

UNIVERSITE DE NANTES
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**SYNTHESE ET EVALUATION PHARMACOLOGIQUE DE
3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES
A ACTIVITE INSULINOMIMETIQUE**

THESE DE DOCTORAT

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE-BIOLOGIE

Discipline : Science de la vie et de la Santé

Spécialité : Chimie Thérapeutique

Présentée

Et soutenue publiquement par

Alexandra Dassonville

Le 21 Mars 2003, devant le jury ci dessous :

Rapporteurs : M SAPI Janosh, Professeur, Université de Reims champagne-Ardennes
M MALDONADO José, Professeur, Université de Marseille

Examineurs : Mme HUSSON-ROBERT Bernadette, Docteur
M PFEIFFER Bruno, Responsable Chimie Extérieurs, ADIR, Courbevoie
M PRADÈRE Jean-Paul, Directeur de recherche CNRS, Université de Nantes,
M LE BAUT Guillaume, Professeur, Université de Nantes

Directeur de thèse : M LE BAUT Guillaume, Professeur, Université de Nantes

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Monsieur Le Professeur G. LE BAUT,

qui a dirigé cette thèse,
pour avoir assuré efficacement la direction de ce travail,
pour sa grande disponibilité,
pour les nombreux conseils tant pertinents que judicieux qu'il m'a prodigués.

Monsieur le Professeur J. SAPI,

qui me fait le plaisir de juger ce travail en tant que rapporteur,
qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur J. MALDONADO,

qui me fait l'honneur de juger cette thèse, et d'en être rapporteur,
qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Madame B. HUSSON-ROBERT,

pour le suivi pharmacologique de nos molécules,
qui me fait l'honneur de juger ce travail,
qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur B. PFEIFFER,

qui me fait l'honneur de juger cette thèse,
qu'il accepte mes sincères remerciements.

Monsieur J-P PRADERE,

Qui me fait l'honneur de juger ce travail,
Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

Je tiens également à remercier la société A.D.I.R. & Cie qui, grâce à son soutien financier, m'a donné l'opportunité de travailler sur ce sujet.

III

Aux chercheurs et au personnel du Laboratoire de Chimie Thérapeutique pour leur sympathie, et plus particulièrement :

A Patricia PINSON et à Marie-Renée NOURISSON, pour avoir participé à ce travail, pour leur grande disponibilité, leur soutien, leur bonne humeur et leur extrême gentillesse,

A Muriel DUFLOS, pour son aide précieuse en RMN et sa sympathie,

A Anne BRETECHE, pour ces trois premières années d'amitié, pour son soutien, ses conseils, sans oublier sa bonne humeur.

A ma maman, à mon papa, à mes amis : un grand merci.

A Rémi, pour sa compréhension, sa patience, son soutien : merci d'être là.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	
A. LE DIABETE	4
I. LE DIABETE DANS LE MONDE	4
II. CRITERES DU DIAGNOSTIC ACTUEL ET SON SUIVI	5
III. CLASSIFICATION	5
IV. PATHOLOGIES LIEES AU DIABETE	6
1. Les complications métaboliques aiguës	6
2. Les complications à long terme	6
V. LE DIABETE DE TYPE I ET SON TRAITEMENT	7
VI. L'INSULINORESISTANCE DANS LE DIABETE DE TYPE II ET SON TRAITEMENT	8
1. Définition de l'insulinorésistance et aspects sémantiques	8
2. Stratégies thérapeutiques pour le traitement du diabète de type II	9
3. Principaux traitements de l'insulinorésistance	11
3.1. les insulino-sensibilisants	11
3.1.1. <i>Un biguanide</i> : La metformine	11
3.1.2. <i>Les agonistes β_3-adrénergiques</i>	11
3.1.3. <i>Les ligands de PPARγ</i>	12
α) Les thiazolidinediones (TDZs)	12
β) Les non-thiazolidinediones (non-TDZs)	13
γ) Les Rexinoïdes	14
3.1.4. <i>Les inhibiteurs de la GSK-3</i>	14
3.1.5. <i>Les inhibiteurs de la PTP-1B</i>	15
3.2. Les insulino-mimétiques ou	
stimulants du récepteur à insuline	15
3.2.1. <i>Le TLK16998</i>	15
3.2.2. <i>Dérivés de la déméthylasterriquinone B₁</i>	16
B. LES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES	18
I. GENERALITES	18
II. PRINCIPALES VOIES D'ACCES	18
1. Voie A : A partir de la <i>para</i> -hydroquinone	18
2. Voie B : A partir de 2,5-dihalogéno-1,4-benzoquinones	19
3. Voie C : A partir de la tetrabromo-1,4-benzoquinone (bromanile)	21
4. Voie D : <i>Via</i> des 4,6-disubstituées-3-hydroxypyrane-2,5-diones	22

C. PHARMACOMODULATION ENVISAGEE 24
ETUDE CHIMIQUE

STRATEGIE GENERALE DE SYNTHESE 28

SYNTHESE DE 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES

PARTIE THEORIQUE

A. ACCES AUX 3-ARYL-1-HYDROXYACETONES 29

I. APERCU BIBLIOGRAPHIQUE 29

1. Introduction 29

2. Homologation de composés en C₂ 30

2.1. *via* les α -hydroxy- β -cétoacides 30

2.2. *via* les diazométhylcétones 31

2.3. A partir d'arylacétonitriles 31

2.4. A partir d'amides de Weinreb 32

3. Oxydation et réduction de composés en C₃ 33

3.1. Oxydation de 3-arylpropane-1,2-diols 33

3.2. Oxydation de 3-arylpropènes 33

3.3. Oxydation de 3-arylprop-2-én-1-ols 34

3.4. Réduction d'acides 3-aryl-2-hydroxypropanoïques 35

4. Ozonolyse de 2-benzyl-2-propénols 35

II. TRAVAUX REALISES 36

1. *via* les α -hydroxy- β -cétoacides 36

1.1. Préparation du réactif 36

1.2. Synthèse des α -hydroxycétones 37

1.3. Conclusion 38

2. *via* les diazométhylcétones 38

2.1. Synthèse de l' α -hydroxycétone 10 38

2.2. Conclusion 38

3. Par oxydation de 3-arylpropane-1,2-diols 39

4. Par oxydation de 3-arylpropènes 39

4.1. Synthèse des α -hydroxycétones 10 et 17 39

4.2. Conclusion 40

5. Oxydation de 3-arylprop-2-én-1-ols 40

5.1. Synthèse de l' α -hydroxycétone 10 40

5.2. Conclusion 40

B. ACCES AUX OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-ARYLPROPYLE 40

C. ACCES AUX 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES 41

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES	42
TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES	44
I. METHODES DE SYNTHESE	47
A. 3-ARYL-1-HYDROXYACETONES	47
B. OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-ARYLPROPYLE	52
C. 3-HYDROXY-4-ARYLPYRANE-2,5-DIONES	53
II. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES	54
A. 3-ARYL-1-HYDROXYACETONES	54
B. OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-ARYLPROPYLE	55
C. 3-HYDROXY-4-ARYLPYRANE-2,5-DIONES	56

SYNTHESE DE COMPOSES FORMYLES

PARTIE THEORIQUE

A. COMPOSES FORMYLES EN SERIES HETEROCYCLIQUES	57
I. SYNTHESE DE 1H-(AZA)INDOLE-3-CARBOXALDEHYDES	57
1. Aperçu bibliographique	57
1.1. Synthèse de 7-bromoindoles	57
1.2. Formylation	59
2. Travaux réalisés	59
2.1. Synthèse du 7-bromoindole	59
2.2. Formylation en position 3 de l'indole	59
2.3. N-méthylation	61
II. SYNTHESE DES 1H-INDOLE-5 et 6-CARBOXALDEHYDES	61
1. Aperçu bibliographique	61
1.1. Synthèse de Leimgruber-Batcho	62
1.2. Synthèse par cyclisation d' <i>o</i> -aminophénylacétylènes	62
1.3. Synthèse <i>via</i> les <i>o</i> -nitrostyrènes	63
1.4. Synthèse de Gassman	65
2. Travaux réalisés	65
III. SYNTHESE DU 1H-INDAZOLE-3-CARBOXALDEHYDE	66
1. Synthèse de l'acide 1H-indazole-3-carboxylique : aperçu bibliographique et travaux réalisés	66
1.1. Voie 1 : A partir de l'isatine	67
1.2. Voie 2 : A partir de l'acide 2-nitrophénylacétique	67

1.3. Voie 3 : A partir de la 2-acétyl-1-phénylhydrazine	68
1.4. Conclusion	69
2. Synthèse du 1 <i>H</i> -indazole-3-carboxaldéhyde	69
2.1. Méthodes directes	69
2.2. Méthodes indirectes	70
3. Transformation du 1 <i>H</i> -indole en 1 <i>H</i> -indazole-3-carboxaldéhyde	71
4. <i>N</i> -Méthylation du 1 <i>H</i> -indazole-3-carboxaldéhyde	72
B. SYNTHÈSE DE L'INDÈNE-2-CARBOXALDÉHYDE	73
I. PAR FORMYLATION DE VILSMEIER-HAACK	73
II. VIA LA 2-DIETHOXYMETHYLINDAN-1-ONE	73
C. SYNTHÈSE DU DICYCLOPROPYLACÉTALDÉHYDE	74
I. HOMOLOGATION EN C₁ VIA UN ISOCYANIDE α, β-INSATURÉ	74
II. HOMOLOGATION EN C₁ VIA UN ETHER D'ENOL	76
III. HOMOLOGATION EN C₁ VIA UN EPOXYDE	76
D. SYNTHÈSE DE 3-ARYLACRYLALDÉHYDES ET ANALOGUES	76
I. SYNTHÈSE DE (<i>E</i>)-3-ARYLACRYLALDÉHYDES	76
1. Aperçu bibliographique	76
1.1. Formylation de styrènes	77
1.2. Transmétallation de composé en C ₃	77
1.3. Deshydratation et déthioacétalisation de β -hydroxydithioacétals	78
1.4. Homologation en C ₂ de composés en C ₁	79
1.4.1. Formation d'aldéhydes- α , β -insaturés à partir d'acétate de vinyle	79
1.4.2. Formation d'aldéhydes- α , β -insaturés via un <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -méthoxy-3-arylprop-2-énamide	80
2. Travaux réalisés	80
2.1. Voie A : Par la méthode de Cresp <i>et al.</i> modifiée	80
2.2. Voie B : via la (2 <i>E</i>)-3-(4-chlorophényl)- <i>N</i> -méthoxy- <i>N</i> -méthylacrylamide	81
2.3. Voie C : Par la méthode de Daubresse <i>et al.</i>	82
II. SYNTHÈSE DE (<i>Z</i>)-3-PHENYLACRYLALDÉHYDE	83
III. SYNTHÈSE DE (<i>E</i>)-3-PHENYLBUT-2-ENAL	83
1. Aperçu bibliographique	84
1.1. Synthèse des 3-arylbut-2-énals	84
1.2. Synthèse des (<i>E</i>)-3-arylbut-2-énoates d'éthyle	84
2. Travaux réalisés	85
IV. SYNTHÈSE DE 3-PHENYLPROPYNAL	86
1. Aperçu bibliographique	86
2. Travaux réalisés	87

PARTIE EXPERIMENTALE

I. METHODES DE SYNTHESE

A. COMPOSES FORMYLES EN SERIES HETEROCYCLIQUES	88
B. INDENE-2-CARBOXALDEHYDE	100
C. DICYCLOPROPYLACETALDEHYDE	102
D. SERIE DES 3-ARYLACRYLALDEHYDES ET ANALOGUES	103

II. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

114

A. COMPOSES FORMYLES EN SERIES HETEROCYCLIQUES	114
B. SERIE DES 3-ARYLACRYLALDEHYDE ET ANALOGUES	117

SYNTHESE DES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES

PARTIE THEORIQUE

A. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES	118
B. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES	120
C. SERIE DES 6-ARYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO PYRAN-2-ONES	121
D. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES ET DERIVES	124
E. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYL VINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES	127
F. SERIE DES 2,5-DIHYDROXY-6-NAPHTYL-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES	131
G. 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE	132
H. 6-ARYL OU ARYLALCENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES	133

PARTIE EXPERIMENTALE

I. METHODES DE SYNTHESE

135

II. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS

<i>SYNTHETISES</i>	141
--------------------	-----

ETUDE STRUCTURALE

A. SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE

I. SERIE DES 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES	153
II. SERIE DES COMPOSES FORMYLES	156
III. SERIE DES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES	159

B. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON

I. SERIE DES 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES	170
II. SERIE DES COMPOSES FORMYLES	182
III. SERIE DES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES	196

C. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE

I. SERIE DES 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES	235
II. SERIE DES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES	237

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A. ROLE DU RECEPTEUR A L'INSULINE ET DE LA PROTEINE KINASE B DANS LA TRANSMISSION DU SIGNAL INSULINIQUE	269
B. ESSAIS <i>IN VITRO</i>	277
I. PROTOCOLES EXPERIMENTAUX	277
II. RESULTATS	278
III. DISCUSSION	283
C. ESSAIS <i>IN VIVO</i>	292
I. PROTOCOLE EXPERIMENTAL	292
II. RESULTATS	293
D. CONCLUSION	293
CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE	294

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

Abréviations concernant la partie chimique :

AIBN	: 2,2'-azobis(<i>isobutyronitrile</i>)
CDI	: 1,1'-carbonyldiimidazole
CPC	: chlorure de cétypyridinium
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCP	: dichlorophosphate de phényle
DDQ	: dichlorodicyanoquinone
DIBAL-H	: hydrure de diisobutylaluminium
DMF	: <i>N,N</i> -diméthylformamide
DMFDMA	: diméthylacétal du diméthylformamide
DMSO	: diméthylsulfoxyde
HMDS	: 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexaméthylidisilazane
HMDSL_i	: 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexaméthylidisilylamidure de lithium
IR	: infrarouge
lit	: littérature
<i>m</i>-CPBA	: Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
<i>M_r</i>	: masse réduite ou masse molaire
NBS	: <i>N</i> -bromosuccinimide
PCC	: chlorure de chromate de pyridinium
PCWP	: tris(cétypyridinium)-12-tungstophosphate
Rdt	: rendement
RMN	: résonance magnétique nucléaire
SEM	: (triméthylsilyl)éthoxyméthyle
TBDMSCl	: chlorure de <i>tert</i> butyldiméthylsilyle
TDA-1	: tris(méthoxyéthoxyéthylamine)
THF	: tétrahydrofurane
TMSCl	: chlorure de triméthylsilyle
WPA	: acide 12-tungstophosphorique

Abréviations concernant la partie biologique :

AEBSF	: fluorure de 4-(aminoéthyl)benzènesulfonyle
ADN	: acide désoxyribonucléique
ARN	: acide ribonucléique
ATP	: adénosine triphosphate

DNID	: diabète non-insulinodépendant
DID	: diabète insulinodépendant
EGF	: facteur de croissance de l'épiderme (epidermal growth factor)
GLUT-4	: transporteur de glucose (isoforme 4)
Grb-2	: protéine 2 liée au récepteur de facteur de croissance (Growth factor receptor-bound protein-2)
GSK-3	: kinase 3 glycogène synthase (glycogen synthase kinase-3)
HbA1c	: hémoglobine glyquée
HEC	: hydroxy ethyl cellulose
ICV	: injection intracérébroventriculaire
IGF-1	: facteur de croissance de l'insuline (insulin growth factor)
IGFR	: récepteur au facteur de croissance de l'insuline (insulin growth factor receptor)
IP	: injection péritonéale
IRS	: substrat du récepteur à l'insuline (insulin receptor substrat)
MAPK kinase)	: protéine kinase activée par des processus mitogènes (mitogen activated protein
m-TOR	: cible mammifère de la rapamycine (mammalian target of Rapamycin)
OMS	: organisation mondiale de la santé
PDGF receptor)	: récepteur au facteur de croissance des plaquettes (platelet-derived growth factor
PKD	: kinase dépendante des phospholipides (phospholipid dependant kinase)
PH	: homologie avec la pleckstrine (pleckstrin homology)
PI3-K	: phosphatidylinositol 3-kinase
PKB / Akt	: protéine-kinase B (la protéine Akt est une protéine régulatrice de la croissance cellulaire et de la différenciation)
PPAR	: récepteur activé par les proliférateurs peroxysomaux (peroxysomal proliferator activated receptor)
PTB	: phosphotyrosine-liant (phosphotyrosine binding)
PVDF	: hydrophobic polyvinylidene difluoride
RI	: récepteur à l'insuline (IR)
RXR	: récepteur du rétinoïde X
Ser	: sérine
SH2	: Src homology 2
SH3	: Src homology 3
SHC	: collagène et src-homologue (src-homologus and collagen)
Sos	: (son on sevenless)
Thr	: thréonine
Tyr	: tyrosine

INTRODUCTION

Notre introduction comportera deux parties principales : la description de la maladie diabétique et de ses traitements et l'examen des propriétés des 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, molécules originales dont la synthèse fait l'objet de ce mémoire.

A. LE DIABETE

I. LE DIABETE DANS LE MONDE

D'après une étude menée en collaboration entre l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Prudential Center for Health Care Research basé à Atlanta aux Etats-Unis, le nombre de personnes affecté par le diabète dans les pays développés entre 1995 et 2025 croîtra de 84 à 228 millions soit une augmentation de 170%. Les pays en voie de développement ne seront pas épargnés ; l'augmentation du nombre de diabétiques y atteindra 40% dans la même période.

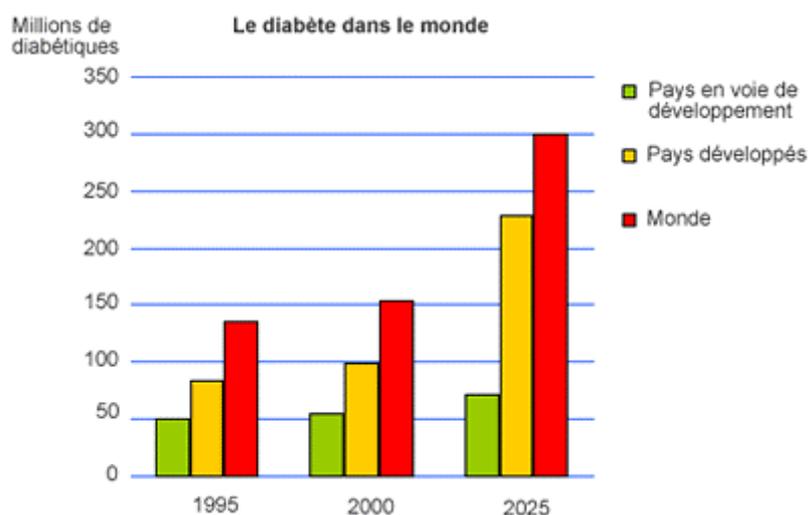


Schéma 1 : Source OMS

On prévoit, sur le plan mondial, une hausse de 122% du nombre de personnes atteintes qui passera de 135 à 300 millions, la population en souffrant étant de plus en plus jeune.

Les éléments mis en cause sont le vieillissement de la population mais aussi les mauvaises habitudes alimentaires avec surabondance de sucres, l'obésité et la sédentarité qui font partie des habitudes de la vie moderne.

En France, près de deux millions de personnes sont actuellement atteintes de l'un des deux types de diabète avec plus de 1,7 millions de diabétiques non insulino-dépendants auxquels on peut rajouter 400 000 qui s'ignorent¹.

C'est donc un problème de santé publique majeur qu'il faut prendre sérieusement en compte en développant de nouveaux axes de recherches visant à développer des molécules antidiabétiques plus efficaces et moins toxiques.

¹ Anonyme, *Actualités Pharmaceutiques*, 2001, 398, 30-43

II. CRITERES DU DIAGNOSTIC ACTUEL ET SON SUIVI

Le diabète a été défini par l'OMS comme un état d'hyperglycémie chronique relevant de facteurs génétiques ou d'environnement agissant souvent conjointement².

En 1997, l'Association Américaine du Diabète (ADA) baisse le seuil de la glycémie à jeun de 1,40 g/L (7,7 mmol/L) à 1,26 g/L (7 mmol/L), il n'est plus tenu compte des résultats de l'hyperglycémie provoquée. Cela dit, il convient pour confirmer ce résultat de procéder à une seconde analyse. Les critères prennent également en compte les symptômes du diabète sucré tels que la polyurie, la polydipsie et la perte de poids inexplicée et une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L quelle que soit l'heure du prélèvement.

D'autre part, un critère d'équilibre thérapeutique a été mis en place afin de prévenir des complications de la maladie^{1,3} ; il s'agit de mesurer le taux d'hémoglobine glyquée ou HbA_{1c}. Ce taux doit être mesuré tous les 3 à 4 mois et doit se maintenir à une valeur inférieure ou égale à 6,5%. Le maintien de cette constante biologique à ce niveau permet de protéger le patient de façon hautement significative des complications du diabète, sur une période de dix ans³.

III. CLASSIFICATION

Il est classique de distinguer :

- ◆ **le diabète de type I ou diabète insulino-dépendant (DID)** ; il concerne plus fréquemment le sujet jeune, chez qui les cellules β -pancréatiques sont détruites par une réaction auto-immune, provoquant une carence en insuline ; ce type de diabète touche 10 à 20% des diabétiques ;
- ◆ **le diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant (DNID)** ; c'est une maladie hétérogène qui atteint essentiellement les adultes après la quarantaine, ayant un surpoids et des antécédents familiaux du même type de diabète. C'est la conséquence, au niveau physiologique, d'une insulinosécrétion déficiente associée à une insulino-résistance génétique ou acquise. On assiste d'abord à une intolérance au glucose, puis à une insulino-résistance. Une surproduction pancréatique d'insuline (hyperinsulinémie) se met en place pour forcer cette résistance. Un épuisement de la production insulino-génique due à une pérennisation du diabète apparaît alors progressivement. Ce type de diabète touche 80 à 90% des diabétiques⁴ ;
- ◆ une troisième classe de diabètes est le **diabète gestationnel** qui survient surtout à partir du deuxième trimestre de la grossesse⁵ ;
- ◆ une autre classe de diabètes regroupe les **diabètes spécifiques** dus à des pancréatopathies, des endocrinopathies, et des iatrogènes.

² A. Lokrou, *Sem. Hôp. Paris*, 1992, 68, 665-672.

³ Anonyme, *Actualités Pharmaceutiques*, 2001, 394, 24-26.

⁴ Epidémiologie du diabète non insulino-dépendant (DNID), *Communication Partenaire Santé*, 1995, 1-7.

⁵ P. Thomas, *Impact-Internat*, oct 1992, 111-116.

IV. PATHOLOGIES LIEES AU DIABETE

Le diabète est une maladie de toute la vie ; l'apparition de complications survient de manière quasi systématique après plusieurs années de maladie et est due essentiellement à une longue période d'hyperglycémie.

1. Les complications métaboliques aiguës

Elles comprennent surtout les comas induits par le diabète :

- ◆ **le coma acido-cétosique** qui survient en cas d'hyperglycémie, lorsque l'insuline est en quantité insuffisante ou en cas d'insulinorésistance. L'organisme puise alors dans ses graisses et leur décomposition forme des déchets tels que les *corps cétoniques* et des *déchets acides* qui perturbent le fonctionnement des cellules. Ce type de complication est généralement observé dans le diabète de type I ;
- ◆ **le coma hyperosmolaire** est observé suite à une très forte hyperglycémie et à une très forte glycosurie (sans cétonurie). Ce type de coma survient le plus souvent chez le diabétique de type II et a des conséquences fatales dans 20% des cas ;
- ◆ **Le coma hypoglycémique** qui est du à un surdosage en insuline.

2. Les complications à long terme

Le diabète est un facteur de risque vasculaire ; il favorise l'atteinte des petits vaisseaux (microangiopathies) dans les deux types de diabète et l'altération des gros vaisseaux (macroangiopathies) surtout chez les diabétiques de type II qui sont atteints à un âge plus avancé où existe fréquemment un excès de poids.

- ◆ **Les microangiopathies** sont responsables de rétinopathies, de neuropathies et de néphropathies :
 - **la rétinopathie** se définit comme une atteinte des petits vaisseaux rétiniens qui provoque une baisse de l'acuité visuelle ; c'est la première cause de cécité avant l'âge de cinquante ans, dans les pays industrialisés¹ ;
 - **la neuropathie** est l'altération de la transmission des influx nerveux. Elle peut affecter aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome et peut provoquer des dysfonctionnements variés notamment cardiaques ;
 - **la néphropathie** est responsable d'atteintes de la microcirculation glomérulaire (site de filtration du sang et de formation de l'urine). Les glomérules ne jouent plus leur rôle filtrant et laissent passer des protéines dans les urines, ce qui se traduit par une réduction de la capacité de filtration rénale. En l'absence de traitement, l'évolution peut nécessiter la mise en place de la dialyse ; la durée de vie moyenne à ce stade dépasse rarement trois ans.
- ◆ **Les macroangiopathies** sont principalement la cause d'accidents cardiovasculaires⁴.

V. LE DIABETE DE TYPE I ET SON TRAITEMENT

La thérapie insulinique est couramment utilisée dans le traitement du diabète insulino-dépendant et est le dernier recours en cas de diabète non insulino-dépendant rebelle aux autres thérapeutiques.

L'insuline est un peptide sécrété par les cellules β des îlots de Langerhans situés dans le pancréas. Etant en quantité faible voire nulle, chez le diabétique de type I, celui-ci doit avoir recours à l'administration quotidienne de l'hormone exogène.

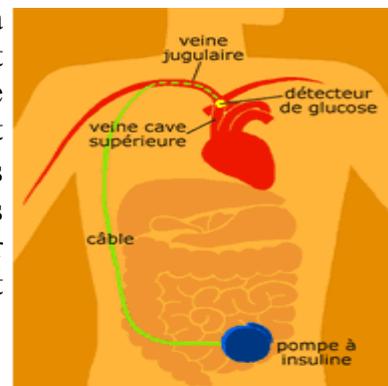
Les diverses insulines actuellement commercialisées diffèrent par leur durée d'action (de quelques heures à 36 heures) et sont essentiellement issues du génie génétique.

Diverses tentatives d'administration de l'insuline par une autre voie que la voie sous-cutanée (voie orale, intranasale, oculaire, transdermale) se sont révélées peu concluantes⁶ car les profils pharmacocinétiques de ces formes sont moins favorables que celle de la traditionnelle voie sous-cutanée⁷. Signalons qu'au titre des essais thérapeutiques, les laboratoires Pfizer ont réexpérimenté l'inhalateur à insuline⁸, mode d'utilisation qui avait été abandonné en 1971 à cause d'une très faible absorption d'insuline dans le sang (10-30%). Afin de maximiser cette absorption et la reproductibilité de la dose délivrée, un nouveau système alliant une poudre sèche d'insuline (brevetée par les laboratoires Pfizer) et un aérosol doseur (breveté par Inhale Therapeutic System) a été mis au point.

L'insulinothérapie, bien qu'efficace, est très contraignante car elle est souvent associée à un régime très strict, à une prise alimentaire fractionnée visant à minimiser les pics d'hypoglycémie consécutifs aux multiples injections quotidiennes.

C'est pourquoi, de nombreux travaux sont réalisés pour développer d'autres thérapies avec dans l'idéal le développement d'un insulinomimétique oral.

Parmi les thérapies actuellement mises en oeuvre, on peut citer la **greffe d'îlots de Langerhans humains** combinée à un traitement immunosuppresseur, sans utilisation de glucocorticoïdes. Elle a été expérimentée sur 7 patients atteints d'hypoglycémie sévère et irrégulière consécutive à l'insulinothérapie⁹. Bien que les résultats soient encourageants (car un an après la greffe 80% des malades ne sont plus sous insulinothérapie), le problème majeur est la disponibilité des îlots de Langerhans, sachant qu'il faut deux à trois transplantations par receveur.



Récemment, **la greffe d'un pancréas artificiel**¹⁰ a été mise au point par le Professeur Renard à l'hôpital de Montpellier. Ce pancréas est constitué de trois éléments : une pompe à insuline, un détecteur de glucose sanguin en temps réel et un dispositif de liaison de ces deux éléments comme sur le schéma 2. Cette méthode, en cours de validation, témoigne d'un réel progrès permettant l'amélioration de la qualité de vie des patients insulino-dépendants.

Schéma 2

⁶ D. J. Chetty et Y. M. Chien, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., **1999**, 15, 629-670.

⁷ J. Huet, *Traité de Chimie Thérapeutique*, **1995**, tome IV, Tec&Doc Lavoisier, Paris, 51-172.

⁸ J. S. Skyler et al., *The Lancet*, **2001**, 357, 331-335

⁹ A. M. J. Shapiro et al., *N. Engl. J. Med.*, **2000**, 343, 230-238.

¹⁰ D. Bême, www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0302/dossier/sa_3633_pancreas_artificiel.htm

Le site d'action des molécules étudiées dans cette thèse est situé au niveau du récepteur à l'insuline. Elles stimulent la phosphorylation du récepteur et de la protéine kinase B(PKB) (voir p269-276). Leur mécanisme d'action n'est pas encore élucidé mais il se trouve qu'elles ont une forte potentialité pour agir en tant qu'agents sensibilisateurs à l'insuline et peut-être comme agonistes de l'insuline pour le traitement du diabète de type I.

VI. L'INSULINORESISTANCE DANS LE DIABETE DE TYPE II ET SON TRAITEMENT

Dans le cas du traitement du diabète de type II, nous évoquerons brièvement les stratégies thérapeutiques mises en oeuvre et nous nous attarderons sur le traitement de l'insulinorésistance aux niveaux récepteur et post-récepteur.

1. Définition de l'insulinorésistance et aspects sémantiques

La résistance à l'insuline est un état réfractaire, d'intensité variable, à l'action de l'insuline exogène et endogène. Le *DNID* comporte à la fois une insulinopénie relative et une **insulinorésistance de degré variable**. Dans le *DID*, l'insulinorésistance est classiquement définie par des besoins anormalement élevés en insuline.

L'action de l'insuline dépend au moins de trois facteurs : (i) l'intensité du signal primaire c'est-à-dire la concentration d'hormone biologiquement active qui atteint la cellule cible, (ii) l'affinité de l'insuline pour ses récepteurs spécifiques et (iii) le nombre de ces récepteurs à la surface cellulaire des cellules cibles.

Avant d'exercer son action physiologique, l'insuline doit être synthétisée, sécrétée, transportée et finalement atteindre ses cellules cibles, qui répondront après liaison de l'hormone à des récepteurs spécifiques situés sur leur membrane plasmique. Une ou plusieurs altérations, sur un ou plusieurs sites de cette séquence, peuvent conduire à une diminution des effets biologiques de l'hormone. Ce sont surtout des anomalies aux niveaux récepteur et post-récepteur qui sont le plus souvent responsables d'une **insulinorésistance** au niveau des cellules cibles.

On peut classer les résistances à l'insuline en fonction de leur site d'origine :

◆ *En amont du récepteur*

L'insulinorésistance peut provenir :

- d'une anomalie primaire du signal insuline qui peut être quantitative ou qualitative (insulinopénie, insuline anormale ou encore une conversion imparfaite de la pro-insuline en insuline),
- d'une dégradation de l'insuline,
- de l'intervention de facteurs « antagonistes » (hormones de contre-régulation, anticorps anti-insuline).

◆ *au niveau du récepteur*

Une diminution de la sensibilité des tissus cibles à l'insuline sera principalement produite par :

- une diminution du nombre de récepteurs, une baisse de leur affinité,

- une altération d'une fonction du récepteur autre que la liaison, en particulier de l'activité kinase et/ou de la phosphorylation du récepteur.

◆ *au niveau post-récepteur*

La résistance à l'insuline peut résulter :

- d'anomalies des systèmes effecteurs, comme par exemple celui des transporteurs de glucose GLUT-4,
- d'altérations, au niveau des voies métaboliques intracellulaires, impliquées dans l'action de l'hormone (activités enzymatiques, synthèses d'ARN messagers et de protéines)¹¹.

L'insulinorésistance est donc un ***syndrome très complexe*** présentant des défauts à différents stades de la cascade de signalisation intracellulaire de l'insuline. En plus d'une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline, il existe une altération dans l'activité kinasique de l'insuline. Ce défaut post-récepteur se situe d'une part au niveau de la phosphorylation de la tyrosine du substrat du récepteur à insuline (IRS) et d'autre part au niveau de l'interaction IRS avec la phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K)¹², limitant ainsi l'activation de la protéine kinase B (PKB), enzyme clé dans l'utilisation du glucose¹³ et dans l'apoptose¹⁴ (voir p269-276).

2. Stratégies thérapeutiques pour le traitement du diabète de type II

Le diabète de type II, dans la majorité des cas, est lié à un surpoids. Le retour à un poids normal et la stabilité de ce poids est le premier objectif à atteindre. En effet, les régimes à restriction calorique modérée s'accompagnent d'une baisse de glycémie progressive mais soutenue. L'objectif est d'obtenir une vitesse de perte pondérale comprise entre 2 et 4 kg par mois¹. La pratique d'une activité physique d'endurance est souhaitée tant au niveau métabolique et vasculaire qu'au plan psychologique.

Lorsque de telles mesures ne suffisent plus, une monothérapie par un antidiabétique oral est nécessaire.

Selon le patient, le médecin peut prescrire :

- ◆ une *sulfonylurée* par exemple le **gliclazide** ou **DIAMICRON**^{®15} ou un *glinide* avec par exemple le **répaglinide** ou **NOVONORM**^{®16} qui sont tous deux des insulinosécréteurs. Cela dit, les sulfamides présentent le désavantage d'être plus facilement hypoglycémiant du fait d'une durée d'action plus longue que celle des glinides ;

¹¹ G. Tchobroutsky *et al.*, *Traité de Diabétologie*, 1990, Editions Pradel, 150-159.

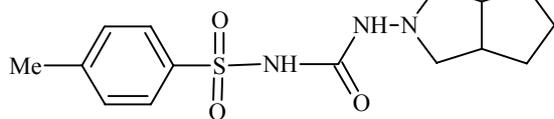
¹² Y. Le Marchand-Brustel, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1999, 107, 126-132.

¹³ B. M. Burgering et P. J. Coffey, *Nature*, 1995, 376, 599-602.

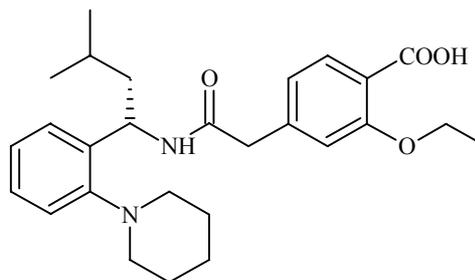
¹⁴ T. F. Franke *et al.*, *Cell*, 1997, 88, 435-437.

¹⁵ Anonyme, *A. I. M.*, 1997, supplément, 7-10.

¹⁶ Anonyme, *Drugs Fut.*, 1999, 24 (7), 815-819.

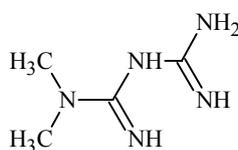


gliclazide, DIAMICRON[®]
Servier



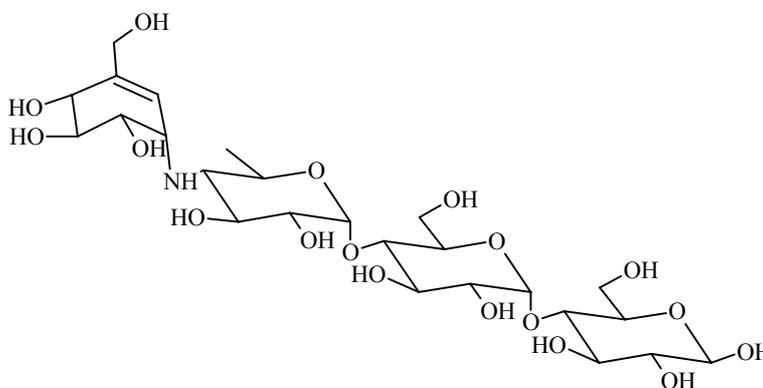
répaglinide, NOVONORM[®]
Novo Nordisk

- ◆ un *biguanide* tel que la **metformine**¹⁷, commercialisée sous diverses formes de sels, qui a des propriétés normoglycémiantes et insulinosensibilisantes. Elle est classiquement prescrite dans le diabète du sujet en surpoids ;



metformine
Lipha Santé

- ◆ un *inhibiteur d' α -glucosidase* tel que l'**acarbose** ou **GLUCOR^{®18}** qui est un réducteur de l'absorption des hydrates de carbone ;



acarbose, GLUCOR[®]
Bayer Pharma

Si la monothérapie n'est plus suffisante (taux d'HbA_{1c} > 8%), une bithérapie est recommandée avec le plus souvent une *sulfonylurée*, un *glinide* ou une *glitazone* et, le plus souvent, la **metformine**¹⁹ à faible dose puis à dose plus élevée.

