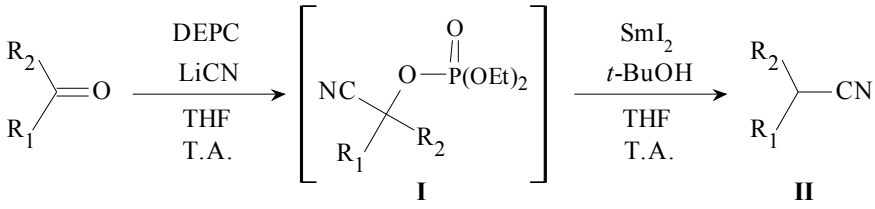


Schéma 21

Ces conditions opératoires plus neutres permettent la conversion d'aldéhydes et de cétones possédant divers groupements fonctionnels comme un ester, un amide ou un carbamate. Mais le coût élevé de l'iodure de samarium, préparé à partir de samarium et de diiodoéthane[87] rend cette méthode moins attractive pour nous, cette réaction devant être réalisée sur une quantité de produit de départ assez importante.

4 – Déshydratation de cyanhydrines

J.F. Eggler *et al.*[88] décrivent la synthèse de chromanes fonctionnalisées en C_4 par un groupement nitrile. Une chroman-4-one réagit avec le cyanure de triméthylsilyle en présence d'iodure de zinc à température ambiante pour former une O-triméthylsilylcyanhydrine. Un chauffage, après ajout dans le milieu réactionnel de pyridine et d'oxychlorure de phosphore, permet d'une part la désilylation et d'autre part la déshydratation de l'intermédiaire **I** en nitrile α,β-insaturé.

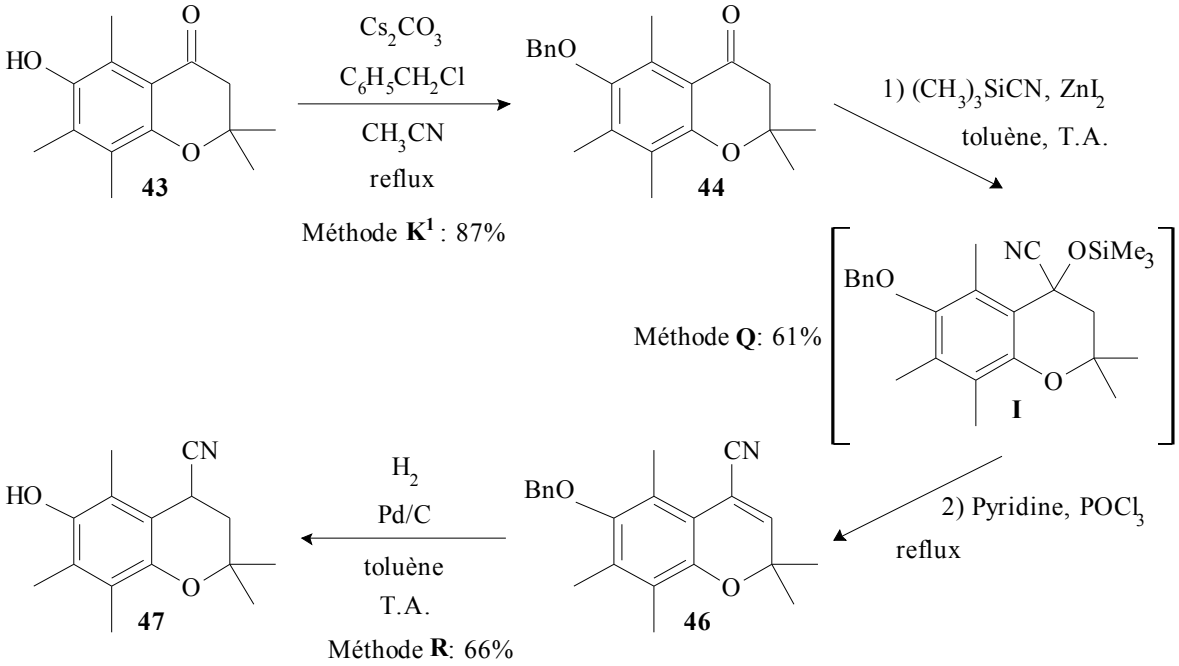


Schéma 22

Le 6-benzyloxy-4-cyano-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2*H*-chromène **46** est ainsi synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 53%. Une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon conduit au nitrile saturé déprotégé **47**.

[87] P. Girard *et al, J. Am. Chem. Soc*., **1980**, 102(8), 2693-2698
[88] J. F. Eggler *et al*., **1984**, *brevet américain* n°4,486,428

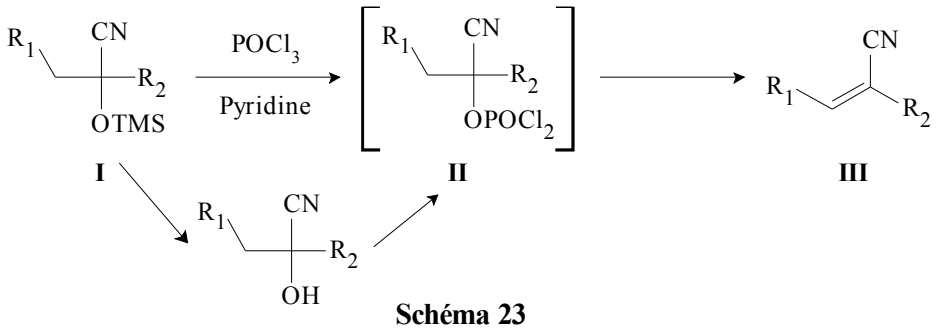


Schéma 23

La réaction se produit probablement par l'intermédiaire d'un dérivé phosphoré **II** par perte d'un groupement triméthylsilyle[89]. Ce dérivé peut être formé soit directement par action de l'oxychlorure de phosphore sur la O-triméthylsilylcyanhydrine **I** soit en deux étapes par une cyanhydrine générée *in situ* par réaction du composé **I** avec le chlorhydrate de pyridinium.

II - METHODES INDIRECTES

1 – *Via* une 4-bromochromane

Dans cette méthode, la cétone est réduite en alcool par le borohydrure de sodium dans l'éthanol après protection préalable du phénol en position C_6 du noyau chromane par un méthyle. L'alcool est dans un premier temps traité par le tribromure de phosphore dans l'éther diéthylique.
Le dérivé halogéné ainsi synthétisé est ensuite substitué par le cyanure de potassium pour conduire au nitrile.

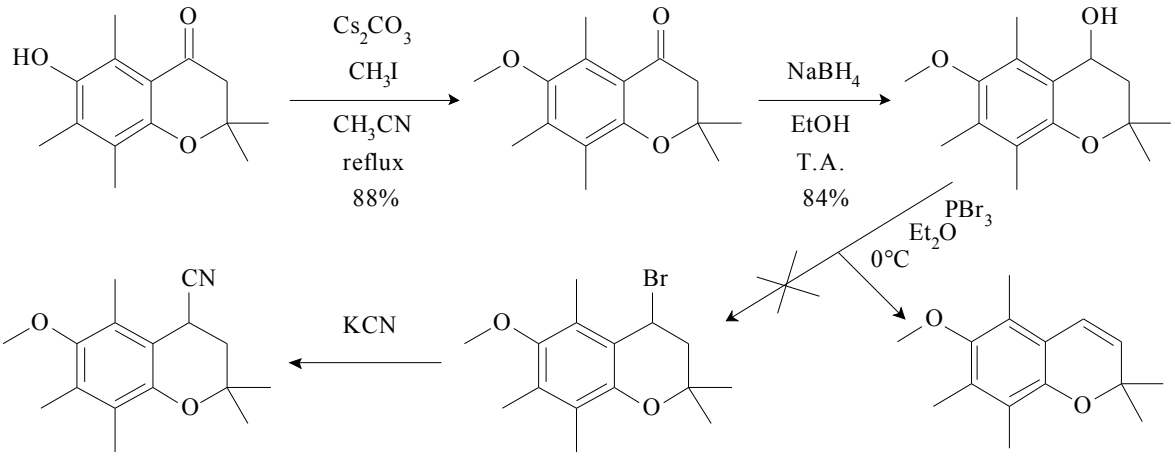


Schéma 24

Il s'est avéré en fait que, dans notre cas, l'alcool se déshydrate très rapidement pour former la 2*H*-chromène correspondante.

2 – *Via* un triflate

[89] M. Oda *et al*., *Chem. Lett*., **1979**, 1427-1430

H. Kubota *et al*.[90] décrivent la **cyanation pallado-catalysée de triflates aromatiques**. La réaction est réalisée dans le diméthylformamide à 120°C *via* un couplage catalysé par le tétrakistriphénylphosphine palladium 0. Le triflate est synthétisé à partir de la cétone avec de bons rendements par action de l'anhydride triflique en présence de diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane[91].

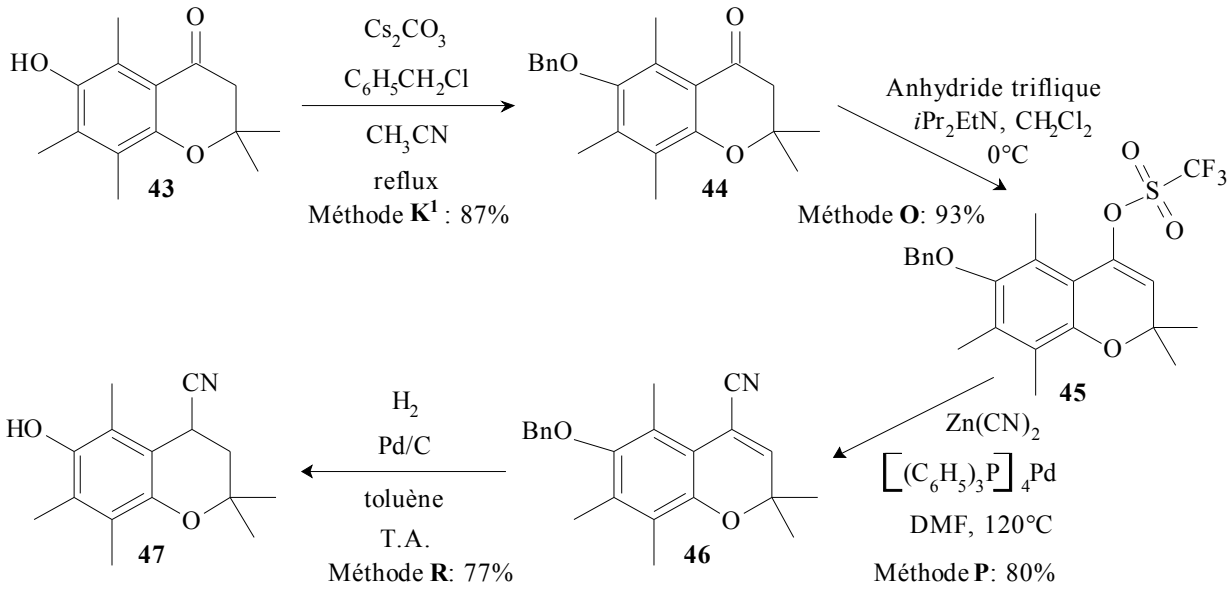


Schéma 25

Le 6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2*H*-chromène **46** est ainsi formé à partir de la 6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-4-one **43** après protection préalable de l'hydroxyle en position 6 du noyau chromanone en trois étapes avec un rendement global de 64%. Une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon conduit au nitrile saturé déprotégé **47**.

Cette voie un peu plus longue que la méthode directe *via* la cyanhydrine permet de synthétiser le 4-cyano-6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchromane **47** avec un meilleur rendement (64 au lieu de 53%), les purifications des différents intermédiaires étant aussi plus simples.

Le mécanisme de cette réaction pallado-catalysée peut s'expliciter selon le cycle catalytique suivant (comparable au couplage de Stille[92]) (**Schéma 26**)

Le cycle est initié par une addition oxydante du triflate sur le complexe Pd(0). L'étape de transmétallation transfère ensuite le groupement cyanure sur le palladium.

[90] H. Kubota *et al*., *Tet. Lett*., **1998**, 39, 2907-2910
[91] G. W. Gribble *et al*., *Synth. Commun*., **1992**, 22, 2129-2141
[92] J. K Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., **1986**, 25, 508

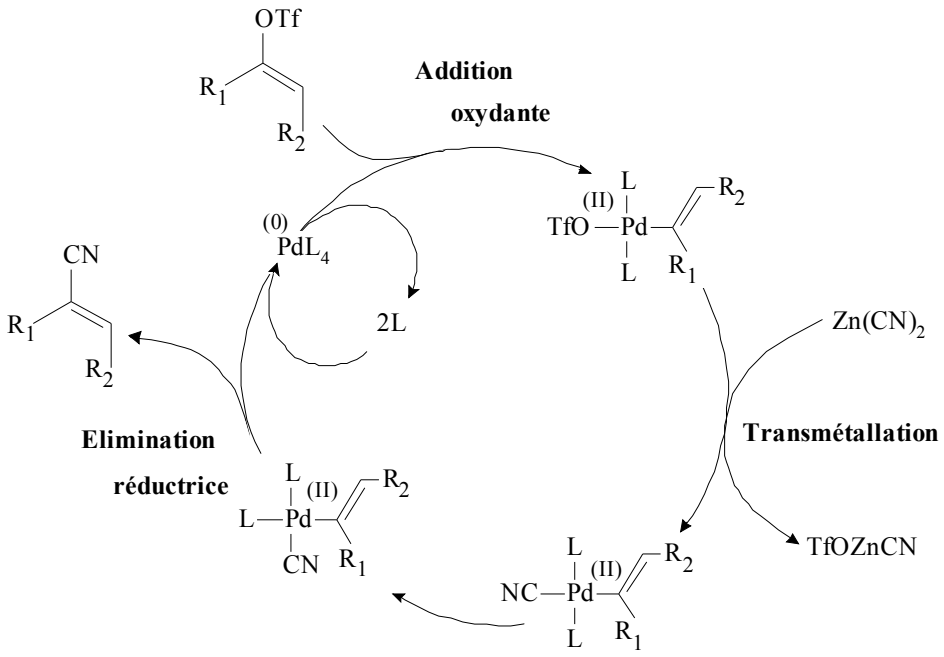


Schéma 26

Une isomérisation trans / cis des groupements CN et L est suivie d'une élimination réductrice du complexe du palladium qui régénère le catalyseur et libère le produit de couplage.

C – ACCES AUX IMIDAZOLINES

I – A PARTIR DES NITRILES

Diverses tentatives ont été réalisées à partir du 4-cyano-6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchromane **47** suivant différentes méthodes (**Schéma 27**) :

- par réaction du chlorhydrate d'iminoéther avec la diamine en présence de triéthylamine au reflux de l'éthanol (Méthode **L**[2]),
- par traitement à chaud avec le monotosylate de la diamine (Méthode **L**[3]),
- par addition de diamine en présence d'un catalyseur soufré comme le pentasulfure de phosphore ou le sulfure de carbone.

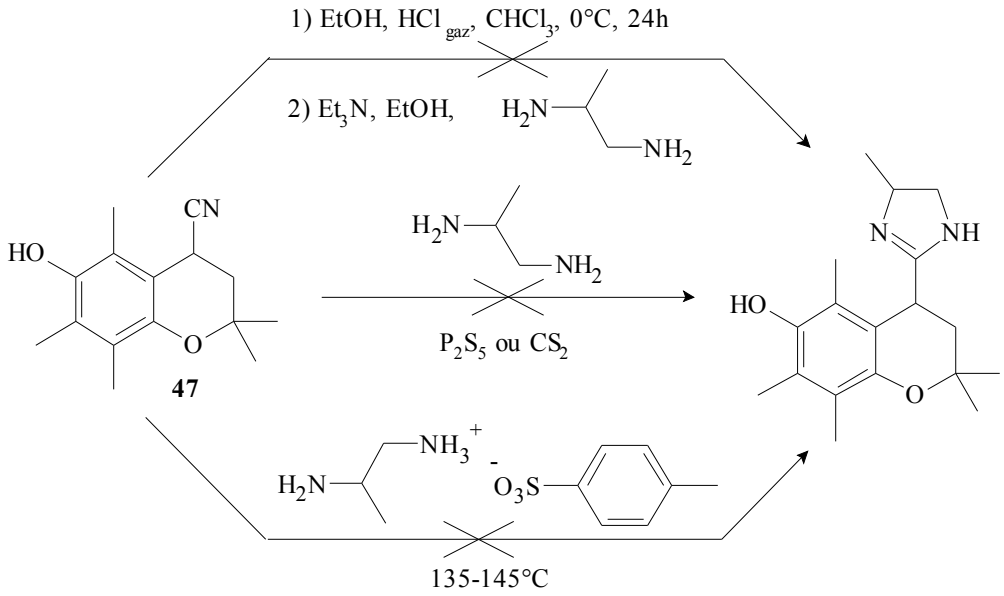


Schéma 27

Tous ces essais ne nous ont pas permis d'isoler l'imidazoline.

II – A PARTIR DES ESTERS

La voie alternative de conversion à partir des esters à l'aide du triméthylaluminium a donc été expérimentée.

Le nitrile **47** est hydraté en acide par action de la potasse au reflux de l'éthylène glycol.

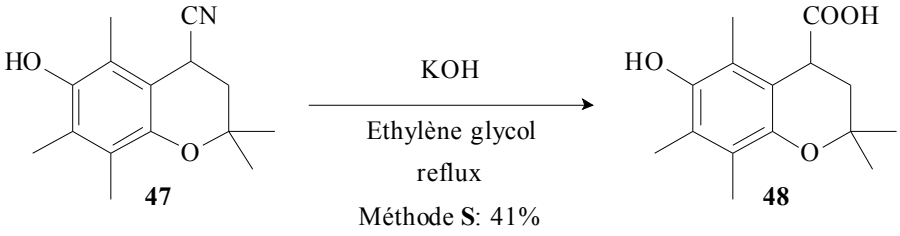


Schéma 28

Ce passage du nitrile à l'acide s'est malheureusement révélé très délicat puisque le produit **48** n'a pu être isolé qu'une seule fois et en très faible quantité ne nous permettant pas de continuer la synthèse.

Des essais d'hydratation en milieu acide (acide acétique / acide sulfurique par exemple) n'ont pas donné plus de résultats.

PARTIE EXPERIMENTALE

ACIDE 6-HYDROXY-2,2,5,7,8-PENTAMETHYLCHROMANE-4-CARBOXYLIQUE

1.1 - 6-HYDROXY-2,2,5,7,8-PENTAMETHYLCHROMAN-4-ONE

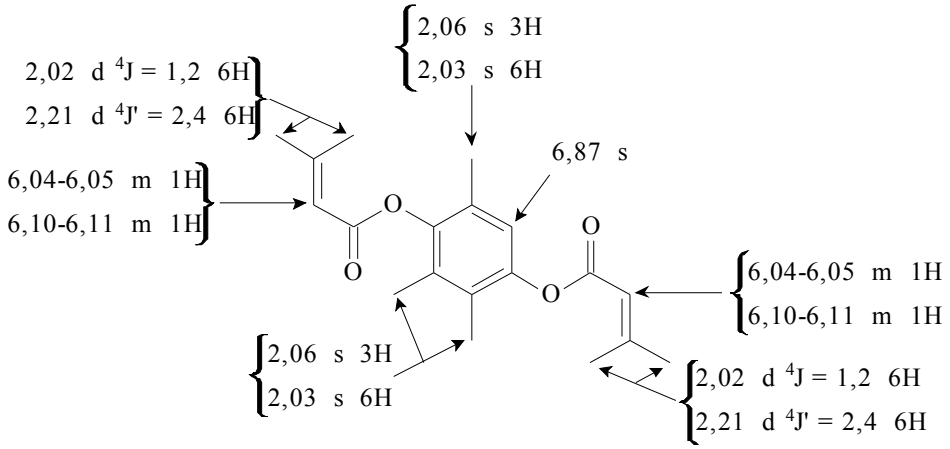
Méthode M : ***3-méthylbut-2-énoate de 2,3,5-triméthyl-4-[(3-méthylbut-2-énoyl)oxy]phényle*** **42**

Agiter à température ambiante pendant 2 heures puis chauffer sous agitation à 110°C pendant 1 heure 30 une solution de 20 g (200 mmol) d'acide 3,3-diméthylacrylique dans 14,6 mL de chlorure de thionyle. Distiller l'huile brune obtenue pour recueillir 20,38 g du chlorure d'acide. Ajouter 2 équivalents de ce chlorure d'acide à 10,53 g (69,19 mmol) de triméthylhydroquinone dissous dans 81 mL de toluène anhydre. Chauffer au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, diluer le milieu réactionnel par de l'éther diéthylique. Laver la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Cristalliser l'huile obtenue par de l'hexane.

Rendement : 90%
Solide blanc
F°C = 97-98 (hexane)
$C_{19}H_{24}O_4$
M_r = 315,39

IR (KBr, cm^{-1}) : 1729 (νC=O) ; 1646 (νC=C) ; 1477 (νC=C_{Ar}) ; 1124, 1080 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



Méthode N : ***6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-4-one 43***

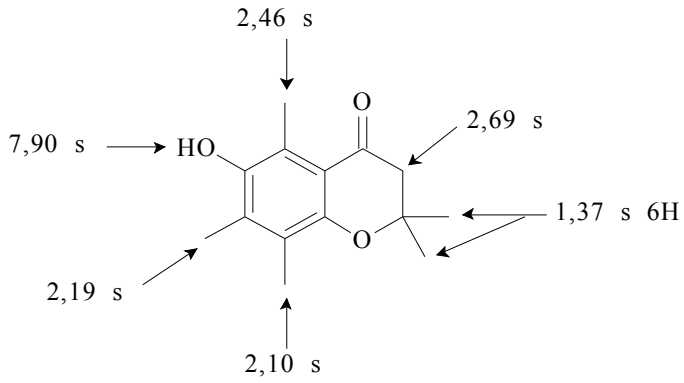
Chauffer sous agitation mécanique à 135-145°C pendant 1 heure 30 un mélange de 19 g (60,24 mmol) de 3-méthylbut-2-ènoate de 2,3,5-triméthyl-4-[(3-méthylbut-2-énoyl)oxy]phényle **42** et 8,84 g de chlorure d'aluminium (0,070 mmol, 1,1 équivalents). Après refroidissement diluer par du dichlorométhane et ajouter goutte à goutte 38 ml d'acide chlorhydrique 2M. Laver la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis par une

solution saturée de chlorure de sodium, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Dissoudre le résidu dans 95 mL d'une solution de méthanol et de soude 2M (1/1). Porter au reflux pendant 1h. Après refroidissement, acidifier par une solution d'acide chlorhydrique 2M. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Laver les phases organiques par de l'eau puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Faire précipiter le produit dans de l'acétate d'éthyle.

Rendement : 63%
Solide jaune
F°C = 158-159 (AE)
$C_{14}H_{18}O_3$
M_r = 234,29

IR (KBr, cm^{-1}) : 3482 (νOH) ; 1651 (νC=O) ; 1595, 1461 (νC=C_{Ar}) ; 1089 (νC-O-C)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



1.2 – HYDRATATION ALCALINE DU 6-HYDROXY-2,2,5,7,8-PENTAMETHYL CHROMANE-4-CARBONITRILE

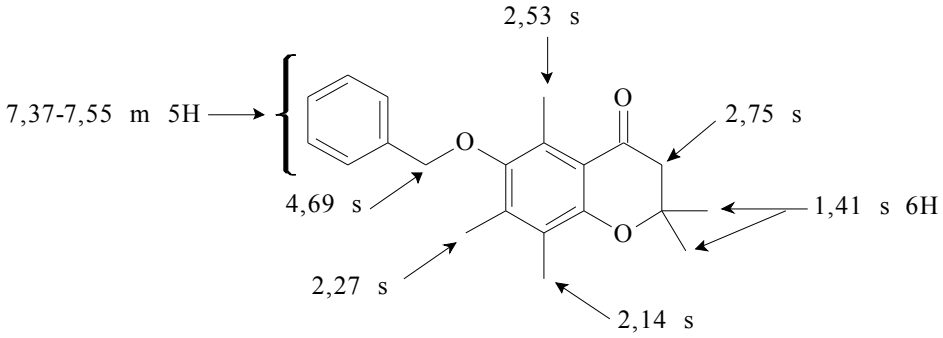
Méthode K[1] : ***6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-4-one 44***

Chauffer au reflux pendant 2 heures une solution de 4,0 g (17,07 mmol) de 6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-4-one **44** et de 11,13 g (34,16 mmol, 2 équivalents) de carbonate de césium dans 60 mL d'acétonitrile anhydre. Après refroidissement, ajouter 2,07 mL (17,92 mmol, 1,05 équivalents) de chlorure de benzyle. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1 heure puis chauffer au reflux pendant 1 heure. Diluer par de l'eau et extraire par du dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther diisopropylique et de cyclohexane dans les proportions 1 / 1.

Rendement : 87%
Solide beige
F°C = 103-104 (EI)
$C_{21}H_{24}O_3$
M_r = 324,42

IR (KBr, cm^{-1}) : 1679 (νC=O) ; 1584, 1450 (νC=C_{Ar}) ; 1249,1084 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2*H*-chromène-4-carbonitrile 46

Voie 1 : passage par un triflate

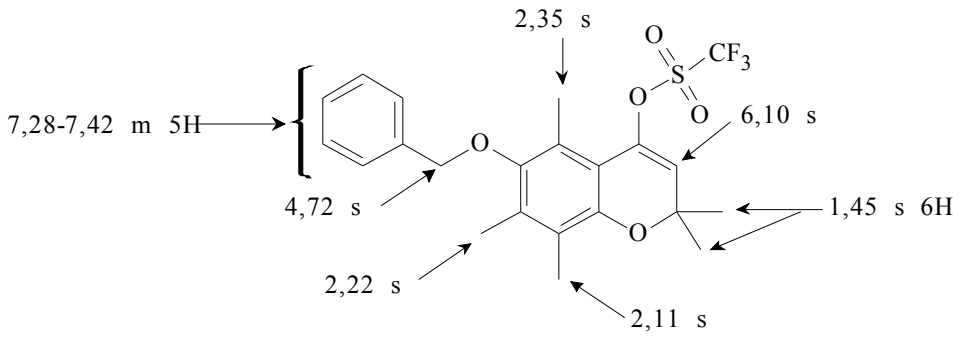
Méthode O : ***trifluorométhanesulfonate de 6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2H-chromèn-4-yle 45***

Ajouter 2,6 mL (14,80 mmol, 1,6 équivalents) de diisopropyléthylamine à une solution, sous argon de 3 g (9,25 mmol) de 6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-4-one **44** dans 66 mL de dichlorométhane anhydre, refroidie dans un bain de glace. Ajouter ensuite goutte à goutte 2,5 mL (14,80 mmol, 1,6 équivalents) d'anhydride triflique et laisser sous agitation à 0°C pendant 1 heure 30. Hydrolyser par 11 mL d'eau et neutraliser par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle dans les proportions 96 / 4.

Rendement : 93%
Huile jaune
$C_{22}H_{23}O_5SF_3$
M_r = 456,48

IR (NaCl, cm^{-1}) : 1662 (νC=C) ;1599, 1452 (νC=C_{Ar}) ; 1416, 1217 (νSO_3) ; 1142, 1089 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



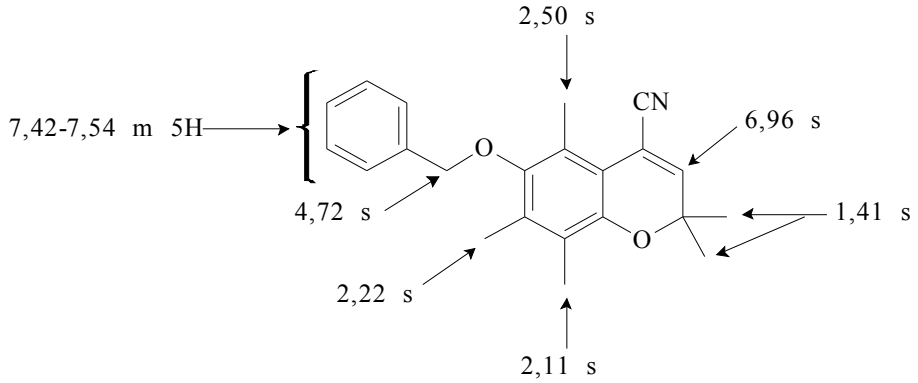
Méthode P : *6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2H-chromène-4-carbonitrile 46*

Ajouter 1,90 g (16,18 mmol, 2 équivalents) de cyanure de zinc puis 0,37 g de tétrakistriphénylphosphine palladium à une solution sous argon de 3,7 g (8,10 mmol) de trifluorométhanesulfonate de 6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2*H*-chromèn-4-yle **45** dans 14 mL de DMF anhydre. Chauffer sous agitation à 120°C pendant 1 heure 30. Après refroidissement, ajouter 24 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraire par de l'acétate d'éthyle. Laver les phases organiques par de la saumur, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle dans les proportions 96 / 4.

Rendement : 80%
Solide beige
F°C = 105-106 (EI)
$C_{22}H_{23}O_2N$
M_r = 333,43

IR (KBr, cm^{-1}) : 2223 (νCN) ; 1586, 1454 (νC=C_{Ar}) ; 1089 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



Voie 2: directe – passage par un intermédaire O-triméthylsilylcyanhydrine

Méthode Q : *6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2H-chromène-4-carbonitrile 46*

Laisser sous agitation à température ambiante pendant 48 heures une solution de 1,5 g (4,62 mmol) de 6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2*H*-chromèn-4-one **44** dans 7,5 mL de toluène anhydre en présence de 0,74 mL de cyanure de triméthylsilyle (5,54 mmol, 1,2 équivalents) et de 0,029 g d'iodure de zinc. Ajouter ensuite 6 mL de pyridine anhydre et 2,15 mL (23,10 mmol, 5 équivalents) d'oxychlorure de phosphore. Chauffer au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, verser dans un mélange glace / HCl conc. (13 mL) et extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle dans les proportions 96 / 4.

Rendement : 61%

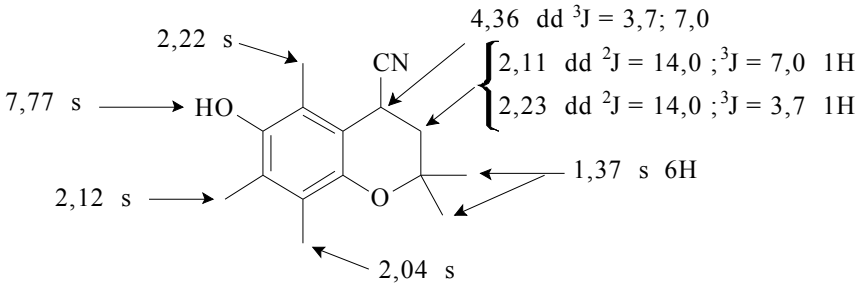
Méthode R : ***6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchromane-4-carbonitrile 47***

Hydrogéner en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon 5,5 g (16,49 mmol) de 6-benzyloxy-2,2,5,7,8-pentaméthyl-2*H*-chromène-4-carbonitrile **46** dans 50 mL de toluène anhydre pendant 24 heures. Filtrer sur célite et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle dans les proportions 7 / 3. Recristalliser le solide obtenu dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 77%
Solide beige
F°C = 143-144 (EI)
$C_{15}H_{19}O_2N$
M_r = 245,32

IR (KBr, cm^{-1}) : 3431 (νOH) ; 2244 (νCN) ; 1599, 1462 (νC=C_{Ar}) ; 1088 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



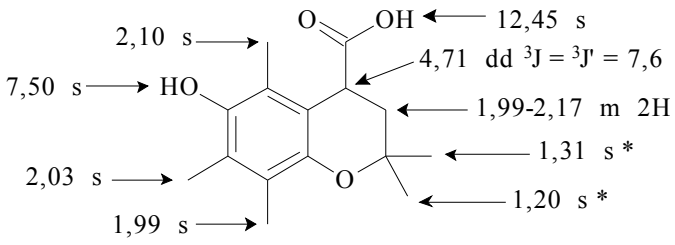
Méthode S : ***acide 6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchromane-4-carboxylique 48***

Chauffer au reflux une solution de 0,41 g (1,67 mmol) de 6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentaméthylchromane-4-carbonitrile **47** et 6,96 g (124,04 mmol, 74,3 équivalents) de potasse dans 35 mL d'éthylène glycol pendant 18 heures. Après refroidissement, acidifier par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 3. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Recristalliser le solide obtenu dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 41%
Solide beige
F°C = 149-150 (EI)
$C_{15}H_{20}O_4$
M_r = 264,32

IR (KBr, cm^{-1}) : 3437 (νOH) ; 1696 (νC=O) ; 1561, 1452 (νC=C_{Ar}) ; 1202, 1087 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



PHARMACOMODULATION EN C_3

Afin d'accéder aux 2-(5,7,8-triméthylchroman-3-yl)-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole et selon les différentes méthodes de préparation des imidazolines utilisées, la synthèse de 5,7,8-triméthylchromane-3-carboxylates d'éthyle ou 5,7,8-triméthylchromane-3-carbonitriles a été envisagée.

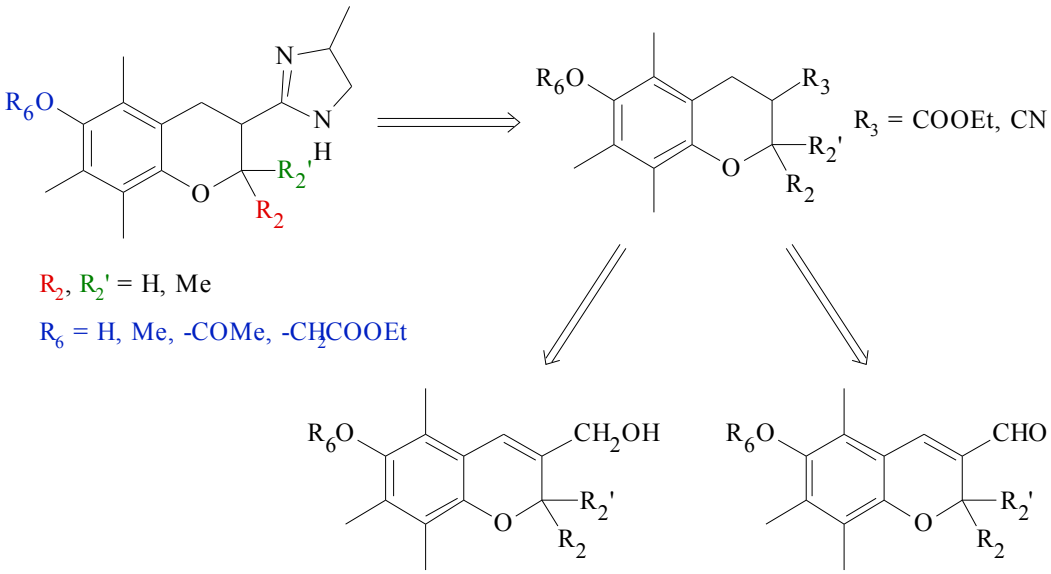


Schéma 1

Les esters sont synthétisés à partir des acides correspondants obtenus par oxydation de 2*H*-chromène-3-carboxaldéhydes ou 2*H*-chromène-3-méthanols après élimination de l'insaturation restante par hydrogénation catalytique. Les nitriles, quant à eux, peuvent être formés par déshydratation des aldoximes intermédiaires synthétisées par réaction des aldéhydes avec le chlorhydrate d'hydroxylamine.

A – SYNTHESE DE 2*H*-CHROMEN-3-YLMETHANOLS

La synthèse de ces alcools est réalisée à partir des chroman-4-ones convenablement substituées selon la méthode de P. E. Brown *et al*.[93]. La première étape est une réaction de formylation en α de la cétone, le composé étant isolé sous sa forme énolique stabilisée par une liaison hydrogène entre le proton de l'hydroxyle et l'oxygène cétonique.

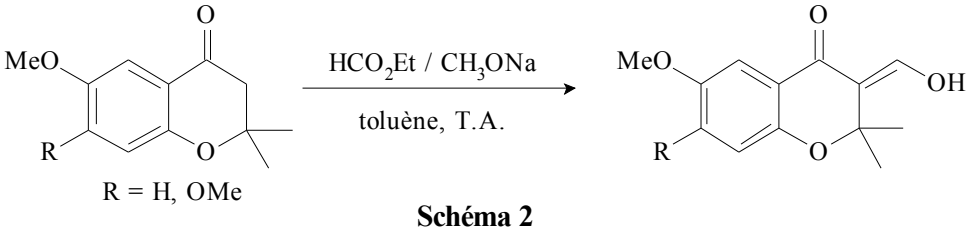


Schéma 2

[93] (a) P.E. Brown *et al*., *J. Chem. Research (M)*, **1988**, 1634-1651 ; (b) P.E. Brown *et al*., *J. Chem. Research (S)*, **1988**, 208

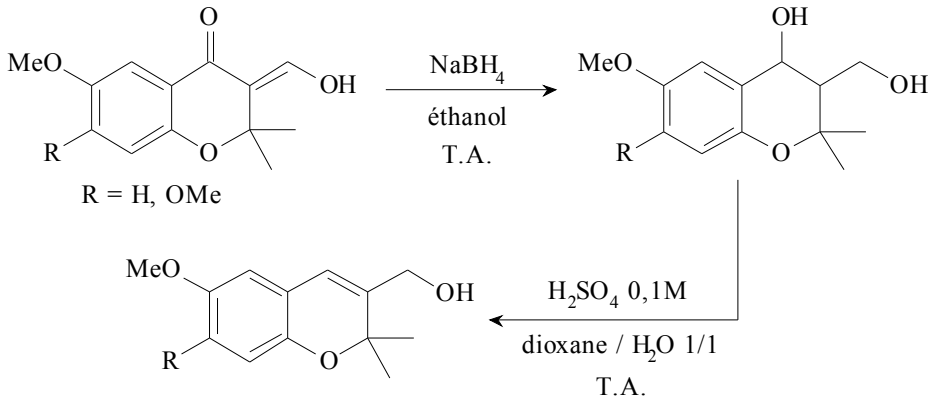


Schéma 3

La réduction par le borohydrure de sodium de ce dérivé 3-hydroxyméthylènechroman-4-one fournit un β-glycol qui se déshydrate aisément en milieu acide.

Il faut noter que la formylation en C_3 des chroman-4-ones peut s'avérer délicate du fait de la réaction d'ouverture possible du cycle en présence d'une base (rétro-aldolisation) conduisant au phénol correspondant.

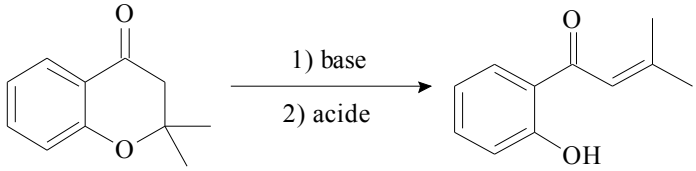


Schéma 4

Aussi, le choix du réactif de formylation est un facteur déterminant pour la réussite de la synthèse. De bons résultats sont obtenus en effectuant cette réaction par le méthylate de sodium dans le toluène en présence de formiate d'éthyle à température ambiante[93].

Cependant, un essai réalisé avec la 6-méthoxy-5,7,8-triméthylchroman-4-one ne nous a pas permis d'isoler le composé formylé correspondant, aucune réaction n'étant observée.

B – SYNTHESE DE 2*H*-CHROMENE-3-CARBOXALDEHYDES

La préparation de ces intermédiaires peut être réalisée selon deux voies principales (**Schéma 5**) :

- à partir des chroman-4-ones **(Voie A)**,
- par condensation de dérivés acylés α,β-insaturés sur des aldéhydes salicyliques **(Voie B)**.

[9] [3] (a) P.E. Brown *et al*., *J. Chem. Research (M)*, **1988**, 1634-1651 ; (b) P.E. Brown *et al*., *J. Chem. Research (S)*, **1988**, 208

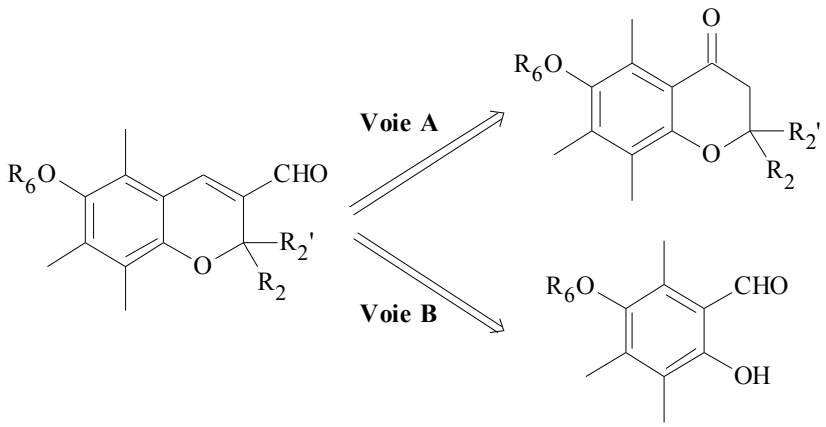


Schéma 5

1 – Voie A : voie des chroman-4-ones

R. Dasgupta *et al*.[94] ont décrit l'homologation de cétones cycliques, tétralones, indanones ou benzosubérones en aldéhydes α,β-insaturés.

Dans cette méthode, le tétrafluoroborate de diéthoxycarbénium, généré *in situ* à partir d'orthoformiate d'éthyle et de diéthyléthérate de trifluorure de bore, réagit en présence de *N*,*N*-diisopropyléthylamine sur la cétone pour former l'intermédiaire diéthoxyméthylé. Le sous produit majoritaire est l'éther d'énol mais il se forme en général en quantité négligeable.

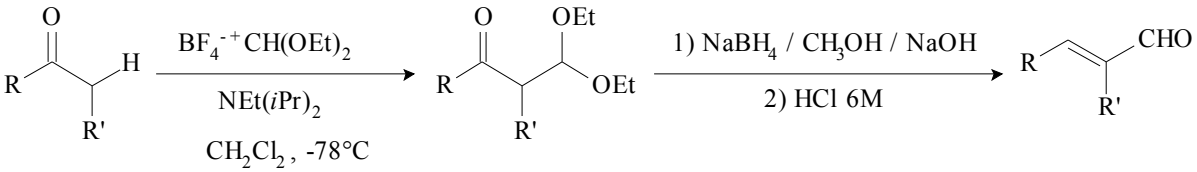


Schéma 6

La fonction cétone est ensuite réduite par le borohydrure de sodium pour conduire, après déshydratation et libération de la fonction carbonylée en milieu acide, à l'aldéhyde α,β-insaturé.

Un mécanisme pour la réaction de diéthoxyméthylation est proposé par W. L. Mock *et al*.[95]. La fonction cétone serait tout d'abord activée par O-alkylation pour faciliter sa déprotonation en éther d'énol (la formation d'un énolate par la *N*,*N*-diisopropyléthylamine étant exclue à –78°C). L'éther d'énol **II** réagit ensuite par sa double liaison sur un ion diéthoxycarbénium pour donner le produit désiré **III** (**Schéma 7**).

[94] R. Dasgupta et R. Ghatak, *Tet. Lett*., **1985**, 26(12) 1581-1584
[95] W. L. Mock *et al*., *J. Org. Chem*., **1981**, 46, 2557-2561

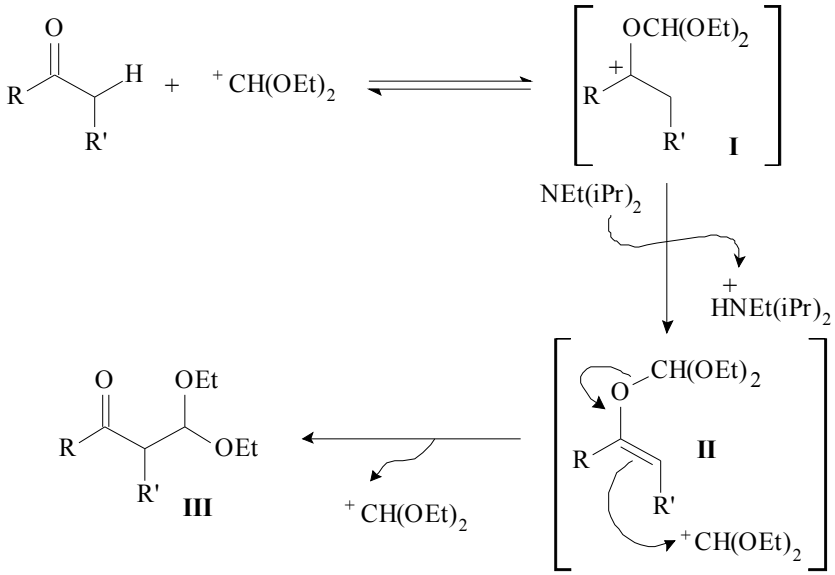


Schéma 7

La mise en œuvre de cette réaction avec la 6-méthoxy-5,7,8-triméthylchroman-4-one s'est soldée par un échec.

2 – Voie B : voie des salicylaldéhydes

Les 3-acylchromènes peuvent être classiquement synthétisés par condensation de divers aldéhydes *ortho* hydroxylés sur des dérivés acylés α,β-éthyléniques[96].

Les réactions sont réalisées en présence d'un agent basique comme le carbonate de potassium dans le diméthylformamide ou le dioxane, la pyridine pouvant aussi être utilisée, celle-ci servant à la fois de base et de solvant.

Les rendements de 50 à 70% sont fonction des substituants des aldéhydes (encombrement stérique et effets électroniques) et de la stabilité des composés éthyléniques opposés.

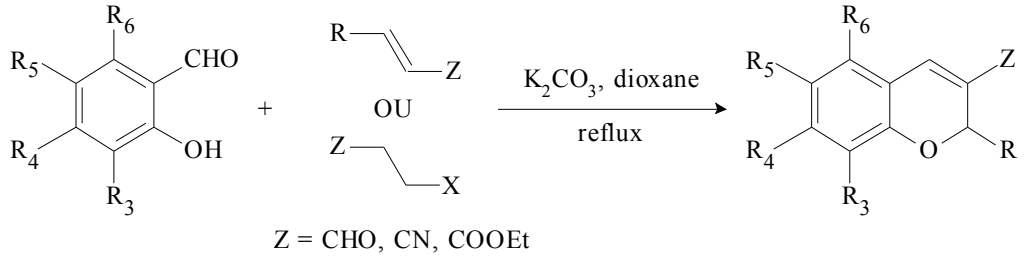


Schéma 8

Cette synthèse peut aussi être effectuée avec des réactifs β-halogénés quelquefois plus faciles d'accès mais les rendements sont inférieurs[96].

[96] (a) L. René *et al*., *Eur. J. Med. Chem*., **1975**, 10(1), 72-78 ; (b) M. Fatome *et al*., *Eur. J. Med. Chem*., **1977**, 12(4), 383-384

Le 2,5-dihydroxy-3,4,6-triméthylbenzaldéhyde de départ n'étant pas commercial, différents essais de formylation de la triméthylhydroquinone ont été réalisés :

- *par action du chloroforme dans la soude selon la réaction de Reimer et Tiemann[73],*
- *par action de l'hexaméthylènetétramine soit en milieu acide acétique / acide sulfurique,[97] soit en milieu acide trifluoroacétique (méthode de Duff modifiée[71]),*
- *par réaction avec l'hexaméthylènetétramine en présence d'acide borique[98] et d'acide sulfurique dans le propane-1,2,3-triol.*

Seules ces dernières conditions opératoires nous ont permis d'isoler l'aldéhyde avec un rendement correct. Le phénol en position 5 est ensuite protégé par un groupement pivaloyle par réaction avec le chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle par action du carbonate de potassium dans le diméthylformamide[99].

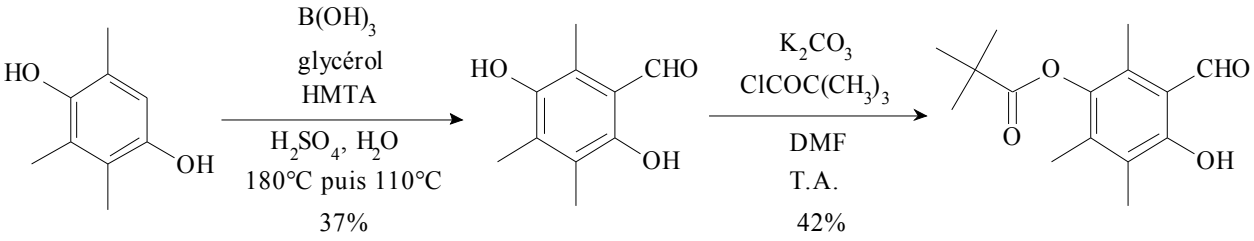


Schéma 9

Les divers essais de condensation entre le pivalate de 3-formyl-4-hydroxy-2,5,6-triméthylphényle et l'acroléine ou le trans-méthylacrylate de méthyle selon différents modes opératoires décrits dans la publication (pyridine ou K_2CO_3 / dioxane) ne nous ont pas permis d'isoler le chromane désiré.

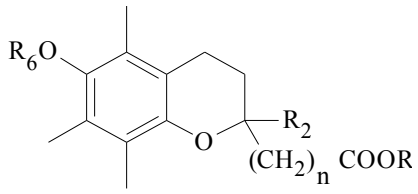
[73] M. Sequin-Frey *et al*., *Helv. Chim. Acta*, **1971**, 54(3), 851-861
[97] L. Belachmi, *thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **1992**
[71] C. Pulgarin *et al*., *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 876-880
[98] G. Manecke *et al*., *Chemische Berichte*, **1959**, 2958-2961
[99] Q. Yao, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2000**, 39(21), 3896-3898

ETUDE STRUCTURALE

A – SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE

I - 6-HYDROXYCHROMANE-2-CARBOXYLATES D'ETHYLE ET DERIVES ET (6-HYDROXYCHROMAN-2-YL)ACETATE DE METHYLE ET DERIVES

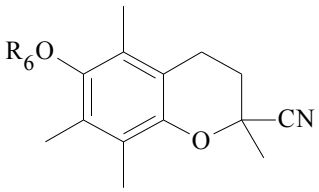
Tableau 1



N°	n	R	R_2	R_6	ν C=O	ν C=C_{Ar}	ν C-O_{ester}	ν C-O_{ether}	Autre
11	0	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	-H	1734	1457	1264	1112	ν OH 3528
12	0	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	1751	1458	1255	1107	/
13	0	$-CH_2CH_3$	-H	-H	1735	1462	1252	1133	ν OH 3520
14	0	$-CH_2CH_3$	-H	$-CH_3$	1738	1461	1250	1101	/
15	1	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	1726	1449	1249	1182	ν OH 3519
16	1	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	1739	1457	1254	1091	/

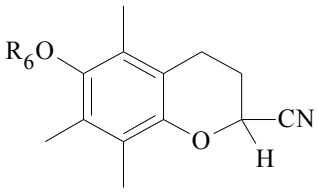
II - 6-HYDROXYCHROMANE-2-CARBONITRILES ET DERIVES ET (6-HYDROXYCHROMAN-2-YL)ACETONITRILE ET DERIVES

Tableau 2 : 6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMANE-2-CARBONITRILE ET DERIVES



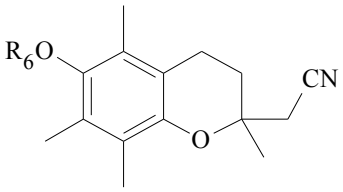
N°	R_6	ν CN	ν C=C_{Ar}	ν C-O	Autre
18	-H	2235	1462	1141 1108	ν OH 3526
17	$-COCH_3$	2230	1575	1212 1106	ν C=O 1750
19	$-CH_3$	2232	1461	1253 1103	/
20	$-CH_2COOCH_2CH_3$	2231	1463	1209 1106	ν C=O 1751

Tableau 3 : 6-HYDROXY-5,7,8-TRIMETHYLCHROMANE-2-CARBONITRILE ET DERIVES



N°	R_6	ν CN	ν C=C_{Ar}	ν C-O	Autre
21	-H	2248	1462	1247 1102	ν OH 3453
22	-$COCH_3$	2255	1576 1456	1207 1071	ν C=O 1749
23	-CH_3	2253	1462	1251 1102	/
24	-$CH_2COOCH_2CH_3$	2251	1461	1256 1103	ν C=O 1731

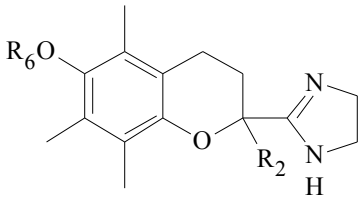
Tableau 4 : (6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMAN-2-YL)ACETONITRILE ET DERIVES



N°	R_6	ν CN	ν C=C_{Ar}	ν C-O	Autre
26	-H	2252	1459	1162 1099	ν OH 3450
25	-$COCH_3$	2245	1574 1460	1217 1083	ν C=O 1744
27	-CH_3	2248	1461	1255 1095	/
28	-$CH_2COOCH_2CH_3$	2246	1458	1252 1100	ν C=O 1757

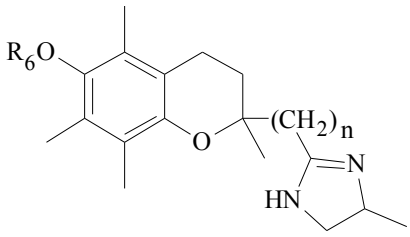
III - 4,5-DIHYDROIMIDAZOLES ET 4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES

Tableau 5 : 4,5-DIHYDROIMIDAZOLES



N°	R_2	R_6	ν NH	ν C=N	ν C=C_{Ar}	ν C-O, C-N	Autre
29	-CH_3	-H	3441	1607	1453	1255 1110	ν OH 3341
30	-CH_3	-CH_3	3488	1602	1452	1254 1094	/
31	-H	-H	3262	1603	1459	1251 1096	ν OH 3262
32	-H	-$COCH_3$	3413	1624	1512 1462	1222 1119	ν C=O 1747
33	-H	-CH_3	3097	1625	1514 1463	1250 1098	/

Tableau 6 : 4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES

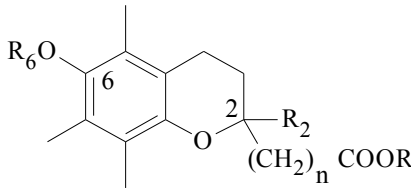


N°	n	R_6	ν NH	ν C=N	ν C=C_{Ar}	ν C-O, C-N	Autre
34	0	-H	3419	1603	1455	1258 1112	ν OH 3419
35	0	-$COCH_3$	3441	1595	1459	1214 1081	ν C=O 1755
36	0	-CH_3	3418	1596	1458	1254 1098	/
37	1	-H	3402	1616	1454	1254 1089	ν OH 3402
38	1	-H	3402	1630	1450	1252 1087	ν OH 3402
39	1	-CH_3	3410	1607	1457	1252 1099	/

B – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON

I - 6-HYDROXYCHROMANE-2-CARBOXYLATES D'ETHYLE ET DERIVES ET (6-HYDROXYCHROMAN-2-YL)ACETATE DE METHYLE ET DERIVES

Tableau 1



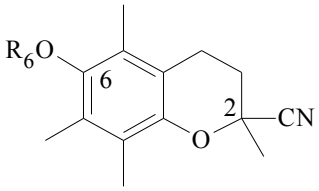
RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	-$(CH_2)_n$-COOR	-R_2	-CH_2-^{3}	-CH_2-^{4}	-CH_3^5	R_6	-CH_3^7	-CH_3^8
11	—COOCH$_2$CH$_3$ 4,08 q (1,33 t) ^{3}J = 7,1	-CH_3 1,54 s	1,78-1,89 m 1H 2,30-2,65 m 3H	2,30-2,65 m 3H	2,01 s	-H 7,50 s	2,08 s	2,09 s
12	—COOCH$_2$CH$_3$ 4,10 q (1,43 t) ^{3}J = 7,1	-CH_3 1,56 s	1,80-1,91 m	2,31-2,61 m	2,06 s	-CH_3 3,55 s	2,09 s	2,13 s
13	—COOCH$_2$CH$_3$ 4,17 q (1,23 t) ^{3}J = 7,0	-H 4,74 dd ^{3}J = 3,7; ^{3}J' = 7,0	2,03-2,24 m	2,44-2,72 m	2,03 s	-H 7,54 s	2,06 s	2,10 s
14	—COOCH$_2$CH$_3$ 4,19 q (1,24 t) ^{3}J = 7,1	-H 4,81 dd ^{3}J = 3,7; ^{3}J' = 6,9	2,02-2,26 m	2,44-2,73 m	2,07 s	-CH_3 3,56 s	2,08 s	2,14 s
15	—CH$_2$COOCH$_3$ 2,58 s (3,63 s)	-CH_3 1,35 s	1,79-1,94 m	2,53-2,58 m	1,98 s	-H 7,48 s	2,05 s	2,08 s
16	—CH$_2$COOCH$_3$ 2,61 s (3,63 s)	-CH_3 1,36 s	1,81-1,97 m	2,55-2,61 m	2,00 s	-CH_3 3,56 s	2,10 s	2,12 s

II - 6-HYDROXYCHROMANE-2-CARBONITRILES ET DERIVES

ET (6-HYDROXYCHROMAN-2-YL)ACETONITRILE ET DERIVES

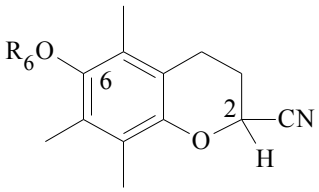
Tableau 2 : 6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMANE-2-CARBONITRILE ET DERIVES



RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	$-CH_3^2$	$-CH_2-^3$	$-CH_2-^4$	$-CH_3^5$	R_6	$-CH_3^7$	$-CH_3^8$
18	1,81 s	1,88-2,03 m 1H 2,35-2,44 m 1H	2,69-2,76 m	2,06 s	-H 7,75 s	2,08 s	2,11 s
17	1,85 s	1,92-2,06 m 1H 2,34-2,50 m 1H	2,74-2,81 m	1,98 s	$-COCH_3$ 2,37 s	2,01 s	2,10 s
19	1,83 s	1,90-2,03 m 1H 2,38-2,47 m 1H	2,71-2,78 m	2,08 s	$-CH_3$ 3,59 s	2,13 s	2,15 s
20	1,83 s	1,91-2,11 m 1H 2,39-2,47 m 1H	2,71-2,77 m	2,08 s	$-CH_2COOCH_2CH_3$ 4,36 s ; 4,23 q (^3J = 7,1) ; 1,28 t (^3J = 7,1)	2,14 s	2,16 s

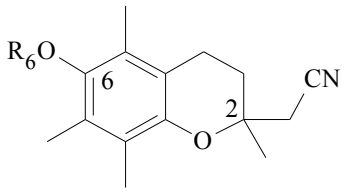
Tableau 3 : 6-HYDROXY-5,7,8-TRIMETHYLCHROMANE-2-CARBONITRILE ET DERIVES



RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	$-H^2$	$-CH_2-^3$	$-CH_2-^4$	$-CH_3^5$	R_6	$-CH_3^7$	$-CH_3^8$
21	5,47-5,50 m	2,17-2,30 m	2,67-2,72 m	2,05 s	-H 7,75 s	2,07 s	2,11 s
22	5,58 t ^3J = 4,26	2,22-2,30 m	2,73-2,78 m	1,97 s	$-COCH_3$ 2,37 s	2,00 s	2,10 s
23	5,54 t ^3J = 4,28	2,19-2,26 m	2,69-2,74 m	2,06 s	$-CH_3$ 3,58 s	2,12 s	2,15 s
24	5,54 t ^3J = 4,28	2,22-2,32 m	2,69-2,74 m	2,07 s	$-CH_2COOCH_2CH_3$ 4,35 s ; 4,23 q (^3J = 7,0) ; 1,27 t (^3J = 7,0)	2,13 s	2,16 s

Tableau 4 : (6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMAN-2-YL)ACETONITRILE ET DERIVES

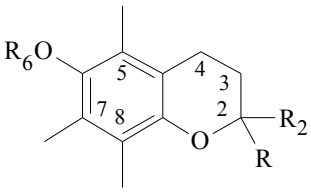


RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	-CH_3^2	-CH_2-^{2}	-CH_2-^{3}	-CH_2-^{4}	-CH_3^5	R_6	-CH_3^7	-CH_3^8
26	1,35 s	2,89 s	1,84-1,90 m	2,55-2,62 m	2,05 s	-H 7,55 s	2,06 s	2,10 s
25	1,39 s	2,96 s	1,88-1,94 m	2,63-2,68 m	1,96 s	-$COCH_3$ 2,35 s	1,98 s	2,09 s
27	1,37 s	2,92 s	1,86-1,92 m	2,59-2,64 m	2,06 s	-CH_3 3,57 s	2,10 s	2,13 s
28	1,37 s	2,93 s	1,86-1,92 m	2,59-2,63 m	2,06 s	—$CH_2COOCH_2CH_3$ 4,33 s ; 4,23 q ^3J = 7,1 ; 1,27 t ^3J = 7,1	2,11 s	2,14 s

III - 4,5-DIHYDROIMIDAZOLES ET 4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES

Tableau 5 : 4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES



RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

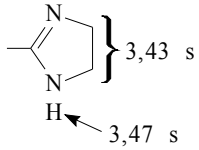
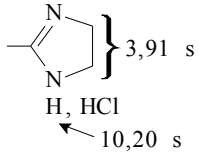
N°	-R_2	-CH_2-^{3}	-CH_2-^{4}	-CH_3^5	R_6	-CH_3^7	-CH_3^8	R
29	-CH_3 1,46 s	1,74-1,85 m ; 2,26-2,33 m	2,48-2,65 m	2,02 s	-H 7,50 s	2,09 s	2,09 s	
30	-CH_3 1,65 s	2,06-2,16 m	2,39-2,74 m	2,11 s	-CH_3 3,57 s	2,13 s	2,15 s	

Tableau 5 : 4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES (suite)

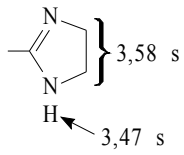
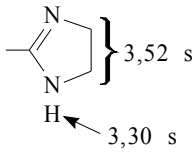
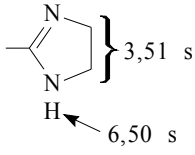
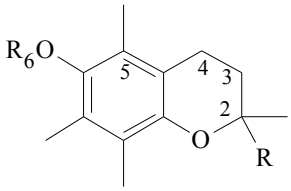
N°	-R_2	-CH_2-^{3}	-CH_2-^{4}	-CH_3^5	R_6	-CH_3^7	-CH_3^8	R
31	-H 4,61 dd $^3J = 7,5$; $^3J' = 10,0$	1,87-2,35 m	2,62-2,67 m	2,00 s	-H 7,55 s	2,04 s	2,08 s	
32	-H 4,66 m	1,82-2,22 m	2,65-2,70 m	1,93 s	-$COCH_3$ 2,35 s	1,98 s	2,12 s	
33	-H 4,58 dd $^3J = 7,5$; $^3J' = 10,0$	1,88-2,22 m	2,62-2,67 m	2,08 s	-CH_3 3,57 s	2,08 s	2,13 s	

Tableau 6 : 4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES



RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

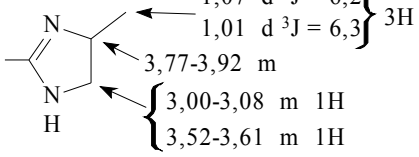
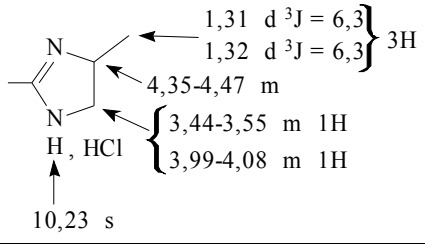
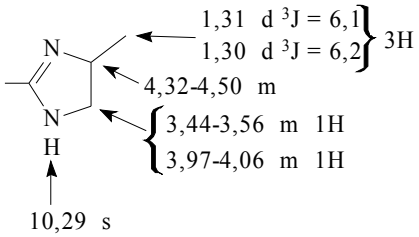
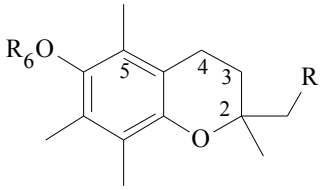
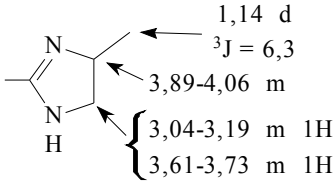
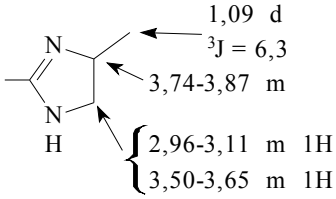
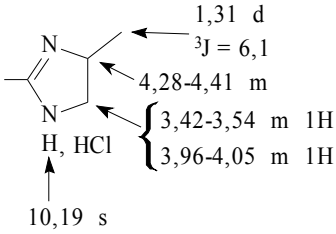
N°	-CH_3^2	-CH_2-^{3}	-CH_2-^{4}	-CH_3^5	R_6	-CH_3^7	-CH_3^8	R
34	1,46 s	1,74-1,87 m 2,21-2,34 m	2,46-2,69 m	2,02 s	-H 7,50 s	2,09 s	2,09 s	
35	1,66 s	2,04-2,17 m 2,34-2,62 m	2,34-2,62 m 2,70-2,81 m	1,97 s	-$COCH_3$ 2,36 s	2,01 s	2,17 s	
36	1,64 s	2,04-2,15 m	2,32-2,78 m	2,11 s	-CH_3 3,59 s	2,14 s	2,15 s	

Tableau 7 : 4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES



RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

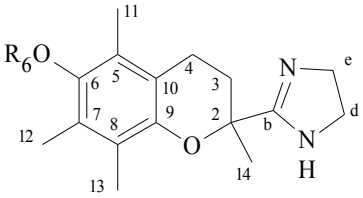
N°	$-CH_3^2$	$-CH_2-^2$	$-CH_2-^3$	$-CH_2-^4$	$-CH_3^5$	R_6	$-CH_3^7$	$-CH_3^8$	R
37	1,29 s	2,42 d ^2J = 15,0 2,52 d ^2J = 15,0	1,75-1,95 m	2,49-2,72 m	2,03 s	-H 7,50 s	2,05 s	2,09 s	
38	1,30 s	2,33 d ^2J = 13,8 2,44 d ^2J = 13,8	1,72-1,86 m 1,87-2,01 m	2,59-2,63 m	2,02 s	-H 7,47 s	2,05 s	2,08 s	
39	1,28 s	2,20 d ^2J = 14,0 2,82 d ^2J = 14,0	1,77-1,99 m	2,59-2,72 m	2,05 s	$-CH_3$ 3,56 s	2,11 s	2,13 s	

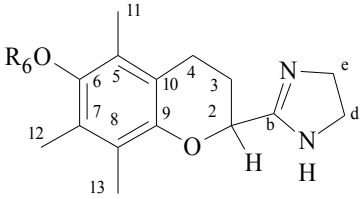
Les molécules **37** et **38** correspondent à deux diastéréoisomères séparés par chromatographie.

C – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE

4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES
ET 4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES

I – 4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES



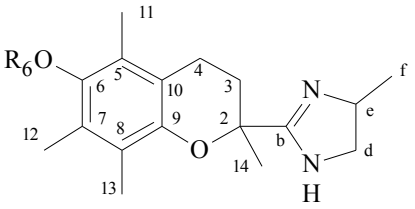


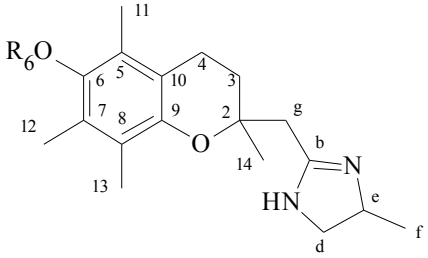
RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	29	30
C_2	74,03	73,88
C_3	30,53	29,77
C_4	20,31	19,32
C_5	121,23	125,65
C_6	144,44	145,48
C_7	120,33	122,77
C_8	122,65	127,94
C_9	145,78	150,39
C_{10}	117,06	117,32
C_{11}	12,11	12,22
C_{12}	12,88	12,57
C_{13}	11,93	11,68
R_6	-H	$-CH_3$ 60,04
C_{14}	25,76	24,34
C_b	170,35	173,01
C_d	49,54	44,72
C_e	49,54	44,72

N°	31	32	33
C_2	71,07	71,86	71,20
C_3	25,92	25,48	25,56
C_4	22,12	21,92	21,86
C_5	121,18	125,46	125,70
C_6	145,12	141,32	147,67
C_7	120,62	122,26	122,09
C_8	122,79	126,76	127,28
C_9	146,16	149,44	149,99
C_{10}	117,61	118,60	118,39
C_{11}	12,11	12,19	12,04
C_{12}	12,87	13,06	12,48
C_{13}	11,94	12,17	11,62
R_6	-H	169,43 $-COCH_3$ 20,58	$-CH_3$ 60,01
C_b	167,52	166,77	167,27
C_d	48,43	49,38	48,48
C_e	48,43	49,38	48,48

II – 4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES





RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	34	35	36
C_2	74,01 74,08	73,98	73,92 73,94
C_3	30,70	29,69	29,99
C_4	20,45	19,23	19,47
C_5	121,43	125,33	125,81
C_6	144,47 144,55	141,72	145,61 145,69
C_7	120,51	122,84	122,93
C_8	122,86	127,38	128,10
C_9	145,98	146,89 146,96	150,54
C_{10}	117,24 117,31	117,30	117,48 117,51
C_{11}	12,31	12,22	12,41
C_{12}	13,09	12,99	12,74
C_{13}	12,13	12,12	11,84
R_6	-H	169,22 $-COCH_3$ 20,60	$-CH_3$ 60,21
C_{14}	25,63 25,89	24,18 24,51	24,23 24,58
C_b	169,14 169,37	171,62 171,68	171,96 171,89
C_d	56,82	51,32	51,47
C_e	56,82	53,43 53,56	53,55 53,65
C_f	21,85	20,43 20,60	20,77

N°	37	38	39
C_2	73,52	73,75	73,42
C_3	31,03	30,89 30,97	31,01 31,09
C_4	20,22	20,31	19,85
C_5	121,29	121,20	125,60
C_6	143,97	144,12	146,31
C_7	120,50	120,52	122,45 122,48
C_8	122,89	122,85	127,47
C_9	145,72	145,60	149,80
C_{10}	116,73	116,85	117,21 117,24
C_{11}	12,07	12,07	12,00
C_{12}	12,92	12,94	12,55
C_{13}	11,98	12,00	11,67
R_6	-H	-H	$-CH_3$ 60,04
C_{14}	23,99	24,26 24,31	23,25 23,36
C_b	/	163,15 163,07	165,68 165,72
C_d	55,01	56,03	51,22
C_e	55,10	56,25	53,01
C_f	21,58	21,88 21,85	20,86
C_g	38,14	38,40	37,41

Les molécules **37** et **38** correspondent à deux diastéréoisomères séparés par chromatographie.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A – D.N.I.D. ET IMIDAZOLINES

Le mode d'action des imidazolines dans le traitement du diabète non insulino-dépendant (D.N.I.D.) est encore aujourd'hui mal connu.

Les premières molécules synthétisées Midaglizole[21], Deriglidole[22] ou Efaroxan[100] étaient considérées comme des antagonistes des récepteurs α_2-adrénergiques présents sur la membrane des cellules β pancréatiques ; elles agissaient ainsi en stimulant la sécrétion d'insuline et montraient une **activité antihyperglycémiante *in-vivo***.

Mais, des études plus récentes ont montré que le potentiel insulino-secrétoire de certaines imidazolines n'était pas corrélé avec leurs propriétés α-adrénergiques[101]. D'autres récepteurs cibles ont donc été suggérés : des sites d'interaction spécifique aux imidazolines notés I_1 et I_2 dont la présence a été notamment découverte dans les îlots pancréatiques[102] ; mais il n'a pas encore été établi que les effets stimulants de l'insulinosécrétion des imidazolines soient dus à leur fixation sur ces sites.

Ces dérivés pourraient en outre agir par inactivation d'un canal potassique sensible à l'adénosine triphosphate (K^+ATP)[103]. En effet, la diminution de la perméabilité de la membrane plasmique aux ions potassium, modulée par la fermeture des canaux K^+ATP, est un événement crucial dans le mécanisme par lequel le glucose stimule le relargage de l'insuline par les cellules β-pancréatiques par activation des canaux Ca^{2+} voltage dépendants. Ainsi, les imidazolines inhiberaient ces canaux mimant ainsi l'action du glucose.

Au vu de ces divers mécanismes d'action possibles, les propriétés antidiabétiques des imidazolines synthétisées ont été évaluées *in vivo* dans un test de tolérance au glucose par voie orale.

B – PROTOCOLE EXPERIMENTAL

I - ANIMAUX ET TRAITEMENT

Les tests sont réalisés sur des rats mâles Wistar d'environ 250 g âgés de trois mois. Ces animaux sont maintenus dans une pièce à la température de 21 ± 2 °C, avec alternance de périodes jour / nuit de durées de 12 heures. L'eau et la nourriture sont en libre accès.

---

[21] K. Kameda *et al*., *Arzneim. Forsch. Drug. Res*., **1982**, 32(I) n°1, 39-44

[22] J. C. Jonas *et al*., *Eur. J. Pharm*., **1994**, 264, 81-84

[100] T. L. Berridge *et al*., *Eur. J. Pharm*., **1992**, 213, 213-218

[101] (a) C. G. Östensen *et al*., *Am. J. Physiol*., **1989**, 257, E439-E443; (b) A. Schutz *et a*l., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*., **1989**, 340, 321-327

[102] (a) C. A. Brown *et al*., *Br. J. Pharm*., **1993**, 108, 312-317; (b) S. L. F. Chan, *Clin. Sci*., **1993**, 85, 671-677

[103] (a) T ; D. Plant *et al*., *Br. J. Pharm*., **1990**, 101, 115-120; (b) S. F. Chan *et al*., *Eur. J. Pharm*., **1990**, 176, 97-101

Un diabète expérimental est obtenu par injection en intraveineuse (*iv)* d'une faible dose (35 mg / kg) de streptozotocine dissoute dans un tampon citrate sous anesthésie au chlorhydrate de kétamine (75 $mg.kg^{-1}$, *IP*). Ces rats appelés "rats STZ" présentent ainsi une hyperglycémie basale modérée et une intolérance au glucose qui représentent les symptômes majeurs chez les patients atteints de DNID. Les rats de contrôle ont reçu une injection de tampon citrate dans les mêmes conditions.

Un test de tolérance au glucose est réalisé deux semaines après injection de streptozotocine.

II - TEST DE TOLERANCE AU GLUCOSE (O.G.T.T.)

Les produits à tester sont administrés *per os* à la dose de 10 $mg.kg^{-1}$ 30 minutes avant l'O.G.T.T.. Le test se déroule ainsi : le glucose est administré *per os* (2 $g.kg^{-1}$) à des rats. Les échantillons de sang sont collectés par les vaisseaux de la queue, avant, 10, 20, 30, 40, 60, 90, et 120 minutes après l'administration du glucose, centrifugés puis le plasma est séparé. La concentration en glucose plasmatique est déterminée immédiatement sur un aliquot de 10 mL et le plasma restant est conservé à –20°C.

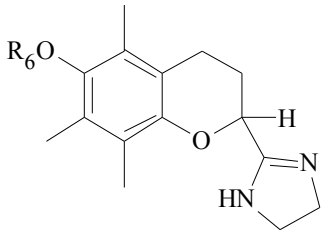
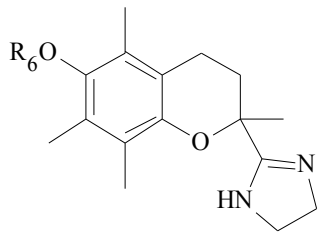
C – RESULTATS

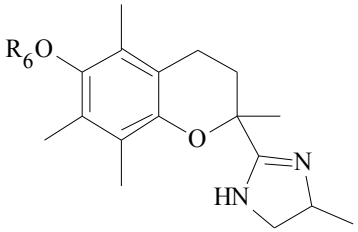
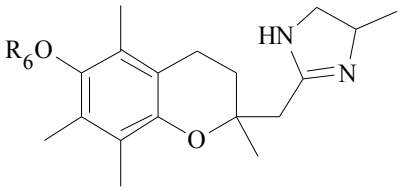
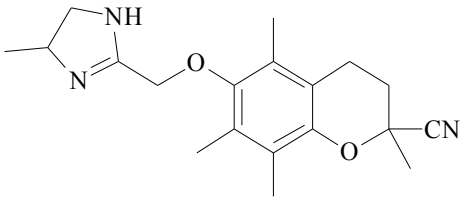
La concentration en glucose plasmatique est déterminée par utilisation d'un analyseur de glucose (Beckman Inc., Fullerton, CA). L'activité antidiabétique est évaluée par rapport à trois paramètres : G_{30}, ΔG et K.

G_{30} : valeur de la glycémie 30 minutes après l'administration du glucose.

ΔG : augmentation de la glycémie au-dessus de la ligne de base, intégrée sur une période de 120 minutes après surcharge en glucose ; une diminution du ΔG est signe d'activité antidiabétique

Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants :

N°	Structure	R^6	Activité
29		H	Hyperglycémiant
30		$COCH_3$	
31		CH_3	
32		H	**S 23263-1 NC**
33		CH_3	NA

N°	Structure	R^6	Activité
34		H	Hyperglycémiant
35		$COCH_3$	NA
36		CH_3	NA
37-38		H	NA
39		CH_3	NA
41		/	NC

NA : non actif ; NC : non connu

Dans la série 4,5-dihydro-1*H*-imidazole, les analogues de **S 23263-1** obtenus en remplaçant le méthyle en position 2 du noyau chromane par un hydrogène possèdent une activité significative mais hyperglycémiante ; la présence de ce groupement méthyle semble donc importante pour l'activité. De même, la pharmacomodulation sur l'hydroxyle en position 6 conduit à des molécules inactives. En outre, le passage à des structures 4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, plus actives dans d'autres séries ou l'intercalation d'un chaînon méthyle entre le chromane et l'imidazoline n'ont pas fourni des résultats plus intéressants, toutes les molécules étant inactives.

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES DE
RECHERCHE

Lors des essais pharmacologiques, il est apparu que l'analogue méthylé sur l'imidazoline de notre chef de file **S 23263-1** est inactif. Il serait intéressant de vérifier si cette inactivité est commune aux quatre diastéréoisomères obtenus ou si l'un des isomères se révélerait actif, l'activité du mélange seulement ayant été déterminée.

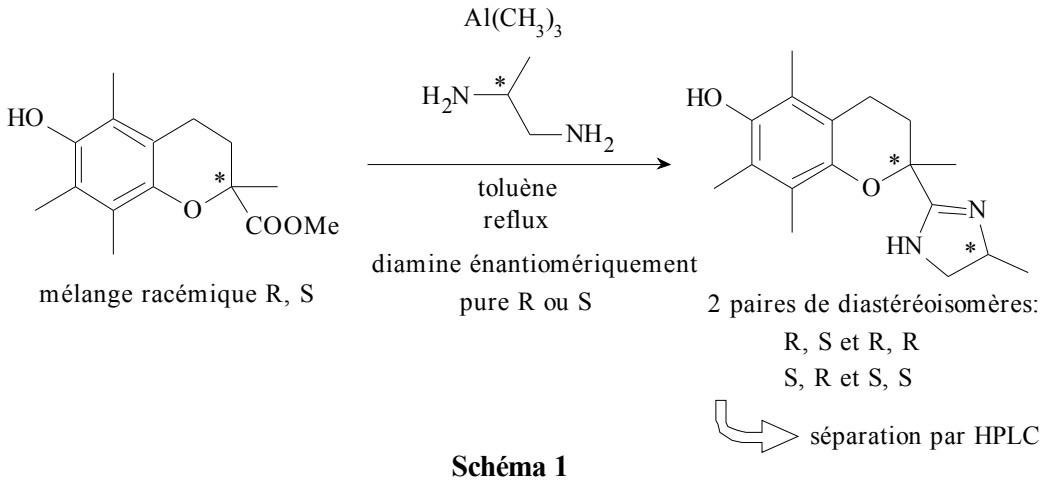


Schéma 1

Les amines chirales énantiomériquement pures étant commercialisées, les paires de diastéréoisomères pourraient ensuite être séparées par chromatographie liquide haute performance sur colonne chirale.

Pour la pharmacomodulation en C_3 et C_4, la méthylation sélective de l'hydroxyle en position 4 de la triméthylhydroquinone a été dernièrement décrite par H. H. Hussain *et al*.[104]

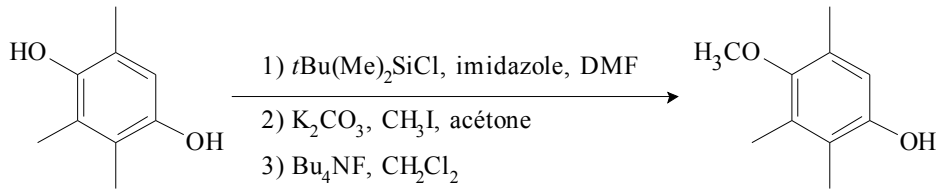


Schéma 2

Dans cette publication, le phénol le moins encombré est protégé sélectivement par traitement avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole dans le diméthylformamide. L'alkylation est ensuite réalisée par action du carbonate de potassium et de l'iodure de méthyle dans l'acétone ; la déprotection par le fluorure de tétrabutylammonium conduisant au 4-méthoxy-2,3,5-triméthylphénol avec un rendement global de 78%.

[104] H. H. Hussain *et al*., *J. Org. Chem*., **2003**, 68(18), 7023-7032

A partir de ce composé, plusieurs réactions peuvent être envisagées notamment la synthèse d'une 5,7,8-triméthylchroman-4-one non substituée en C_2 ou de nouveaux essais de condensation de dérivés acylés α,β-insaturés sur l'aldéhyde salicylique correspondant, l'encombrement stérique étant moindre.

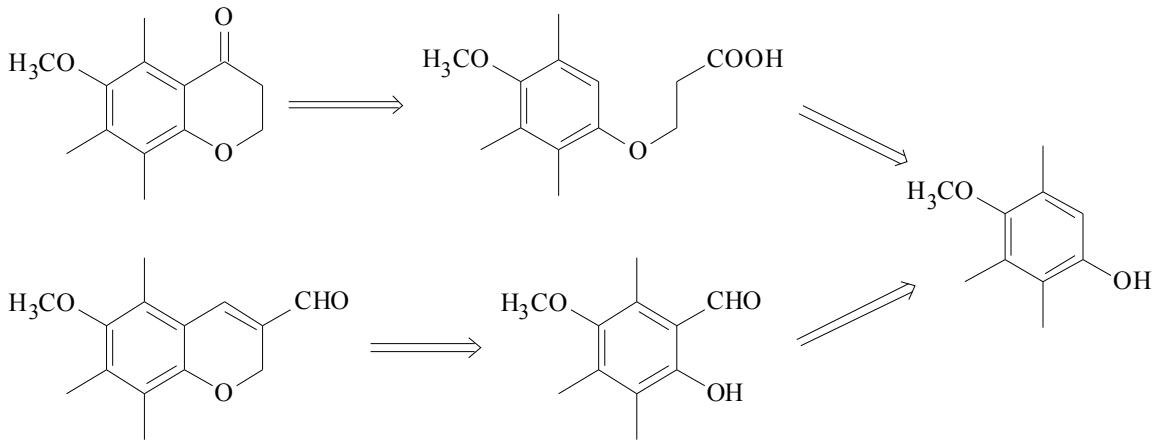


Schéma 3

D'autres méthodes d'homologation de la cétone des 5,7,8-triméthylchroman-4-ones en acide par l'intermédiaire d'un époxyde diversement substitué (réaction de Corey ou de Darzens par exemple) pourraient également être expérimentées.

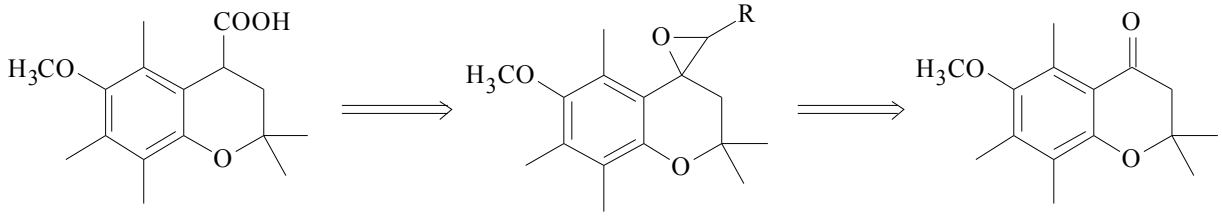


Schéma 4

DEUXIEME PARTIE

SYNTHESE ET EVALUATION PHARMACOLOGIQUE DE 1H-BENZIMIDAZOLES A VISEE ANTI-OBESITE

INTRODUCTION

A – L'OBESITE

I – EPIDEMIOLOGIE

L'O.M.S., Organisation Mondiale de la Santé a classé l'obésité parmi les cinq maladies les plus menaçantes dans les pays industrialisés, estimant que 50% de la population occidentale sera menacée de surcharge pondérale d'ici 2010.
En effet, le nombre de personnes atteintes ou ayant un surpoids augmente partout, même dans les pays en voie de développement, à une vitesse alarmante : 1,1 milliards d'humains seraient touchés (voir même 1,7 milliards selon l'obesity taskforce) dont 300 millions seraient obèses. L'obésité infantile est aussi en augmentation sévère : 17,6 millions d'enfant au dessous de cinq ans auraient une surcharge pondérale. L'Europe n'est pas épargnée, l'épidémie touchant aussi bien les hommes (10 à 20%) que les femmes (10 à 25%) avec une hausse de 10 à 40% du nombre de malades dans les dix dernières années.

Selon une enquête O.B.E.P.I.[105], la France comptait 5,3 millions de personnes obèses en 2003 (prévalence de 11,3% en moyenne chez l'adulte) et 14,4 millions en surpoids (proportion de 41,6%). Mais cette situation un peu meilleure par rapport à d'autres pays notamment le Royaume-Uni ne doit pas nous faire oublier le taux d'enfants atteint, 12%, laissant présager une situation comparable à l'Amérique en 2020 si rien n'est fait.

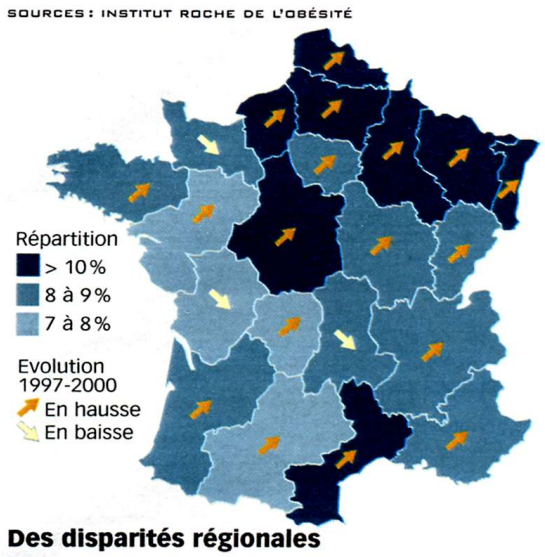


Schéma 1 : Situation de l'obésité en France

L'obésité constitue donc un problème majeur de santé publique.

En cause : un profond changement de société sur les vingt – trente dernières années promouvant une vie sédentaire et une consommation de nourriture grasse et énergétique.

[105] www.trs-sofres.com/etudes/sante/190603_obesite.pdf

II – DEFINITIONS

L'obésité se définit comme un excès de masse grasse dû à une accumulation des graisses dans les tissus adipeux. Normalement, cette masse grasse représente 20 à 25 % du poids chez la femme et 10 à 15% chez l'homme. Cette valeur étant difficilement mesurable, l'obésité est assimilée à un excès de poids apprécié par rapport à un poids idéal théorique calculé par la formule de Lorentz :

Poids idéal théorique = T-100-((T-150)/x)

T : taille en cm ; x = 2 pour la femme et 4 pour l'homme

En pratique, **l'indice de masse corporel (I.M.C.) ou Body Mass Index (B.M.I.)** est utilisé :

$$\textbf{I.M.C.} = \textbf{P} / \textbf{T}^2$$

Il est calculé en mesurant le poids en kg et en le divisant par la taille en mètres élevée au carré.

Une classification suivant ce B.M.I. a été établie :

B.M.I. < 18,5	sous poids
18,5 < B.M.I. < 24,9	poids normal
25 < B.M.I. < 29,9	surpoids
B.M.I. > 30	obésité
30 < B.M.I. < 34,9	classe I – risque de comorbidité modéré
35 < B.M.I. < 39,9	classe II – risque de comorbidité sévère
B.M.I. > 40	classe III – risque de comorbidité très sévère

Pour un I.M.C. supérieur à 40, on parle aussi d'obésité massive ou morbide.

Deux morphotypes d'obésité existent (selon le rapport taille / hanches) :

- **une obésité gynoïde**
  Touchant surtout les femmes, la surcharge adipeuse prédomine à la moitié inférieure du corps (abdomen, hanches et membres inférieurs). L'évolution se fait par des complications respiratoires et ostéorticulaires (arthrose) mais pas métaboliques.
- **une obésité androïde**
  Atteignant surtout les hommes, elle est caractérisée par une répartition du tissu graisseux dans la partie supérieure du corps (ventre, thorax et épaules). Cette obésité entraîne des complications métaboliques et cardiovasculaires graves (diabète, hypertension artérielle...).

En fait, la distinction entre ces deux formes n'est pas toujours facile à établir ; dans la moitié des cas, on parle d'**obésité mixte**.

III – PHYSIOLOGIE DE LA PRISE DE POIDS

Le bilan énergétique d'un humain est défini en fonction des dépenses énergétiques et des apports (alimentation), un déséquilibre pouvant entraîner une surcharge pondérale voir une obésité. L'étude de cette balance énergétique est donc fondamentale pour la compréhension de la régulation du poids.

1 - Dépenses énergétiques

Elles sont constituées par :

- le **métabolisme de base** correspondant à la dépense énergétique minimum à l'entretien de la vie (70% de la dépense énergétique globale). Il varie avec l'âge, le sexe et le poids.
- la **thermogénèse** induite par l'alimentation due au stockage des nutriments ingérés et la thermorégulation (8 à 15%)
- l'**activité physique** (15 à 20%) étant la dépense énergétique la plus influençable par le comportement humain. Elle varie en fonction de la durée, du type d'activité ainsi que des muscles sollicités.

2 – Apports énergétiques

Les apports énergétiques correspondent aux nutriments (glucides, protides et lipides principalement) ingérés lors des repas. Ils peuvent être soit utilisés directement par l'organisme soit stockés.

Après ingestion de glucides, le glucose est oxydé ou stocké sous forme de glycogène dans les muscles ou le foie. Si les apports sont supérieurs aux besoins, les glucides rejoignent alors le métabolisme des lipides et sont stockés sous forme de graisse dans le tissu adipeux.
Il existe deux types de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc très largement majoritaire chez l'homme (stockage de l'énergie) et le tissu adipeux brun (contrôle de la thermogénèse).

Schéma 2 : Tissu adipeux blanc

C'est dans les adipocytes de ce tissu adipeux blanc que les lipides ingérés sont stockés sous forme de triglycérides (lipogénèse), pouvant ainsi à tout moment être hydrolysés sous l'action d'une lipase en acides gras libres et en glycérol pour fournir de l'énergie à l'organisme.

3 – Régulation des apports énergétiques

Beaucoup de facteurs peuvent influencer la prise alimentaire mais nous nous attarderons sur la régulation biologique dans laquelle de nombreux médiateurs sont impliqués.

La **leptine**, découverte en 1994, semble jouer un rôle essentiel. C'est une hormone secrétée principalement par les adipocytes. Lorsque le stock de graisse augmente, la sécrétion de leptine augmente.

Cette hormone se fixe sur ses récepteurs hypothalamiques, l'hypothalamus étant le centre de la faim et de la satiété. Ses récepteurs activés se lient à une protéine tyrosine kinase qui stimulée

provoque une cascade de réactions aboutissant à la production de neuropeptides inhibiteurs de l'appétit CRH (corticotrophin releasing hormon) et αMSH (α-melanocyte stimulating hormon). Elle inhibe en outre le neuropeptide Y (NPY), puissant stimulant de la prise alimentaire, cette relation permettant habituellement le maintient d'une prise alimentaire normale.

D'autres médiateurs modulent la prise alimentaire, certains étant régulés par la leptine :

- **peptides inhibant la prise alimentaire** : la cholécystokinine (CCK), GPL-1 (Glucagon-Like Peptide 1), CART (Cocain-Amphetamin Regulated Transcript), CRH (corticotrophin releasing hormon), αMSH (α-melanocyte stimulating hormon), l'insuline…
- **peptides stimulant la prise alimentaire** : NPY, MCH (melanin-concentrating hormon), la ghréline, les orexines, les peptides opiacés, GHRF (Growth Hormon Releasing Factor), AgRP (Agouti related peptid)…

IV – PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRISE DE POIDS

1 – Facteurs de risques

De nombreux facteurs, agissant souvent conjointement, peuvent être impliqués dans la survenue de l'obésité.

- **Facteurs génétiques**
  L'existence de prédispositions familiales est certaine, le risque étant multiplié si l'un des parents (10% des enfants le sont) ou les deux (60 à 80% des enfants le sont) sont obèses.
  L'obésité étant une maladie polygénique, beaucoup de gènes ou régions chromosomiques peuvent être impliqués dans l'obésité. Citons par exemple le gène du récepteur β_3-adrénergique qui jouerait un rôle dans la stimulation de la lipolyse, le gène du P.P.A.R.γ impliqué dans la différenciation des cellules adipeuses ou encore le gène de la protéine ob (leptine) intervenant dans la régulation de la prise alimentaire.

- **Pathologies et médicaments**
  Certaines pathologies sont évoquées pour être responsables d'une prise de poids comme l'hyperthyroïdie, l'hypercorticisme induit par une consommation à long terme de médicaments à base de cortisone, une tumeur hypophysaire comme dans la plupart des cas de maladie de Cushing. En outre, une obésité a pu être observée après un traumatisme crânien (lésion de l'hypothalamus).
  Certains médicaments peuvent aussi influencer la prise de poids tels les corticoïdes, l'insuline (dans le traitement du diabète de type 1, elle facilite l'entrée dans les cellules de sucres dont le surplus est stocké) ou les neuroleptiques.

- **Niveau socio-économique**
  Aujourd'hui, l'obésité touche plus facilement une population défavorisée, les foyers à bas revenus consommant souvent une alimentation plus énergétique et plus riche en lipides souvent meilleur marché.

- **Facteurs comportementaux**

Dans la majorité des obésités, une association entre une alimentation déséquilibrée et une insuffisance d'activité physique est observée conduisant à un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques.

- Troubles du comportement alimentaire (fringales, boulimies),
- Suralimentation due à l'abondance et à la variété des mets proposés,
- Mauvaises habitudes alimentaires comme le grignotage et la chrono-obésité (absence de petit-déjeuner, dîner trop conséquent, excès répétés et rapprochés),
- Influence des nutriments
  L'alimentation est principalement composée de lipides, glucides et protides :
  - *les lipides* : leur rôle serait fondamental. Les graisses ont une forte densité calorique et un faible pouvoir de rassasiement. De plus, tout excès est stocké.
  - *les glucides* : leur valeur énergétique est moindre et leur pouvoir de rassasiement élevé. En outre, leur apport est bien régulé par une utilisation immédiate pour produire de l'énergie ou une mise en réserve sous forme de glycogène. Mais, un apport massif et régulier sans dépense énergétique physique suffisante provoque un accroissement de la masse graisseuse, les glucides étant alors stockés sous forme de graisse.
  - *les protéines* : Ayant une faible valeur énergétique et un effet de rassasiement important, elles sont peu impliquées et ne sont pas stockées. Cependant, une consommation hyper protidique chez l'enfant peut conduire à une multiplication des adipocytes d'où un risque d'obésité précoce.
- Sédentarité et absence ou faible activité physique
  Selon l'O.M.S., 60 à 85% des adultes dans le monde n'ont aucune activité physique, celle-ci étant pourtant indispensable à une bonne hygiène de vie.

➢ **Facteurs psychologiques**
Une consommation excessive d'aliments peut être observée en cas de troubles (affectif ou autre), angoisse ou stress. La publicité aurait aussi une grande influence sur notre alimentation, notamment chez les enfants.

2 – Mécanismes du dérèglement

L'obésité est une maladie chronique évolutive se décomposant en trois phases distinctes :

- **une phase dynamique**
  Correspondant à une prise de poids, elle est due à un bilan énergétique positif. Le déséquilibre peut être provoqué par une augmentation des apports alimentaires (surtout lipides par rapport aux glucides) associée ou non à une baisse de l'activité physique.

- **une phase statique**
  Le bilan énergétique est de nouveau équilibré mais avec des apports alimentaires plus élevés dus à une augmentation des dépenses énergétiques du métabolisme de base, la masse grasse s'étant accrue : le poids se stabilise.
  Après une phase en plateau, si l'activité physique diminue, si l'alimentation ou le mode de vie change, une poursuite de la prise de poids peut alors survenir.

- **une phase de fluctuation pondérale**
  La balance énergétique devient difficile à équilibrer. La lutte contre l'excès de poids va s'accompagner rapidement de mécanismes de résistance à l'amaigrissement, entraînant souvent une rechute d'où une tendance naturelle à l'aggravation.
  L'amaigrissement ne peut persister que si la réduction des apports alimentaires est durable avec un apport protidique suffisant, un apport glucidique supérieur à celui des lipides et un accroissement des dépenses énergétiques par l'activité physique.

3 – Complications

L'obésité peut provoquer différents troubles, le risque de mortalité précoce doublant pour un I.M.C. supérieur à 30.

- Complications **respiratoires** caractérisées principalement par une dyspnée d'effort. L'obésité favorise aussi les apnées du sommeil.
- Complications **cardiovasculaires,** principales causes de surmortalité, telles l'hypertension artérielle (trois fois plus fréquente chez les obèses), les insuffisances coronaires et cardiaques.
- Complications **métaboliques** : L'insulinorésistance conduit au diabète de type 2, le risque passant de 1 pour un B.M.I. inférieur à 23, à 42 pour un B.M.I. supérieur à 35. Une dyslipidémie (hypertriglycéridémie) est aussi observée. Le syndrome X associe de nombreuses anomalies métaboliques dont une insulinorésistance, une hypertriglycéridémie et une augmentation de la pression artérielle.
- Insuffisance veineuse favorisant phlébites et embolies pulmonaires
- Complications rhumatologiques (arthroses et lombalgies)
- Cancers surtout hormono-dépendants avec une augmentation du risque du cancer du sein, du colon, de l'endomètre, des ovaires ou de la prostate.
- Complications psychiques, l'obésité entraînant une sous-estimation de soi allant jusqu'à la dépression.

V – PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE

Dans le cas d'une surcharge pondérale (25 < I.M.C. < 29,9), l'objectif recherché est la stabilisation du poids par des mesures hygiénodiététiques, une recherche des facteurs de risques pouvant être réalisée suivant les personnes.

En cas d'obésité (I.M.C. > 30), la prise en charge des complications est prioritaire. Une perte de poids modérée (10%) associée à une activité physique est en outre le but recherché, les médicaments n'étant prescrits qu'en cas de résistance à l'amaigrissement.

Enfin, pour les individus présentant une obésité morbide (I.M.C. > 40), des opérations chirurgicales peuvent être proposées.

1 - Mesures hygiéno-diététiques

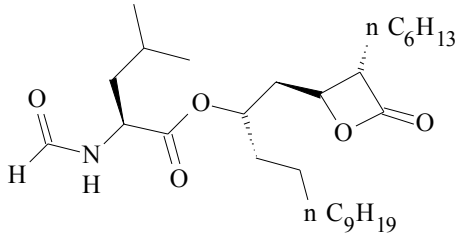
C'est le premier élément de la thérapeutique, prioritaire et primordial. Les restrictions caloriques, basées sur les ingestas antérieurs, doivent être personnalisées suivant l'enquête calorique préalable. Le régime alimentaire est rééquilibré ou réduit de un quart ou un tiers par rapport aux apports antérieurs mais jamais en deçà de 1200 kcal. Le choix des aliments est important : il faut chercher à réduire l'apport lipidique, privilégier les aliments de faible densité énergétique et de forte densité nutritionnelle comme les fruits et les légumes, tout en maintenant un apport glucidique et protidique suffisant. Quelques conseils peuvent être donnés, comme ne pas sauter de repas, prévoir l'organisation des repas, ne pas manger entre les repas ni devant la télévision ou encore manger doucement en mastiquant bien. La perte de poids est de 2 à 3 kg par mois, un amaigrissement rapide n'étant pas souhaitable voir même dangereux, le poids perdu étant souvent repris très rapidement.

Dans tous les cas, un exercice physique régulier et d'une durée suffisante est indispensable autant du point de vue physique que moral. Le soutien psychologique est en outre important. Des cures thermales peuvent être utiles pour acquérir des bonnes habitudes alimentaires mais le bénéfice n'est pas toujours conservé après le retour à la maison.

2 - Traitements médicamenteux

Depuis juin 2001, en France, seuls deux médicaments peuvent être prescrits, beaucoup de molécules ayant été supprimées du fait d'un trop grand nombre d'effets indésirables :

- Le tétrahydrolipstatine ou **Orlistat**[106] ou **XENICAL®**

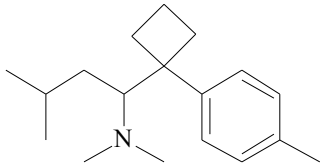


Orlistat ou XENICAL®
(Roche)

Ce traitement n'est envisagé que si un régime préalable a permis une perte de poids d'au moins 2,5 kg en 4 semaines. Il agit en inhibant les lipases pancréatiques et gastriques responsables de la réabsorption des graisses dans le tube digestif : à peu près 30% des graisses sont ainsi éliminées dans les selles. Si au terme de douze semaines, une perte de poids de 5% par rapport au poids initial n'est pas observée, le traitement est arrêté.
Les effets secondaires observés sont des crampes et des diarrhées.

- La **sibutramine**[107] ou SIBUTRAL® ou **REDUCTIL®**

[106] E. Muls *et al*., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*., **2001**, 25, 1713-1721
[107] W. P. T. James *et al*., *The Lancet*, **2000**, 356, 2119-2125



sibutramine ou REDUCTIL®
(Abbott – Knoll)

Ce médicament est envisagé si un régime seul est inefficace, c'est-à-dire pas de perte de poids de 5% par rapport au poids initial au bout de trois mois. Il agit sur les neuromédiateurs qui interviennent sur le contrôle de la prise alimentaire, essentiellement en stimulant la thermogénèse des tissus adipeux, favorisant la satiété. Les intolérances observées sont des insomnies, constipation, sécheresse ou sueurs et une augmentation de la pression artérielle, tous ces effets étant dose dépendants. La durée maximale du traitement est de un an mais il est interrompu s'il y a échec de la perte de poids ou reprise.

Ces traitements coûtent chers et ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale.

3 - Chirurgie

Plusieurs types de chirurgie peuvent être proposés en cas d'obésité morbide, visant tous à réduire la quantité d'aliments absorbés. Une gastroplastie verticale ou un anneau gastrique permettent ainsi, en diminuant le volume de l'estomac, d'accroître le rassasiement. Après amaigrissement, une chirurgie plastique peut en outre être envisagée.

4 – A l'étude[108]

L'obésité est une maladie complexe difficile à traiter, les neurotransmetteurs de la régulation de la prise alimentaire intervenant dans d'autres processus du corps humain, d'où des effets secondaires indésirables néfastes. Mais au vue de l'importance de l'épidémie, de nombreuses recherches sont réalisées dont quelques exemples seront explicités ci-dessous.

4.1 – Régulation de la prise alimentaire

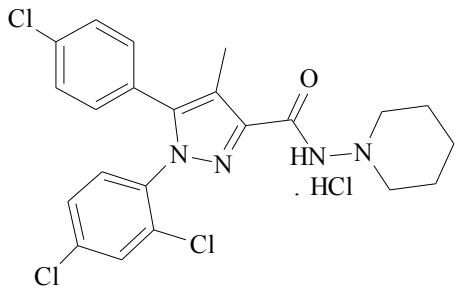
Certains neurotransmetteurs constituent de nouvelles cibles thérapeutiques :

- **Inhibiteur de la ghréline**
  La ghréline est une hormone produite par l'estomac qui agit sur l'hypothalamus. Elle augmente l'appétit (sans doute par action sur les cellules produisant le NPY et la protéine agouti AGRP) ainsi que la production d'hormone de croissance et diminue celle d'insuline. Son inhibition entraînerait une perte d'appétit.

- **Antagoniste des récepteurs aux cannabinoides**

[108] (a) http://www.obesity-news.com/didsample.html; (b) T. Gura, *Sciences*, **2003**, 299, 850-852

Les antagonistes sélectifs des cannabinoides comme le **RIMONABANT®**[109] diminuent l'appétit et augmentent le métabolisme en bloquant le récepteur aux cannabinoides CB1 dans le système nerveux. Ce composé est actuellement en phase III clinique.



RIMONABANT (SR141716A)
(Sanofi-Synthélabo)

- **Agoniste PYY_{3-36}**
  Ce peptide libéré par le système digestif, appartenant à la famille de neuropeptides Y, vient d'être identifié comme un signal de satiété.

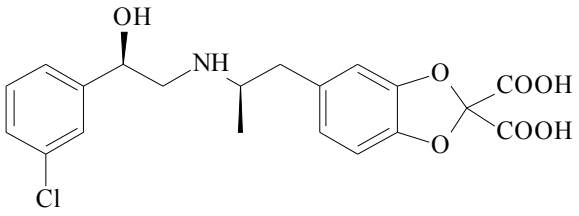
- **Analogue du CNTF (Ciliary neurotrophic factor)**
  Le CNTF est une cytokine aux effets analogues à la leptine réduisant l'appétit ; il agirait en activant la production de peptides inhibiteurs de la prise alimentaire comme le α-MSH, ou en bloquant ceux la favorisant tel le NPY ; mais contrairement à la leptine, le CNTF ne générerait pas de résistance. Par modification génétique de ce facteur, les chercheurs de Regeneron ont développé l'**AXOKINE®**, un peptide au départ étudié pour le traitement d'une sclérose, qui provoque une perte de poids de 4,1% chez les patients obèses en 12 semaines ; il est actuellement en phase clinique III.

- **Action sur les récepteurs aux mélanocortines**
  Les mélanocortines sont des hormones secrétées par l'hypothalamus qui inhibent la prise alimentaire en réponse à la leptine, notamment par activation de deux de leurs récepteurs MCR-3 et MCR-4. De nombreuses compagnies pharmaceutiques réalisent des recherches sur ces récepteurs mais peu de travaux sont aujourd'hui publiés.

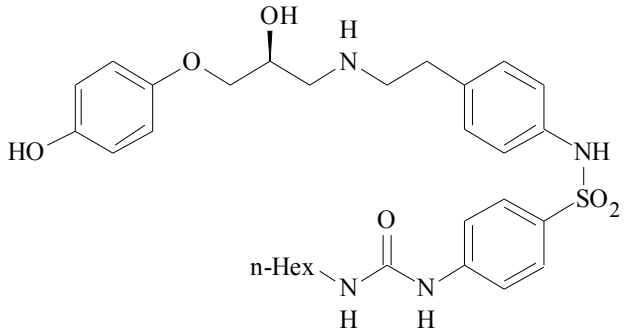
4.2 – Action sur le métabolisme

- **Agonistes des récepteurs β_3-adrénergiques**
  L'activation des récepteurs β_3-adrénergiques stimule le métabolisme par augmentation de la thermogénèse du tissu adipeux brun et de la lipolyse, provoquant ainsi une perte de poids. Le composé **CL-316,243**[110], agoniste sélectif des récepteurs β_3 conduit à une baisse significative de la concentration plasmatique en acides gras libres, mais sa biodisponibilité est faible.

[109] R. Lan *et al*., *J. Med. Chem*., **1999**, 42, 769-776
[110] F. W. Sum *et al*., *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 9, 1921-1926



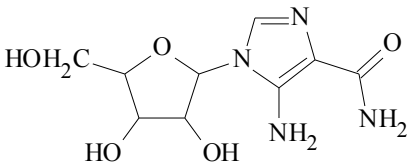
CL-316,243 (phase II)



L-755,507

Récemment, les laboratoires Merck ont découvert un nouvel agoniste, le **L 755,507**[111] mais il n'a pas encore été testé chez l'homme.

- **Activateur de l'AMPK**
  L'AMP-proteine active kinase (AMPK) est une enzyme modulant le métabolisme des lipides. Son activation par le composé A.I.C.A.R. provoque l'inhibition de la synthèse des acides gras, des stérols ainsi que de la lipolyse[112] .



A.I.C.A.R.

La synthèse d'activateurs de l'AMPK a constitué l'objectif de la deuxième partie de cette thèse.

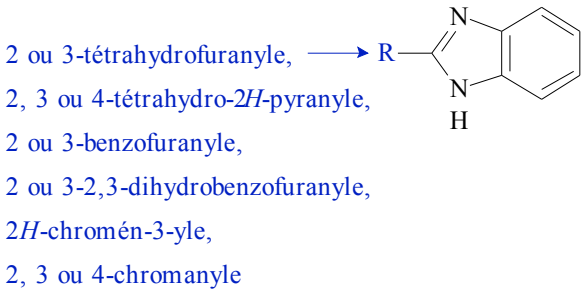
B – PHARMACOMODULATIONS ENVISAGEES

[111] E. R. Parmee *et al*., *Bioorg. Med. Chem*., **1998**, 8, 1107-1112
[112] J. M. Corton *et al*., *Eur. J. Biochem*., **1995**, 229, 558-565

Par analogie structurale avec le composé de référence A.I.C.A.R. (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléoside), l'accès à des benzimidazoles, en modification du motif imidazole, a été envisagé tout en gardant la similitude au niveau du cycle oxygéné.

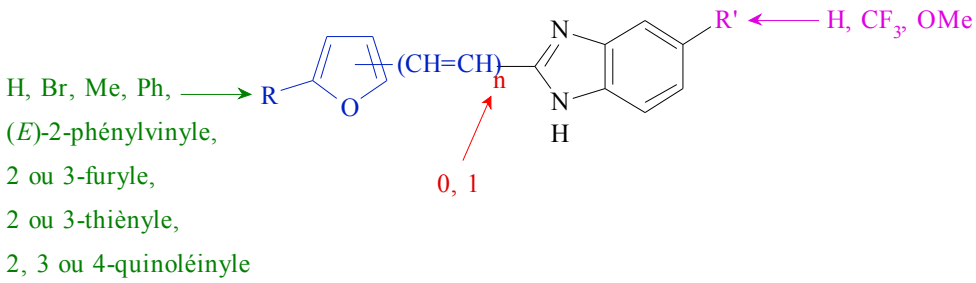
I – SERIE BENZIMIDAZOLE OXYGENEE

Des benzimidazoles ont dans un premier temps été synthétisés en remplaçant le groupement ribonucléoside par divers cycles ou hétérocycles oxygénés à cinq ou six carbones.



II – SERIE 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE

La mise en évidence de l'intérêt du motif furanyle pour l'émergence d'une activité nous a conduit à envisager des pharmacomodulations dans la série correspondante.



La position de la substitution de l'hétérocycle azoté en C_2 est conservée :

- le noyau benzimidazolique est substitué ou non en C_6 par un groupement méthoxyle ou trifluorométhyle,
- l'hétérocycle azoté est fixé en position 2 ou 3 du furane,
- un chaînon éthényl est intercalé ou non entre le furane et benzimidazole,
- la position 5 du noyau furane est occupée ou non par un brome, un méthyle, un phényle, un groupement (*E*)-2-phénylvinyle, divers hétérocycles oxygénés (furane), soufrés (thiophène) ou azotés (quinoléine).

C – BENZIMIDAZOLES

I – GENERALITES

La synthèse de benzimidazoles a et fait toujours l'objet de nombreux travaux dus à un très large spectre d'activités pharmacologiques possibles.

Citons par exemple :

- une activité anticancéreuse en inhibant la prolifération cellulaire[113] ou la topoisomérase II comme agent intercalant de l'ADN[114],
- une activité antibactérienne et antifongique[115],
- une activité anti-inflammatoire[116],
- une activité anti-allergique[117],
- une activité au niveau du système nerveux central[118],
- une activité anti-obésité[119] (antagoniste de récepteur neuropeptide Y) ou antidiabétique[120] (agoniste PPARγ ou autre mode d'action).

II – METHODES DE SYNTHESES

Dans la plupart des méthodes de préparation décrites dans la littérature, les benzimidazoles sont, comme les imidazolines, synthétisés par addition d'une 1,2-diamine sur un aldéyde ou un dérivé des acides carboxyliques (ester, nitrile, acide ou chlorure d'acide). Les méthodes de synthèse de benzimidazoles communes à celles des imidazolines ne seront pas redécrites dans ce propos (voir première partie).

1 – Addition d'une 1,2-diamine sur des esters

De la même manière que pour les imidazolines, les esters méthyliques ou éthyliques sont convertis en benzimidazoles à l'aide du triméthylaluminium[121].

Il est en outre possible de former ces dérivés par chauffage direct d'un ester avec la diamine dans le xylène[122] ou en présence d'acide polyphosphorique[123], mais les rendements dans ce dernier cas restent faibles (10 à 30%).

---

[113] A. Seaton *et al*., *Eur. J. Cancer*, **2003**, 39, 2548-2555
[114] (a) A. Pinar *et al*., *Biochem. Biophys. Res. Commun*., **2004**, 317, 670-674 ; (b) W. A. Denny *et al*., *J. Med. Chem*., **1990**, 33(2), 814-819
[115] (a) N. S. Pawar *et al*., *Eur. J. Pharm. Sci*., **2004**, 21, 115-118 ; (b) I. Yildiz-Oren *et al*., *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, in press
[116] D. Evans *et al*., *Eur. J. Med. Chem*., **1996**, 31, 635-642
[117] H. Nakano *et al*., *Bioorg. Med. Chem*., **2000**, 8, 373-380
[118] M. Mor *et al*., *Bioorg. Med. Chem*., **2004**, 12, 663-674
[119] H. Zarrinmayeh *et al*., *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **1999**, 9, 647-652
[120] (a) T. Gibson *et al*., *brevet international WO 03/072099*, **2003** ; (b) M. Li *et al*., *brevet international WO 01/62740*, **2001**
[121] R. L. Hudkins, *Heterocycles*, **1995**, 41(5), 1045-1049
[122] S. A. Abdel-Ghaffar *et al*., *Bull. Chim. Farmac*., **2002**, 141(5), 389-393
[123] K. R. S. Reddy *et al*., *J. Indian Chem. Soc*., **1986**, LXIII, 600-602

S. Kano *et al*.[124] ont par ailleurs synthétisé des benzimidazoles en lieu et place des benzodiazepines désirées par condensation de l'*ortho*-phénylènediamine avec des α-cyano-α-méthylthioacétophénones.

Ces dérivés carbonylés soufrés sont préparés par traitement du méthylthioacétonitrile avec l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane puis addition de benzoates de méthyles.

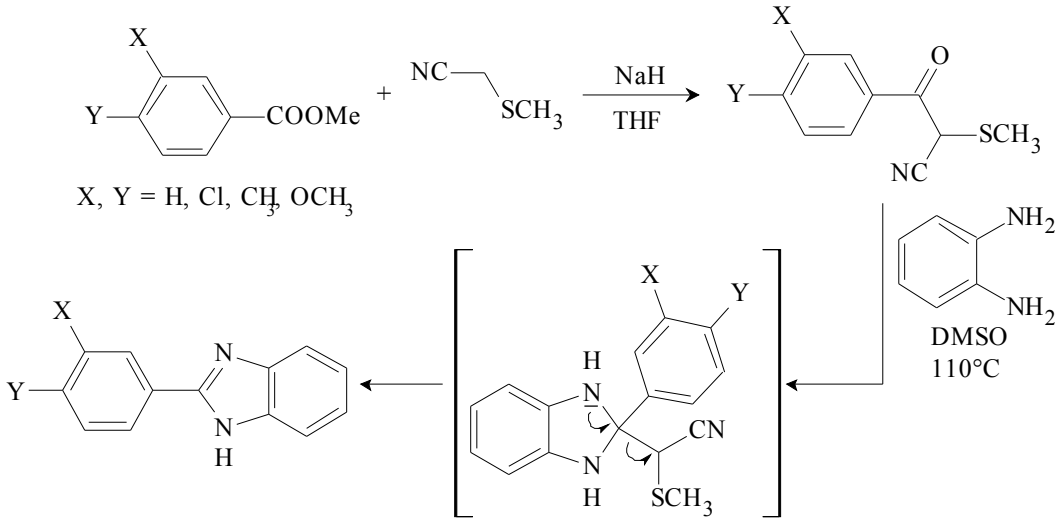


Schéma 3

Un chauffage dans le diméthylsufoxyde en présence de la diamine provoque la formation du benzimidazole par élimination de méthylthioacétonitrile.

2 – Addition d'une 1,2-diamine sur des nitriles

Comme pour les imidazolines, les benzimidazoles peuvent être formés par réaction d'un nitrile avec le sel de p-toluène sulfonate de *o*-aminophénylammonium à 210°C[125] ou *via* les iminoéthers[126].

Dans cette dernière méthode, afin d'éviter les problèmes d'hygroscopie du sel, il est possible de réaliser la réaction *one pot* par l'intermédiaire d'un imidate basique[127] **I** formé par traitement du nitrile avec un équivalent de méthylate de sodium. L'anion méthylate est neutralisé par ajout du dichlorhydrate de l'*o*-phénylènediamine produisant ainsi *in situ* du méthanol et du monochlorhydrate de la diamine **II** (**Schéma 4**).

[124] S. Kano *et al*., *Heterocycles*, **1979**, 12(5), 681-684
[125] M. W. Partridge *et al*., *J. Pharmacy and Pharmacology*, **1953**, 5, 111-116
[126] D. R. Shridhar *et al*., *Ind. J. Chem*., **1980**, 19B, 386-388
[127] N. A. R. Nabulsi *et al*., *J. Org. Chem*., **1991**, 56(6), 2260-2262

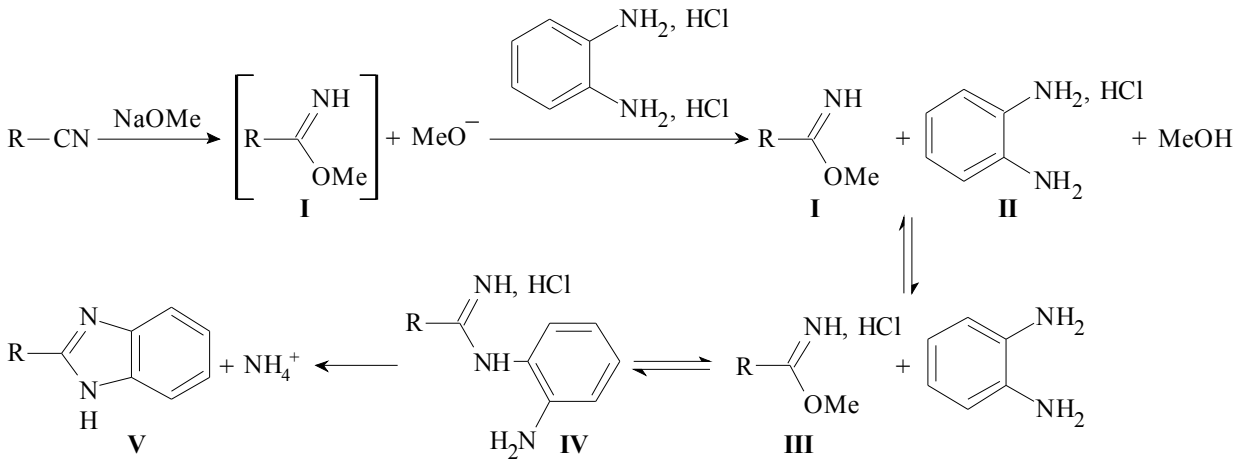


Schéma 4

Le deuxième équivalent d'acide chlorhydrique génère le sel d'imidate **III** qui réagit avec la diamine pour former le benzimidazole **V** *via* l'intermédiaire amidinium **IV** par condensation intramoléculaire.

2-1 – Synthèse *via* les trifluorométhanesulfonates de *N*-méthylnitrilium[128]

Un nitrile en solution dans le benzène anhydre est transformé en sel de *N*-méthylnitrilium par addition goutte à goutte sur le triflate de méthyle.

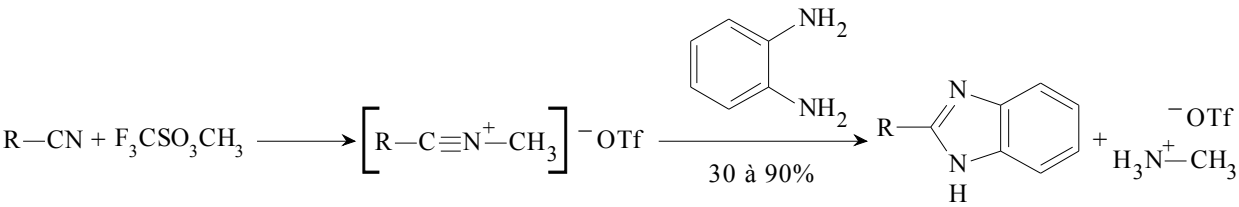


Schéma 5

Ce sel réagit ensuite avec la diamine à température ambiante pour former un benzimidazole avec élimination de triflate de méthylammonium.

Par contre, la formation de triazines secondaires avec les nitriles α,β-insaturés et le benzonitrile, due à la trimérisation des nitriles, est difficilement évitée même après distillation du trifluorométhanesulfonate sous azote dans un appareillage flambé.

2-2 – Synthèse par chauffage direct

Des benzimidazoles ont été synthétisés par chauffage direct en tube scellé à 200°C du mélange d'un nitrile et du monochlorhydrate de la diamine[129], la présence d'un acide étant nécessaire au bon fonctionnement de la réaction.