L'emploi d'une *glitazone*, ligand de PPAR γ telle que la **rosiglitazone**²⁰, malgré ses propriétés insulinosensibilisantes et normoglycémiantes sans entraîner d'hypoglycémie, est indiquée uniquement en association avec un autre hypoglycémiant (**metformine** ou une *sulfonylurée*).

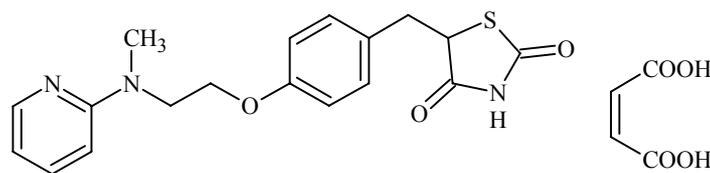
¹⁷ Anonyme, *A. I. M.*, 1998, 53, 35-37.

¹⁸ Anonyme, *A. I. M.*, 1997, supplément, 11-13.

¹⁹ R. C. Turner *et al.*, *J. A. M. A.*, 1999, 281 (21), 2005-2012.

²⁰ . Anonyme, *Drugs Fut.*, 1999, 24(9), 1038-1039.

En effet, les glitazones sont susceptibles d'entraîner de nombreux effets secondaires au niveau hépatique, cardio-vasculaire et hématologique.



rosiglitazone, maléate, AVANDIA®
SmithKline Beecham ; Bristol-Myers Squibb

Enfin la dernière arme thérapeutique est l'insulinothérapie, avec chaque année, 5 à 10% des diabétiques de type II qui deviennent insulinorequérants³.

Les modalités de l'insulinothérapie sont complexes, il peut s'agir :

- soit d'un traitement mixte avec maintien du traitement oral (souvent *une sulfonylurée* permettant d'éviter les pics glycémiques diurnes)²¹ et une injection d'insuline²² au coucher,
- soit une insulinothérapie conventionnelle à deux injections par jour en cas d'échec,
- soit devant un nouvel échec, une insulinothérapie intensive à trois injections par jour ou plus. Dans ce cas, l'emploi d'un analogue de l'insuline, l'**insuline Lispro**²³, à effet plus rapide peut être proposé.

3. Principaux traitements de l'insulinorésistance

3.1. les insulino-sensibilisants

3.1.1. Un biguanide : La metformine

La **metformine** (p10) est le seul *biguanide* qui reste commercialisé en France soit sous forme de dichlorhydrate (**GLUCOPHAGE®**), soit sous forme d'embonate (**STAGID®**) ou sous forme de chlorophénoxyacétate (**GLUCINAN®**)⁷.

La **metformine** agit en améliorant la sensibilité à l'insuline de deux principaux tissus ; le foie et le muscle. Au niveau hépatique, elle ralentit la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Au niveau du muscle, elle favorise l'utilisation cellulaire du glucose.

Les principaux effets secondaires de cette molécule sont les troubles digestifs et le phénomène d'acidose lactique (surproduction d'acide lactique), largement favorisé par des insuffisances rénales ou hépatiques.

²¹ R. C. Turner *et al.*, *The Lancet*, **1998**, 352, 837-853.

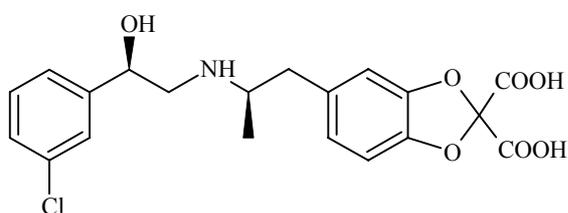
²² D. R. Matthews, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **1999**, 107, Supplément 2, S34-S38.

²³ L. Heinemann, *J. Diabetes Compl.*, **1999**, 13, 105-114.

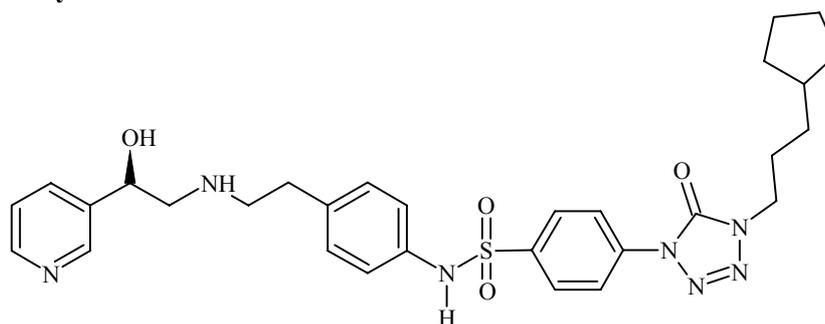
3.1.2. Les agonistes β_3 -adrénergiques

Les récepteurs β_3 -adrénergiques possèdent une action sur la thermorégulation pour le contrôle de la lipolyse²⁴. Ils produisent de la chaleur à partir des cellules du tissu adipeux brun (TAB). Des composés agonistes de ces récepteurs peuvent donc provoquer une perte de poids par thermogénie de leur TAB et ainsi normaliser la glycémie et augmenter la lipolyse dans le tissu adipeux blanc. Le composé **CL-316,243** semble manifester une bonne sélectivité pour les récepteurs β_3 chez l'animal avec une baisse significative de la concentration plasmatique d'insuline et d'acides gras libres²⁵. **CL-316,243** a aussi été préparé sous forme d'esters afin d'augmenter sa biodisponibilité²⁶. **L-770,644** se révèle également efficace *in vivo* chez l'animal²⁷.

Malgré leur potentiel dans le traitement de l'obésité et du diabète de type II chez l'animal, l'efficacité de ces composés est controversée chez l'homme qui possède peu de TAB.



CL-316, 243, phase II
American Cyanamid



L-770, 644
Merck

3.1.3. Les ligands de PPAR γ (Peroxisome-Proliferator Activated Receptor γ)

Récemment, il a été mis en évidence que les récepteurs PPAR γ intervenaient sur une large variété de processus cellulaires tels que l'inflammation, l'athérosclérose, la carcinogenèse et le DNID²⁸.

En effet, les récepteurs PPAR γ , largement exprimés dans les tissus adipeux, ont un rôle important dans la régulation du métabolisme du glucose et des lipides ce qui en fait une cible de choix pour agir sur l'obésité et sur le diabète²⁹.

Il a été démontré que des composés se liant à PPAR γ tels que les thiazolidinediones réduisent significativement l'hyperglycémie, augmentent la consommation de glucose en activant la production de transporteurs de glucose GLUT-4 dans le muscle, le foie et les adipocytes, et

²⁴ T. H. Claus et J. D. Bloom, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1995**, 30, 189-197.

²⁵ M. V. Kumar et al., *Eu. J. Physiology*, **1999**, 438, 681.

²⁶ F. W. Sum et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 1921

²⁷ T. L. Shih et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 1251

²⁸ T. M. Willson et al., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43 (4), 527-543.

²⁹ K. L. Kees et al., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 617-628.

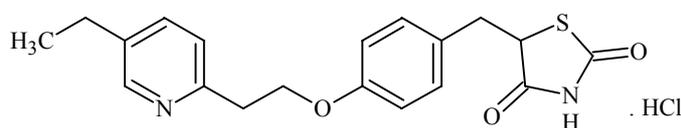
réduisent la production de glucose. Ainsi ces agonistes régulent la glycémie sans entraîner une élévation de la concentration d'insuline et sans provoquer d'hypoglycémie même à forte dose²⁶. Ce sont des *insulinosensibilisants*.

a) Les thiazolidinediones (TDZs)

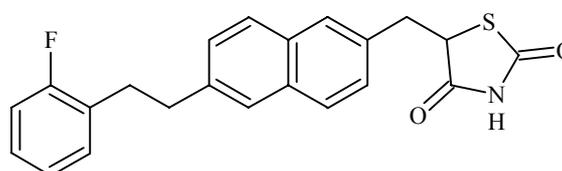
Les thiazolidinediones sont les premiers composés découverts pour leur rôle d'activateurs spécifiques du récepteur PPAR γ avec une très haute affinité³⁰. Deux thiazolidinediones ont été introduites sur le marché américain en 1999, ce sont la **pioglitazone**^{31,32} et la **rosiglitazone**^{20,33}. Elles ont, toutes deux, la propriété d'abaisser significativement le taux de HbA_{1c} et la concentration de glucose plasmatique.

De nombreuses autres TDZs sont actuellement en essais cliniques comme par exemple la **nétoglitazone** (MC-555) qui est en phase II³⁴. Elle réduit le taux d'acides gras libres, le taux de HbA_{1c} et de triglycérides.

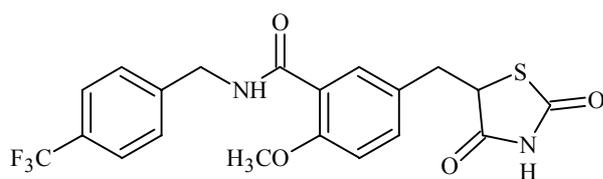
On peut également citer le **KRP-297**³⁵, en phase II, qui agit en tant que ligand de PPAR γ et de PPAR α (isoforme de PPAR également impliqué dans le métabolisme du glucose).



pioglitazone, chlorhydrate, ACTOS[®]
Lilly ; Takeda ; Novo Nordisk



nétoglitazone, phase II
Mitsubishi Pharma ; Johnson & Johnson



KRP-297, phase II
Kyorin ; Merck & Co.

Ces *glitazones* sont indiquées uniquement en association avec un antidiabétique oral chez des patients insuffisamment équilibrés par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

³⁰ I. Barroso *et al.*, *Nature*, **1999**, 402, 880-883.

³¹ Y. Yamasaki *et al.*, *Tohoku J. Exp. Med.*, **1997**, 183, 173-183.

³² Anonyme, *Drugs Fut.*, **1999**, 24 (11), 1276-1277.

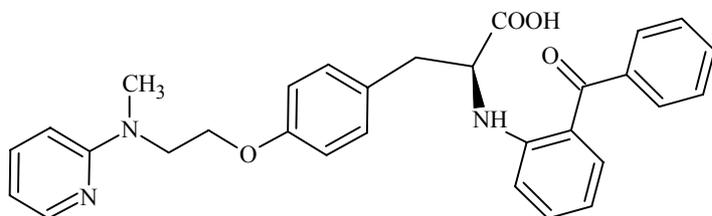
³³ J. A. B. Balfour *et G. L. Plosker*, *Drugs*, **1999**, 57 (6), 921-930.

³⁴ Anonyme, *Drugs Fut.*, **2002**, 27 (2), 132-139.

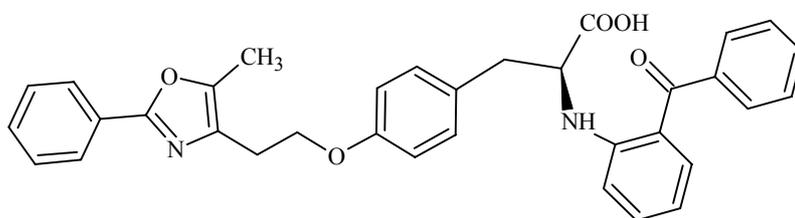
³⁵ K. Murakami *et al.*, *Metab. Clin. Exp.*, **1999**, 48 (11), 1450-1454.

β) Les non-thiazolidinediones (non-TDZs)

Il existe maintenant une variété de composés ligands de PPAR γ qui ne sont pas des thiazolidinediones et qui ont manifesté une activité *in vivo* significative. Par exemple le **GW-1929**³⁶ abaisse significativement le taux de glucose. On peut aussi citer le composé **GI-262570** ou **farglitazar**³⁷ qui est très puissant et très sélectif *in vivo*.



GW-1929, phase préclinique
GlaxoSmithKline

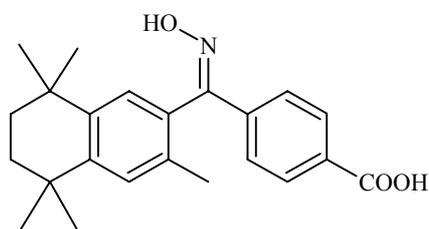


GI-262570, farglitazar, phase clinique III
GlaxoSmithKline

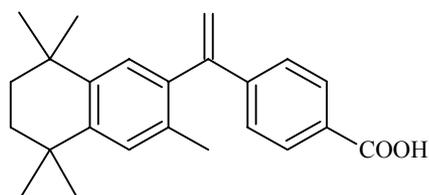
γ) Les Rexinoïdes

Les rexinoïdes sont des ligands du récepteur rétinol X qui forme un complexe hétérodimérique avec les PPAR γ . Ce complexe régule l'expression des gènes qui contrôlent les métabolismes lipidique et glucidique mais aussi la différenciation des adipocytes.

Le ligand **I**³⁸ est un rexinoïde de la famille des oximes qui s'est montré hautement spécifique du dimère RXR:PPAR γ . C'est un analogue du composé **LGD-1069**, actuellement en phase clinique II/III pour le traitement de divers cancers et du DNID.



I



LGD-1069

³⁶ J. L. Collins *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054.

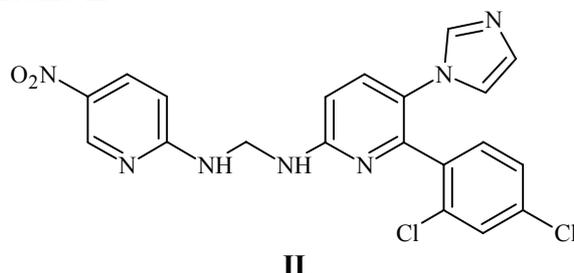
³⁷ Anonyme, *Drugs Fut.*, **2001**, 26 (4) 354-363.

³⁸ S. S. C. Koch *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 742-750.

3.1.4. Les inhibiteurs de la GSK-3 (glycogène synthase kinase)

La GSK-3 est une sérine / thréonine-kinase qui inhibe la glycogène synthase. Un inhibiteur de la GSK-3 peut alors, au contraire, stimuler l'action de la glycogène synthase et ainsi baisser la glycémie.

Tel est le cas de la bispyridine **II** :

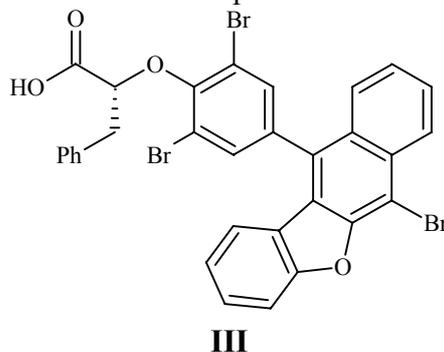


3.1.5. Les inhibiteurs de la PTP-1B (Protéine Tyrosine Phosphatases-1B)

Les PTP-1B sont des phosphatases qui désactivent le récepteur à insuline en clivant les phosphates au niveau des tyrosines. Des inhibiteurs de ces protéines empêchent donc la déphosphorylation du récepteur à insuline sur ses résidus tyrosine et induisent une stimulation de la réponse du signal à insuline.

Divers **sels de Vanadium**^{39,40} sont connus pour leurs propriétés inhibitrices de la PTP-1B mais, au-delà du manque de sélectivité de ces sels pour cette protéine phosphatase, le problème majeur reste la toxicité, le vanadium s'accumulant dans les os et les organes.

Le composé **III**⁴¹ découle d'une nouvelle classe de composés, à structure 2,6-dibromophénoxyacétique fixé sur un motif benzonaphtofurane, qui se comportent comme des inhibiteurs sélectifs de la PTP-1B et sont actifs par voie orale.



3.2. Les insulino-mimétiques ou stimulants du récepteur à insuline

3.2.1. Le TLK16998

Récemment, une molécule non peptidique le **TLK16998**⁴² a manifesté une activité significative *in vitro* et *in vivo* par sensibilisation du récepteur à insuline. En effet, l'ajout de ce composé sur le récepteur insulino-stimulé augmente l'autophosphorylation du récepteur au niveau de ses sous-unités β . La phosphorylation au niveau du substrat du récepteur à insuline

³⁹ J. A. Gordon, *Methods in Enzymology*, **1991**, 201, 477-482.

⁴⁰ D. L. Flynn *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1489-1491.

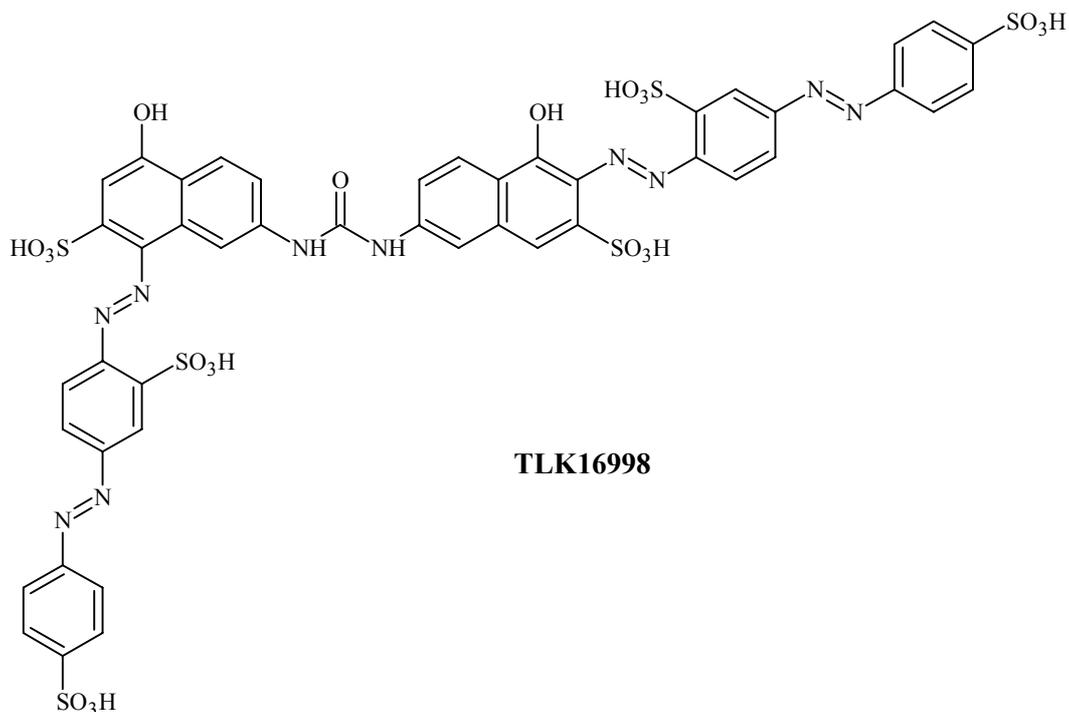
⁴¹ J. Wrobel *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3199-3202.

⁴² V. P. Mancham *et al.*, *Diabetes*, **2001**, 50, 824-830.

s'est révélée positive ainsi que la translocation des transporteurs GLUT-4 *via* la phosphatidylinositol-3-kinase.

Il a également été mis en évidence que **TLK16998** était sélectif par rapport à l'EGF (Epidermal Growth Factor) et au récepteur à l'IGF-1 (Insulin Growth Factor-1) jusqu'à une concentration de 40 μM .

TLK16998, sur souris *ob/ob* baisse de 28% le taux de glucose sanguin, 2 à 6 heures après administration de 10 mg / kg (i. p.).



3.2.2. Dérivés de la déméthylasterriquinone B_1

Une petite molécule naturelle, la **déméthylasterriquinone B_1 (L-783,281)** ou la 2,5-dihydroxy-3-[2-(1,1-diméthylallyl)indol-3-yl]-6-[7-(3,3-diméthylallyl)indol-3-yl]-1,4-benzoquinone a récemment connu un regain d'intérêt pour ses propriétés insulino-mimétiques⁴³. Son mécanisme d'action, bien que non élucidé, présenterait certaines similitudes avec celui du **TLK16998**. En effet, il a été démontré que **L-783,281** induit non seulement la phosphorylation du récepteur à l'insuline mais aussi celle de son substrat (IRS-1), de la phosphatidylinositol 3-kinase et de la PKB (Protein Kinase B). Cela dit, *in vitro*, elle ne nécessite pas l'apport d'insuline et induit 50% de l'effet maximal de l'insuline sur le récepteur à l'insuline tyrosine-kinase (IRTK) à des concentrations de 3 à 6 μM (fig. 1). En revanche, l'apport d'insuline permet d'abaisser la concentration en **L-783,281** jusqu'à 0,6 μM pour obtenir le même effet (fig. 2), ce qui suggère que ce composé possède des propriétés insulinosensibilisantes. En revanche, son isomère **L-767,627** ne manifeste aucune activité vis à vis du récepteur à l'insuline.

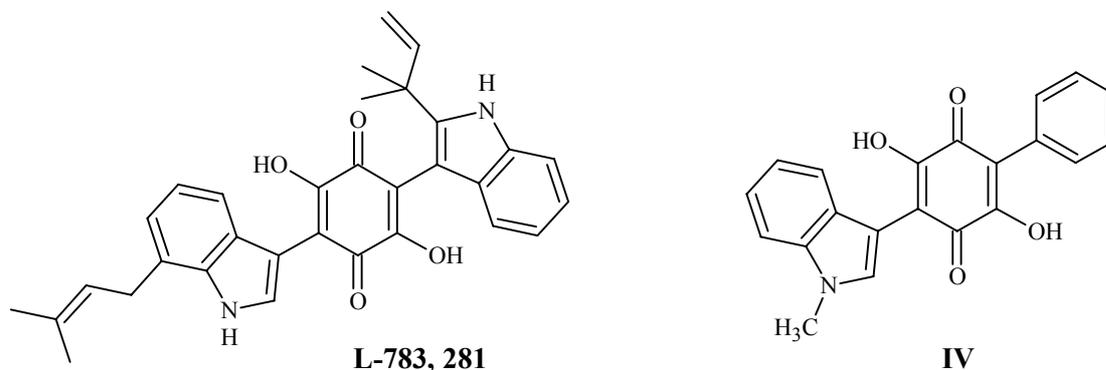
⁴³ B. Zhang *et al.*, *Science*, **1999**, 284, 974-977.

Figure 1 : Pourcentage d'activation de l'IRTK en fonction de la concentration des molécules **L-783,281** et **L-767,827**.

Figure 2 : Pourcentage d'activation de l'IRTK insulino-stimulé en fonction de la concentration en **L-783,281** et en insuline.

La sélectivité de **L-783,281** a été testée vis-à-vis d'autres récepteurs à tyrosine kinases sachant qu'il y a un haut degré de similitude au niveau de leur domaine tyrosine kinase⁴⁴. Il s'est avéré qu'à des concentrations supérieures à 30 μM , elle active légèrement IGFR et EGFR mais pas du tout PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor).

Son efficacité a été vérifiée *in vivo*, par voie orale, avec une CE_{50}^* de 5,0 μM ⁴⁵ pour l'IRTK. Des analogues de cette molécule ont été synthétisés puis testés⁴⁵. L'analogue **IV** se révèle plus puissant ($\text{CE}_{50} = 0,3 \mu\text{M}$) et plus sélectif.



En plus de leur effet antidiabétique, ces composés semblent également agir sur l'obésité⁴⁶. En effet, le composé **L-783,281**, administré en ICV (injection intracérébroventriculaire), provoque une diminution de la prise de sucrose le lendemain de l'injection ; il entraîne également une diminution de la prise de nourriture et du poids de rongeurs rendus diabétiques. Ces effets sont comparables à ceux de l'insuline administrée en ICV.

Au niveau du cerveau, l'insuline fonctionne comme un « agent de contrôle » de l'obésité mais l'entrée d'insuline y est limitée. En effet, seul un faible pourcentage d'insuline circulante peut accéder aux récepteurs à l'insuline du cerveau. Il n'en est pas de même pour ces benzoquinones insulino-mimétiques qui passent bien au niveau central. Ainsi, elles exercent des effets bénéfiques sur la prise de poids, la prise de nourriture ; elles agissent sur la sensibilité à l'insuline et sur les voies impliquées dans le contrôle du tissu adipeux.

⁴⁴ A. Ullrich, *Nature*, **1985**, 313, 756-762.

* Concentration Efficace induisant 50% de l'activité maximale apportée avec 100 nM d'insuline.

⁴⁵ K. Liu *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3487-3494.

⁴⁶ E. L. Air *et al.*, *Nature Medecine*, **2002**, 8 (2), 179-183.

Au vu du potentiel de ces molécules, notre travail a consisté à synthétiser des analogues de la déméthylasterriquinone B₁ et du composé IV pour valider cette nouvelle stratégie de traitement de la maladie diabétique.

B. LES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES

I. GENERALITES

Les **asterriquinones** sont des indolylbenzoquinones, isolées en 1976, d'*Aspergillus terreus* par Yamamoto *et al.*⁴⁷. Ils ont pu mettre en évidence leurs propriétés antitumorales *in vivo* et leurs propriétés antibactériennes *in vitro*⁴⁸. En 1981, Arai *et al.*⁴⁹ isolent, de la même source, d'autres analogues qui diffèrent essentiellement par la position des substituants (1,1-diméthylallyl et/ou 3,3-diméthylallyl) sur les cycles 3-indolyliques. Puis, en 1982, Shimizu *et al.* confirment leur potentiel anticancéreux sur le carcinome d'*Ehrlich*⁵⁰. C'est en 1990 qu'ils parviennent à élucider partiellement leur mécanisme d'action ; elles interagiraient avec l'ADN⁵¹.

Il fut établi en 1991 que ces benzoquinones étaient également efficaces en tant qu'inhibiteurs de la VIH-transcriptase⁵².

Plus récemment, en 1999, la déméthylasterriquinone B₁ (**L-783,281**), homologue non méthylé de l'asterriquinone B₁, extraite indépendamment d'un champignon de la famille des *Pseudomassaria*, s'est révélée posséder une activité antidiabétique, à l'issue d'un très large screening réalisé sur plus de 50.000 molécules⁴³.

II. PRINCIPALES VOIES D'ACCES

Les 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones peuvent être synthétisées par différentes voies : à partir de la *para*-hydroquinone, de 2,5-dihalogéno-1,4-benzoquinones, à partir du bromanile ou encore *via* des 4-aryl-6-arylméthylidène-3-hydroxypyrane-2,5-diones.

1. Voie A : A partir de la *para*-hydroquinone

Weider *et al.*⁵³ ont accédé à des pyrroloindoloquinones à partir de la *para*-hydroquinone *via* le 3-allyl-2,5-diméthoxy-6-méthyl-1,4-benzoquinone. L'hydroquinone est oxydée en 2,5-dihydroxyquinone, en présence de peroxyde d'hydrogène, qui ensuite est réduite par un traitement à l'étain en présence d'acide chlorhydrique. La cétalisation des groupements hydroxyle libres est effectuée en présence de cyclohexanone, sous catalyse acide. Le composé **II** subit une double lithiation-alkylation pour conduire, après déprotection des cétales et méthylation, à la benzoquinone substituée **IV**. La pyrroloindoloquinone **V** est obtenue après une substitution suivie d'un réarrangement en présence d'un dérivé palladié.

⁴⁷ Y. Yamamoto *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1976**, 24, 1853-1859.

⁴⁸ Y. Yamamoto *et al.*, *Gann*, **1976**, 67, 623-624

⁴⁹ K. Arai *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 961-964 ;

⁵⁰ S. Shimizu *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 30, 1896-1899.

⁵¹ S. Shimizu et S. Kohshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38 (9), 2617-2619.

⁵² K. Ono *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1991**, 174 (1), 56-62.

⁵³ P. R. Weider *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4276-4281.

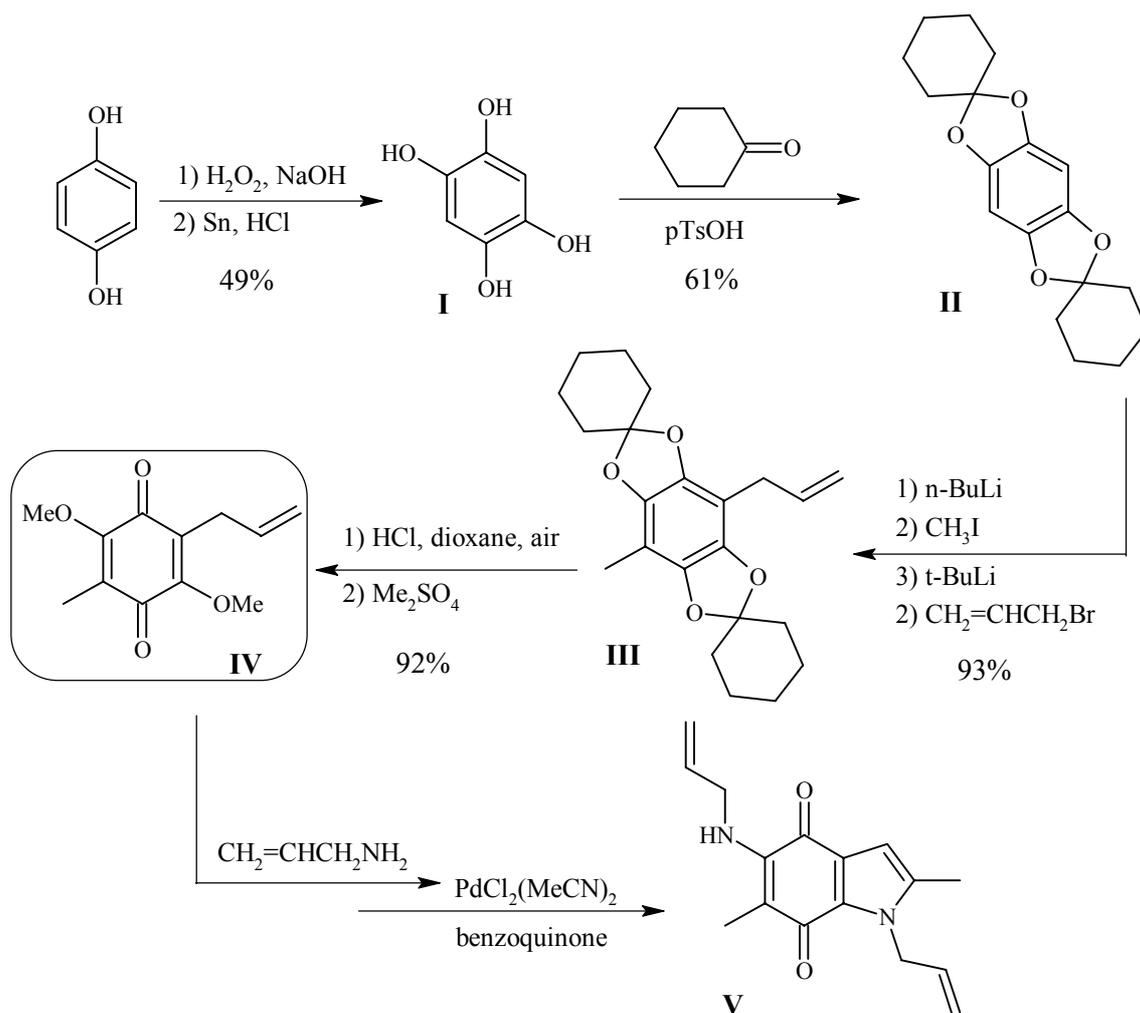


Schéma 3

2. Voie B : A partir de 2,5-dihalogéno-1,4-benzoquinones

Pirrung *et al.*⁵⁴ ont utilisé une stratégie de synthèse partant d'une 2,5-dichloro-1,4-benzoquinone (les autres 2,5-dihalogénoquinones n'ayant pas réagi) pour former des 2,5-dihydroxy-3-(indol-3-yl)-1,4-benzoquinones, selon le mécanisme indiqué schéma 4. Deux équivalents de la quinone de départ sont couplés avec un composé indolique, substitué ou non, pour former, un mélange de 3-indolylquinone et de l'hydroquinone correspondante. La dichlorodicyanoquinone (DDQ) permet de transformer l'hydroquinone restante. La 2,5-dihydroxy-3-(indol-3-yl)-1,4-benzoquinone **IV** désirée est obtenue, après hydrolyse dans un mélange d'hydroxyde de sodium et de méthanol, avec de très bons rendements, quel que soit le substituant R. Ce composé **IV** peut servir de précurseur aux analogues d'asterriquinones.

⁵⁴ M. C. Pirrung *et al*, *Org. Lett.*, **2001**, 3 (3), 365-367.

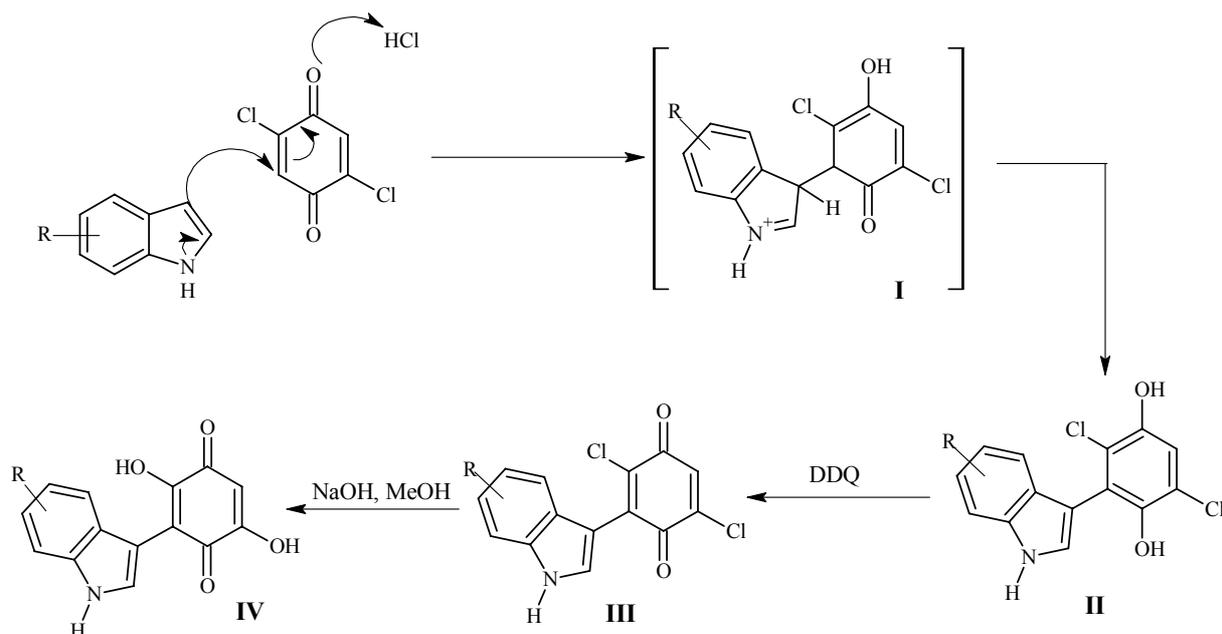


Schéma 4

K. Tastuta *et al.*⁵⁵, sont partis de la 2,5-diméthoxy-1,4-benzoquinone qu'ils ont bromée en présence d'alumine, sous ultrasons, pour obtenir une 2,5-dibromo-3,6-diméthoxy-1,4-benzoquinone. Cet intermédiaire, mis en réaction avec le 2-(3,3-diméthylallyl)indole **III**, en présence d'un amidure de lithium, fournit le produit **IV** qui peut réagir avec un second dérivé de l'indole, comme le 7-(1,1-diméthylallyl)indole. Le composé **VI** obtenu fournit, après hydrolyse, la déméthylasterriquinone B₁.

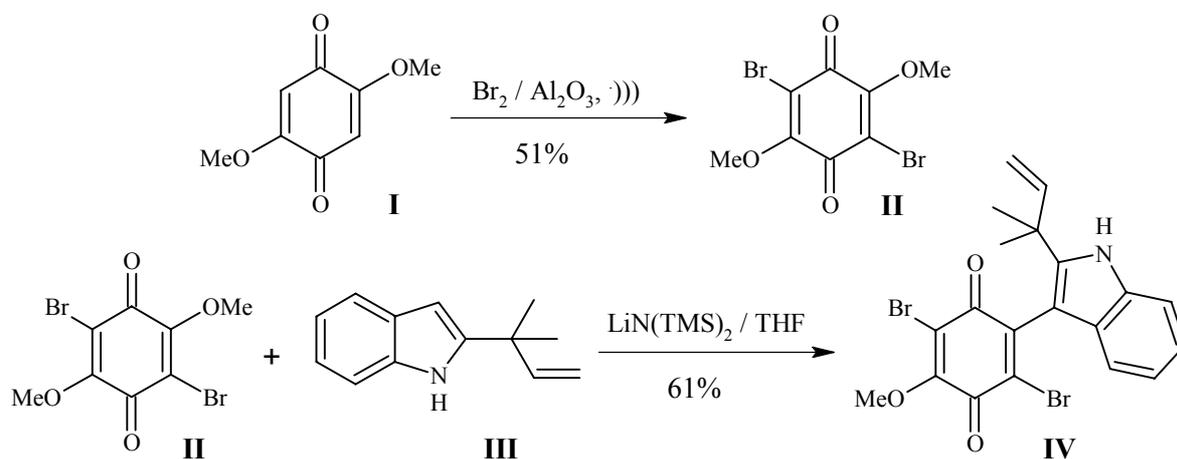


Schéma 5

⁵⁵ K. Tatsuta *et al.*, *J. Antibiotics*, **2001**, 54 (1), 105-108.

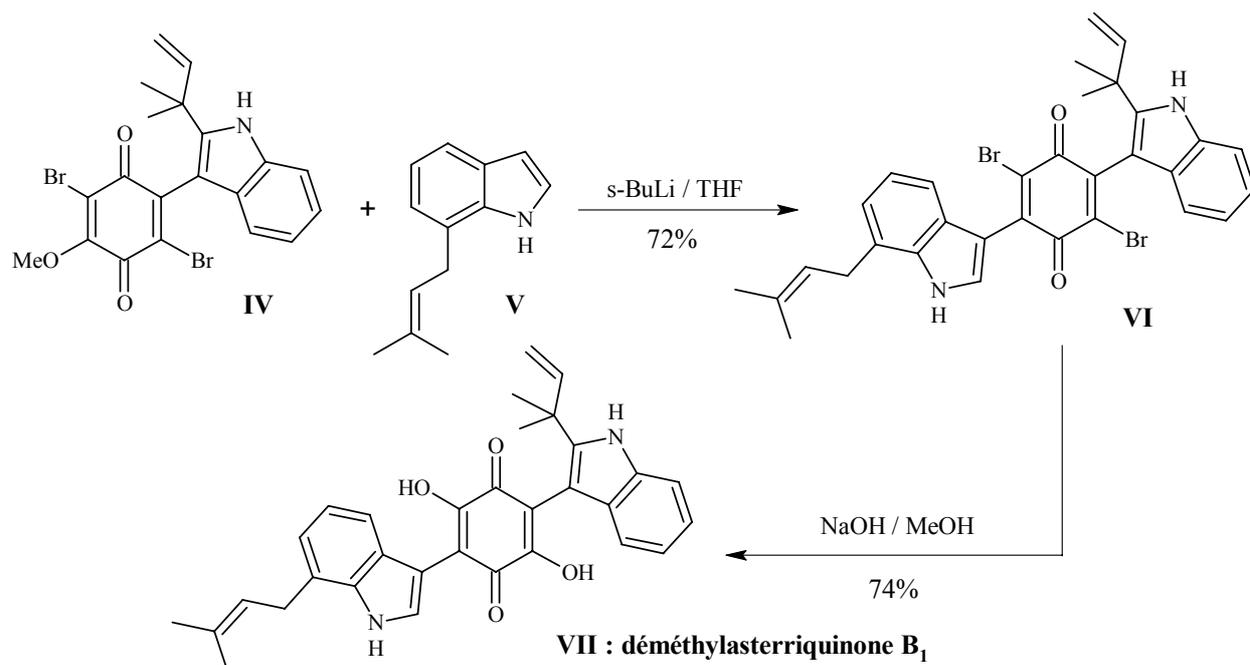


Schéma 5 (suite)

3. Voie C : A partir de la tétrabromo-1,4-benzoquinone (bromanile)

Harris *et al.*⁵⁶ ont réalisé la synthèse de la tétrahydro asterriquinone E à partir du bromanile en deux étapes. La tétrabromo-1,4-benzoquinone est mise en réaction avec un équivalent de 2-(3-méthyl-*n*-butyl)indole **I** en présence de carbonate de césium dans l'acétonitrile à 25°C. Un autre équivalent du même indole **I** est additionné sur l'intermédiaire **II** rapidement formé. Deux isomères séparables par flash chromatographie sont obtenus. L'isomère **IV** est hydrolysé en présence d'hydroxyde de potassium dans le THF et l'éthanol.

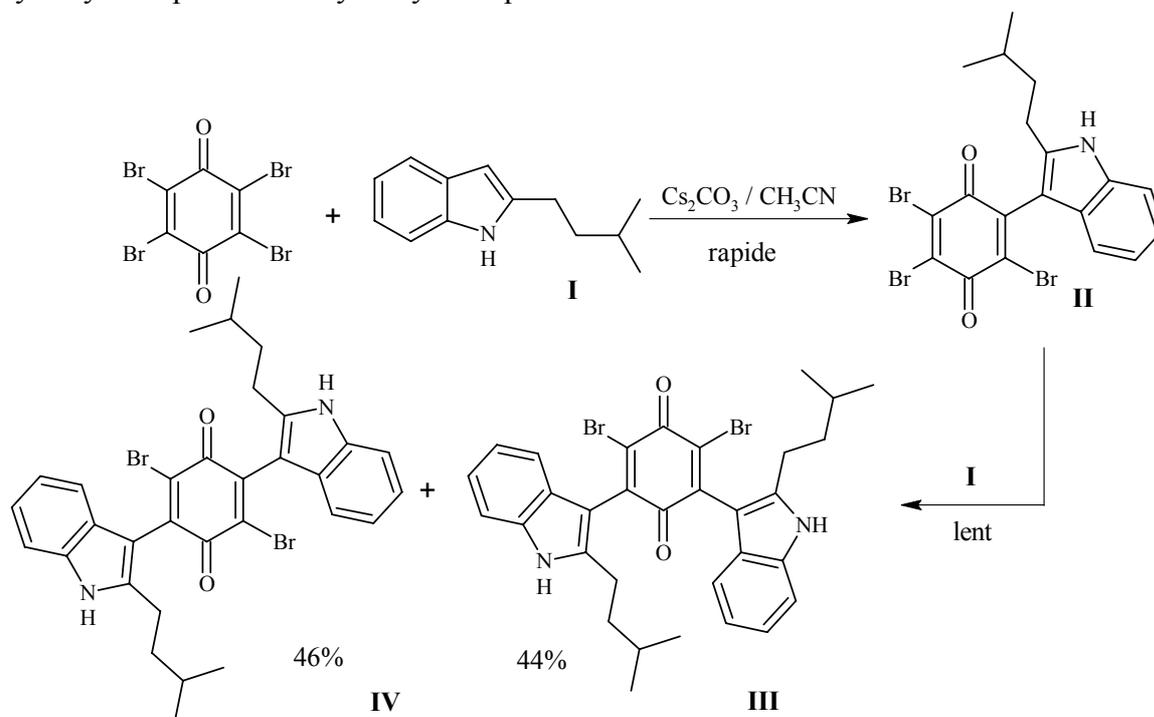


Schéma 6

⁵⁶ G. D. Harris *et al.*, *Org. Lett.*, **1999**, 1 (3), 431-433.

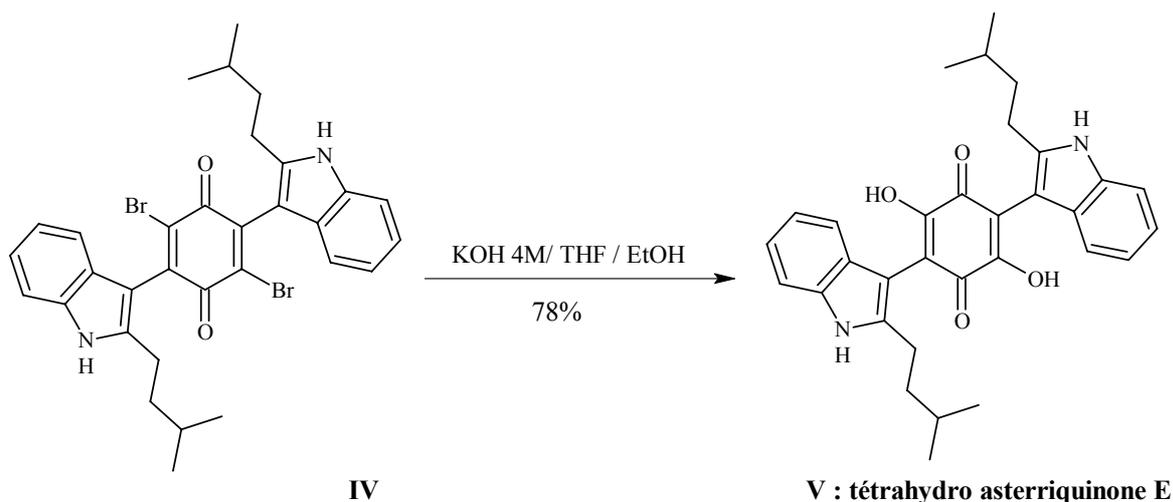


Schéma 6 (suite)

Ils évoquent la possibilité d'obtenir des composés asymétriques ; Tang *et al.*⁵⁷ ont, en effet, utilisé cette méthode pour synthétiser des 2,5-dihydroxy-3,6-bis(indol-3-yl)-1,4-benzoquinones asymétriques.

4. Voie D : Via des 3-hydroxypyrane-2,5-diones 4,6-disubstituées

Deux méthodes passant par des 3-hydroxypyrane-2,5-diones 4,6-disubstituées ont été expérimentées. L'une, décrite par Pattenden *et al.*⁵⁸, part d'un arylacétaldéhyde, l'autre utilise un acide arylphénylacétique et a été exploitée par Lohrisch *et al.*⁵⁹ et, plus récemment, par K. Liu *et al.*⁶⁰.

La stratégie de Pattenden a été expérimentée lors de ce travail sans résultats satisfaisants, quand à la deuxième, elle s'est révélée la méthode de choix pour accéder aux benzoquinones souhaitées.

Pattenden *et al.* ont pris comme molécule de départ un arylacétaldéhyde qui a été transformé en une cyanhydrine silylée par action du cyanure de triméthylsilyle. Celle-ci, couplée avec un chlorure d'arylméthylmagnésium, fournit le cétole **III** qui subit une estérification pour donner **IV**. Ce produit est cyclisé en pyranedione **V** en présence de DBU. Après protection de son hydroxyle libre en présence de diazométhane et bromation, on obtient la 6-bromopyranedione **VII**. Celle-ci subit une débromhydratation et sa déméthylation permet d'accéder à une 4-aryl-6-arylméthylidène-3-hydroxypyrane-2,5-dione **IX**. Son réarrangement, en présence d'éthylate de sodium dans le méthanol, aboutit à la formation de la 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinone **X**. Les rendements sont en général satisfaisants mais la synthèse reste très longue.

⁵⁷ P. C. Tang *et al.*, brevet américain N° 6,376,529 B1, 2002.

⁵⁸ G. Pattenden *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1991, 2363-2372.

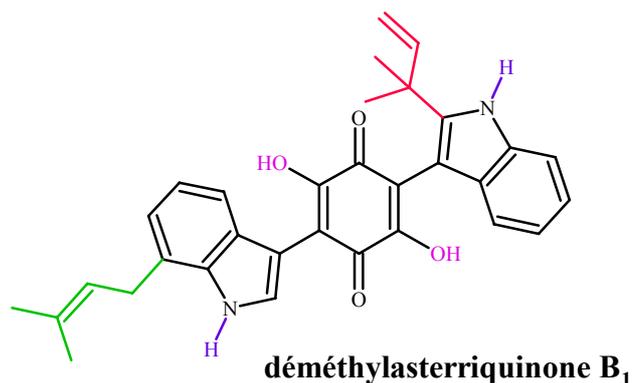
⁵⁹ H. J. Lohrisch *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.*, 1986, 195-204.

⁶⁰ K. Liu *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1999, 40, 5119-5122.

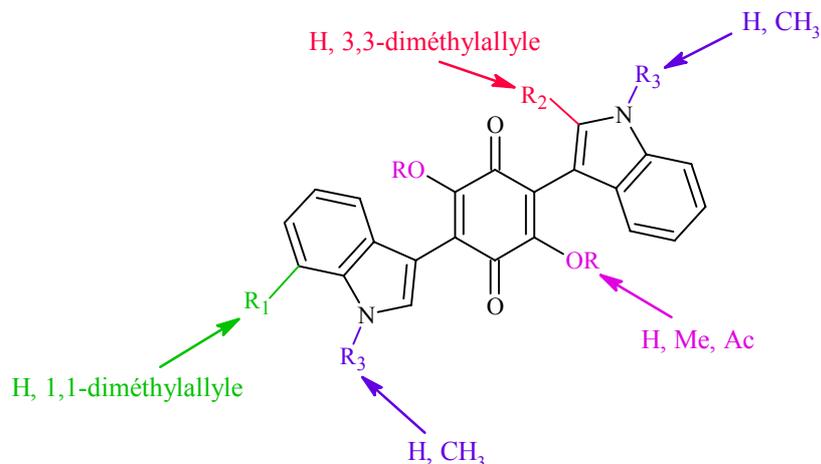
C. PRESENTATION SYNOPTIQUE DE LA PHARMACOMODULATION ENVISAGEE

I. INTRODUCTION

En première intention, notre but était de concevoir des composés à structure 2,5-dihydroxy-3,6-bis(indol-3-yl)-1,4-benzoquinone, analogues de la déméthylasterriquinone B₁ afin d'établir l'influence des substituants des noyaux indoliques et l'influence de la modulation de la partie quinonique sur le niveau d'activité insulino-mimétique.



Sites de pharmacomodulation :



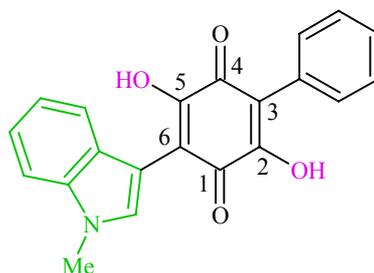
Cette pharmacomodulation pouvait être réalisée sur des composés 3,6-di(indol-3-yle) symétriques ou asymétriques ou sur des isomères de position obtenus par fixation de fragments indolyle par les cinq autres carbones de l'hétérocycle.

Cependant, il apparaissait rapidement que la méthode d'accès à ces composés partant de bromanile (Voie C, p21) aboutissait à des mélanges de quinones difficilement purifiables. La mise en oeuvre de variantes opératoires exploitant la stratégie de Pattenden *et al.*⁵⁸ (Voie D, p22), à partir de l'indole-3-acétaldéhyde, ou celle de Liu *et al.*⁶⁰ (cf p28), à partir de 1-hydroxy-3-(indol-3-yl)acétone, s'avérait également inefficace. Nous étions donc conduit à envisager le remplacement d'un des fragments indoliques par un motif arylique.

Une des molécules synthétisées s'est révélée posséder un certain niveau d'activité insulino-mimétique *in vitro* et *in vivo*, justifiant la poursuite des investigations dans cette série.

II. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Chef de file :

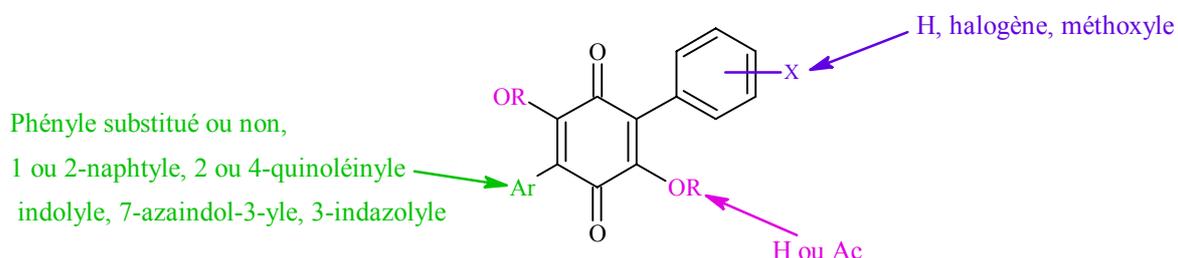


117

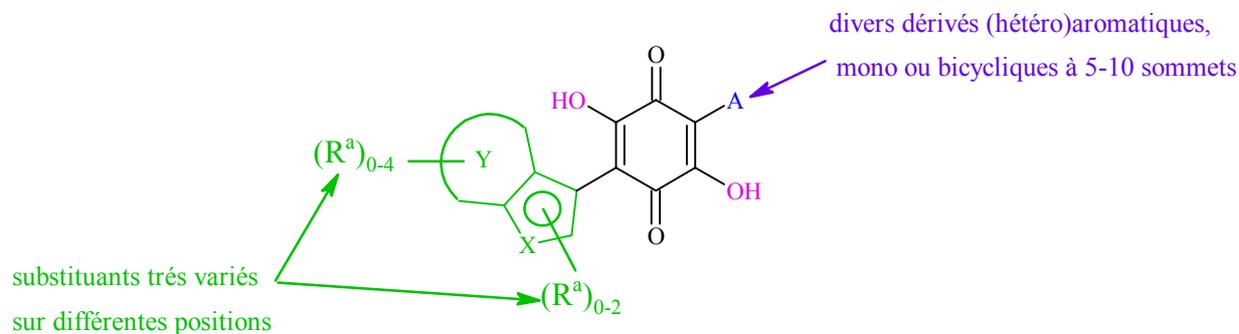
Pharmacomodulation :

L'entité centrale constituée de la 1,4-benzoquinone est conservée :

- le noyau phényle en position 3 de la benzoquinone est substitué ou non sur différentes positions ;
- les fonctions énoles de la benzoquinone sont protégées ou non par estérification (R = Ac) pour constituer une prodrogue ;
- le noyau 1-méthyl-1H-indol-3-yle est remplacé par un phényle substitué ou non, un naphthyle ou par divers hétérocycles à 9 centres.



Cependant des études bibliographiques, réalisées au cours de nos travaux dans cette série, ont fait apparaître que les laboratoires Merck⁶¹ nous avaient précédé dans notre démarche. Les structures du type :



avec X = O, S(O)_m ou N avec m égal à 0, 1 ou 2.

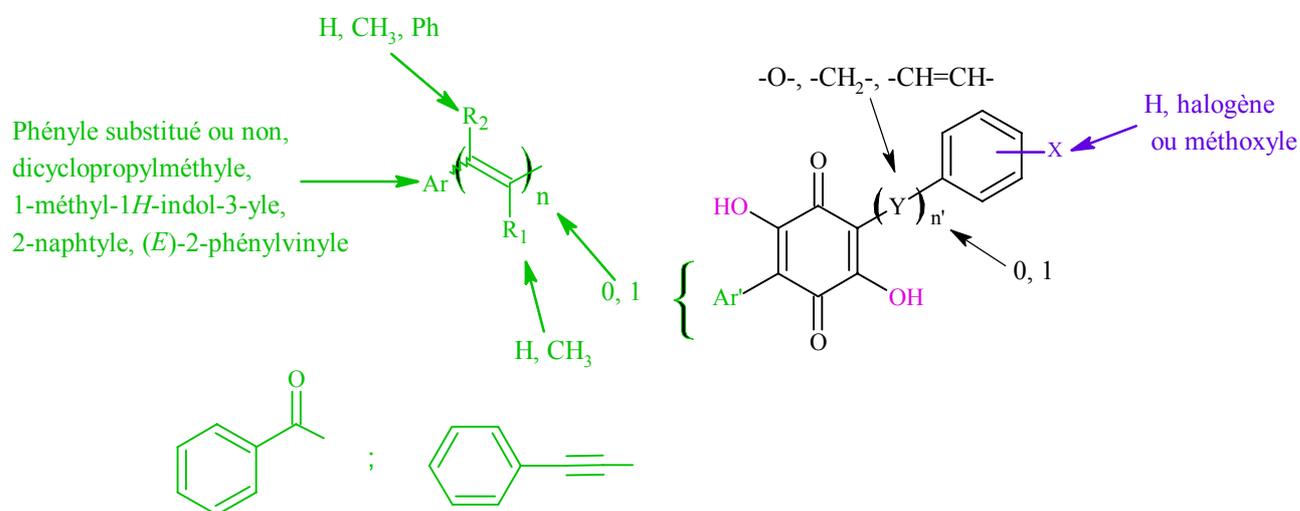
⁶¹ Kun Liu et al., Brevet international, WO99/51225, Octobre 1999.

avaient été synthétisées, expérimentées et brevetées, il convenait donc de réorienter nos investigations.

III. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Le noyau central constitué de la 1,4-benzoquinone est conservé :

- la position 3 est occupée par un phényle substitué ou non, un phénoxy, un benzyle ou un phényléthényle,
- la position 6 est occupée par un (E)-2-phénylvinyle substitué ou non, un (Z)-2-phénylvinyle, un (E,E)-4-phénylbutadiényle, un (E)-2-(naph-2-yl)vinyle, un (E)-2-(1-méthyl-1H-indol-3-yl)vinyle, un (E)-2-(dicyclopropylméthyl)vinyle, un 2-phényléthynyle ou un benzoyle.

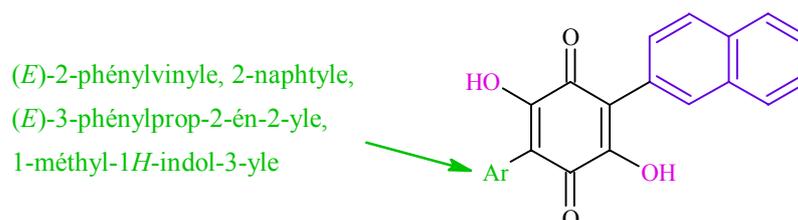


IV. SERIE DES 6-ARYL OU ARYLALKENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

La mise en évidence de l'intérêt d'un motif 2-naphtyle pour l'émergence d'une activité insulinomimétique nous a conduit à envisager la pharmacomodulation dans la série correspondante.

Le noyau central constitué de la 1,4-benzoquinone est conservé :

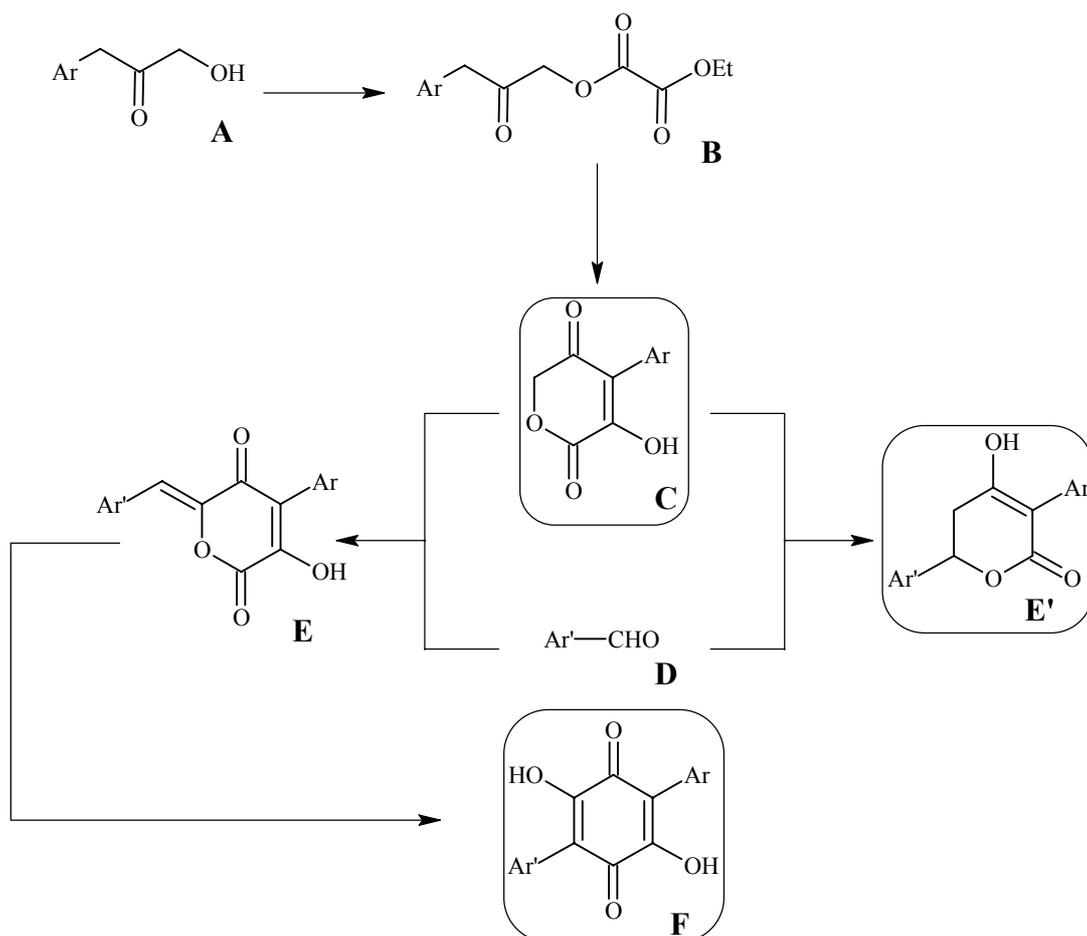
- la position 3 est occupée par un groupement 2-naphtyle,
- la position 6 est occupée par des fragments (E)-2-phénylvinyle, 2-naphtyle, (E)-3-phénylprop-2-én-2-yle ou 3-indolyle.



ETUDE CHIMIQUE

STRATEGIE GENERALE DE SYNTHÈSE

Afin d'accéder aux 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, une voie principale a été envisagée⁶⁰. La molécule clé de cette stratégie est le cétole **A** qui peut-être obtenu à partir de nombreux intermédiaires selon des méthodes précisées dans le chapitre suivant. Ces 3-aryl-1-hydroxyacétone sont ensuite transformées en esters d'oxalate d'éthyle qui subissent un réarrangement, en milieu basique, conduisant aux 4-aryl-3-hydroxypyranediones **C**. Ces intermédiaires sont condensés avec divers composés formylés selon la réaction de Knoevenagel donnant accès aux 6-arylméthylidènepyranediones **E** qui, en présence de méthylate de sodium, se réarrangent en 1,4-benzoquinones **F** désirées. Notons toutefois que l'emploi de certains aldéhydes aboutit à des pyranones **E'**.



- ◆ La *première partie* de l'**étude chimique** sera consacrée à la présentation des diverses voies permettant d'accéder aux cétoles **A** puis aux pyranediones **C**.
- ◆ La *deuxième partie* détaillera les principales voies d'accès aux divers aldéhydes souhaités **D**.
- ◆ L'accès aux trois séries de benzoquinones **F**, synthétisées à partir des synthons **C** et **D**, sera décrit dans la *troisième partie*.

SYNTHESE DE 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES

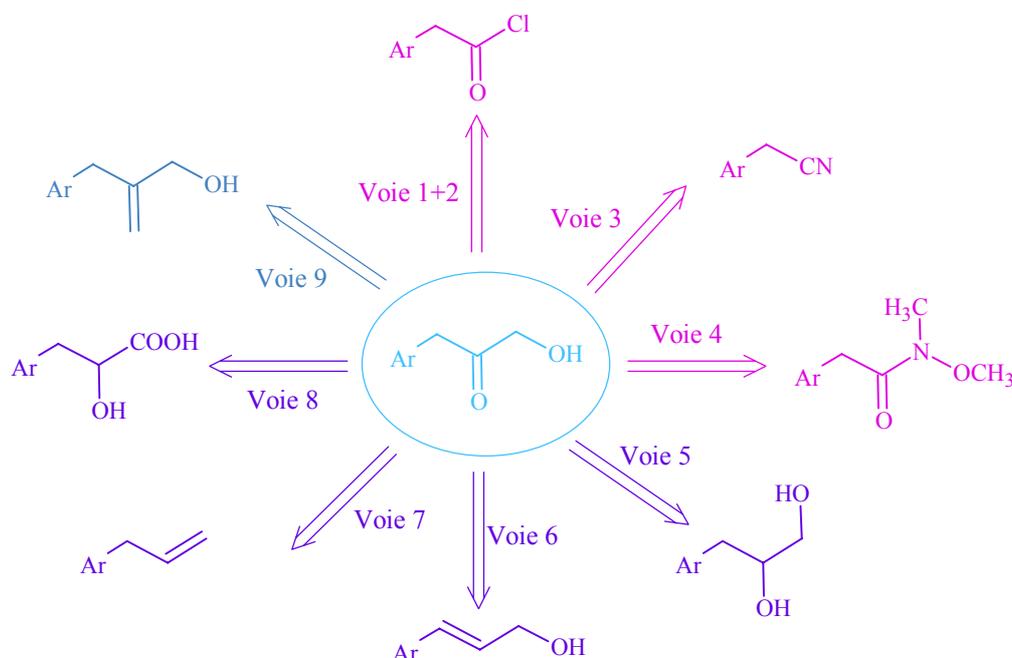
PARTIE THEORIQUE

A. ACCES AUX 3-ARYL-1-HYDROXYACETONES

I. APERCU BIBLIOGRAPHIQUE

1. Introduction

Les 3-aryl-1-hydroxyacétone sont les molécules clés de notre stratégie de synthèse présentée p 28. Parmi de nombreuses voies d'accès étudiées, quelques unes ont été retenues afin d'élaborer les α -cétols désirés.



Légende :

■ (rose) : Homologation de composés en C_2 ; ■ (bleu foncé) : Oxydation ou réduction de composés en C_3

■ (bleu clair) : Oxydation de composés en C_4

Schéma 1

Les α -cétols peuvent être obtenus par homologation de composés en C_2 soit à partir de chlorures d'arylacétyle *via* des α -hydroxy- β -cétoacides ou des diazocétone (voies 1 et 2), soit à partir d'arylacétonitriles selon une variante de Wittig ou bien à partir d'un amide de Weinreb par addition-élimination. L'oxydation de composés en C_3 a été envisagée selon trois voies : l'oxydation sélective de 3-arylpropane-1,2-diols (voie 5), l'époxydation de 3-arylpro-2-én-1-ols et la double oxydation de 3-arylpropènes. La réduction de composés en C_3 tels que les acides 3-aryl-2-hydroxypropanoïques (voie 8) est également évoquée.

Enfin, l'oxydation de composés en C_4 par ozonolyse de 2-benzyl-2-propénols (voie 9) constitue également une voie d'accès intéressante.

2. Homologation de composés en C₂

2.1. A partir de chlorures d'arylacétyle via les α-hydroxy-β-cétoacides (C₂ + C₂ - C₁ = C₃)

Il s'agit de faire réagir un chlorure d'acide avec le tris(triméthylsilyloxy)éthylène⁶¹ en chauffant ou en présence d'un acide de Lewis tel que le tétrachlorure de titane ou le chlorure d'étain. Selon Allan Wissner⁶², un intermédiaire **I** se forme par addition du réactif triméthylsilylé sur le chlorure d'acide. Il subit une perte d'acide chlorhydrique et une migration de triméthylsilyle pour conduire à **II** qui, par une hydrolyse à chaud, est désilylé puis décarboxylé pour libérer le cétoal désiré.

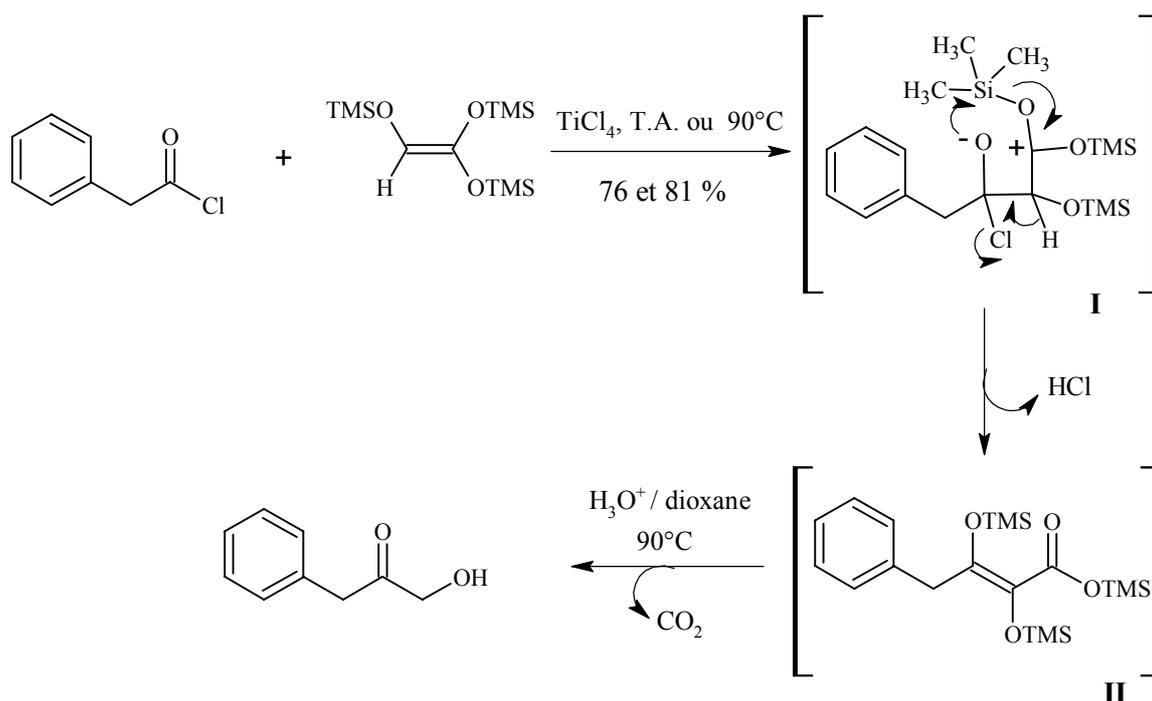


Schéma 2

L'exploitation de cette méthode par Kun Liu et al.⁶⁰, pour synthétiser des analogues d'asterriquinones, nous a incité à l'expérimenter pour obtenir la 3-(1H-indol-3-yl)-1-hydroxyacétone. Malgré de nombreux essais d'acylation de l'acide 1H-indol-3-ylacétique avec du chlorure d'oxalyle ou du chlorure de thionyle en présence ou non de diméthylformamide en quantité catalytique, avec ou sans solvants et à des températures différentes (0°C, T. A., 50°C ou reflux), nous n'avons pu isoler le chlorure de 1H-indol-3-ylacétyle. Afin de tenter de stabiliser le chlorure d'acide, nous avons protégé l'azote indolique de l'acide 1H-indol-3-ylacétique. Le recours aux divers modes opératoires précédemment évoqués n'a cependant pas été plus fructueux avec cet acide.

⁶¹ A. Wissner, *Tetrahedron Letters*, **1978**, 31, 2749-2752

⁶² A. Wissner, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (25), 4617-4622.

2.2. A partir de chlorures d'arylacétyle *via* les diazométhylcétones

Cette réaction est souvent réalisée par la conversion d'un chlorure d'acide avec un excès de diazométhane⁶³ suivie de la conversion de la diazocétone produite en présence de réactifs acides variés et plus récemment de résines acides telles que l'Amberlyst-15⁶⁴, la montmorillonite K-10 ou le zeolite H-Y⁶⁵.

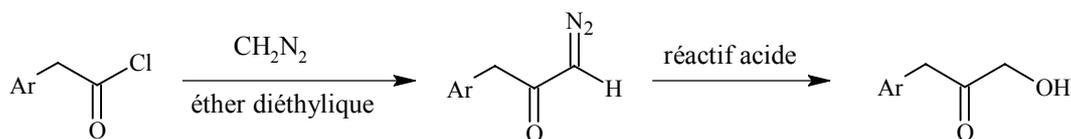


Schéma 3

Trois mécanismes sont actuellement proposés pour expliquer l'insertion du groupement hydroxyle⁶⁶ :

- une insertion concertée du groupement O-H,
- la protonation du carbène pour donner un carbocation ou la protonation du composé diazo pour donner un ion diazonium qui perd de l'azote,
- l'attaque nucléophile du carbène électrophile pour donner un ylure, suivie d'un transfert d'hydrogène.