---

[128] B. L. Booth *et al*., J. *C. S. Chem. Comm*., **1980**, 1151-1153
[129] E. L. Hölljes *et al*., *J. Org. Chem*., **1944**, 9, 31-49

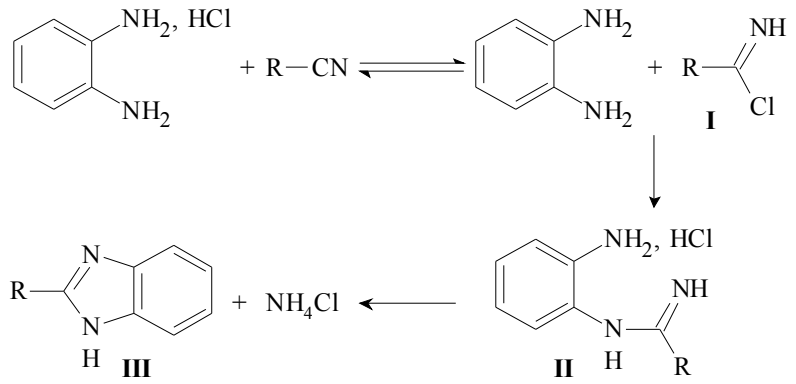


Schéma 6

Cette méthode est réalisable avec des nitriles aliphatiques et aromatiques, les benzimidazoles étant formés avec des rendements de 20 à 70%.

2-3 – Synthèse *via* des *N*-arylamidines

Des *N*-arylamidines sont formées par réaction d'un nitrile avec une aniline en présence de chlorure d'aluminium. Le traitement de ces composés **I** par l'hypochlorite de sodium à pH acide fournit les *N*-chloroamidines correspondantes **II** non isolées, qui chauffées avec un excès de carbonate de sodium se cyclisent *in situ* pour conduire aux benzimidazoles[130].

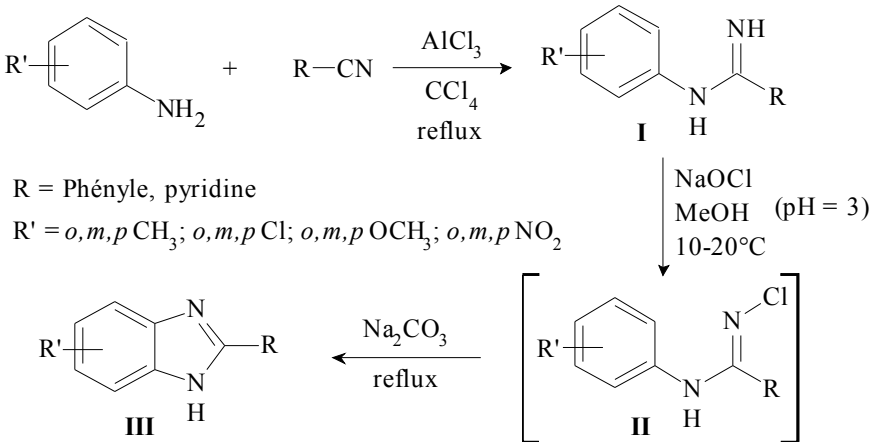


Schéma 7

Deux isomères peuvent être synthétisés suivant la substitution de l'aniline de départ (**Schéma 8**) :

- des benzimidazoles substitués en C_5 majoritairement formés par cyclisation d'amidines substituées en *para*,
- des hétérocycles azotés substitués en C_7 par cyclisation d'amidines fonctionnalisées en *ortho*,

[130] M. Ichikawa *et al*., *Chem. Pharm. Bull*., **1979**, 27(5), 1255-1264

- un mélange des cyclisations des deux types dans le cas d'une substitution en *méta* séparable par cristallisation fractionnée.

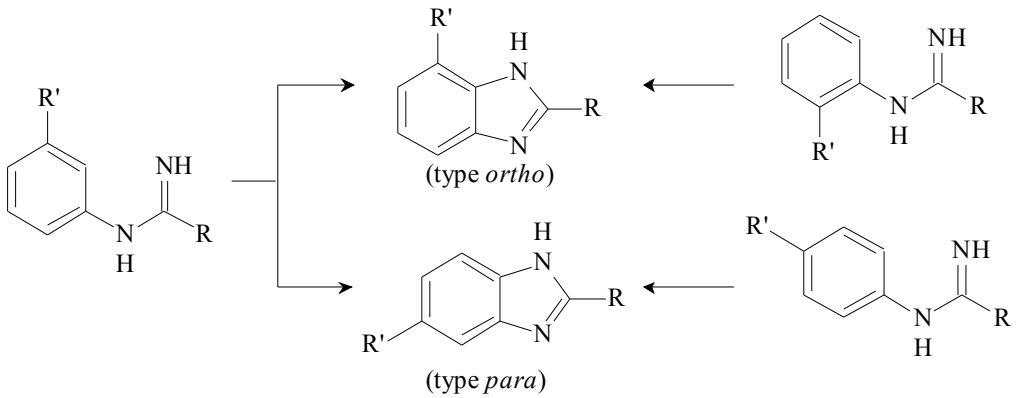


Schéma 8

3 – Addition d'une 1,2-diamine sur des aldéhydes

3-1 – Synthèse *via* des imines

Les benzimidazoles sont synthétisés par oxydation hétérocyclisante d'imines formés *in situ*.

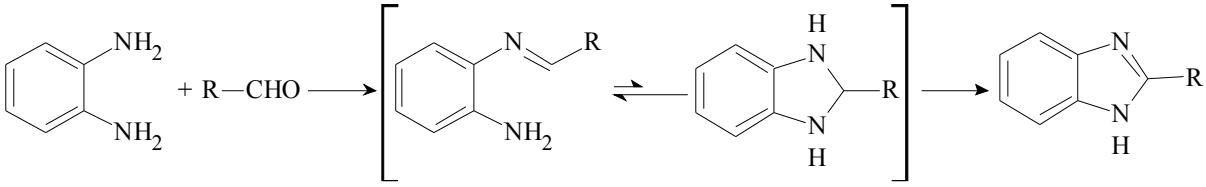


Schéma 9

Diverses conditions opératoires peuvent être utilisées :

- selon la procédure de Weindenhagen[131] par action de l'acétate de cuivre $Cu(OAc)_2$,
- par traitement avec l'acétate d'ammonium dans l'acide acétique glacial ou de $NaHSO_3$ dans l'éthanol[132],
- par action de la 1,4-benzoquinone[133] ou du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)[134],
- en présence de nitrobenzène ou de diméthylsulfoxyde[135], les réactifs étant imprégnés sur gel de silice et la réaction réalisée par activation micro-onde. Cette méthode présente l'avantage de donner de bons rendements (69 à 96%) avec des temps de réaction courts (10 minutes) en

[131] (a) T. Mohan Das *et al*., *Ind. J. Chem*., **2003**, 42B, 661-665 ; (b) M. Pedini *et al*., *Il Farmaco Ed. Sc*., **1988**, 43(11), 935-942
[132] A. Meriç *et al*., *Il Farmaco*, **2002**, 57, 543-548
[133] A. Lansiaux *et al*., *J. Med. Chem*., **2002**, 45(10), 994-2002
[134] J.J. Vanden Eynde *et al*., *Tet*., **1995**, 51(20), 5813-5818
[135] A. Ben-Alioum *et al*., *Tet. Lett*., **1998**, 39, 4481-4484

évitant la formation du produit secondaire dû à la double condensation de l'aldéhyde sur la diamine. Cette synthèse s'effectuerait *via* un radical cation aminé[136] (**Schéma 10**).

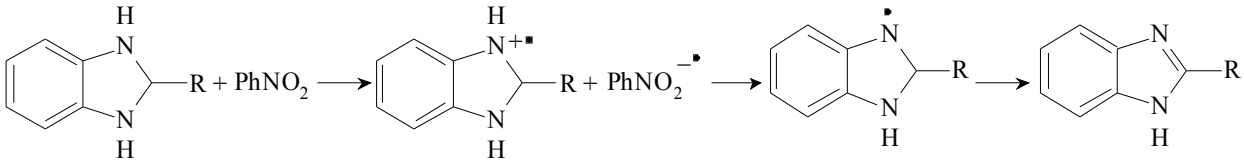


Schéma 10

3-2 – Synthèse *via* des chlorures de *N*-(1-chloroalkyl)pyridinium

Ce sel de *N*-(1-chloroalkyl)pyridinium **I** est dans un premier temps préparé *in situ* par traitement d'un aldéhyde par la pyridine en présence de chlorure de thionyle. L'ajout au milieu réactionnel de trois équivalents de la diamine conduit à la formation du benzimidazole[137] par l'intermédiaire d'une imine **II**.

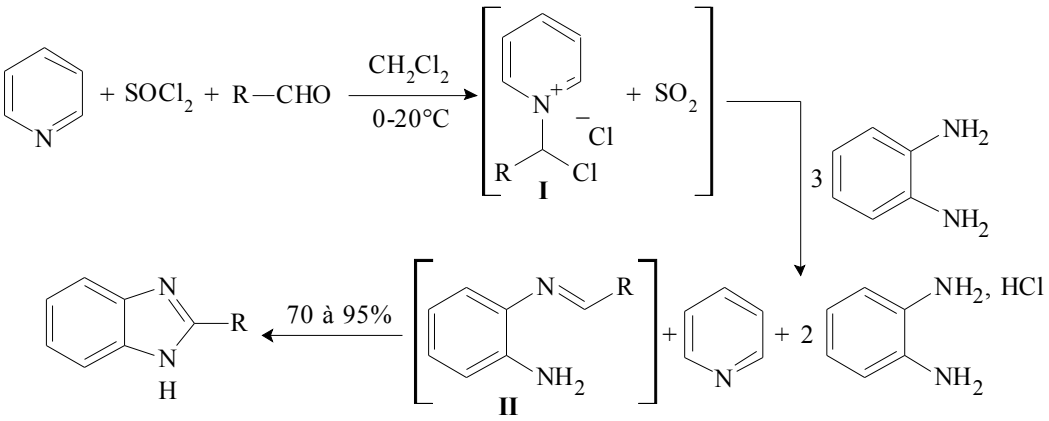


Schéma 11

Le dioxyde de soufre libéré lors de la synthèse du sel **I** jouerait un rôle déterminant dans l'étape d'oxydation (par du sulfite d'hydrogène).

4 – Addition d'une 1,2-diamine sur des acides

4-1 – Synthèse en présence d'anhydride de phosphonium[138]

Ce réactif **I** est facilement préparé par réaction de l'anhydride triflique avec l'oxyde de triphénylphosphine. Le traitement d'un mélange d'acide carboxylique et de l'*o*-phénylènediamine par deux équivalents de cet anhydride de phosphonium **I** conduit par passage par un intermédiaire amide **II** aux benzimidazoles.

---

[136] A. Ben-Ailoum *et al*., *Tet. Lett*., **1997**, 38(36), 6395-6396
[137] J.J. Vanden Eynde *et al*., *Bull. Soc. Chim. Belg*., **1993**, 102(5)
[138] J. B. Hendrickson *et al*., *J. Org. Chem*., **1989**, 54(5), 1144-1149

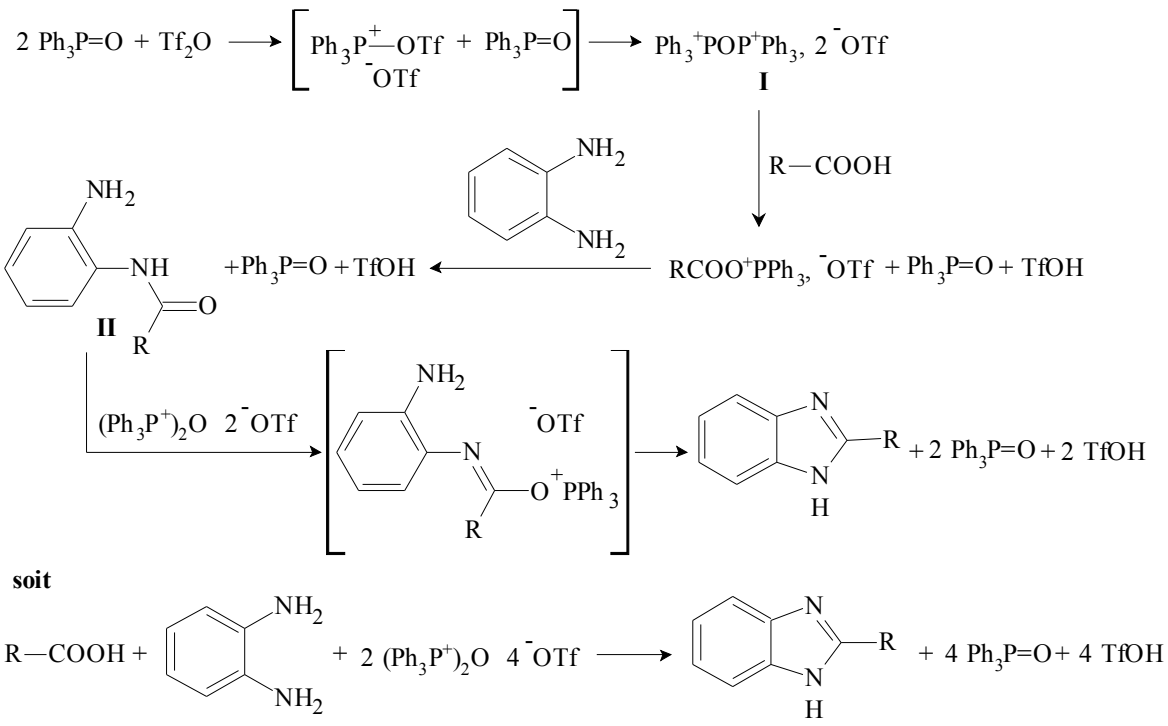


Schéma 12

Les rendements sont bons (80 à 95%) et les temps de réaction courts (30 à 60 minutes).

4-2 – Synthèse sous catalyse acide

Les benzimidazoles sont préparés en une seule étape par condensation de l'o-phénylènediamine avec un acide carboxylique en milieu acide.

Différentes conditions opératoires peuvent être utilisées :

- au reflux de l'acide chlorhydrique aqueux 4M selon Philipps[139],
- par chauffage dans l'acide polyphosphorique à 170-180°C[35] ou dans un ester polyphosphaté (PPE) à 100-120°C[140].

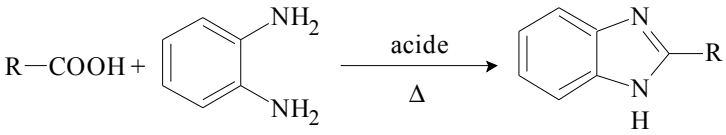


Schéma 13

Ce type de réactions présente divers inconvénients : les rendements sont très variables (20 à 70% pour la synthèse avec l'acide chlorhydrique par exemple) et les temps de réactions longs (24 heures).

---

[139] (a) C. G. Wahlgren *et al*., *J. Het. Chem*., **1989**, 26, 541-543; (b) M. A. Phillips, *J. Chem. Soc*., **1928**, 4, 2393-2399

[140] Y. kanaoka *et al*., *Chem. Pharm. Bull*., **1964**, 12(7), 773-778

De plus cette méthode n'est pas utilisable avec des composés possédant des groupements sensibles et une double amidification est possible.

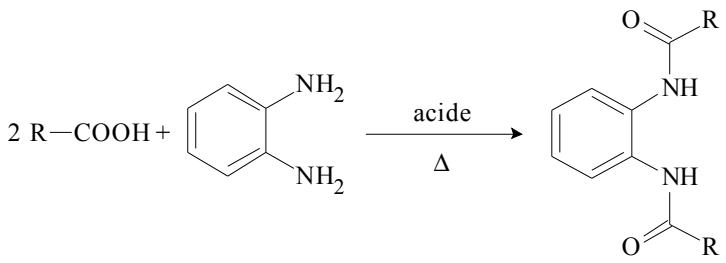


Schéma 14

4-3 – Synthèse *via* des chlorures d'acides

Afin de s'affranchir du problème de double condensation sur la diamine, il est possible de former les benzimidazoles en deux étapes *via* un *N*-2-nitrophénylcarboxamide. Cet intermédiaire **I** est synthétisé par réaction d'un chlorure d'acide avec la 2-nitroaniline.

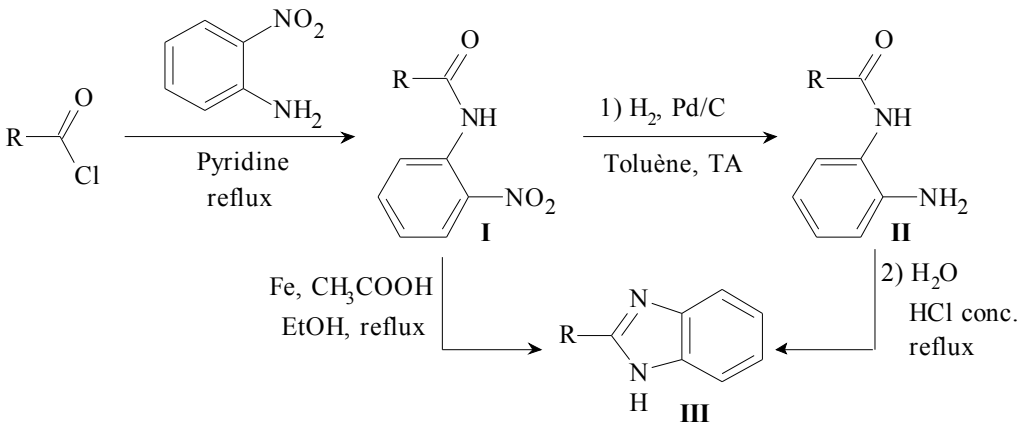


Schéma 15

Deux voies sont alors possibles :

- soit une cyclisation réductrice[141] en présence de fer dans l'acide acétique conduit directement au benzimidazole **III**,
- soit le groupement nitro de l'amide **I** est, dans un premier temps, réduit par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon puis le dérivé amine **II** ainsi synthétisé est cyclisé en milieu acide chorhydrique aqueux[142].

5 – Autres méthodes de synthèse

N. Latif *et al*.[143] ont formé des benzimidazoles par réaction de *β*-nitrostyrènes avec la diamine au reflux de l'éthanol (rendements de 30 à 65%).

---

[141] Y. Abe *et al*., *J. Med. Chem*., **1998**, 41(21), 4062-4079
[142] R. J. Alaimo *et al*., *J. Med. Chem*., **1978**, 21(3), 298-300
[143] N. Latif *et al*., *Ind. J. Chem*., **1982**, 21B, 872-874

Le mécanisme proposé débute par l'addition conjuguée de la diamine sur l'alcène nitré suivie d'une cyclisation en benzimidazoline **III** pour fournir par oxydation le benzimidazole.

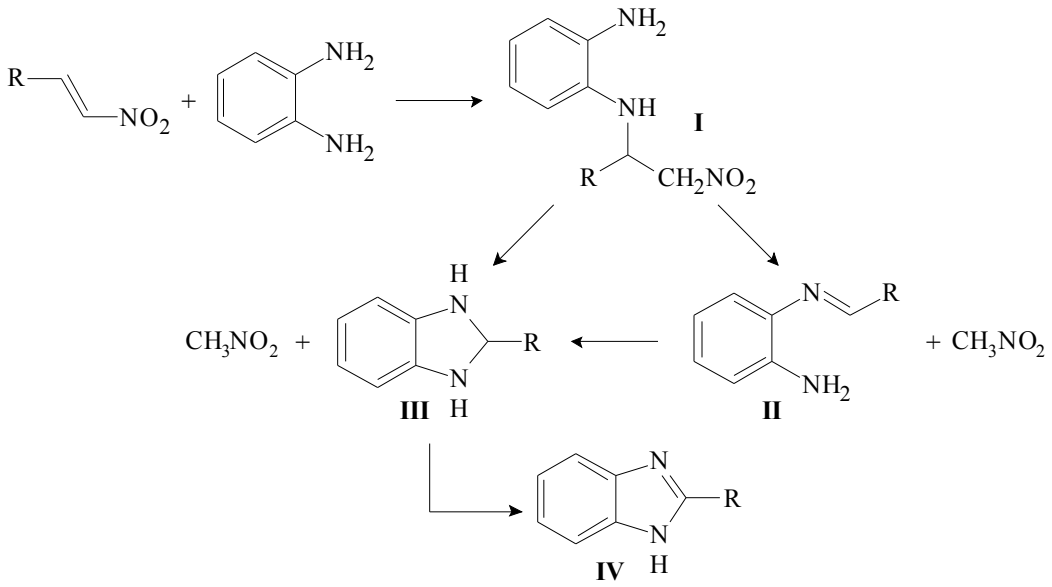


Schéma 16

Le clivage de l'amine **I** peut aussi conduire à l'intermédiaire **II** qui, de même, se cyclise pour former la benzimidazoline **III**.

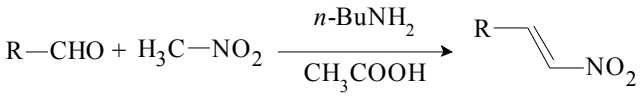


Schéma 17

Les *β*-nitrostyrènes sont obtenus par traitement d'un aldéhyde avec du nitrométhane dans l'acide acétique glacial en présence de *n*-butylamine.

D – STRATEGIE DE SYNTHESE

Afin d'accéder aux composés benzimidazoliniques, nous avons choisi d'exploiter la méthode de synthèse à partir des acides *via* des *N*-2-nitrophénylcarboxamides. Ainsi, pour chaque série, la synthèse des dérivés acides correspondants sera tout d'abord présentée, suivie des divers couplages amidiques et cylisations réalisés pour former les benzimidazoles.

ETUDE CHIMIQUE

SYNTHESE DE COMPOSES ACIDES

PARTIE THEORIQUE

A – SERIE HETEROCYCLIQUE (TETRAHYDROFURANE ET PYRANE, CHROMANE ET BENZOFURANE)

I – ACIDES TETRAHYDRO-2*H*-PYRANES CARBOXYLIQUES

1 – Acide tétrahydro-2*H*-pyrane-2-carboxylique

Le (tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)méthanol est oxydé en acide par le réactif de Jones[144] (oxyde de chrome, acide sulfurique et eau).

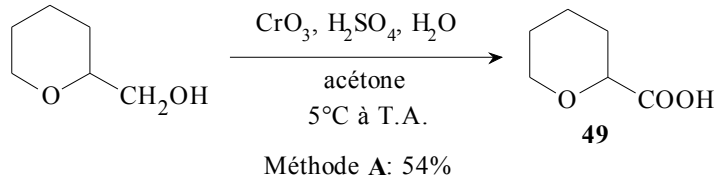


Schéma 1

Le mécanisme[145] d'oxydation des alcools primaires par le chrome VI peut s'expliciter par la formation dans un premier temps d'un ester chromique par réaction entre l'alcool et l'acide chromique, le degré d'oxydation du métal restant inchangé.

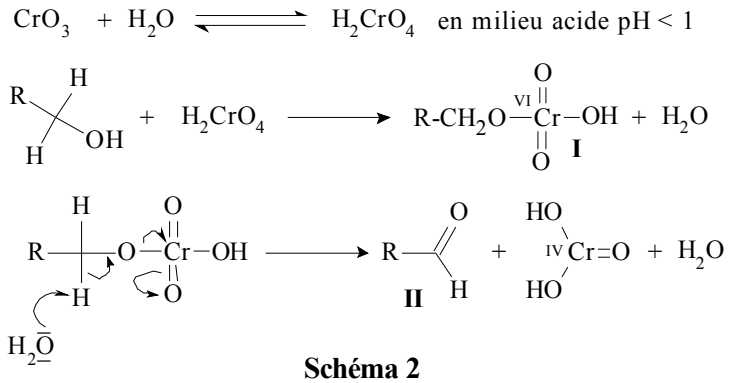


Schéma 2

Cet ester chromique **I** se décompose en aldéhyde et en un dérivé du chrome IV. L'oxydation de l'aldéhyde en acide est ensuite due à la présence d'eau dans le milieu réactionnel qui provoque l'hydratation du dérivé carbonylé en 1,1-diol **III**. L'oxydation de ce diol **III** aboutit à l'acide carboxylique **V** (**Schéma 3**).

---

[144] E. J. Enholm *et al*., *J. Heterocyclic Chem*., **1995**, 32, 109-111

[145] (a) M.Hudlicky, Oxydations in Organic Chemistry, **1990**, 133-134 ; (b) Traité de Chimie Organique Vollhardt et Schore, 1,301 737

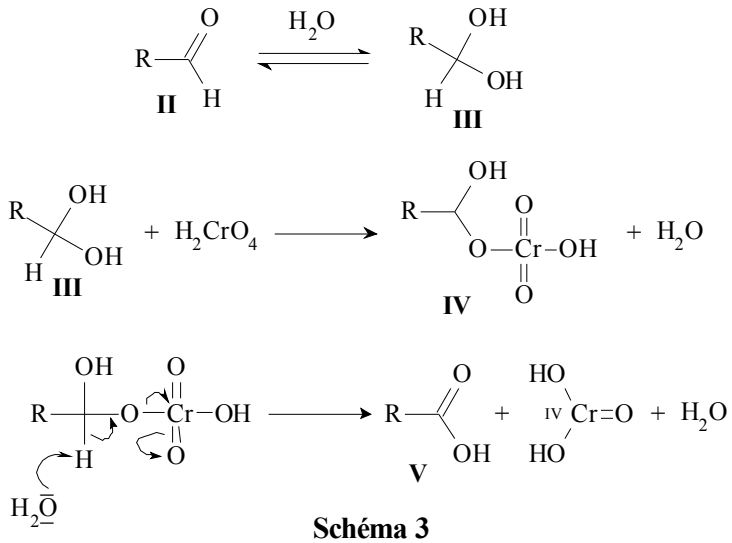


Schéma 3

Il faut par ailleurs noter que le dérivé du chrome IV peut, par réaction avec l'oxyde de chrome, former un acide de chrome V pouvant lui aussi jouer le rôle d'un agent oxydant.

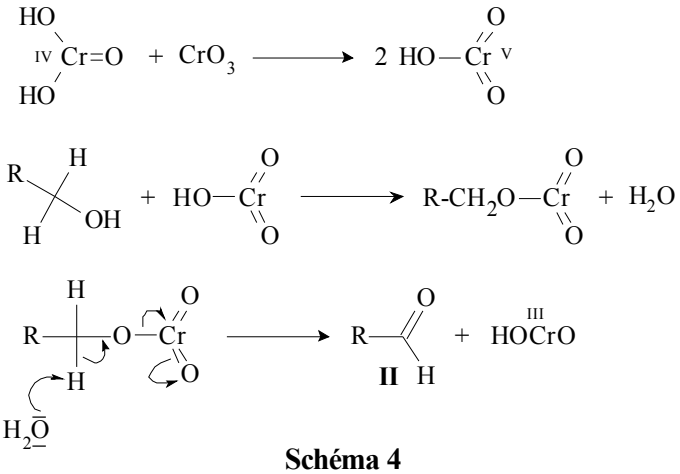


Schéma 4

Finalement, le chrome VI est réduit en chrome III.

2 – Acide tétrahydro-2*H*-pyrane-3-carboxylique

L'acide carboxylique en position 3 du noyau tétrahydro-2*H*-pyrane peut être de même synthétisé par oxydation de l'alcool ou de l'aldéhyde correspondant.

Le (tétrahydro-2*H*-pyran-3-yl)méthanol a été décrit comme produit de la réaction d'hydroformylation de 5,6-dihydro-2*H*-pyrane.

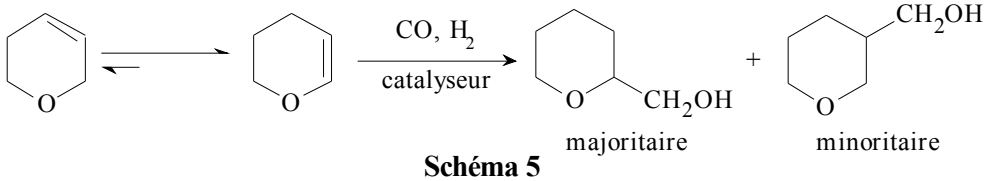


Schéma 5

Mais, les conditions opératoires utilisées sont souvent drastiques (température et pression de gaz élevées) et l'alcool est isolé en mélange avec son isomère en position 2 majoritaire (isomérisation de la double liaison)[146].

La synthèse *via* le 3-formyl-5,6-dihydro-2*H*-pyrane nous a donc paru une voie d'accès à l'acide plus judicieuse. Aussi, le principe de la méthode de E. L. Eliel *et al*.[147] a été appliqué à la formation de ce dérivé carbonylé.

Dans un premier temps, le diéthylacétal de l'acroléine s'autocondense en présence d'eau et d'acide chlorhydrique concentré pour conduire à l'aldéhyde insaturé **50**.

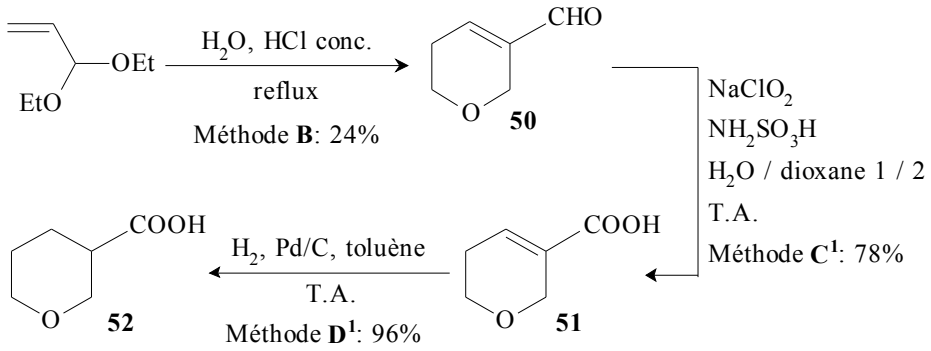


Schéma 6

Cet intermédiaire carbonylé **50** est ensuite oxydé par le chlorite de sodium en présence d'acide sulfamique en milieu eau / dioxane à température ambiante[71]. L'acide saturé **52** est enfin formé par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon.

3 – Acide tétrahydro-2*H*-pyrane-4-carboxylique

C. S. Gibson *et al*.[148] décrivent la synthèse de cet acide en trois étapes *via* le tétrahydropyrane-4,4-dicarboxlyate d'éthyle.

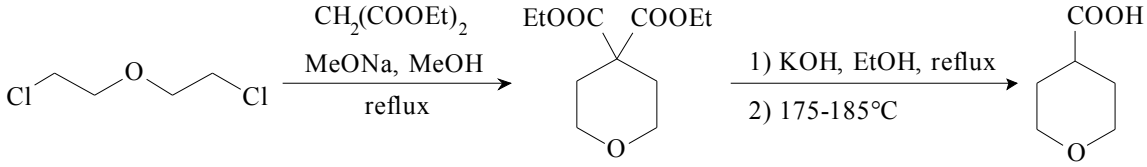


Schéma 7

Ce diester est formé par réaction du 1-chloro-2-(2-chloroéthoxy)éthane avec le malonate d'éthyle en présence de méthylate de sodium au reflux du méthanol. Une hydrolyse alcaline suivie d'une décarboxylation conduisent à l'acide tétrahydro-2*H*-pyrane-4-carboxylique.

Lors de divers essais réalisés, le tétrahydropyrane-4,4-dicarboxylate d'éthyle n'a pas pu être isolé.

---

[146] J. Falbe *et al*., *Chem. Ber*., **1964**, 97, 1104-1110
[147] E. L. Eliel *et al*., *J. Am. Chem. Soc*., **1972**, 94(1), 171-176
[71] C. Pulgarin *et al*., *Helv. Chim. Acta*., **1988**, 71, 876-880
[148] C.S. Gibson *et al*., *J.Chem.Soc*., **1930**, 1, 2525-2530

II – ACIDES CHROMANE CARBOXYLIQUES

1 – Acide chromane-2-carboxylique

D. T. Witiak *et al.*[149] ont synthétisé l'acide 6-chlorochromane-2-carboxylique par hydrogénation catalytique de l'acide 6-chlorochromone-2-carboxylique. La réaction est réalisée dans l'acide acétique à 70°C en présence de palladium sur charbon, ces conditions opératoires seulement permettant d'éviter la multiplication des produits formés.

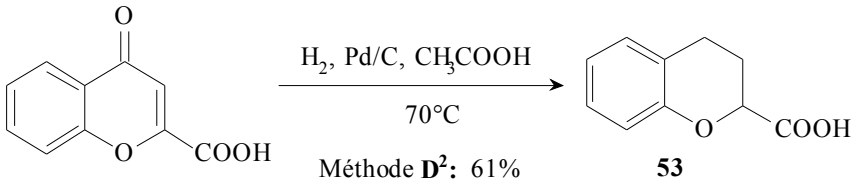


Schéma 8

La même méthode employée à partir de l'acide chromone-2-carboxylique nous a permis de former l'acide **53** avec un rendement de 61%.

2 – Acide chromane-3-carboxylique

2.1 - Aperçu bibliographique

Dans la littérature, cet acide est en général synthétisé par réduction de la double liaison de l'acide 2*H*-chromène-3-carboxylique correspondant[150].

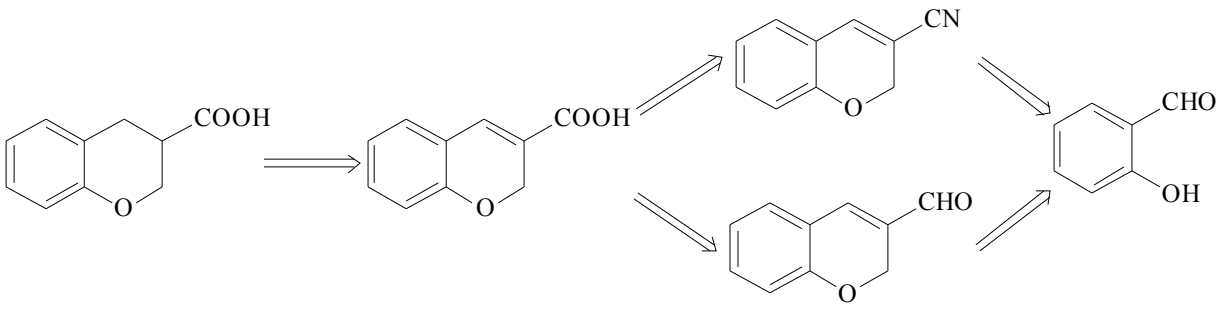


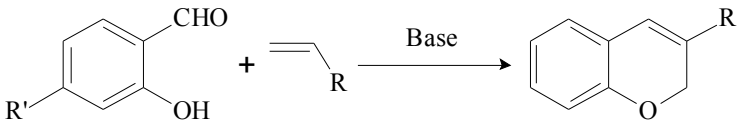
Schéma 9

Cet acide insaturé peut être formé soit par hydratation en milieu basique du 2*H*-chromène-3-carbonitrile[150], soit par oxydation du 2*H*-chromène-3-carboxaldéhyde[151].

Ces deux intermédiaires sont synthétisés par condensation d'un 2-hydroxybenzaldéhyde avec le dérivé éthylénique adéquat en présence d'une base (**Schéma 10**).

---

[149] D. T. Witiak *et al*., *J. Med. Chem*., **1971**, 14(8), 758-766
[150] G. Mouysset *et al*., *Eur. J. Med. Chem*., **1987**, 22, 539-544
[151] F. Loiodice *et al*., *Tet. Asym*., **1995**, 6(4), 1001-1011



R' = H, Cl R = CHO, CN

Schéma 10

Différentes conditions opératoires peuvent être utilisées comme le 1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octane (DABCO) dans l'acétonitrile[152] ou le carbonate de potassium dans le dioxane ou le diméthylformamide[150].

2.2 – Travaux réalisés

La première étape est une réaction de condensation entre le salicylaldéhyde et l'acrylonitrile en présence d'une base, le carbonate de potassium, au reflux du diméthylformamide[150].

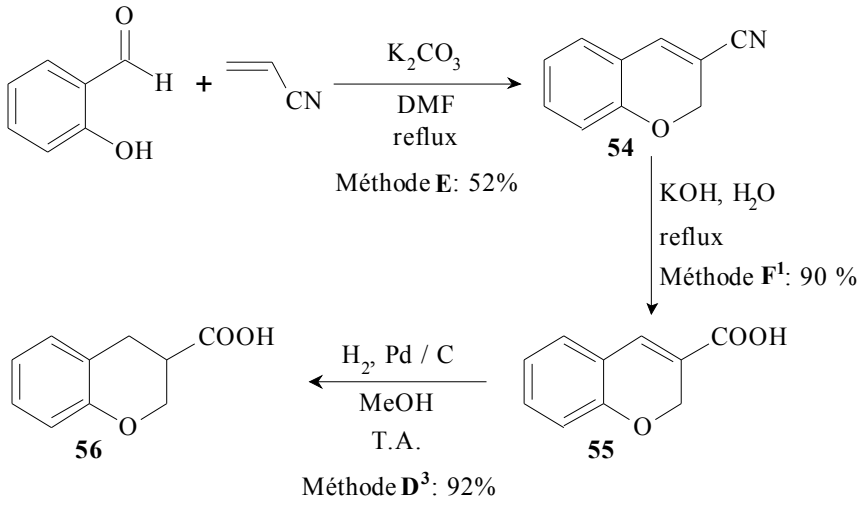


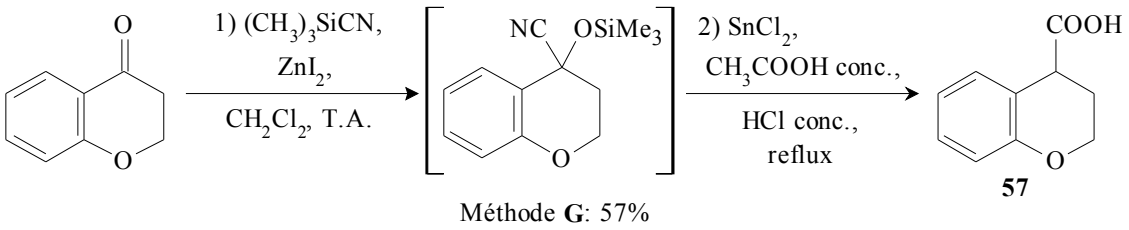
Schéma 11

L'acide carboxylique α,β-insaturé **55** est ensuite obtenu par une hydratation alcaline du nitrile **54**, la double liaison restante étant réduite par hydrogénation catalytique, en présence de palladium sur charbon.

3 – Acide chromane-4-carboxylique

La méthode de choix consiste dans un premier temps à former une O-triméthylsilylcyanhydrine par réaction de la chroman-4-one avec le cyanure de triméthylsilyle en présence d'iodure de zinc en milieu dilué ou non[153] (**Schéma 12**).

[152] R. C. Gupta *et al*., *Indian J. Chem*., **1982**, 21B, 344-347
[153] P. L. Ornstein *et al*., *J. Med. Chem*., **1998**, 41(3), 346-357



57

Méthode **G**: 57%

Schéma 12

Le traitement de cet intermédiaire, isolé mais non purifié, par le chlorure d'étain dans un mélange d'acide acétique glacial et d'acide chlorhydrique concentré conduit à l'acide chromane-4-carboxylique.

III – ACIDES BENZOFURANES CARBOXYLIQUES ACIDES 2,3-DIHYDROBENZOFURANES CARBOXYLIQUES

1 – Acide 2,3-dihydrobenzofurane-2-carboxylique

Cet acide peut être synthétisé à partir de l'acide benzofurane-2-carboxylique commercialisé par réduction de l'insaturation avec l'amalgame sodium / mercure[154], la double liaison n'étant pas sensible à l'hydrogénation. Du fait de la toxicité du mercure et du mode opératoire succinct décrit dans la littérature, deux autres voies de synthèse ont été exploitées : la première à partir du salicylaldéhyde (**Voie A**), la deuxième utilisant le 2,3-dichlorophénol comme produit de départ (**Voie B**).

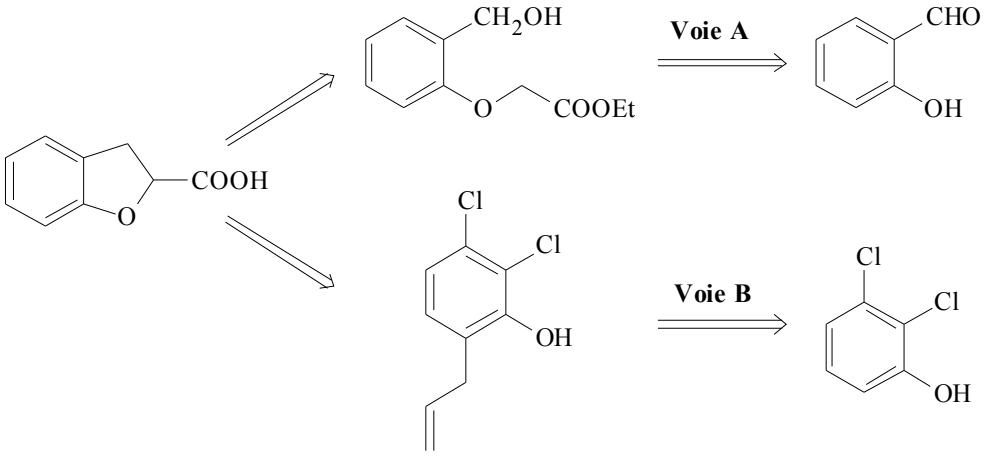


Schéma 13

1.1 - A partir du salicylaldéhyde[155]

Ce composé formylé est dans un premier temps *O*-alkylé par action du bromoacétate d'éthyle en présence de carbonate de potassium et d'iodure de sodium dans le diméthylformamide.

---

[154] D. T. Witiak *et al*., *J. Med. Chem*., **1971**, 14(8), 754-757
[155] C. R. Edwards *et al*., *J. Heterocyclic Chem*., **1987**, 24, 495-496

L'aldéhyde **I** est ensuite réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol.

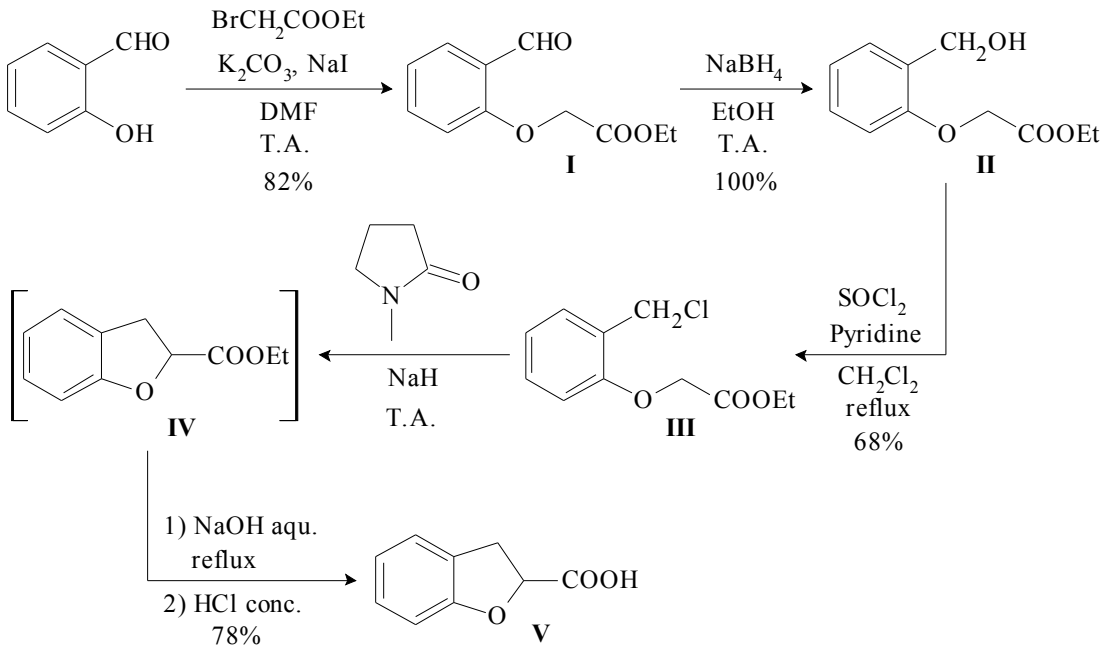


Schéma 14

Le dérivé chloré III, formé à partir de l'alcool II par réaction avec le chlorure de thionyle au reflux du dichlorométhane, se cyclise en présence d'hydrure de sodium dans la *N*-méthylpyrrolidin-2-one. L'ester intermédiaire IV non isolé est hydrolysé au reflux de la soude pour conduire à l'acide 2,3-dihydrobenzofurane-2-carboxylique V.

Cette méthode de synthèse ne nous a pas permis d'isoler l'acide V. Elle a échoué tout d'abord au stade de la formation du dérivé chloré (malgré diverses conditions opératoires utilisées $SOCl_2$ / CH_2Cl_2 ou $SOCl_2$ / Pyridine / T.A. ou chauffage) puis lors de la cyclisation de l'intermédiaire bromé correspondant obtenu par action du tribromure de phosphore sur l'alcool.

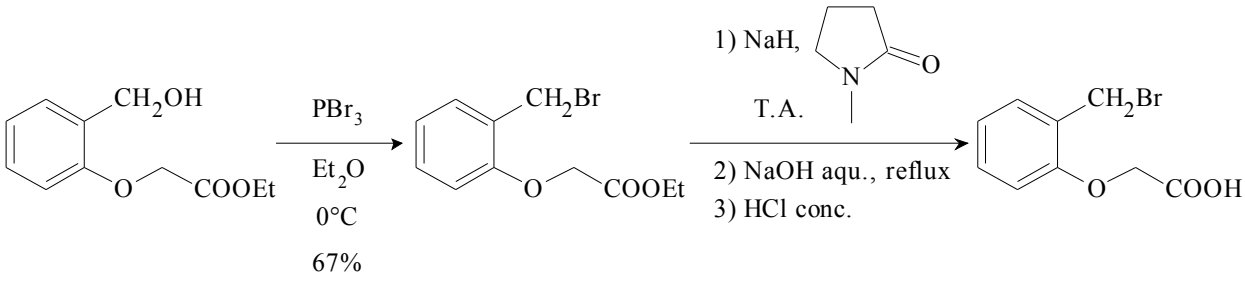


Schéma 15

L'acide non cyclisé a en fait été isolé.

1.2 - A partir du 2,3-dichlorophénol

W. F. Hoffman *et al*.[156] décrivent la synthèse de l'acide 6,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofurane-2-carboxylique, une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon permettant de déchlorer afin d'obtenir l'acide 2,3-dihydrobenzofurane-2-carboxylique désiré.

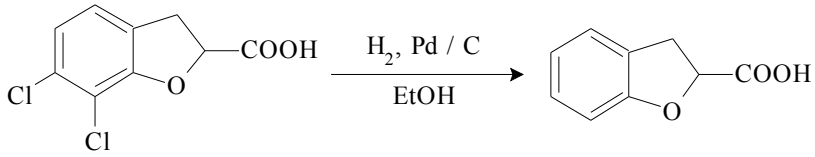


Schéma 16

La première étape de cette méthode est une réaction de O-alkylation par le bromure d'allyle par action du carbonate de potassium dans le diméthylformamide. Un réarrangement de Claisen à 250°C conduit au 2,3-dichloro-6-propénylphénol **I**.

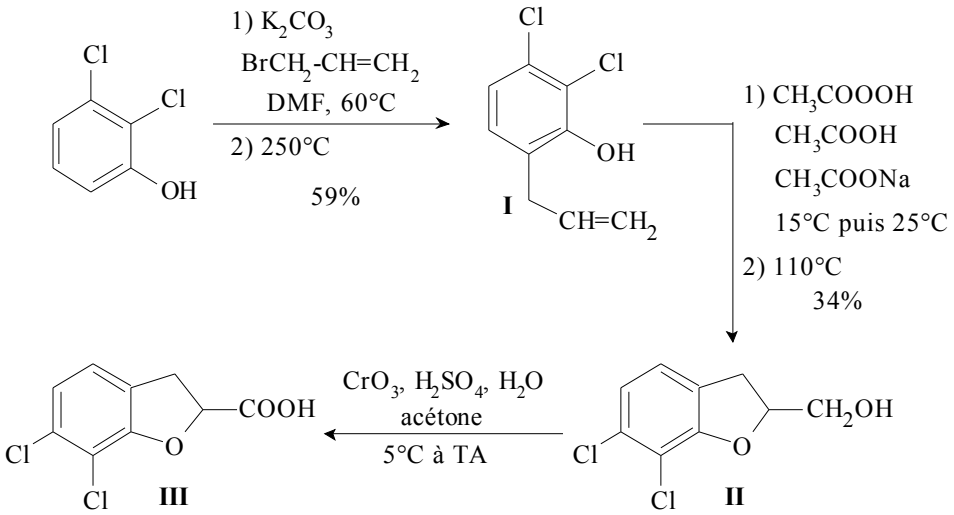


Schéma 17

L'époxyde synthétisé par réaction de ce dérivé éthylénique avec l'acide peracétique fournit le 6,7-dichloro2-(hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-benzofurane par cyclisation. Cet alcool **II** est alors oxydé par le réactif de Jones (oxyde de chrome / acide sulfurique) pour former l'acide 6,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofurane-2-carboxylique **III**.

La mise en œuvre de cette stratégie ne nous a pas permis non plus d'isoler l'acide 2,3-dihydrobenzofurane-2-carboxylique, les rendements obtenus étant nettement inférieurs à ceux annoncés par les auteurs et l'oxydation terminale de l'alcool ayant échouée. La synthèse de cet acide a par la suite été abandonnée, disposant de résultats pharmacologiques intéressants en série furane.

2 – Acide benzofurane-3-carboxylique

[156] W. F. Hoffman *et al*., *J. Med. Chem*., **1981**, 24(7), 865-873

Plusieurs stratégies de synthèse de l'acide benzofurane-3-carboxylique peuvent être envisagées soit à partir de la 2-hydroxyacétophénone (**Voie A**) soit à partir du 3-bromofurane directement (**Voie B**) ou *via* le nitrile correspondant (**Voie C**).

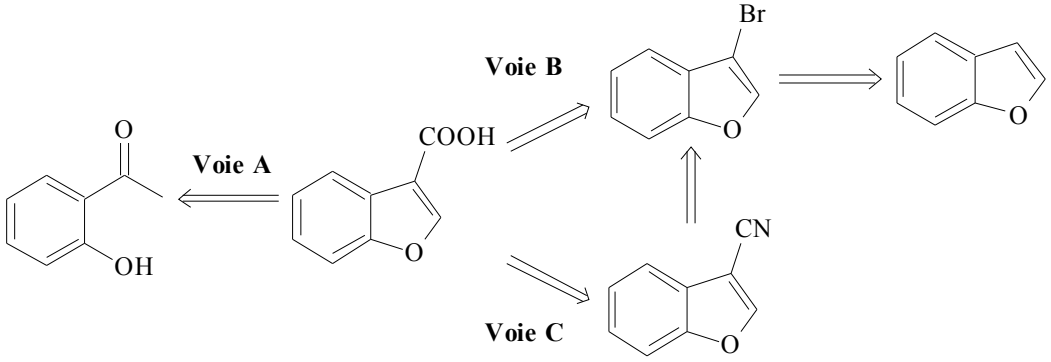


Schéma 18

2.1 - A partir de la 2-hydroxyacétophénone[157]

Le groupement méthyle en α de la cétone du (2-acétylphénoxy)acétate d'éthyle **I** est dans un premier temps oxydé par l'oxyde de sélénium dans la pyridine. L'intermédiaire **II** ainsi formé se cyclise par action de carbonate de potassium dans le xylène pour former, après hydrolyse de l'ester résiduel un diacide **III**.

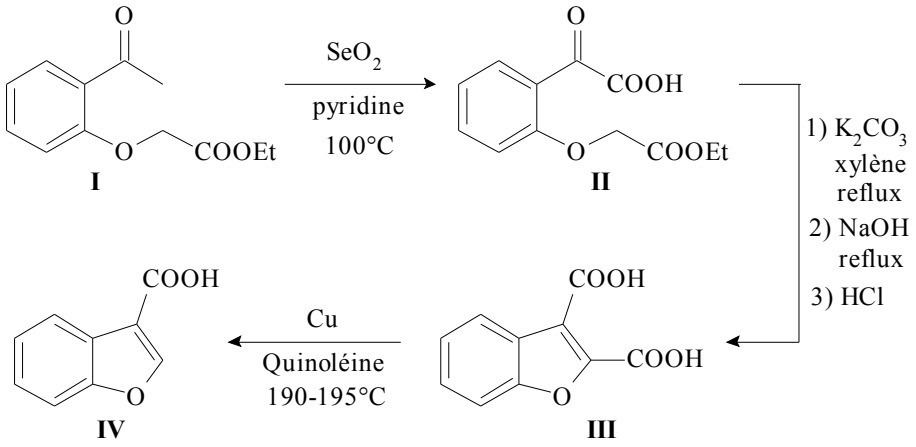


Schéma 19

Une décarboxylation sélective en présence du couple cuivre / quinoléine à 190-195°C conduit à l'acide benzofurane-3-carboxylique **IV**.

2.2 - A partir du 3-bromofurane

Les autres méthodes de synthèse utilisent le benzofurane comme produit de départ.

[157] W. I. Fanta, *brevet américain* n° 3,873,716, **1975**

Cet hétérocycle est tout d'abord traité par du brome dans le chloroforme pour former le 2,3-dibromo-2,3-dihydrobenzofurane. Ce dérivé dihalogéné est ensuite monodébromé par action de la potasse, conduisant au 3-bromobenzofurane.

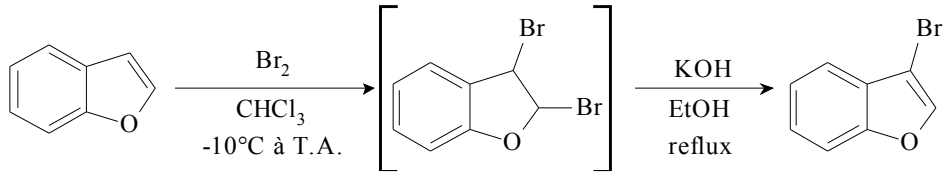


Schéma 20

L'acide benzofurane-3-carboxylique peut être alors synthétisé directement par réaction du lithien, obtenu par un échange brome / lithium avec du *n*-butyllithium, sur de la carboglace[158] mais le rendement de cette dernière étape reste très modeste (35%).

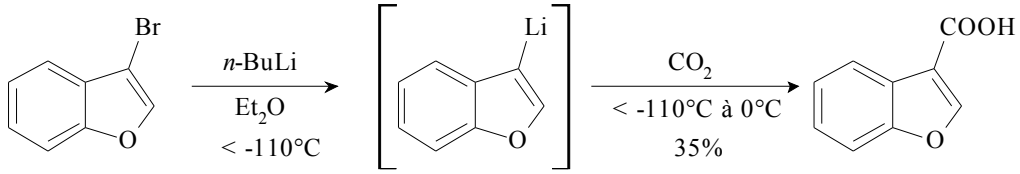


Schéma 21

Le 3-cyanobenzofurane peut aussi être formé par réaction du 3-bromobenzofurane avec du cyanure de cuivre dans la *N*-méthylpyrrolidin-2-one[159]. Une hydratation acide en milieu acide acétique / acide sulfurique / eau conduit à l'acide benzofurane-3-carboxylique.

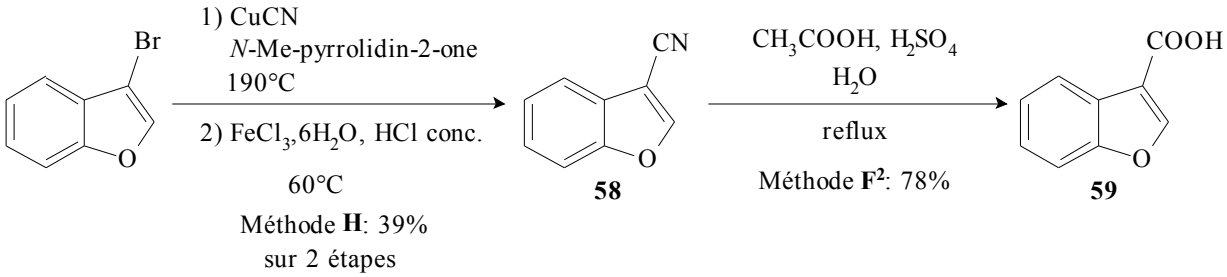


Schéma 22

Cette dernière voie nous a ainsi permis de former l'acide benzofurane-3-carboxylique avec un rendement satisfaisant.

3 – Acide 2,3-dihydrobenzofurane-3-carboxylique

Cet acide n'a pas été synthétisé, l'élimination de la double liaison ayant été réalisée par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon au stade de l'amide insaturé correspondant (voir partie suivante).

---

[158] D. P. Phillion *et al*., *brevet européen* N° 0619297, **1994**, 15
[159] J. K. Perregaard, *brevet international* N° 94/13620, **1994**, 16

B – SERIE FURANE

Les résultats pharmacologique ayant donné des activités intéressantes notamment pour le 5-phénylfur-2-yl-1*H*-benzimidazole, nous avons envisagé dans un premier temps diverses pharmacomodulations sur le C_5 du furane avec l'introduction de différents aryles ou hétéroaryles, puis des modifications en C_2 ou C_3 du noyau furane avec l'intercalation d'un chaînon éthényle. La synthèse des acides correspondants a donc été tout d'abord réalisée.

I – PHARMACOMODULATION EN C_5 DU FURANE

La synthèse des acides de départ peut être envisagée par **arylation de Suzuki** selon deux voies:

- réaction de couplage avec l'acide 5-bromo-2-furoïque **(Voie A)** si les acides boroniques correspondant aux divers cycles sont commercialisés,
- arylation de Suzuki entre une bromoquinoléine et l'acide furane-2-boronique **(Voie B)** dans le cas contraire.

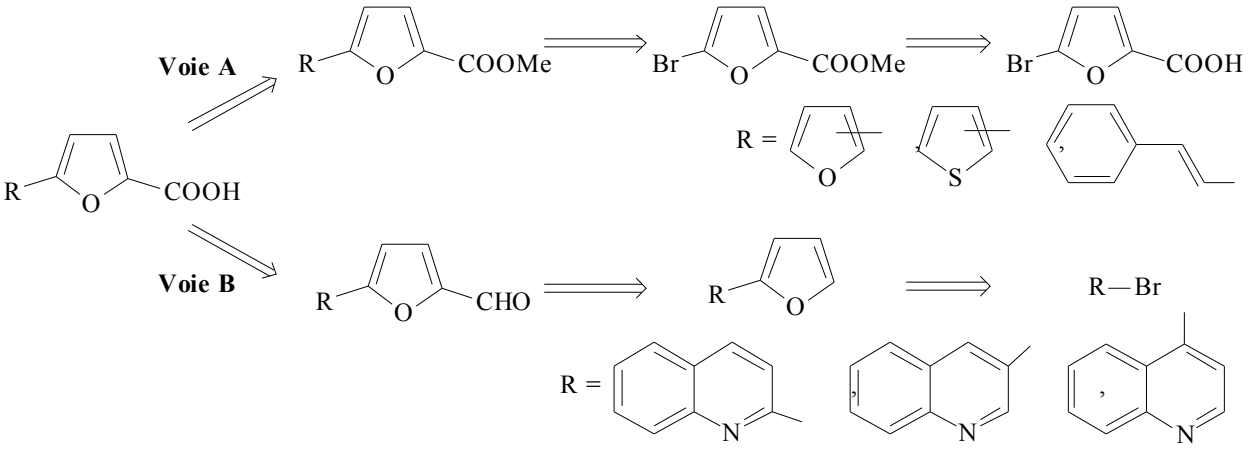


Schéma 23

1 – Aperçu bibliographique

Dans la littérature, la synthèse de composés biarylés est généralement réalisée par réaction de "cross-coupling" catalysée par un métal (nickel ou palladium) entre un halogénure d'aryle ou triflate et un dérivé organométallique[160] (Mg (Kharash), Zn (Negishi), Sn (Stille) ou B (Suzuki)).

La réaction de M. Miyaura et A. Suzuki a fait l'objet de nombreux travaux[161], ce couplage pouvant être réalisé en présence de groupes fonctionnels variés. De plus, les composés borés utilisés sont stables, peu toxiques, contrairement aux organostanniques et beaucoup sont commercialisés.

La réaction est possible en milieu aqueux ce qui favorise l'homogénéisation du mélange lors de l'utilisation de bases inorganiques comme K_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$ ou Cs_2CO_3.

---

[160] S. P. Stanforth, *Tet*., **1998**, 54, 263-303

[161] (a) N. Miyaura *et al*., *Chem. Rev*., **1995**, 95(7), 2457-2483 ; (b) N. Miyaura *et al*., *Synth. Commun*., **1981**, 11(7), 513-519

De nombreux catalyseurs palladiés peuvent être employés, le tétrakistriphénylphosphine palladium (0) étant le plus commun. Les catalyseurs $Pd(OAc)_2$ associé à un ligand phosphinique (triphénylphosphine par exemple) ou $PdCl(PPh_3)_2$ sont également utilisés, étant stables à l'air et facilement réduits en complexe Pd(0) actif.