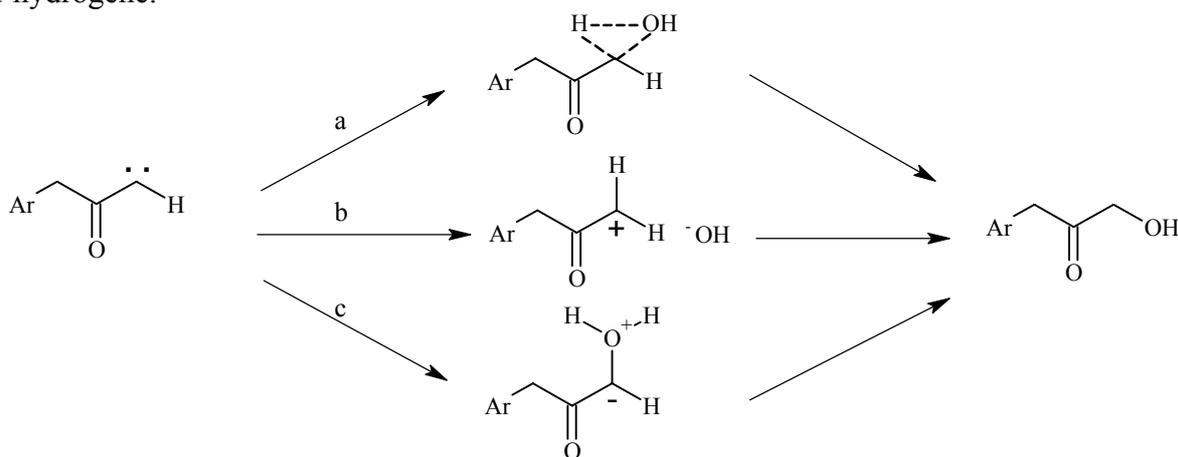


Schéma 4

2.3. A partir d'arylacétonitriles

Récemment, Camuzat-Dedenis *et al.*⁶⁷ ont mis en évidence la formation d' α -méthoxycétone à partir du traitement de nitriles aromatiques avec l'ylure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium dans le THF. Le mécanisme évoqué implique le chlorure de lithium, généré par déprotonation du sel de méthoxyméthyltriphenylphosphonium par le phényllithium, qui se dissout dans le THF pour activer la fonction nitrile. L'ylure nucléophile réagit pour donner un intermédiaire qui est hydrolysé en α -méthoxycétone *via*

⁶³ S. Muthusamy *et al.*, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6307-6318.

⁶⁴ S. Muthusamy *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 5113-5116.

⁶⁵ S. Muthusamy *et al.*, *Synlett*, **2002**, 3, 407-410.

⁶⁶ D. Miller *et* C. J. Moody, *Tetrahedron*, **1995**, 51 (40), 10811-10843.

⁶⁷ (a) B. Camuzat-Dedenis *et al.*, *Synthesis*, **1999**, 9, 1558-1560, (b) M. Hamzaoui *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 4029-4030.

l'énamine correspondante. Les rendements obtenus sont satisfaisants avec cependant une moindre réactivité des nitriles primaires.

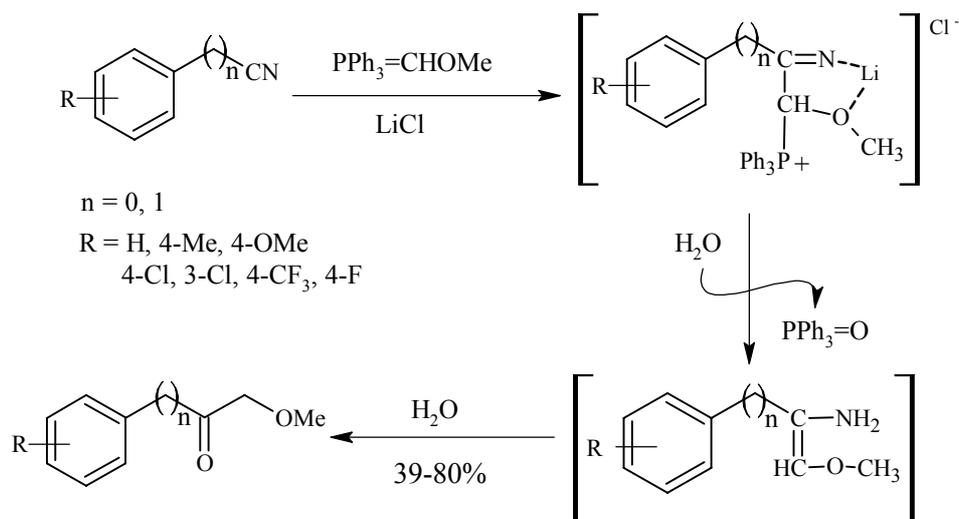


Schéma 5

L'hydroxyle peut ensuite être aisément déprotégé grâce à un dérivé du bore comme par exemple le tribromure de bore (BBr_3).

Les α -méthoxycétones, correspondant aux phénylacétonitrile et à l'indol-3-ylacétonitrile, n'ont cependant pas pu être isolées dans les conditions décrites par les auteurs.

2.4. A partir d'amides de Weinreb

E. Fernández-Megía et S. V. Ley⁶⁸ ont évoqué la transformation d'amides de Weinreb en présence d'une espèce organolithiée (LiCH_2OSEM) formée *in situ* à partir du traitement du dérivé stannique correspondant ($\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OSEM}$) avec une quantité équimolaire de *n*-butyllithium. Les produits formés avec d'excellents rendements peuvent facilement être déprotégés en présence d'acide fluorhydrique (600 mol %) en milieu biphasique ($\text{MeCN-H}_2\text{O}$) à température ambiante.

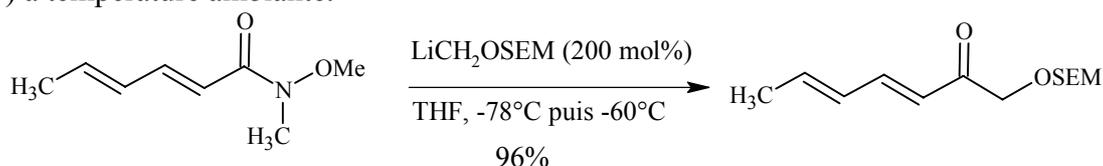


Schéma 6

La préparation de $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OSEM}$ se fait à partir de l'hydruure de tributylétain en présence de *n*-butyllithium, de diisopropylamine et de paraformaldéhyde pour donner un intermédiaire I qui après protection grâce à SEMCl, conduit au dérivé II attendu (Schéma 7).

⁶⁸ E. Fernández-Megía et S. V. Ley, *Synlett*, 2000, 4, 455-458.

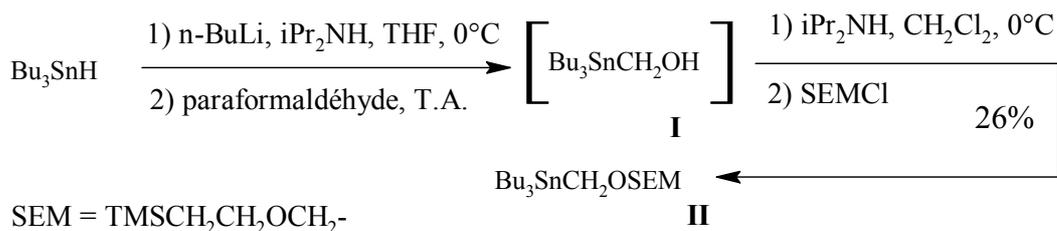


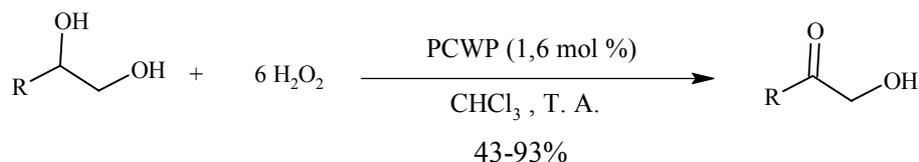
Schéma 7

Cependant, la mise en réaction du (3-N-méthoxy-N-méthyl)-1H-indole-3-carboxamide et du dérivé stannique II, dans les conditions précises décrites dans la publication, n'a abouti qu'à un mélange de produits non identifiables, même après plusieurs purifications successives.

3. Oxydation et réduction de composés en C₃

3.1. Oxydation de 3-arylpropane-1,2-diols

La transformation de vic-diols en α -hydroxyméthylcétones peut-être réalisée *via* un processus catalytique employant le système [complexe tris(cétylpyridinium)12-tungstophosphate (PCWP)]-H₂O₂⁶⁹. La réaction est réalisée en présence de 6 équivalents d'eau oxygénée à 35% et de 1,6 mol% de PCWP, en milieu biphasique utilisant le chloroforme comme solvant.



R = éthyle, butyle, n-hexyle, phényle

Schéma 8

3.2. Oxydation de 3-arylpropènes

Murahashi *et al.*⁷⁰ ont décrit, en 1993, le passage d'alcènes aux cétoles correspondants. La réaction est réalisée avec de l'acide peracétique, en présence d'une quantité catalytique de trichlorure d'osmium hydraté. Les cétoles sont obtenus en une seule étape de manière régiosélective.

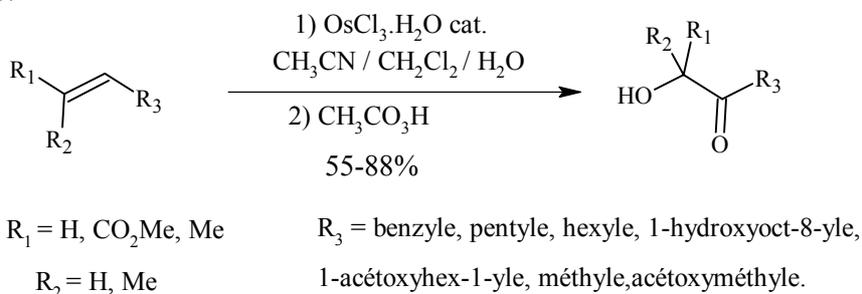


Schéma 9

⁶⁹ (a) Y. Ishii *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1868-1870 ; (b) Y. Ishii *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3587-3593 ; (c) Y. Sakata *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6233-6235.

⁷⁰ (a) S-I. Murahashi *et al.*, *Chem. Lett.*, **1993**, 1767-1770 ; S-I. Murahashi *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2929-2930.

Afin d'élucider le mécanisme réactionnel de cette conversion, les auteurs ont mené plusieurs études leur permettant d'écartier deux hypothèses selon lesquelles il y aurait passage par un époxyde ou un diol. En effet, l' α -cétole semble formé directement à partir de l'alcène. Ceci peut s'expliquer par la formation d'un intermédiaire oxo-osmium (V) généré à partir de l'acide peracétique et du trichlorure d'osmium suivant une réaction du type cytochrome P450. Une des fonctions typiques du cytochrome P450 est l'époxydation d'alcènes, réaction où une espèce cationique a été postulée comme intermédiaire clé selon les travaux menés par Castellino⁷¹, Traylor⁷², Ostovic⁷³ *et al.*. Dans le schéma 10, nous avons pris comme exemple le cas de l'allylbenzène car il s'agit de l'alcène utilisé dans nos travaux. Pour ce cas de figure, l'intermédiaire **I** apparaît plus vraisemblable qu'un carbocation primaire. Par attaque de l'eau, il s'ouvre du côté le moins encombré pour donner l' α -cétole désiré.

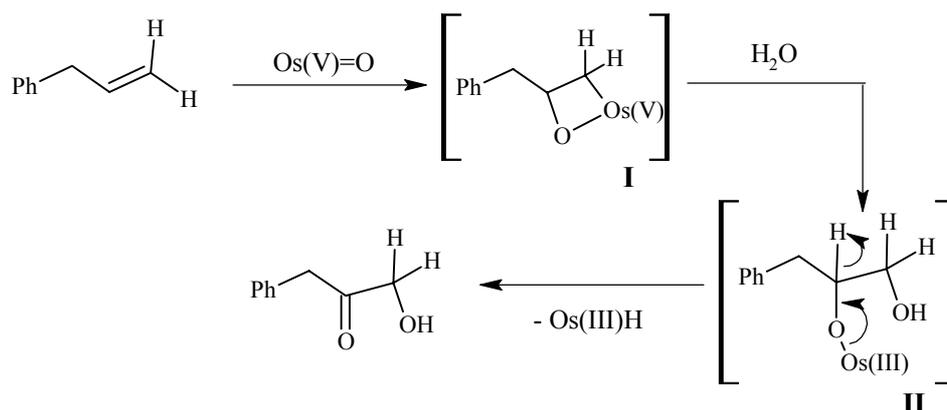


Schéma 10

La régiosélectivité s'expliquerait par le fait que les répulsions stériques entre le métal osmium et le substituant (ici un benzyle) sont plus importantes que celles entre l'oxygène de l'oxo-osmium et le substituant. Aussi, il semblerait donc que, pour ce type de réaction, les répulsions stériques jouent un rôle plus important que les effets électroniques.

3.3. Oxydation de 3-arylprop-2-én-1-ols

Cette stratégie a été utilisée par Horikawa *et al.*⁷⁴ afin de synthétiser des α -benzyl et α -carboxyméthylsérines à partir de l'alcool cinnamique. La réaction de cet alcool avec de l'acide *m*éta-chloroperbenzoïque fournit un oxirane intermédiaire avec 97% de rendement. L'isomérisation de l'époxyde, en présence de *n*-tributylphosphine et de diacétate de palladium en quantité catalytique, conduit au cétole attendu avec 68% de rendement.

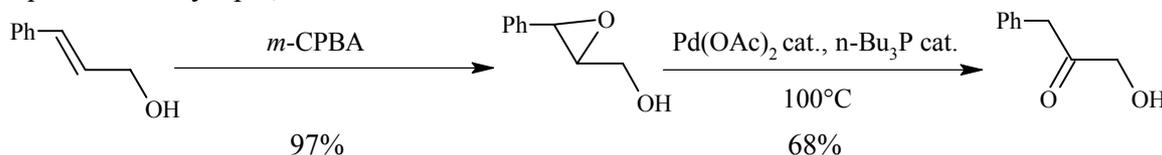


Schéma 11

Le mécanisme réactionnel n'est pas encore totalement élucidé ; cependant, il a été suggéré que l'isomérisation de l'époxyde passe par un intermédiaire 2-métalloxétane. Puis une β -

⁷¹ A. J. Castellino et T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7212-7519.

⁷² T. G. Traylor et F. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1953-1958.

⁷³ D. Ostović et T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6511-6117.

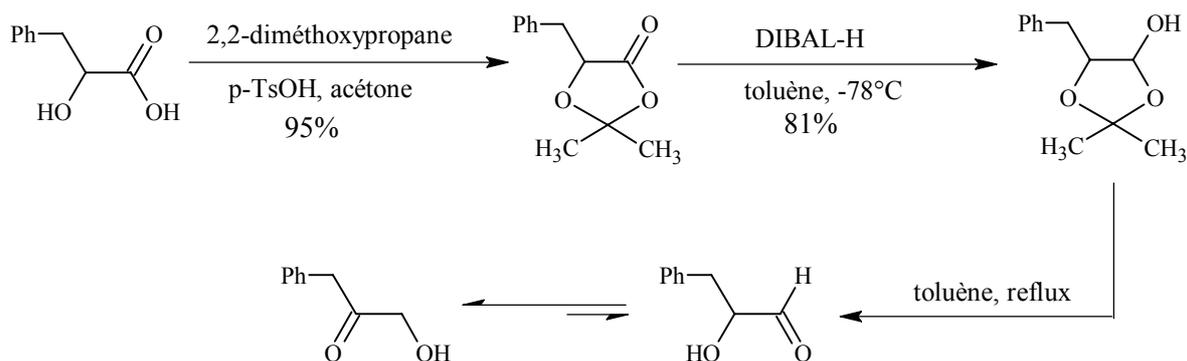
⁷⁴ (a) M. Horikawa *et al.*, *Synlett*, **1997**, 253-254. ; (b) S. Kulasegaram et R. J. Kulawiec, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7195-7196.

élimination d'hydrure forme une espèce hydrure-énolate, qui subit une élimination réductrice conduisant à la libération du composé carbonylé, avec régénération du catalyseur. La validité de cette hypothèse mécanistique tient compte de l'isolement de métalloxétane⁷⁵ et de complexes énolate-hydrure⁷⁶ lors de l'isomérisation d'époxyde avec des métaux tels que le rhodium ou encore l'iridium.

L'avantage de la catalyse au palladium, par rapport à des acides de Lewis traditionnels, pour les réactions d'isomérisation d'époxydes, réside dans la maîtrise de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité.

3.4. Réduction d'acides 3-aryl-2-hydroxypropanoïques

Dans un premier temps l'acide 2-hydroxy-3-phénylpropanoïque est traité par du 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique conduisant à un 4-oxo-5-benzyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane avec 95% de rendement⁷⁷. La réduction de la fonction cétone par le DIBAL-H fournit le 4-hydroxy-5-benzyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane avec 81% de rendement. Celui-ci est converti en 3-phényl-1-hydroxyacétone dans le toluène au reflux, probablement *via* un processus d'énolisation à partir de l' α -hydroxyaldéhyde suivi par une perte d'acétone, ou par une migration d'hydrure, pendant ou après perte d'acétone.



4. Ozonolyse de 2-benzyl-2-propénols

L'alcool allylique est, dans un premier temps, protégé sous forme d'éther silylé par le chlorure de terbutyldiméthylsilyle à température ambiante, avec un rendement de 88%⁷⁸. L'éther silylé est ensuite traité par de l'ozone, à -78°C, pour conduire à une cétone qui, en présence de fluoroborate de lithium, libère le produit attendu avec 88% de rendement.

⁷⁵ M. J. Calhorda *et al.*, *Organometallics*, **1993**, 12, 3316-3325.

⁷⁶ D. Milstein et J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 3773-3774.

⁷⁷ H-O Kim *et al.*, *Synth. Comm.*, **1996**, 26 (18), 3453-3469.

⁷⁸ P. Ferraboschi *et al.*, *Tetrahedron*, **1994**, 50 (35), 10539-10548.

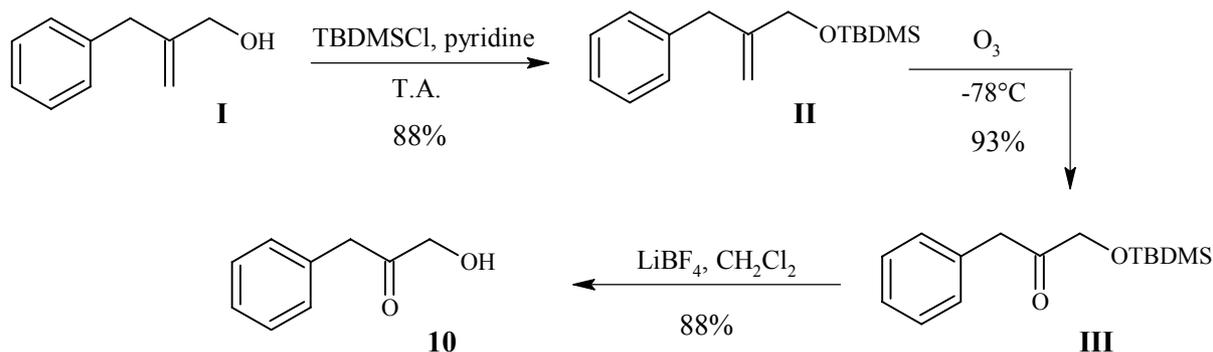


Schéma 13

Le composé **I** peut-être obtenu par une méthode présentée par Kirschleger et Queignec⁷⁹. Il s'agit de faire réagir le chlorure de benzyle **IV** avec le phosphonoacétate **V** pour donner **VI** avec 78% de rendement, puis une méthylation en présence de carbonate de potassium donne accès à l'ester acrylique α -alkylé avec un rendement de 80%. Cet ester est réduit en présence de deux équivalents d'hydruide de diisobutylaluminium dans le tétrahydrofurane à -30°C selon Ferraboschi *et al.*⁸⁰ pour conduire à **I** avec 70% de rendement.

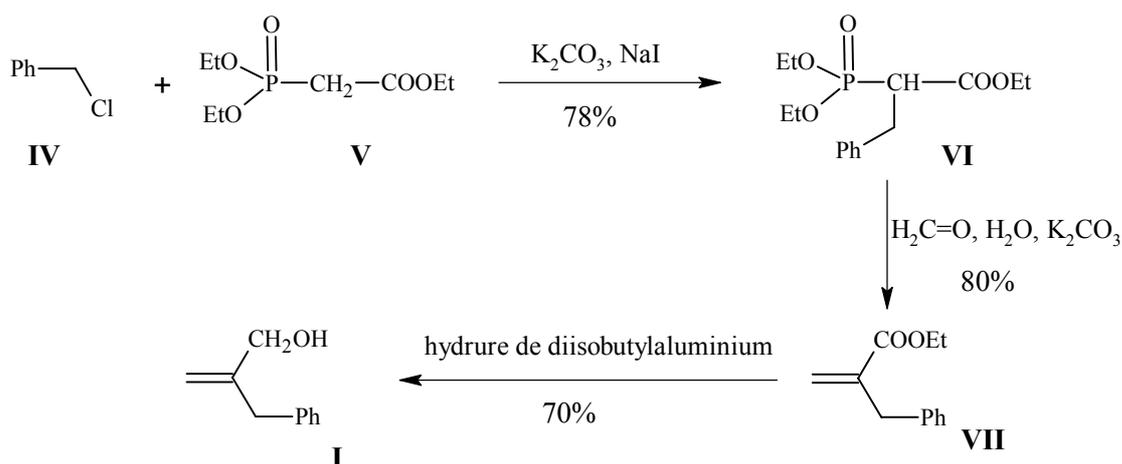


Schéma 14

II. TRAVAUX REALISES

1. A partir de chlorures d'arylacétyle *via* les α -hydroxy- β -cétoacides

La conversion de chlorures d'acide en α -hydroxycétones correspondantes grâce au tris(triméthylsilyloxy)éthylène **2** a été la voie la plus utilisée dans cette série⁶³.

1.1. Préparation du réactif

Le composé **2** est obtenu à partir de l'acide glycolique qui est silylé en présence d'hexaméthylsilylazane, agent déprotonant et silylant, et de chlorure de triméthylsilyle, agent silylant. Le dérivé bis(triméthylsilylé) **1** obtenu est transformé grâce à l'action du 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexaméthylsilylamidure de lithium en solution dans le tétrahydrofurane, il se forme un énolate qui subit une *O*-silylation pour donner le réactif désiré avec un rendement de 79%.

⁷⁹ B. Kirschleger et R. Queignec, *Synthesis Communication*, **1986**, 926-928.

⁸⁰ P. Ferraboschi *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5478-5480.

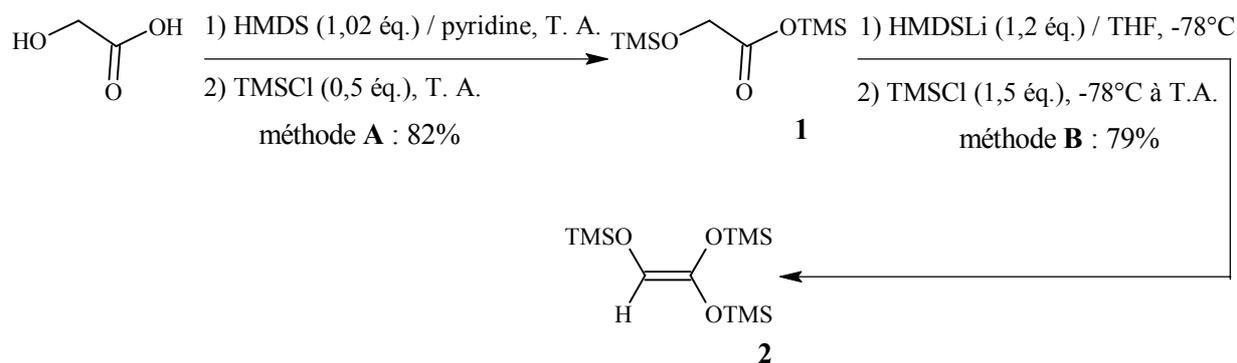


Schéma 15

1.2. Synthèse des α -hydroxycétones

Dans un premier temps, nous avons synthétisé les chlorures d'arylacétyle **3-9** non commerciaux ou trop onéreux à partir des acides arylacétiques correspondants en opérant dans le chlorure de thionyle au reflux. Après évaporation du chlorure de thionyle, ces chlorures d'acide, obtenus quantitativement, ont été mis en réaction avec le tris(triméthylsilyloxy)éthylène **2**, sous chauffage à 90°C (méthode **D**¹) ou en présence d'une quantité catalytique de tétrachlorure de titane à température ambiante (méthode **D**²). Après hydrolyse en présence d'acide chlorhydrique à chaud, les composés **10-18** sont obtenus avec des rendements satisfaisants en notant toutefois un mieux pour les synthèses réalisées en chauffant.

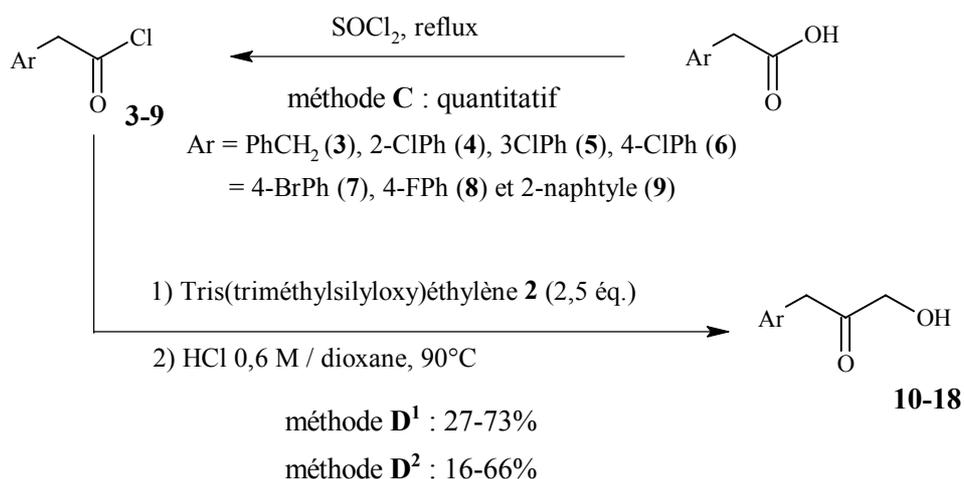


Schéma 16

N°	Ar	Méthode D ¹ Rdt (%)	Méthode D ² Rdt (%)
10	Ph	34	66
11	PhCH ₂ -	27	47
12	2-ClPh	53	32
13	3-ClPh	73	16
14	4-ClPh	62	52
15	4-BrPh	71	66
16	4-FPh	37	27
17	4-MeOPh	71	-
18	2-naphtyle	69	-

Cette méthode a également été utilisée pour tenter d'obtenir la 3-phénoxy-1-hydroxyacétone ; toutefois nous n'avons isolé que l' α -hydroxycétone **10** ; il se produit en fait, dans ce cas, une extrusion d'oxygène.

1.3. Conclusion

Cette méthode donne, en général, de bons résultats mais le coût et la difficulté pour opérer sur des quantités importantes de réactif **2** nous ont conduit à exploiter d'autres voies parmi celles décrites dans l'aperçu bibliographique.

2. A partir de chlorures d'arylacétyle *via* les diazométhylcétones

2.1. Synthèse de l' α -hydroxycétone **10**

L'utilisation d'un appareillage particulier au maniement du diazométhane est nécessaire. Nous avons opéré avec un kit Aldrich permettant de synthétiser une centaine de millimoles de diazométhane.

Pour une réaction optimale, le diazométhane doit être fabriqué *in situ* à partir du Diazald et le chlorure de phénylacétyle, additionné sous azote, à 0°C⁶⁴.

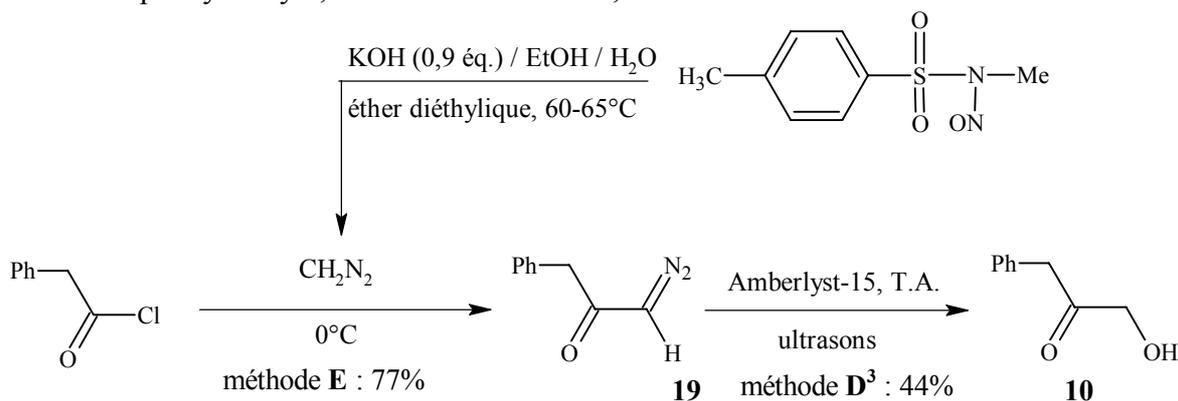


Schéma 17

2.2. Conclusion

La méthode, quoique satisfaisante du point de vue du nombre d'étapes et du rendement global, peut difficilement constituer une méthode de coutume du fait de la faible quantité de produit synthétisable et de la difficulté à se procurer du Diazald.

3. Par oxydation de 3-arylpropane-1,2-diols

Essai de synthèse de la 3-phénoxy-1-hydroxyacétone

La stratégie consiste à oxyder sélectivement la fonction alcool secondaire d'un diol. Le 2-(phénoxy)méthyl)oxirane est transformé en diol⁸² en présence d'acide sulfurique à température ambiante avec 86% de rendement. Le diol est ensuite mis en réaction avec PCWP (tris(cétylpyridinium)-12-tungstophosphate), préalablement synthétisé à partir d'acide 12-tungstophosphorique (WPA) dans le peroxyde d'hydrogène en présence de chlorure de cétylpyridinium (CPC), avec 58% de rendement⁷⁰ (Schéma 19). Malheureusement la mise en oeuvre de cette stratégie à ce cas particulier n'a pas été fructueuse.

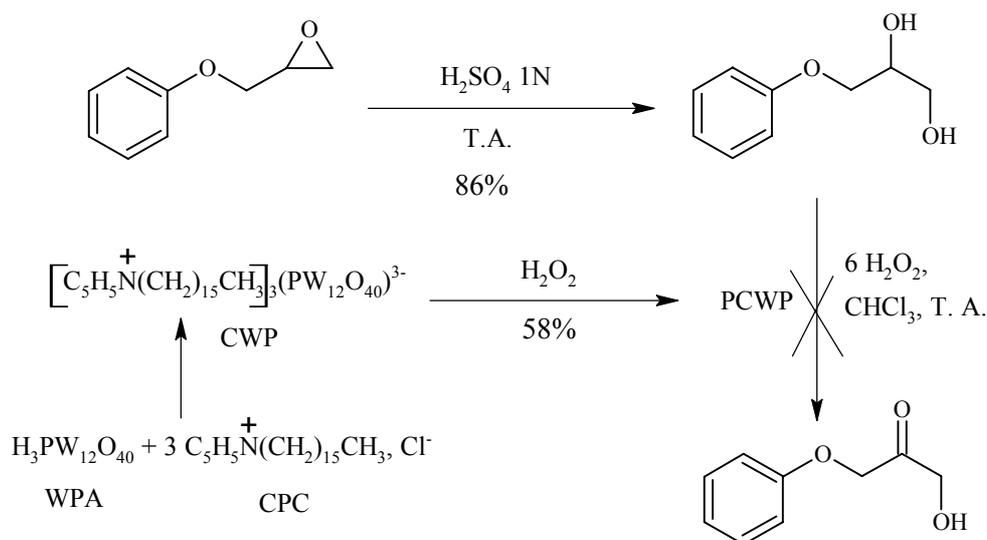


Schéma 18

4. Par oxydation de 3-arylpropènes

4.1. Synthèse des α -hydroxycétones **10** et **17**

Cette synthèse a été expérimentée pour l'obtention des cétoles **10** et **17**. Il s'agit dans ce cas de faire réagir l'allylbenzène en présence d'acide peracétique et d'une quantité catalytique de trichlorure d'osmium hydraté⁷¹. Les cétoles désirés sont obtenus en une seule étape avec des rendements de 33 et 63%.

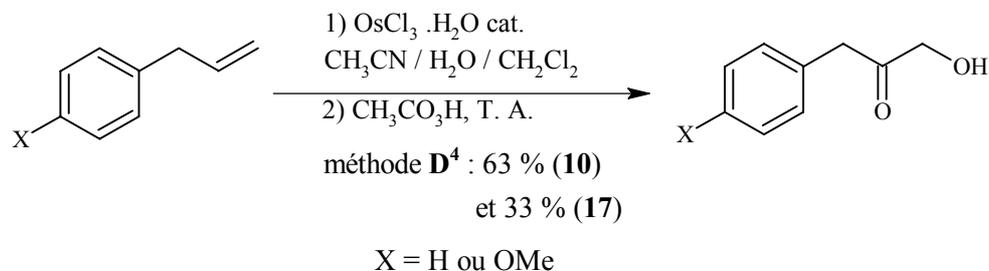


Schéma 19

N'ayant pu obtenir la 3-phénoxy-1-hydroxyacétone selon les méthodes précédentes, nous avons tenté la conversion de l'allyloxybenzène en présence de trichlorure d'osmium (3-5

⁸² O. Hiromichi, M. Yoshitaka and the late T. Gen-Ichi, *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, 53(1), 215-222.

mol%) et d'acide peracétique mais nous avons obtenu comme produit majoritaire le 3-phénoxypropane-1,2-diol avec un rendement de 32%.

4.2. Conclusion

Cette méthode est rapide et efficace mais là encore l'expérience montre qu'il est préférable d'opérer sur des quantités de l'ordre de 10 à 30 millimoles pour optimiser le rendement.

5. Oxydation de 3-arylprop-2-én-1-ols

5.1. Synthèse de l' α -hydroxycétone 10

Le *trans*-cinnamaldéhyde subit d'abord une réduction 1,2, en présence d'hydroborure de sodium dans l'éthanol, avec un rendement de 85% suivant la méthode F¹. L'alcool cinnamique **20** obtenu est époxydé par de l'acide *m*-chloroperbenzoïque sans perte de la stéréoisométrie. L'isomérisation de cet oxirane est réalisée en présence de quantités catalytiques de *n*-tributylphosphine et de diacétate de palladium⁷⁵.

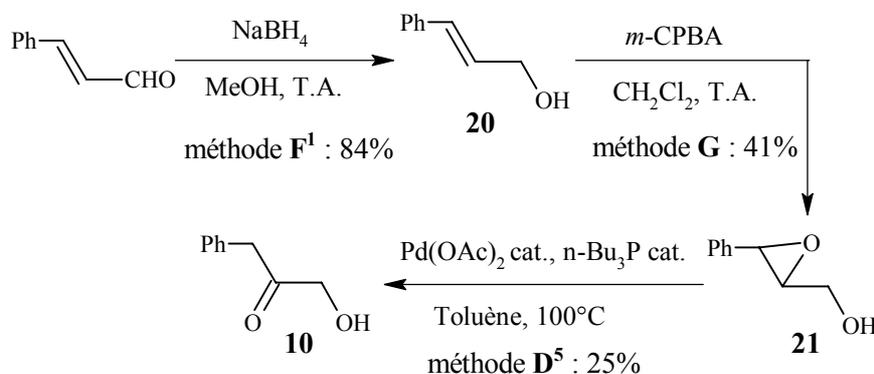


Schéma 20

5.2. Conclusion

Cette méthode semble très intéressante du point de vue coût, rendement et généralisation à d'autres dérivés aromatiques. Cependant, la reproductibilité de la synthèse de l'époxyde apparaît, à l'expérience, plutôt modeste.

B. ACCES AUX OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-ARYLPROPYLE

Les cétoles **10-18**, obtenus précédemment, sont mis en réaction avec le chlorure d'éthoxalyle, en présence de triéthylamine, dans le THF anhydre. Après un contact de trois heures à 0°C les esters **22-30** sont obtenus avec d'excellents rendements.

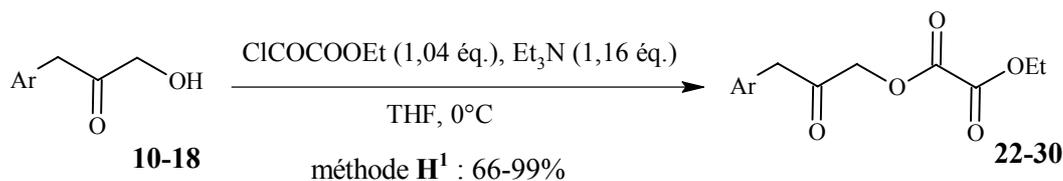


Schéma 21

<i>N</i> ^o	<i>Ar</i>	<i>Rdt</i> (%)
22	Ph	90
23	PhCH ₂ -	95
24	2-ClPh	99
25	3-ClPh	98
26	4-ClPh	99
27	4-BrPh	66
28	4-FPh	99
29	4-MeOPh	100
30	2-naphtyle	83

C. ACCES AUX 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES

Les oxalates d'éthyle et de 2-oxo-3-arylpropyle sont cyclisés selon la méthode I en présence d'une base non nucléophile telle que le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU). Dans chaque cas, après formation du carbanion benzylique, l'attaque nucléophile sur le carbonyle terminal permet d'accéder à une α,γ -dioxo- δ -lactone qui s'énolise conduisant à une 4-aryl-3-hydroxypyranone-2,5-dione.

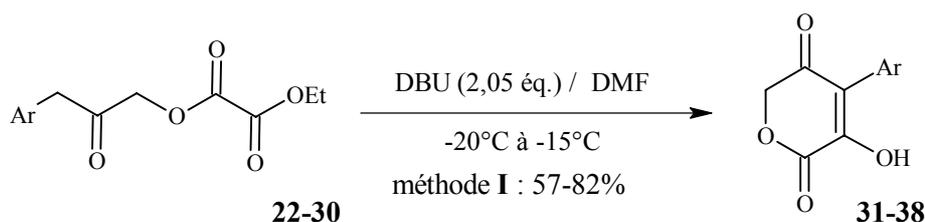


Schéma 22

<i>N</i> ^o	<i>Ar</i>	<i>Rdt</i> (%)
31	Ph	82
32	2-ClPh	58
33	3-ClPh	70
34	4-ClPh	72
35	4-BrPh	74
36	4-FPh	57
37	4-MeOPh	56
38	2-naphtyle	67

Les dérivés pyraniques sont obtenus avec des rendements satisfaisants de l'ordre de 56 à 82%. Une tentative visant à intercaler une chaîne carbonée entre la pyranedione et le groupe phényle en utilisant l'oxalate d'éthyle et de 2-oxo-3-benzylpropyle n'a pas été fructueuse. L'échec est probablement dû aux différentes possibilités de cyclisations (2 sites possibles de déprotonation) et à la faible stabilité de l'ester.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Solvants

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

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

La pyridine est distillée et conservée sur de la soude.

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 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 F₂₅₄.

Méthodes Spectroscopiques

RMN ¹H et RMN ¹³C

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

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 carbones.

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été réalisés dans le DMSO d_6 , l'acétone d_6 ou dans le CDCl_3 .

Spectrométrie infrarouge

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

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 négative ou 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.

La plupart de nos produits finals ont été analysés en ionisation négative.

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

Les composés qui ont été analysés par ce système sont marqués d'un *.

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	<i>O</i> -silylation	1) HMDS, pyridine 2) TMSCl, T.A.	47
B	Synthèse du tris(triméthylsilyloxy)éthylène	1) HMDSL _i , THF 2) TMSCl, -78°C	47
C	Synthèse de chlorure d'acide	SOCl ₂ , reflux	48
D ¹	Synthèse de cétons	1) Tris(triméthylsilyloxy)éthylène, 90°C 2) HCl 0,6M / dioxane, 90°C	48
D ²	Synthèse de cétons	1) Tris(triméthylsilyloxy)éthylène, TiCl ₄ 2) HCl 0,6M / dioxane, 90°C	48
D ³	Synthèse de cétons	Amberlyst-15, ultrasons	50
D ⁴	Synthèse de cétons	1) OsCl ₃ .H ₂ O cat., CH ₃ CN / H ₂ O / CH ₂ Cl ₂ 2) CH ₃ CO ₃ H, T. A.	50
D ⁵	Synthèse de cétons	Pd(OAc) ₂ cat., PBU ₃ cat., toluène, 100°C	52
E	Formation de diazocétone	CH ₂ N ₂ , 0°C	49
F ¹	Réduction	NaBH ₄ , EtOH	51
F ²	Réduction	LiAlH ₄ , THF ou éther diéthylique	93, 98, 111
F ³	Réduction de l'amide de Weinreb	LiAlH ₄ , THF, 0°C	97, 106
G	Epoxydation	<i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂	51
H ¹	Estérification	ClCOCOOEt, Et ₃ N, THF, 0°C	52
H ²	Estérification	MeOH, H ₂ SO ₄ , reflux	91
I	Cyclisation	1) DBU, DMF, -15°C 2) HCl 1M	53
J	Formation du 7-bromoindole	1) bromure de vinylmagésium, THF, -40°C 2) NH ₄ Cl aq. sat.	88
K ¹	Formylation	1) POCl ₃ , DMF 2) NaOH, H ₂ O	89
K ²	Formylation	1) Cl ₂ CHOCH ₃ , AlCl ₃ , CH ₃ NO ₂ / (ClCH ₂) ₂ 2) H ₂ O	90
K ³	Formylation	1) n-BuLi, DMF 2) KH ₂ PO ₄ aq. 10%-terbutylméthyléther	112

Symbole	Type de réaction	Réactifs Conditions de réaction	Pages
L	Méthylation	1) Cs ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, reflux 2) CH ₃ I, T. A.	89, 99
M	Leimgruber-Batcho	DMFDMA, DMF, 110°C	91
N	Réduction du groupement nitro	5% Pd / C, H ₂ , Toluène	92
O	Oxydation ménagée	MnO ₂ , CH ₂ Cl ₂ ou CCl ₄	93,112
P	Synthèse d'acide indazole-3-carboxylique à partir d'isatine	1) NaOH, H ₂ O 2) NaNO ₂ , H ₂ SO ₄ 3) SnCl ₂ .2H ₂ O, HCl	94
Q	Synthèse de <i>N</i> -acétylaminoisonitrosoacétanilide	Cl ₃ CCH(OH) ₂ , NH ₂ OH.H ₂ O, H ₂ O-HCl	95
R	Synthèse d'acide indazole-3-carboxylique par un réarrangement de Beckmann	H ₂ SO ₄ conc., 85°C	96
S¹	Synthèse d'amide de Weinreb	<i>N,O</i> -diméthylhydroxylamine.HCl, Et ₃ N, DCP, CH ₂ Cl ₂	96, 105
S²	Synthèse d'amide de Weinreb	<i>N,O</i> -diméthylhydroxylamine.HCl, Et ₃ N, iodure de 2-chloro- <i>N</i> -méthylpyridinium, CH ₂ Cl ₂	97
T	Synthèse de 2-diéthoxyméthylindan-1-one	1) HC(OEt) ₃ , BF ₃ -Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -30°C 2) iPr ₂ EtN, -78°C à -20°C	100
U	Synthèse d'indène-2-carboxaldéhyde	1) NaBH ₄ , MeOH 2) HCl 6N	101
V	Homologation de composé en C ₁ : cétone en acétaldéhyde	1) TMSI, DMSO, NaH 2)HCl	102
W¹	Formation de sel de phosphonium	PBu ₃ , 2-bromométhyl-1,3-dioxolane, 90°C	103
W²	Formation de sel de phosphonium	PPh ₃ , 2-bromométhyl-1,3-dioxolane, 100°C	106
X¹	Réaction de Wittig	Sel de phosphonium, DMF, MeONa/MeOH 1M, 90°C	103
X²	Réaction de Wittig	Sel de phosphonium, CH ₂ Cl ₂ , TDA-1, K ₂ CO ₃ aq. sat., 40°C	107
X³	Réaction de Wittig	Sel de phosphonium, NaH, THF / HMPA (5 / 1), T. A.	108
Y¹	Hydrolyse d'un dioxolane	HCl 2,5M / THF (1 / 1), T. A.	104
Y²	Hydrolyse d'un dioxolane	SiO ₂ , (CO ₂ H) ₂ aq. 5%, CH ₂ Cl ₂	109

Symbole	Type de réaction	Réactifs Conditions de réaction	Pages
Z	Réaction de Reformatskii	Zn, bromoacétate d'éthyle, benzène	109
Aa	Déshydratation	POCl ₃ , benzène, reflux	110
Ab	Acétylation	Anhydride acétique, pyridine	139
Ac¹	Condensation de Knoevenagel	AcOH, HCl cat., 90°C	135
Ac²	Condensation de Knoevenagel	AcOH, HCl cat., 70°C	136
Ac³	Condensation de Knoevenagel	CF ₃ COOH, T.A.	137
Ad	Réarrangement d'une pyrane-2,5-dione en 1,4-benzoquinone	MeONa, MeOH, T. A.	138

I. METHODES DE SYNTHESE

A. 3-ARYL-1-HYDROXYACETONES

1. A PARTIR DE CHLORURES D'ARYLACETYLE VIA DES α -HYDROXY- β -CETOACIDES

Méthode A : TRIMETHYLSILYLOXYACETATE DE TRIMETHYLSILYLE 1

Dans un tricol muni d'une entrée d'azote, d'une ampoule de coulée et d'un agitateur mécanique, dissoudre, à température ambiante, 20,00 g (262,98 mmoles) d'acide glycolique dans 70 mL de pyridine anhydre. Ajouter au goutte à goutte, pendant 30 minutes, 56,9 mL (268,24 mmoles, 1,02 équivalents) d'hexaméthylidisilazane. La température de la réaction atteint 75°C et le mélange devient visqueux. Laisser revenir le milieu à température ambiante et ajouter 17,4 mL (131,49 mmoles, 0,5 équivalent) de chlorure de triméthylsilyle. Après 1 heure d'agitation, verser le mélange dans de l'éther de pétrole. Filtrer le résidu sur Célite et concentrer le filtrat. Répéter l'opération jusqu'à obtention d'une huile limpide. Distiller le résidu sous pression réduite.

Rendement = 82 %

Liquide incolore

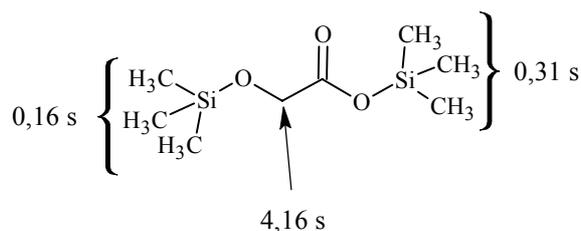
Eb_{12} (°C) = 76-78 ; $lit(63)$: Eb_{12} = 78-80°C

$C_8H_{20}O_3Si_2$

M_r = 220,42

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 2959 (vCH alcane) ; 1739 (vC=O) ; 1254 (vSi-CH₃ δ_{sy}) ; 1086 (vSi-O-C) ; 845 (vSi-CH₃ γ).

RMN (250 MHz) du 1H (CDCl₃), δ (ppm), J en Hz :



Méthode B : TRIS(TRIMETHYLSILYLOXY)ETHYLENE 2

Dans un tétracol muni d'une entrée d'azote, d'un thermomètre plongeant, d'une ampoule de coulée et d'un agitateur mécanique, placer 200 mL (200,00 mmoles, 1,2 équivalents) d'une solution de 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexaméthylidisilylamidure de lithium 1 M dans le tétrahydrofurane. Additionner, goutte à goutte, à -78°C, 36,74 g (166,68 mmoles) de triméthylsilyloxyacétate de triméthylsilyle 1. Laisser sous agitation pendant une heure en veillant à ce que la température ne dépasse pas -78°C. Ajouter, goutte à goutte, au milieu réactionnel 32,0 mL (250,02 mmoles, 1,5 équivalents) de chlorure de triméthylsilyle. Amener progressivement à température ambiante. Filtrer le précipité formé sur Célite et concentrer le filtrat. Verser le résidu dans l'éther de pétrole, filtrer le précipité et concentrer le filtrat. Répéter l'opération jusqu'à obtention d'une huile limpide. Distiller le résidu sous pression réduite.

Rendement = 79 %

Liquide incolore

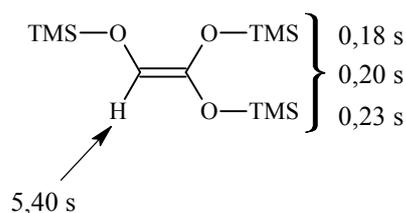
$E_{b,0,1}$ (°C) = 52-54 ; lit(63) : $E_{b,0,1}$ = 54-56 °C

$C_{11}H_{28}O_3Si_3$

$M_r = 292,80$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 2960, 2901 (ν CH alcane) ; 1699 (ν C=C-O) ; 1251, 1218, 1157 (ν Si-CH₃ δ_{sy}) ; 1032 (ν Si-O-C) ; 845 (ν Si-CH₃ γ).

RMN (250 MHz) du 1H (CDCl₃), δ (ppm), J en Hz :



Méthode C : CHLORURE DE *p*-CHLOROPHENYLACÉTYLE 6

Chauffer au reflux, sous atmosphère d'argon, un mélange de 5,00 g (29,31 mmoles) d'acide *p*-chlorophénylacétique et de 5 mL de chlorure de thionyle pendant 12 heures. Après refroidissement du milieu réactionnel, évaporer puis reprendre par du chlorure de méthylène anhydre jusqu'à élimination du chlorure de thionyle en excès. Conserver sous argon.

Rendement quantitatif

Huile jaune

$C_8H_6Cl_2O$

$M_r = 189,04$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 1798 (ν C=O) ; 1590, 1492 (ν CH arom.) ; 1094 (ν C-Cl st) ; 803 (ν CH arom.)

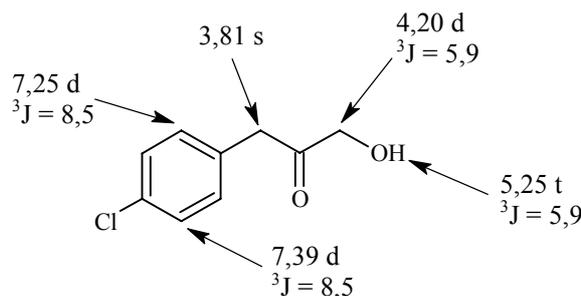
Méthode D¹ : 3-(*p*-CHLOROPHENYL)-1-HYDROXYACETONE 14

A température ambiante, sous flux d'argon, additionner lentement 9,68 g (33,06 mmoles, 2,5 équivalents) de tris(triméthylsilyloxy)éthylène à 2,50 g (13,22 mmoles) de chlorure de phénylacétyle. Chauffer à 90°C et laisser sous agitation pendant 6 heures. Additionner lentement un mélange constitué de 15 mL d'acide chlorhydrique 0,6 M et 40 mL de dioxane. Chauffer à 90°C pendant 10 minutes. Laisser refroidir et extraire plusieurs fois par de l'éther diéthylique. Rassembler les phases organiques et laver successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer à l'évaporateur rotatif. Recueillir le résidu et chromatographier sur gel de silice en éluant avec un mélange éther diéthylique / éther de pétrole dans les proportions 6 / 4.

Rendement = 62 %
 huile jaune
 $C_9H_9ClO_2$
 $M_r = 184,62$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 3428 (vO-H) ; 2922 (vCH alcane) ; 1724 (vC=O) ; 1591, 1492 (vC=C arom.) ; 1091, 1038 (vCH₂OH) ; 828 (vCH arom.).

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



2. A PARTIR DE CHLORURES D'ARYLACÉTYLE VIA DES DIAZOCÉTONES

Méthode E : BENZYLDIAZOMETHYLACÉTONATE 19

Dans un kit de verrerie Aldrich spécialement adapté à la formation du diazométhane, placer dans le ballon de 100 mL, 1,01 g (18,00 mmoles) d'hydroxyde de potassium préalablement dissous dans 12 mL d'éthanol à 95 % et 2 mL d'eau.

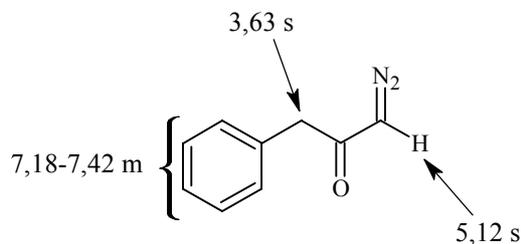
Mettre en place le montage. Chauffer le ballon contenant l'hydroxyde de potassium à 60-65°C et placer le ballon de récupération dans la glace. Placer dans l'ampoule de coulée 4,28 g (20,00 mmoles) de Diazald dissous dans 80 mL d'éther diéthylique. Ajouter, goutte à goutte, la solution de Diazald sur la solution d'hydroxyde de potassium. Après addition, rincer l'ampoule de coulée par quelques millilitres d'éther. Stopper la distillation lorsque le distillat devient incolore.

Dans ce ballon maintenu à 0°C, ajouter sous atmosphère inerte, 1,00 g (6,46 mmoles) de chlorure de phénylacétyle en solution dans de l'éther diéthylique. Laisser sous agitation pendant 1 heure. Ajouter 2 à 3 gouttes d'acide acétique pour neutraliser le diazométhane en excès. Evaporer le solvant.

Rendement : 77 %
 Huile jaune
 $C_9H_8N_2O$
 $M_r = 160,18$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 3083, 3026 (vCH arom.) ; 2909, 2841 (vCH alcane) ; 2097 (vN \equiv N) ; 1633 (vC=O) ; 1354 (vN=N st) ; 767, 714 (vCH arom.).

RMN (250 MHz) du ^1H (CDCl_3), δ (ppm), J en Hz :



Méthode D³ : 1-HYDROXY-3-PHENYLACETONE 10

Mettre en solution 0,70 g de benzyldiazométhylcétone **19** dans 35 mL de dichlorométhane. Ajouter 1 g d'Amberlyst-15. Porter le mélange sous ultrasons, pendant 3 heures 15. Filtrer, évaporer et purifier le résidu sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane dans les proportions 4 / 6.

Rendement : 44 %

Cristaux jaune pâle

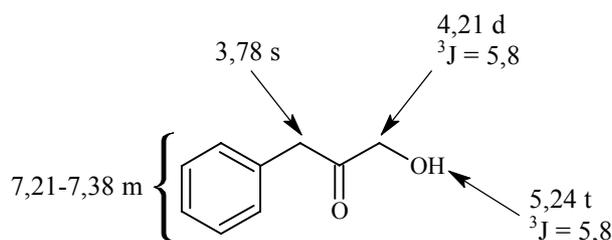
F°C = 42-43 (hexane) ; lit(79) = 47°C

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$

$M_r = 150,10$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3427 ($\nu\text{O-H}$) ; 2909 (νCH alcane) ; 1721 ($\nu\text{C=O}$) ; 1594, 1490 ($\nu\text{C=C}$ arom.) ; 1079, 1048 ($\nu\text{CH}_2\text{OH}$) ; 754, 701 (νCH arom.).

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



3. OXYDATION DE 3-ARYLPROPENES

Méthode D⁴ : 1-HYDROXY-3-PHENYLACETONE 10

A 2,80 mL (21,15 mmoles) d'allylbenzène en solution dans un mélange constitué de 20 mL d'acétonitrile, 20 mL de dichlorométhane et 20 mL d'eau, ajouter 185 mg (0,62 mmole, 0,03 équivalent) de trichlorure d'osmium hydraté. Additionner, goutte à goutte, pendant 3 heures 10 mL (42,30 mmoles, 2 équivalents) d'une solution d'acide peracétique à 30 % dans l'acétate d'éthyle. Après addition, poursuivre l'agitation pendant 3 heures à température ambiante. Verser le mélange réactionnel dans une solution aqueuse d'hydrogénosulfite de sodium à 5 % pour éliminer le peroxyde en excès. Extraire plusieurs fois au dichlorométhane.

Rassembler les phases organiques. Les laver avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, les sécher et concentrer à l'évaporateur rotatif. Chromatographier le résidu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 7 / 3.

Rendement : 63 %

4. OXYDATION DE 3-ARYLPROP-2-EN-1-OLS

Méthode F¹ : (2E)-3-PHENYL-PROP-2-EN-1-OL **20**

Dissoudre 5 g (37,83 mmoles) de cinnamaldéhyde dans 20 mL d'éthanol à 98%. Additionner, une suspension de 0,54 g (14,00 mmoles, 0,37 équivalent) de borohydrure de sodium dans 10 mL d'éthanol en veillant à ce que la température ne dépasse pas 25 °C. Laisser sous agitation pendant 2 heures. Extraire le milieu réactionnel par un mélange de dichlorométhane et d'eau. Sécher la phase organique avec du sulfate de sodium, filtrer et concentrer. Laisser le produit cristalliser.

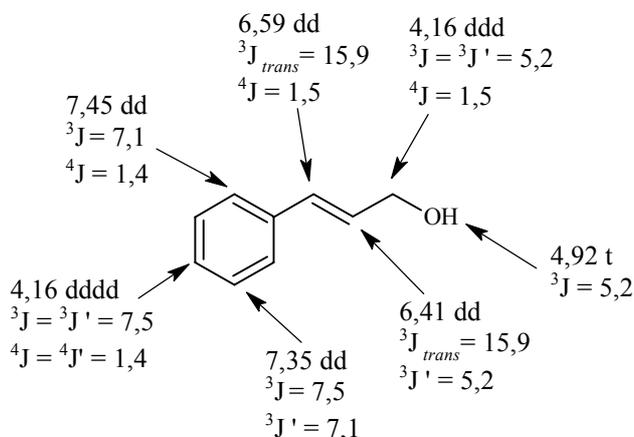
Rendement : 85 %

Cristaux blancs

C₉H₁₀O

M_r = 134,19

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :



Méthode G : *trans*-(3-PHENYLOXIRAN-2-YL)METHANOL **21**

Dissoudre 1,00 g (7,45 mmoles) d'alcool cinnamique **20** dans 100 mL de dichlorométhane. Ajouter 2,20 g (8,94 mmoles, 1,2 équivalents) d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque à 70 % en suspension dans l'eau. Agiter à température ambiante pendant 12 heures. Ajouter 1,85 g (13,41 mmoles, 1,8 équivalents) de carbonate de potassium. Filtrer et évaporer le filtrat. Chromatographier sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane dans les proportions 6 / 4.

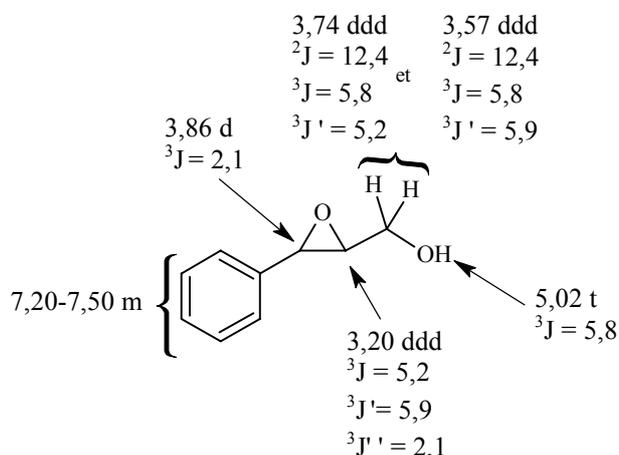
Rendement : 41 %

Huile incolore

C₉H₁₀O₂

M_r = 150,18

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



Méthode D⁵ : 1-HYDROXY-3-PHENYLACETONE **10**

Dans un tricol muni d'une entrée d'azote, d'un réfrigérant et d'un septum, ajouter 0,1 mL (0,40 mmoles, 0,15 équivalent) de tributylphosphine à une suspension de 0,03 g (0,13 mmoles, 0,05 équivalents) de diacétate de palladium dans 10 mL de toluène anhydre. Ajouter ensuite une solution de 0,40 g (2,66 mmoles) d'époxyde **21** dans un minimum de toluène. Agiter à 100°C, sous azote, pendant 6 heures. Refroidir la solution, évaporer le solvant. Chromatographier le résidu sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane dans les proportions 6 / 4.

Rendement : 25 %

B. OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-ARYLPROPYLE

Méthode H¹ : OXALATE D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-PHENYLPROPYLE **22**

A une solution de 1,92 g (12,85 mmoles) de 1-hydroxy-3-phénylacétone **10** dans le tétrahydrofurane anhydre, à 0°C, sous argon, ajouter 1,50 g (14,90 mmoles, 1,16 équivalents) de triéthylamine puis 1,50 mL (13,4 mmoles, 1,04 équivalents) de chlorure d'oxalate d'éthyle. Laisser sous agitation pendant 3 heures. Verser sur de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique plusieurs fois à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer. L'huile obtenue n'est pas purifiée.

Rendement : 98 %

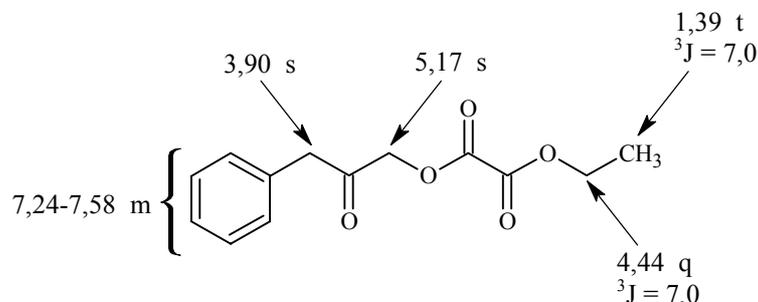
Huile jaune

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$

$M_r = 250,25$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 2991, 2920 ($\nu\text{C-H}$ alcane) ; 1772, 1733 ($\nu\text{C=O}$) ; 1638, 1495 ($\nu\text{C=C}$ arom.) ; 1183 ($\nu\text{C-O}$ ester) ; 747, 698 (νCH arom.).

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



C. 3-HYDROXY-4-ARYLPYRANE-2,5-DIONES

Méthode I : 3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONE **31**

Mettre sous flux d'azote, une solution de 4 mL (26,00 mmoles, 2,05 équivalents) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) dans 13 mL de diméthylformamide anhydre. Refroidir à -20°C . Ajouter, goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule de coulée une solution de 3,18 g (12,70 mmoles) d'oxalate d'éthyle et de 2-oxo-3-phénylpropyle **22** dans 13 mL de diméthylformamide. Laisser sous agitation pendant 2 heures et demie à -15°C . Verser lentement sur 100 mL d'acide chlorhydrique 1M refroidi dans la glace. Filtrer le précipité, laver soigneusement avec de l'eau et sécher, sous dessiccateur, pendant une nuit. Extraire le filtrat par de l'acétate d'éthyle, laver successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer à l'évaporateur rotatif. Purifier le résidu obtenu par recristallisation dans CH_2Cl_2 / hexane.

Rendement : 65 %

Poudre jaune pâle

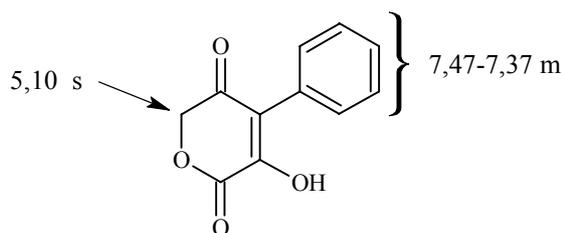
$F^\circ\text{C} = 175-176$ (CH_2Cl_2 / hexane) ; $\text{lit}(45) = 174-176^\circ\text{C}$

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$

$M_r = 204,18$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3258 ($\nu\text{O-H}$) ; 2929 (νCH alcane) ; 1715 ($\nu\text{C=O}$) ; 1659, 1626 ($\nu\text{C=C-O}$) ; 1493 ($\nu\text{C=C}$) ; 1364, 1315 ($\nu\text{C-O}$ lactone) ; 1201, 1162 ($\nu\text{C-OH}$) ; 757, 689 (νCH arom.).

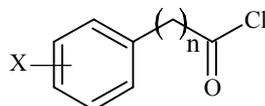
RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :



II. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

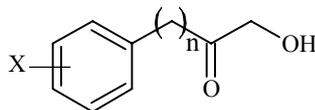
A. 3-ARYL-1-HYDROXYACETONES

Tableau 1 : CHLORURES DE PHENYLACETYLE

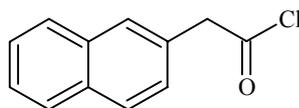


N°	X	n	Formule brute M_r	Méthode C Rdt (%)	Caractère organoleptique
3	H	2	C ₉ H ₉ ClO 168,62	quantitatif	Huile jaune
4	2-Cl	1	C ₈ H ₆ Cl ₂ O 189,04	quantitatif	Huile jaune
5	3-Cl	1	C ₈ H ₆ Cl ₂ O 189,04	quantitatif	Huile jaune
6	4-Cl	1	C ₈ H ₆ Cl ₂ O 189,04	quantitatif	Huile jaune
7	4-Br	1	C ₈ H ₆ BrClO 233,49	quantitatif	Huile jaune
8	4-F	1	C ₈ H ₆ FCIO 172,58	quantitatif	Huile jaune

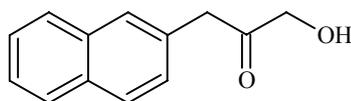
Tableau 2 : 1-HYDROXY-3-PHENYLACETONES



N°	X	n	Formule brute M_r	Méthode			F°C hexane	Caractère organoleptique	
				D ¹	D ²	D ³			
10	H	1	C ₉ H ₁₀ O ₂ 150,18	D ¹ 34	D ² 66	D ³ 44	D ⁴ 63	D ⁵ 25	
11	H	2	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ 150,18	D ¹ 27	D ² 47			-	Huile jaune
12	2-Cl	1	C ₉ H ₉ ClO ₂ 184,62	D ¹ 53	D ² 32			68-69	Cristaux Blancs
13	3-Cl	1	C ₉ H ₉ ClO ₂ 184,62	D ¹ 73	D ² 16			-	Huile jaune
14	4-Cl	1	C ₉ H ₉ ClO ₂ 184,62	D ¹ 62	D ² 52			-	Huile jaune
15	4-Br	1	C ₉ H ₉ BrO ₂ 229,07	D ¹ 71	D ² 66			82-83	Cristaux jaunâtres
16	4-F	1	C ₉ H ₉ FO ₂ 168,156	D ¹ 37	D ² 27			56-57	Cristaux jaunâtres
17	4-MeO	1	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ 180,21	D ¹ 71	D ⁴ 33			71-72	Cristaux jaunâtres

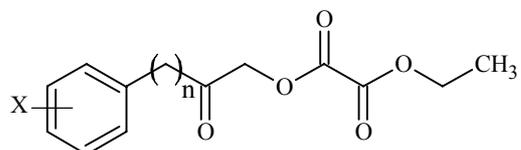
Tableau 3 : CHLORURE DE (NAPHT-2-YL)ACETYLE

N°	Formule brute M_r	Méthode C Rdt (%)	Caractère organoleptique
9	C ₁₂ H ₉ ClO 204,66	quantitatif	Huile jaune

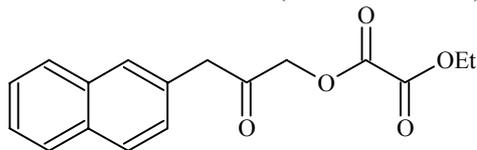
Tableau 4 : 1-HYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)ACETONE

N°	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C hexane	Caractère organoleptique
18	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ 200,24	D ^I 69	109-110	Cristaux blancs

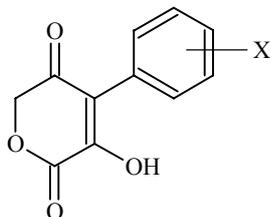
B. OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-ARYLPROPYLE

Tableau 5 : OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-PHENYLPROPYLE

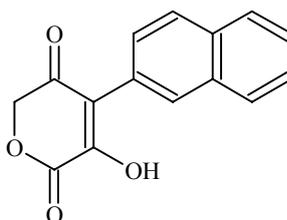
N°	X	n	Formule brute M_r	Méthode H ^I Rdt (%)	F°C Acétate d'éthyle	Caractère organoleptique
22	H	1	C ₁₃ H ₁₄ O ₅ 250,25	90	-	Huile jaune
23	H	2	C ₁₄ H ₁₆ O ₅ 264,28	95	-	Huile jaune
24	2-Cl	1	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₅ 284,69	99	-	Huile jaune
25	3-Cl	1	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₅ 284,69	98	-	Huile jaune
26	4-Cl	1	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₅ 284,69	99	68-69	Cristaux jaunes
27	4-Br	1	C ₁₃ H ₁₃ BrO ₅ 329,15	66	77-78	Cristaux jaunes
28	4-F	1	C ₁₃ H ₁₃ FO ₅ 268,24	99	-	Huile jaune
29	4-MeO	1	C ₁₄ H ₁₆ O ₆ 280,28	100	-	Huile jaune

Tableau 6 : OXALATE D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-(NAPHT-2-YL)PROPYLE

N°	Formule brute M_r	Méthode H ^I Rdt (%)	F°C Acétate d'éthyle	Caractère organoleptique
30	C ₁₇ H ₁₆ O ₅ 300,31	83	106-107	Cristaux jaunes

C. 3-HYDROXY-4-ARYLPYRANE-2,5-DIONES**Tableau 7 : 3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES**

N°	X	Formule brute M_r	Méthode I Rdt (%)	F°C dichlorométhane / hexane	Caractère organoleptique
31	H	C ₁₁ H ₈ O ₄ 204,18	82	175-176	Poudre beige
32	2-Cl	C ₁₁ H ₇ ClO ₄ 238,63	58	131-132	Poudre beige
33	3-Cl	C ₁₁ H ₇ ClO ₄ 238,63	70	151-152	Poudre beige
34	4-Cl	C ₁₁ H ₇ ClO ₄ 238,63	72	142-143	Poudre beige
35	4-Br	C ₁₁ H ₇ BrO ₄ 283,08	74	165-166	Poudre beige
36	4-F	C ₁₁ H ₇ FO ₄ 221,17	57	183-184	Poudre beige
37	4-MeO	C ₁₂ H ₁₀ O ₅ 234,21	56	177-178	Poudre beige

Tableau 8 : 3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONE

N°	Formule brute M_r	Méthode I Rdt (%)	F°C dichlorométhane / hexane	Caractère organoleptique
38	C ₁₅ H ₁₀ O ₄ 254,24	67	196-197	Poudre jaune

SYNTHESE DE COMPOSES FORMYLES

PARTIE THEORIQUE

Le deuxième chapitre de cette thèse sera consacré à la description de la synthèse de divers composés formylés de formule D (cf p28) qui nous permettront d'accéder, après couplage avec les pyranediones C, aux 1,4-benzoquinones désirées.

A. SYNTHESE DE COMPOSES FORMYLES EN SERIES HETEROCYCLIQUES

I. SYNTHESE DE 1H-(AZA)INDOLIQUE-3-CARBOXALDEHYDES

1. Aperçu bibliographique

1.1. Synthèse de 7-bromoindoles

L'accès à ces composés peut-être envisagé par trois méthodes principales : par décarboxylation de l'acide 7-bromoindole-2-carboxylique⁸³ ; à partir du 3-bromo-2-nitrotoluène par la synthèse de Leimgruber-Batcho⁸⁴ et par la synthèse de Bartoli⁸⁵.

Parmi ces trois stratégies, celle de Bartoli s'est révélée la méthode de choix. Il s'agit de traiter un composé aromatique nitré de préférence ortho-substitué avec trois équivalents de réactif de Grignard (bromure de vinylmagnésium) pour former les indoles 7-substitués correspondants.

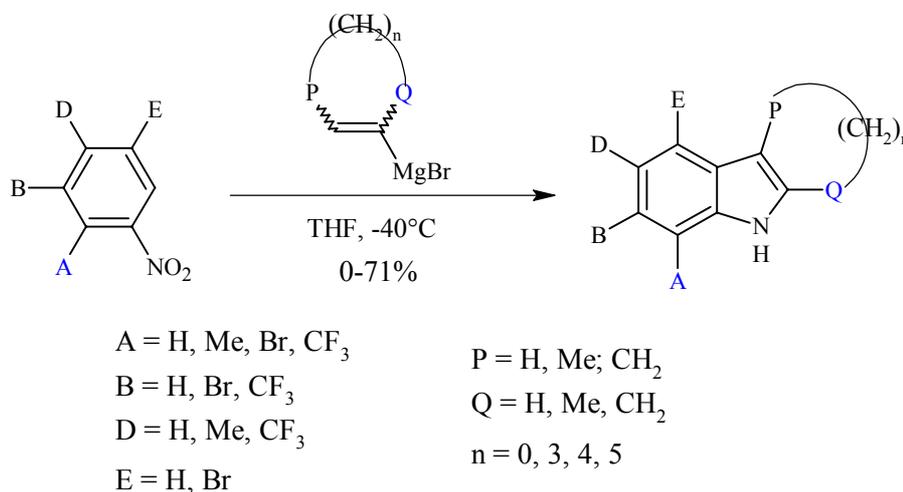


Schéma 1

⁸³ B. E. Leggetter and R. K. Brown, *Can. J. Chem.*, 1960, 38, 1467-1471.