Le cycle catalytique suivant a été proposé[162] :

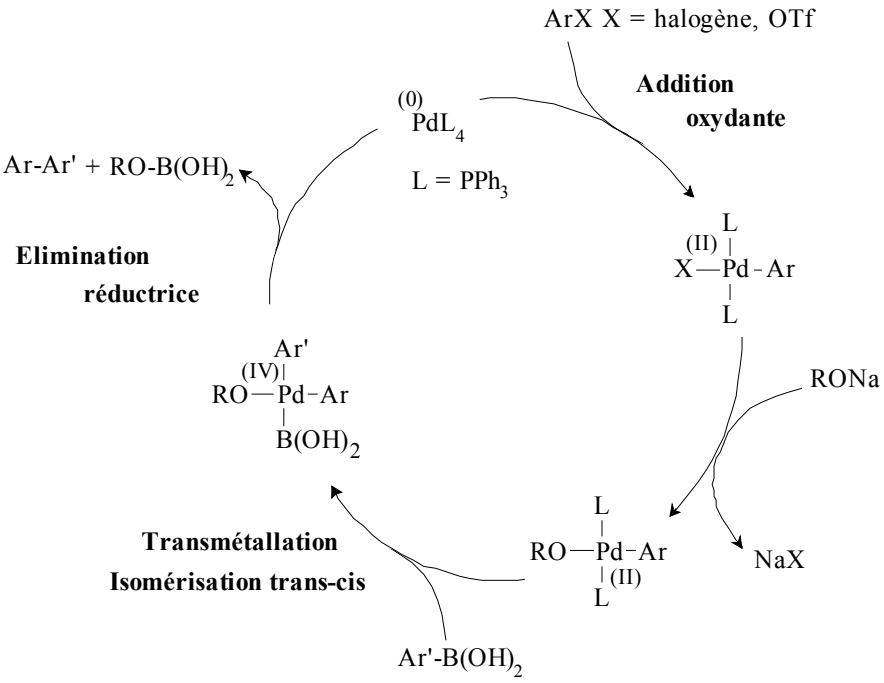


Schéma 24

Première étape :

Le cycle est initié par l'addition oxydante du dérivé halogéné au catalyseur palladié (0) pour donner un complexe palladium II. C'est l'étape déterminante pour la vitesse de la réaction, la réactivité relative décroissant dans l'ordre I > OTf ≈ Br >> Cl.

Il faut noter que A.F. Littke *et al.*[163] ont réalisé une réaction de "cross-coupling" entre des chlorures d'aryles et des acides boroniques en jouant sur les conditions opératoires : le catalyseur ($Pd(dba)_3$), le ligand phosphine ($P(t\text{Bu})_3$) et la base (Cs_2CO_3).

L'encombrement stérique de l'halogénure d'aryle n'est pas un facteur déterminant. Par contre, les aryles possédant un groupement électroattracteur sont plus réactifs vis-à-vis de l'addition oxydante que ceux substitués par un groupement électrodonneur.

Deuxième étape :

La base (RONa) semble jouer un rôle fondamental pour le succès de l'arylation de Suzuki. Elle activerait le complexe palladié par substitution de l'halogène pour former l'espèce Ar-Pd-OR plus réactive facilitant ainsi la réaction de transmétallation.

L'étape de transmétallation transfère le groupement Ar' du bore au palladium pour générer un intermédiaire contenant Ar, Ar', $B(OH)_2$ et RO dans la sphère de coordination du palladium.

[162] M. Moreno *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61(7), 2346-2351
[163] A.F. Littke *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37(24), 3387-3391

G. B. Smith *et al*.[164] ont par ailleurs suggéré que la base provoquerait la formation de $[Ar'B(OH)_3]^-$ qui serait plutôt que l'acide boronique, l'espèce réactive dans cette étape.

Troisième étape :

Une isomérisation trans / cis des groupements Ar et Ar' suivie d'une double élimination réductrice fournit le composé biarylé Ar-Ar' et un dérivé du bore, le catalyseur étant regénéré.

La présence de certains de ces intermédiaires a été détectée par des études en masse par électrospray[165].

2 – Travaux réalisés

Pour les furanes substitués en C_5 par un groupement méthyle ou phényle, les acides furane-2-carboxyliques sont synthétisés par oxydation par le chlorite de sodium en présence d'acide sulfamique en milieu eau / dioxane des aldéhydes correspondants commercialisés.

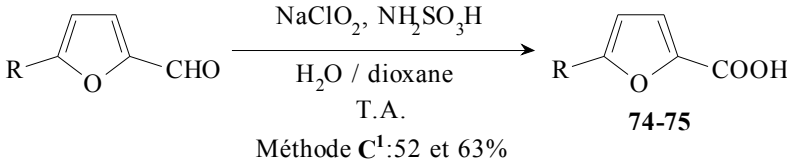


Schéma 25

N°	R	Rdt (%)
74	-Me	52
75	-Ph	63

Pour les autres pharmacomodulations, des couplages de Suzuki ont été réalisés.

2.1 - Couplages de Suzuki sur l'acide 5-bromofuroïque

Afin de faciliter les purifications lors de ces réactions, l'acide 5-bromofuroïque est estérifié au reflux du méthanol en présence d'acide sulfurique.

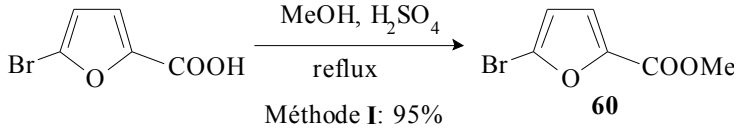


Schéma 26

[164] G. B. Smith *et al.*, *J. Org. Chem*., **1994**, 59(26), 8151-8156
[165] A. O. Aliprantis *et al*., *J. Am. Chem. Soc*., **1994**, 116, 6985-6986

Le 5-bromofuroate de méthyle **60** est ensuite arylé avec de bons rendements en utilisant divers acides boroniques sous catalyse tétrakistriphénylphosphinepalladium (0) en présence de carbonate de potassium comme base, en milieu hydroéthanolique / toluène[166].

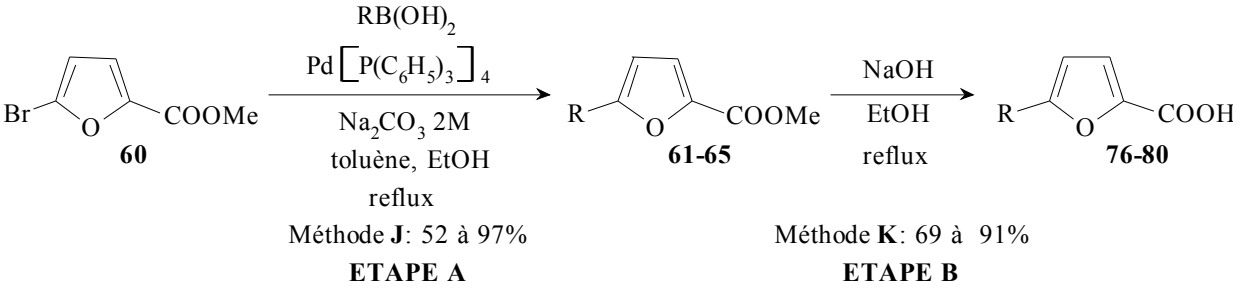
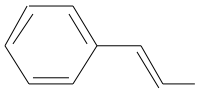
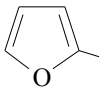
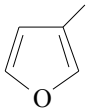
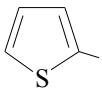
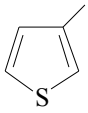


Schéma 27

Une hydrolyse alcaline au reflux de la soude éthanolique conduit aux acides correspondants.

R	ETAPE A		ETAPE B	
	N°	Méthode J Rdt (%)	N°	Méthode K Rdt (%)
	**61**	74	**76**	91
	**62**	57	**77**	69
	**63**	80	**78**	71
	**64**	52	**79**	84
	**65**	97	**80**	86

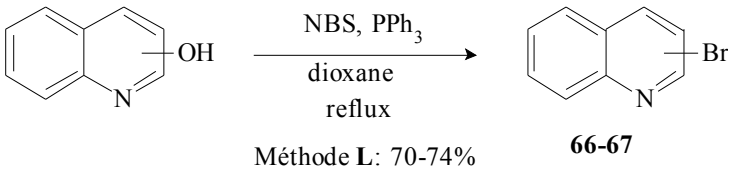
2.2 - Couplages de Suzuki sur une bromoquinoléine

En série quinoléinyle, les acides boroniques n'étant pas commercialisés, la réaction inverse, c'est à dire **l'arylation de Suzuki** entre une bromoquinoléine et l'acide furane-2-boronique, a été réalisée.

Seule la 3-bromoquinoléine est commercialisée. Les composés halogénés en position 2 ou 4 ont été synthétisés à partir de l'hydroxyquinoléine correspondante par action du *N*-bromosuccinimide

[166] W. - C. Shieh *et al*., *J. Org. Chem*., **1992**, 57, 379-381

en présence de triphénylphosphine au reflux du dioxane selon la méthode de O. Sugimoto *et al*.[167].



Méthode **L**: 70-74%

66-67

Schéma 28

N°	Position	Rdt (%)
66	2	70
67	4	74

L'intermédiaire clé de cette méthode serait un sel de phosphonium quaternaire **II**[168] qui se décomposerait pour fournir le dérivé halogéné avec libération d'oxyde de triphénylphosphine.

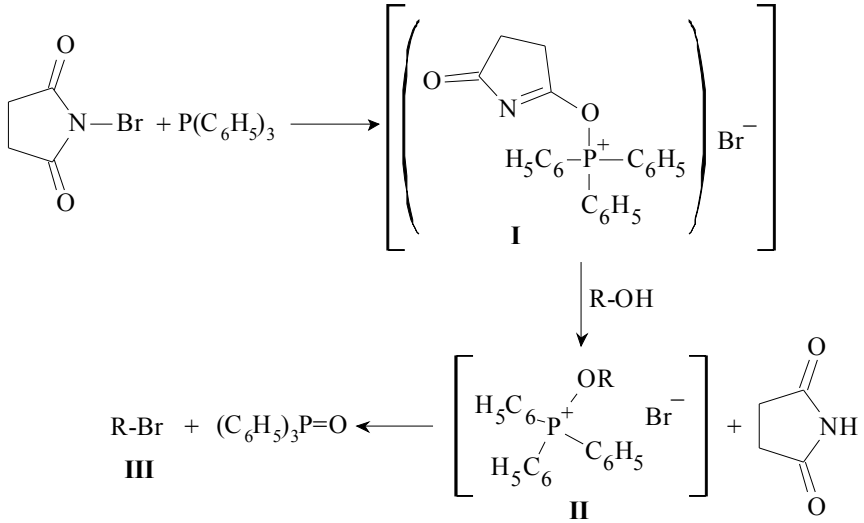


Schéma 29

Deux structures sont possibles pour le sel **I**, le phosphore pouvant se fixer sur l'azote (**Schéma 30**) ou sur l'oxygène du *N*-bromosuccinimide, la forme O-phosphonium étant privilégiée.

[167] O. Sugimoto *et al*., *Tet. Lett*., **1999**, 40, 7477-7478

[168] (a) A. K. Bose *et al*., *Tet. Lett*., **1973**, 40, 3937-3940 ; (b) T. Mukaiyama *et al*., *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **1965**, 38(7), 1088-1091

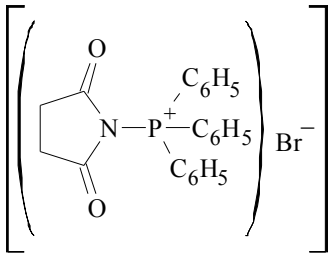
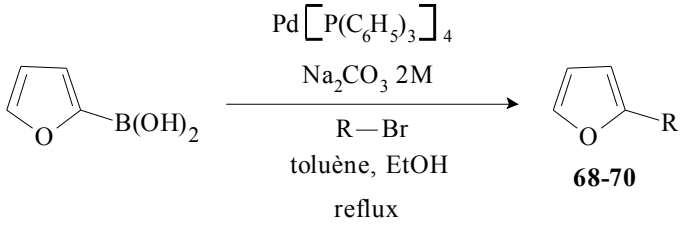


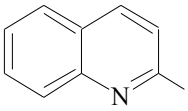
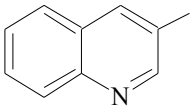
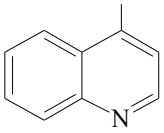
Schéma 30

Les composés 5-quinoléinylfuranes sont ensuite formés selon les mêmes conditions opératoires que précédemment.



Méthode **J**: 62-86%

Schéma 31

N°	**68**	**69**	**70**
R			
Rdt (%)	86	62	66

Plusieurs modes opératoires ont ensuite été expérimentés pour synthétiser les (5-quinoléinyle)-2-furaldéhydes :

- méthode classique de **formylation de Vilsmeier-Haack**[169] par action du chlorure de *N*,*N*-diméthylchlorométhylène ammonium formé *in-situ* par réaction de l'oxychlorure de phosphore avec le diméthylformamide en milieu dilué (Méthode **M**[1]) ou non (Méthode **M**[2]) dans du 1,2-dichloroéthane.

[169] D. Mazéas *et al*., *Heterocycles*, **1999**, 50(2), 1065-1080

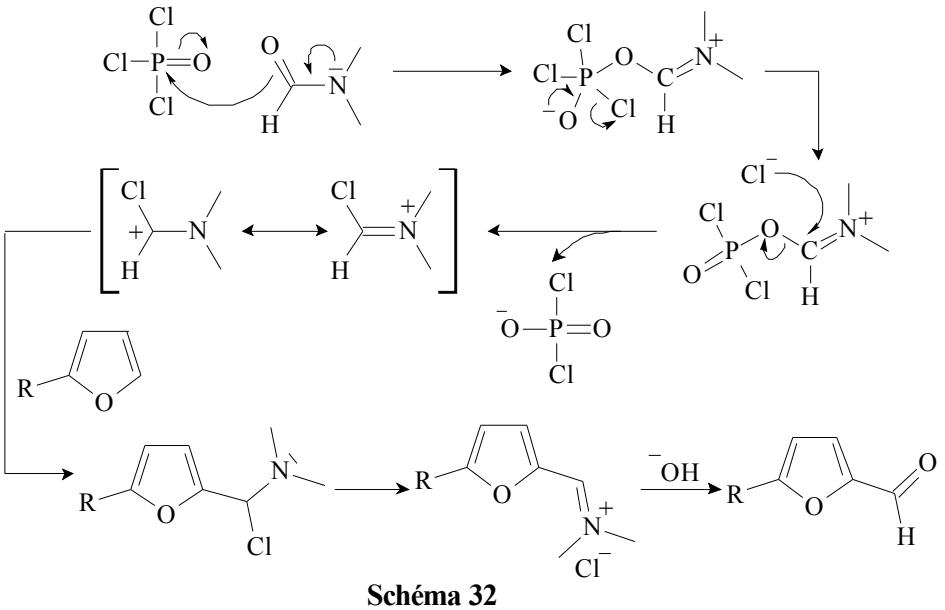


Schéma 32

Une hydrolyse en milieu basique en chauffant à ébullition conduit aux dérivés formylés.

- par réaction de **Friedel et Crafts**[170] avec le dichlorométhylméthyléther en présence de chlorure d'aluminium en milieu nitrométhane / 1,2-dichloroéthane (Méthode **M³**).

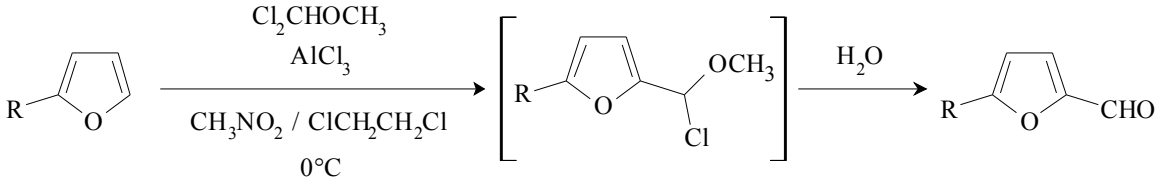
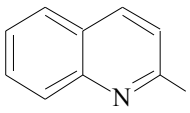
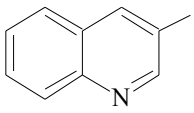
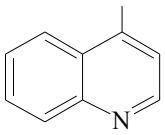


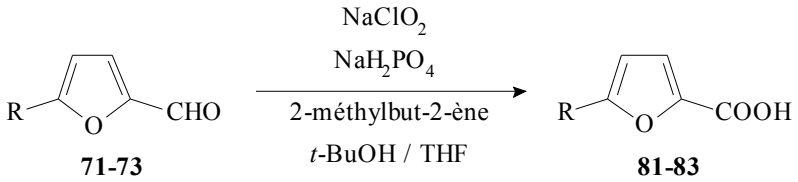
Schéma 33

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

N°	**71**	**72**	**73**
R			
Méthode M¹ Rdt (%)		24	
Méthode M² Rdt (%)	27	50	
Méthode M³ Rdt (%)	48	32	33

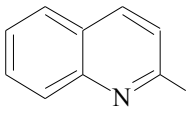
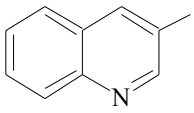
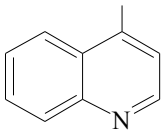
[170] X. Doisy *et al*., *Biioorg. Med. Chem*., **1999**, 7, 921-932

Les acides 5-quinoléinylfurane-2-carboxyliques sont enfin formés par oxydation des aldéhydes par le chlorite de sodium en milieu tampon phosphate (NaH_2PO_4) et en présence de 2-méthylbut-2-ène dans le *tert*-butanol à température ambiante[171] ; la méthode employée en série tétrahydropyrane, en présence d'acide sulfamique, conduit à la dégradation du milieu réactionnel ou à la formation de sels internes.



71-73 **81-83**

Schéma 34

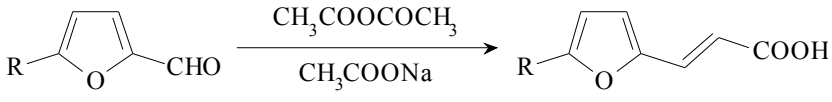
N°	81	82	83
R			
Rdt (%)	16	67	34

II – PHARMACOMODULATION EN C_2 ET C_3 DU FURANE

1 – Aperçu bibliographique

Dans la littérature, les acides (fur-2-yl)acryliques sont synthétisés à partir des 2-furaldéhydes correspondants selon deux stratégies :

- par la **réaction de Perkin**[172], un furfural réagissant avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium anhydre mais les rendements restent faibles, notamment quand le furane est substitué par un groupement phényle (33%).



R = Ph, H, I, Br

Schéma 35

[171] B. S. Bal *et al*., *Tet*., **1981**, 37, 2091-2096
[172] J. Kováč *et al*., *Coll. Czech. Chem. Commun*., **1977**, 42(6), 1871-1879

Dans cette méthode, l'anhydride acétique est dans un premier temps déprotoné par la base, le carbanion ainsi formé attaquant le dérivé carbonylé. Il s'ensuit une réaction de transestérification interne conduisant à un carboxylate **I** qui s'additionne sur l'anhydride acétique pour fournir un diester **II**.

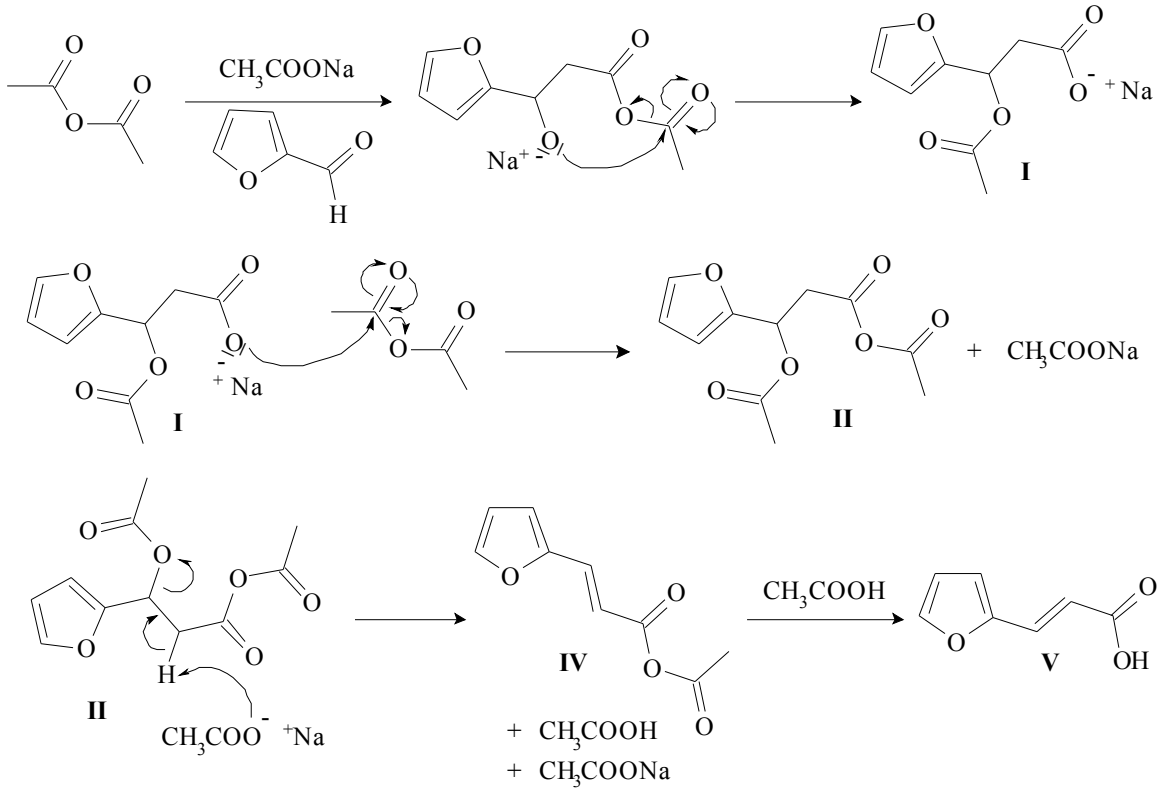


Schéma 36

Après élimination d'acide acétique, une hydrolyse conduit à l'acide α,β-insaturé.

- par la **réaction de Doebner**[173], un 2-furaldéhyde étant traité par de l'acide malonique au reflux de la pyridine, une déshydratation suivie d'une monodécarboxylation conduisant à l'acide.

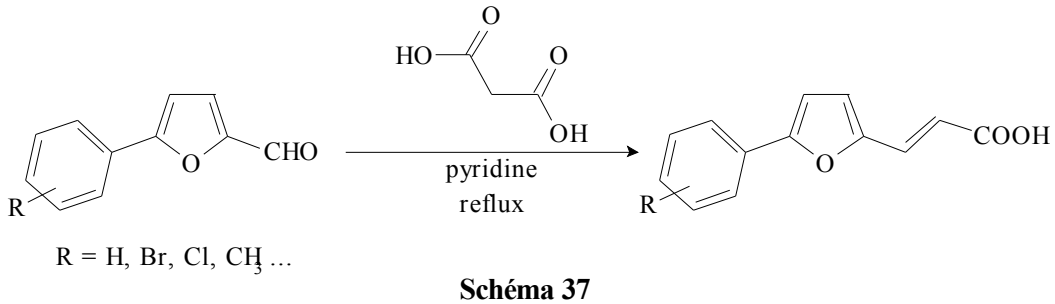


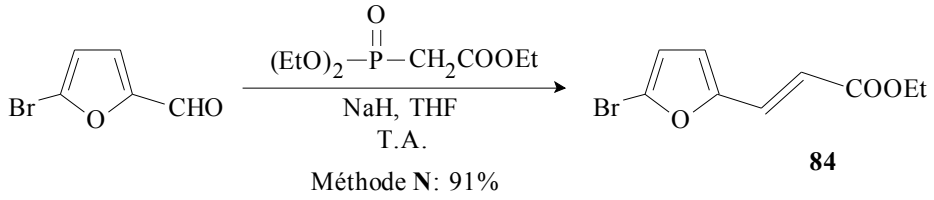
Schéma 37

Cette dernière voie permet la synthèse des acides (fur-2-yl)acryliques avec de meilleurs rendements.

2 – Travaux réalisés

[173] A. Krutošíková *et al*., *Coll. Czech. Chem. Commun*., **1996**, 61, 1627-1636

Les conditions réactionnelles décrites fournissant les acides (fur-2-yl)acryliques avec des rendements modestes, la réaction de **Wittig-Horner** entre le 5-bromo-2-furaldéhyde et le diéthylphosphonoacétate d'éthyle a été expérimentée.

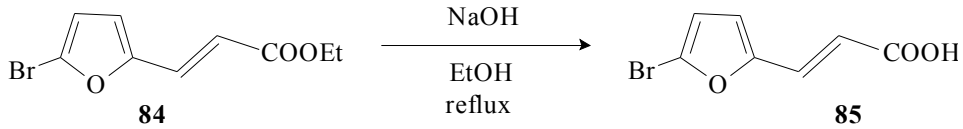


Méthode **N**: 91%

84

Schéma 38

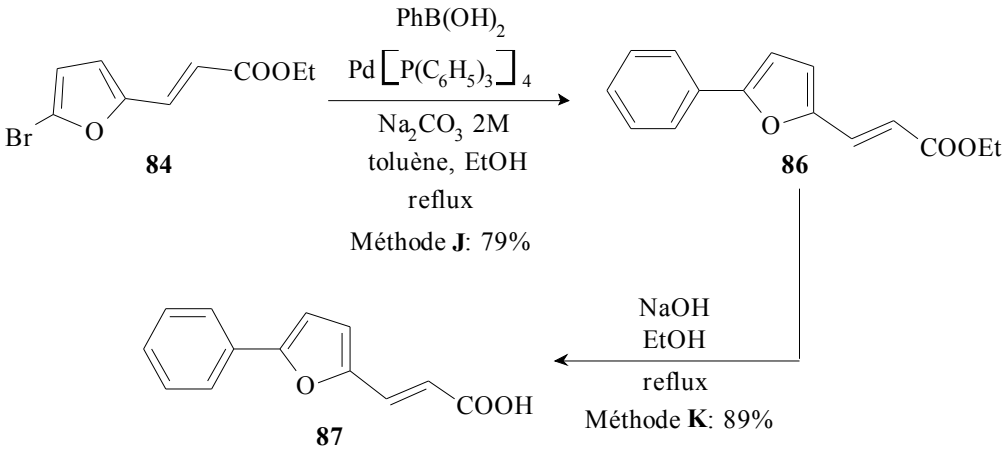
Une hydrolyse alcaline au reflux de la soude éthanolique conduit à l'acide avec un rendement global sur les deux étapes de 85%.



84 Méthode **K**: 93% **85**

Schéma 39

L'acide (5-phénylfur-2-yl)acrylique a ensuite été synthétisé par couplage de Suzuki.



84 Méthode **J**: 79% **86**

Méthode **K**: 89%

87

Schéma 40

Le (5-bromofur-2-yl)acrylate d'éthyle est ainsi arylé par traitement avec l'acide phénylboronique en milieu basique (Na_2CO_3) sous catalyse palladiée ($Pd[P(Ph)_3]_4$), l'acide étant formé à la suite d'une hydrolyse alcaline.

TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES

Symbole	Type de réaction	Réactifs Conditions de réaction	Pages
A	Oxydation d'un alcool en acide	1) CrO_3, H_2SO_4 conc., H_2O, 0°C 2) alcool, acétone, 0°C 3) propan-2-ol	153
B	Condensation	H_2O, HCl conc., reflux	153
C[1]	Oxydation d'un aldéhyde en acide	$NaClO_2$, NH_2SO_3H, H_2O, dioxane, T.A.	154
C[2]	Oxydation d'un aldéhyde en acide	$NaClO_2$, 2-méthylbut-2-ène, NaH_2PO_4, THF / *t*-BuOH, T.A.	165
D[1]	Hydrogénation catalytique	H_2, Pd / C, toluène, T.A.	154
D[2]	Hydrogénation catalytique	H_2, Pd / C, CH_3COOH, 70°C	155
D[3]	Hydrogénation catalytique	H_2, Pd / C, méthanol, T.A.	157
E	Condensation et cyclisation	K_2CO_3, DMF, reflux	156
F[1]	Hydratation d'un nitrile en acide	1) KOH 10%, reflux 2) HCl 6M	156
F[2]	Hydratation d'un nitrile en acide	CH_3COOH conc., HCl conc., H_2O, reflux	159
G	Homologation d'une cétone en acide	1) ZnI_2, NCSi $(CH_3)_3$, CH_2Cl_2, T.A. 2) $SnCl_2$, CH_3COOH conc., HCl conc., reflux	158
H	Synthèse du benzofuran-3-carbonitrile	1) Br_2, $CHCl_3$, -10°C à T.A. 2) KOH, éthanol, reflux 3) CuCN, *N*-Méthylpyrrolidin-2-one, 190°C 4) $FeCl_3$, $6H_2O$, HCl conc., 60°C	158
I	Estérification	Méthanol, H_2SO_4 conc., reflux	160
J	Réaction de Suzuki	Na_2CO_3, $[(C_6H_5)_3P]_4Pd$, acide boronique, toluène, 70-80°C	161, 167
K	Hydrolyse alcaline d'un ester	1) NaOH 2M, éthanol, reflux. 2) HCl	161, 167
L	Synthèse de bromoquinoléine	1) NBS, $P(C_6H_5)_3$, dioxane, T.A. 2) reflux	162

Symbole	Type de réaction	Réactifs Conditions de réaction	Pages
M[1]	Formylation	1) $POCl_3$, DMF, $(ClCH_2)_2$, 0°C puis 50°C 2) NaOH, H_2O	164
M[2]	Formylation	1) $POCl_3$, DMF, 0°C puis 35°C 2) NaOH, H_2O, reflux	165
M[3]	Formylation	1) Cl_2CHOCH_3, $AlCl_3$, CH_3NO_2, $(ClCH_2)_2$, 0°C 2) H_2O, $NaHCO_3$ sat.	165
N	Réaction de Wittig-Horner	NaH, phosphonate, THF, T.A.	166
O[1]	Couplage amidique	1) Acide, $SOCl_2$, DMF, toluène, reflux 2) amine, pyridine, reflux	181
O[2]	Couplage amidique	1) DCP, DMF, 0°C 2) CH_2Cl_2, acide, T.A. 3) Pyridine puis amine, T.A.	182
P[1]	Synthèse de benzimidazoles	1) H_2, Pd / C, méthanol, T.A. 2) H_2O, HCl conc., reflux 3) NH_4OH	183
P[2]	Synthèse de benzimidazoles	1) Fe, H_2O, HCl 6M, éthanol, reflux 2) H_2O, HCl conc., reflux 3) NH_4OH	184
P[3]	Synthèse de benzimidazoles	1) H_2O, HCl conc., éthanol, reflux 2) NH_4OH	185
P[4]	Synthèse de benzimidazoles	1) HCl gaz, méthanol, Et_2O, 0°C 2) Et_3N, méthanol, diamine, reflux	186
P[5]	Synthèse de benzimidazoles	1) $Al(CH_3)_3$, diamine, toluène, T.A. 2) ester, reflux 3) H_2O, méthanol, reflux	187

PARTIE EXPERIMENTALE

I – METHODES DE SYNTHESE

1 – Acides tétrahydro-2*H*-pyranes carboxyliques

1.1 - ACIDE TETRAHYDRO-2*H*-PYRANE-2-CARBOXYLIQUE

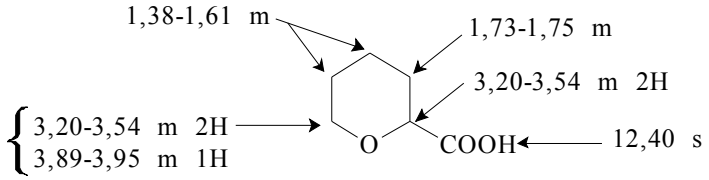
Méthode A : ***acide tétrahydro-2H-pyrane-2-carboxylique 49***

Préparer le réactif de Jones en additionnant goutte à goutte 5,75 mL d'acide sulfurique concentré sur 6,75 g d'oxyde de chrome dissous dans 18,75 mL d'eau refroidie à 0°C par un bain de glace. Ajouter goutte à goutte ce réactif à une solution refroidie à 0°C de 2,43 mL (21,52 mmol) de (tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)méthanol dissous dans 17 mL d'acétone jusqu'à persistance de la coloration rouge orangée. Laisser sous agitation à 0°C pendant 4 heures. Arrêter la réaction en ajoutant goutte à goutte du propan-2-ol. Evaporer à sec. Reprendre par de l'eau et extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rendement : 54%
Huile jaune
$C_6H_{10}O_3$
M_r = 130,14

IR (KBr, cm^{-1}) : 3446 (νOH) ; 2942 (νCH alcane) ; 1734 (νC=O) ; 1096 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



1.2 - ACIDE TETRAHYDRO-2*H*-PYRANE-3-CARBOXYLIQUE

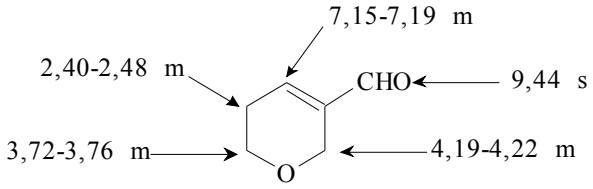
Méthode B : **5,6-dihydro-2H-pyrane-3-carbaldéhyde 50**

Chauffer au reflux pendant 1 heure 30, 8,30 mL (53,99 mmol) du diéthylacétal de l'acroléine dissous dans 19 mL d'eau et 3,8 mL d'acide chlorhydrique concentré. Après refroidissement, extraire par de l'éther diéthylique. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par de l'éther diéthylique.

Rendement : 24%
Huile jaune
$C_6H_8O_2$
M_r = 112,13

IR (KBr, cm^{-1}) : 2935 (νCH alcane) ; 1728 (νC=O) ; 1626 (νC=C) ; 1095 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



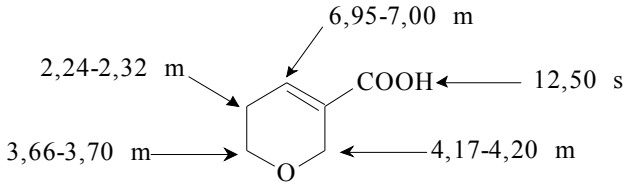
Méthode C[1] *:* acide 5,6-dihydro-2H-pyrane-3-carboxylique 51

Ajouter goutte à goutte à température ambiante 0,532 g (5,88 mmol, 1,2 équivalents) de chlorite de sodium dissous dans 16,1 mL d'eau à une solution de 0,55 g (4,90 mmol) de 5,6-dihydro-2H-pyrane-3-carbaldéhyde **50** et 2,86 g (29,46 mmol, 6 équivalents) d'acide sulfamique dans 36 mL d'un mélange d'eau et de dioxane dans les proportions 1 / 2. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Diluer le milieu réactionnel par de l'eau et extraire par de l'acétate d'éthyle. Laver les phases organiques par une solution saturée de chlorure de sodium, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Reprendre le solide obtenu par l'éther diisopropylique.

Rendement : 78%
Solide beige
$C_6H_8O_3$
M_r = 128,13

IR (KBr, cm^{-1}) : 3438 (νOH) ; 2957 (νCH alcane) ; 1703 (νC=O) ; 1650 (νC=C) ; 1096 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



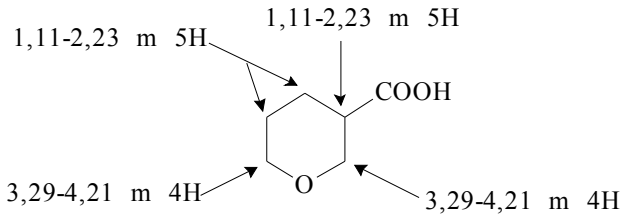
Méthode D[1] *:* acide tétrahydro-2H-pyrane-3-carboxylique 52

Hydrogéner en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon 0,489 g (3,82 mmol) d'acide 5,6-dihydro-2*H*-pyrane-3-carboxylique **51** dans 10 mL de toluène anhydre pendant 2 heures. Filtrer sur célite et évaporer à sec.

Rendement : 96%
Huile jaune
$C_6H_{10}O_3$
M_r = 130,14

IR (KBr, cm^{-1}) : 3408 (νOH) ; 2921 (νCH alcane) ; 1729 (νC=O) ; 1124 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



2 – Acides chromanes carboxyliques

2.1 - ACIDE CHROMANE-2-CARBOXYLIQUE

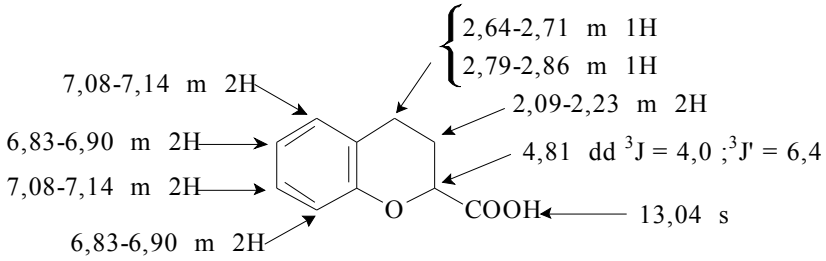
Méthode D[2] : ***acide chromane-2-carboxylique 53***

Hydrogéner en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon 7,61 g (40,02 mmol) d'acide chromone-2-carboxylique dans 100 mL d'acide acétique glacial à 70°C pendant 4 heures, puis à température ambiante pendant 12 heures. Filtrer sur célite et évaporer à sec. Reprendre l'huile jaune obtenue par de l'éther diéthylique et laver cette phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Acidifier la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique et extraire par de l'éther diéthylique. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Laver le solide par de l'éther diisopropylique.

Rendement : 61%
Solide blanc
F°C = 97-98 (EI)
$C_{10}H_{10}O_3$
M_r = 178,19

IR (KBr, cm^{-1}) : 3409 (νOH) ; 1720 (νC=O) ; 1584, 1490, 1453 (νC=C_{Ar}) ; 1226, 1094 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



2.2 - ACIDE CHROMANE-3-CARBOXYLIQUE

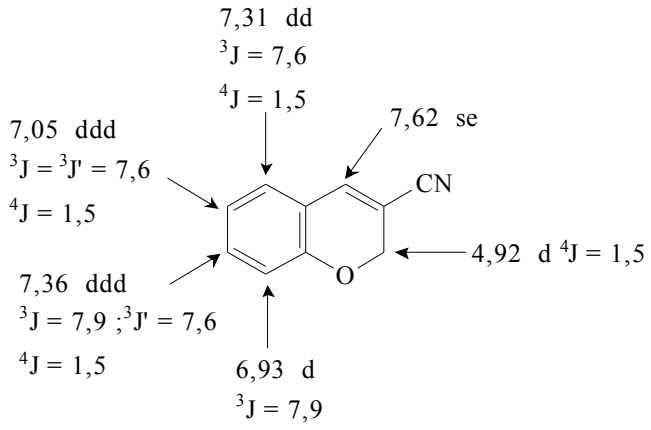
Méthode E : *2H-chromène-3-carbonitrile 54*

Chauffer au reflux pendant 15 minutes une solution de 3,5 mL (32,85 mmol) de salicylaldéhyde, 2,38 mL (36,15 mmol, 1,1 équivalents) d'acrylonitrile et 9,08 g (65,70 mmol, 2 équivalents) de carbonate de potassium dans 10 mL de diméthylformamide anhydre sous argon. Après refroidissement, reprendre par de l'eau et extraire par de l'acétate d'éthyle. Laver les phases organiques par une solution de soude 1M puis les sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole dans les proportions 1 / 1. Laver le solide par de l'éther diisopropylique.

Rendement : 52%
Solide blanc
F°C = 47-48 (EI)
$C_{10}H_7NO$
M_r = 157,17

IR (KBr, cm^{-1}) : 2212 (νCN) ; 1635 (νC=C) ; 1599, 1572, 1481, 1458 (νC=C_{Ar}) ; 1216, 1139 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



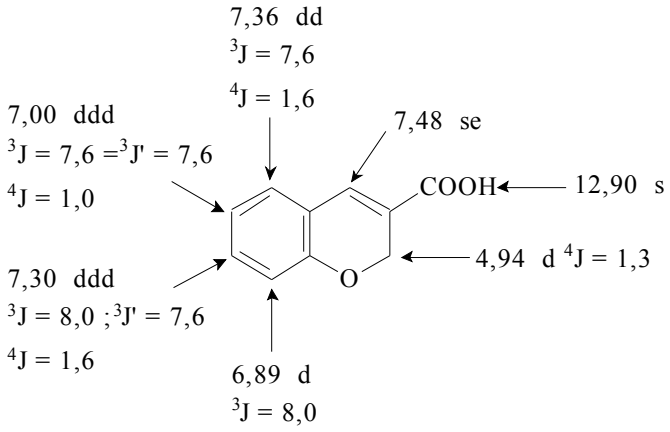
Méthode F[1] : *acide 2H-chromène-3-carboxylique 55*

Chauffer au reflux pendant 5 heures une solution de 2 g (12,72 mmol) 2*H*-chromène-3-carbonitrile **54** dans 10 mL de potasse à 10%. Après refroidissement, acidifier par de l'acide chlorhydrique. Filtrer le précipité formé et le rincer par de l'eau glacée.

Rendement : 90%
Solide blanc
F°C = 182-183 (H_2O)
$C_{10}H_8O_3$
M_r = 176,17

IR (KBr, cm^{-1}) : 3462 (νOH) ; 1685 (νC=O) ; 1636 (νC=C) ; 1603, 1572, 1489, 1467 (νC=C_{Ar}) ; 1248, 1123 (νC-O)

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



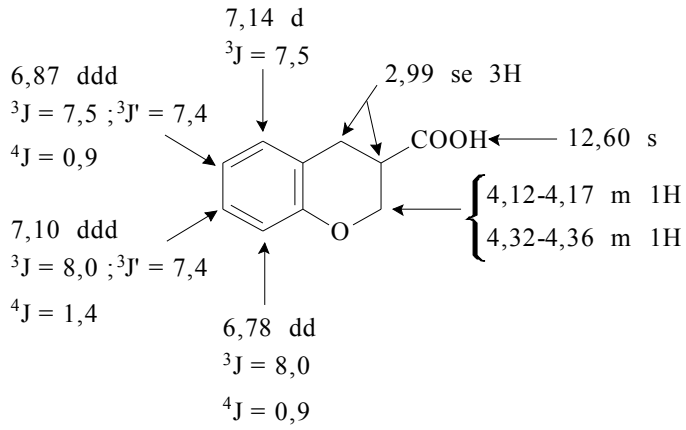
Méthode D[3] : ***acide chromane-3-carboxylique 56***

Hydrogéner en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon 1,0 g (5,68 mmol) d'acide 2*H*-chromène-3-carboxylique **55** dans 30 mL de méthanol anhydre pendant 2 heures. Filtrer sur célite et évaporer à sec.

Rendement : 92%
Solide blanc
F°C = 124-125 (MeOH)
$C_{10}H_{10}O_3$
M_r = 178,19

IR (KBr, cm^{-1}) : 3438 (νOH) ; 1718 (νC=O) ; 1608, 1582, 1492, 1457 (νC=C_{Ar}) ; 1223, 1118 (νC-O)

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



2.3 - ACIDE CHROMANE-4-CARBOXYLIQUE

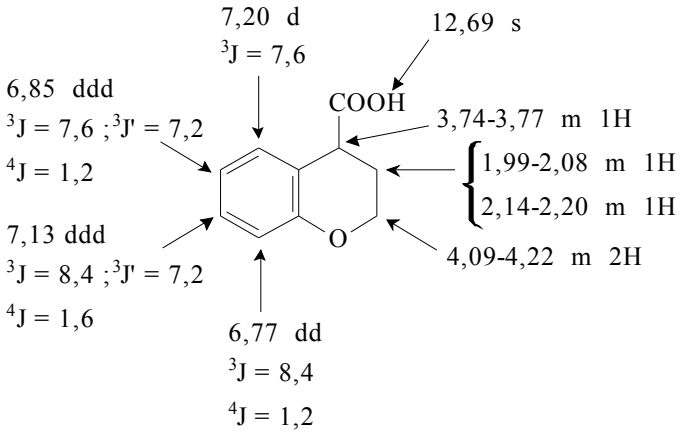
Méthode G : ***acide chromane-4-carboxylique 57***

Ajouter sous argon goutte à goutte 3,38 mL (25,35 mmol, 1,9 équivalents) de cyanure de triméthylsilyle à une solution refroidie à 0°C par un bain de glace de 2 g (13,50 mmol) de chroman-4-one et de 0,08 g (0,25 mmol, 0,02 équivalent) d'iodure de zinc dans 40 mL de dichlorométhane anhydre. Laisser ensuite le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 16 heures. Laver par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chauffer l'huile ainsi obtenue au reflux dans 24 mL d'un mélange d'acide acétique concentré et d'acide chlorhydrique concentré dans les proportions 1 / 1 en présence de 11,58 g (51,32 mmol, 3,8 équivalents) de chlorure d'étain. Après refroidissement, extraire par du dichlorométhane. Laver les phases organiques par de la soude 2M et extraire ces phases aqueuses par de l'éther diéthylique. Acidifier par de l'acide chlorhydrique 5M jusqu'à obtenir un pH égal à 2. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Laver le solide obtenu par de l'éther diisopropylique.

Rendement : 57%
Solide beige
F°C = 88-89 (EI)
$C_{10}H_{10}O_3$
M_r = 178,19

IR (KBr, cm^{-1}) : 3428 (νOH) ; 1713 (νC=O) ; 1606, 1581, 1491, 1452 (νC=C_{Ar}) ; 1249, 1119 (νC-O)

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



3 – Acide benzofurane-3-carboxylique

Méthode H : ***benzofurane-3-carbonitrile 58***

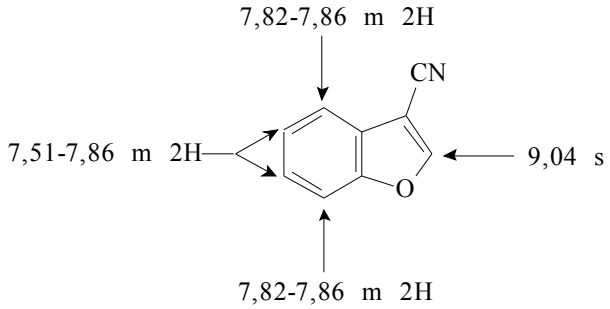
Ajouter goutte à goutte 2,35 mL (45,86 mmol, 1,2 équivalents) de brome dissous dans 8,6 mL de chloroforme anhydre à une solution à –10°C sous argon de 4 mL (36,30 mmol) de benzofurane dans 35 ml de chloroforme anhydre. Laisser le milieu réactionnel revenir à température ambiante et évaporer à sec. A une solution du solide obtenu dans 41 mL d'éthanol, ajouter goutte à goutte une solution de 4,01g (71,47 mmol, 2 équivalents) de potasse dans 14 mL d'éthanol.

Chauffer au reflux pendant 2 heures 30. Après refroidissement, diluer par de l'eau et extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par du cyclohexane. Chauffer à 190°C une solution de 5,5 g (27,91 mmol) du solide pâteux ainsi obtenu dans 37,7 mL de *N*-méthylpyrrolidin-2-one en présence de 3,56 g (39,75 mmol, 1,4 équivalents) de cyanure de cuivre. A une heure d'intervalle, ajouter 3 fois 0,49 g (5,47 mmol) de cyanure de cuivre. Après une heure encore à 190°C, verser le milieu réactionnel encore chaud dans une solution de 15,1 g (55,86 mmol, 2 équivalents) de chlorure de fer III dissous dans 16,8 mL d'acide chlorhydrique concentré et 66 mL d'eau. Chauffer à 60°C pendant une heure et verser sur 500 mL d'un mélange eau / glace. Extraire par de l'éther diéthylique. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole dans les proportions 1 / 1.

Rendement : 39%
Solide blanc
F°C = 88-89 (CH_2Cl_2 / EDP)
C_9H_5NO
M_r = 143,145

IR (KBr, cm^{-1}) : 2227 (νCN) ; 1670 (νC=C) ; 1551, 1446 (νC=C_{Ar}) ; 1178, 1133 (νC-O)

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



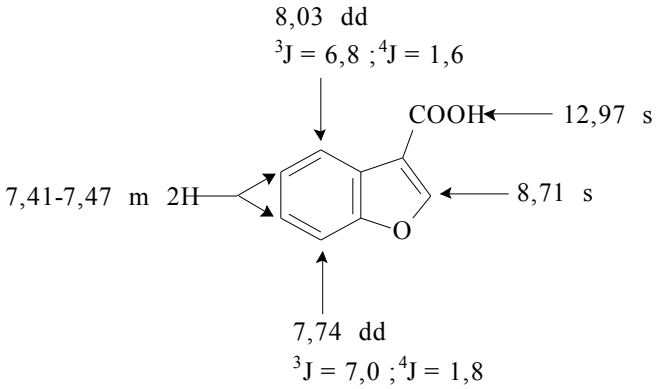
Méthode F² : ***acide benzofurane-3-carboxylique 59***

Chauffer au reflux pendant 3 heures 1,6 g (11,18 mml) de benzofurane-3-carbonitrile **58** dissous dans 31,5 mL d'un mélange d'acide acétique concentré, d'acide chlorhydrique concentré et d'eau dans les proportions 1 / 1 / 1. Après refroidissement, filtrer le précipité formé et le laver par de l'eau glacée.

Rendement : 78%
Solide beige
F°C = 156-157 (H_2O)
$C_9H_6O_3$
M_r = 162,14

IR (KBr, cm^{-1}) : 3365 (νOH) ; 1676 (νC=O, νC=C) ; 1561, 1485 (νC=C_{Ar}) ; 1245, 1124 (νC-O)

RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



4 – Analogues de l'acide 2-furoïque

4.1 - ACIDE 5-(THIEN-3-YL)-2-FUROÏQUE 80

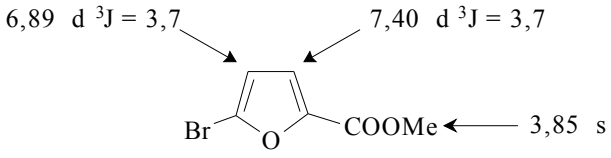
Méthode I : ***5-bromo-2-furoate de méthyle 60***

Chauffer au reflux pendant 12 heures une solution de 20 g (104,72 mmol) d'acide 5-bromofuroïque dans 470 mL de méthanol anhydre en présence de 12 mL d'acide sulfurique concentré. Après refroidissement, évaporer le milieu réactionnel à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rendement : 95%
Solide blanc
F°C = 63-64 (CH_2Cl_2)
$C_6H_5O_3Br$
M_r = 205,01

IR (KBr, cm^{-1}) : 1708 (νC=O) ; 1584 (νC=C) ; 1299, 1113 (νC-O) ; 629 (νC-Br)

RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



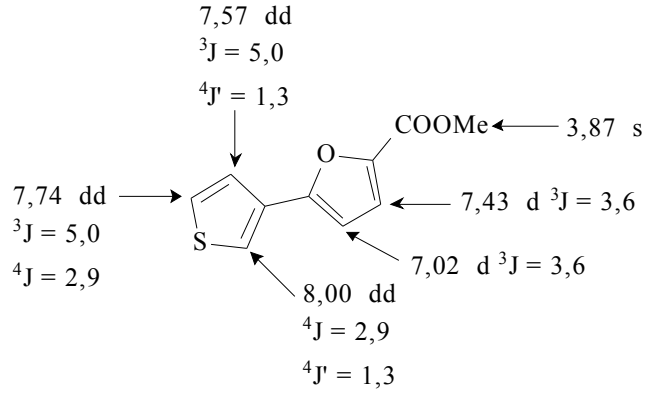
Méthode J : ***5-(thién-3-yl)-2-furoate de méthyle 65***

Dissoudre sous argon 1,0 g (4,88 mmol) de 5-bromo-2-furoate de méthyle **60** dans 24 mL de toluène anhydre. Ajouter 0,225 g (0,19 mmol, 0,04 équivalent) de tétrakistriphénylphosphine palladium (0) et laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Ajouter goutte à goutte 10,8 mL d'une solution de carbonate de potassium 2M, puis 0,69 g (5,39 mmol, 1,1 équivalents) d'acide thiophène-3-boronique dissous dans 4,5 mL d'éthanol. Chauffer à 70-80°C pendant 4 heures sous agitation vigoureuse. Après retour à température ambiante, séparer les deux phases et extraire la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole dans les proportions 1 / 1.

Rendement : 97%
Solide marron clair
F°C = 70-71 (CH_2Cl_2 / EDP)
$C_{10}H_8O_3S$
M_r = 208,23

IR (KBr, cm^{-1}) : 3105 (ν=CH) ; 1719 (νC=O) ; 1546, 1483 (νC=C) ; 1305, 1142 (νC-O) ; 680 (νC-S)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



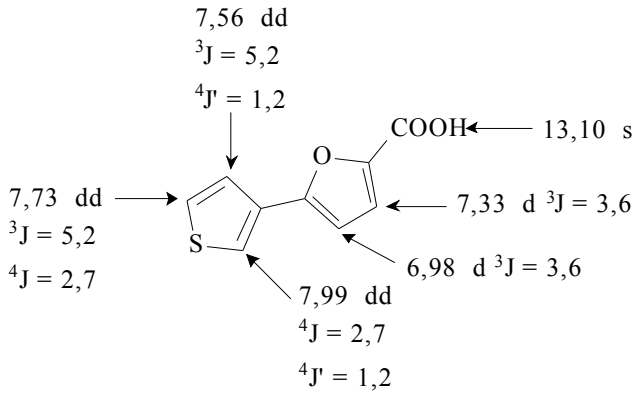
Méthode K : ***acide 5-(thién-3-yl)-2-furoïque 80***

Chauffer au reflux pendant 2 heures 0,9 g (4,32 mmol) de 5-(thién-3-yl)-2-furoate de méthyle **65** dans un mélange de 21,2 mL de soude 2M et d'éthanol dans les proportions 1 / 1. Après refroidissement, évaporer l'éthanol et diluer le milieu réactionnel par de l'eau. Acidifier par de l'acide chlorhydrique 6M. Filtrer le précipité formé et le rincer par de l'eau glacée.

Rendement : 86%
Solide blanc
F°C = 156-157 (H_2O)
$C_9H_6O_3S$
M_r = 194,21

IR (KBr, cm^{-1}) : 3438 (νOH) ; 3112 (ν=CH) ; 1681 (νC=O) ; 1545, 1484 (νC=C) ; 1306 (νC-O) ; 685 (νC-S)

RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



4.2 - ACIDES 5-QUINOLEINYL-2-FUROÏQUE

4.2.1 – BROMOQUINOLEINES

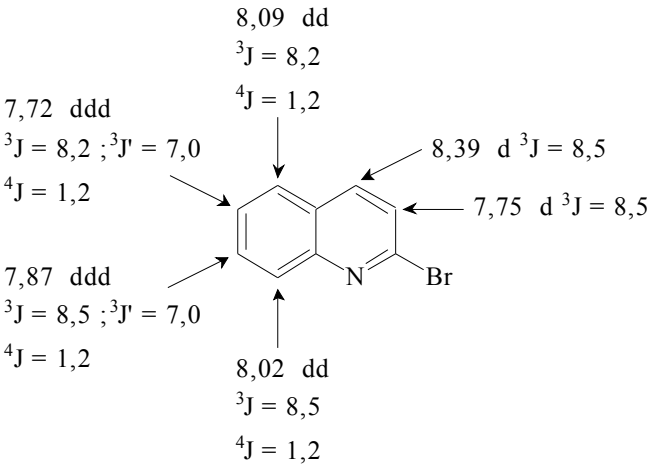
Méthode L : *2-bromoquinoléine 66*

Ajouter petit à petit 6,13 g (34,44 mmol, 5 équivalents) de *N*-bromosuccinimide à 9,03 g (34,43 mmol, 5 équivalents) de triphénylphosphine en solution dans 344,5 mL de dioxane anhydre sous argon. Agiter pendant 30 minutes à température ambiante. Ajouter 1 g (13,78 mmol) de 2-hydroxyquinoléine et chauffer au reflux pendant 4 heures. Evaporer à sec, reprendre le milieu réactionnel par du dichlorométhane et basifier par de la triéthylamine. Reévaporer à sec et chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane dans les proportions 1 / 1.

Rendement : 70%
Huile jaune
C_9H_6NBr
M_r = 194,05

IR (KBr, cm^{-1}) : 3060 (νCH_{Ar}) ; 1583, 1566, 1494 ($\nu C{=}C_{Ar}$, $\nu C{=}N$) ; 621 (νC-Br)

RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



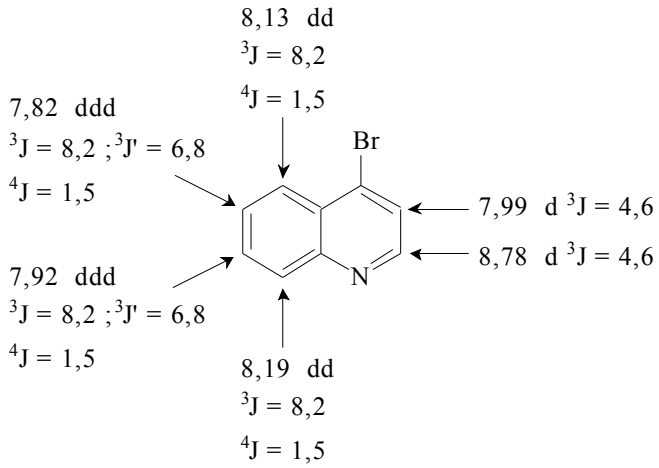
Méthode L : 4-*bromoquinoléine 67*

Utiliser la méthode **L** avec la 4-hydroxyquinoléine. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane dans les proportions 1 / 1.

Rendement : 74%
Huile jaune
C_9H_6NBr
M_r = 194,05

IR (KBr, cm^{-1}) : 3064 (νCH_{Ar}) ; 1579, 1554, 1493 ($\nu C=C_{Ar}$, $\nu C=N$) ; 651 (νC-Br)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



4..2.2 - ACIDE 5-(QUINOLEIN-3-YL)-2-FUROÏQUE

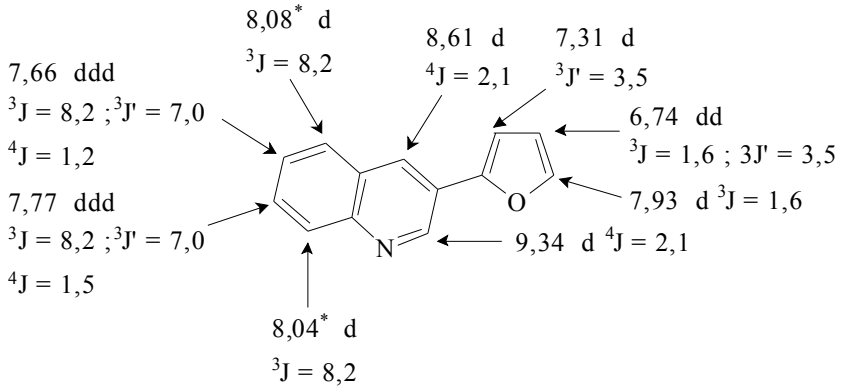
Méthode J : *3-(fur-2-yl)quinoléine 69*

Utiliser la méthode **J** avec la 3-bromoquinoléine et l'acide furane-2-boronique. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éther diéthylique dans les proportions 1 / 1.

Rendement : 62%
Solide beige
F°C = 79-80 (CH_2Cl_2 / EE)
$C_{13}H_9NO$
M_r = 195,22

IR (KBr, cm^{-1}) : 3102, 3030 (νCH_{Ar}) ; 1615, 1558, 1495 ($\nu C=C_{Ar}$, $\nu C=N$) ; 1287 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



5-(quinoléin-3-yl)-2-furaldéhyde 72

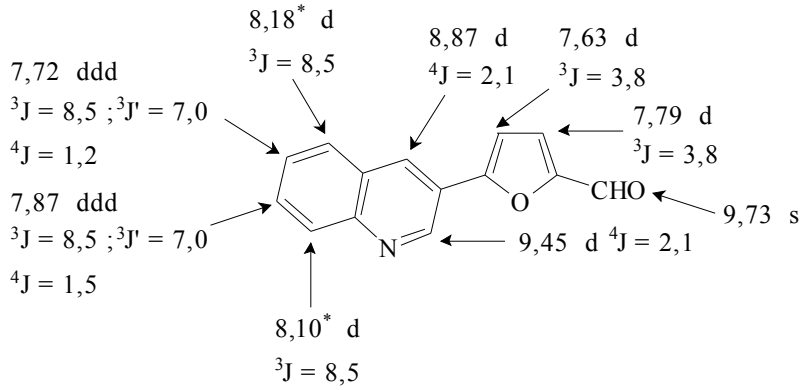
Méthode M[1] : Formylation de Vilsmeier-Haack

Ajouter goutte à goutte sous argon 0,54 mL (5,79 mmol, 1,5 équivalents) d'oxychlorure de phosphore à une solution refroidie à 0°C de 0,45 mL (5,79 mmol, 1,5 équivalents) de diméthylformamide anhydre dans 6,4 mL de 1,2-dichloroéthane anhydre. Laisser revenir à température ambiante et agiter pendant 30 minutes. Refroidir à 0°C par un bain de glace et ajouter goutte à goutte 0,75 g (3,84 mmol) de 3-(fur-2-yl)quinoléine **69** dissous dans le minimum de 1,2-dichloroéthane anhydre. Chauffer à 50°C pendant 1 heure 30. Après refroidissement, hydrolyser par de la soude 1M. Extraire par du dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par de l'éther diéthylique.

Rendement : 24%
Solide beige
F°C = 149-150 (EE)
$C_{14}H_9NO_2$
M_r = 223,23

IR (KBr, cm^{-1}) : 3109, 3041 (νCH_{Ar}) ; 1666 (νC =O), 1561, 1544, 1512, 1492 ($\nu C=C_{Ar}$, νC=N) ; 1270 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



Méthode M^2 : Formylation de Vilsmeier-Haack

Ajouter goutte à goutte sous argon 0,22 mL (2,36 mmol, 1,02 équivalents) d'oxychlorure de phosphore à 0,19 mL (2,44 mmol, 1,05 équivalents) de diméthylformamide anhydre refroidi à 0° C par un bain de glace et de sel. Ajouter ensuite goutte à goutte une solution de 0,455 g (2,33 mmol) de 3-(fur-2-yl)quinoléine **69** dans 1,2 mL de diméthylformamide anhydre en veillant à ce que la température ne dépasse pas 10°C. Laisser sous agitation à 10°C pendant 45 minutes puis à 35°C pendant 2 heures. Agiter énergiquement le mélange et introduire 3,4 g de glace pilée. Poursuivre l'agitation et additionner lentement 1,03 g (25,75 mmol, 11 équivalents) d'hydroxyde de sodium dans 2,9 mL d'eau. Porter à ébullition pendant 15 minutes. Après refroidissement, extraire par du dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par de l'éther diéthylique.

Rendement : 50%

Méthode M^3 : Réaction de Friedel et Crafts

A une solution de 1,5 g (7,68 mmol) de 3-(fur-2-yl)quinoléine **69** dans 70 mL d'un mélange de nitrométhane et de 1,2-dichloroéthane 1 / 1 refroidie à 0°C, ajouter sous argon, 3,54 mL (38,40 mmol, 5 équivalents) de dichlorométhylméthyléther puis progressivement 3,49 g (26,11 mmol, 3,4 équivalents) de chlorure d'aluminium. Après 30 minutes d'agitation, renouveler l'addition avec les mêmes quantités d'agent chloré et de chlorure d'aluminium. Après 30 minutes, répéter l'opération. Laisser réagir 30 minutes. Ajouter doucement 50 mL d'eau puis 245 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Extraire le milieu réactionnel par de l'éther diéthylique. Laver les phases organiques par une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par de l'éther diéthylique.

Rendement : 32%

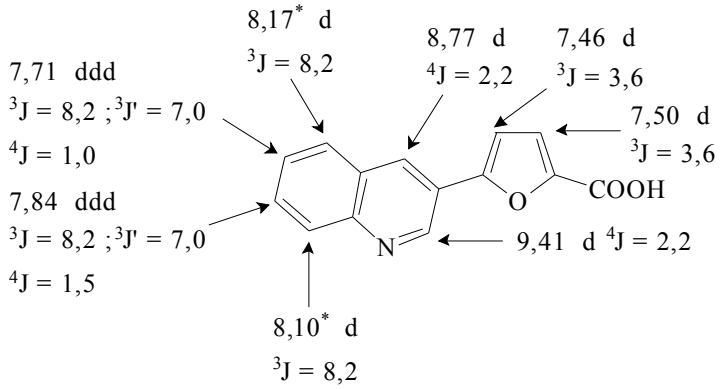
Méthode C^2 : *acide 5-(quinoléin-3-yl)-2-furoïque 82*

Dissoudre 0,36 g (1,61 mmol) de 5-(quinoléin-3-yl)-2-furaldéhyde **72** dans 33 mL de tétrahydrofurane et 87 mL de *tert*-butanol. Ajouter goutte à goutte 9,7 mL (19,4 mmol, 11,5 équivalents) d'une solution 2M de 2-méthylbut-2-ène dans le tétrahydrofurane. Additionner doucement une solution de 0,175 g (1,93 mmol, 1,2 équivalents) de chlorite de sodium et 2,89 g (20,94 mmol, 13 équivalents) de dihydrogénophosphate de sodium dissous dans 26 mL d'eau. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. Basifier par une solution d'hydroxyde de sodium 5M. Extraire par de l'éther diéthylique. Acidifier la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique 6M jusqu'à un pH de 6. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Reprendre le solide obtenu par de l'éther diisopropylique.

Rendement : 67%
Solide beige
F°C = 269-270 (EI)
$C_{14}H_9NO_3$
M_r = 239,23

IR (KBr, cm^{-1}) : 3449 (νOH) ; 3118 (νCH_{Ar}) ; 1704 (νC=O), 1562, 1508, 1458 ($\nu C=C_{Ar}$, νC=N) ; 1294 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



5 – Analogues de l'acide (2*E*)-3-(fur-2-yl)acrylique

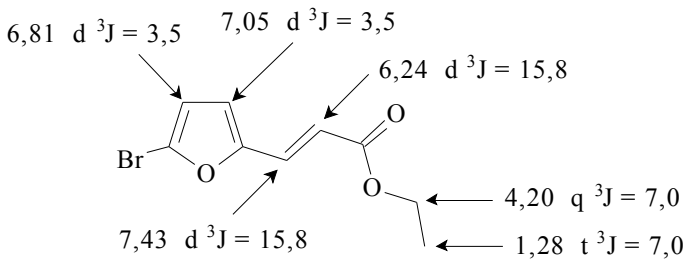
5.1 - ACIDE (2*E*)-3-(5-BROMOFUR-2-YL)ACRYLIQUE

Méthode N : (*2E)-3-(5-bromofur-2-yl)acrylate d'éthyle 84*

Ajouter goutte à goutte 8,58 mL (42,86 mmol, 1,5 équivalents) de (diéthoxyphosphoryl)acétate d'éthyle à une suspension de 1,71 g (42,86 mmol, 1,5 équivalents) d'hydrure de sodium dans 57 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après la fin du dégagement gazeux, ajouter goutte à goutte 5,0 g (28,57 mmol) de 5-bromo-2-furaldéhyde dissous dans 57 mL de tétrahydrofurane anhydre. Agiter à température ambiante pendant 12 heures. Diluer par de l'eau et extraire par du dichlorométhane. Laver les phases organiques par de l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole dans les proportions 1 / 1. Reprendre le solide obtenu par de l'hexane.

Rendement : 91%
Solide beige
$C_9H_9O_3Br$
M_r = 245,07

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



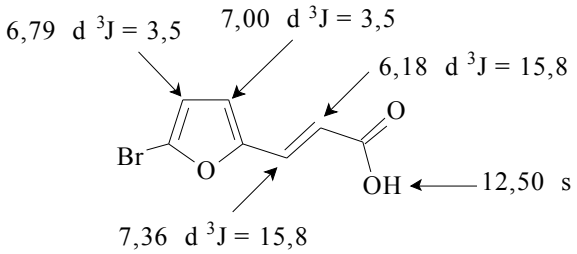
Méthode K : ***acide (2E)-3-(5-bromofur-2-yl)acrylique 85***

Chauffer au reflux pendant 2 heures 1,6 g (6,53 mmol) de (2*E*)-3-(5-bromofur-2-yl)acrylate d'éthyle **84** dans un mélange de 32 mL de soude 2M et d'éthanol dans les proportions 1 / 1. Après refroidissement, évaporer l'éthanol et diluer le milieu réactionnel par de l'eau. Acidifier par de l'acide chlorhydrique 6M. Filtrer le précipité formé et le rincer par de l'eau glacée.

Rendement : 93%
Solide beige
F°C = 177-178 (H_2O)
$C_7H_5O_3Br$
M_r = 217,02

IR (KBr, cm^{-1}) : 3430 (νOH) ; 3133 (νCH_{Ar}) ; 1694 (νC=O) ; 1670, 1625 (νC=C) ; 1278 (νC-O) ; 666 (νC-Br)

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



5.2 - ACIDE (2*E*)-3-(5-PHENYLFUR-2-YL)ACRYLIQUE

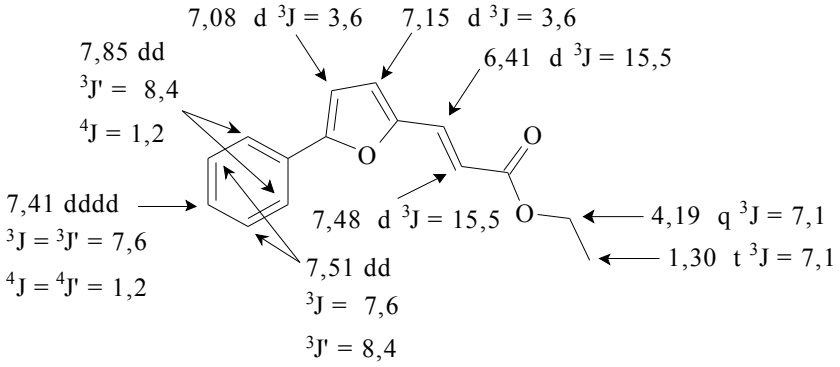
Méthode J : ***(2E)-3-(5-phénylfur-2-yl)acrylate d'éthyle 86***

Utiliser la méthode **J** avec le (2*E*)-3-(5-bromofur-2-yl)acrylate d'éthyle **84** et l'acide phénylboronique. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'éther diéthylique dans les proportions 85 / 15. Reprendre le solide obtenu par de l'éther diisopropylique.

Rendement : 79%
Solide blanc
F°C = 83-84 (EI)
$C_{15}H_{14}O_3$
M_r = 242,27

IR (KBr, cm^{-1}) : 3071, 3025 (νCH_{Ar}) ; 1705 (νC=O) ; 1625 (νC=C) ; 1560, 1522, 1477 ($\nu C{=}C_{Ar}$) ; 1246, 1197, 1159 (νC-O)

RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



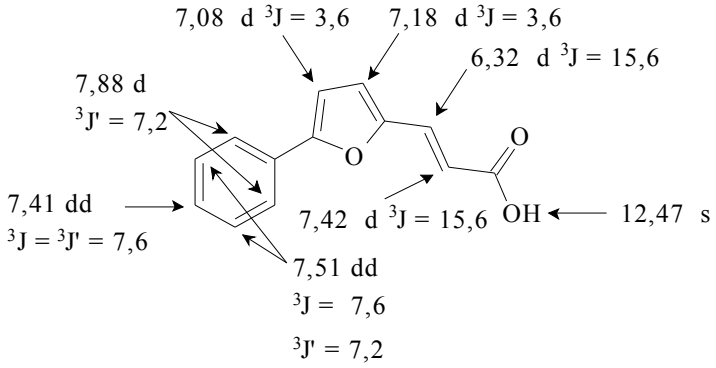
Méthode K : ***acide (2E)-3-(5-phénylfur-2-yl)acrylique 87***

Utiliser la méthode **K** avec le (2*E*)-3-(5-phénylfur-2-yl)acrylate d'éthyle **86**.

Rendement : 89%
Solide jaune pale
F°C = 169-170 (H_2O)
$C_{13}H_{10}O_3$
M_r = 214,22

IR (KBr, cm^{-1}) : 3450 (νOH) ; 3074, 3005 (νCH_{Ar}) ; 1681 (νC=O) ; 1623 (νC=C) ; 1561, 1482 ($\nu C{=}C_{Ar}$) ; 1250, 1213 (νC-O)

RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

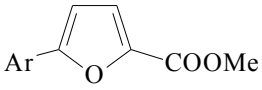


II – CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

Ne figurent dans ces tableaux que les composés faisant partie d'une série

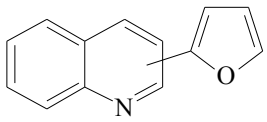
ANALOGUES DE L'ACIDE 2-FUROÏQUE

Tableau 1 : 5-ARYL-2-FUROATE DE METHYLE



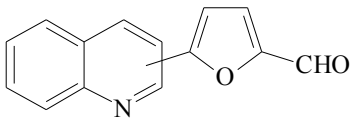
N°	Ar	Formule brute M_r	Méthode J Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
61	Phénylvinyle	$C_{14}H_{12}O_3$ 228,25	74	63-64 (CH_2Cl_2 / cHex)	Solide jaune
62	Fur-2-yle	$C_{10}H_8O_4$ 192,17	57	64-65 (CH_2Cl_2)	Solide marron
63	Fur-3-yle	$C_{10}H_8O_4$ 192,17	80	/	Huile jaune
64	Thién-2-yle	$C_{10}H_8O_3S$ 208,23	52	/	Huile jaune
65	Thién-3-yle	$C_{10}H_8O_3S$ 208,23	97	70-71 (CH_2Cl_2 / EDP)	Solide marron

Tableau 2 : (FUR-2-YL)QUINOLEINE



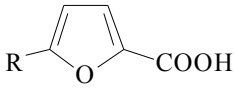
N°	Position	Formule brute M_r	Méthode J Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
68	2	$C_{13}H_9NO$ 195,22	86	78-79 (CH_2Cl_2)	Solide marron
69	3	$C_{13}H_9NO$ 195,22	62	79-80 (CH_2Cl_2)	Solide beige
70	4	$C_{13}H_9NO$ 195,22	66	/	Huile jaune

Tableau 3 : 5-QUINOLEINYL-2-FURALDEHYDE



N°	Position	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
71	2	$C_{14}H_9NO_2$ 223,23	**M²** :27 **M³** :48	105-106 (EI)	Solide marron
72	3	$C_{14}H_9NO_2$ 223,23	**M¹** :24 **M²** :50 **M³** :32	149-150 (EI)	Solide beige
73	4	$C_{14}H_9NO_2$ 223,23	**M³** :33	96-97 (EI)	Solide marron

Tableau 4 : ANALOGUES DE L'ACIDE 2-FUROÏQUE



N°	R	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
74	Méthyle	$C_6H_6O_3$ 126,11	**C¹** 52	85-86 (EI)	Solide beige
75	Phényle	$C_{11}H_8O_3$ 188,18	**C¹** 63	144-145 (EI)	Solide beige
76	Phénylvinyle	$C_{13}H_{10}O_3$ 214,22	**K** 91	189-190 (H_2O)	Solide blanc
77	Fur-2-yle	$C_9H_6O_4$ 178,14	**K** 69	144-145 (H_2O)	Solide beige
78	Fur-3-yle	$C_9H_6O_4$ 178,14	**K** 71	151-152 (cHex)	Solide beige
79	Thién-2-yle	$C_9H_6O_3S$ 194,21	**K** 84	166-167 (H_2O)	Solide blanc
80	Thién-3-yle	$C_9H_6O_3S$ 194,21	**K** 86	157-158 (H_2O)	Solide blanc
81	Quinoléin-2-yle	$C_{14}H_9NO_3$ 239,23	**C²** 16	235-236 (AE)	Solide beige
82	Quinoléin-3-yle	$C_{14}H_9NO_3$ 239,23	**C²** 67	269-270 (EI)	Solide beige
83	Quinoléin-4-yle	$C_{14}H_9NO_3$ 239,23	**C²** 34	231-232 (AE)	Solide jaune

SYNTHESE DE COMPOSES BENZIMIDAZOLES

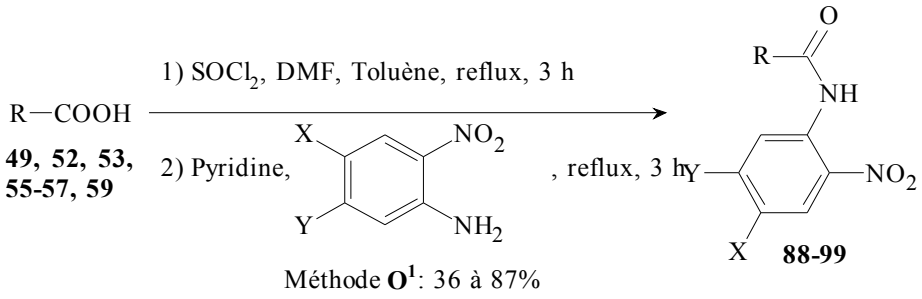
PARTIE THEORIQUE

Par analogie structurale avec le composé de référence A.I.C.A.R. (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléoside), l'accès à des dérivés benzimidazoles en série oxygénée a été envisagé. Le principe général de synthèse utilisé passe par l'intermédiaire de *N*-(2-nitrophényl) carboxamides[142], ceci afin de faciliter les purifications des produits.

A – SERIE HETEROCYCLIQUE (TETRAHYDROFURANE ET PYRANE, CHROMANE ET BENZOFURANE

Au vu de la faible réactivité de la 2-nitroaniline, la méthode de choix de formation de l'amide consiste à activer l'acide sous forme de chlorure d'acide par traitement avec le chlorure de thionyle en présence d'une quantité catalytique de diméthylformamide au reflux du toluène, l'espèce réactive étant le chlorure de *N*,*N*-diméthylchlorométhylène iminium.

Certains acides, comme les acides tétrahydrofurane-2 ou 3-carboxyliques ou l'acide benzofuran-2-carboxylique sont commercialisés, les autres acides de départ ont été synthétisés selon diverses méthodes (voir chapitre précédent). Le chlorure d'acide, isolé mais non purifié, est mis directement en réaction avec l'amine au reflux de la pyridine pour conduire à l'amide.



Méthode **O**[1]: 36 à 87%

Schéma 1

N°	R	X	Y	Rdt (%)
88	Tétrahydrofuran-2-yle	H	H	72
89	Tétrahydrofuran-3-yle	H	H	66
90	Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yle	H	H	51
91	Tétrahydro-2*H*-pyran-3-yle	H	H	36
92	Chroman-2-yle	H	H	79
93	6-Acétyl-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yle	H	H	59
94	Chroman-3-yle	H	H	75
95	Chroman-4-yle	H	H	37

[142] R. J. Alaimo *et al*., *J. Med. Chem*., **1978**, 21(3), 298-300

N°	R	X	Y	Rdt (%)
96	Benzofuran-2-yle	H	H	87
97	Benzofuran-2-yle	CH_3	CH_3	47
98	Benzofuran-3-yle	H	H	83
99	2*H*-Chromène-3-yle	H	H	82

Le groupement nitro de ces amides **88-99** est ensuite réduit par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon, la cyclisation étant réalisée à chaud en milieu eau / acide chlorhydrique concentré.

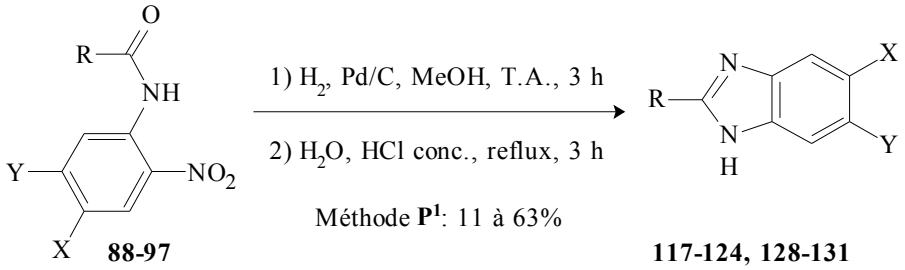


Schéma 2

N°	R	X	Y	Rdt (%)
117	Tétrahydrofuran-2-yle	H	H	44
118	Tétrahydrofuran-3-yle	H	H	63
119	Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yle	H	H	56
120	Tétrahydro-2*H*-pyran-3-yle	H	H	43
121	2,3-Dihydrobenzofuran-3-yle	H	H	53
122	Chroman-2-yle	H	H	38
123	6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yle	H	H	60
124	6-Acétyl-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yle	H	H	11
128	Chroman-3-yle	H	H	44
129	Chroman-4-yle	H	H	44
130	Benzofuran-2-yle	H	H	53
131	Benzofuran-2-yle	CH_3	CH_3	13

Pour les molécules possédant une double liaison sensible à l'hydrogénation catalytique comme l'acide benzofurane-3-carboxylique ou l'acide 2*H*-chromène-3-carboxylique, le groupement nitro est réduit par l'action du fer[174] en milieu eau / acide chlorhydrique.

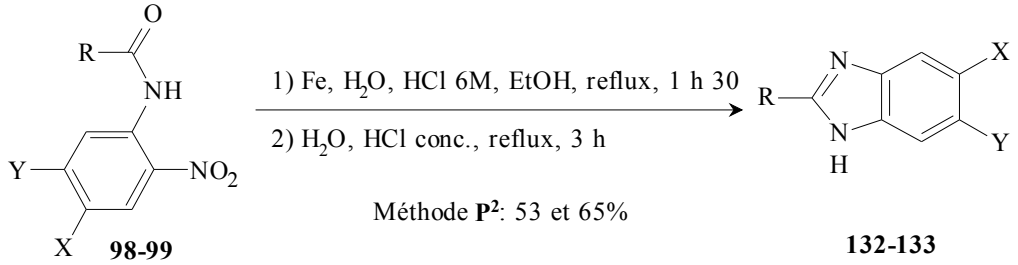
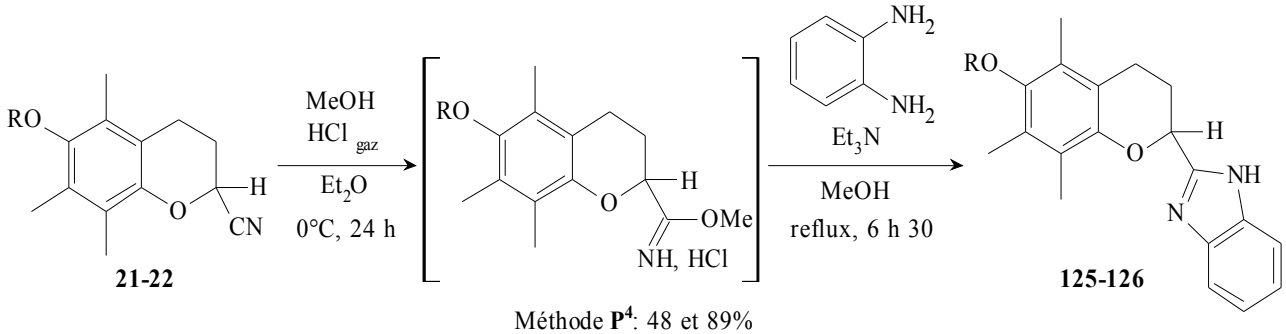


Schéma 3

N°	R	X	Y	Rdt (%)
132	Benzofuran-3-yle	H	H	65
133	2*H*-Chromène-3-yle	H	H	53

La cyclisation est réalisée dans les mêmes conditions opératoires que précédemment.

Deux exceptions ont été observées pour les acides 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane-2-carboxylique **5** et 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-acétique **10** pour lesquels le chlorure d'acide n'a pu être formé, le milieu réactionnel se dégradant assez rapidement.
D'autres méthodes d'activation ont été expérimentées (sous forme d'anhydrides d'acides carboxylique et phosphorique à l'aide du dichlorophopsphate de phényle[175] ou sous forme de sels d'acyloxypyridinium à l'aide de l'iodure de 2-chloro-*N*-méthylpyridinium[176]) sans plus de résultats.
Le 2-(6-hydroxy-5,7,8-triméthylchroman-2-yl)-1*H*-benzimidazole **125** et son analogue acétylé **126** ont été synthétisés *via* le chlorhydrate d'iminoéther à partir des nitriles correspondants **21-22** selon la méthode décrite pour l'accès aux imidazolines.



Méthode **P4**: 48 et 89%

Schéma 4

N°	R	Rdt (%)
125	H	89
126	$COCH_3$	48

[174] C. A. Merlic *et al*., *J. Org. Chem*., **1995**, 60(11), 3365-3369
[175] A. Arrieta *et al*., *Tet*., **1985**, 41(9), 1703-1712
[176] E. Bald *et al*., *Chem. Lett*., **1975**, 11, 1163-1166

Le 2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-ylméthyl)-1*H*-benzimidazole **127** a quant à lui été synthétisé à partir de l'ester méthylique **15** à l'aide du triméthylaluminium avec un faible rendement.

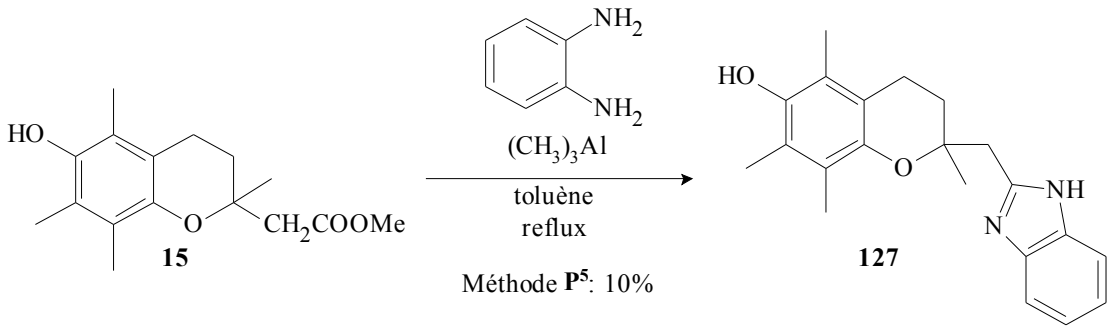


Schéma 5

*Les benzimidazoles **117-133** ont été testés in vitro. Seule la molécule **130** présentant un groupement benzofuran-2-yle a montré une activité intéressante. Mais ce produit n'étant pas original, nous nous sommes intéressés aux dérivés du furane.*

B – SERIE FURANE

Dans un premier temps, l'intérêt du motif phényle associé au noyau furane a été étudié. Le 2-(5-phénylfur-2-yl)-1*H*-benzimidazole **134** a ainsi été synthétisé *via* la méthode précédente.

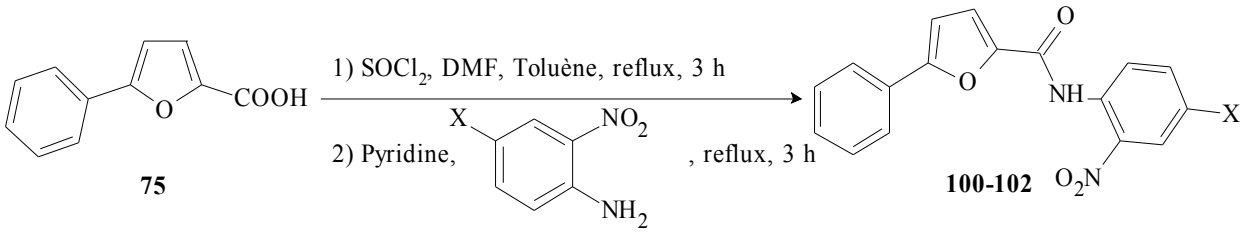


Schéma 6

N°	X	Rdt (%)
100	H	70
101	CF_3	56
102	OCH_3	57

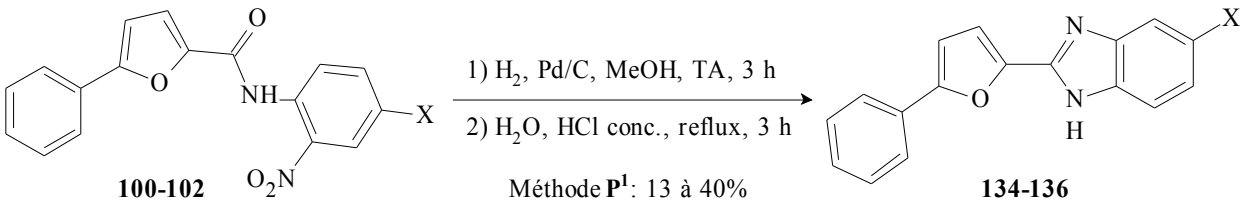


Schéma 7

N°	X	Rdt (%)
134	H	40
135	CF_3	13
136	OCH_3	20

*Testé, il a présenté une activité encore plus significative que le dérivé **130**. La présence d'un substituant en position 6 du benzimidazole électrodonneur comme un méthoxyle (produit **136**) ou électroattracteur comme un trifluorométhyle (produit **135**) ne provoque aucune amélioration de l'activité. Malheureusement, ces molécules étant brevetées[177], nous avons dû réorienter notre pharmacomodulation.*

I – PHARMACOMODULATION EN C_5 DU FURANE

Les premiers essais réalisés en série furane ont montré que cet hétérocycle est très sensible à l'hydrogénation catalytique quel que soit le catalyseur employé (Pd, Ni). Une voie alternative d'accès a donc été envisagée.

Elle consiste à synthétiser un amide intermédiaire avec l'*o*-phénylènediamine protégée sur l'un des groupements amines par un motif acétyle, rendant ainsi cette fonction moins réactive.

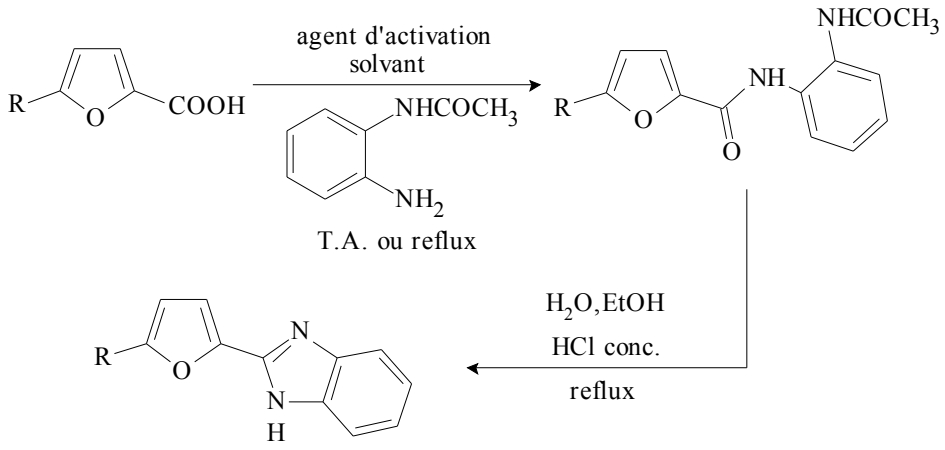


Schéma 8

Un chauffage en milieu acide chlorhydrique concentré en présence d'éthanol, nécessaire à l'homogénéisation de la solution, permet d'une part la déprotection de l'amine et d'autre part la cyclisation en benzimidazole.
Dans ce cas, l'activation des acides par le dichlorophosphate de phényle en présence de diméthylformamide et de pyridine dans le dichlorométhane s'est révélée être la méthode la plus performante pour synthétiser les *N*-(2-acétylaminophényl)carboxamides.

Il se formerait entre le dichlorophosphate de phényle et le diméthylformamide un complexe **I**. Ce dernier réagit avec l'acide carboxylique pour conduire soit à un anhydride mixte d'acide carboxylique et d'acide phosphorique **II** soit à une autre espèce activée **III** ou **IV**[178].

[177] D. Bovkin *et al*., *Brevet international* WO 02 / 055025, **2002**
[178] B. Delest, *thèse de doctorat*, Université de Nantes, **2002**, 218

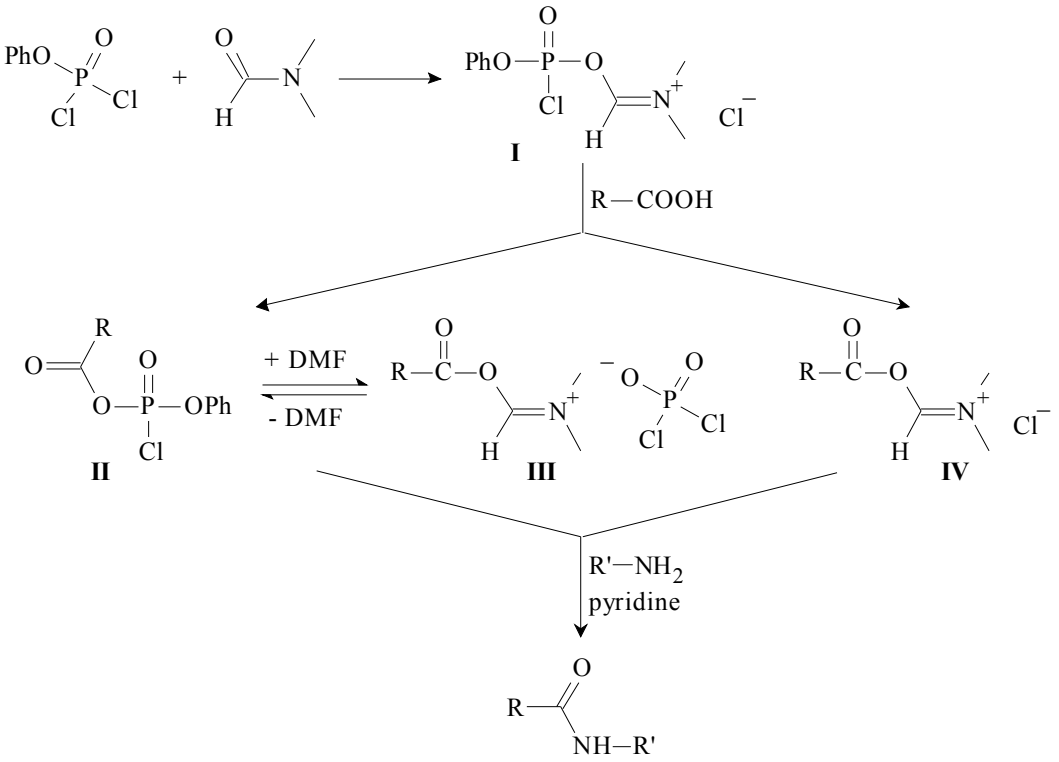
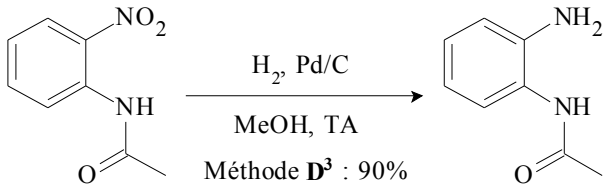


Schéma 9

L'addition de l'amine sur cet intermédiaire permet d'accéder aux amides avec de bons rendements et des temps de réaction plus courts.

Une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon du *N*-(2-nitrophényl) acétamide permet de former la diamine de départ.



103

Schéma 10

La nature du substituant en C_5 du furane a donc dans un premier temps été étudiée.

Les amides non substitué **104**, fonctionnalisés par un groupement alkyle **105**, un halogène **106**, un phényléthényle **107**, un hétérocycle oxygéné **108-109** ou soufré **110-111**, ont ainsi été synthétisés suivant l'une ou l'autre des méthodes d'amidification

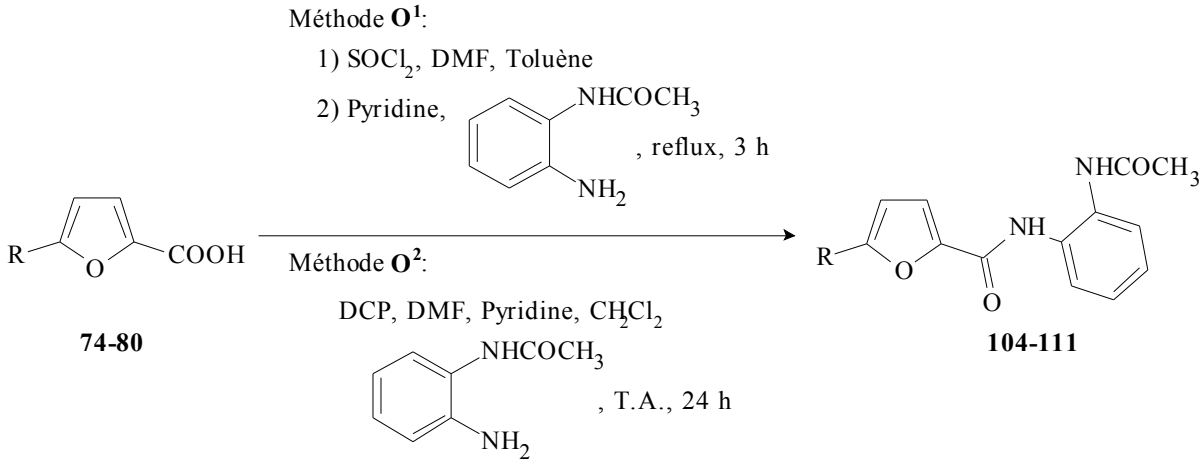


Schéma 11

N°	R	Méthode : Rdt (%)
104	H	**O¹**: 58
105	Méthyle	**O¹**: 45
106	Br	**O¹**: 60
107	Phénylvinyle	**O²**: 45
108	Fur-2-yle	**O²**: 67
109	Fur-3-yle	**O²**: 55
110	Thién-2-yle	**O²**: 58
111	Thién-3-yle	**O²**: 56

Puis ces amides sont cyclisés en milieu acide pour fournir les produits **137-144**.

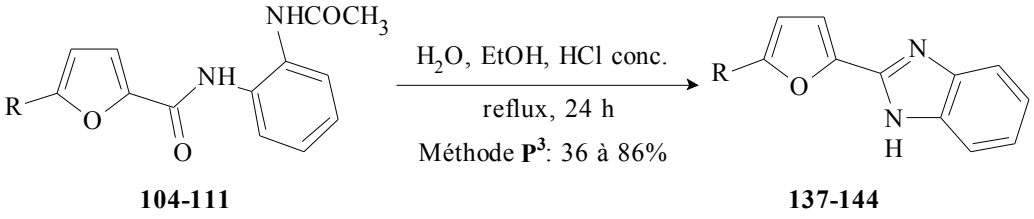
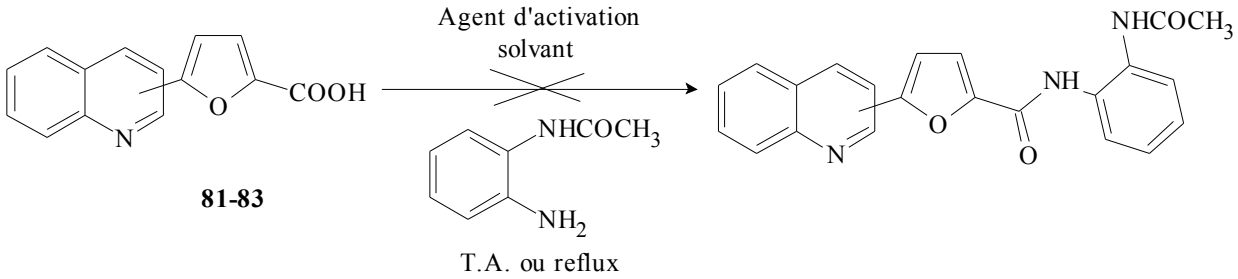


Schéma 12

N°	R	Rdt (%)
137	H	74
138	Méthyle	36
139	Br	86
140	Phénylvinyle	70

141	Fur-2-yle	67
142	Fur-3-yle	80
143	Thién-2-yle	81
144	Thién-3-yle	85

Par contre, des essais réalisés avec les acides 5-quinoléinyl-2-furoiques **81-83** ne nous ont pas permis d'accéder aux amides correspondants quelle que soit la méthode d'activation de l'acide utilisée (à l'aide du dichlorophosphate de phényle en présence ou non de diméthylformamide ou à l'aide du 2-chloro-*N*-méthylpyridinium).



81-83

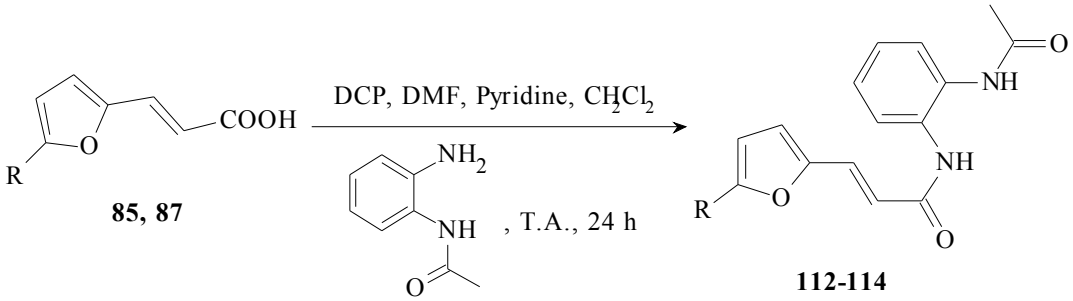
Schéma 13

Les premières pharmacomodulations réalisées, c'est-à-dire la substitution du furane par un méthyle ou un halogène conduisent à des molécules non actives. Les résultats pharmacologiques pour les autres produits ***140-144*** *ne nous ont pas encore été communiqués au jour de la rédaction de cette thèse.*

II – PHARMACOMODULATION EN C_2 et C_3 DU FURANE

La deuxième pharmacomodulation réalisée a consisté à faire varier la longueur de la chaîne entre le noyau furane et l'hétérocycle azoté en intercalant un chaînon éthényle.

Les amides **112-114** en série (2*E*)-*N*-[2-(acétylamino)phényl]-3-(fur-2-yl)acrylamide ont ainsi été synthétisés avec de bons rendements



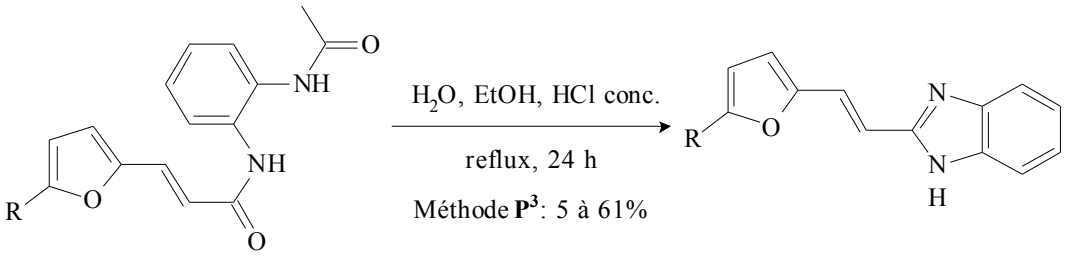
85, 87 **112-114**

Méthode **O²**: 51 à 77%

Schéma 14

N°	R	Rdt (%)
112	H	74
113	Br	51
114	Phényle	77

et cyclisés en milieu acide pour conduire aux benzimidazoles **145-147**.



112-114 **145-147**

Schéma 15

N°	R	Rdt (%)
145	H	5
146	Br	23
147	Phényle	61

La position du noyau benzimidazole sur le cycle furane a ensuite été modifiée. Deux amides en C_3 **115-116** ont ainsi été formés.

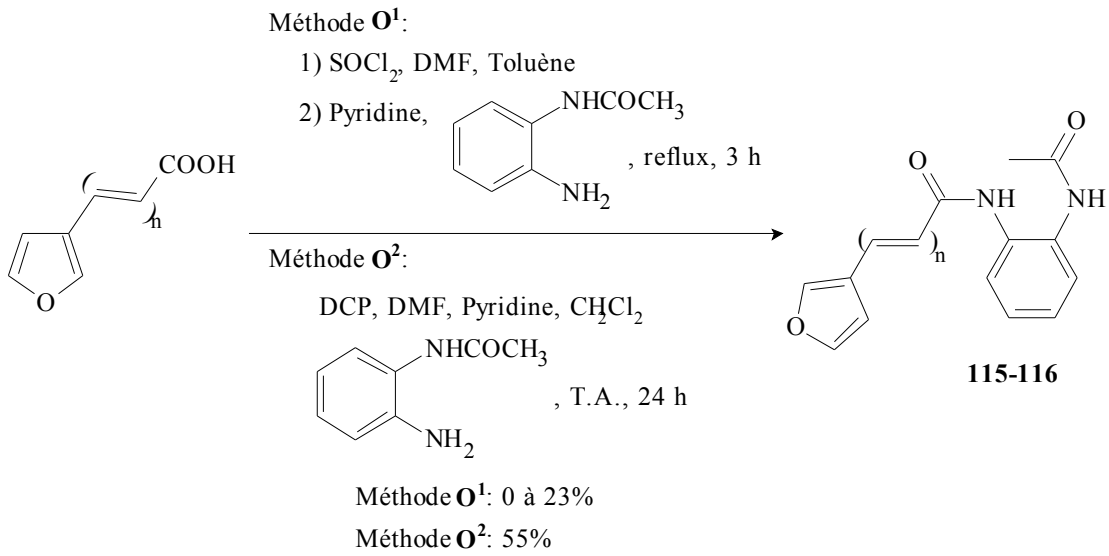


Schéma 16

N°	n	Méthode: Rdt (%)
115	0	**O¹** : 23
116	1	**O¹** : 0 **O²** : 55

Seul le dérivé **115** a été cyclisé en benzimidazole **148**, l'amide en série éthylénique ayant été purifié très difficilement, la quantité restante n'étant pas suffisante pour la poursuite de la synthèse.

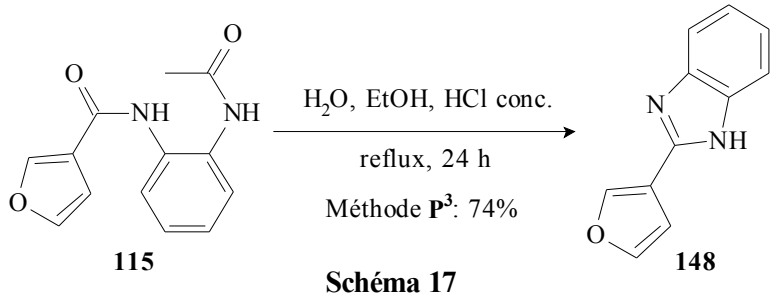


Schéma 17

L'étude pharmacologique de ces composés a montré que l'insertion du chaînon vinylique entre les deux noyaux furane et benzimidazole provoque une nette chute de l'activité voir même rend certaines molécules inactives. De même, la variation de la position de l'hétérocycle azoté du C_2 au C_3 du furane entraîne une nette diminution de l'activité. L'enchaînement furane-benzimidazole en C_2 semble donc nécessaire pour le maintien des propriétés pharmacologiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

I – METHODES DE SYNTHESE

1 – Composés amides

1.1 – *N*-(2-NITROPHENYL)CARBOXAMIDES

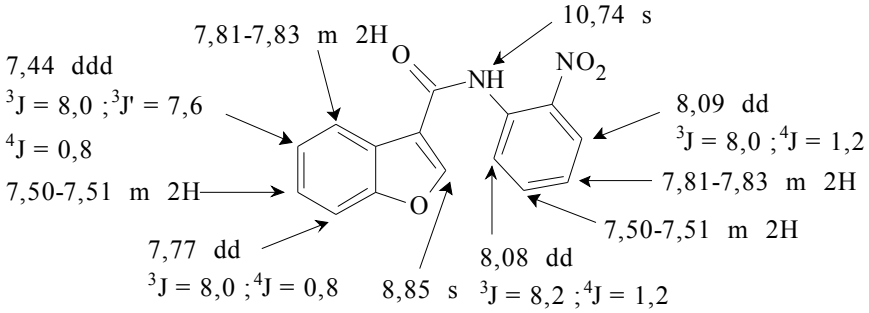
Méthode O[1] : Passage par un chlorure d'acide
***N*-(2-nitrophényl)benzofuran-3-carboxamide 98**

Ajouter goutte à goutte 0,34 mL (4,69 mmol, 1,5 équivalents) de chlorure de thionyle puis quelques gouttes de diméthylformamide anhydre à une solution de 0,5 g (3,08 mmol) de l'acide benzofurane-3-carboxylique **59** dans 12 mL de toluène anhydre. Chauffer au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, évaporer à sec le toluène et le chlorure de thionyle en excès. Ajouter goutte à goutte ce chlorure d'acide dilué dans 1,5 mL de pyridine anhydre à une solution de 0,42 g (3,04 mmol, 1 équivalent) de 2-nitroaniline dans 1,5 mL de pyridine anhydre. Chauffer au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, verser sur un mélange eau / glace. Filtrer sur fritté le précipité formé et le rincer par de l'eau glacée. Recristalliser par de l'éther diisopropylique.

Rendement : 83%
Solide jaune
F°C = 128-129 (EI)
$C_{15}H_{10}N_2O_4$
M_r = 282,26

IR (KBr, cm^{-1}) : 3329 (νNH) ; 1683 (νC=O) ; 1587 (νC=C) ; 1587, 1554, 1499 (νC=C_{Ar}) ; 1499 (δNH) ; 1499, 1330 (νNO_2) ; 1261, 1126 (νC-O) ; 741 (δCH_{Ar})

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



1.2 – *N*-(2-(ACETYLAMINO)PHENYL)CARBOXAMIDES

Méthode O[2] : Utilisation du dichlorophosphate de phényle

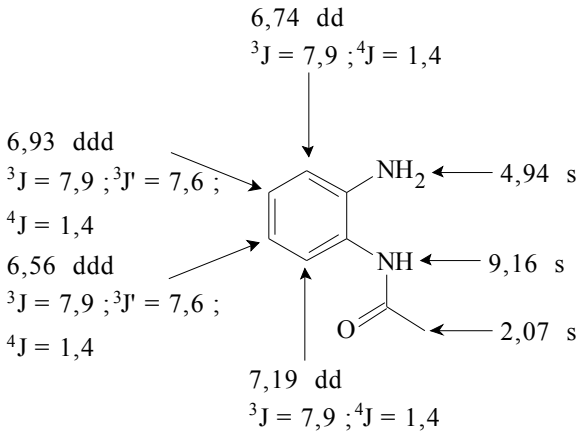
N-(2-aminophényl)acétamide 103

Utiliser la méthode **D**[3] avec le *N*-(2-nitrophényl)acétamide.

Rendement : 90%
Solide blanc
F°C = 128-129 (EI)
$C_8H_{10}N_2O$
M_r = 150,18

IR (KBr, cm^{-1}) : 3458, 3366 (νNH) ; 1639 (νC=O) ; 1588, 1533, 1497, 1457 (νC=C_{Ar}) ; 1497 (δNH) ; 1255 (amide III) ; 745 (δCH_{Ar})

RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



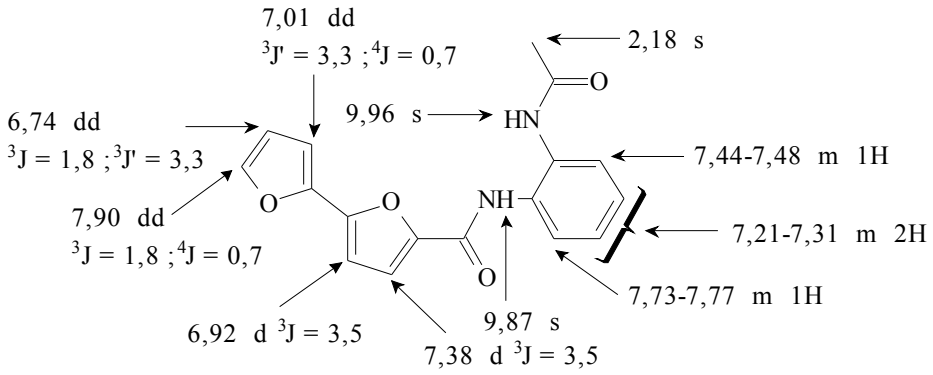
N-[2-(acétylamino)phényl]-5-(furan-2-yl)furane-2-carboxamide 108

Ajouter goutte à goutte sous argon 0,44 mL (2,95 mmol, 1,2 équivalents) de dichlorophosphate de phényle à 0,35 mL (4,50 mmol, 1,9 équivalents) de diméthylformamide anhydre refroidi à 0°C par un bain de glace. Laisser sous agitation pendant 5 minutes à température ambiante. Dissoudre le précipité formé dans 18 mL de dichlorométhane anhydre. Ajouter 0,42 g (2,36 mmol) de l'acide 2-(furan-2-yl)furane-5-carboxylique **77**. Laisser sous agitation pendant 10 minutes. Ajouter goutte à goutte 0,76 ml (9,32 mmol, 3,9 équivalents) de pyridine anhydre et laisser sous agitation pendant 10 minutes. Ajouter 0,36 g (2,40 mmol, 1 équivalent) de N-(2-aminophényl) acétamide 103 et laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Diluer le milieu réactionnel par de l'eau et extraire la phase aqueuse par du dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle. Laver le solide obtenu par de l'éther diisopropylique.

Rendement : 67%
Solide blanc
F°C = 190-191 (EI)
$C_{17}H_{14}N_2O_4$
M_r = 310,31

IR (KBr, cm^{-1}) : 3300 (νNH) ; 3140 (ν=CH) ; 3075 (νCH_{Ar}) ; 1680 (νC=O) ; 1605 (νC=C) ; 1577, 1540, 1483, 1470 ($\nu C=C_{Ar}$) ; 1483 (δNH) ;1271 (νC-O) ; 746 (δCH_{Ar})

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



2 – Composés benzimidazoles

2.1 – A PARTIR DES AMIDES

Méthode P[1] : Réduction du groupement nitro par le palladium sur charbon et cyclisation en milieu acide

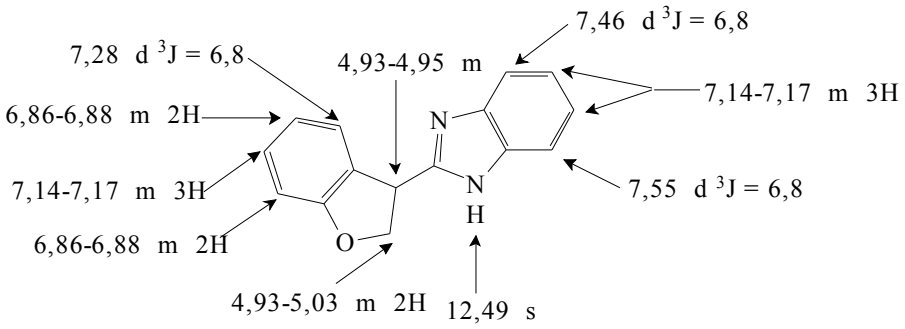
2-(2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-1H-benzimidazole 121

Hydrogéner 0,2 g (0,71 mmol) de *N*-(2-nitrophényl)-1-benzofurane-3-carboxamide **98** en solution dans 25 mL de méthanol anhydre en présence de palladium sur charbon à température ambiante pendant 3 heures. Filtrer le catalyseur et évaporer le milieu réactionnel à sec. Reprendre le solide obtenu dans un mélange d'eau et d'acide chlorhydrique concentré 3,80 mL / 0,11 mL. Porter au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, faire précipiter par une solution de NH_4OH, filtrer et laver le précipité par de l'eau glacée.

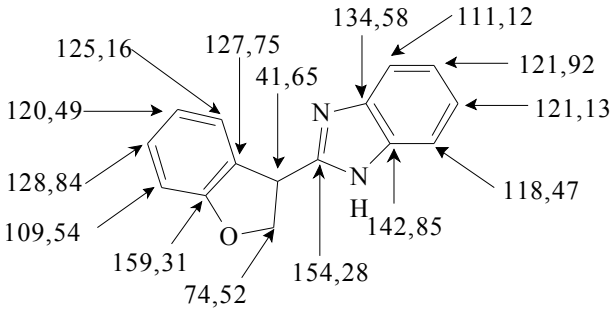
Rendement : 53%
Solide blanc
F°C = 215-216 (H_2O)
$C_{15}H_{12}N_2O$
M_R = 236,27

IR (KBr, cm^{-1}) : 3414 (ν NH); 1597 (ν C=N); 1483, 1456 ($\nu C=C_{Ar}$); 1235 (ν C-O, ν C-N), 748 (δ CH_{Ar})

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :



Méthode P^2 : Réduction du groupement nitro par le fer et cyclisation en milieu acide

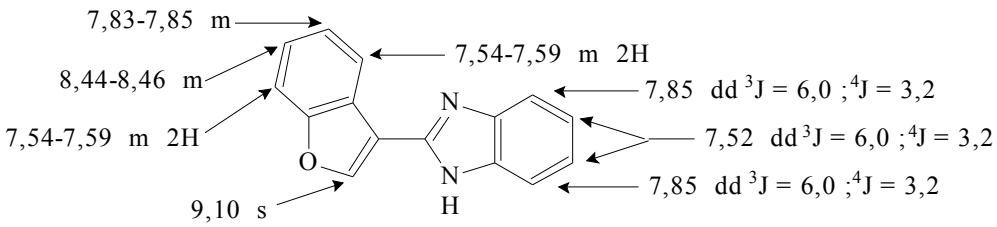
2-(benzofuran-3-yl)-1H-benzimidazole 132

Ajouter 1,28 g de fer (22,92 mmol, 21,6 équivalents) puis 2,08 mL d'eau et 0,09 mL d'acide chlorhydrique 6M à une solution de 0,3 g (1,06 mmol) de *N*-(2-nitrophényl)benzofurane-3-carboxamide **98** dans 8,3 mL d'éthanol. Chauffer au reflux pendant 1 heure 30. Filtrer le résidu minéral à chaud et extraire le filtrat par du dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Reprendre le solide obtenu par un mélange d'eau et d'acide chlorhydrique concentré 5,70 mL / 0,16 mL. Porter au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, faire précipiter par une solution de NH_4OH, filtrer et laver le précipité par de l'eau glacée. Après séchage, laver le solide par de l'acétone.

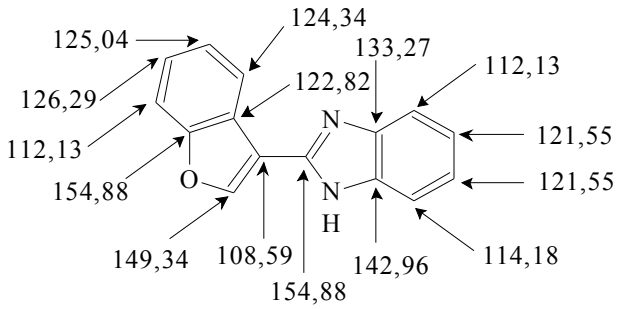
Rendement : 65%
Solide beige
F°C = 180-181 (Acétone)
$C_{15}H_{10}N_2O$
M_R = 234,26

IR (KBr, cm^{-1}) : 3424(ν NH); 1633 (ν C=N); 1599, 1526, 1504 (νC=C_{Ar}); 1257 (ν C-O); 1225, 1141 (ν C-N), 748 (δ CH_{Ar})

RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :



Méthode P³ : Désacétylation et cyclisation en milieu acide

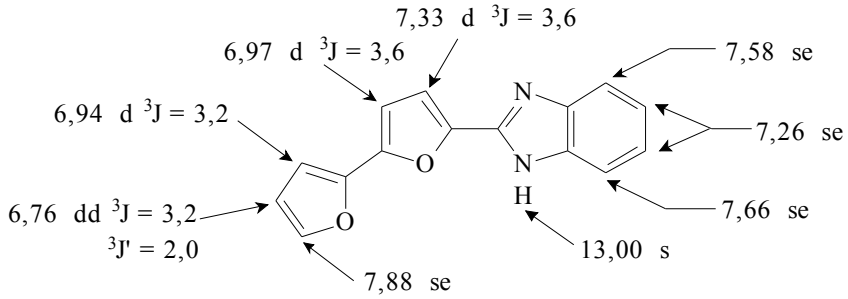
2-[5-(fur-2-yl)-fur-2-yl]-1H-benzimidazole 141

Porter au reflux pendant 24 heures 0,4 g de *N*-[2-(acétylamino)phényl]-5-(fur-2-yl)-2-furamide **108** dans un mélange d'eau, d'acide chlorhydrique concentré et d'éthanol 5,2 mL / 0,7 mL / 5,2 mL. Après refroidissement, faire précipiter par une solution de NH_4OH et laver le précipité par de l'eau glacée. Reprendre le solide par de l'éther diisopropylique.

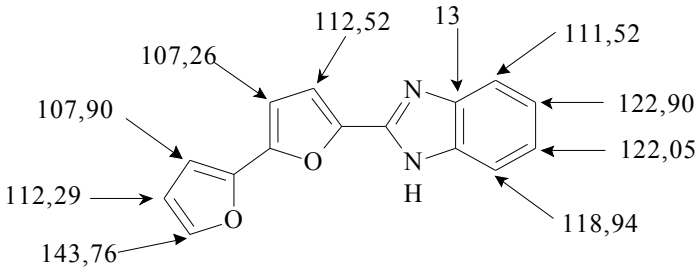
Rendement : 67%
Solide beige
F°C = 202-203 (EI)
$C_{15}H_{10}N_2O_2$
M_R = 250,26

IR (KBr, cm^{-1}) : 3423 (ν NH); 3132 (ν=CH) ; 3057 (νCH_{Ar}) ; 1626 (ν C=N); 1603(ν C=C); 1528, 1475, 1455 ($\nu C=C_{Ar}$); 1276 (ν C-O); 1232, 1211 (ν C-N); 743 (δCH_{Ar})

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :



2.2 – A PARTIR DES NITRILES OU ESTERS

Méthode P[4] : à partir des nitriles par formation d'un chlorhydrate d'iminoéther

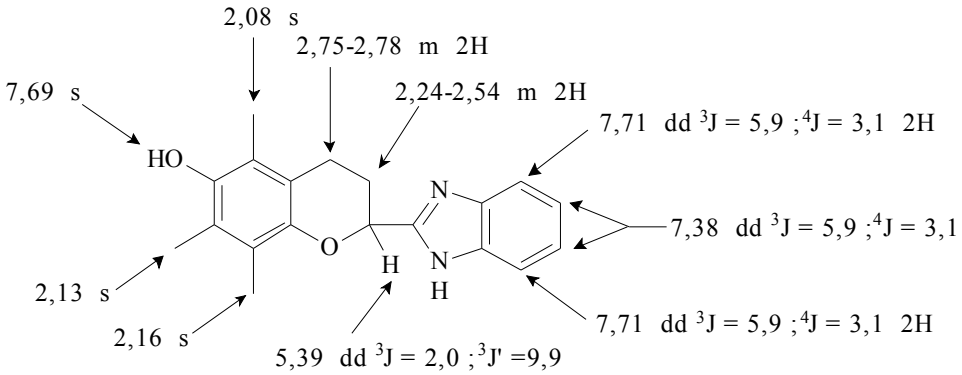
2-(6-hydroxy-5,7,8-triméthylchroman-2-yl)-1H-benzimidazole 125

Faire buller pendant 15 minutes de l'acide chlorhydrique sec dans une solution refroidie à O°C de 1,00 g (4,60 mmol) de 6-hydroxy-5,7,8-triméthylchromane-2-carbonitrile **21** dans 15 mL d'éther diéthylique anhydre et 0,2 mL de méthanol anhydre. Laisser sous agitation à O°C pendant 12 heures. Filtrer le sel formé et le rincer par de l'éther diéthylique anhydre. A une solution de ce chlorhydrate dans 15 mL d'éthanol anhydre, ajouter goutte à goutte 0,65 mL (4,62 mmol, 1 équivalent) de triéthylamine puis 0,80 g (7,40 mmol, 1,6 équivalents) d'o-phénylènediamine. Porter le mélange réactionnel au reflux pendant 6 heures 30. Après refroidissement, filtrer le précipité formé et le rincer par de l'eau glacée.