⁸⁴ M. P. Moyer *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 5106-5110.

⁸⁵ (a) G. Bartoli et G. Palmieri, *Tetrahedron Letters*, 1989, 30 (16), 2129-2132 ; (b) A. P. Dobbs *et al.*, *Synlett*, 1999, 10, 1594-1596 ; (c) A. Dobbs, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 638-641.

Les rendements sont satisfaisants mais ils baissent considérablement si le composé nitré de départ est *mé*ta ou *para* méthylé et la réaction échoue si celui-ci est *mé*ta ou *para* trifluorométhylé. Ceci peut-être expliqué par des interférences de ces groupements sur les effets stériques et électroniques favorisant la cyclisation sur la position désirée du noyau aromatique. Selon M. Bosco *et al.*⁸⁶, le mécanisme réactionnel impliquerait dans un premier temps la réduction du nitroarène en nitrosoarène *via* une élimination d'énolate (Schéma 2). Le dérivé nitroso II est attaqué selon une addition 1,2 pour conduire à un sel de *N*-aryl-*N*-vinylhydroxyaminomagnésium. Cet intermédiaire subit un réarrangement sigmatropique [3,3] suivi par une rapide fermeture du cycle due à une addition nucléophile intramoléculaire. La troisième molécule d'organomagnésien agit comme une base sur l'intermédiaire bicyclique V et réaromatise le cycle à 6. L'hydrolyse du composé VI formé, suivie d'une déshydratation conduit aux composés indoliques.

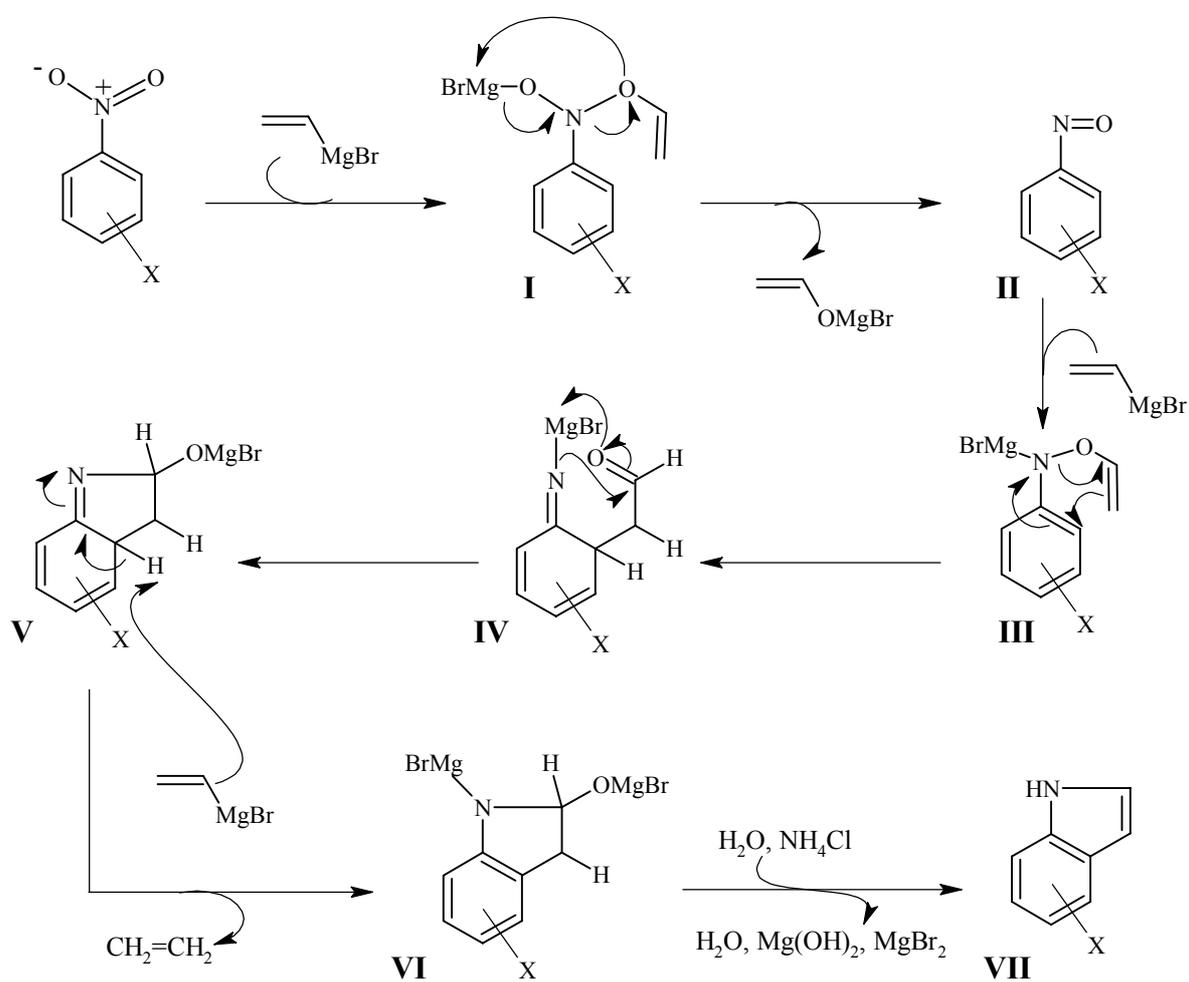


Schéma 2

⁸⁶ M. Bosco *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1991, 657-663.

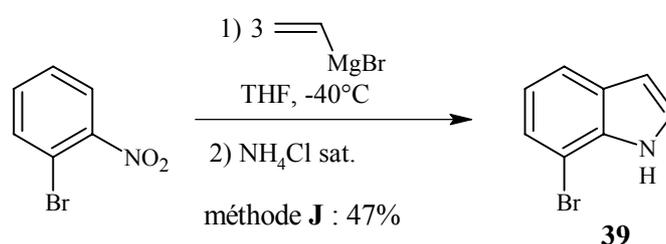
1.2. Formylation

La formylation en position 3 de l'indole peut-être réalisée soit par la méthode de Vilsmeier-Haack⁸⁷, soit par la réaction de Reimer-Tiemann, soit par formylation du sel potassique de l'indole en utilisant le monoxyde de carbone⁸⁸, soit enfin par la méthode de Friedel et Crafts en utilisant le dichlorométhylméthyléther en présence de chlorure d'aluminium^{89,90}.

2. Travaux réalisés

2.1. Synthèse du 7-bromoindole

Le 7-bromoindole a été obtenu à partir du 2-bromonitrobenzène mis en présence de 3 équivalents de bromure de vinylmagnésium à -40°C ⁸⁵. Après traitement avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, on obtient le composé 39 avec 47% de rendement.



2.2. Formylation en position 3 des (aza)indoles

La méthode choisie s'est révélée être la voie classiquement utilisée pour la synthèse des 3-formylindoles soit la réaction de Vilsmeier-Haack⁸⁷ (POCl_3 , diméthylformamide) du fait de l'obtention quasi systématique de produits aisément purifiables avec des rendements satisfaisants.

L'oxychlorure de phosphore réagit avec le diméthylformamide pour former un intermédiaire électrophile (Schéma 4) qui réagit sur la position 3 des noyaux indoliques (méthode K¹). Cette régiosélectivité s'explique par la propriété de l'indole à délocaliser considérablement sa densité électronique de l'azote aux carbones du noyau indolique, au niveau du carbone 3 particulièrement. Une hydrolyse en milieu basique, en chauffant à ébullition conduit aux composés 3-formylés désirés.

⁸⁷ (a) G. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3842-3846 ; (b) P. N. James et H. R. Snyder, *Org. Synth. Vol. 39*, 1959, 828-832 ; (c) W. E. Noland et C. Reich, *J. Org. Chem.*, 1967, 35, 828-832 ; (d) M. Somei *et al.*, *Heterocycles*, 1984, 22, 797-801. ; (e) R. Di Fabio *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 841-850 ; (f) M. Mor *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 3831-3844.

⁸⁸ F.T. Tyson et J. T. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 2273-2274.

⁸⁹ P. E. Sonnet, *J. Med. Chem.*, 1972, 15, 97-98.

⁹⁰ X. Doisy *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, 7, 921-932.

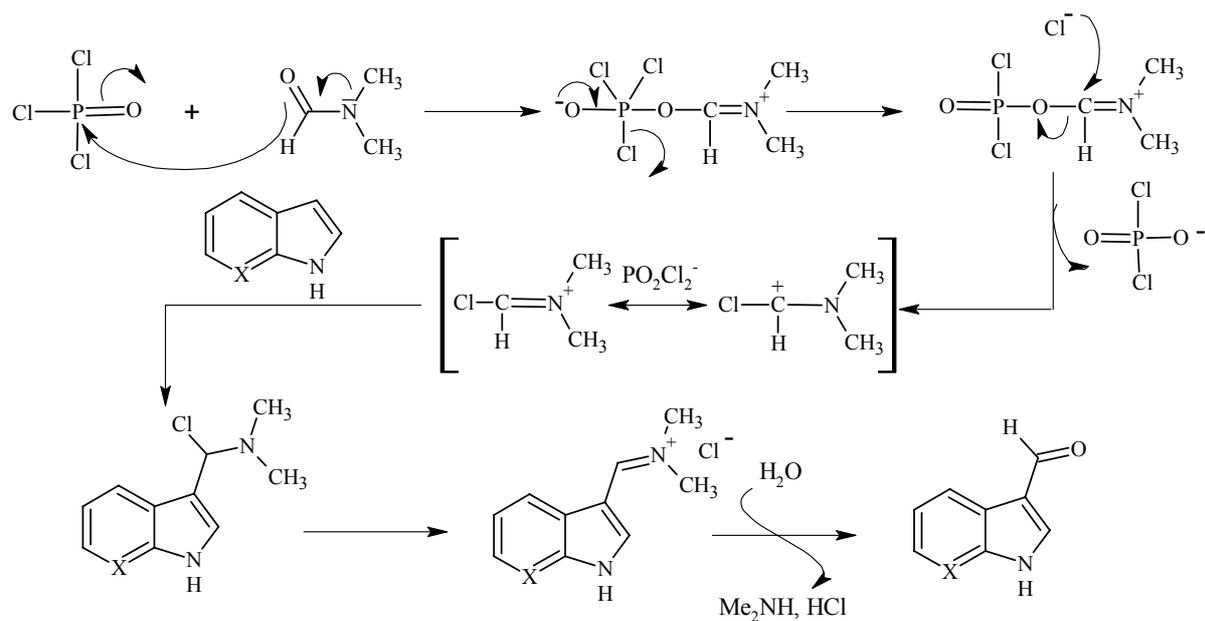


Schéma 4

N°	X	Rdt (%)
40	CH	89
41	CBr	92
42	N	13

Le faible rendement de 13%, obtenu pour le 7-azaindole avec cette méthode nous a conduit à envisager une autre voie d'accès utilisant le catalyseur de Friedel et Crafts^{89,90}. L'addition de l'électrophile formé dans le milieu réactionnel sur la position 3 du 7-azaindole conduit, après hydrolyse de l'intermédiaire I à l'aldéhyde attendu avec un rendement de 70%.

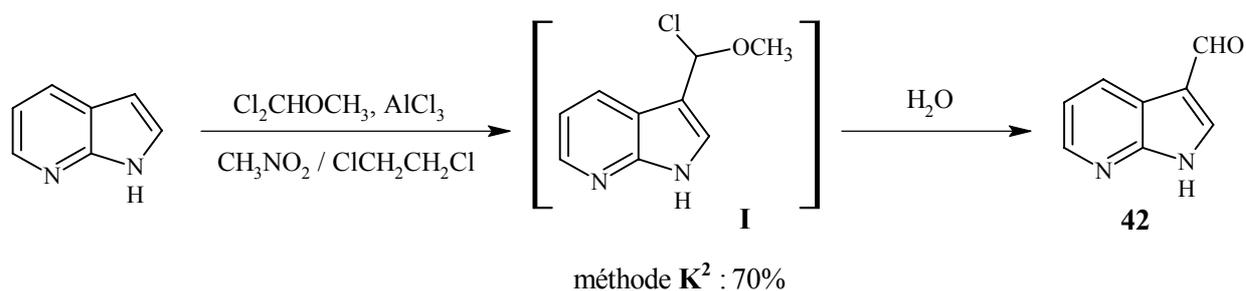


Schéma 5

2.3. *N*-méthylation

Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire sur la *N*-substitution d'analogues du 1*H*-indole-3-carboxaldéhyde, ont démontré que la méthode la plus intéressante (durée de réaction et rendement) est réalisée en présence du couple Cs_2CO_3 / acétonitrile. Les composés *N*-méthylés désirés sont obtenus avec des rendements satisfaisants de 46 à 91%.

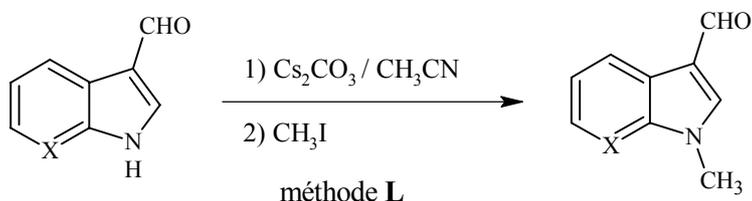


Schéma 6

N°	X	Rdt (%)
43	CH	91
44	CBr	80
45	N	46

II. SYNTHÈSE DES 1*H*-INDOLE-5 et 6-CARBOXALDEHYDES

1. Aperçu bibliographique

La synthèse des indoles 5 ou 6 substitués largement décrite dans la littérature peut-être envisagée par plusieurs méthodes telles que les synthèses de Fischer, Madelung, Gassman, Bischler, Reissert, Nenitzescu et Leimgruber-Batcho. Quelques voies rétrosynthétiques permettant l'élaboration du cycle pyrrolique d'un indole sont représentées par le schéma 7.

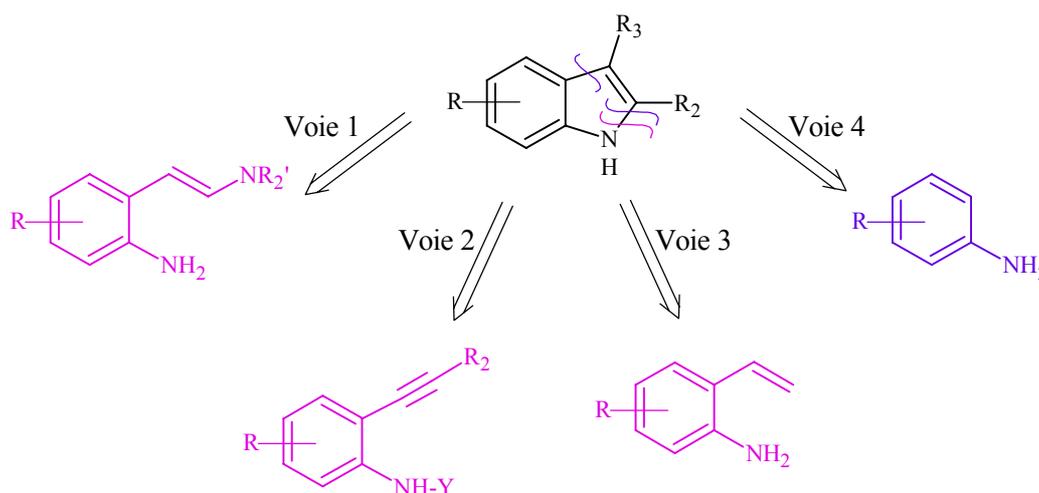
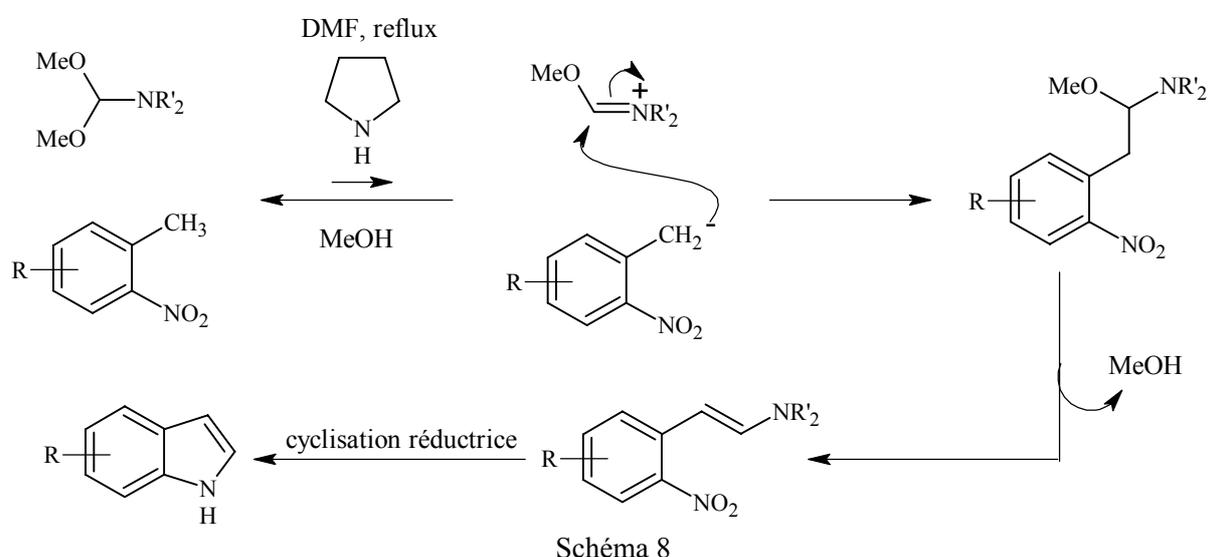


Schéma 7

1.1. Synthèse de Leimgruber-Batcho

La première voie de synthèse (Schéma 7) utilise comme produit de départ l'*o*-nitrotoluène ; il s'agit de la synthèse de Leimgruber-Batcho⁸⁴. Après condensation du diméthylacétal du diméthylformamide en présence ou non de pyrrolidine, l'énamine formée subit une cyclisation réductrice. De nombreuses variantes ont été décrites pour effectuer la réduction^{91,92} ; les hydrogénations catalytiques sont les méthodes les plus utilisées puisqu'elles permettent, en fonction du catalyseur sélectionné, de réduire le groupement nitro et d'effectuer ou non l'hydrogénéolyse de groupements benzyliques ou halogénés. Ainsi, le nickel de Raney ne réduit que la fonction nitro, alors que le palladium permet de réaliser réduction et hydrogénéolyse.



Les groupements nitro et méthyle permettent avec les méthodes de Leimgruber-Batcho et Reissert⁹³, la synthèse régiospécifique d'indoles dont l'azote indolique est libre pour des réactions de substitution. La méthode de Leimgruber-Batcho est une méthode générale permettant d'accéder à des composés indoliques diversement substitués sur l'homocycle.

1.2. Synthèse par cyclisation d'*o*-aminophénylacétylènes

Les indoles sont également accessibles par cyclisation des *o*-aminophénylacétylènes (voie 2, Schéma 7). Ces précurseurs étant généralement synthétisés à partir d'*o*-halogénoanilides ou d'*o*-triflates protégés par des couplages de Stille, puis cyclisés avec le complexe bis(acétonitrilo)dichloropalladium(II)⁹⁴ :

⁹¹ R. D. Clark et D. B. Repke, *Heterocycles*, 1984, 22 (1), 195-220

⁹² (a) A. D. Batcho et W. Leimgruber, *Org. Synth. Coll. Vol. VII*, 1990, 34-41 ; (b) A. P. Kosikowski *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1980, 45 (16), 3350-3352. ; (c) U. Hengartner *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1979, 44 (22), 3748-3752.

⁹³ (a) H. Suzuki *et al.*, *Synlett*, 2000, 8, 1196-1198 ; (b) D. J. Sall *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 2843-2857.

⁹⁴ D. E. Rudisill et J. K. Stille, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5856-5866.

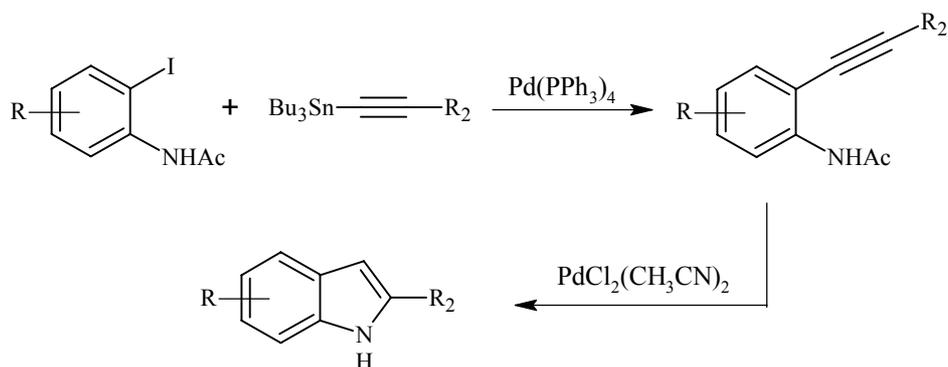


Schéma 9

1.3. Synthèse *via* les *o*-nitrostyrènes

P. J. Harrington et L. S. Hegedus⁹⁵ ont décrit la *N*-hétérocyclisation oxydante pallado-catalysée du 2-aminostyrène ou des dérivés de la 2-allylaniline.

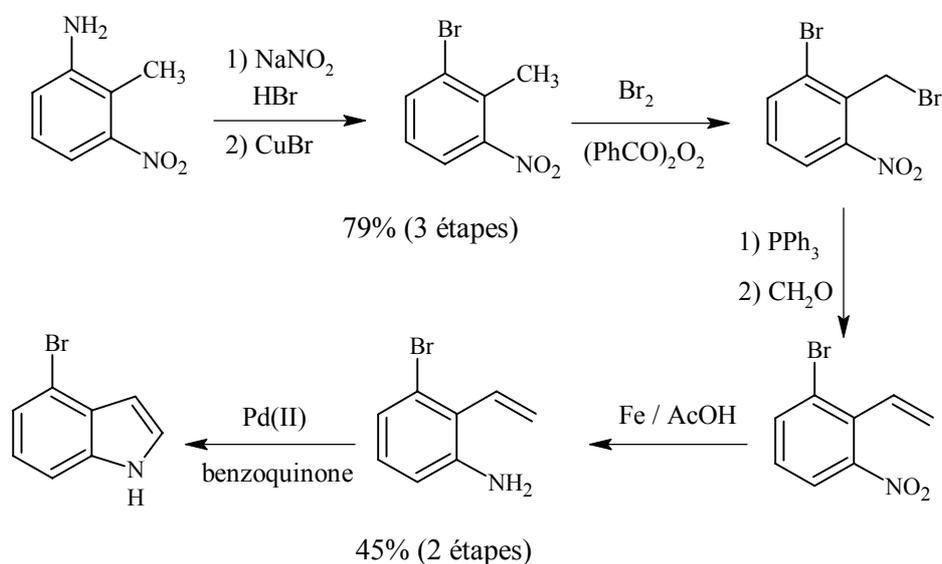


Schéma 10

Les travaux de ces deux auteurs ont été exploités par Watanabe *et al.*⁹⁶ qui ont utilisé le monoxyde de carbone sous pression comme réducteur, en présence de bis(triphénylphosphino)dichloropalladium (II) et de chlorure stanneux (Schéma 11).

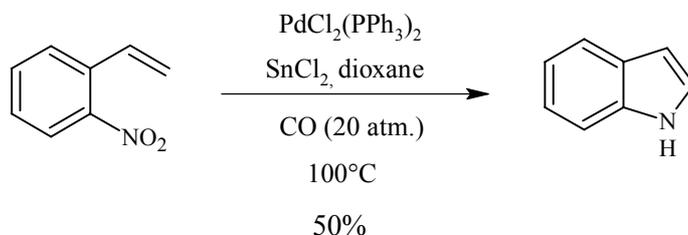


Schéma 11

⁹⁵ P. J. Harrington et L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.*, 1984, 49 (15), 2657-2662.

⁹⁶ M. Akazome, T. Kondo et Y. Watanabe, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 3375-3380.

Cette cyclisation réductrice avait été réalisée par Sundberg et Yamakasi⁹⁷ en utilisant comme agent réducteur un excès de phosphite de triéthyle. Ces deux réducteurs agissent sur des *ortho*-nitrostyrènes β - β' -disubstitués par désoxygénation et formation d'un nitrene intermédiaire (Schéma 12) qui attaque le carbone oléfinique et provoque la migration d'un groupement alkyle ou aryle de la position 2 vers la position 3 de l'indole. Le 3*H*-indole initialement obtenu s'isomérise en 1*H*-indole.

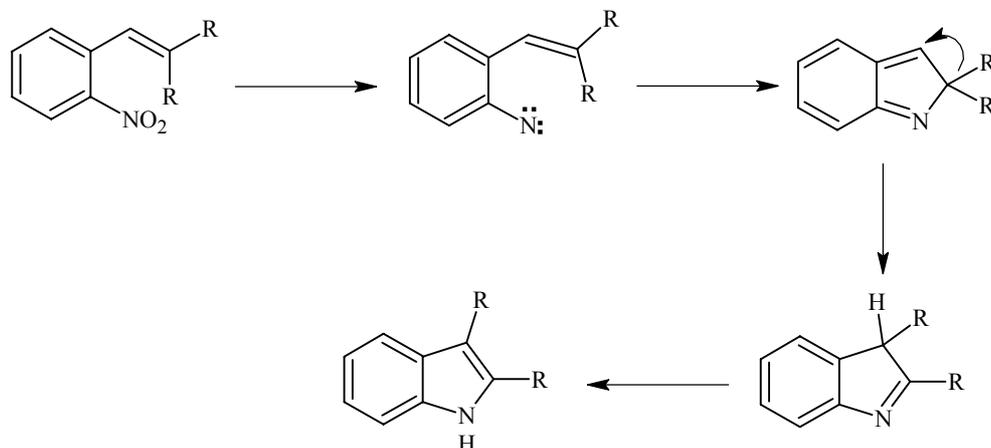


Schéma 12

La méthode de Watanabe *et al.* a été modifiée par Söderberg *et al.* qui ont mis au point des conditions plus douces pour effectuer cette cyclisation réductrice en optimisant la quantité de catalyseur, le choix du solvant, la pression et la température⁹⁸. Les *ortho*-nitrostyrènes désirés ont été préparés par couplage de Stille pallado-catalysé des dérivés 1-alcényl-tri-*n*-butylstanniques avec des bromures d'aryles ou des triflates ou par réaction de Wittig⁹⁹.

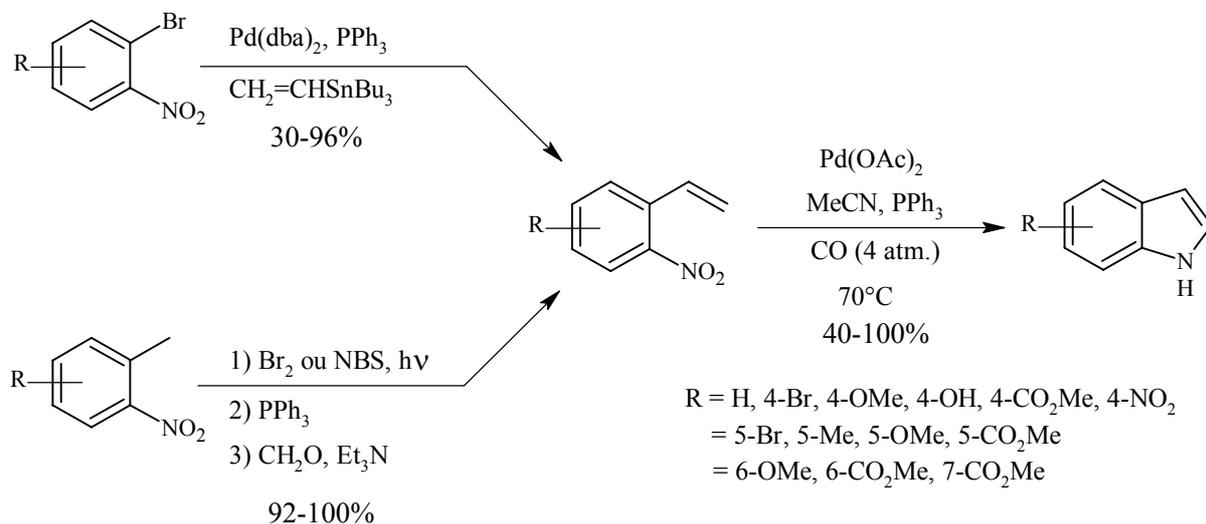


Schéma 13

⁹⁷ (a) R. J. Sundberg et T. Yamakasi, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 290-294 ; (b) A. S. Cotterill *et al.*, *Tetrahedron*, 1995, 51, 7223-7230.

⁹⁸ B. C. Söderberg et J. A. Shriver, *J. Org. Chem.*, 1997, 62 (17), 5838-5845.

⁹⁹ B. C. Söderberg *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1999, 64 (26), 9731-9734.

1.4. Synthèse de Gassman

Le réarrangement d'ylures d'anilosulfonium est la voie d'accès 4 présentée schéma 7, connue sous le nom de synthèse de Gassman¹⁰⁰. Les anilines substituées réagissent d'abord avec l'hypochlorite de tertio-butyle. Les *N*-chloroanilines obtenues, en présence de méthythiométhylcétones, forment des sels d'azasulfonium aisément transformés en ylures grâce à la triéthylamine. Un réarrangement de type Sommelet-Hauser fournit les dérivés de type IV. La réaromatisation due au transfert de proton conduit aux composés V qui subissent une addition intramoléculaire de l'amine sur le carbonyle pour former, après échange de proton, des α -amino-alcools VI. Les indoles 3-thiométhylés correctement substitués sont obtenus après déshydratation. La désulfurisation, en présence de nickel de Raney, fournit les indoles désirés.

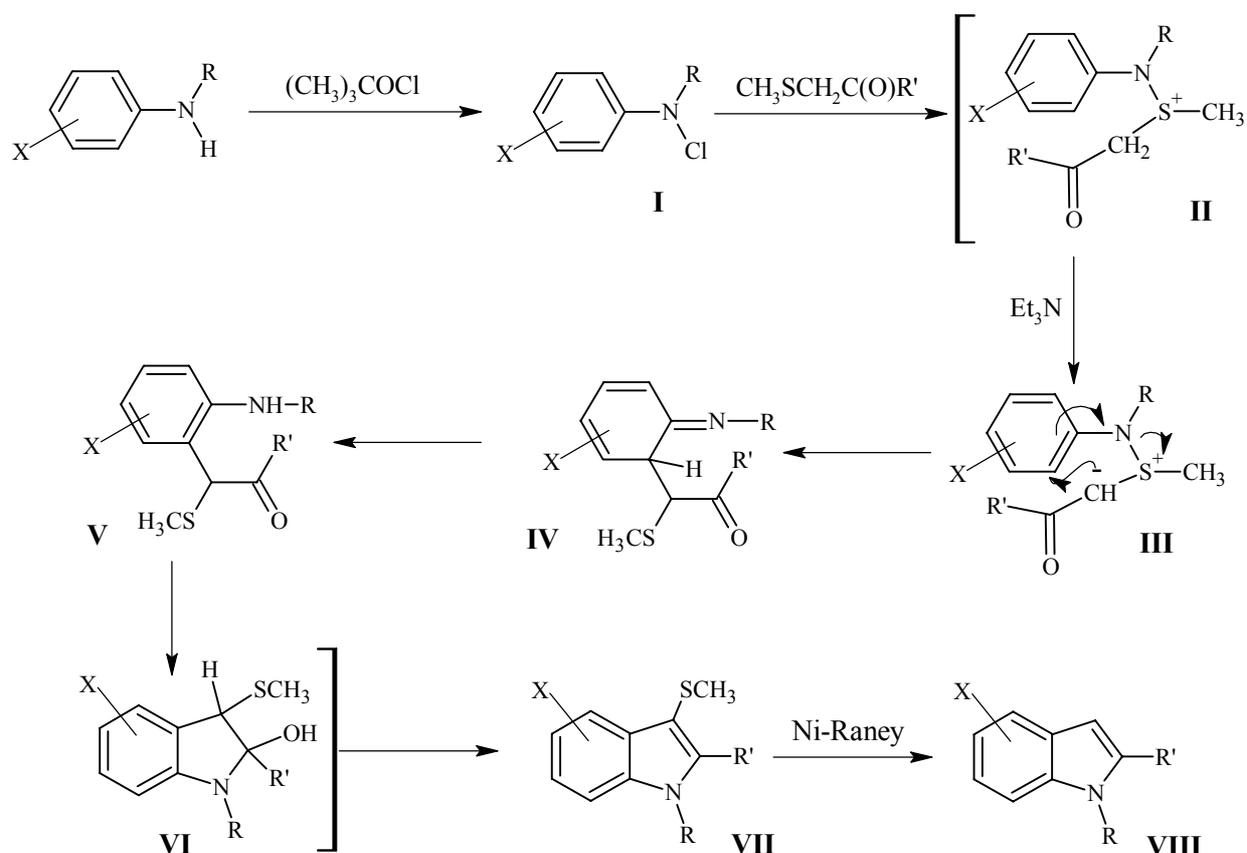


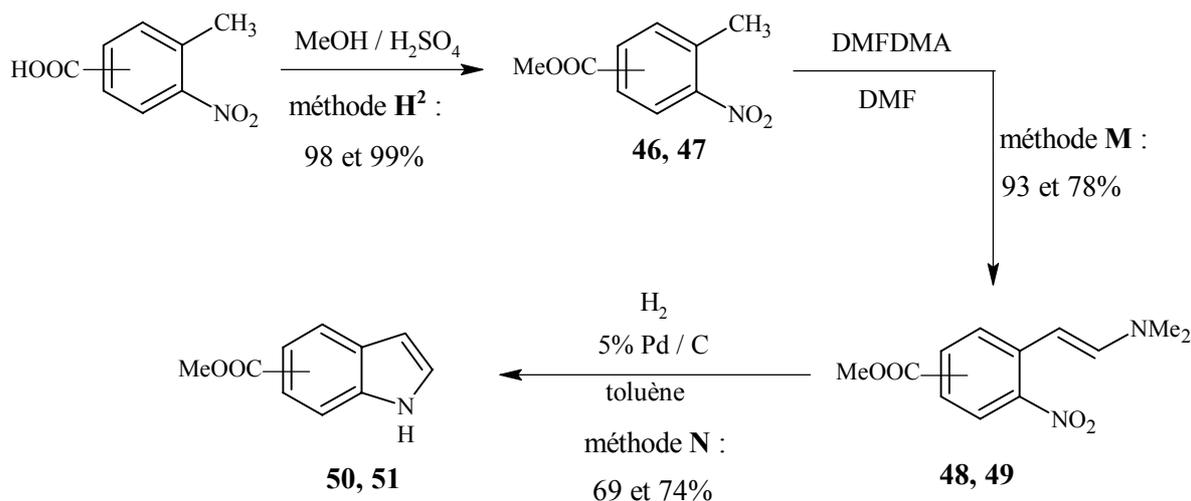
Schéma 14

2. Travaux réalisés

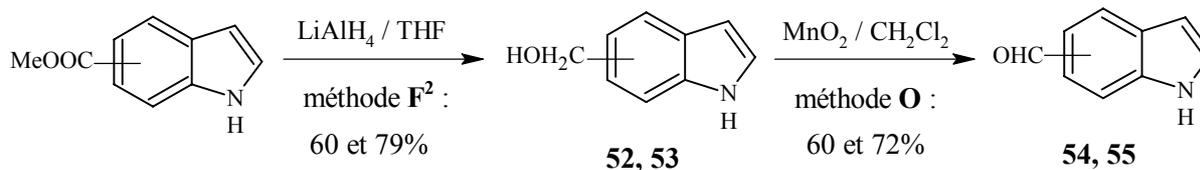
De nombreux travaux réalisés au laboratoire sur la cyclisation des indoles 5 et 6 substitués nous ont conduit à choisir la méthode de Leimgruber-Batcho pour accéder dans un premier temps aux indole-5 et 6-carboxylates de méthyle.