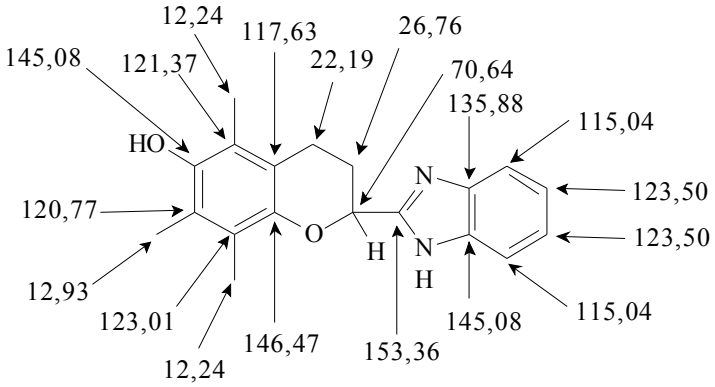
Rendement : 89%
Solide beige
F°C = 299-300 (H_2O)
$C_{19}H_{20}N_2O_2$
M_R = 308,38

IR (KBr, cm^{-1}) : 3423, 3202 (ν OH, ν NH); 1624 (ν C=N); 1522, 1459 (νC=C_{Ar}); 1254 (ν C-O); 1254, 1219 (ν C-N); 747 (δ CH_{Ar})

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :



Méthode P[5] : à partir des esters à l'aide du triméthylaluminium

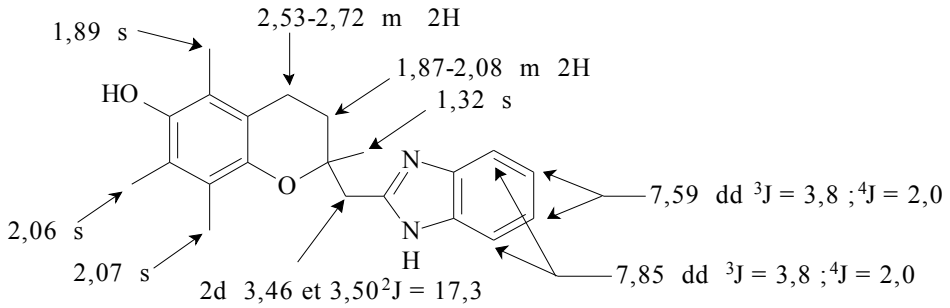
2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)-1H-benzimidazol-2-ylméthyle 127

A une solution de 2,54 mL (5,08 mmol, 1,7 équivalents) de triméthylaluminium 2M dans 10 mL de toluène anhydre sous argon, ajouter petit à petit 0,55 g (5,09 mmol, 1,7 équivalents) d'*o*-phénylènediamine de manière à ce que la température n'excède pas 10°C. Agiter 20 minutes à température ambiante puis ajouter goutte à goutte une solution de 0,83 g (2,98 mmol) du (6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-yl)acétate de méthyle **15** dans 10 mL de toluène anhydre. Porter le mélange réactionnel au reflux pendant 20 heures. Après refroidissement, hydrolyser le milieu par 1,2 mL d'eau puis ajouter 2,7 mL de méthanol et 2,7 mL de dichlorométhane. Chauffer au reflux pendant 15 minutes. Filtrer sur célite le précipité. Evaporer le filtrat, le reprendre par du dichlorométhane et le laver par de l'eau. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre et évaporer à sec. Chromatographier l'huile obtenue sur chromatotron sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol dans les proportions 90 / 10. Laver le solide obtenu par de l'hexane.

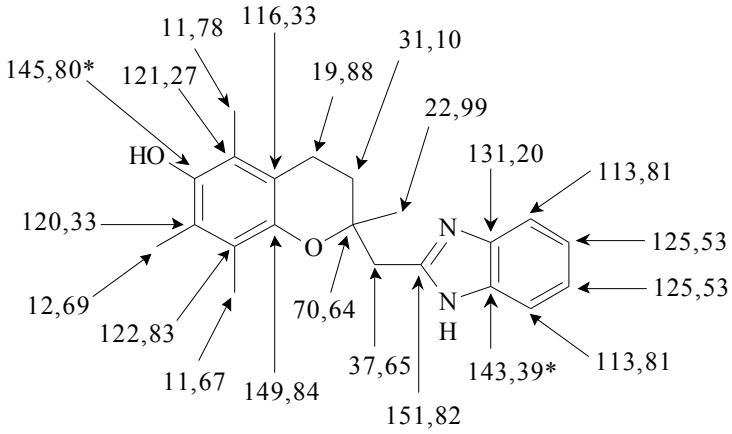
Rendement : 10%
Solide beige
F°C = 261-262 (hexane)
$C_{21}H_{24}N_2O_2$
M_R = 336,43

IR (KBr, cm^{-1}) : 3422, 3231 (ν OH, ν NH); 1632 (ν C=N); 1571, 1459 (νC=C_{Ar}); 1254 (ν C-O); 1254, 1229 (ν C-N); 759 (δ CH_{Ar})

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :


11,78
116,33
31,10
145,80*
121,27
19,88
22,99
HO
131,20
113,81
120,33
N
125,53
O
125,53
12,69
70,64
N
H
122,83
37,65
143,39*
113,81
11,67
149,84
151,82

II – CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

1 – Composés amides

1.1 – *N*-(2-NITROPHENYL)CARBOXAMIDES

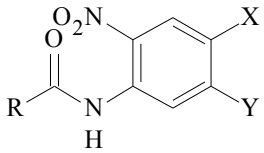
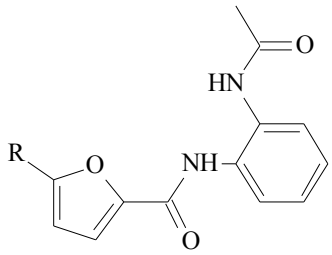


Tableau 1 :

N°	R	X	Y	Formule brute M_r	Méthode O[1] Rdt (%)	F°C (EI)	Caractère organoleptique
88	Tétrahydrofuran-2-yle	**H**	**H**	$C_{11}H_{12}N_2O_4$ 236,23	72	47-48	Solide jaune
89	Tétrahydrofuran-3-yle	**H**	**H**	$C_{11}H_{12}N_2O_4$ 236,23	66	69-70	Solide jaune
90	Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yle	H	H	$C_{12}H_{14}N_2O_4$ 250,25	51	65-66	Solide jaune
91	Tétrahydro-2*H*-pyran-3-yle	H	H	$C_{12}H_{14}N_2O_4$ 250,25	36	82-83	Solide jaune
92	Chroman-2-yle	H	H	$C_{16}H_{14}N_2O_4$ 298,30	79	94-95	Solide jaune
93	6-Acétyl-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yle	**H**	**H**	$C_{22}H_{24}N_2O_6$ 412,44	59	180-181	Solide jaune
94	Chroman-3-yle	H	H	$C_{16}H_{14}N_2O_4$ 298,30	75	90-91	Solide jaune
95	Chroman-4-yle	H	H	$C_{16}H_{14}N_2O_4$ 298,30	37	109-110	Solide jaune
96	Benzofuran-2-yle	H	H	$C_{15}H_{10}N_2O_4$ 282,26	87	141-142	Solide jaune
97	Benzofuran-2-yle	CH_3	CH_3	$C_{17}H_{14}N_2O_4$ 310,31	47	161-162	Solide jaune
98	Benzofuran-3-yle	**H**	H	$C_{15}H_{10}N_2O_4$ 282,26	83	128-129	Solide jaune
99	2*H*-Chromène-3-yle	H	H	$C_{16}H_{12}N_2O_4$ 296,28	82	149-150	Solide jaune orangé
100	5-Phénylfur-2-yle	H	H	$C_{17}H_{12}N_2O_4$ 308,29	70	156-157	Solide jaune
101	5-Phénylfur-2-yle	CF_3	H	$C_{18}H_{11}N_2O_4F_3$ 376,29	56	149-150	Solide jaune
102	5-Phénylfur-2-yle	OCH_3	H	$C_{18}H_{14}N_2O_5$ 338,32	57	171-172	Solide jaune

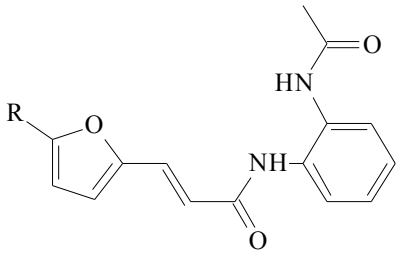
1.2 – *N*-(2-(ACETYLAMINO)PHENYL) CARBOXAMIDES

Tableau 2 : *N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-2-FURAMIDE



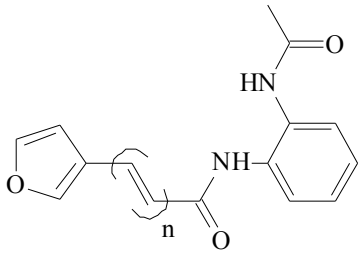
N°	R	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C (EI)	Caractère organoleptique
104	H	$C_{13}H_{12}N_2O_3$ 244,25	**O**[1] 58	155-156	Solide beige
105	Méthyle	$C_{14}H_{14}N_2O_3$ 258,28	**O**[1] 45	166-167	Solide beige
106	Br	$C_{13}H_{11}N_2O_3Br$ 323,14	**O**[1] 60	174-175	Solide beige
107	Phénylvinyle	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ 346,39	**O**[2] 45	190-191	Solide blanc
108	Fur-2-yle	$C_{17}H_{14}N_2O_3$ 310,31	**O**[2] 67	190-191	Solide blanc
109	Fur-3-yle	$C_{17}H_{14}N_2O_3$ 310,31	**O**[2] 55	188-189	Solide blanc
110	Thien-2-yle	$C_{17}H_{14}N_2O_3S$ 326,37	**O**[2] 58	179-180	Solide beige
111	Thien-3-yle	$C_{17}H_{14}N_2O_3S$ 326,37	**O**[2] 56	192-193	Solide blanc

Tableau 3 : (2*E*)-*N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-3-(FUR-2-YL)ACRYLAMIDE



N°	R	Formule brute M_r	Méthode O^2 Rdt (%)	F°C (EI)	Caractère organoleptique
112	H	$C_{15}H_{14}N_2O_3$ 270,29	74	130-131	Solide beige
113	Br	$C_{15}H_{13}N_2O_3Br$ 349,18	51	204-205	Solide beige
114	Phényle	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ 346,39	77	184-185	Solide beige

Tableau 4 : (2*E*)-*N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-3-(FUR-3-YL)CARBOXAMIDE



N°	n	Formule brute M_r	Méthode O^2 Rdt (%)	F°C (EI)	Caractère organoleptique
115	**0**	$C_{13}H_{12}N_2O_3$ 244,25	**O^1** 23	169-170	Solide beige
116	**1**	$C_{15}H_{14}N_2O_3$ 270,29	**O^1 :** 0 **O^2 :** 55	163-164	Solide blanc

2 – Composés benzimidazoles

2.1 – 1*H*-BENZIMIDAZOLE

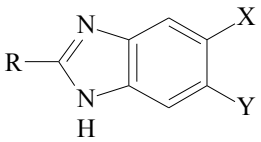


Tableau 5 :

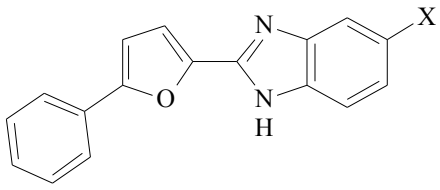
N°	R	X	Y	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C (solvant)	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
117	Tétrahydrofuran-3-yle	H	H	$C_{11}H_{12}N_2O$ 188,23	**P^1** 44	219-220 (H_2O)	188,8 (M ; 100)	Solide blanc
118	Tétrahydrofuran-3-yle	H	H	$C_{11}H_{12}N_2O$ 188,23	**P^1** 63	208-209 (H_2O)	188,8 (M ; 100)	Solide blanc
119	Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yle	H	H	$C_{12}H_{14}N_2O$ 202,26	**P^1** 56	257-258 (H_2O)	202,9 (M ; 100)	Solide blanc
120	Tétrahydro-2*H*-pyran-3-yle	H	H	$C_{12}H_{14}N_2O$ 202,26	**P^1** 43	251-252 (H_2O)	202,9 (M ; 100)	Solide beige
121	2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-yle	H	H	$C_{15}H_{12}N_2O$ 236,27	**P^1** 53	215-216 (H_2O)	237,1 (M+1 ;	Solide blanc
122	Chroman-2-yle	H	H	$C_{16}H_{14}N_2O$ 250,30	**P^1** 38	256-257 (H_2O)	250,9 (M ; 100)	Solide blanc
123	6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yle	H	H	$C_{20}H_{22}N_2O_2$ 322,41	**P^1** 60	261-262 (EtOH)	323,2 (M+1 ; 57) 158,9 (100)	Solide blanc

Tableau 5 (suite) :

N°	R	X	Y	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C (solvant)	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
124	6-Acétyl-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yle	H	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$ 364,44	**P**[1] 11	221-222 (H_2O)	365,2 (M+1 ; 100)	Solide blanc
125	6-hydroxy-5,7,8-triméthyl chroman-2-yle	H	H	$C_{19}H_{20}N_2O_2$ 308,38	**P**[4] 89	299-300 (H_2O)	309,1 (M+1 ; 100)	Solide beige
126	6-Acétyl-5,7,8-triméthyl chroman-2-yle	H	H	$C_{21}H_{22}N_2O_3$ 350,42	**P**[4] 48	197-198 (EE/ CH_2Cl_2)	351,1 (M+1 ; 100)	Solide beige
127	(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl) méthyle	H	H	$C_{21}H_{24}N_2O_2$ 336,43	**P**[5] 10	261-262 (hexane)	337,1 (M+1 ; 100)	Solide beige
128	Chroman-3-yle	H	H	$C_{16}H_{14}N_2O$ 250,30	**P**[1] 44	209-210 (H_2O)	250,9 (M ; 100)	Solide beige
129	Chroman-4-yle	H	H	$C_{16}H_{14}N_2O$ 250,30	**P**[1] 44	278-279 (H_2O)0	251,0 (M ; 100)	Solide blanc
130	Benzofuran-2-yle	H	H	$C_{15}H_{10}N_2O$ 234,26	**P**[1] 53	248-249 (EtOH/Hex)	234,9 (M ; 100)	Solide beige
131	Benzofuran-2-yle	Me	Me	$C_{17}H_{14}N_2O$ 262,31	**P**[1] 13	303-304 (EtOH/Hex)	262,8 (M ; 100)	Solide beige
132	Benzofuran-3-yle	H	H	$C_{15}H_{10}N_2O$ 234,26	**P**[2] 65	180-181 (Acétone)	235,1 (M+1 ; 100)	Solide beige
133	2*H*-Chromène-3-yle	H	H	$C_{16}H_{12}N_2O$ 248,28	**P**[2] 53	248-249 (H_2O)	249,0 (M+1 ; 100)	Solide jaune

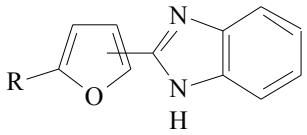
2.2 – 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE ET DERIVES

Tableau 6 : 2-(5-PHENYLFUR-2-YL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



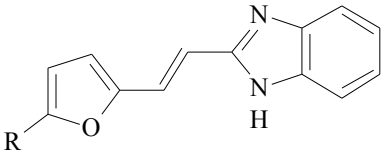
N°	X	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C (solvant)	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
134	H	$C_{17}H_{12}N_2O$ 260,30	**P**[1] 40	247-248 (EtOH)	260,1 (M ; 100)	Solide blanc
135	CF_3	$C_{18}H_{11}N_2OF_3$ 328,29	**P**[1] 13	259-260 (EtOH)	69,0 (100) 328,0 (M ; 12)	Solide beige
136	OCH_3	$C_{18}H_{14}N_2O_2$ 290,32	**P**[1] 20	100-101 (AE/CH_2Cl_2)	290,3 (M ; 100)	Solide beige

Tableau 7 : 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



N°	R	Position	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C (solvant)	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
137	H	2	$C_{11}H_8N_2O$ 184,20	**P³** 74	291-292 (EI)	184,0 (M ; 100)	Solide blanc
138	Méthyle	2	$C_{12}H_{10}N_2O$ 198,22	**P³** 36	257-258 (EI)	198,1 (M ; 100)	Solide beige
139	Br	2	$C_{11}H_7N_2Obr$ 263,09	**P³** 86	215-216 (EI)	262,9 (M ; 100) 264,9 (M+2 ; 100)	Solide beige
140	Phénylvinyle	2	$C_{19}H_{14}N_2O$ 286,33	**P³** 70	283-284 (EtOH)	286,0 (M ; 100)	Solide beige
141	Fur-2-yle	2	$C_{15}H_{10}N_2O_2$ 250,26	**P³** 67	202-203 (EI)	250,0 (M+1 ; 100)	Solide beige
142	Fur-3-yle	2	$C_{15}H_{10}N_2O_2$ 250,26	**P³** 80	188-189 (EI)	250,0 (M ; 100)	Solide beige
143	Thién-2-yle	2	$C_{15}H_{10}N_2OS$ 266,32	**P³** 81	212-213 (EI)	266,0 (M ; 100)	Solide beige
144	Thién-3-yle	2	$C_{15}H_{10}N_2OS$ 266,32	**P³** 85	203-204 (EI)	266,0 (M ; 100)	Solide blanc
148	H	3	$C_{11}H_8N_2O$ 184,20	**P³** 74	298-299 (EI)	184,0 (M ; 100)	Solide beige

Tableau 8 : 2-[(*E*)-2-(FUR-2-YL)VINYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE



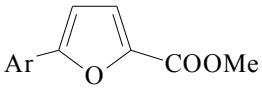
N°	R	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C (solvant)	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
145	H	$C_{13}H_{10}N_2O$ 210,23	**P³** 5	225-226 (EI)	210,0 (M ; 75) 169,0 (100)	Solide beige
146	Br	$C_{13}H_9N_2OBr$ 289,13	**P³** 23	176-177 (CH_2Cl_2/EI)	289,1 (M ; 100) 291,2 (M+2 ; 100)	Solide ocre
147	Phényle	$C_{19}H_{14}N_2O$ 286,33	**P³** 61	135-136 (EI)	286,2 (M ; 100)	Solide jaune

ETUDE STRUCTURALE

A – SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE

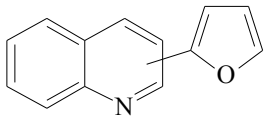
1 – Analogues de l'acide 2-furoïque

Tableau 1 : 5-ARYL-2-FUROATE DE METHYLE



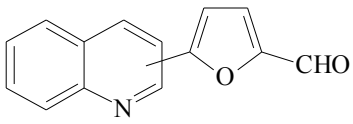
N°	Ar	ν =C-H	ν C=O	ν C=C	ν C-O$_{ester}$	ν C-O$_{ether}$	Autre
61	Phénylvinyle	3133	1733	1655	1309 1138	1258	ν C=C$_{Ar}$ 1560, 1507
62	Fur-2-yle	3127	1703	1568 1522	1300 1134	1217	-
63	Fur-3-yle	3145	1730	1573 1519	1308 1143	1217	-
64	Thién-2-yle	3115	1728	1539	1303 1139	1223	ν C-S 702
65	Thién-3-yle	3105	1719	1546	1305 1142	1223	ν C-S 680

Tableau 2 : (FUR-2-YL)QUINOLINES



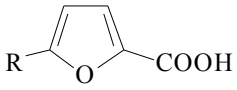
N°	Position	ν =C-H	ν C=C$_{Ar}$, ν C=N	ν C-O	δ CH
68	2	3058	1594, 1548, 1502	1210	745
69	3	3030	1558, 1495	1225	740
70	4	3063	1566, 1508, 1484	1210	762

Tableau 3 : 5-QUINOLEINYL-2-FURALDEHYDES



N°	Position	ν =C-H	ν C=O	ν C=C$_{Ar}$ ν C=N	ν C-O	δ CH
71	2	3044	1673	1596, 1555 1492	1243	755
72	3	3041	1666	1561, 1544 1512, 1492	1231	762
73	4	3044	1679	1560 1498	1242	756

Tableau 4 : ACIDES 2-FUROÏQUES



N°	R	ν OH	ν =C-H	ν C=O	ν C=C_{Ar}	ν C-O
74	Méthyle	3462	3057	1717	1517	1210
75	Phényle	3442	3009	1690	1523,1473	1217
76	Phénylvinyle	3421	3048	1672	1570,1511	1207
77	Fur-2-yle	3442	3153	1678	1559,1511	1215
78	Fur-3-yle	3411	3153	1698	1560,1520	1213
79	Thién-2-yle	3411	3133	1666	1545,1486	1208
80	Thién-3-yle	3421	3112	1681	1545,1484	1218
81	Quinoléin-2-yl	3431	3040	1675	1596,1557, 1494	1220
82	Quinoléin-3-yl	3449	3118	1704	1562,1508, 1458	1216
83	Quinoléin-4-yl	3405	3133	1719	1589,1501	1229

2 – Composés amides

2.1 – *N*-(2-NITROPHENYL)CARBOXAMIDES

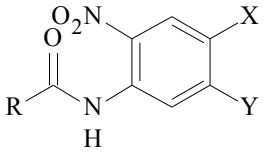


Tableau 5 :

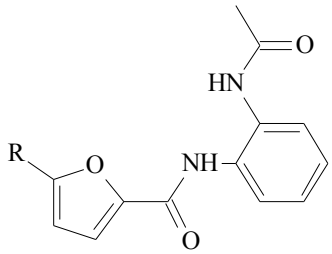
N°	R	X	Y	ν NH	ν C=O	ν C=C_{Ar}	ν NO_2	δ CH_{Ar}
88	Tétrahydrofuran-2-yle	H	H	3303	1702	1579 1503	1503 1340	737
89	Tétrahydrofuran-3-yle	H	H	3345	1681	1589 1547	1512 1336	756
90	Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yle	H	H	3325	1704	1580 1502	1502 1338	741
91	Tétrahydro-2*H*-pyran-3-yle	H	H	3329	1672	1586 1507	1507 1341	743
92	Chroman-2-yle	H	H	3327	1702	1575 1511	1511	741
93	6-Acétyl-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-yle	H	H	3326	1759 1702	1582 1504	1504 1342	736
94	Chroman-3-yle	H	H	3342	1689	1585 1505	1505 1341	755 741

Tableau 5 (suite) :

N°	R	X	Y	ν NH	ν C=O	ν C=C_{Ar}	ν NO_2	δ CH_{Ar}
95	Chroman-4-yle	H	H	3341	1678	1587 1510	1510 1341	756
96	Benzofuran-2-yle	H	H	3309	1688	1587 1499	1499 1338	743
97	Benzofuran-2-yle	CH_3	CH_3	3324	1678	1580 1502	1502 1331	744
98	Benzofuran-3-yle	H	H	3329	1683	1587 1554	1499 1330	741
99	2*H*-Chromèn-3-yle	H	H	3338	1671	1584 1496	1496 1340	756
100	5-Phénylfur-2-yle	H	H	3314	1681	1593 1503	1503 1341	743
101	5-Phénylfur-2-yle	CF_3	H	3327	1690	1593 1525	1525 1323	760
102	5-Phénylfur-2-yle	OCH_3	H	3320	1686	1590 1513	1590 1346	767

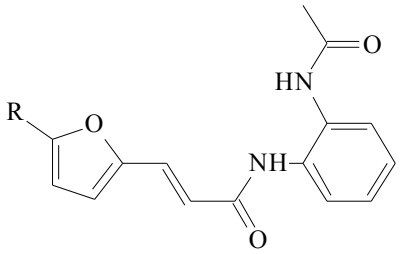
2.2 – *N*-(2-(ACETYLAMINO)PHENYL)CARBOXAMIDES

Tableau 6 : *N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-2-FURAMIDE



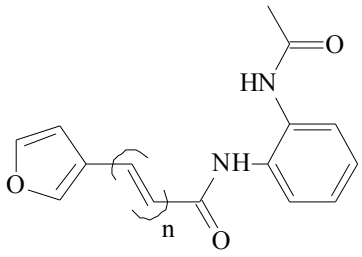
N°	R	ν NH	ν =C-H	ν C=O	ν C=C_{Ar}	ν C-O	δ CH_{Ar}
104	H	3275	3112	1671	1605	1276	753
105	Méthyle	3241	3112	1677 1646	1605, 1540 1507	1627	746
106	Br	3239	3121	1683 1657	1608, 1587 1524	1268	754
107	Phénylvinyle	3255	3034	1682 1656	1610, 1581 1520	1273	758
108	Fur-2-yle	3300	3140	1680	1605, 1577 1540, 1483	1271	746
109	Fur-3-yle	3248	3112	1645	1576 1537, 1512	1274	735
110	Thién-2-yle	3321	3101	1678 1661	1604, 1548 1528, 1477	1271	747
111	Thién-3-yle	3298	3105	1681 1657	1606, 1562 1528, 1478	1271	750

Tableau 7 : (2*E*)-*N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-3-(FUR-2-YL)ACRYLAMIDE



N°	R	ν NH	ν =C-H	ν C=O	ν C=C	ν C=C_{Ar}	ν CO	δ CH_{Ar}
113	Br	3233	3088	1663	1626	1595, 1543 1514, 1477	1271	755
114	Phényle	3243	3112	1657	1614	1524 1482	1253	758

Tableau 8 : (2*E*)-*N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-3-(FUR-3-YL)CARBOXAMIDE



N°	n	ν NH	ν =C-H	ν C=O	ν C=C	ν C=C_{Ar}	ν CO	δ CH_{Ar}
115	0	3308	3100	1676	-	1538	1279	758
116	1	3244	3118	1668	1632	1593, 1545 1512, 1479	1312	757

3 – Composés benzimidazoles

3.1 – 1*H*-BENZIMIDAZOLE

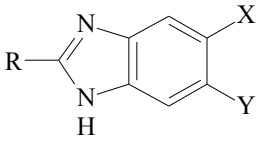


Tableau 9 :

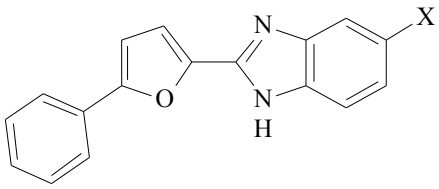
N°	R	X	Y	ν NH	ν C=N	ν C=C_{Ar}	ν C-N	δ CH_{Ar}	Autre
117	Tétrahydrofuran-2-yle	H	H	3302	1611	1591 1541	1227	746	-
118	Tétrahydrofuran-3-yle	H	H	3339	1621	1587 1537	1209	744	-

Tableau 9 (suite) :

N°	R	X	Y	ν NH	ν C=N	ν C=C_{Ar}	ν C-N ν C-O	δ CH_{Ar}	Autre
119	Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yle	H	H	3414	1623	1544 1537	1208	740	-
120	Tétrahydro-2*H*-pyran-3-yle	H	H	3449	1623	1592 1534	1209	740	-
121	2,3-Dihydro-benzofuran-3-yle	H	H	3424	1633	1599 1504	1225	748	-
122	Chroman-2-yle	H	H	3318	1625	1581 1544	1239	744	-
123	6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl chroman-2-yle	H	H	3377	1623	1509 1457	1257 1193	754	-
124	6-Acétyl-2,5,7,8-tétraméthyl chroman-2-yle	H	H	3409	-	1455	1211	747	ν C=O 1758
125	6-hydroxy-5,7,8-triméthyl chroman-2-yle	H	H	3423	1624	1522 1459	1254 1219	747	ν OH 3202
126	6-Acétyl-5,7,8-triméthyl chroman-2-yle	H	H	3319	1623	1578 1542 1458	1208	744	ν C=O 1753
127	(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl chroman-2-yl) méthyle	H	H	3422	1632	1571 1459	1254 1229	759	ν OH 3231
128	Chroman-3-yle	H	H	3424	1617	1585 1539 1491	1228	748	-
129	Chroman-4-yle	H	H	3399	1622	1583 1532 1488	1223	756	-
130	Benzofuran-2-yle	H	H	3366	1586	1584 1544 1497	1229	750	-
131	Benzofuran-2-yle	CH_3	CH_3	3341	1592	1562	1225	752	-
132	Benzofuran-3-yle	H	H	3414	1597	1483	1235	748	-
133	2*H*-Chromène-3-yle	H	H	3396	1631	1568	1222	752	-

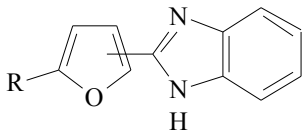
3.2 – 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE ET DERIVES

Tableau 10 : 2-(5-PHENYLFUR-2-YL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



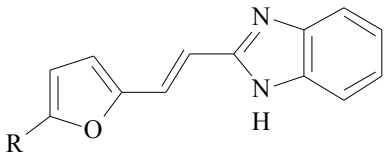
N°	X	ν NH	ν C=N	ν C=C$_{Ar}$	ν C-N ν C-O	δ CH$_{Ar}$	Autre
134	H	3323	1643	1582 155	1230	749	-
135	CF_3	3425	1652	1560 1522	1217	761	ν CF_3 1337
136	OCH_3	3390	1637	1595 1560	1199	760	-

Tableau 11 : 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



N°	R	Position	ν NH	ν C=N	ν C=C$_{Ar}$	ν C-N ν C-O	δ CH$_{Ar}$
137	H	2	3449	1632	1588 1526	1234	739
138	Méthyle	2	3450	1637	1575 1510	1230	742
139	Br	2	3350	1645	1539 1471	1231	751
140	Phénylvinyle	2	3448	1626	1537	1230	748
141	Fur-2-yle	2	3423	1626	1603, 1528 1455, 1475	1232	743
142	Fur-3-yle	2	3430	1627	1604, 1544 1529	1237	745
143	Thién-2-yle	2	3449	1629	1575 1510	1231	743
144	Thién-3-yle	2	3422	1627	1581 1511	1230	742
148	H-	3	3411	1635	1602 1528	1238	742

Tableau 12 : 2-[(*E*)-2-(FUR-2-YL)VINYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE

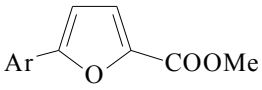


N°	**R**	**ν NH**	**ν C=C**	**ν C=C$_{Ar}$**	**ν C-N** **ν C-O**	**δ CH$_{Ar}$**
145	H	3449	1642	1572 1545	1250	742
146	Br	3442	1640	1571 1487	1253	737
147	Phényle	3406	1639	1561 1544	1277	750

B – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON

1 – Analogues de l'acide 2-furoïque

Tableau 1 : 5-ARYL-2-FUROATE DE METHYLE



RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

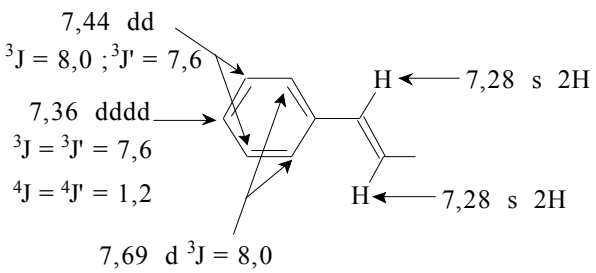
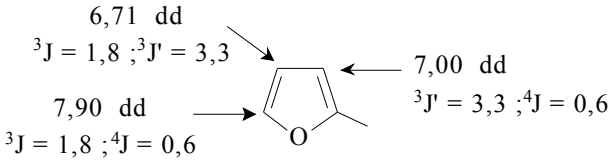
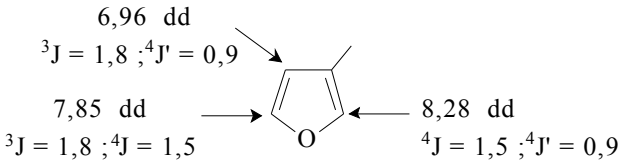
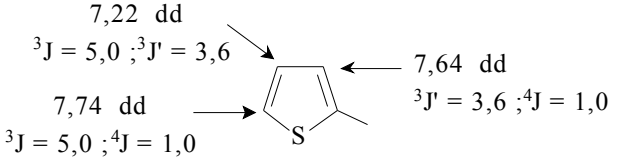
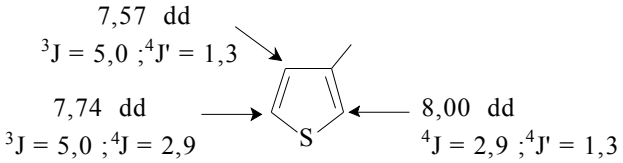
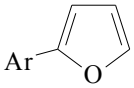
N°	$-CH_3$	$-H^3$	$-H^4$	Ar
61	3,87 s	7,41 d $^3J = 3,6$	6,82 d $^3J = 3,6$	
62	3,87 s	7,93 d $^3J = 3,6$	7,45 d $^3J = 3,6$	
63	3,87 s	7,42 d $^3J = 3,7$	6,91 d $^3J = 3,7$	
64	3,87 s	7,45 d $^3J = 3,7$	7,03 d $^3J = 3,7$	
65	3,87 s	7,43 d $^3J = 3,6$	7,02 d $^3J = 3,6$	

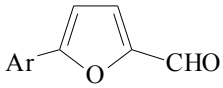
Tableau 2 : (FUR-2-YL)QUINOLEINES



RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	-H^2	-H^3	-H^4	Ar
68	7,97 dd ^3J = 1,8 ^4J = 0,9	6,77 dd ^3J = 1,8 $^3J'$ = 3,3	7,97 dd $^3J'$ = 3,3 ^4J = 0,9	7,97-8,00 m 2H ; 8,45* d ^3J = 8,5 ; 7,61 ddd ^3J = 8,3 ; $^3J'$ = 6,8 ; ^4J = 1,5 ; 8,04* d ^3J = 8,5 ; 7,80 ddd ^3J = 8,0 ; $^3J'$ = 6,8 ; ^4J = 1,2 ; 7,97-8,00 m 2H
69	7,93 d ^3J = 1,6	6,74 dd ^3J = 1,6 $^3J'$ = 3,5	7,31 d $^3J'$ = 3,5	8,08* d ^3J = 8,2 ; 8,61 d ^4J = 2,1 ; 7,66 ddd ^3J = 8,2 ; $^3J'$ = 7,0 ; ^4J = 1,2 ; 9,34 d ^4J = 2,1 ; 7,77 ddd ^3J = 8,2 ; $^3J'$ = 7,0 ; ^4J = 1,5 ; 8,04* d ^3J = 8,2
70	8,09 d ^3J = 1,8	6,84 dd ^3J = 1,8 $^3J'$ = 3,5	7,37 d $^3J'$ = 3,5	8,59 dd ^3J = 8,2 ; ^4J = 1,2 ; 7,73 ddd ^3J = 8,3 ; $^3J'$ = 6,9 ; ^4J = 1,5 ; 7,81 d ^3J = 4,6 ; 8,97 d ^3J = 4,6 ; 7,86 ddd ^3J = 8,2 ; $^3J'$ = 6,9 ; ^4J = 1,2 ; 8,12 d ^3J = 8,2

Tableau 3 : 5-QUINOLEINYL-2-FURALDEHYDES



RMN (250 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	-CHO	-H^3	-H^4	Ar
71	9,78 s	7,78 d ^3J = 3,7	7,65 d ^3J = 3,7	8,13 d ^3J = 8,0 ; 8,57* d ^3J = 8,5 ; 7,70 ddd ^3J = 8,0 ; $^3J'$ = 7,0 ; ^4J = 1,1 ; 8,14* d ^3J = 8,5 ; 7,87 ddd ^3J = 8,2 ; $^3J'$ = 7,0 ; ^4J = 1,3 ; 7,61 dd ^3J = 8,2 ; ^4J = 1,1
72	9,73 s	7,79 d ^3J = 3,8	7,63 d ^3J = 3,8	8,18* d ^3J = 8,5 ; 8,87 d ^4J = 2,1 ; 7,72 ddd ^3J = 8,5 ; $^3J'$ = 7,0 ; ^4J = 1,2 ; 9,45 d ^4J = 2,1 ; 7,87 ddd ^3J = 8,5 ; $^3J'$ = 7,0 ; ^4J = 1,5 ; 8,10* d ^3J = 8,5

Tableau 3 : 5-QUINOLEINYL-2-FURALDEHYDES (suite)

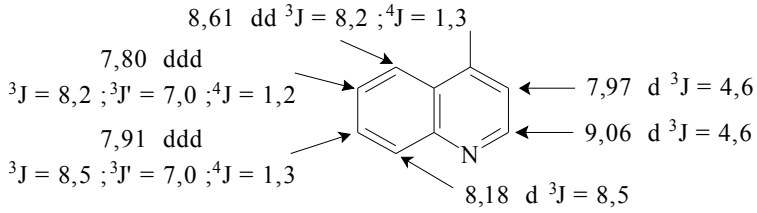
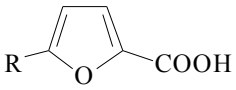
N°	-CHO	-H^3	-H^4	Ar
73	9,81 s	7,86 d $^3J = 3,7$	7,64 d $^3J = 3,7$	

Tableau 4 : ACIDES 2-FUROÏQUES



RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

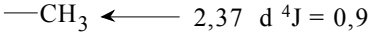
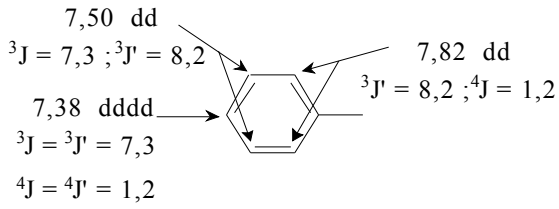
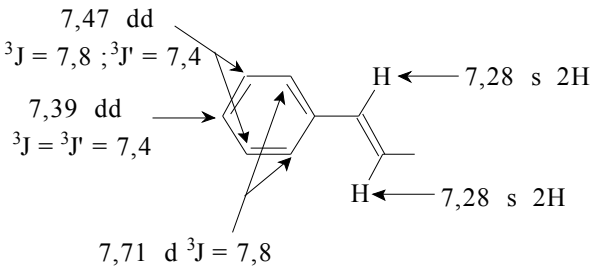
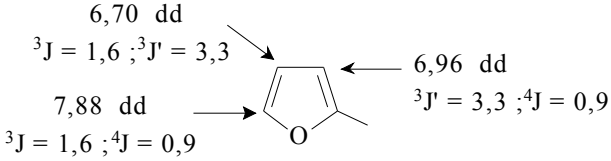
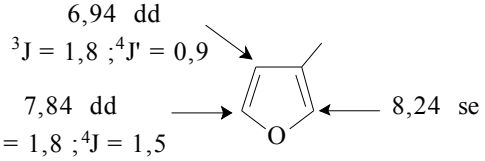
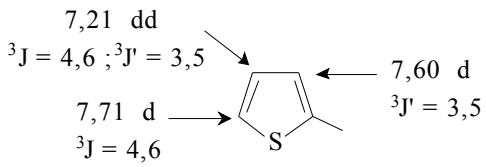
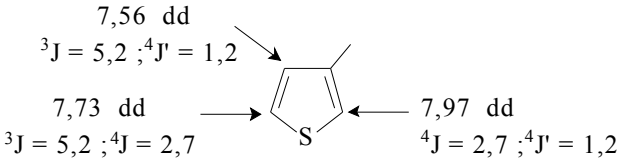
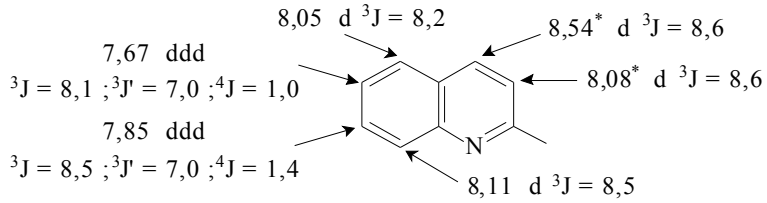
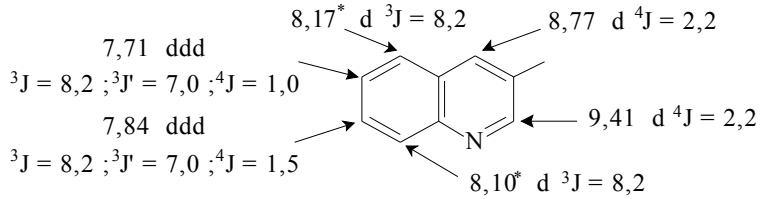
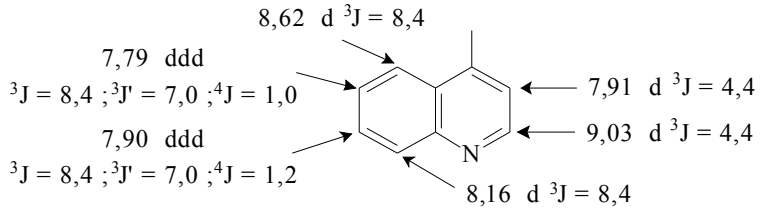
N°	-COOH	-H^3	-H^4	R
74	12,92 s	7,14 d $^3J = 3,3$	6,32 dq $^3J = 3,3$ $^4J = 0,9$	
75	/	7,18 d $^3J = 3,5$	7,11 d $^3J = 3,5$	
76	13,14 s	7,34 d $^3J = 3,6$	6,84 d $^3J = 3,6$	
77	13,21 s	7,35 d $^3J = 3,7$	6,89 d $^3J = 3,7$	
78	13,08 s	7,31 d $^3J = 3,5$	6,86 d $^3J = 3,5$	

Tableau 4 : ACIDES 5-ALKYL-2-FUROÏQUES (suite)

N°	-COOH	-H^3	-H^4	R
79	13,18 s	7,34 d $^3J = 3,5$	6,99 d $^3J = 3,5$	
80	13,10 s	7,33 d $^3J = 3,6$	6,98 d $^3J = 3,6$	
81	13,49 s	7,53 d $^3J = 3,6$	7,43 d $^3J = 3,6$	
82	/	7,50 d $^3J = 3,6$	7,46 d $^3J = 3,6$	
83	13,02 s	7,51 d $^3J = 3,7$	7,50 d $^3J = 3,7$	

2 – Composés amides

2.1 – *N*-(2-NITROPHENYL) CARBOXAMIDES

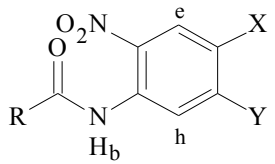


Tableau 5 :
RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	R	-NH	-H^e	X	Y	-H^h
88	1,84-1,97 m 2H; 1,99-2,12 m 1H; 2,21-2,36 m 1H; 3,90-4,01 m 1H; 4,04-4,10 m 1H; 4,51 dd; ^{3}J = 5,2; ^{3}J' = 8,2	10,88 s	8,36 dd ^{3}J = 8,5 ^{4}J = 1,5	H 7,79 ddd ^{3}J = 8,5 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,5	H 7,38 ddd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,5	8,17 dd ^{3}J = 8,2 ^{4}J = 1,5
89	2,03-2,17 m 2H; 3,18-3,29 m 1H; 3,69-3,84 m 3H; 3,91-3,98 m 1H; 3,69-3,84 m 3H	10,43 s	7,98 dd ^{3}J = 8,2 ^{4}J = 1,5	H 7,75 ddd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,5	H 7,41 ddd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,5	7,62 dd ^{3}J = 8,2 ^{4}J = 1,5
90	1,39-1,67 m 4H; 1,84-1,92 m 1H; 1,39-1,67 m 4H; 3,56-3,66 m 1H; 4,09-4,25 m 1H; 1,39-1,67 m 4H; 1,98-2,03 m 1H; 4,01-4,06 m 1H	10,80 s	8,40 dd ^{3}J = 8,3 ^{4}J = 1,2	H 7,79 ddd ^{3}J = 8,3 ^{3}J' = 7,0 ^{4}J = 1,2	H 7,37 ddd ^{3}J = 8,3 ^{3}J' = 7,0 ^{4}J = 1,2	8,17 dd ^{3}J = 8,3 ^{4}J = 1,2

Tableau 5 : *N*-(2-NITROPHENYL)CARBOXAMIDES (suite)

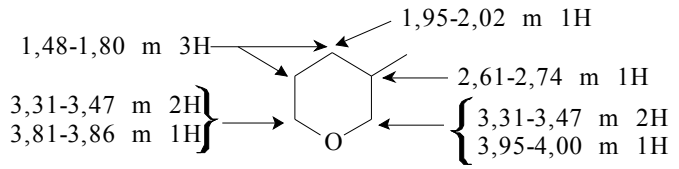
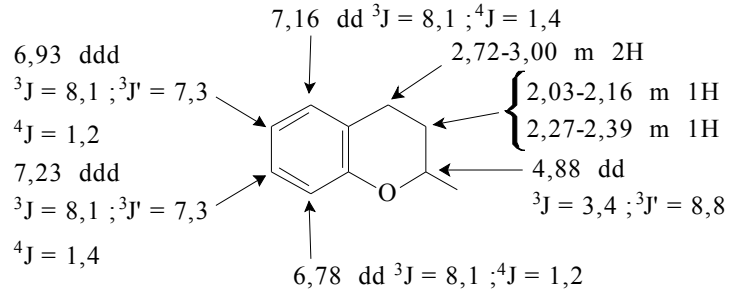
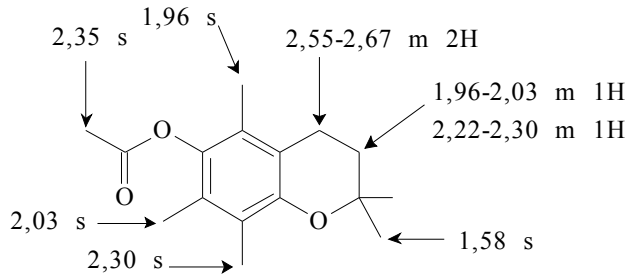
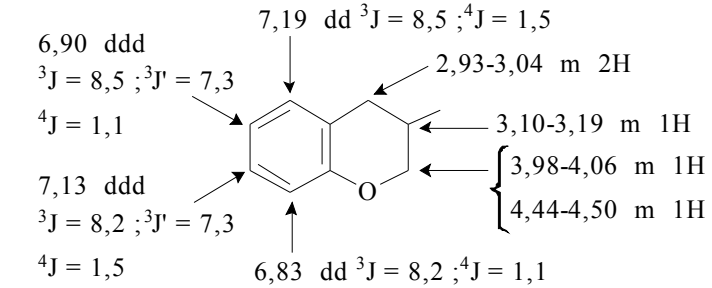
N°	R	-NH	-H^{e}	X	Y	-H^{h}
91		10,37 s	7,97 dd ^{3}J = 8,2 ^{4}J = 1,2	H 7,73 ddd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,2	H 7,40 ddd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,2	7,63 dd ^{3}J = 8,2 ^{4}J = 1,2
92		11,00 s	8,30 dd ^{3}J = 8,3 ^{4}J = 1,2	H 7,82 ddd ^{3}J = 8,3 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,5	H 7,41 ddd ^{3}J = 8,3 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,2	8,17 dd ^{3}J = 8,3 ^{4}J = 1,5
93		10,88 s	8,51 d ^{3}J = 8,2	H 7,82 dd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 7,3	H 7,38 dd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 7,3	8,20 d ^{3}J = 8,2
94		10,62 s	8,00 dd ^{3}J = 8,0 ^{4}J = 1,5	H 7,76 ddd ^{3}J = 8,0 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,5	H 7,44 ddd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 7,3 ^{4}J = 1,5	7,66 dd ^{3}J = 8,2 ^{4}J = 1,5

Tableau 5 : *N*-(2-NITROPHENYL)CARBOXAMIDES (suite)

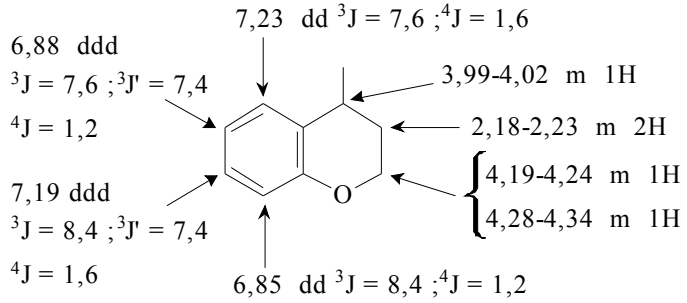
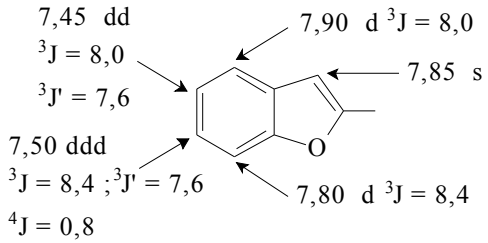
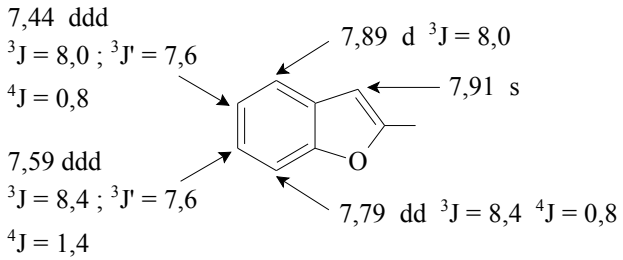
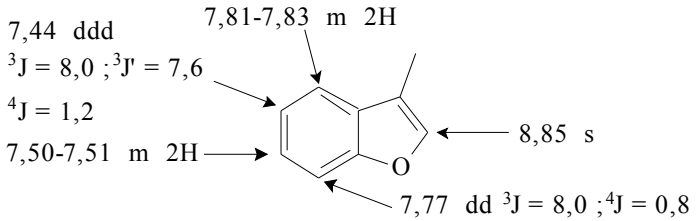
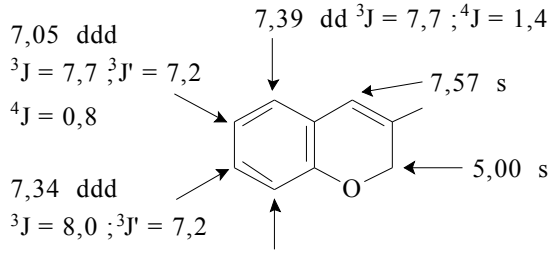
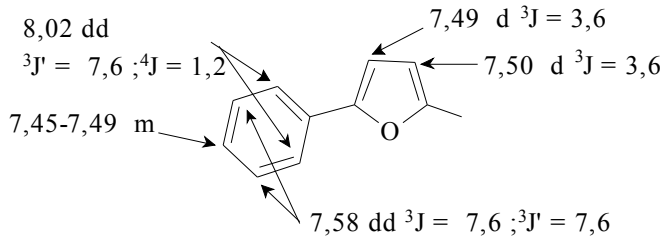
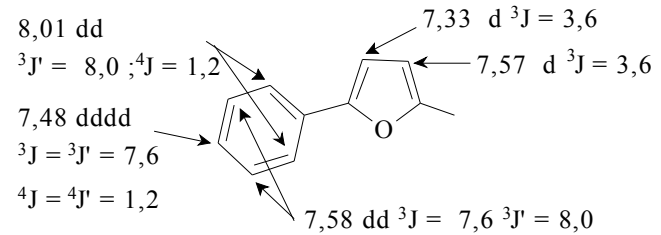
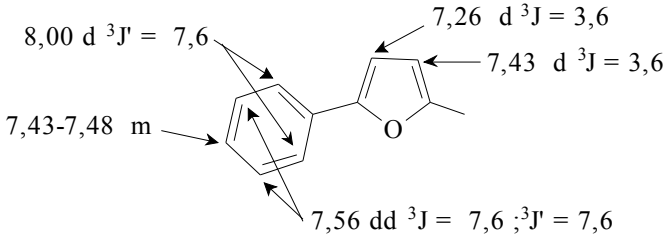
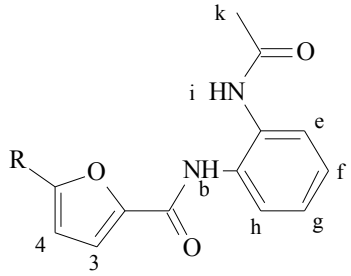
N°	R	-NH	-H^{e}	X	Y	-H^{h}
95		10,66 s	8,00 dd ^{3}J = 8,0 ^{4}J = 1,2	H 7,77 ddd ^{3}J = 8,0 ^{3}J' = 6,8 ^{4}J = 1,6	H 7,43 ddd ^{3}J = 8,4 ^{3}J' = 6,8 ^{4}J = 1,2	7,74 dd ^{3}J = 8,4 ^{4}J = 1,6
96		11,21 s	8,14 dd ^{3}J = 8,2 ^{4}J = 1,1	H 7,84 ddd ^{3}J = 8,2 ^{3}J' = 8,0 ^{4}J = 1,0	H 7,60 ddd ^{3}J = 8,0 ^{3}J' = 8,0 ^{4}J = 1,1	8,05 dd ^{3}J = 8,0 ^{4}J = 1,0
97		11,10 s	7,97** s	CH_3 2,39* s	CH_3 2,35* s	7,82** s
98		10,74 s	8,09 dd ^{3}J = 8,0 ^{4}J = 1,2	H 7,81-7,83 m 2H	H 7,50-7,51 m 2H	8,08 dd ^{3}J = 8,2 ^{4}J = 1,2

Tableau 5 : *N*-(2-NITROPHENYL)CARBOXAMIDES (suite)

N°	R	-NH	-H^e	X	Y	-H^h
99		10,61 s	8,03 dd ^3J = 8,4 ^4J = 1,2	H 7,79 ddd ^3J = 8,4 $^3J'$ = 7,2 ^4J = 1,2	H 7,45 ddd ^3J = 8,4 $^3J'$ = 7,2 ^4J = 1,2	7,74 dd ^3J = 8,4 ^4J = 1,2
100		11,05 s	8,16 dd ^3J = 8,4 ^4J = 1,6	H 7,85 ddd ^3J = 8,4 $^3J'$ = 7,2 ^4J = 1,4	H 7,45-7,49 m 2H	8,14 dd ^3J = 8,4 ^4J = 1,4
101		11,29 s	8,47 d ^4J = 1,6	CF_3	H 8,24 dd ^3J = 8,7 ^4J = 1,6	8,41 d ^3J = 8,7
102		10,74 s	7,62 d ^4J = 2,8	OCH_3 3,91 s	H 7,43-7,48 m 2H	7,86 d ^3J = 8,8

2.2 – *N*-(2-(ACETYLAMINO)PHENYL)CARBOXAMIDES

Tableau 6 : *N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-2-FURAMIDE



RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	R	-H^3	-H^4	-NH^b	-H^e	-H^f et -H^g	-H^h	-NH^i	-$CH_3{}^k$
104	—H ← 7,98 dd ^3J = 1,8 ^4J = 1,0	7,29 d $^3J'$ = 3,5	6,75 dd ^3J = 1,8 $^3J'$ = 3,5	9,72 s	7,68-7,70 m	7,22-7,27 m	7,46-7,49 m	9,88 s	2,14 s
105	—CH_3 ← 2,42 s	7,19 d ^3J = 3,2	6,38 d ^3J = 3,2	9,56 s	7,69 dd ^3J = 7,4 ^4J = 1,8	7,20-7,27 m	7,47 dd ^3J = 7,4 ^4J = 1,8	9,81 s	2,15 s
106	Br	7,33 d ^3J = 3,4	6,88 d ^3J = 3,4	9,77 s	7,60-7,63 m	7,22-7,26 m	7,53-7,56 m	9,77 s	2,13 s

Tableau 6 : *N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-2-FURAMIDE (suite)

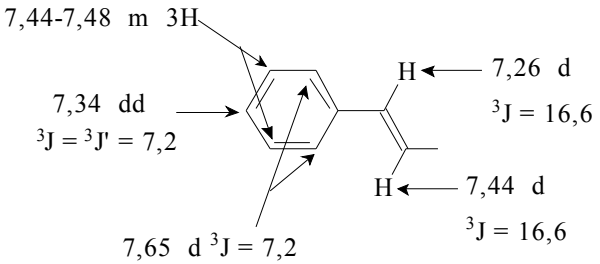
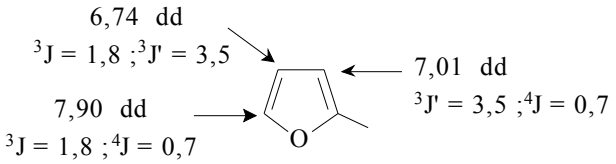
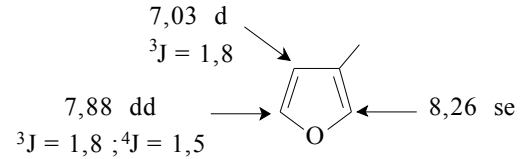
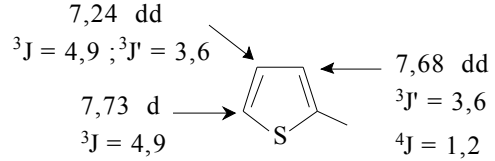
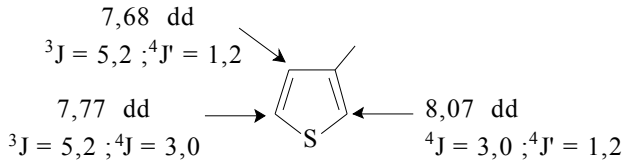
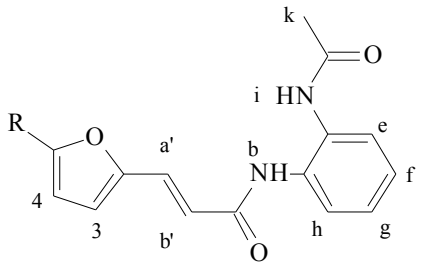
N°	R	-H^3	-H^4	-NH^b	-H^e	-H^f et -H^g	-H^h	-NH^i	-$CH_3{}^k$
107		7,32 d $^3J = 3,6$	6,77 d $^3J = 3,6$	9,95 s	7,81 dd $^3J = 8,0$ $^4J = 1,6$	7,24-7,30 m	7,44-7,48 m 3H	10,04 s	2,22 s
108		7,38 d $^3J = 3,5$	6,92 d $^3J = 3,5$	9,87 s	7,73-7,77 m	7,21-7,31 m	7,44-7,48 m	9,96 s	2,18 s
109		7,33 d $^3J = 3,5$	6,90 d $^3J = 3,5$	9,90 s	7,78 dd $^3J = 7,3$ $^4J = 2,1$	7,20-7,28 m	7,45 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 2,1$	10,01 s	2,19 s
110		7,32 d $^3J = 3,6$	7,01 d $^3J = 3,6$	9,83 s	7,80 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 1,8$	7,20-7,32 m	7,44 dd $^3J = 7,4$ $^4J = 1,9$	10,02 s	2,20 s
111		7,34 d $^3J = 3,5$	7,02 d $^3J = 3,5$	9,96 s	7,78-7,81 m	7,21-7,32 m	7,44 dd $^3J = 7,0$ $^4J = 2,4$	10,05 s	2,20 s

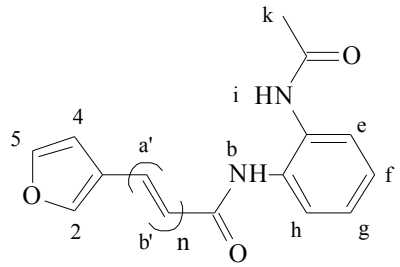
Tableau 7 : (2*E*)-*N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-3-(FUR-2-YL)ACRYLAMIDE



RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	R	-H^3	-H^4	-$H^{a'}$	-$H^{b'}$	-NH^b	-H^e	-H^f et –H^g	-H^h	-NH^i	-$CH_3{}^k$
112	—H ← 7,87 d $^3J = 1,6$	6,90 d $^3J' = 3,3$	6,67 dd $^3J = 1,6$ $^3J' = 3,3$	7,44 d $^3J = 15,3$	6,75 d $^3J = 15,3$	9,43 s	7,77-7,81 m	7,14-7,22 m	7,54-7,58 m	9,59 s	2,12 s
113	Br	6,94 d $^3J = 3,4$	6,80 d $^3J = 3,4$	7,37 d $^3J = 15,8$	6,77 d $^3J = 15,8$	9,41 s	7,81 d $^3J = 7,2$	7,14-7,21 m	7,56 dd $^3J = 7,2$ $^4J = 2,0$	9,58 s	2,12 s
114	7,53 dd $^3J = 7,6$; $^3J' = 7,2$ 7,41 dd $^3J = {}^3J' = 7,6$ 7,85 d $^3J' = 7,2$	7,18 d $^3J = 3,6$	7,03 d $^3J = 3,6$	7,47 d $^3J = 15,2$	6,89 d $^3J = 15,2$	9,45 s	7,80 d $^3J = 7,2$	7,16-7,22 m	7,58 dd $^3J = 7,2$ $^4J = 1,6$	9,62 s	2,14 s