Les acides méthylnitrobenzoïques correspondants sont d'abord estérifiés, en milieu méthanol-sulfurique. Les benzoates obtenus sont condensés avec le diméthylacétal de DMF (DMFDMA) dans le DMF anhydre. La présence du groupe électroattracteur en position *ortho* du groupe méthyle favorise la formation de l'énamine. Pour effectuer la cyclisation réductrice, nous avons opéré en présence de palladium sur charbon à 5%.

¹⁰⁰ P. G. Gassman et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 5495-5508.



L'obtention des indolecarboxaldéhydes correspondants a été réalisée par réduction des composés 50 et 51 en alcools suivie d'une oxydation ménagée. En effet, les fonctions esters sont d'abord réduites, en présence d'hydrure d'aluminium et de lithium, dans le tétrahydrofurane. Les alcools obtenus subissent une oxydation ménagée en présence de dioxyde de manganèse pour fournir les composés 54 et 55 avec des rendements de 60 et 72%.



III. SYNTHÈSE DU 1H-INDAZOLE-3-CARBOXALDEHYDE

1. Synthèse de l'acide 1H-indazole-3-carboxylique : aperçu bibliographique et travaux réalisés

Après étude bibliographique, il s'est avéré que le passage par l'acide 1H-indazole-3-carboxylique semblait la stratégie de synthèse la plus judicieuse.

Trois stratégies de synthèse ont été étudiées et expérimentées afin de synthétiser l'acide désiré (Schéma 17). La première voie part d'une isatine, la seconde de l'acide 2-nitrophénylacétique et la troisième de la *N*-acétyl-*N*-phénylhydrazine.

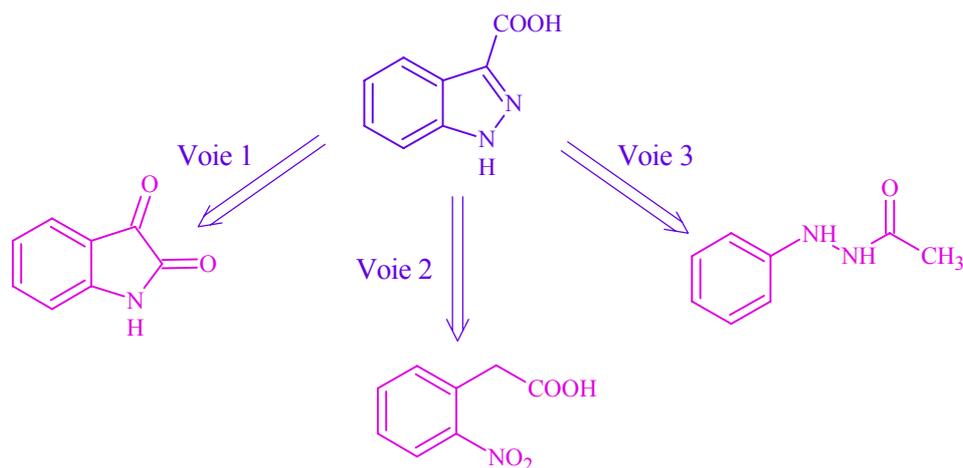


Schéma 17

1.1. Voie 1 : A partir de l'isatine

Les premiers essais ont été réalisés selon la méthode de H. R. Snyder *et al.*¹⁰¹.

Le sel de sodium de l'acide 2-aminophénylglyoxylique, obtenu à partir de l'isatine, est traité par de l'acide nitrique en présence d'acide sulfurique concentré pour former le sel de diazonium. Ce dernier est alors réduit sélectivement par du chlorure d'étain en solution dans l'acide chlorhydrique concentré. L'hydrazine obtenue se cyclise par attaque nucléophile intramoléculaire du doublet de l'azote sur le groupement carbonyle (**Schéma 18**).

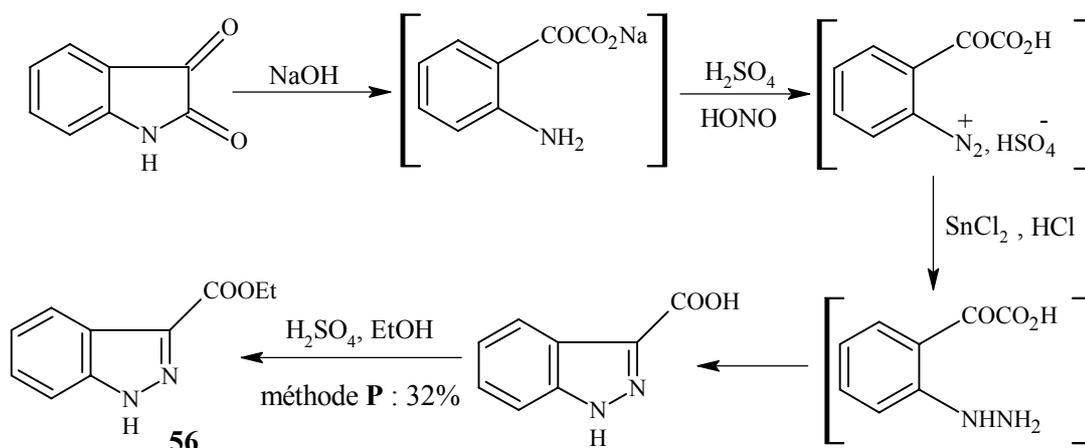


Schéma 18

La purification de l'acide étant délicate, il a été transformé en ester éthylique **56**. Cependant, bien que cet ester soit plus facilement isolable, le rendement reste modeste ; ceci nous a incité à exploiter une voie alternative de synthèse.

1.2. Voie 2 : A partir de l'acide 2-nitrophénylacétique

La voie 2 (**Schéma 17**) a été étudiée par T. Yoshida *et al.*¹⁰². Il s'agit d'estérifier l'acide 2-nitrophénylacétique en milieu méthanol-sulfurique. La fonction nitro de l'ester obtenu est alors réduite sélectivement par hydrogénation catalytique et l'amine formée est acétylée *in situ* par l'anhydride acétique du milieu. Le composé **II** subit une nitrosation par action du nitrite de *tert*-butyle ce qui permet la cyclodéshydratation en 1-acétylindazole-3-carboxylate

¹⁰¹ H. R. Snyder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 2009-2012

¹⁰² T. Yoshida *et al.*, *Heterocycles*, 1996, 43 (12), 2701-2712.

de méthyle. Ce dernier est hydrolysé en milieu alcalin puis désacétylé pour donner l'acide **58** désiré (Schéma 19).

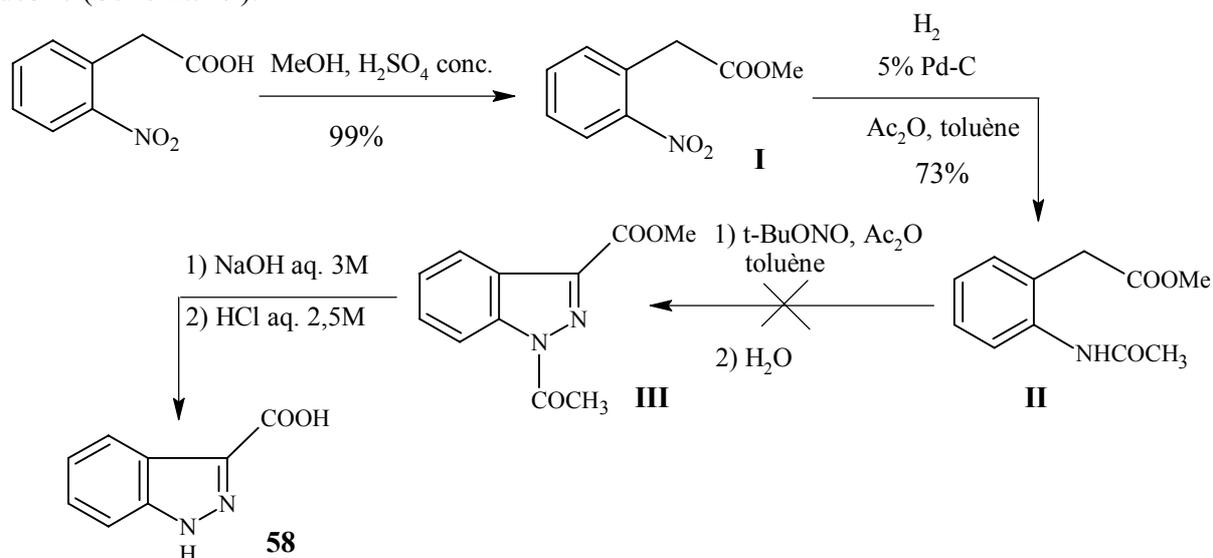


Schéma 19

La mise en œuvre de cette réaction s'est avérée délicate au stade de la nitrosation : il se forme de nombreux produits secondaires difficilement séparables du composé 2-(N-acétylamino)phénylacétate de méthyle **II**.

1.3. Voie 3 : A partir de la 2-acétyl-1-phénylhydrazine

Une méthode simple pour préparer cet acide est celle en deux étapes de M. Ferrari *et al.*¹⁰³. La 2-acétyl-1-phénylhydrazine réagit avec l'hydrate de chloral et le chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu acide chlorhydrique pour conduire au N-acétylaminoisonitrosoacétanilide **57a**. En milieu acide sulfurique concentré, cet oxime subit un **réarrangement de Beckmann** pour conduire à l'intermédiaire N-acétamidoisatine qui, après hydrolyse, fournit l'acide désiré **58** (Schéma 20) avec un rendement global de 41,5%.

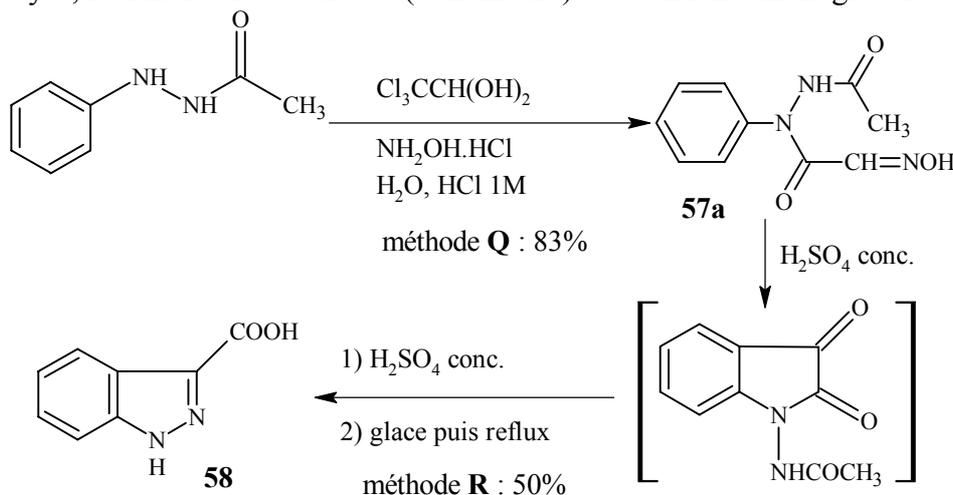


Schéma 20

¹⁰³ M. Ferrari *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, 1989, 26, 531-532.

1.4. Conclusion

Au terme de ces divers essais exploitant trois voies d'accès, il s'avère que la méthode la plus efficace consiste à procéder à un réarrangement d'une 1-acétamidoisatine.

2. Synthèse du 1*H*-indazole-3-carboxaldéhyde

De nombreuses stratégies de synthèse ont été expérimentées avec des méthodes directes par réduction partielle de l'ester éthylique de l'indazole et des méthodes indirectes *via* le 1*H*-indazole-3-carbohydrazide ou *via* le (3-*N*-méthoxy-*N*-méthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide ou encore *via* le 3-hydroxyméthyl-1*H*-indazole.

2.1. Méthodes directes

2.1.1. Réduction du 1*H*-indazole-3-carboxylate d'éthyle par le DIBAH

L'hydrure de diisobutylaluminium est un agent réducteur doux qui permet une réduction ménagée en aldéhyde¹⁰⁴. Cependant, les divers essais réalisés ont mis en évidence que dans le cas présent, c'est l'alcool correspondant qui se forme majoritairement.

2.1.2. Réduction du 1*H*-indazole-3-carboxylate d'éthyle par LiAlH_4 en présence de diéthylamine

Une méthode pour réduire les esters en aldéhydes par l'hydrure d'aluminium et de lithium en présence d'un excès de diéthylamine a été développée par G. Zweifel et al.¹⁰⁵. Un seul hydrure reste libre pour réduire le groupement carbonyle, les trois autres étant piégés dans un complexe stable aluminium-amine. Ce système réduit sélectivement en aldéhyde les esters aliphatiques, aromatiques ou α,β -insaturés avec de très bons rendements. Cependant dans le cas présent, différents essais réalisés à diverses températures (0°C, 20°C) pour essayer d'augmenter la sélectivité, n'ont conduit qu'à des mélanges d'aldéhyde / alcool dans lesquels ce dernier est nettement majoritaire.

2.2. Méthodes indirectes

2.2.1. Passage par l'hydrazide

Le principe de la méthode de G. R. Bedford *et al.*¹⁰⁶ est de synthétiser l'hydrazide **I** à partir du 1*H*-indazole-3-carboxylate d'éthyle **56** par action de l'hydrazine ; l'hydrazide est ensuite converti en son dérivé benzènesulfonylé **II** par réaction sur le chlorure de benzène sulfonyle en présence d'une base comme la triéthylamine. Puis, ce *N*'-sulfonylhydrazide est transformé en aldéhyde désiré **60** par une réaction d'oxydo-réduction intramoléculaire avec libération d'azote et d'acide benzènesulfonique (**Schéma 21**).

¹⁰⁴ M. De Amici *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, 26, 625-631.

¹⁰⁵ G. Zweifel *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 5486-5487.

¹⁰⁶ (a) G. R. Bedford *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1963, 5901-5908 ; (b) N. P. Buu-Hoi *et al.*, Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 1964, 239-240.

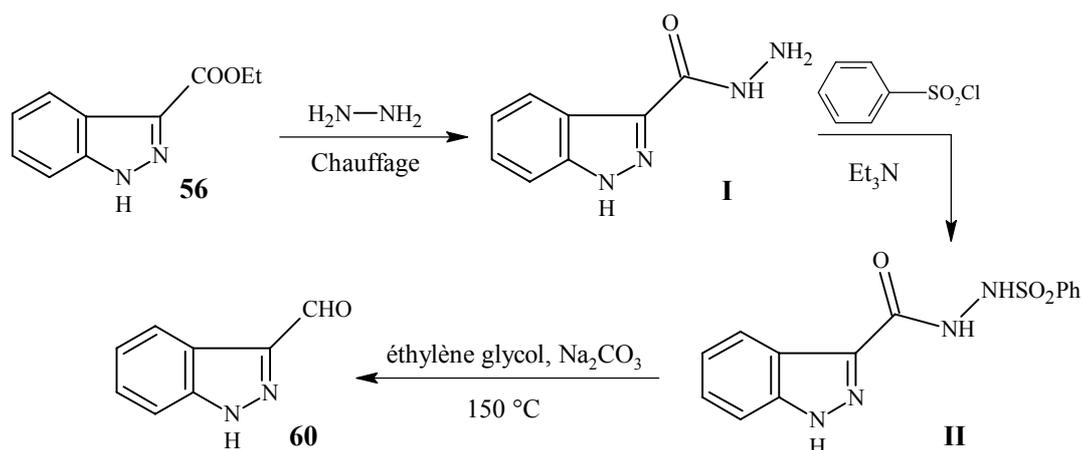


Schéma 21

En fait, la mise en œuvre de cette réaction, très sommairement décrite dans la littérature, s'est soldée par un échec.

2.2.2. Réduction de l'amide de Weinreb

Nahm et Weinreb¹⁰⁷ ont mis au point une méthode d'accès aux aldéhydes par réduction de *N*-méthoxy-*N*-méthylamides, en présence d'hydrure d'aluminium et de lithium à basse température.

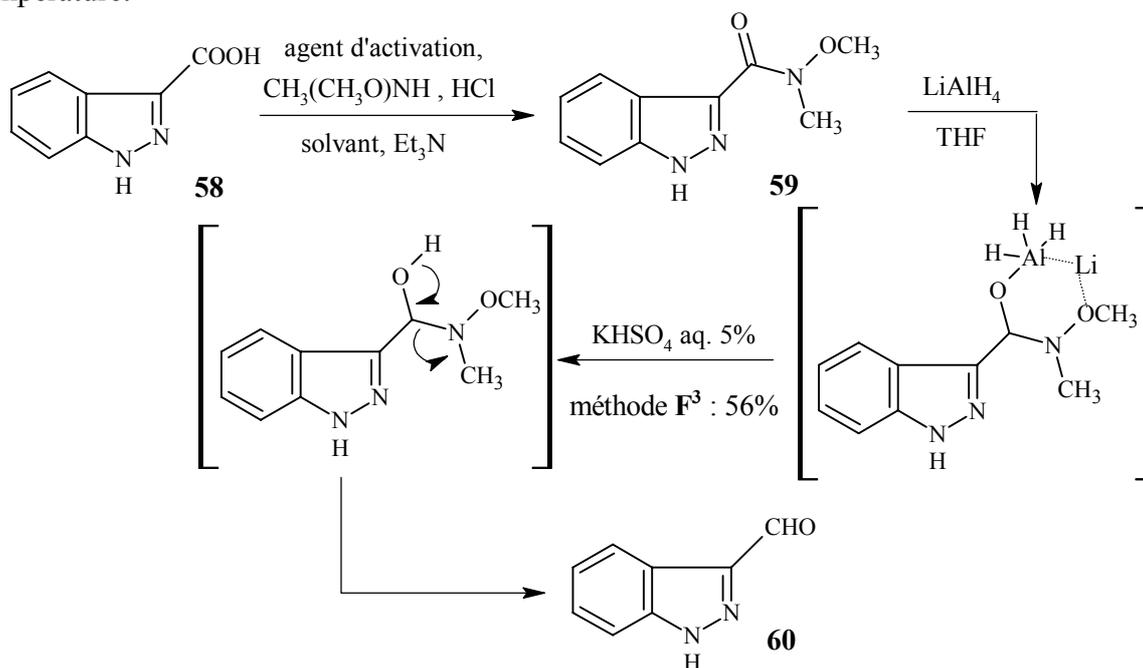


Schéma 22

Pour synthétiser l'amide souhaité à partir de l'acide 58, plusieurs agents d'activation ont été expérimentés. La réaction échoue avec le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI). Le rendement reste très modeste avec l'iodure de 2-chloro-*N*-méthylpyridinium. Par contre, le recours au dichlorophosphate de phényle (DCP) permet d'isoler le méthoxyamide avec un rendement plus satisfaisant de 38%.

¹⁰⁷ S. Nahm et S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters*, 1981, 22 (39), 3815-3818.

Agent d'activation	Solvant	Rdt (%)	Méthode
1,1'-Carbonyldiimidazole	THF	0	-
Iodure de 2-choro-N-méthylpyridinium	CH ₂ Cl ₂	22	S ²
Dichlorophosphate de phényle	CH ₂ Cl ₂	38	S ¹

L'action réductrice de LiAlH₄ permet d'accéder au 1*H*-indazole-3-carboxaldéhyde sans formation simultanée d'alcool ; cependant, le rendement en 59 reste modéré et le rendement global à partir de 58 n'est que de 21%.

2.2.3. Oxydation ménagée de l'alcool

L'alcool **57b** est synthétisé par réduction de l'ester éthylique correspondant par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le THF avec un rendement de 84%. Un essai de réduction de l'acide **58** a été réalisé mais le rendement reste beaucoup plus faible (41%), ce qui peut être dû à une solubilité modérée de l'acide dans le solvant réactionnel. L'oxydation de l'alcool **57b** est effectuée en opérant avec le dioxyde de manganèse^{92b} et conduit à l'aldéhyde **60** avec un rendement de 90% (Schéma 23).

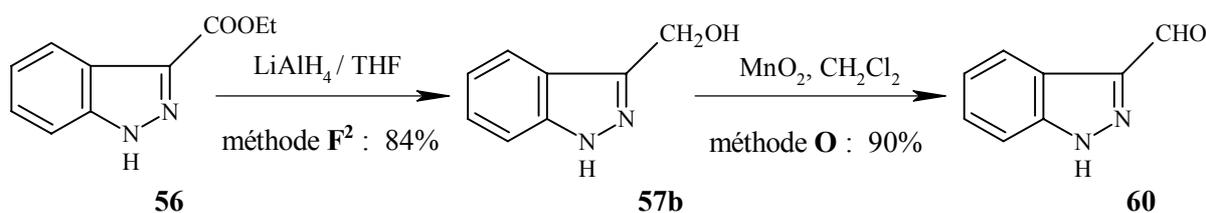


Schéma 23

La mise en œuvre de cette voie indirecte a donc permis d'accéder au 1*H*-indazole-3-carboxaldéhyde avec un rendement global de 75%.

3. Transformation du 1*H*-indole en 1*H*-indazole-3-carboxaldéhyde

Sall *et al.*^{93b} ont mis en évidence la transformation du 6-cyano-1*H*-indole en acide 6-cyano-1*H*-indazole-3-carboxylique *via* le 6-cyano-1*H*-indazole-3-carboxaldéhyde. Cette stratégie de synthèse ne comportant qu'une seule étape a été expérimentée sur l'indole non substitué afin d'accéder à l'aldéhyde **60** désiré. L'indole a donc été mis en présence de nitrite de sodium dans de l'acide chlorhydrique dilué (Schéma 24). Le composé **60** n'a alors été obtenu qu'avec un très faible rendement après une purification laborieuse. Cette stratégie, quoi que séduisante *a priori*, n'est donc pas la méthode de choix pour accéder à cet aldéhyde.

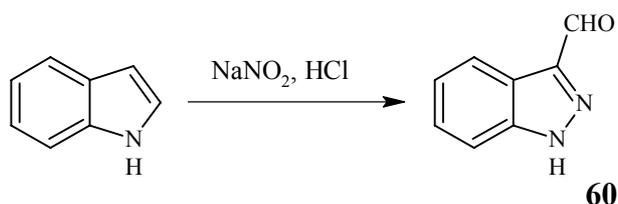


Schéma 24

4. N-Méthylation du 1*H*-indazole-3-carboxaldéhyde

Afin de justifier du rôle de l'azote indazolique libre sur l'activité insulinomimétique, nous avons procédé à des essais de méthylation sur la position *N*-1 du 1*H* indazole-3-carboxaldéhyde. Cette alkylation a été effectuée en utilisant le carbonate de césium comme base dans l'acétonitrile, en présence d'iodure de méthyle. Deux produits facilement séparables par chromatographie sur gel de silice ont été isolés : les dérivés *N*¹ et *N*²-méthylés. La formation de ces deux isomères se justifie par la formation d'un ion ambident lors de la métallation (Schéma 25).

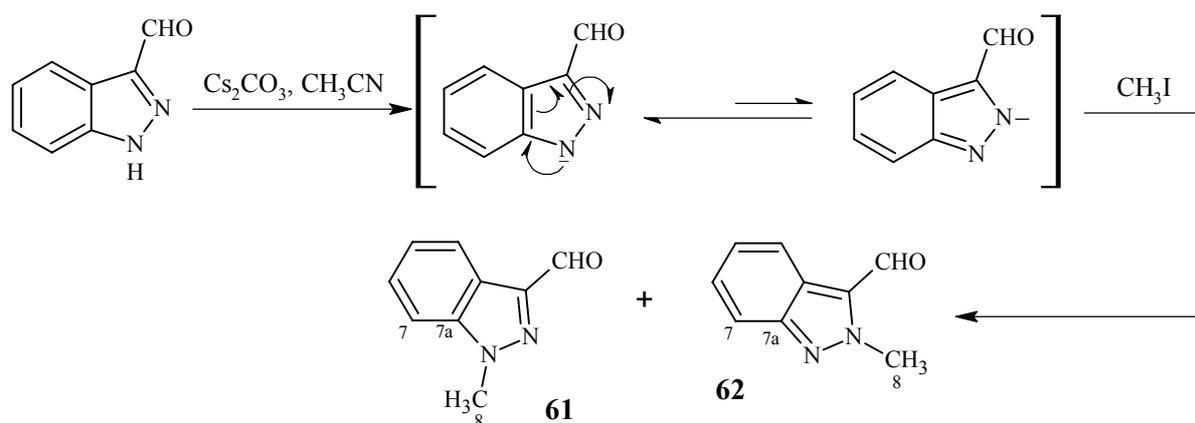


Schéma 25

La détermination structurale des isomères a été réalisée grâce à la RMN ¹³C. En effet, Fludzinski *et al.*¹⁰⁸ ont mis en évidence une importante différence au niveau des carbones 7, 7a et 8 pour les isomères 1-méthylés et 2-méthylés du 1*H*-indazole-3-carboxylate d'éthyle. Cette même différence se remarque pour les isomères méthylés du 1*H*-indazole-3-carboxaldéhyde synthétisés. Ainsi par comparaison avec les données de la littérature¹⁰⁸, nous en avons déduit que l'isomère majoritaire est le composé **61** et le minoritaire est le composé **62**. Ils ont été obtenus dans un rapport 1 / 0,25 soit avec des rendements de 47 et 12 %.

En effet, dans l'isomère **61**, le méthyle est plus blindé (36,77 ppm / 41,12 ppm pour **62**) et un blindage similaire est observé pour les carbones 7 (111,12 ppm / 118,19 ppm) et 7a (141,25 ppm / 146,83 ppm). Ceci s'expliquerait d'une part par une répulsion du groupement carbonyle et du groupement méthyle pour l'isomère minoritaire (le cône d'anisotropie du carbonyle a donc un effet moins important), et d'autre part par la perte d'aromaticité pour ce même isomère **62**.

¹⁰⁸ P. Fludzinski *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1987, 30 (9), 1535-1537

B. SYNTHÈSE DE L'INDÈNE-2-CARBOXALDEHYDE

Deux méthodes ont été envisagées pour former ce composé.

I. PAR FORMYLATION DE VILSMEIER-HAACK

Z. Arnold¹⁰⁹ a étudié la formylation des dérivés de l'indène par le réactif de Vilsmeier-Haack. L'indène, après avoir réagi avec le chlorure de *N,N*-diméthylchlorométhylèneammonium (réactif de Vilsmeier-Haack), forme un intermédiaire I (Schéma 26), source de haute densité électronique sur les positions 1 et 3. Ainsi, une seconde puis une troisième formylation sont possibles. Ceci explique le faible rendement (21%), obtenu par les auteurs, en indène-2-carboxaldéhyde.

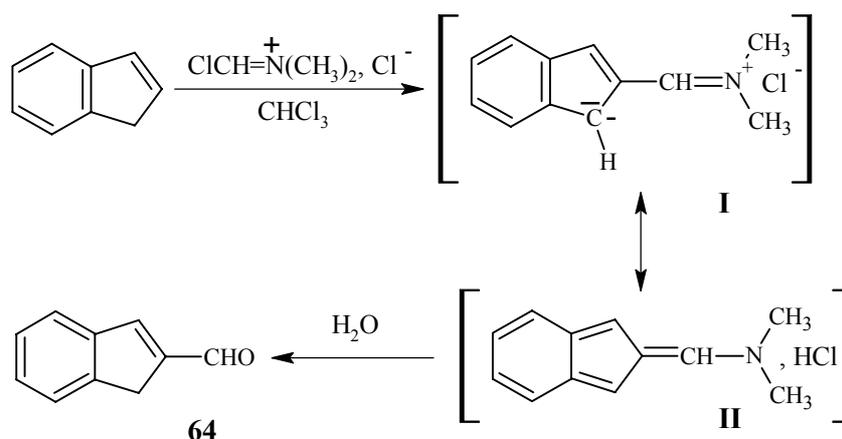


Schéma 26

Cette voie n'a pas été expérimentée du fait du trop faible rendement obtenu pour une durée de réaction de 4 jours.

II. VIA LA 2-DIETHOXYMETHYLINDAN-1-ONE

La méthode que nous avons expérimentée consiste à faire réagir le fluoroborate de diéthoxycarbénium, généré in situ à partir d'orthoformiate d'éthyle et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, sur l'indan-1-one¹¹⁰ pour donner 63 avec 58% de rendement. Le sous-produit majoritaire est l'éther d'énol correspondant. La réduction de la fonction cétone a été effectuée en présence de borohydrure de sodium¹¹¹, pour conduire, après déshydratation et libération de la fonction aldéhydique, à l'indène-2-carboxaldéhyde avec 32% de rendement (Schéma 27).

¹⁰⁹ Z. Arnold, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 1965, 30, 2783-2793.

¹¹⁰ W. L. Mock et H. R. Tsou, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2557-2561.

¹¹¹ R. Dasgupta et U. R. Ghatak, *Tetrahedron Letters*, 1985, 26 (12), 1581-1584.

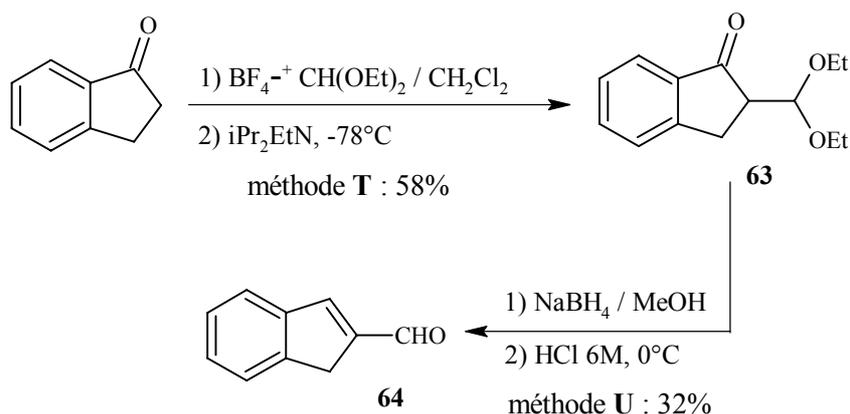


Schéma 27

W. L. Mock et H. R. Tsou¹¹⁰ évoquent un mécanisme de la réaction de diéthoxyméthylation (Schéma 28) : La fonction cétone serait activée par *O*-alkylation pour faciliter sa déprotonation en éther d'énol. On peut, en effet, exclure la formation directe d'un énolate par la *N,N*-diisopropyléthylamine à -78°C . L'éther d'énol II réagit ensuite par sa double liaison sur un ion diéthoxycarbénium pour donner le produit désiré 63.

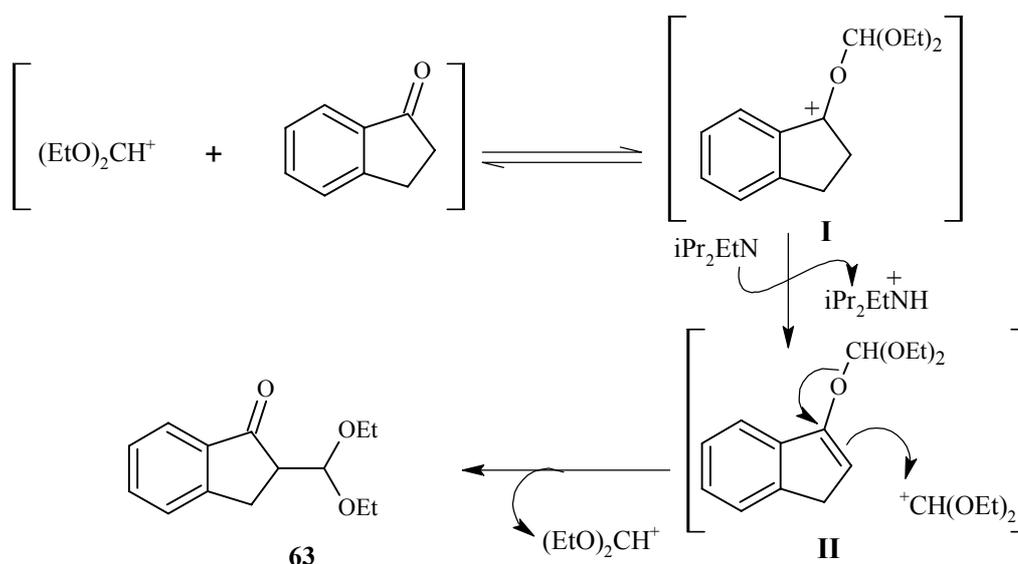


Schéma 28

C. SYNTHÈSE DU DICYCLOPROPYLACÉTALDEHYDE

Deux méthodes principales ont été étudiées afin d'accéder au dicyclopropylacétaldéhyde.

I. HOMOLOGATION EN C_1 VIA UN ISONITRILE α, β -INSATURÉ

La synthèse est basée sur l'hydrolyse d'isonitrile α, β -insaturés de type II (voie 1, Schéma 29) ou sur l'hydrolyse d'isocyanates α, β -insaturés¹¹² III (voie 2, Schéma 29) obtenus par oxydation de I.

La première étape pour les deux voies implique une condensation de type Wittig-Horner-Emmons avec le (α -lithio-isocyanométhyl)phosphonate de diéthyle aboutissant à l'isonitrile I. L'hydrolyse acide de I en VII selon la voie 1 se déroule en deux étapes : une hydrolyse rapide

¹¹² J. Moskal et A. M. van Leusen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1987, 106, 137-141.

acido-catalysée pour donner le formamide II suivie par une hydrolyse plus lente en milieu acide fort.

La voie 2 consiste en une oxydation par de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) du composé I pour fournir l'isocyanate III. Ce composé est dans un premier temps transformé en acide carbamique instable IV qui après décarboxylation donne une amine α , β -insaturée V. Son réarrangement en imine VI conduit après perte d'ammoniac à l'aldéhyde VII désiré.

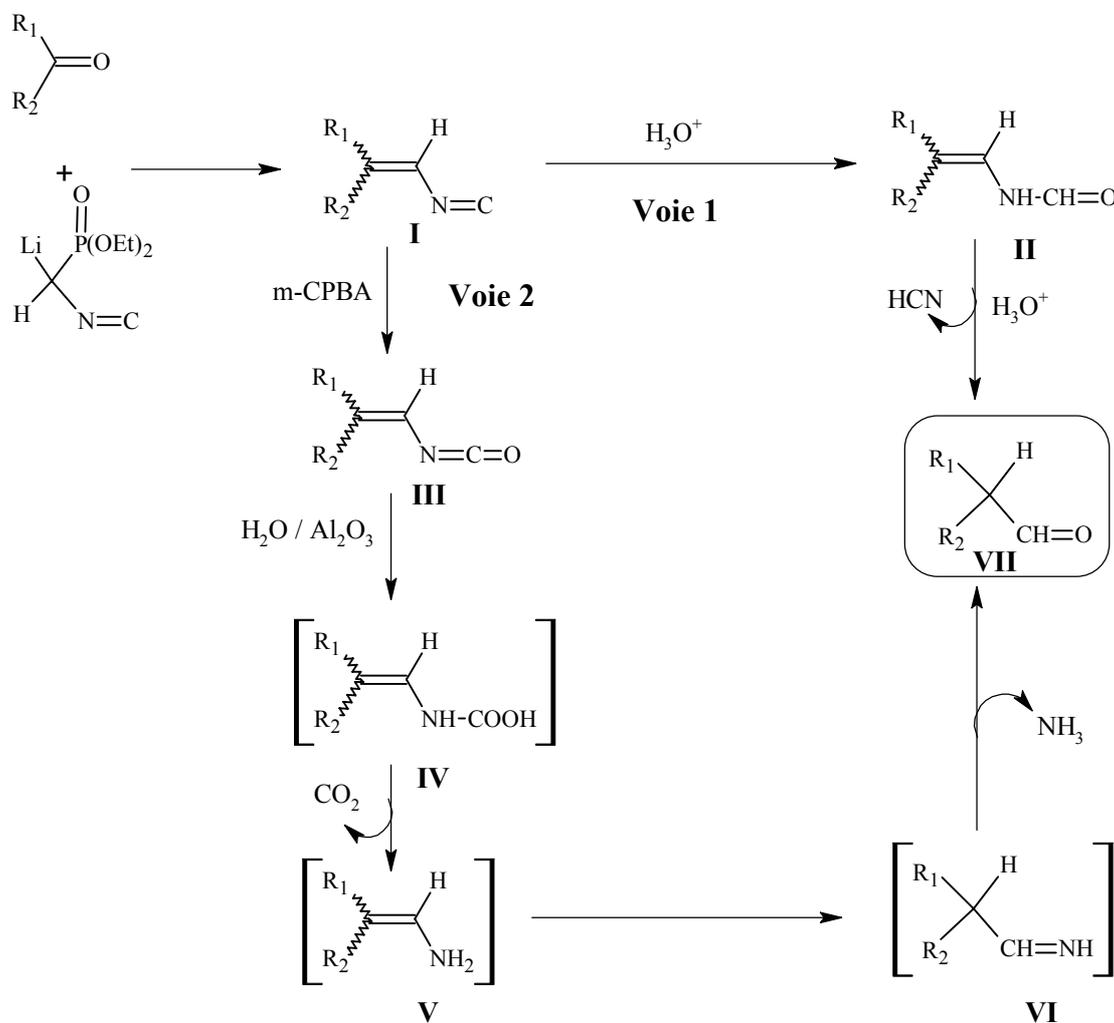


Schéma 29

Cette méthode a été appliquée à un nombre important d'aldéhydes et de cétones qui ont conduit, dans chaque cas, au produit d'homologation désiré avec de bons rendements. Cependant l'inconvénient majeur de cette synthèse reste le coût relativement élevé du phosphonate de départ.

II. HOMOLOGATION EN C₁ VIA UN ETHER D'ENOL

Nous avons, dans un premier temps, tenté d'accéder au dicyclopropylacétaldéhyde en faisant réagir la dicyclopropylcétone selon une réaction de Wittig avec le sel de méthoxyméthyltriphénylphosphonium, mais nous n'avons récupéré que le produit de départ non consommé.

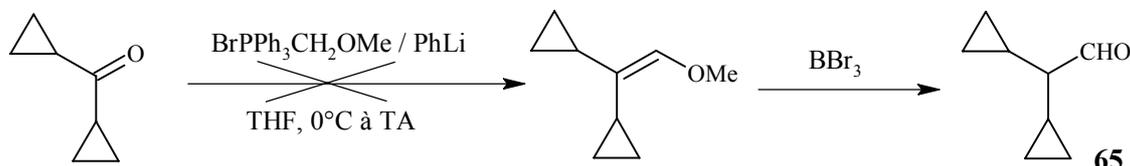


Schéma 30

III. HOMOLOGATION EN C₁ VIA UN EPOXYDE

La voie que nous avons retenue consiste à transformer la dicyclopropylcétone *via* un époxyde. A cet effet, nous avons utilisé le mode opératoire¹¹³ consistant à mettre en réaction la dicyclopropylcétone en présence d'hydruide de sodium, de DMSO et d'iodure de triméthylsulfonium pour former un époxyde intermédiaire qui après réarrangement fournit le composé 65 attendu ; le faible rendement (38%) peut s'expliquer en partie par la nécessité de recourir, pour sa purification, à une distillation par entraînement à la vapeur.

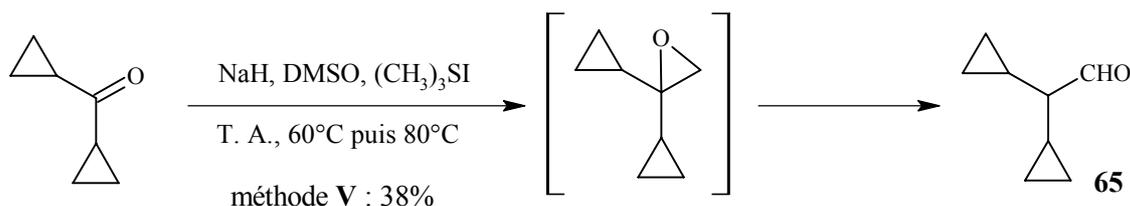


Schéma 31

D. SYNTHÈSE DE 3-ARYLACRYLALDEHYDES ET DERIVES

Dans ce chapitre sont évoqués les synthèses stéréosélectives des (*E*)-3-arylacrylaldéhydes, du (*Z*)-3-phénylacrylaldéhyde et du (*E*)-3-phénylbut-2-éнал.

I. SYNTHÈSE DE (*E*)-3-ARYLACRYLALDEHYDES

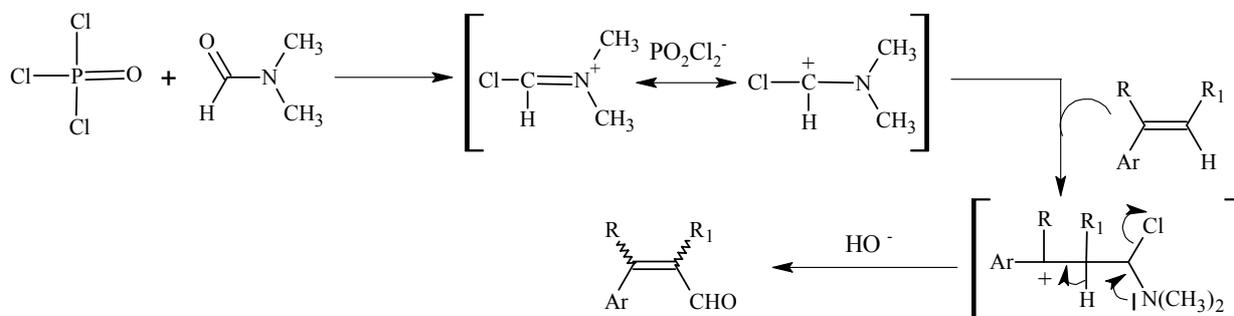
1. Aperçu bibliographique

La préparation des aldéhydes α,β -insaturés a fait l'objet de très nombreux travaux. L'homologation de composés en C₁ par divers nucléophiles en C₂ (C₁O + PC₂ = C₃O) est certes la stratégie la plus exploitée mais nous citerons brièvement, dans un premier temps, la formylation de composés vinyliques, la transmétallation de composés en C₃ avec des halogénures d'arylpalladium ou encore la transformation, en une seule étape, de β -hydroxydithioacétals en présence de diméthylsulfoxyde.

¹¹³ ADIR et compagnie, *Brevet Européen N°0488897*, 1994.

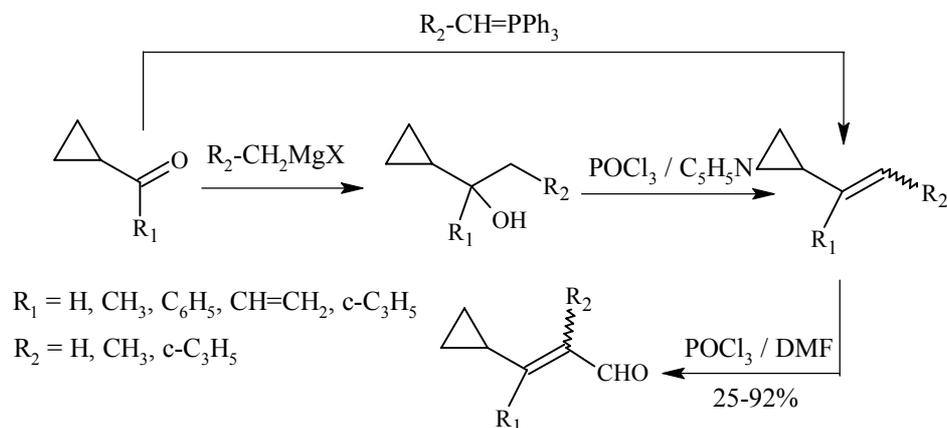
1.1. Formylation de styrènes

Schmidle et Barnett¹¹⁴ décrivent, en 1956, la formylation de styrènes par le réactif de Vilsmeier-Haack. Le dérivé styrénique s'additionne à l'électrophile formé par addition du DMF sur l'oxychlorure de phosphore. Une hydrolyse en milieu basique permet d'obtenir un dérivé du cinnamaldehyde avec des rendements de 27 à 68%.



Les rendements modestes et l'absence de stéréosélectivité de cette méthode nous a incité à envisager d'autres voies.

Traas *et al.*¹¹⁵ ont repris cette voie d'accès pour la formylation de vinylcyclopropanes où les rendements pour ce type de composés sont meilleurs que pour des dérivés aromatiques. Ceci s'expliquerait par une interaction plus prononcée du groupement cyclopropyle avec le centre électrodéficient de l'intermédiaire créé lors de l'addition du dérivé éthylénique sur l'électrophile de Vilsmeier-Haack et aussi par un plus faible encombrement stérique de ce type de substituant.



1.2. Transmétallation de composé en C₃

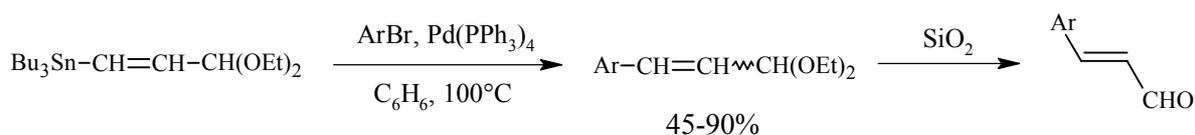
Au préalable, il s'agit de synthétiser du 1-tributylstannyl-3,3-diéthoxyprop-1-ène en hydrostannylant le 3,3-diéthoxypropyne en présence d'azoisobutyronitrile (AIBN)¹¹⁶. Ce dérivé stannylé est ensuite mis en réaction avec un bromure d'aryle en présence de tétrakispalladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) en tube scellé pour conduire à un mélange Z / E de 1-aryl-3,3-

¹¹⁴ C. J. Schmidle et P. G. Barnett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 3209-3210.

¹¹⁵ P. C. Traas *et al.*, *Recueil, Journal of the Royal Netherlands Chemical Society*, 1976, 95 (3), 57-66.

¹¹⁶ J-L Parrain *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1990, 187-189.

diéthoxyprop-1-ène. La déprotection de l'aldéhyde est réalisée en présence de silice pour donner exclusivement l'isomère *E*.



Ar = Ph, 4-FPh, 2,4-(OMe)₂Ph, 4-AcPh, 4-HCOPh, 2-pyridyle, 2-(4-éthoxycarbonyl)furyle, 5-(1-phényl-1,2,4-triazolyl)

Schéma 34

1.3. Déshydratation et déthioacétalisation de β-hydroxydithioacétals

Lors d'une étude sur la réduction régio et chimiosélective d' α -oxocéténéthioacétals en α -oxodithioacétals, Rao *et al.*¹¹⁷ ont exploité ces β -cétoaldéhydes masqués afin de conduire de manière sélective aux cinnamaldéhydes correspondants. Les α -oxocéténéthioacétals I, obtenus à partir des cétones correspondantes¹¹⁸ mises en présence de sulfure de carbone, sont réduits sélectivement par le borohydrure de sodium (Voie 1, Schéma 35). La déshydratation-déthioacétalisation des composés obtenus III est effectuée en présence de diméthylsulfoxyde à 160°C. Une étude mécanistique des auteurs a permis de déterminer que l'oxygène du carbonyle provient du DMSO lors de la déthioacétalisation.

L'accès à des cinnamaldéhydes substitués (Voie 2, Schéma 35) a été envisagé par addition d'un réactif de Grignard sur le composé II avant déshydratation-déthioacétalisation. Les rendements pour la dernière étape sont compris entre 63 et 92%.

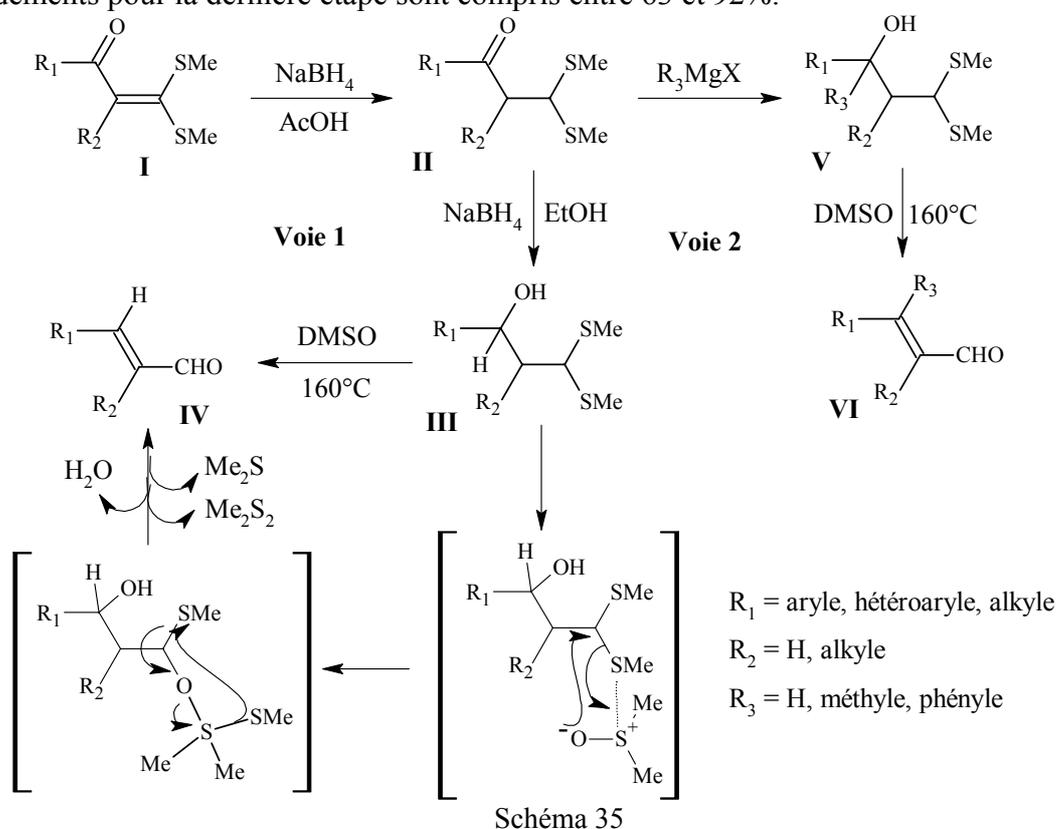


Schéma 35

¹¹⁷ Ch. S. Rao *et al.*, *Tetrahedron*, 1994, 50(19), 5783-5794.

¹¹⁸ S. M. S. Chauhan et H. Junjappa, *Tetrahedron*, 1976, 32, 1779-1787.

1.4. Homologation en C₂ de composés en C₁

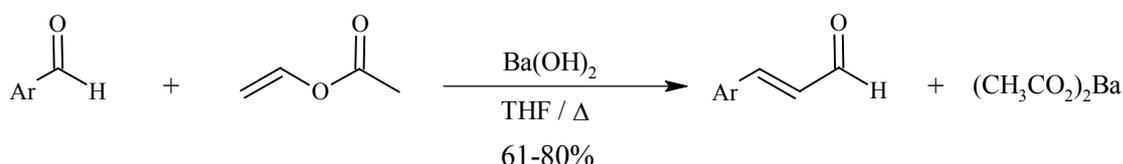
De nombreuses méthodes ont été décrites pour effectuer cet allongement de chaîne. On peut citer la condensation directe d'aldéhydes et de cétones sur l'acétaldéhyde ; cette méthode, bien que ne comportant qu'une seule étape, conduit le plus souvent à des mélanges complexes justifiant le faible rendement obtenu en produits désirés. Parmi les voies alternatives de synthèse, la condensation des aldéhydes et de leurs acétals avec les éthers d'énols¹¹⁹, l'éthyloxyvinylolithium¹²⁰, et le triméthylsilyloxyvinylolithium¹²¹ n'aboutit à l'homologation qu'avec des rendements modérés. Cependant, les anions générés grâce à des bases fortes à partir d'hydrazones¹²², d'imines¹²³, et d'oxazines conduisent aux aldols avec de bons rendements ; cependant, leur déshydratation implique l'emploi de techniques drastiques, ce qui limite leur généralisation à des composés fragiles.

On peut également citer l'addition d'halogénures d'éthynylmagnésium, suivie du réarrangement de Meyers-Schuster¹²⁴, ou l'addition d'acétylures par réaction modifiée d'Arens et Van Dorp^{124a}. Cependant une des meilleures alternatives d'homologation de composés en C₂ reste la réaction de Wittig et ses variantes.

1.4.1. Formation d'aldéhydes- α,β -insaturés à partir d'acétate de vinyle

Mahata et al.¹²⁵ se sont intéressés à la génération d'énolates d'acétaldéhydes à partir d'un précurseur non aldéhydique afin d'en examiner la réactivité lors de l'aldolisation.

Le groupement acétyle de l'acétate de vinyle est clivé *in situ* en présence d'hydroxyde de barium ou de *ter*butoxyde de potassium. L'anion généré réagit avec divers aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques pour conduire aux aldéhydes α,β -insaturés voulus avec de bons rendements et une sélectivité (*E*) supérieure à 98%. Il a été également mis en évidence que la réaction de benzaldéhydes avec 2,5 équivalents d'acétate de vinyle conduit à des 5-phénylpenta-2,4-diénaux avec de bons rendements.



Ar = aryle, hétéroaryle, cinnamaldéhyde

Schéma 36

Cette méthode a été expérimentée avec le *p*-chlorobenzaldéhyde pour obtenir le *p*-chlorocinnamaldéhyde mais il s'est avéré que la consommation du produit de départ au bout de 5 jours n'était que de 39%.

Nous avons également fait un essai d'obtention du (2*E*,4*E*)-5-phénylpenta-2,4-diénaux en mettant le benzaldéhyde en présence de 2,5 équivalents d'acétate de vinyle. Nous avons

¹¹⁹ F. Effenberger, *Angew. Chem. Internat. Edit. Engl.*, 1969, 8 (5), 295-400.

¹²⁰ J. Ficini et al., *Tetrahedron Letters*, 1977, 40, 3589-3592.

¹²¹ L. Duhamel et F. Tombret, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3741-3742.

¹²² E. J. Corey et D. Enders, *Tetrahedron Letters*, 1976, 1, 11-14.

¹²³ S. F. Martin, *Synthesis*, 1979, 633-665.

¹²⁴ (a) A. Yasuhara, S. Akiyama et M. Nakagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1972, 45, 3638-3645 ; (b) M. Edens et al., *J. Org. Chem.*, 1977, 42 (21), 3403-3408 ; (c) J. Andres et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 666-674.

¹²⁵ P. K. Mahata, O. Barun, H. Ila, H. Junjappa, *Synlett*, 2000, 9, 1345-1347.

obtenu, au bout de 24 heures, un mélange de *E*-cinnamaldéhyde, de benzaldéhyde et de produit désiré dans les proportions 5 / 2 / 1.

Cette stratégie ne s'est donc pas révélée la méthode de choix pour l'obtention de nos aldéhydes.

1.4.2. Formation d'aldéhydes- α,β -insaturés via un *N*-méthyl-*N*-méthoxy-3-arylpro-2-énamide

Une manière élégante d'accéder aux aldéhydes α,β -insaturés a été évoquée par J. M. Nuzillard *et al.*¹²⁶. La réaction proposée combine la chimie de Weinreb et de Wittig-Horner. Le phosphonate utilisé est le *N*-méthoxy-*N*-méthyldiéthylphosphonoacétamide, préparé à partir de chlorure de 2-chloroacétyle (Schéma 37).

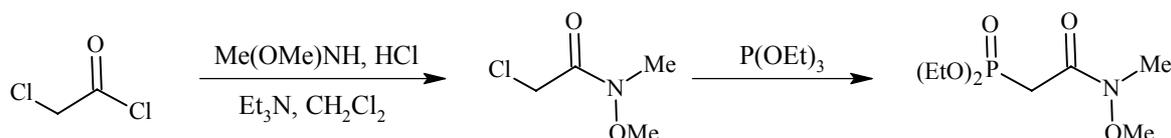


Schéma 37

L'homologation est réalisée en présence de butyllithium pour donner un amide- α,β -insaturé qui sera réduit sélectivement en 1,2 par l'hydrure d'aluminium et de lithium. Les rendements obtenus à partir d'aldéhydes saturés, insaturés et aromatiques ou de cétones aliphatiques, alicycliques et des hémiacétals sont compris entre 56 et 95% avec une sélectivité pour l'isomère *E* de 95% environ.

La sélectivité n'étant pas suffisante, cette voie n'a pas été retenue.

Lors de la réalisation de nos travaux, deux voies ont été plus particulièrement expérimentées, en exploitant la réaction de Wittig.

2. Travaux réalisés

2.1. Voie A : Par la méthode de Cresp *et al.* modifiée

Bien que les diverses méthodes décrites dans l'aperçu bibliographique aient un intérêt certain, nous avons été particulièrement intéressés par les travaux de Cresp *et al.*¹²⁷, qui font intervenir le bromure de (1,3-dioxolan-2-ylméthyl)triphénylphosphonium au lieu du formylméthylène-triphénylphosphorane. L'emploi du phosphorane, formé *in situ*, sous forme d'aldéhyde protégé donne de meilleurs résultats. Par ailleurs, en introduisant le bromure de (1,3-dioxolan-2-ylméthyl)-tri-*n*-butylphosphonium, cette approche est encore plus intéressante : en effet, les rendements sont élevés et la réaction est stéréosélective¹²⁸. Disposant du 2-bromométhyl-1,3-dioxolane¹²⁹, nous avons traité ce composé par la tri-*n*-butylphosphine à 90°C pendant 3 jours pour obtenir le bromure de tri-*n*-butylphosphonium correspondant 66 avec un rendement quantitatif. L'étape suivante consiste à opposer, selon la réaction de Wittig, le sel de phosphonium aux benzaldéhydes. Nous avons formé le phosphorane *in situ*, dans le diméthylformamide anhydre par action de méthylate de sodium en solution molaire dans le méthanol à 90°C. La condensation est effectuée à cette température sauf dans le cas de la

¹²⁶ J.-M. Nuzillard, A. Boumendjel et G. Massiot, *Tetrahedron Letters*, 1989, 30 (29), 3779-3780.

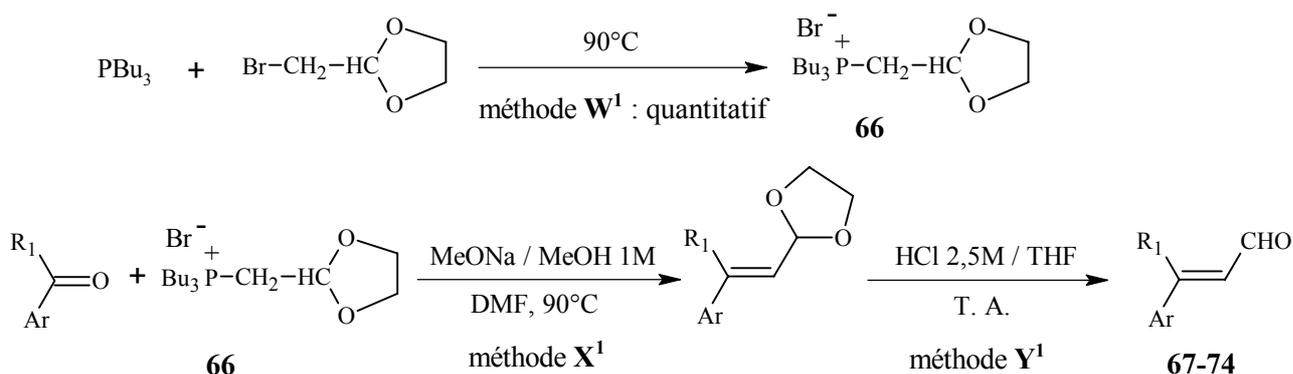
¹²⁷ T. M. Cresp, M. V. Sargent et P. Vogel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1974, 37-41.

¹²⁸ L. Belachmi, *Thèse de doctorat*, Université de Nantes, 1992.

¹²⁹ H. Bredereck *et al.*, *Ber.*, 1964, 97, 827-829.

benzophénone où nous avons opéré au reflux, en l'absence de réaction à 90°C. Le temps de contact, variable en fonction de la nature des substituants portés par l'aldéhyde, est de l'ordre de 16 heures et les rendements sont compris entre 42 et 57% (méthode X¹). A noter que pour le *para*-chlorobenzaldéhyde, le dicyclopropylacétaldéhyde, la benzophénone et le 1*H*-indole-3-carboxaldéhyde, nous avons directement obtenu le produit aldéhydique souhaité. Nous n'avons isolé que deux dioxolanes, en l'occurrence les composés 68 et 71 afin d'effectuer les analyses spectrales.

Les dioxolanes sont hydrolysés par action d'acide chlorhydrique 2,5M dans le THF dans les proportions 1/1 (méthode Y¹). On n'observe pas de stéréoconversion au cours de l'hydrolyse.



N°	Ar	R ₁	Rdt (%) X ¹ + Y ¹
67	4-ClPh	H	34
68, 69	4-BrPh	H	X ¹ = 57 , Y ¹ = 78
70	Ph	Ph	42
71, 72	(E)-Ph-CH=CH-	H	X ¹ = 42 , Y ¹ = 61
73	N-Me-(indol-3-yl)	H	25
74	dicyclopropylméthyl	H	43

2.2. Voie B : via la (2*E*)-3-(4-chlorophényl)-*N*-méthoxy-*N*-méthylacrylamide

Une autre méthode, utilisée afin d'obtenir le *trans* *p*-chlorocinnamaldéhyde 67, a été de transformer l'acide cinnamique correspondant en amide de Weinreb avec 71% de rendement puis de réduire l'amide en présence d'hydruure d'aluminium et de lithium à 0°C ; cependant l'aldéhyde 67 n'a été, dans ce cas, obtenu qu'avec un faible rendement (11%). Des essais d'optimisation ont été réalisés en abaissant notamment la température à -78°C et à -20°C ; mais dans ces cas l'amide est peu réactif et le rendement n'a pas été amélioré.

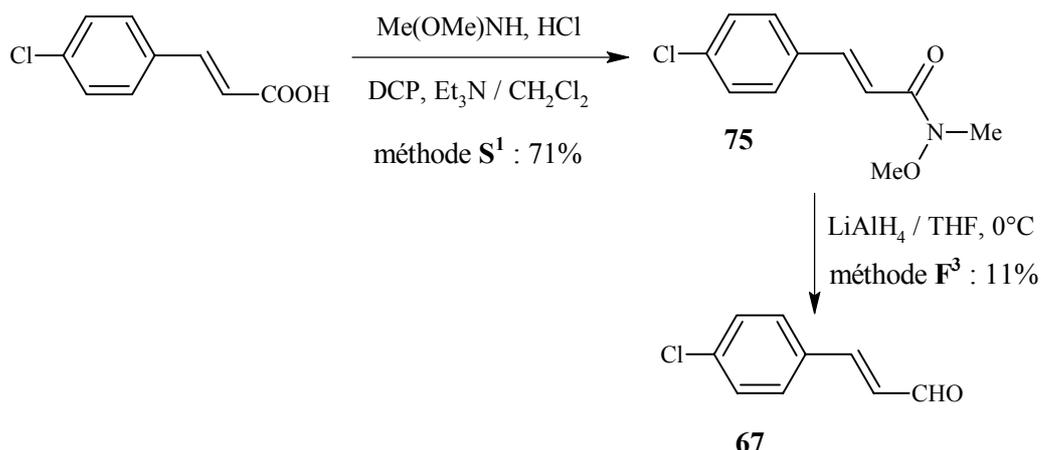


Schéma 39

2.3. Voie C : Par la méthode de Daubresse *et al.*

Une autre méthode plus récente a été exploitée, il s'agit de réaliser la réaction de Wittig en milieu biphasique avec le sel de (1,3-dioxolan-2-ylméthyl)triphénylphosphonium. Daubresse *et al.*¹³⁰ ont démontré que cette méthode donnait de bons résultats dans un milieu hétérogène constitué d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium et de chlorure de méthylène, en présence de TDA-1 [tris(méthoxyéthoxyéthylamine)]¹³¹. Ce catalyseur de transfert de phase activant fortement la base par chélation du cation potassium. Cette stratégie conduit généralement à un mélange *Z* / *E* avec un léger excès en isomère *Z*. L'isomérisation en isomère *E* pur est obtenu dans une seconde étape à partir d'un mélange biphasique HCl 2,5M / THF dans les proportions 1 / 1.

Des conditions plus douces peuvent être utilisées pour ouvrir le dioxolane avec un mélange acide acétique / THF / eau dans les proportions 1 / 2 / 2 mais dans ce cas aucune isomérisation n'est observée. Pour isoler l'isomère *E* pur, il faut traiter au préalable le dioxolane avec du brome dans le tétrachlorure de carbone.

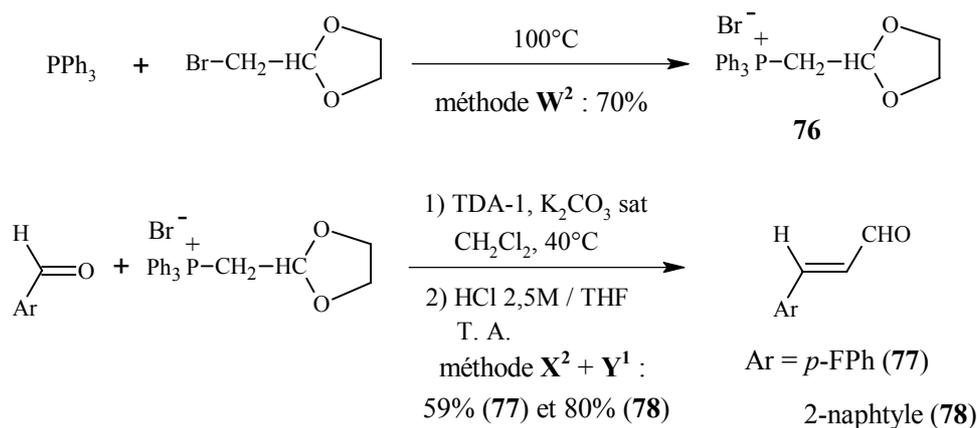


Schéma 40

Deux essais ont été réalisés avec comme produits de départ le *p*-fluorobenzaldéhyde et le 2-naphtaldéhyde. L'étape intermédiaire nous a fourni après purification un mélange de 2-(2-arylviny)-1,3-dioxolanes *Z* / *E* et de 3-arylacrylaldéhydes *Z* / *E*. Ce mélange a été directement

¹³⁰ N. Daubresse, C. Francesch et C. Rolando, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10761-10770.

¹³¹ G. Soula, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3717-3721.

mis en réaction dans l'étape suivante pour donner 77 et 78 avec des rendements respectifs de 59 et 80% à partir de l'aldéhyde.

Cette méthode est très intéressante car elle conduit aux (*E*)-3-arylacrylaldehydes attendus avec de bons rendements et une très haute stéréosélectivité.

II. SYNTHÈSE DE (*Z*)-3-PHENYLACRYLALDEHYDE

Pour synthétiser le (*Z*)-3-phénylacrylaldehyde nous nous sommes inspirés d'une méthode décrite par Sakai *et al.*¹³². Le benzaldéhyde a été mis en réaction, à -78°C, avec le bromure de (1,3-dioxolan-2-ylméthyl)triphenylphosphonium 76 en présence d'hydrure de sodium dans un milieu THF / HMPA dans les proportions 5 / 1 pour donner après purification le composé 79 avec 70% de rendement. L'hydrolyse de l'isomère *Z* isolé est réalisée dans le dichlorométhane en présence de silice Merck Kieselgel PF₂₅₄ et d'une solution aqueuse d'acide oxalique à 5%¹³³ selon la méthode Y² pour donner 80 avec également 70% de rendement.

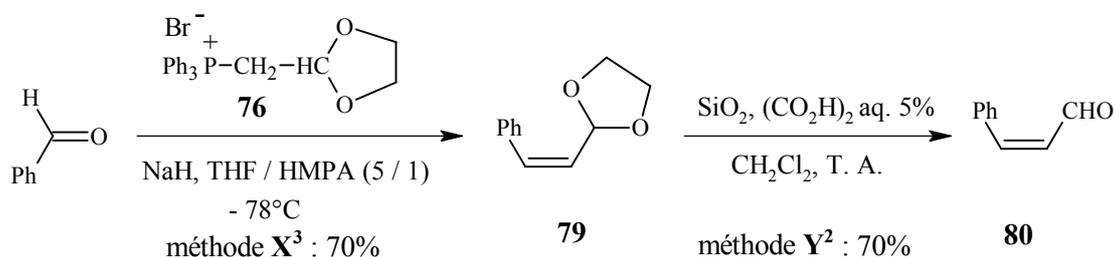


Schéma 41

III. SYNTHÈSE DE (*E*)-3-PHENYLBUT-2-ENAL

Afin de préparer le (*E*)-3-phénylbut-2-énal, nous avons eu recours à la séquence du schéma 42, directement inspirée des travaux publiés en 1955 par Royals et Covington¹³⁴. L'opération se déroule en deux temps ; le (*E*)-3-arylbut-2-énoate d'éthyle est d'abord réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium en alcool allylique qui est ensuite facilement oxydé en aldéhyde par le dioxyde de manganèse.

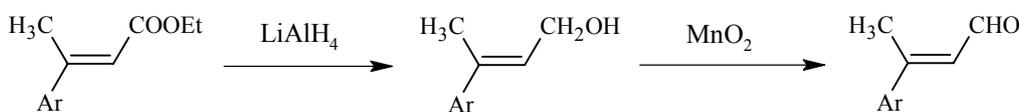


Schéma 42

¹³² T. Sakai *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, **60**, 2911-2915.

¹³³ F. Huet *et al.*, *Synthesis*, 1978, 63-64.

¹³⁴ E. E. Royals et E. R. Covington, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 1697-1698.

1. Aperçu bibliographique

1.1. Synthèse des 3-arylbut-2-énals

Certes de nombreux travaux ont été publiés sur la préparation des 3-arylbut-2-énals mais aucun des auteurs n'évoquent la stéréochimie des aldéhydes α,β -insaturés isolés.

Des méthodes telles que la formylation de β -méthylstyrènes¹¹⁴ avec le réactif de Vilsmeier-Haack ou l'addition d'un magnésien vinylique sur un formamide *N, N*-disubstitué¹³⁵ conduisent au produit désiré avec de bons rendement. On peut également citer la méthode de Julia¹³⁶ pour laquelle le carbinol issu de la réaction de Grignard entre la 4-chlorobut-3-én-2-one et le bromure de phénylmagnésium, se réarrange en milieu acide (Schéma 43).

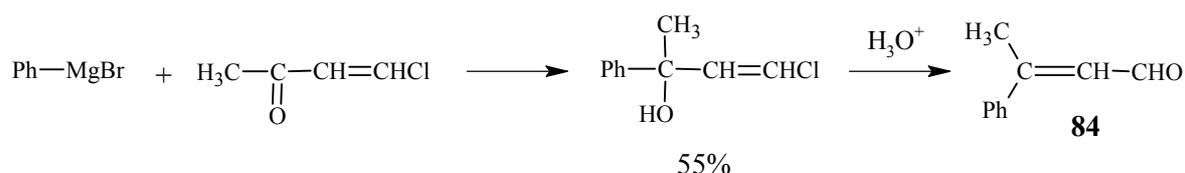


Schéma 43

1.2. Synthèse des (*E*)-3-arylbut-2-énoates d'éthyle

Pour la préparation de ces esters, quelques méthodes ont été décrites mais là non plus aucune indication sur leur stéréochimie n'a été fournie.

Il s'agit, par exemple, du réarrangement d'un éther vinylique γ -hydroxylé en milieu acide (Schéma 44).

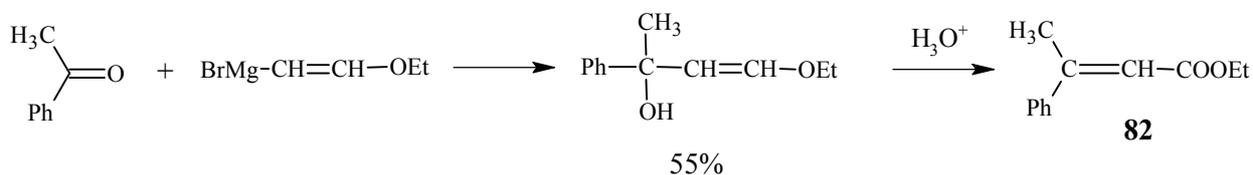


Schéma 44

On peut encore citer l'aldolisation-crotonisation de l'acétophénone et de l'acétate d'éthyle en présence d'amidure de sodium expérimentée par Hauser et Lindsay¹³⁷.

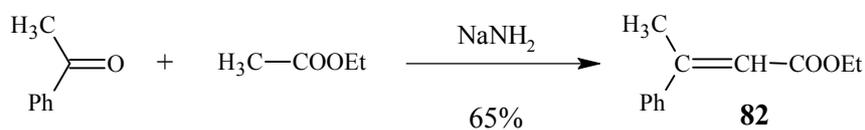


Schéma 45