Tableau 8 : *N*-[2-(ACETYLAMINO)PHENYL]-3-(FUR-3-YL)-AMIDE



RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	**n**	**-H²**	**-H⁴**	**-H⁵**	**-H$^{a'}$**	**-H$^{b'}$**	**-NH^{b}**	**-H^{e}**	**-H^{f} et -H^{g}**	**-H^{h}**	**-NH^{i}**	**-CH$_3$^{k}**
115	0	8,37 se	6,95 dd ^{3}J = 1,6 ^{4}J = 0,8	7,85 dd ^{3}J = 1,6 $^{3}J'$ = 1,2	-	-	9,62 s	7,63-7,66 m	7,21-7,24 m	7,54-7,57 m	9,69 s	2,13 s
116	1	8,12 se	6,83 se	7,81 d ^{3}J = 1,6 $^{3}J'$ = 1,6	7,55 d ^{3}J = 15,6	6,65 d ^{3}J = 15,6	9,46 s	7,76 d ^{3}J = 7,1	7,15-7,21 m	7,53-7,56 m	9,48 s	2,12 s

3 – Composés benzimidazoles

3.1 –1*H*-BENZIMIDAZOLE

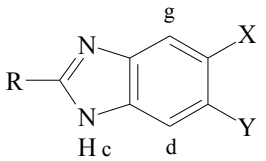


Tableau 9 :

RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

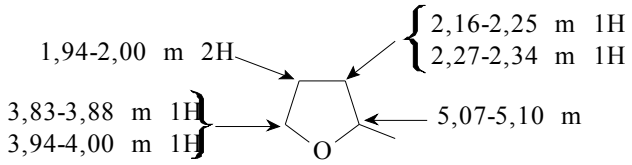
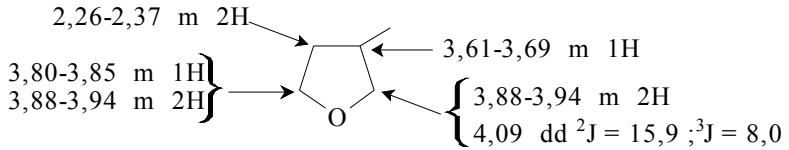
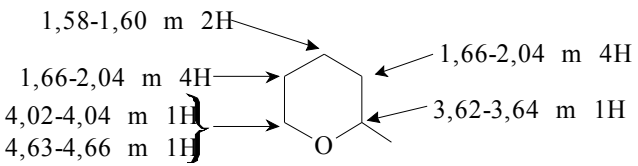
N°	R	-NH[c]	-H[d]	X	Y	-H[g]
117		12,33 s	7,44* d $^{3}J = 7,6$	H 7,14 m 2H	H 7,14 m 2H	7,56* d $^{3}J = 7,2$
118		12,27 s	7,42* d $^{3}J = 8,0$	H 7,13 m 2H	H 7,13 m 2H	7,54* d $^{3}J = 7,0$
119		12,33 s	7,42* d $^{3}J = 6,8$	H 7,14 m 2H	H 7,14 m 2H	7,56* d $^{3}J = 6,4$

Tableau 9 : 1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

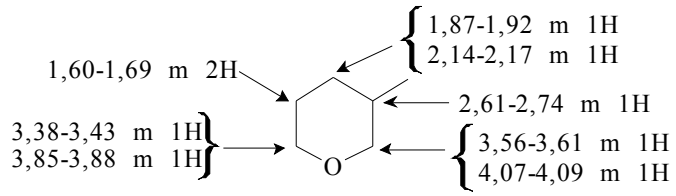
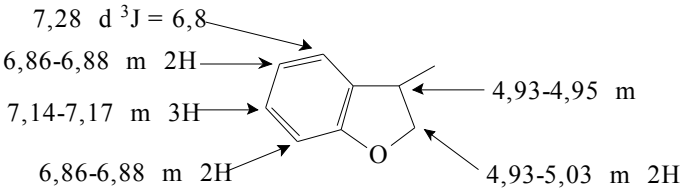
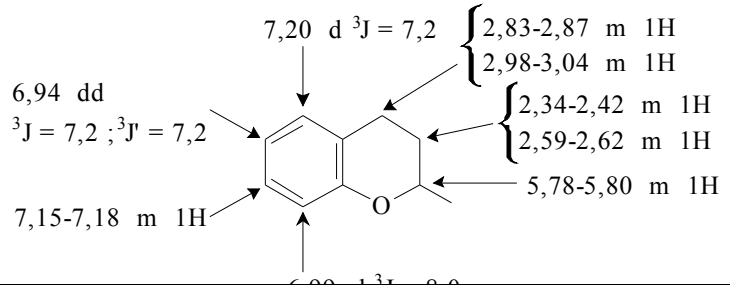
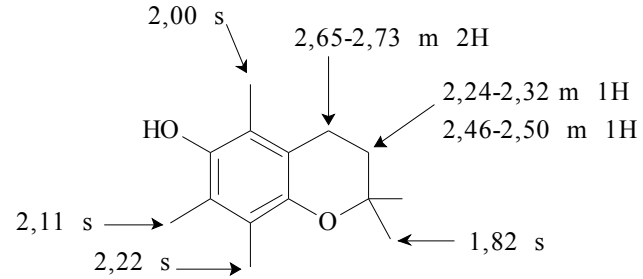
N°	R	-NH[c]	-H[d]	X	Y	-H[g]
120		12,21 s	7,42* d $^3J = 7,2$	H 7,12-7,14 m 2H	H 7,12-7,14 m 2H	7,53* d $^3J = 6,6$
121		12,49 s	7,46* d $^3J = 6,8$	H 7,14-7,14 m 3H	H 7,14-7,14 m 3H	7,55* d $^3J = 6,8$
122		-	7,80 dd $^3J = 6,0$ $^4J = 3,2$ 2H	H 7,52 dd $^3J = 6,0$ $^4J = 3,2$ 2H	H 7,52 dd $^3J = 6,0$ $^4J = 3,2$ 2H	7,80 dd $^3J = 6,0$ $^4J = 3,2$ 2H
123		-	7,81 dd $^3J = 6,0$ $^4J = 3,2$ 2H	H 7,54 dd $^3J = 6,0$ $^4J = 3,2$ 2H	H 7,54 dd $^3J = 6,0$ $^4J = 3,2$ 2H	7,81 dd $^3J = 6,0$ $^4J = 3,2$ 2H

Tableau 9 : 1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

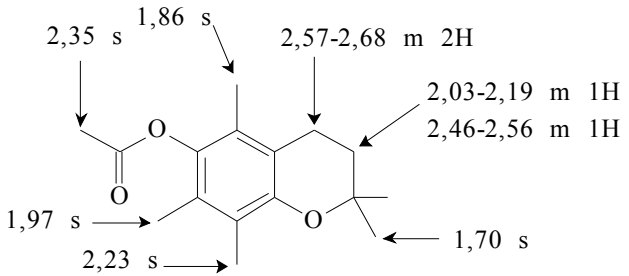
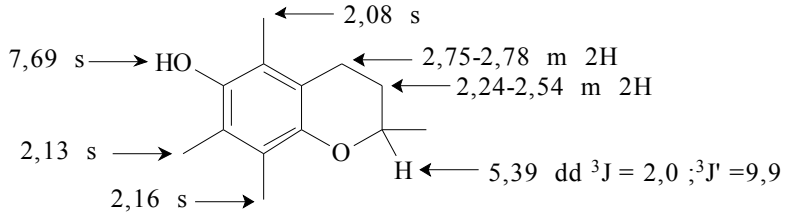
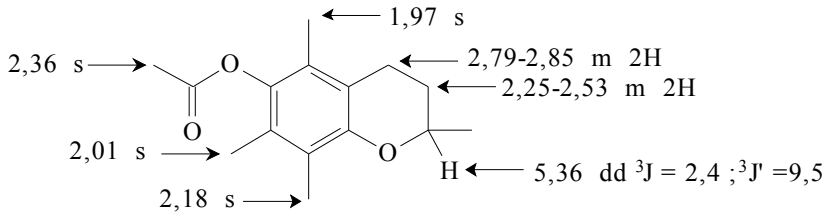
N°	R	-NH[c]	-H[d]	X	Y	-H[g]
124		12,11 s	7,46* d $^3J = 7,2$	H 7,17** ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$ $^4J = 1,6$	H 7,14** ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$ $^4J = 1,6$	7,59* d $^3J = 7,2$
125		-	7,71 dd $^3J = 5,9$ $^4J = 3,1$ 2H	H 7,38 dd $^3J = 5,9$ $^4J = 3,1$ 2H	H 7,38 dd $^3J = 5,9$ $^4J = 3,1$ 2H	7,71 dd $^3J = 5,9$ $^4J = 3,1$ 2H
126		12,48 s	7,46* d $^3J = 7,2$	H 7,14** ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$ $^4J = 1,6$	H 7,17** ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$ $^4J = 1,2$	7,59* d $^3J = 7,2$

Tableau 9 : 1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

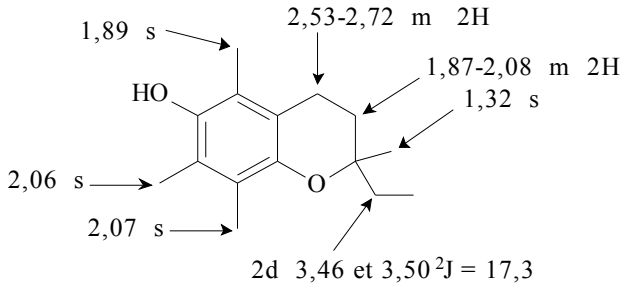
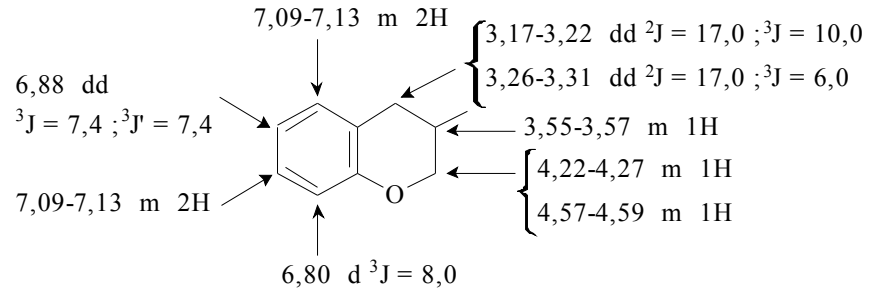
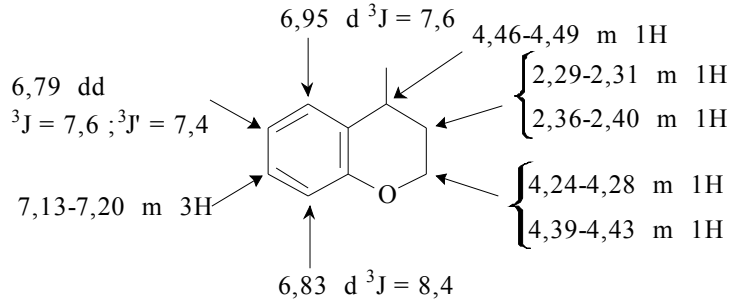
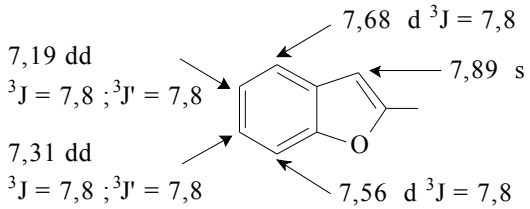
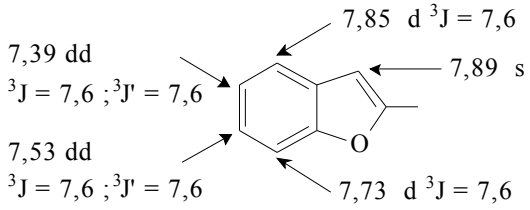
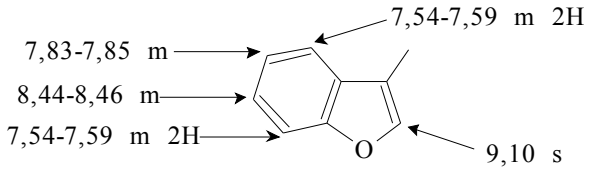
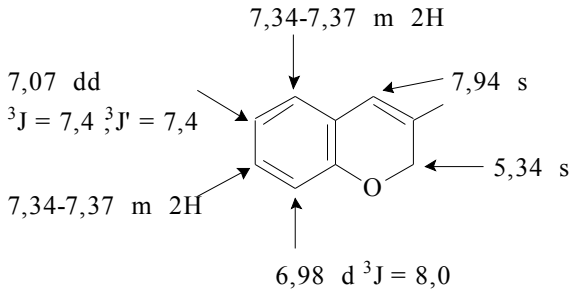
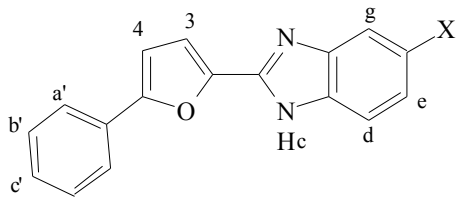
N°	R	-NH[c]	-H[d]	X	Y	-H[g]
127		14,90 s	7,85 dd ^3J = 6,2 ^4J = 3,2 2H	H 7,59 dd ^3J = 6,2 ^4J = 3,2 2H	H 7,59 dd ^3J = 6,2 ^4J = 3,2 2H	7,85 dd ^3J = 6,2 ^4J = 3,2 2H
128		12,43 s	7,47* d ^3J = 6,8	H 7,15-7,19 m 2H	H 7,15-7,19 m 2H	7,57* d ^3J = 6,8
129		12,32 s	7,43* d ^3J = 6,8	H 7,13-7,20 m 3H	H 7,13-7,20 m 3H	7,55* d ^3J = 7,2

Tableau 9 : 1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

N°	R	-NH[c]	-H[d]	X	Y	-H[g]
130		7,85 s	7,54 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	H 7,24 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	H 7,24 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,54 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H
131		10,66 s	7,33* s	CH_3 2,25 s 6H	CH_3 2,25 s 6H	7,20* s
132		10,74 s	7,85 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	H 7,52 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	H 7,52 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,85 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H
133		3,63 s	7,78 dd ^3J = 5,6 ^4J = 2,8 2H	H 7,50 dd ^3J = 5,6 ^4J = 2,8 2H	H 7,50 dd ^3J = 5,6 ^4J = 2,8 2H	7,78 dd ^3J = 5,6 ^4J = 2,8 2H

3.2 – 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE ET DERIVES

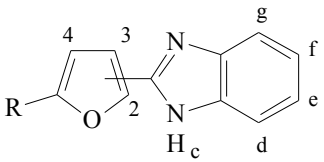
Tableau 10 : 2-(5-PHENYLFUR-2-YL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	-$H^{a'}$	-$H^{b'}$	-$H^{c'}$	-H^{3}	-H^{4}	-NH^{c}	-H^{d}	-H^{e}	X	-H^{g}
134	8,06 dd ^{3}J = 7,2 ^{4}J = 1,2 2H	7,57 dd ^{3}J = 7,2 $^{3}J'$ = 7,6 2H	7,47 dd $^{3}J = {}^{3}J'$ = 7,6	7,89 d ^{3}J = 3,6	7,42 d ^{3}J = 3,6	-	7,81 dd ^{3}J = 6,0 ^{4}J = 3,2 2H	7,53 dd ^{3}J = 6,0 ^{4}J = 3,2 2H	H 7,53 dd ^{3}J = 6,0 ^{4}J = 3,2 2H	7,81 dd ^{3}J = 6,0 ^{4}J = 3,2 2H
135	8,00 d ^{3}J = 7,4 2H	7,55 dd ^{3}J = 7,4 $^{3}J'$ = 7,4 2H	7,43 dd $^{3}J = {}^{3}J'$ = 7,4	7,63 d ^{3}J = 3,6	7,33 d ^{3}J = 3,6	-	7,66 d ^{3}J = 8,6	7,87 d ^{3}J = 8,6	CF_3	8,01 se
136	7,93 d ^{3}J = 7,6 2H	7,49-7,53 m 3H	7,38 dd $^{3}J = {}^{3}J'$ = 7,2	7,24 d ^{3}J = 3,6	7,20 d ^{3}J = 3,6	-	7,49-7,53 m 3H	6,87 dd ^{3}J = 8,8 ^{4}J = 2,0	OCH_3 3,82 s	7,08 se

Tableau 11 : 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	R	-H^2	-H^3	-H^4	-NH^c	-H^d	-H^e	-H^f	-H^g
137	—H ← 7,95 m	/	7,20 m	6,74 m	12,92 s	7,49* d ^{3}J = 7,2	7,20 m 2H	7,20 m 2H	7,63* d ^{3}J = 7,0
138	—CH_3 ← 2,42 s	/	7,08 d ^{3}J = 3,2	6,35 d ^{3}J = 3,2	12,81 s	7,53 dd ^{3}J = 6,0 ^{4}J = 3,2 2H	7,18 dd ^{3}J = 6,0 ^{4}J = 3,2 2H	7,18 dd ^{3}J = 6,0 ^{4}J = 3,2 2H	7,53 dd ^{3}J = 6,0 ^{4}J = 3,2 2H
139	Br	/	7,86 d ^{3}J = 3,2	7,06 d ^{3}J = 3,2	12,92 s	7,74 dd ^{3}J = 5,2 ^{4}J = 2,8 2H	7,50 dd ^{3}J = 5,2 ^{4}J = 2,8 2H	7,50 dd ^{3}J = 5,2 ^{4}J = 2,8 2H	7,74 dd ^{3}J = 5,2 ^{4}J = 2,8 2H
140	7,45 dd ^{3}J = 7,6 ; $^{3}J'$ = 7,2 7,35 dd ^{3}J = $^{3}J'$ = 7,2 7,67 d ^{3}J = 7,6 H ← 7,28 s 2H H ← 7,28 s 2H	/	7,29 d ^{3}J = 3,6	6,81 d ^{3}J = 3,6	12,99 s	7,58* d ^{3}J = 7,6	7,24-7,31 m 2H	7,24-7,31 m 2H	7,68* d ^{3}J = 7,6

Tableau 11 : 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

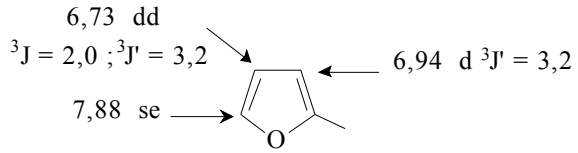
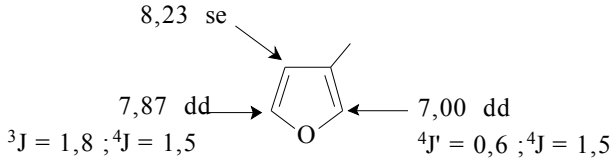
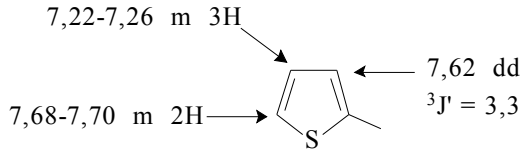
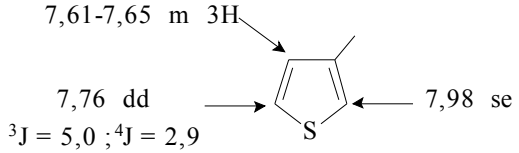
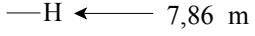
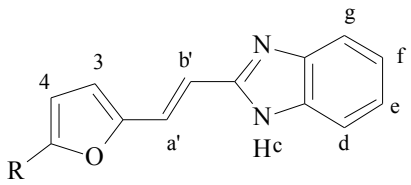
N°	R	-H^2	-H^3	-H^4	-NH^c	-H^d	-H^e	-H^f	-H^g
141		/	7,33 d $^3J = 3,6$	6,97 d $^3J = 3,6$	13,00 s	7,58* se	7,26 m 2H	7,26 m 2H	7,66* se
142		/	7,28 d $^3J = 3,5$	6,92 d $^3J = 3,5$	12,93 s	7,62 dd $^3J = 5,8$ $^4J = 3,2$ 2H	7,25 dd $^3J = 5,8$ $^4J = 3,2$ 2H	7,25 dd $^3J = 5,8$ $^4J = 3,2$ 2H	7,62 dd $^3J = 5,8$ $^4J = 3,2$ 2H
143		/	7,32 d $^3J = 3,6$	7,04 d $^3J = 3,6$	12,97 s	7,56* d $^3J = 8,0$	7,22-7,26 m 3H	7,22-7,26 m 3H	7,68-7,70* m 2H
144		/	7,30 d $^3J = 3,7$	7,04 d $^3J = 3,7$	12,98 s	7,61-7,65 m 3H	7,26 dd $^3J = 5,8$ $^4J = 3,0$ 2H	7,26 dd $^3J = 5,8$ $^4J = 3,0$ 2H	7,61-7,65 m 3H
148		8,38 s	/	6,74 m	12,71 s	7,50* d $^3J = 7,3$	H 7,09-7,20 m 2H	H 7,09-7,20 m 2H	7,61* d $^3J = 7,5$

Tableau 12 : 2-[(*E*)-2-(FUR-2-YL)VINYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE



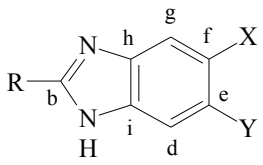
RMN (400 MHz) du ^{1}H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	R	-H^3	-H^4	-$H^{a'}$	-$H^{b'}$	-NH^c	-H^d	-H^e	-H^f	-H^g
145	—H ← 7,81 se	6,79 d $^3J'$ = 3,0	6,62 dd ^3J = 1,8 $^3J'$ = 3,0	7,50 d ^3J = 16,0	6,93 d ^3J = 16,0	12,62 s	7,50 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,17 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,17 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,50 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H
146	Br	6,84 d ^3J = 3,2	6,74 d ^3J = 3,2	7,44 d ^3J = 16,2	6,92 d ^3J = 16,2	12,60 s	7,54 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,19 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,19 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,54 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H
147	7,49 dd $^3J = {}^3J'$ = 7,6 7,36 dd $^3J = {}^3J'$ = 7,6 7,84 d $^3J'$ = 7,6	7,09 d ^3J = 3,4	6,91 d ^3J = 3,4	7,53 d ^3J = 16,2	7,09 d ^3J = 16,2	12,70 s	7,54 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,19 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,19 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H	7,54 dd ^3J = 6,0 ^4J = 3,2 2H

C – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE

1 –1*H*-Benzimidazole

Tableau 1 :



RMN (400 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

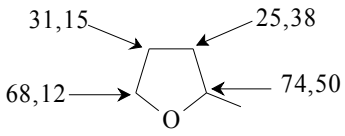
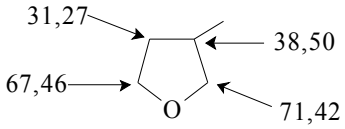
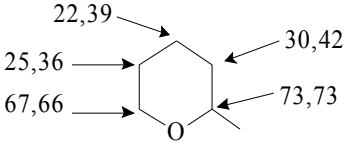
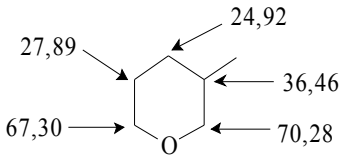
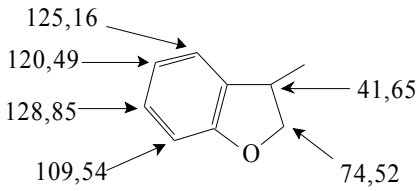
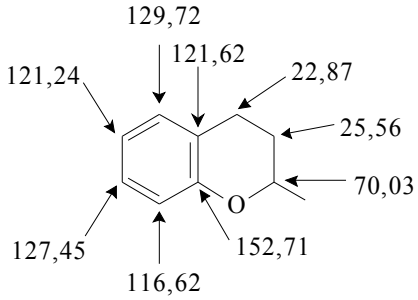
N°	117	118	119
R			
C_b	155,58	155,46	154,60
C_d	118,54	118,24	118,58
C_e	121,00	120,90	120,97
C_f	121,83	121,61	121,81
C_g	111,25	110,81	111,29
C_h	134,16	134,41	134,01
C_i	143,00	142,93	142,72
X	H	H	H
Y	H	H	H

Tableau 1 : 1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

N°	120	121	122
R			
C_b	155,04	154,28	152,06
C_d	118,26	118,47	114,41
C_e	120,85	121,13	125,19
C_f	121,57	121,92	125,19
C_g	110,82	111,12	114,41
C_h	134,01	134,58	132,39
C_i	142,97	142,85	ND
X	H	H	H
Y	H	H	H

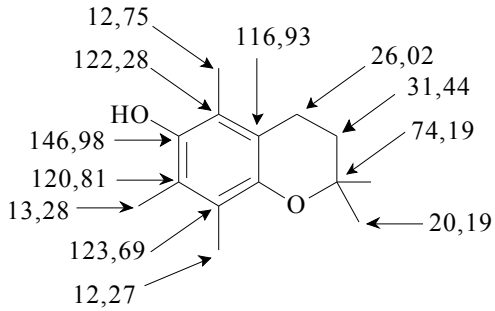
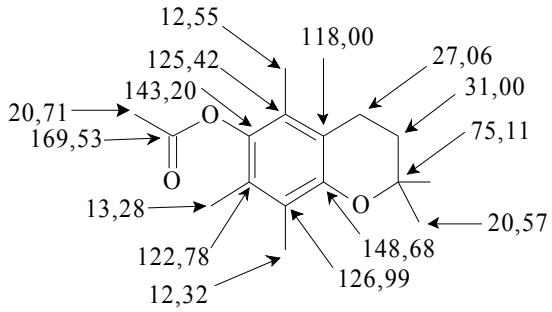
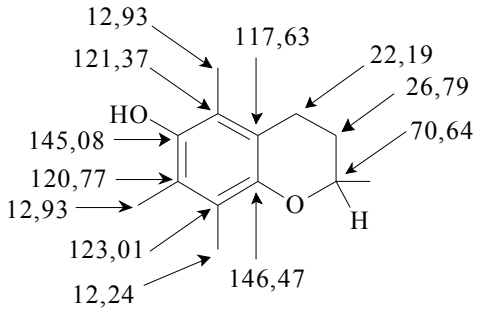
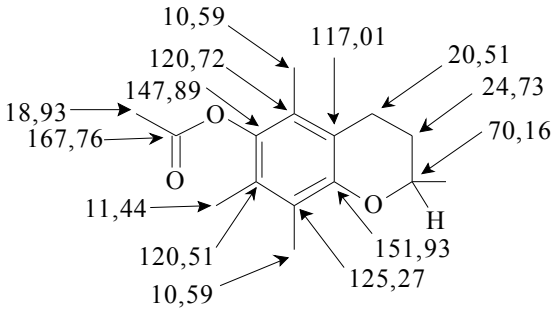
N°	123	124
R		
C_b	156,35	157,39
C_d	114,90	119,24
C_e	125,99	121,65
C_f	125,99	122,58
C_g	114,90	112,06
C_h	132,31	134,77
C_i	143,44	141,45
X	H	H
Y	H	H

Tableau 1 : 1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

N°	125	126
R		
C_b	153,36	ND
C_d	115,04	123,97
C_e	123,50	123,97
C_f	123,50	123,97
C_g	115,04	123,97
C_h	135,88	139,83
C_i	ND	ND
X	H	H
Y	H	H

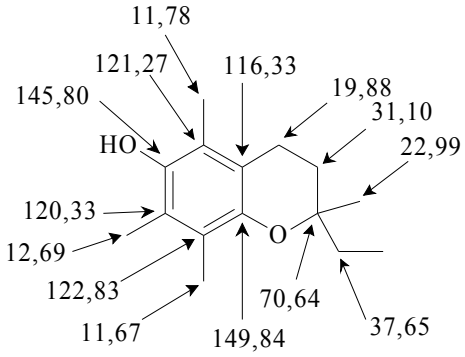
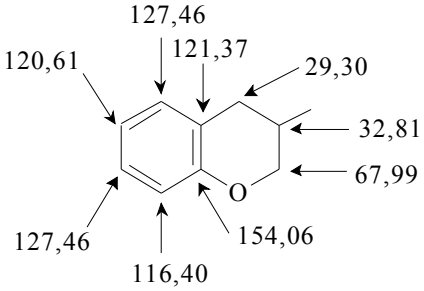
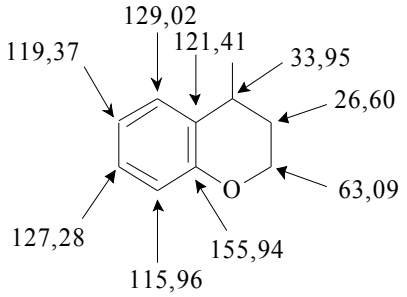
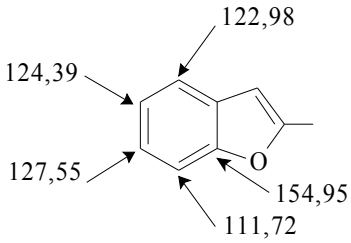
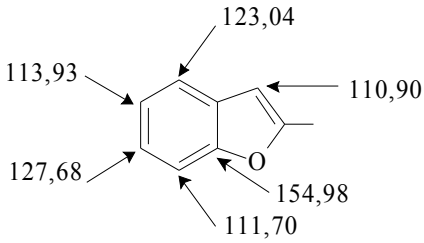
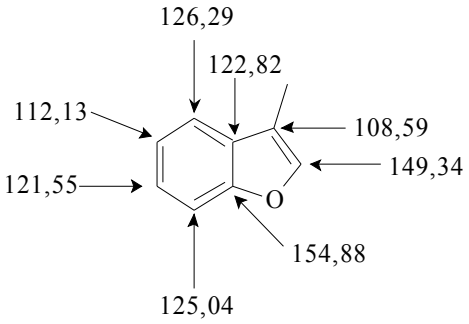
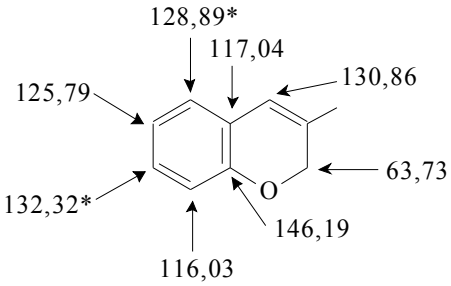
N°	127	128
R		
C_b	151,82	ND
C_d	113,81	118,11
C_e	125,53	130,10
C_f	125,53	130,10
C_g	113,81	110,97
C_h	131,20	ND
C_i	143,39	ND
X	H	H
Y	H	H

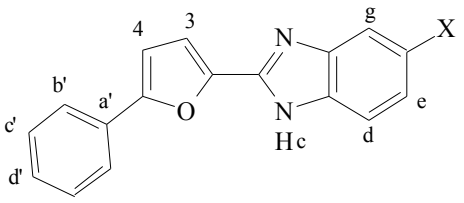
Tableau 1 : 1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

N°	129	130	131
R			
C_b	153,46	142,62	ND
C_d	117,65	114,51	124,47
C_e	120,25	125,11	ND
C_f	120,98	125,11	ND
C_g	110,30	114,51	124,47
C_h	ND	138,81*	ND
C_i	ND	140,97	ND
X	H	H	CH_3 19,93
Y	H	H	CH_3 19,93

N°	132	133
R		
C_b	154,88	151,86
C_d	114,18	113,84
C_e	124,34	122,40
C_f	124,34	122,40
C_g	114,18	113,84
C_h	133,27	ND
C_i	142,96	ND
X	H	H
Y	H	H

2 - (Furyl)-1*H*-benzimidazoles et dérivés

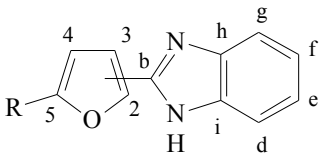
Tableau 2 : 2-(5-PHENYLFUR-2-YL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



RMN (400 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	134	135	136
C_2	ND	ND	ND
C_3	119,90	116,60	114,41
C_4	109,59	108,94	108,18
C_5	ND	ND	ND
$C_{a'}$	ND	ND	ND
$C_{b'}$	125,23	124,58	125,60
$C_{c'}$	129,62	129,28	128,86
$C_{d'}$	129,98	129,11	129,20
C_b	157,93	ND	ND
C_d	114,39	120,38	128,13
C_e	126,13	115,28	114,41
C_f	126,13	ND	ND
C_g	114,39	112,73	ND
C_h	138,96	ND	ND
C_i	ND	ND	ND
X	H	CF_3 156,19	OCH_3 55,34

Tableau 3 : 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



RMN (400 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	**137**	**138**	**139**	**140**
Position	2	2	2	2
C_2	143,82*	143,92*	140,16	ND
C_3	110,70	111,53	117,09	ND
C_4	112,54	108,51	113,64	ND
C_5	144,86	153,68	121,86	ND
R	H	—CH_3 13,44	Br	7,47 dd ^3J = 7,8 ; $^3J'$ = 7,4 ; 7,39 dd $^3J = {}^3J'$ = 7,4 ; 7,71 d ^3J = 7,8 ; H 7,28 s 2H ; H 7,28 s 2H
C_b	145,73*	ND	ND	ND
C_d	118,49	116,12	112,21	ND
C_e	122,44	121,98	123,53	ND
C_f	122,44	121,98	123,53	ND
C_g	110,93	115,40	112,21	ND
C_h	ND	143,74*	137,45	ND
C_i	ND	ND	ND	ND

Tableau 3 : 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE (suite)

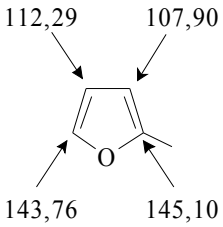
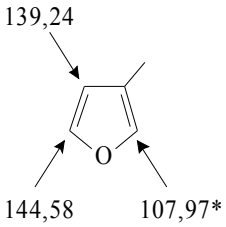
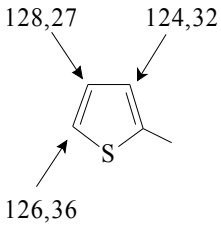
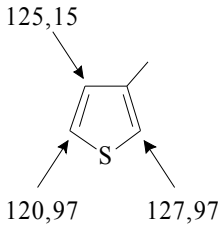
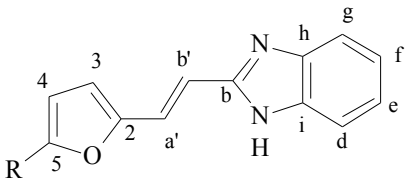
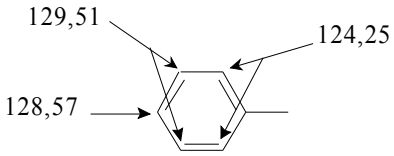
N°	**141**	**142**	**143**	**144**	**148**
Position	2	2	2	2	3
C_2	146,71*	ND	144,36	151,73	142,53
C_3	112,52	112,18	112,72	112,63	118,18
C_4	107,26	107,87*	107,72	107,98	109,11
C_5	145,10*	ND	ND	144,32	144,83
R					H
C_b	ND	ND	149,94	151,73	145,99
C_d	118,94	122,24	118,73	115,71	118,54
C_e	122,05	122,24	121,85	122,52	122,05
C_f	122,91	122,24	122,72	122,52	122,05
C_g	111,52	122,24	111,28	115,71	112,52
C_h	ND	ND	134,28	ND	ND
C_i	143,32	ND	143,16	143,77	ND

Tableau 4 : 2-[(*E*)-2-(FUR-2-YL)VINYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE



RMN (400 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	C_2	C_3	C_4	C_5	R	$C_{a'}$	$C_{b'}$
145	ND	112,15	112,64	144,52	H	121,58	115,33
146	ND	114,55	114,55	ND	Br	121,15	114,90
147	ND	109,17	115,01	ND		122,65	115,46

N°	C_b	C_d	C_e	C_f	C_g	C_h	C_i
145	ND	122,12	122,46	122,46	122,12	ND	ND
146	ND	114,73	122,45	122,45	114,73	138,56	ND
147	ND	115,20	122,03	122,03	115,20	ND	ND

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A – AMPK ET METABOLISME DES LIPIDES

Les benzimidazoles synthétisés agiraient par activation de l'AMP-kinase AMPK, une enzyme modulant le métabolisme des lipides. Afin de mieux comprendre le rôle joué par ces composés, quelques informations sur le métabolisme[179] des lipides seront rappelées et l'action de l'AMPK sera brièvement explicitée.

I – METABOLISME DES LIPIDES

1 – Classification des lipides

Les éléments de base des lipides sont les acides gras, molécules organiques constituées d'un seul groupement fonctionnel, un acide carboxylique, et d'une chaîne carbonée plus ou moins longue avec présence ou non d'une ou plusieurs insaturations.

Parmi les lipides, nous pouvons ainsi distinguer :

- les glycérolipides comprenant des glycérides (dont font partie les triglycérides, le glycérol étant estérifié par un à trois acides gras identiques ou non) et des glycérophospholipides (la troisième fonction alcool du glycérol étant estérifiée par l'acide phosphorique, ces lipides constituant l'architecture de base de la membrane plasmique),
- les sphingolipides issus de la condensation d'un acide gras avec un acide aminé,
- les stérides résultant de l'estérification d'un acide gras avec un alcool complexe le cholestérol,
- les composés à caractère lipidique comme les stéroïdes, les vitamines liposolubles A, D, E et K ou les sels biliaires qui participent au niveau de l'intestin à l'émulsion des lipides permettant ainsi leur digestion.

2 – Biosynthèse de quelques lipides

2.1 - Biosynthèse des acides gras

Cette synthèse peut avoir lieu dans de nombreux tissus mais elle se déroule principalement dans le tissu adipeux et le foie, dans le cytoplasme au niveau du cytosol. Le précurseur est l'acétyl-CoA qui est dans un premier temps carboxylé par un complexe multienzymatique, **l'acétyl-CoA carboxylase**, enzyme clé, pour former le malonyl-CoA.

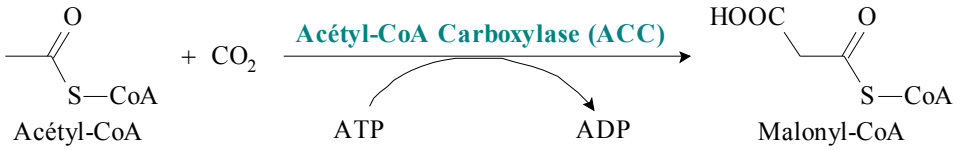


Schéma 1: Formation du Malonyl-CoA

[179] O. Masson, Biochimie Bases biochimiques de la diététique, **2002**, édition LAVOISIER

La biosynthèse se poursuit par la succession et répétition de quatre étapes catalysées par l'acyl synthase (ou acide gras synthase – complexe multienzymatique) : condensation, réduction de la fonction cétone, déshydratation de l'alcool et réduction de la double liaison permettant l'allongement de la chaîne carbonée de deux carbones par deux carbones. Cette suite de réaction consomme de l'énergie sous forme d'ATP ou de NADPH, H^+.

2.2 - Biosynthèse du cholestérol

Le principal producteur est le foie. Cette synthèse débute par la formation de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) toujours à partir de l'acétyl-CoA. L'**HMG-CoA réductase** permet ensuite la formation de mévalonate, cette étape étant le point clé de régulation de la biosynthèse du cholestérol.

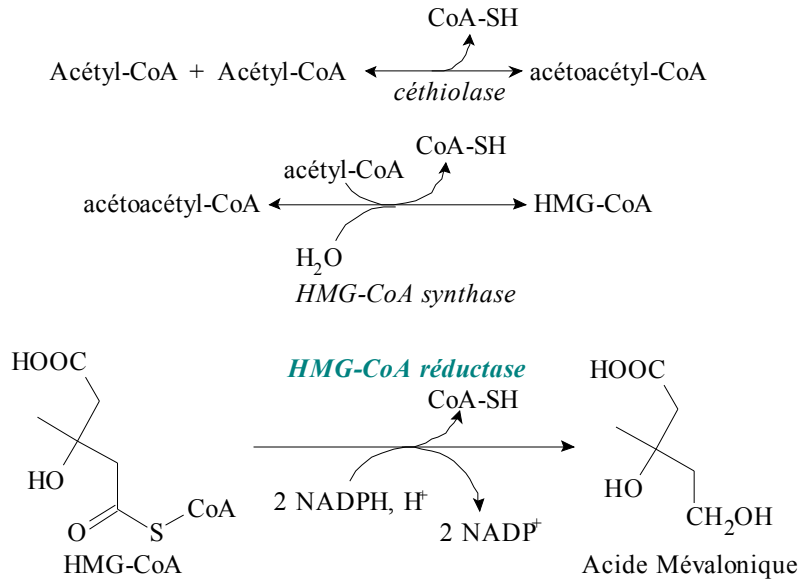


Schéma 2: Formation du mévalonate

Le mévalonate est ensuite converti en squalène qui se cyclise, puis se transforme en cholestérol.

3 – Catabolisme de quelques lipides

3.1 - Catabolisme des acides gras

La β-oxydation des acides gras est réalisée au niveau des mitochondries, dans de nombreux tissus comme les muscles, le cœur ou le tissu adipeux.

Pour passer la membrane interne et arriver dans la matrice, les acides gras (sauf s'ils comportent moins de dix atomes de carbone) doivent être activés par formation d'une liaison thioester par condensation d'un acide gras et d'un coenzyme A. Le franchissement de la membrane interne par ces acyls-CoA est assuré grâce à un système de transporteur spécifique impliquant la carnitine. Ce composé se fixe sur l'acyl-CoA grâce à une enzyme **la carnitine-palmitoyl transférase I (CPT1) ou acylcarnitine transférase I**, libérant du CoA-SH. C'est l'étape clé de la régulation de la dégradation des acides gras.

A l'aide d'une protéine spécifique transporteur membranaire, l'acylcarnitine translocase, l'acylcarnitine passe ensuite dans la matrice où l'acyl est de nouveau associé à un CoA-SH présent dans la matrice, grâce à l'acylcarnitine transférase II, pour subir alors la β-oxydation. La carnitine libérée repasse dans l'espace inter membranaire pour participer à un nouveau transport.

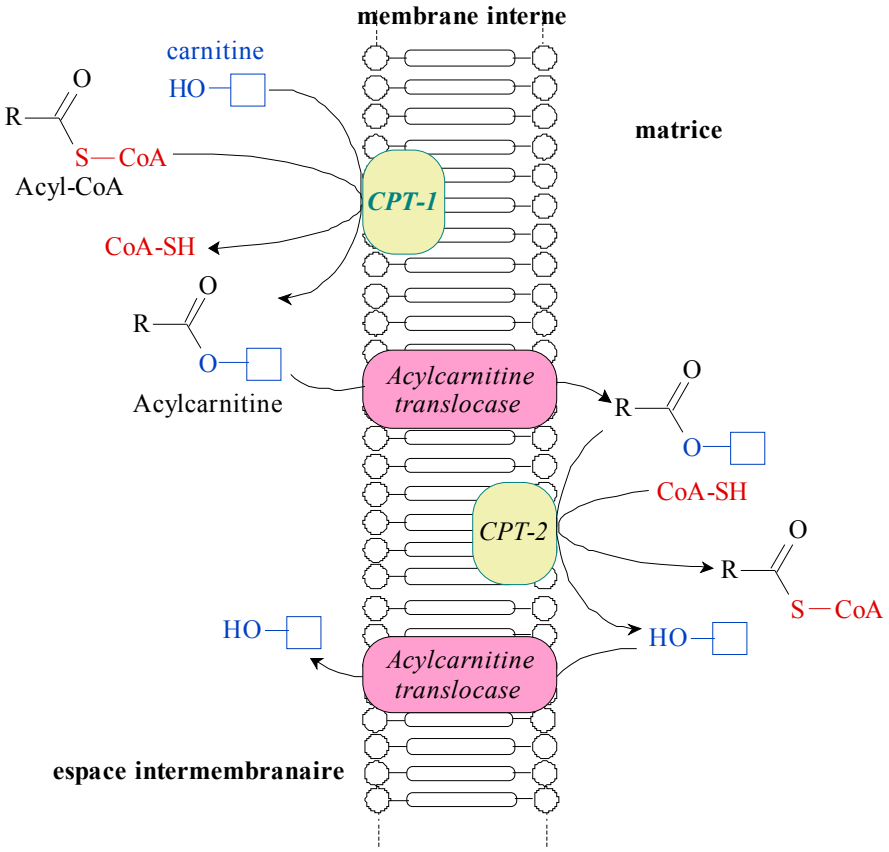


Schéma 3: Mécanisme du transport des acides gras dans la matrice mitochondriale

L'acyl-CoA est alors dégradé par la succession et répétition de quatre étapes (déshydrogénation, hydratation de la double liaison, oxydation de l'alcool et clivage du dérivé β-cétonique), chaque cycle permettant la libération d'une molécule d'acétyl-CoA qui pourra participer au cycle de Krebs, générant ainsi de l'énergie sous forme d'ATP.

3.2 - Catabolisme des triglycérides

Les triglycérides alimentaires sont digérés au niveau intestinal par la lipase pancréatique grâce à l'action combinée des sels biliaires et du suc pancréatique, pour fournir du glycérol et des acides gras ; ces composés peuvent être réutilisés pour former de nouveau des triglycérides (TG) dans les adipocytes permettant ainsi le stockage des acides gras.

L'hydrolyse des TG peut aussi avoir lieu au niveau du tissu adipeux : c'est la lipolyse, initiée par **une lipase hormonosensible**, la **LHS**, qui provoque l'hydrolyse de la première liaison ester conduisant à la formation d'un acide gras et d'un diacylglycérol. Cette étape est le point de régulation de la lipolyse adipocytaire, la lipase pour être active devant être phosphorylée par une kinase AMP cyclique dépendante.

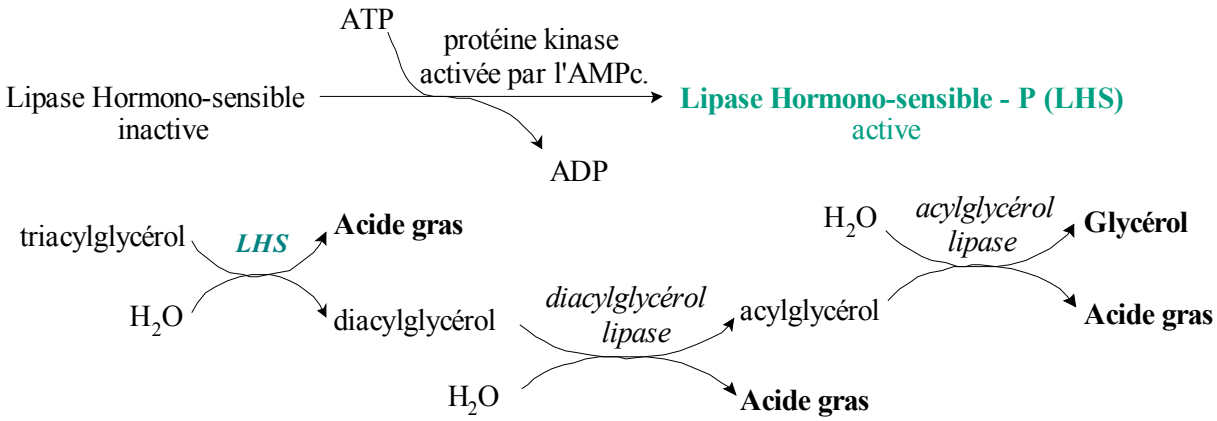


Schéma 4: Lipolyse dans l'adipocyte

Les deux autres liaisons esters sont ensuite hydrolysées par des lipases conduisant ainsi à la formation du glycérol et des acides gras.

II – ROLE DE L'AMP-KINASE (AMPK)

L'AMPK ou kinase activée par l'AMP est une enzyme proposée comme étant un médiateur clé dans les processus régénérateurs des concentrations d'ATP au niveau de plusieurs types cellulaires. En fait, la réduction du contenu intracellulaire en ATP ou l'augmentation en AMP lors de situations de carence énergétique cellulaire (hypoxie, hypoglycémie et exercice physique) induit une activation de l'AMPK, ce qui a pour effet de recruter certaines voies métaboliques de signalisation, contribuant à la régénération de l'ATP.

1 – Structure de l'AMPK

L'AMP-kinase est un hétérotrimère[180] composé de trois sous unités : α (63kDa), β (38 kDa) et γ (35kDa), chacune existant sous plusieurs isoformes.

La sous unité α (α_1 également distribuée, α_2 plus particulièrement présente dans le foie, les muscles cardiaques et squelettiques) est l'unité catalytique contenant le domaine kinase, le site de phosphorylation de l'AMPK sur le résidu thréonine 172 et le site de liaison de l'AMP. Les fonctions des deux autres sous unités β (β_1, β_2) et γ (γ_1, γ_2, γ_3) sont moins bien définies à ce jour : ce sont des sous-unités régulatrices de l'AMPK. Il semble cependant que leur interaction avec la sous unité α soit essentielle pour conférer une activité optimale à l'enzyme.

[180] B. E. Kemp *et al*., *Trends in Biochem. Sci*., **1999**, 24, 22-25

Schéma 5 : Structure de l'AMPK

2 – Régulation de l'AMPK

Le modèle d'activation de l'AMPK proposé implique une phosphorylation spécifique sur un résidu thréonine Thr-172 de la sous unité α par une autre enzyme, l'AMPKK(AMPK-kinase) et / ou une activation par l'adénosine monophosphate selon différents mécanismes incluant notamment une activation allostérique directe de l'AMPK..

De plus, la liaison de l'AMP à la sous-unité α induirait une amplification de la phosphorylation de l'AMPK par l'AMPKK et une diminution de l'affinité des phosphatases notamment le PP2C qui déphosphorylent l'AMPK la rendant inactive.

L'adénosine monophosphate AMP[181] joue donc un rôle essentiel dans la régulation de l'AMPK :

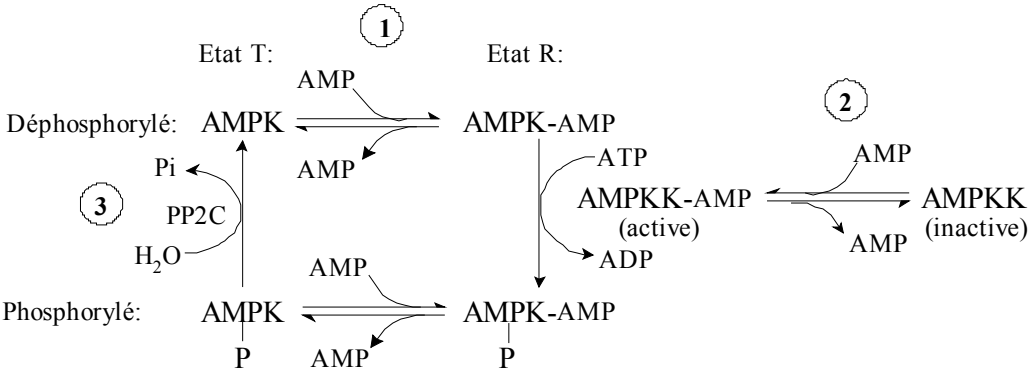


Schéma 6: modèle pour la régulation de l'AMPK par l'AMP et la phosphorylation

- (1) activation allostérique directe de l'AMPK,

[181] D. G. Hardie *et al*., *Annu. Rev. Biochem*., **1998**, 67, 821-855

- (1) liaison avec l'AMPK déphosphorylée, changeant sa conformation et rendant ainsi celle-ci plus sensible à l'AMPKK,
- (2) activation allostérique de l'AMPKK,
- (3) liaison avec l'AMPK phosphorylée, diminuant l'affinité de la PP2C pour ce substrat.

Une forte concentration d'adénine triphosphate ATP inhibe cette enzyme, l'activation de ce système étant fonction du ratio AMP / ATP.

Cependant, l'association des trois sous unités en un complexe trimérique constitue une étape préalable à l'activation de l'AMPKα[182]. En effet, en l'absence d'AMP, cette entité trimérique existe dans une conformation inactive où les sous unités n'interagissent pas. Dans ces conditions, le site actif du domaine kinase (sous unité α) est masqué par un domaine auto-inhibiteur, ce qui bloque l'accessibilité du résidu Thr 172 et donc la phosphorylation. Dans la conformation active, l'AMP permet l'interaction du domaine auto-inhibiteur avec la sous unité α, ce qui démasque le site de phosphorylation de la sous unité α. La sous unité β pourrait alors induire un changement conformationnel de la sous unité α, ce qui favoriserait ensuite son interaction avec la sous unité γ *via* l'AMP.

3 – Cibles de l'AMPK

Une fois activée par élévation de la concentration d'AMP et la déplétion d'ATP, l'AMPK phosphoryle trois protéines cibles, activant les voies métaboliques productrices d'énergie sous forme d'ATP et inversement, inhibant les voies consommatrices d'énergie dans le métabolisme des lipides :

- phosphorylation de trois sites de **l'Acétyl-CoA carboxylase (ACC)** Ser-79, Ser-1200 et Ser-1215. La **phophorylation de la serine 79** semble être responsable de l'inactivation de cette enzyme inhibant ainsi la synthèse des acides gras.

- inactivation de **la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (HMGR)** par **phosphorylation du site Ser-871** provoquant l'inhibition de la synthèse des stérols.

- L'**ACC** catalyse la **carboxylation de l'acétyl-CoA pour former le malonyl-CoA**, un **inhibiteur potentiel de la carnitine-palmitoyl transférase I (CPT1)** une enzyme permettant le transfert des acides gras à longue chaîne dans les mitochondries. La phosphorylation de l'ACC et donc son inactivation, surtout de l'isoforme β, entraîne une diminution de la production de malonyl-CoA et par conséquence une augmentation de l'oxydation des acides gras par les muscles.

- La **lipase hormono-sensible (LHS)** est phosphorylée classiquement sur la Ser-563 par une protéine kinase AMPcyclique-dépendante (PKA). L'AMPK phosphoryle la LHS sur **son site Ser-565 empêchant ainsi la phosphorylation classique** par la PKA, inhibant ainsi la lipolyse des triglycérides en glycérol et acides gras dans le tissu adipeux[183].

[182] W. W. Winder, *J. Appl. Physiol*., **2001**, 91, 1017-1028
[183] D. G. Hardie *et al*., *Eur. J. Biochem*., **1997**, 246, 259-273

B – ESSAIS IN VITRO

Deux tests ont été mis en œuvre afin d'évaluer nos molécules sur la stimulation de l'AMPKinase. D'autres tests ont été réalisés ou sont en cours dont nous n'avons pas encore à ce jour les résultats.

I – PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

1 – Etude sur culture primaire d'hépatocytes[184]

Les hépatocytes de rats males Sprague Dawley sont digérés par collagènase puis cultivées sur des plaques à 6 puits (1,5 x 10^6 cellules par puits) dans du DMEM contenant 100 U / mL de pénicilline, 100 µg / mL de streptomycine, 10% de FBS (sérum de veau fœtal), 100 nM d'insuline, 100 nM de dexaméthasone et 5 µg / mL de transferrine pendant 4 heures. Après cette première étape de culture, le milieu est remplacé par du DMEM sans sérum (18h), puis les cellules sont traitées par le produit à évaluer (ou l'AICAR pris comme référence) (30 min) aux concentrations indiquées dans le tableau. L'activité est déterminée par la mesure de l'incorporation de la radioactivité du phosphore γ-P^{32}-ATP dans le peptide substrat SAMS.

2 – Etude sur l'enzyme partiellement purifiée à partir d'hépatocytes isolés en absence ou en présence d'AMP[185]

L'AMP-activated protein kinase de rat est partiellement purifiée, jusqu'à l'étape de la DEAE-Sepharose, selon le mode opératoire décrit par D. Carling *et al*.[186], avec les modifications suivantes : les foies sont homogénéisés dans 5 volumes de tampon Tris contenant seulement des inhibiteurs de protéases 5 µg / mL de leupeptine et de antipain; l'homogénat est centrifugé (12000 x pendant 10 min). Le culot est resuspendu dans du tampon contenant du PEG 6000 (à concentration finale 8%) sans Brij 35 ni glycérol. Après dépôt de l'ensemble sur la colonne DEAE-Sepharose, l'élution est réalisée par un gradient linéaire de NaCl (0-500 mM) ; les fractions contenant l'activité AMP-PK (éluées à 115 mM de NaCl) sont rassemblées, congelées avec 40% (masse / volume) de glycérol et conservées à –80°C. L'activité spécifique de cette préparation mesurée à 0,2 mM d'ATP et 0,2 mM d'AMP est de 2-5 mU / mg de protéine. L'activité est déterminée par la mesure de l'incorporation de la radioactivité du phosphore γ-P^{32}-ATP dans le peptide substrat SAMS comme décrit dans la publication de S. P. Davies *et al*.[187].

II – RESULTATS

Les résultats pharmacologiques connus au jour de la rédaction de cette thèse sont récapitulés sous forme de tableaux par série.

La valeur de référence est celle du composé AICAR qui agit en mimant l'action de l'AMP en amplifiant la phosphorylation de l'AMPK par l'AMPKK, en se transformant en ZMP[188].

---

[184] G. Zhou *et al*., *J. Clin. Invest*., **2001**, 108(8), 1167-1174
[185] N. Henin *et al*., *Biochim. Biophys. Acta*, **1996**, 1290, 197-203
[186] D. Carling *et al*., *Eur. J. Biochem*., **1989**, 186, 129-136
[187] S. P. Davies *et al*., *Eur. J. Biochem*., **1989**, 186, 123-128
[188] J. M. Corton *et al*., *Eur. J. Biochem*., **1995**, 229, 558-565

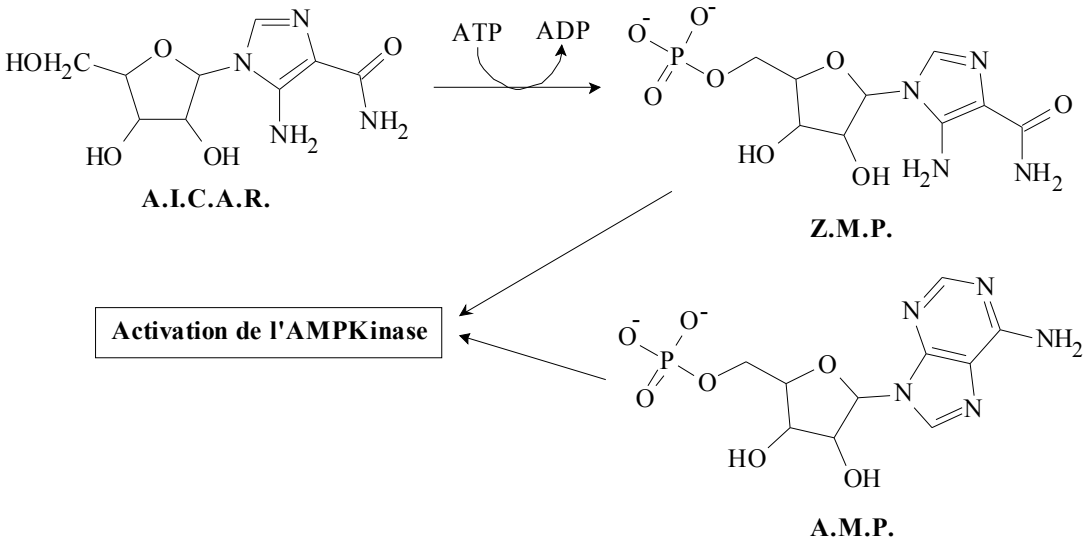


Schéma 7: mécanisme d'action proposé d'AICAR

Pour les tests réalisés sur l'enzyme AMPKinase purifiée (foie de rat) en l'absence ou en présence d'AMP (E-AMP et E+AMP) et de même pour l'étude sur les cultures primaires d'hépatocytes (H. cult), les valeurs des tableaux correspondent à un index rapportant l'activité obtenue avec la molécule testée divisée par la valeur du témoin solvant.

2.1 – 1*H*-Benzimidazole

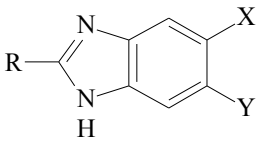


Tableau 1 :

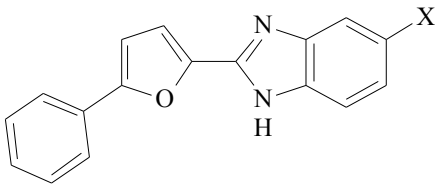
N°	R	X	Y	E – AMP (500 µM)	E + AMP (500 µM)	H. cult (500 µM)
117	Tétrahydrofuran-2-yle	H	H	1,1	1,1	0,8
118	Tétrahydrofuran-3-yle	H	H	1,0	1,0	0,7
119	Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yle	H	H	0,8	0,9	1,0
120	Tétrahydro-2*H*-pyran-3-yle	H	H	0,7	0,9	1,0
Témoin solvant				1,0	1,0	1,0
AICAR				1,0	1,0	2,3 à 250 µM

Tableau 1 (suite) :

N°	R	X	Y	E – AMP (500 µM)	E + AMP (500 µM)	H. cult (100 µM)
121	2,3-Dihydro-benzofuran-3-yle	H	H	0,8	0,9	1,1
122	Chroman-2-yle	H	H	0,8	0,9	0,9
123	6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yle	H	H	0,7	0,8	0,6
124	6-Acétyl-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yle	H	H	0,9	0,9	0,9
125	6-hydroxy-5,7,8-triméthyl chroman-2-yle	H	H	0,9	0,9	1,8
126	6-Acétyl-5,7,8-triméthyl chroman-2-yle	H	H	1,5	1,1	1,5
127	(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl) méthyle	H	H	0,9	0,9	0,9
128	Chroman-3-yle	H	H	0,7	1,0	1,2
129	Chroman-4-yle	H	H	0,7	0,9	0,8
130	**Benzofuran-2-yle**	**H**	**H**	**1,3**	**1,0**	**4,73**
131	Benzofuran-2-yle	Me	Me	1,1	0,8	0,8
132	Benzofuran-3-yle	H	H	0,7	0,9	0,9
133	2*H*-Chromène-3-yle	H	H	0,8	0,8	1,2
Témoin solvant				1,0	1,0	1,0
AICAR				1,0	1,0	2,3 à 250 µM

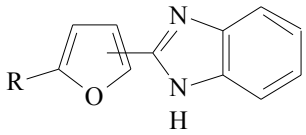
2.2 – 2-(Furyl)-1*H*-benzimidazole et dérivés

Tableau2 : 2-(5-PHENYLFUR-2-YL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



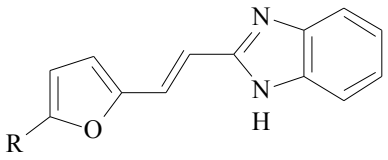
N°	X	E – AMP (500 µM)	E + AMP (500 µM)	H. cult (100 µM)
134	H	**0,9**	**0,7**	**7,3**
135	CF_3	épuisé	épuisé	0,6
136	OCH_3	épuisé	épuisé	5,0
Témoin solvant		1,0	1,0	1,0
AICAR		1,0	1,0	2,3 à 250 µM

Tableau 3 : 2-(FURYL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE



N°	R	Position	E – AMP (500 µM)	E + AMP (500 µM)	H. cult (100 µM)
137	H	2	1,1	0,8	1,2
138	Méthyle	2	0,8	0,6	0,8
139	Br	2	0,7	0,7	1,0
140	Phénylvinyle	2			
141	Furan-2-yle	2			
142	Furan-3-yle	2			4,1
143	Thién-2-yle	2			
144	Thién-3-yle	2			4,7
148	H	3	0,9	0,7	1,2
Témoin solvant			1,0	1,0	1,0
AICAR			1,0	1,0	2,3 à 250 µM

Tableau 4 : 2-[(*E*)-2-(FUR-2-YL)VINYL]-1*H*-BENZIMIDAZOLE



N°	R	E – AMP (500 µM)	E + AMP (500 µM)	H. cult (100 µM)
145	H	épuisé	épuisé	0,9
146	Br	0,7	0,8	1,1
147	Phényle	0,8	0,5	0,6
Témoin solvant		1,0	1,0	1,0
AICAR		1,0	1,0	2,3 à 250 µM

III – DISCUSSION

En sérié hétérocyclique, seule la molécule **130** présentant un groupement benzofuran-2-yle a montré une activité intéressante sur les cultures primaires d'hépatocytes (4,73 pour Hcult.). Mais ce produit n'étant pas original, nous nous sommes intéressés aux dérivés du furane.

Le 2-(5-phénylfur-2-yl)-1*H*-benzimidazole **134** présente une activité plus significative que le dérivé **130** (7,3 pour Hcult.). La mise en évidence de l'intérêt du motif furanyle pour l'émergence d'une activité nous a conduit à réaliser des pharmacomodulations dans la série correspondante.

Dans cette série, nous avons pu constater que la présence d'un substituant en position 6 du benzimidazole, entraîne une nette diminution de l'activité quand ce groupement est un méthoxyle (produit **136**) voir même un effondrement dans le cas d'un motif trifluorométhyle (produit **135**) (de 7,3 pour Hcult. à 0,6). La pharmacomodulation sur cet hétérocycle azoté ne semble donc pas avoir un effet bénéfique sur l'activité.

Les premières pharmacomodulations réalisées en C_5, c'est-à-dire la substitution du furane par un méthyle ou un halogène conduisent à des molécules non actives. Les résultats pharmacologiques pour les autres produits **140-144** possédant un groupement (*E*)-2-phénylvinyle, un hétérocycle oxygéné (furane) ou soufré (thiophène)ne sont pas complets mais il semble quand même que l'introduction de ces hétérocycles provoque un maintien de l'activité, le niveau restant tout de même inférieur à celui du composé **134**.

L'insertion du chaînon vinylique entre les deux noyaux furane et benzimidazole provoque une nette chute de l'activité voir même rend certaines molécules inactives. De plus, la variation de la position de l'hétérocycle azoté du C_2 au C_3 du furane est aussi défavorable pour l'activité.

Au vu de ces premiers résultats, l'enchaînement furane-benzimidazole en C_2 semble donc nécessaire pour le maintien des propriétés pharmacologiques.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

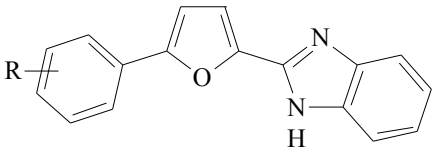
Dans le cadre de nos travaux concernant les composés activateurs de l'AMPK, nous avons été amenés à réaliser la synthèse de nouvelles séries de benzimidazoles, possédant divers hétérocycles oxygénés, par analogie avec AICAR.

Des tétrahydrofuranyl, tétrahydropyranyl, chromanyl et benzofuranyl-1*H*-benzimidazoles ont dans un premier temps été synthétisés, l'hétérocycle étant introduit en position 2 du noyau benzimidazole. L'accès à des furyl-1*H*-benzimidazoles a ensuite été envisagé au vu des premiers résultats des essais pharmacologiques notamment avec le benzofuran-2-yl-1*H*-benzimidazole.

Le 2-(5-phénylfur-2-yl)-1*H*-benzimidazole, bien que non original, s'est révélé être notre composé le plus actif dans les deux tests *in-vitro* réalisés.

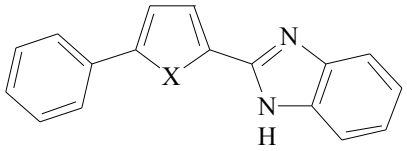
Aussi, serait-il intéressant d'étudier :

- l'influence sur l'activité de la substitution sur le phényle par un groupement électroattracteur ou électrodonneur,



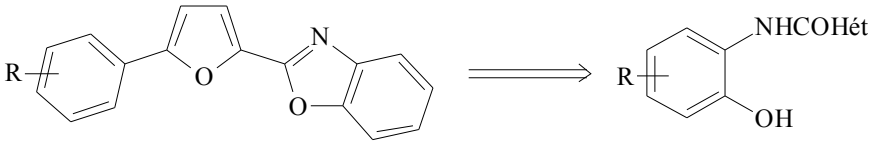
R = halogène, alkyle, alkoxyle, trifluorométhyle...

- l'importance du noyau furane en synthétisant des analogues en série thiophène ou imidazole par exemple,



X = S, N

D'autre part, l'influence du motif benzimidazole pourrait être également examinée en envisageant son remplacement par un autre hétérocycle comme le benzoxazole par exemple, son accès pouvant être réalisé par déshydratation cyclisante d'*o*-acylaminophénols..



BIBLIOGRAPHIE

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

1. Communiqué de presse de l'O.M.S. : Le fardeau mondial du diabète, http://www.who.int/inf-pr-1998/fr/cp98-63.html

2. Anonyme, Le diabète de type 2 (DT_2) *Actualités pharmaceutiques*, **2001**, n°398, 30-43

3. J.-R. Rapin, La cellule bêta pancréatique, *A. I. M.*, **2002**, 84, 28-29

4. Anonyme, Diabète : les nouveaux critères du diagnostic, *Actualités innovations medecine*, **1998**, n°54, 49-51

5. www.ANAES.fr / Service évaluation des technologies et service évaluation économique : principes de dépistage du diabète de type 2, **2003**, 16

6. Anonyme, Le diabète de type 2, *Actualités pharmaceutiques*, **2001**, n°394, 24-26

7. (a) A. M. J. Shapiro, J. R. T. Lakey, E. A. Ryan, G. S. Korbutt, E. Toth, G. L; Warnock, N. M. Kneteman et R. V. Rajotte, Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen, *N. Engl. J. Med.*, **2000**, 343, 230-238 ;
   (b) D. Bême, www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0302/dossier/sa_3633_pancreas_artificiel.html

8. Anonyme, Un sulfamide hypoglycémiant : le glicazide (Diamicron), *A. I .M.*, **1997**, supplément, 7-10

9. Anonyme, Repaglinide, *Drugs Fut.*, **1999**, 24(7), 815-819

10. Anonyme, Un biguanide antidiabétique: la metformine (Glucophage® 850 mg), *A. I. M.*, **1998**, 53, 35-37

11. Anonyme, Un nouvel antidiabétique oral : l'acarbose (Glucor®), inhibiteur des alpha-glucosidases, *A. I. M.*, **1997**, supplément, 11-13

12. Anonyme, Métabolisme / Nutrition / Diabète Antidiabétiques oraux, thiazolidinediones, *Actualités pharmaceutiques*, **2003**, hors-série 417 bis, 30-33

13. A. J. Scheen, Le Médicament du mois Glucovance® dans le diabète de type 2, une association fixe metformine-glibenclamide pour faciliter le traitement d'une maladie bipolaire, *Rev. Med. Liege*, **2003**, 58(6), 448-452

14. B. Zhang, G. Salituro, D. Szalkowski, Z. Li, Y. Zhang, I. Royo, D. Vilella, M. T. Diez, F. Pelaez, C. Ruby, R. L. Kendall, X. Mao, P. Griffin, J. Calaycay, J. R. Zierath, J. V. Heck, R. G. Smith et D. E. Moller, Discovery of a Small Molecule Insulin Mimetic with Antidiabetic Activity in Mice, *Science*, **1999**, 284, 974-977

15. J. H. McNeill, V. G. Yuen, H. R. Hoveyda et C. Orvig, Bis(maltolato)oxovanadium(IV) Is a Potent Insulin Mimic, *J. Med. Chem*., **1992**, 35(8), 1489-1491

16. T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki, Y. Terauchi, N. Kubota, K. Hara, Y. Mori, T. Ide, K. Murakami, N. Tsuboyama-Kasaoka, O. Ezaki, Y. Akanuma, O. Gavrilova, C. Vinson, M. L. Reitman, H. Kagechika, K. Shudo, M. Yoda, Y. Nakano, K. Tobe, R. Nagai, S. Kimura, M. Tomita, P. Froguel et T. Kadowaki, The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity, **Nature Medicine**, 2001, 7(8), 941-946

17. M. Patel et P. J. Rybczynski, Treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2003**, 12(4), 623-633

18. L. L. Nielson, A. A. Young et D. Parkes, Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes, *Regulatory Peptides*, **2004**, 117, 77-88

19. L. Bjerre Knudsen, H. Agerso, C. Bjenning, S. Bregenholt, R.D. carr, C. Godtfredsen, J. J. Holst, P. O. Huusfeldt, M. O. Larsen, P. J. Larsen, P. F. Nielsen, U. Ribel, B. Rolin, J. Romer, J. Sturis, M. Wilken et P. Kristensen, GLP-1 derivatives as novel compounds for the treatment of type 2 diabetes: selection of NN2211 for clinical development, *Drugs Fut*., **2001**, 26(7), 677-685

20. E. B. Villhauer, J. A. Brinkman, G. B. Naderi, B. F. Burkey, B. E. Dunning, K. Prasad, B. L. Mangold, M. E. Russel et T. E. Hughes, 1-[[(3-Hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]2-cyano-(S)-pyrrolidine: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties, *J. Med. Chem*., **2003**, 46(13), 2774-2789

21. K. Kameda, S. Ono et Y. Abiko, Hypoglycemic Action of 2-[2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-phenylethyl]pyridine Dihydrochloride Sequihydrate (DG-5128), a new Hypoglycemic Agent, *Arzneim. Forsch. Drug. Res*., **1982**, 32(I) n°1, 39-44

22. J. C. Jonas, M. J. Garcia-Barrado, I. Angel et J. C. Henquin, The imidazoline SL 84.0418 shows stereoselectivity in blocking α_2-adrenoreceptors but not ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic B-cells, *Eur. J. Pharm*., **1994**, 264, 81-84

23. W.W. Winder, B. F. Holmes, D. S. Rubink, E. B. jensen, M. Chen et J. O. Holloszy, Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle, *J. Appl. Physiol*., **2000**, 88, 2219-2226

24. T. Muller : Dérivés du Trolox et analogues structuraux comportanat des motifs acylsulfonamide, sulfonyluréée ou Δ^2-imidazoline à potentialité antidiabétique, *thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **1998**

25. G. Valette, Médicaments organiques de synthèse (Masson), **1969**, 1, 122

26. (a) J. Castáner, Flutonidine, *Drugs Future*, **1984**, 9, 66
(b) F. Messerli, Moxonidine : a new and versatile antihypertensive, *J. Cardiovascular pharm*., **2000**, 35(suppl 4), S53-S56

27. (a) D. J. Hlasta, D. Luttinger, M. H. Perrone, M. J. Silbernagel, S. J. Ward et D. R. Haubrich, α_2-Adrenergic Agonists / Antagonists : The Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Series of Indolin-2-yl and tetrahydroquinolin-2-yl Imidazolines, *J. Med. Chem*., **1987**, 30(9), 1555-1562
(b) R.D. Clark, J. Berger, P. Garg, K. K. Weinhardt, M. Spedding, A. T. Kilpatrick, C. M. Brown et A. C. MacKinnon, Affinity of 2-(Tetrahydroisoquinolin-2-ylmethyl)-and 2-(Isoindolin-2-ylmethyl)imidazolines for α-Adrenoreceptors. Differential Affinity of Imidaolines for the [^{3}H]Idazoxan-Labeled α_2-Adrnoreceptor vs the [^{3}H]Yohimbine-Labeled Site, *J. Med. Chem*., **1990**, 33(2), 596-600

28. F. Rondu, G. Le Bihan, X. Wang, A. Lamouri, E. Touboul, G. Dive, T. Bellahsene, B. Pfeiffer, P. Renard, B. Guardiola-Lemaitre, D. Manechez, L. Penicaud, A. Ktorza et J.-J. Godfroid, Design and Synthesis of Imidazoline Derivatives Active on Glucose Homoeostasis in Rat Model of Type II Diabetes. 1. Synthesis and Biological Activities of *N*-Benzyl-N'-(arylalkyl)-2-(4',5'-dihydro-1'*H*-imidazol-2'-yl)piperazines, *J. Med. Chem*., **1997**, 40(23), 3793-3803

29. T. Katayama, Y. Hayashi, K. Nagahira, K. Konishi, K. Yamaichi et S. Oikawa, Imidocarb, a potent anti-prozoan drug, up-regulates interleukin-10 production by murine macrophages, *Biochem. Biophys. Res. Comm*., **2003**, 309, 414-418

30. P. Bousquet, J. Feldman et J. Schwartz, Central cardiovascular effects of α-adrenergic drugs, differences between catecholamines and imidazolines, *J. Pharmacol. Exp. Ther*., **1984**, 230, 232-236

31. (a) P. Ernsberger, M. P. Meeley, J. J. Mann et D. J. Reis, Clonidine binds to imidazole binding site as well as α_2-adrenoreceptors in the ventrolateral medulla, *Eur. J. Pharmacol*., **1987**, 134, 1-13
(b) I. Coupry, R. A. Podevin, J. P. Dausse et A. Parini, Evidence for imidazoline binding site in basolateral menbranes from rabbit kidney, *Biochem. Biophys. Res. Commun*., **1987**, 147(3), 1055-1060

32. G.J. Molderings : Imidazoline receptors, basic knowledge, recent advances and future prospects for therapy and diagnosis, *Drugs Future*, **1997**, 22(7) 757-772

33. (a) M. Pigini, P. Bousquet, A. Carotti, M. Dontenwill, M. Giannella, R. Moriconi, A. Piergentili, W. Quaglia, S. K. Tayebati et L. Brasili, Imidazoline Receptors : Qualitative Structure-Activity Relationships and Discovery of Tracizoline and Benazoline. Two ligands with High affinity and Unprecedented Selectivity, *Bioorg. Med. Chem*., **1997**, 5(5), 833-841
(b) P. Ernsberger, T. H. Damon, L. M. Graff , S. G. Schâfer et M. Odile Christen, Moxonidine, a Centrally Acting Antihypertensive Agent, Is a selective Ligand for I1-Imidazoline Sites, *J. Pharm. Exp. Ther*., 1992, 264(1), 172-182

34. (a) C. B. Chapleo, P. L. Myers, R. C. M. Butler, J. C. Doxey, A. G. Roach et C. F. C. Smith, α-Adrenoreceptor Reagents. 1. Synthesis of some 1,4-Benzodioxans as Selective Presynaptic α_2-Adrenoreceptor Antagonists and Potential Antidepressants, *J. Med. Chem*., **1983**, 26(6), 823-831

(b) C. B. Chapleo, P. L. Myers, R. C. M. Butler, J. A. Davis, J. C. Doxey, S. D. Higgins, M. Myers, A. G. Roach, C. F. C. Smith, M. R. Stillings et A. P. Welbourn, α-Adrenoreceptor Reagents. 2. Effects of Modification of the 1,4-Benzodioxan Ring System on α-Adrenoreceptor Activity, *J. Med. Chem*., **1984**, 27(5), 570-576

35. (a) J. A. Faust, L. S. Yee et M. Sahyun, Antihypertensive Agents, Derivatives of 2-Imidazoline and 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidine, *J. Org. Chem*., **1961**, 26, 4044-4047
(b) P. Melloni, A. Della Torre, M. Meroni, P. Pevarello, M. Varasi, A. Bonsignori, M. Cini, F. Vaghi et P. Dostert, Synthesis of new fenmetazole analogues with potential mixed α2-adrenergic antagonistic activity and noradrenaline-uptake inhibiting properties, *Eur. J. Med. Chem*., **1991**, 26, 207-213

36. P. Oxley et W. F. Short, Amidines. Part VI. Preparation of 2-Substituted 4,5-Dihydroglyoxalines and Ring Homologues from Cyanides and Alkylenediamines, *J. Chem. Soc*., **1947**, 497-505

37. G. Levesque, J.-C. Gressier et M. Proust, 4,5-Dihydroimidazoles from Dithiocarboxylic Esters, Thiocarboxamides, or Nitriles, *Synthesis*, **1981**, 963-965

38. J.C. Corbel, P. Uriac, J. Huet, C. A. E. Martin et C. Advenier, 1-Benzazepine derivatives acting as ATP-dependent potassium-channels antagonists, *Eur. J. Med. Chem*., **1995**, 30, 3-13

39. (a) E. E. Korshin, L. I. Sabirova, A. G. Akhmadullin et Ya. A. Levin, Aminoamidines – 2-(Arylaminomethyl)imidazolines and their acylated derivatives, *Russian Chem. Bull*., **1994**, 43 (3), 431-438
(b) M. Anastassiadou, S. Danoun, L. Crane, G. Baziard-Mouysset, M. Payard, D. – H. Caignard, M. - C. Rettori et P. Renard, *Bioorg. Med. Chem*., **2001**, 9, 585-592

40. T. J. Doyle et J. Haseltine, Synthesis, Structure and NMR Characterization of a Novel [3.3] Metacyclophane, *J. Heterocyclic Chem*., **1994**, 31, 1417-1420

41. M. Anastassiadou, Conception et Pharmacomodulation de ligands des recepteurs I_2. optimisation de la synthèse d'imidazolines et d'analogues structuraux, *Thèse de Doctorat*, Université de Toulouse, **1999**

42. M.P. Wentland, D. M. Bailey, E.J. Alexander, M. J. Gastaldi et R. A. Ferrari, Synthesis and antidepressant properties of novel 2-substituted 4,5-dihydro-*1H*-imidazole derivatives, *J. Med. Chem*., **1987**, 30(8), 1482-

43. (a) K. M. Gitis, N. I. Raevskaya et G. V. Isagulyants, The mechanisms of the formation of by-products in the catalytic synthesis of C-alkylimidazoles from diamines and carboxylic acids : *Russian Chem. Bull*., **1993**, 42(5), 895-899
(b) K. M. Gitis, G. E. Neumoeva, N. I. Raevskaya, G. A. Arutyunyants et G. V. Isagulyants, Catalytic synthesis of C-alkylimidazoles over platinium - alumina catalysts, *Bull. Russ. Acad. Sci. Div. Chem. Sci. [Engl. Transl.]*, **1992**, 41(4), 728-735

44. H. Vorbrüggen et K. Krolikiewicz, A simple synthesis of Δ^2-oxazolines, Δ^2-oxazines, Δ^2-thiazolines and Δ^2-imidazolines, *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22(45), 4471-4474

45. (a) G. Neef, U. Eder et G. Sauer, One-Step Conversions of esters to 2-Imidazolines, Benzimidazoles, and Benzothiazoles by Aluminium Organic Reagents, *J. Org. Chem*., **1981**, 46(13), 2824-2826
(b) D. J. Hlasta, D. Luttinger, M. H. Perrone, M. J. Silbernagel, S. J. Ward et D. R. Haubrich, α_2-Adrenergic Agonists / Antagonists : The Synthesis and Stucture – Activity Relationships of a Series of Indolin-2-yl and Tetrahydroquinolin-2-yl Imidazolines, *J. Med. Chem*., **1987**, 30 (9), 1555-11562

46. A. Basha, M. Lipton et S. M. Weinreb, A mild, general method for conversion of esters to amides, *Tetrahedron. Letters*, **1977**, 48, 4171-4174

47. A. J. Hill et J. V. Johnston, Amidines Derived from Ethylediamine. II. Imidazolines, *J. Am. Chem. Soc*., **1954**, 922-923

48. R. C. F. Jones, K. J. Howard et J. S. Snaith, Cycloaddition of Homochiral Imidazolinium Ylides, A Route to Optically Active Pyrroloimidazoles, *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37(10), 1707-1710

49. (a) W. S. Saari, W. Halczenko, W. C. Randall et V. J. Lotti, α-Adrenergic Activities of Some Substituted 2-(Aminomethyl)imidazolines, *J. Med. Chem*., **1983**, 26(12), 1769-1772
(b) R. D. Clark, J. Berger, P. Garg, K. K. Weinhardt, M. Spedding, A. T. Kilpatrick, C. M. Brown et A. C. MacKinnon, Affinity of 2-(Tetrahydroisoquinolin-2-ylmethyl)- and 2-(Isoindolin-2-ylmethyl)imidazolines for α-Adrenoreceptors. Differential Affinity of Imidazolines for the [^{3}H]Idazoxan-Labeled α_2-Adrenoreceptors vs the [^{3}H]Yohimbine-Labeled Site, *J. Med. Chem*., **1990**, 33(2), 596-600

50. A. Lespagnol, Clonidine – Catapressan, Chimie des Médicamants, *Technique et Documentation. Paris*, **1974**, 71

51. Z. T. Fomum, P. D. Landor et S. R. Landor, Novel Synthesis of Imidazolines and Imidazoles by Michael Addition to Allenic or Acetylenic Nitriles, *J. Chem. Soc. Chem. Comm*., **1974**, 706

ETUDE CHIMIQUE

52. J. W. Scott, W. M. Cort, H. Harley, D.R. Parrish et G. Saucy, 6-Hydroxychroman-2-carboxylic Acids : Novel Antioxidants, *J. Am. Oil. Chem. Soc*., **1974**, 51, 200-203

53. C. Moulin, 3,4-Dihydro-2*H*-1-benzo[b]pyrane-2-carboxamides, analogues du Trolox et dérivés à potentialités anti-allergique ou antidiabétique, *thèse de Doctorat*, **1996**, 25

54. D. T. Witiak, W. P. Heilman, S. K. Sankarappa, R. C. Cavestri et H. A. I. Newman, Synthesis of ethyl 6-Substituted-Chroman- and –Chromone-2-carboxylates. A Comparative Structure-Activity study Employing the 6-Phenyl and Phenoxy Analogs in the Triton Hyperlipidemic Rat Model, *J. Med. Chem*., **1975**, 18(9), 934-942

55. J. W. Scott, D. R. Parrish et G. Saucy, Antioxidant chroman compounds, brevet américain n° 3,947,473, **1973**

56. M. Horner et A. Nissel, Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten, brevet allemand n° 2909601, **1979**

57. M. Horner et A. Nissen, 4-(2,5-Dihydrophen-1-yl)-crotonsäure und deren Derivate sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, brevet européen n°0036159, **1981**

58. N. Cohen, B. Schaer, G. Saucy, R. Borer, L. Todaro et A.-M. Chiu, Lewis Acid Mediated Nucleophilic Substitution Reactions of 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyrans : Regiochemistry and Utility in the Synthesis of 3,4-Dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-carboxylic Acids, *J. Org. Chem*., **1989**, 54(14), 3282-3291

59. L. Durand, 3,4-Dihydro-2*H*-1-benzo[$_b$]pyranes, analogues du Trolox®, a potentialités antioxydante, anti-inflammatoire et antiischémique, *thèse de Doctorat*, **1995**, 41

60. G. Büchi et S. M. Weinreb, Total Syntheses of Aflatoxins M_1 and G_1 and an Improved Synthesis of Aflatoxin B_1, *J. Am. Chem. Soc*., **1971**, 93(3), 746-752

61. N. Cohen, Neue Chromanderivate und Verfahren zu deren Herstellung, brevet européen n° 0003484, **1979**

62. R. A. Glennon et S. M. Liebowitz, serotonin Receptor Affinity of Cathionone and Related Analogues, *J. Med. Chem*., **1982**, 25(4), 393-397

63. H. A. De Wald, T. G. Heffner, J. C. Jaen, D. M. Lustgarten, A. T. McPhail, L. T. Melzer, T. A. Pugsley et L. D. Wise, Synthesis and Dopamine agonist Properties of (±)-*trans*-3,4,4a,10b-tetrahydro-4-propyl-2*H*,5*H*-[1]benzopyrano[4,3-b]-1,4-oxazin-9-ol and Its Enantiomers, *J. Med. Chem*., **1990**, 33(1), 445-450

64. P. E. Eaton G. R. Carlson et J. T. Lee, Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid. A Convenient Alternative to Polyphosphoric Acid, *J. Org. Chem*., **1973**, 38(23), 4071-4073

65. J. M. Grisar, F. N. Bolkenius, M. A. Petty et J. Verne, 2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-ols as Analogues of α-Tocopherol That Inhibit *in Vitro* and *ex Vivo* Lipid Autoxidation and Protect Mice against central Nervous system Trauma, *J. Med. Chem*., **1995**, 38(3), 453-458

66. W. Bridge, A. J. Crocker, T. Cubin et A. Robertson, Experiments on the Synthesis of Rotenone and its Derivatives . Part XIII, *J. Chem. Soc*., **1937**, 1530-1535

67. M. Nakujima, H. Fukami, K. Konishi et J. Oda, Synthesis of Aromatic carbonyl Compounds by Friedel-Crafts Reaction using BF_3 catalyst, *Agr. Biol. Chem*., **1963**, 27(10), 700-705

68. T. Timár et J. Csaba Jászberényi, a Novel Synthesis of Precocenes. Efficient Synthesis and Regioselective O-Alkylation of Dihydro-2,2-dimethyl-4-chromanones [1], *J. Heterocyclic Chem*., **1988**, 25, 871-877

69. R. Sarges, S. W. Goldstein, W. M. Welch, A. C. Swindell, T. W. Siegel et T A Beyer, Spiro Hydantoin Aldose Reductase Inhibitors Derived from 8-Aza-4-chromanones , *J. Med. Chem*., **1990**, 33(7), 1859-65

70. B. H. Lipshutz, S. Kim, P. Mollard et K. L. Stevens, An Expeditious Route to CoQ_n, Vitamins K_1 and K_2, and related Allylated *para*-quinones Utilizing Ni(0) catalysis, *Tet*., **1998**, 54, 1241-1253

71. C. Pulgarin et R. Tabacchi, Synthèse de l'acide décarboxythamnolique, *Helv. Chim. Acta*., **1988**, 71, 876-880

72. M. Sequin-Frey et C. Tamm, Gentisinacetal und Chlorgentisinalkohol, zwei neue Metabolite einer *Phoma species*, *Helv. Chim. Acta*., **1971**, 54(3), 851-861

73. R. O. C. Norman, Oxydation, *Principles of organic synthesis*, **1968**, 524-525

74. B. O. Lindgren et T. Nilsson, Prepartion of Carboxylic acids from aldehydes (Including Hydroxylated Benzaldehydes) by Oxydation with Chlorite, *Acta. Chem. Scand*., **1973**, 27, 888-890

75. R. W. Draper, B. Hu, R. V. Iyer, X. Li, Y. Lu, M. Rahman et E. J. Vater, An Efficient Process for the Synthesis of *trans*-2,3-disubstituted-2,3-dihydro-4*H*-1-benzopyran-4-ones (Chroman-4-ones), *Tet*., **2000**, 56, 1811-1817

76. (a) U. K. Mallik, M. M. Saha et A. K. Mallik, studies on Formation of 3-Arylideneflavanones in alkaline Medium, *J. Indian Chem. Soc*., **1990**, 67, 478-481
(b) F. M. Dean et K. B. Hindley, Novel self-condensation of a chromanimine to form a derivative 5*H*-2,3-benzopyrano[4,5-*b*]pyridine, *Tet. Lett*., **1972**, 15, 1445-

77. H. J. Kabbe et A. Widdig, synthesen und umsetzungen von 4-Chromanonen, *Angew. Chem*., **1982**, 94, 254-262

78. N. Cohen, R. J. Lopresti et T. H. Williams, fries rearrangement of trimethylhydroquinone Diacetate. A Novel Hydroquinone to resorcinol Transformation, *J. Org. Chem*., **1978**, 43(12), 3723-3726

79. G. Manecke et G. Bourwieg, Synthese des 1-Vinyl-,4.5-dimethyl-3.6-diacetoxy-benzols und des 1-vinyl-2.4.5-trimethyl-3.6-diacetoxy-benzols, *Chem. Ber*., **1962**, 95, 1413-1416

80. J. L. Boyer, J. E. Krum, M. C. Myers, A. N. fazal et C. T. Wigal, Synthetic Utility and Mechanistic Implications of the Fries Rearrangement of Hydroquinone Diesters in Boron Trifluorid complexes, *J. Org. Chem*., **2000**, 65(15), 4712-4714

81. S. Cacchi, L. Caglioti et G. Paolucci, Nitriles from ketones. New reaction of tosylhydrazones, *Chem and Ind*., **1972**, 5, 213-214

82. J. Jirieny, D. M. Orere et C. B. Reese, The Conversion of Aldehydes and Ketones via their 2,4,6-Tri-isopropylbenzenesulphonyl Hydrazones into Nitriles containing One Additional carbon Atom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1980**, 1487-1492

83. N. J. Cusak, C. B. Reese, A. C. Risius et B. Roozpeikar, 2,4,6-tri-isopropylbenzenzsulphonyl hydrazide : a convenient source of di-imide, *Tet*., **1976**, 32, 2157-2162

84. W. R. Bamford et T. S. Stevens., The decomposition of *p*-tolylsulfonylhydrazones by alkali, *J. Chem. Soc*., **1952**, 4735-4740

85. O. H. Oldenziel, D. van Leusen et A. M. van Leusen, A General One-step Synthesis of nitriles from Ketones Using Tosylmethyl Isocyanide. Introduction of a One-carbon Unit, *J. Org. Chem*., **1977**, 42(19), 3114-3118

86. R. Yoneda, S. Harusawa at T. Kurihara, Cyano Phosphate : An Efficient Intermediate for the Chemoselective Conversion of Carbonyl Compounds to Nitriles, *J. Org. Chem*., **1991**, 56(5), 1827-1832

87. P. Girard, J. L. Namy et H. B. Kagan, Divalent lanthanide Derivatives in Organic synthesis. 1. Mild Preparation of SmI_2 and YbI_2 and Their Use as Reducing Agents*, J. Am. Chem. Soc*., **1980**, 102(8), 2693-2698

88. J. F. Eggler, M. R. Johnson et L. S. Melvin, Bicyclic benzo fused compounds, brevet américain n°4,486,428, **1984**

89. M. Oda, A. Yamamuro et T. Watabe, One-pot transformation of ketones to α,β-unsaturated nitriles via trimethylsiloxy nitriles, *Chem. Lett*., **1979**, 1427-1430

90. H. Kubota et K. C. Rice, Palladium-catalyzed Cyanation of Hindered, Electron-Rich Aryl Triflates by zinc Cyanide, *Tet. Lett*., **1998**, 39, 2907-2910

91. G. W. Gribble et S.C. Conway, Palladium-catalized Coupling of 3-indolyl triflate. Syntheses of 3-vinyl- and 3-alkynylindoles, *Synth. Commun*., **1992**, 22(15), 2129-2141

92. J. K Stille, The Palladium-catalyzed Cross Coupling Reactions of Organotin reagents with organic Electrophiles, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., **1986**, 25(6), 508-524

93. (a) P.E. Brown et Q. Islam, Studies of chromenes. Part 6. 3-Hydroxymethyl- and 3-Formylprecocenes : Potential Precursors of Other 3-Substituted Precocenes, *J. Chem. Research (M)*, **1988**, 1634-1651
(b) P.E. Brown et Q. Islam, Studies of chromenes. Part 6. 3-Hydroxymethyl- and 3-Formylprecocenes : Potential Precursors of Other 3-Substituted Precocenes, *J. Chem. Research (S)*, **1988**, 208

94. R. Dasgupta et R. Ghatak, A simple synthesis of α,β-unsaturated aldehydes by 1,3-carbonyl transposition through one carbon homologation, *Tet. Lett*., **1985**, 26(12) 1581-1584

95. W. L. Mock et H.-R. Tsou, A Procedure for Diethoxymethylation of Ketones, *J. Org. Chem*., **1981**, 46, 2557-2561

96. (a) L. René et R. Royer, Sur la synthèse de Δ^3-chromènes substitués par un groupement électro-attractif, comme analogues pharmacochimiques de benzofurannes, *Eur. J. Med. Chem*., **1975**, 10(1), 72-78
(b) M. Fatome, L. Andrieu et J.-D. Laval, Comparaison des activités radioprotectrices de dérivés partiellement substitués du benzofuranne et du 2*H*-chromène, *Eur. J. Med. Chem*., **1977**, 12(4), 383-384

97. L. Belachmi, Acides (2E,4E,6E)-7-(2H-1-benzopyran-3-yl)hepta-2,4-triènoïque et dérivés ; synthèse et évaluation pharmacologique, *thèse de Doctorat*, **1992**

98. G. Manecke et G. Bourwieg, Synthesis of 1-vinyl-2,4,5-trimethyl-3,6-dihydroxybenzene, *Chemische Berichte*, **1959**, 2958-2961

99. Q. Yao: A Soluble Polymer-Bound Ruthenium Carbene Complex, A Robust and Reusable Catalyst for Ring-Closing Olefin Methathesis, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2000**, 39(21), 3896-3898

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

100. T. L. Berridge, J. C. Doxey et A. G. Roach, Comparison of the efects of faroxan and glibenclamide on plasma glucose and insulin levels in rats, *Eur. J. Pharm*., **1992**, 213, 213-218

101. (a) C. G. Őstensen, A. G. Cattaneo, J. C. Doxey et S. Efendic, α-Adrenoreceptrs and insulin release from pancreatic islets of normal and diabetic rats, *Am. J. Physiol*., **1989**, 257, E439-E443
(b) A. Schutz et A. Hasselblatt, An insulin-releasing property of imidazoline derivatives is not limited to compounds that block α-adrenoreceptors, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*., **1989**, 340, 321-327

102. (a) C. A. Brown, A.C. Loweth, S. A. Smith et N. G. Morgan, Stimulation of insulin secretion y imidazoline compounds is not due to interaction with non-adrenoreceptor idazoxan binding sites, *Br. J. Pharm*., **1993**, 108, 312-317
(b) S. L. F. Chan, Role of α_2-adrenoreceptors and imidazoline-binding sites in the control of insulin secretion, *Clin. Sci*., **1993**, 85, 671-677

103. (a) T ; D. Plant et J. C. Henquin, Phentolamine and yohimbine inhibit ATP-sensitive K^+ channels in mouse pancreatic β-cells, *Br. J. Pharm*., **1990**, 101, 115-120
(b) S. F. Chan et N. G. Morgan, Stimulation of insulin secretion by efaroxan may involve interaction with potassium channels, *Eur. J. Pharm*., **1990**, 176, 97-101

CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

104. H. H. Hussain, G. Babic, T. Durst, J. S. Wright, M. Flueraru, A. Chichirau et L. L. Chepelev, Development of Novel Antioxidants : Design, Synthesis and Reactivity, *J. Org. Chem*., **2003**, 68(18), 7023-7032

DEUXIEME PARTIE

INTRODUCTION

105.www.trs-sofres.com/etudes/sante/190603_obesite.pdf

106.E. Muls, J. Kolanowski, A. Scheen, L. Van Gaal, The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*., **2001**, 25, 1713-1721

107.W. P. T. James, A. Astrup, N. Finer, J. Hilsted, P. Kopelman, S. Rössner, W. H. M. Saris, L. F. V. Gaal, Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial, *The Lancet*, **2000**, 356, 2119-2125

108.(a) http://www.obesity-news.com/didsample.html
(b) T. Gura, Obesity Drug Pipeline Not So Fat, *Sciences*, **2003**, 299, 850-852

109.R. Lan, Q. Liu, P. Fan, S. Lin, S. R. Fernando, D. McCaillion, R. Pertwee et A. Makriyannis, Structure-Activity Relationships of Pyrazole derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists, *J. Med. Chem*., **1999**, 42, 769-776

110.F. W. Sum, A. Gilbert, A. M. Venkatesan, K. Lim, V. Wong, M. O'Dell, G. Francisco, Z. Chen, G. Grosu, J. Baker, J. Ellingboe, M. Malamas, I. Gunawan, J. Primeau, E. Largis et K. Steiner, Prodrugs of CL316243: a selective β_3-adrenergic receptor agonist for treating obesity and diabetes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9(14), 1921-1926

111.E. R. Parmee, H. O. Ok, M. R. Candelore, L. Tota, L. Deng, C. D. Strader, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher et A. E. Weber, Discovery of L-755,507: a subnanomolar human β_3 adrenergic receptor agonist, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **1998**, 8(9), 1107-1112

112.J. M. Corton, 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside A specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells., *Eur. J. Biochem*., **1995**, 229, 558-565

113.A. Seaton, C. Higgins, J. Mann, A. Baron, C. Bailly, S. Neidle et H. van den Berg, Mechanistic and anti-proliferative studies of two novel, biologically active *bis*-benzimidazoles, *Eur. J. Cancer*, **2003**, 39, 2548-2555

114.(a) A. Pinar, P. Yurdakul, I. Yildiz, O. Temiz-Arpaci, N. Leyla Acan, E. Aki-Sener et I. Yalcin, Some fused heterocyclic compounds as eukaryotic topoisomerase II inhibitors, *Biochem. Biophys. Res. Commun*., **2004**, 317, 670-674
(b) W. A. Denny, G. W. Rewcastle et B. C. Baguley, Potental Antitumor Agents. 59. Structure-Activity relationships for 2-Phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a New Class of "Minimal" DNA-Intercalating Agents Which May Not Act via Topoisomerase II, *J. Med. Chem*., **1990**, 33(2), 814-819

115.(a) N. S. Pawar, D. S. Dalal, S. R. Shimpi et P. P. Mahulikar, Studies of antimicrobial activity of *N*-alkyl and *N*-acyl 2-(4-thiazolyl)-1*H*-benzimidazoles, *Eur. J. Pharm. Sci*., **2004**, 21, 115-118
(b) I. Yildiz-Oren, I. Yalcin E Aki-Sener et N. Ucarturk, Synthesis and structure-activity relationships of new antimicrobial active multisubstituted benzazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, in press

116.D. Evans, T. A. Hicks, W. R. N. Williamson, W. Dawson, S. C. R. Meacock et E. A. Kitchen, Synthesis of a group of 1*H*-benzimidazoles and their screening for antiinflammatory activity, *Eur. J. Med. Chem*., **1996**, 31, 635-642

117.H. Nakano, T. Inoue, N. Kawasaki, H. Miyataka, H. Matsumoto, T. Taguchi, N. Inagaki, H. Nagai et T. Satoh, Synthesis and Biological Activities of Novel Antiallergic Agents with 5-Lipoxygenase Inhibiting action, *Bioorg. Med. Chem*., **2000**, 8, 373-380

118.M. Mor, F. Bordi, C. Silva, S. Rivara, V. Zuliani, F. Vacondio, M. Rivara, E. Barocelli, S. Bertoni, V. Ballabeni, F. Magnanini, M. Impicciatore et P. V. Plazzi, Synthesis, biological activity, QSAR and QSPR study of 2-aminobenzimidazole derivatives as potent H_3-antagonists, *Bioorg. Med. Chem*., **2004**, 12, 663-674

119.H. Zarrinmayeh, D. M. Zimmerman, B. E. Cantrell, D. A. Schober, R. F. Bruns, S. I. Gackenheimer, P. L. Ornstein, P. A. Hipskind, T. C. Britton et D. R. Gehlert, Structure-Activity relationship of a series of diaminoalkyl substituted benzimidazole as neuropeptide Y Y1 receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **1999**, 9, 647-652

120.(a) T. Gibson, N. Mantlo et R. Thompson, Peroxisome Proliferator Activated receptor Modulators, *brevet international WO 03/072099*, **2003**
(b) M. Li, J. Hansen, J. Bondo et T. Tagmose, Mibefradil analogues and their use, *brevet international WO 01/62740*, **2001**

121.R. L. Hudkins, Synthesis of 1*H*-indolyl-2-benzimidazoles and 1*H*-indolyl-2-benzothiazoles, *Heterocycles*, **1995**, 41(5), 1045-1049

122.S. A. Abdel-Ghaffar, G. B. Mpango, M. A. Ismail et S. K. Nanyonga, Synthesis, characterization and antifungal activities of some benzenesulphonylamino acid derivatives, *Bull. Chim. Farmac*., **2002**, 141(5), 389-393

123.K. R. S. Reddy, G. Srimannarayana et N. V. Subba Rao, Synthesis of 2-Carbomethoxy- and 2-(2-Benzimidazolyl)chromones, *J. Indian Chem. Soc*., **1986**, LXIII, 600-602

124.S. Kano, Y. Yuasa, T. Ono et S. Shibuya, Synthesis of 4*H*-1,4-benzothiazine derivatives through condensation of *o*-aminothiophenol with α-cyano-α-methylthioacetophenones, *Heterocycles*, **1979**, 12(5), 681-684

125.M. W. Partridge et H. A. Turner, Derivatives of *n*-hexyl phenyl ether as antituberculous compounds, *J. Pharmacy and Pharmacology*, **1953**, 5, 111-116

126.D. R. Shridhar, M. Jogibhukta, P. Gopal Reddy et V. S. H. Krishnan, Synthesis & Biological activity of 5-Arylsulphonyl-2-furanecarboxamidine derivatives, *Ind. J. Chem*., **1980**, 19B, 386-388

127.N. A. R. Nabulsi, R. D. Gandour, Optimizations in the Preparation of the First Benzimidazolyl Salicyclic Acid Derivative. An Efficient One-Pot Synthesis of 2-[(2'-Carbomethoxyphenoxy)methyl]benzimidazole, *J. Org. Chem*., **1991**, 56(6), 2260-2262

128.B. L. Booth, K. O. Jibodu et M. Fernanda Proença, The Synthesis and Some Reactions of *N*-Methylnitrilium Trifluoromethanesulphonate Salts, J. *C. S. Chem. Comm*., **1980**, 1151-1153

129.E. L. Hölljes, Jr. et E. C. Wagner, Some reactions of nitriles as acid anammonides, *J. Org. Chem*., **1944**, 9, 31-49

130.M. Ichikawa, S. Nabeya, K. Muraoka et T. Hisao, Acidic Properties of Benzimidazoles and Substituent Effects. IV. Relationship between the Acidities of N'-(Substituted Phenyl) arylamidines and Ring Closures to Imidazole, *Chem. Pharm. Bull*., **1979**, 27(5), 1255-1264

131.(a) T. Mohan Das, C. P. Rao, N. Kalle et K. Rissanen, Synthesis and cristallographic characterization of some derivatives of benzimidazole, *Ind. J. Chem*., **2003**, 42B, 661-665
(b) M. Pedini, G. Alunni Bistocchi, G. De Meo et A. Ricci, Nouveaux dérivés hétérocycliques du benzimidazole à activité germicide, *Il farmaco Ed. Sc*., **1988**, 43(11), 935-942

132.A. Meriç, Z. Incesu et I. Işikdağ, Synthesis and effects on intracellular calcium of some 1,3-bis-(heteroaryl substituted)benzene derivatives, *Il Farmaco*, **2002**, 57, 543-548

133.A. Lansiaux, L. Dassonneville, M. Facompré, A. Kumar, C. E. Stephens, M. Bajic, F. Tanious, W. David Wilson, D. W. Boykin et C. Bailly, Distribution of furamidine Analogues in tumor Cells: Influence of the Number of Positive Charges, *J. Med. Chem*., **2002**, 45(10), 994-2002

134.J.J. Vanden Eynde, F. Delfosse, P. Lor et Y. Van Haverbeke, 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, a Mild Catalyst for the Formation of Carbon-Nitrogen Bonds, *Tet*., **1995**, 51 (20), 5813-5818

135.A. Ben-Alioum, S. Bakkas et M. Soufiaouij: Benzimidazoles, Oxydation Hétérocyclisante par le Nitrobenzène ou le Diméthylsulfoxide sur Silice et sous Irradiation Micro-ondes ou ultra-violet, *Tet. Lett*., **1998**, 39, 4481-4484

136.A. Ben-Ailoum, S. Bakkas et M. Soufiaoui, Nouvelle Voie de Synthèse des 2-Arylbenzothiazoles Transfert d'Electrons Activé par Micro-ondes, *Tet. Lett*., **1997**, 38(36), 6395-6396

137.J.J. Vanden Eynde, A. Mayence, A. Maquestiau et E. Anders, An expedient route to 1*H*-benzimidazoles and 1*H*-imidazopyridines, *Bull. Soc. Chim. Belg*., **1993**, 102(5)

138.J. B. Hendrickson et Md. Sajjat Hussoin, Reactions of Carboxylic Acids with "Phosphonium Anhydrides", *J. Org. Chem*., **1989**, 54(5), 1144-1149

139.(a) C. G. Wahlgren et A. W. Addison, Synthesis of Some Benzimidazole-, Pyridine- and Imidazole-Derived Chelating Agents, *J. Het. Chem*., **1989**, 26, 541-543
(b) M. A. Phillips, The formation of 2-Substituted Benziminazoles, *J. Chem. Soc*., **1928**, 4, 2393-2399

140.Y. kanaoka, O. Yonemitsu, K. Tanizawa et Y. Ban, Polyphosphate Esters as Synthetic reagent. I. Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles, *Chem. Pharm. Bull*., **1964**, 12(7), 773-778

141.Y. Abe, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Sawada, N. Inamura, M. Asano, I. Aramori, C. Hatoi, H. Sawai, T. Oku et H. Tanaka, A Novel Class of Orally Active Non-Peptide Bradykinin B_2 Receptor Antagonists. 3. Discovering Bioisosteres of the Imidazo[1,2-a] pyridine Moiety, *J. Med. Chem*., **1998**, 41(21), 4062-4079

142.R. J. Alaimo, C. F. Spencer, J. B. Sheffer, R. J. Storrin, C. J. Hatton et R. E. Kohls, Imidazo [4,5-*f*]quinolines. 4. Synthesis and Anthelmintic activity of a Series of Imidazo[4,5-*f*]quinolin-9-ols, *J. Med. Chem*., **1978**, 21(3), 298-300

143.N. Latif, N. Mishriky, F. M. Assad et A. Mrguid, Reaction of Biologically Active *β*-Nitrostyrènes with *o*-Phenylenediamine: A New route to the Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles, *Ind. J. Chem*., **1982**, 21B, 872-874

ETUDE CHIMIQUE

144.E. J. Enholm et J. A. Schreier, A Direct Synthesis of α-Keto Five- and Six-Membered Cyclic Ethers, *J. Heterocyclic Chem*., **1995**, 32, 109-111

145.(a) M.Hudlicky, Oxydations in Organic Chemistry, **1990**, 133-134
(b) Traité de Chimie Organique Vollhardt et Schore, 1, 301, 737

146.J. Falbe et F. Korte, Hydroformylierung von 5.6-Dihydro-4*H*-pyranen, *Chem. Ber*., **1964**, 97, 1104-1110

147.E. L. Eliel et H. D. Banks, Conformational analysis. XXIV. Effect of Dipolar and Eclipsing Forces on Intramolecular Hydrogen Bonding in 3-Hydroxymethyltetrahydropyran and 5-Hydroxymethyl-1,3-dioxane., *J. Am. Chem. Soc*., **1972**, 94(1), 171-176

148.C.S. Gibson et J. D. A. Johnson, Synthesis with ββ'-Dichloroethyl Ether. Part I. Derivatives of Tetrahydropyran, *J.Chem.Soc*., **1930**, 1, 2525-2530

149.D. T. Witiak, E. S. Stratford, R. Nazareth, G. Wagner et D. R. Feller, 6-Chlorochroman-2-carboxylic Acids. Synthesis ans Biological evaluation as Antagonists for Cholesterol Biosynthesis and Lipolysis *in Vitro*, *J. Med. Chem*., **1971**, 14(8), 758-766

150.G. Mouysset, M. Payard, G. Grassy, P. Tronche, H. Dabire, P. Mouille et H. Schmitt, Pharmacomodulation d'adrénolytiques α en série benzopyrannique, *Eur. J. Med. Chem*., **1987**, 22, 539-544

151.F. Loiodice, A. Longo, P. Bianco et V. Tortorella, 6-Chloro-2,3-Dihydro-4*H*-1-Benzopyran Carboxylic Acids : Synthesis, Optical Resolution and Absolute Configuration, *Tet. Asym*., **1995**, 6(4), 1001-1011

152.R. C. Gupta, R. Pratap, C. R. Prasad et N. Anand, Chromene & Chroman 3-carboxamides & Some Related Compounds as a New Class of Centrally Acting Agents, *Indian J. Chem*., **1982**, 21B, 344-347

153.P. L. Ornstein, T. J. Bleisch, M. B. Arnold, R. A. Wright, B. Gohnson et D. D. Scoepp, 2-Substituted (2*S,R*)-2-Amino-2-((1*SR*,2*SR*)-2-carboxycycloprop-1-yl)glycines as Potent and Selective Antagonsists of Group II Metabotropic Glutamate Receptors. 1. Effects of Akyl, Arylalyl, and Diarylalkyl Substitution, *J. Med. Chem*., **1998**, 41(3), 346-357

154.D. T. Witiak, D. R. Feller, E. S. Stratford, R. E. Hackney, R. Nazareth et G. Wagner, Inhibitory Action of α-(4-Chlorophenoxy)-α-methylpropionic Acid Analogs on Cholesterol Biosynthesis and Lipolysis *in Vitro*, *J. Med. Chem*., **1971**, 14(8), 754-757

155.C. R. Edwards, M. J. Readhead et N. J. Tweddle, A Pratical Synthesis of 2,3-Dihydro-2-benzofurancarboxylic Acid: A General Route to 2,3-Dihydrobenzofurans, *J. Heterocyclic Chem*., **1987**, 24, 495-496

156.W. F. Hoffman, O. W. Woltersdorf, F. C. Novello, E. J. Cragoe, Jr., J. P. Springer, L. S. Watson et G. M. Fanelli, (Acylaryloxy)acetic Acid Diuretics. 3. 2,3-Dihydro-5-acyl-2-benzofurancarboxylic Acids, a New Class of Uricosuric Diuretics, *J. Med. Chem*., **1981**, 24 (7), 865-873

157.W. I. Fanta, Insecticidal esters of chrysanthemic acid and alcohols related to 3-hydroxymethylbenzofuran, *brevet américain* n° 3,873,716, **1975**

158.D. P. Phillion et M. J. Graneto, Fungicides for the control of take-all desease of plants, *brevet européen* N° 0619297, **1994**, 15

159.J. K. Perregaard, Aminomethylindans, -benzofuranes and -benzothiophenes, *brevet international* N° 94/13620, **1994**, 16

160.S. P. Stanforth, Catalytic Cross-coupling Reactions in Biaryl Synthesis, *Tet*., **1998**, 54, 263-303

161.(a) N. Miyaura et A. Suzuki, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, Chem. Rev., **1995**, 95(7), 2457-2483
(b) N. Miyaura, T. Yanagi et A. Suzuki, The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of base, *Synth. Commun*., **1981**, 11(7), 513-519

162.M. Moreno-Mañas, M. Pérezt Roser Pleixats, Palladium-Catalyzed Suzuki-Type Self-Coupling of Arylboronic Acids. A mechanistic Study, *J. Org. Chem*., **1996**, 61(7), 2346-2351

163.A.F. Littke et G. C. Fu, A Convenient and General Method for Pd-Catalyzed Suzuki Cross-Couplings of Aryl Chlorides and Arylboronic Acids, *Angew. Chem. Int. Ed*., **1998**, 37(24), 3387-3391

164.G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King et T. R. Verhoeven, Mechanistic Studies of the Suzuki Cross-Coupling Reaction, *J. Org. Chem*., **1994**, 59(26), 8151-8156

165.A. O. Aliprantis et J. W. Canary, Observation of Catalytic Intermediates in the Suzuki Reaction by Electrospray Mass Spectrometry, *J. Am. Chem. Soc*., **1994**, 116, 6985-6986

166.W. - C. Shieh et J. A. Carlson, A simple Asymmetric Synthesis of 4-Arylphenylalanines via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of arylboronic Acid with Tyrosine Triflate, *J. Org. Chem*., **1992**, 57, 379-381

167.O. Sugimoto, M. Mori et K. Tanji, A facile halogenation of some hydroxyheterocycles using triphenylphosphine and *N*-halosuccinimide, *Tet. Lett*., **1999**, 40, 7477-7478

168.(a) A. K. Bose et B. Lal, A facile replacement of hydroxyl by halogen wih inversion, *Tet. Lett*., **1973**, 40, 3937-3940
(b) T. Mukaiyama, T. Obata et O. Mitsunobu, Phosphorylation of Alcohols by the Use of Benzyldiethyl Phosphite and Monobromocyanoacetamide or *N*-bromosuccinimide, *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **1965**, 38(7), 1088-1091

169.D. Mazéas, G. Guillaumet et M.-C. Viaud : Synthesis of new melatoninergic ligands including azaindole moiety, *Heterocycles*, **1999**, 50(2), 1065-1080

170.X. Doisy, M. Dekhane, M. Le Hyaric, J. –F. Rousseau, S. K. Singh, S. Tan, V. Guilleminot, H. Schoemaker, M. Sevrin, P. George, P. Potier et R. H. Dodd, Synthesis and Benzodiazepine Receptor (ω Receptor) Affinities of 3-Substituted derivatives of Pyrrolo[2,3-c]pyridine-5-carboxylate, a Novel Class of ω_1 Selective Ligands, *Bioorg. Med. Chem*., **1999**, 7, 921-932

171.B. S. Bal, W. E. Childers, Jr. et H. W. Pinnick, Oxydation of α,β-unsaturated aldehydes, *Tet*., **1981**, 37, 2091-2096

172.J. Kováč, J. Štetinová, J. Surá, F. Špaček et R. Brežny, 3-(5-Substituted-2-furyl)acrylic acids and their methyl esters. Transfer of the polar effect of the substituent through the ethylene group, *Coll. Czech. Chem. Commun*., **1977**, 42(6), 1871-1879

173.A. Krutošíková et R. Sleziak, Synthesis of the 2-arylfuro[3,2-c]pyridines and their derivatives, *Coll. Czech. Chem. Commun*., **1996**, 61, 1627-1636

174.C. A. Merlic, S. Motamed et B. Quinn : Structure Determination and Synthesis of fluoro Nissl Green : An RNA-Binding Florochrome, *J. Org. Chem*., **1995**, 60(11), 3365-3369

175.A. Arrieta, F. P. Cossio et C. Palomo, Reagents and synthetic methods. 47. Synthesis of β-lactams from acetic acids and imines induced by phenyl dichlorophosphate reagent, *Tet*., **1985**, 41(9), 1703-1712

176.E. Bald, K. Saigo et T. Mukaiyama., Facile synthesis of carboxamides by using 1-methyl-2-halopyridinium iodides as coupling reagents, *Chem. Lett*., **1975**, 11, 1163-1166

177.D. Bovkin, R. R. Tidwell, D. Stringfel-Low, K. Brock, E. Stephens, A. Kumar, D. Wilson, D. Givens, C. Dykstra, Compounds, methods and compositions useful for the treatment of bovine viral diarrhea virus (BVDV) infection and hepatisis C virus (HCV) infection, *Brevet international* WO 02 / 055025, **2002**

178.B. Delest, Synthèse de nouveaux tétracycles à structure imidazo[4,5-*c*]pyrrolol[3,2-*g*] quinoléine à potentialités antitumorales, *thèse de doctorat*, **2002**, 218

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

179.O. Masson, Biochimie Bases biochimiques de la diététique, **2002**, édition LAVOISIER

180.B. E. Kemp, K. I. Mitchelhill, D. Dtapleton, B. J. Michell, Z.-P. Chen et L. A. Witters, Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase, *Trends in Biochem. Sci*., **1999**, 24, 22-25

181.D. G. Hardie, D. Carling et M. Carlson, The AMP-activated / SNF1 Protein Kinase Subfamily : Metabolic Sensors of the Eukaryotic Cell ?, *Annu. Rev. Biochem*., **1998**, 67, 821-855

182.W. W. Winder, Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle, *J. Appl. Physiol*., **2001**, 91, 1017-1028

183.D. G. Hardie et D. Carling, The AMP-activated protein kinase Fuel gauge of the mammalian cell?, *Eur. J. Biochem*., **1997**, 246, 259-273

184.G. Zhou, R. Myers, Y. Li, Y. Chen, X. Shen, J. Fenyk-Melody, M. Wu, J. Ventre, T. Doebber, N. Fujii, N. Musi, M. F. Hirshman, L. J. Goodyear et D. E. Moller, Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action, *J. Clin. Invest*., **2001**, 108(8), 1167-1174

185.N. Henin, M. F. Vincent, G. Van den Berghe, Stimulation of rat liver AMP-activated protein kinase by AMP analogues, *Biochim. Biophys. Acta*, **1996**, 1290, 197-203

186.S. P. Davies, D. Carling et D. G. Hardie, Tissue distribution of the AMP-activated protein kinase, and lack of activation by cyclic-AMP-dependent protein kinase, studied using a specific and sensitive peptide assay, *Eur. J. Biochem*., **1989**, 186, 123-128

187.D. Carling, P. R. Zammit, V. A. et D. G. Hardie, Purification and characterization of the AMP-activated protein kinase. Copurification of acetyl-CoA carboxylase and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase kinase activities, *Eur. J. Biochem*., **1989**, 186, 129-136

188.J. M. Corton, J. G. Gillespie, S. A. Hawley et D. G. Hardie, 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside _ A specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?, *Eur. J. Biochem*., **1995**, 229, 558-565

Résumé:

La recherche de nouveaux composés à activité antidiabétique ou anti-obésité nous a conduit à accéder à des molécules possédant un hétérocycle azoté.
Ainsi, des 4,5-dihydro-1*H*-imidazoles ont été synthétisés à partir d'esters méthyliques à l'aide du triméthylaluminium ou *via* des iminoéthers à partir de nitriles. Des 1*H*-benzimidazoles ont été formés par cyclisation réductrice de *N*-2-nitrophénylcarboxamides. Aussi, de nombreuses méthodes de préparation des acides carboxyliques et des nitriles intermédiaires ont été étudiées.
L'activité hypoglycémiante des imidazolines a été évaluée *in vivo* par un test de tolérance au glucose *per os*. Les benzimidazoles synthétisés ont été soumis à des tests *in vitro* vis-à-vis de l'activation d'une kinase activée par l'AMP ou AMPK, une enzyme modulant le métabolisme des lipides. Les premiers résultats pharmacologiques ont permis de dégager les motifs structuraux nécessaires pour l'émergence et l'exaltation de l'activité anti-obésité.

Title : **SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF 4,5-DIHYDRO-1*H*-IMIDAZOLES AS ANTIDIABETIC AGENTS AND 1*H*-BENZIMIDAZOLES AS ANTI-OBESITY AGENTS.**

Abstract:

The search of new antidiabetic or anti-obesity agents prompted us to access to compounds with aza-heterocycle compounds.
4,5-dihydro-1*H*-imidazoles were synthetized from methyl esters with trimethylaluminium or from nitriles *via* iminoethers. 1*H*-benzimidazoles were formed by reductive-cyclisation of *N*-2-nitrophenylcarboxamides.
So, several methods for the synthesis of carboxylic acid and nitrile intermediates were investigated.
The potential hypoglycemic activity of imidazolines was evaluated *in vivo* with a per os glucose tolerance test. The target benzimidazoles were tested *in vitro* towards the activation of AMP-activated protein kinase, an enzyme that modulates the lipids metabolism. The first pharmacological results gives us the stuctures that are necessary for the emergency and an exaltation of an anti-obesity activity.

Discipline: Pharmacie
Spécialité doctorale: Chimie Thérapeutique

Mots clés: Antidiabétiques, 4,5-dihydro-1*H*-imidazoles, obésité, 1*H*-benzimidazoles

Adresse du laboratoire :

Laboratoire de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique
U. F. R. des Sciences pharmaceutiques
1 rue Gaston Veil, BP 53508,
44035 NANTES Cedex 01 – France
UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE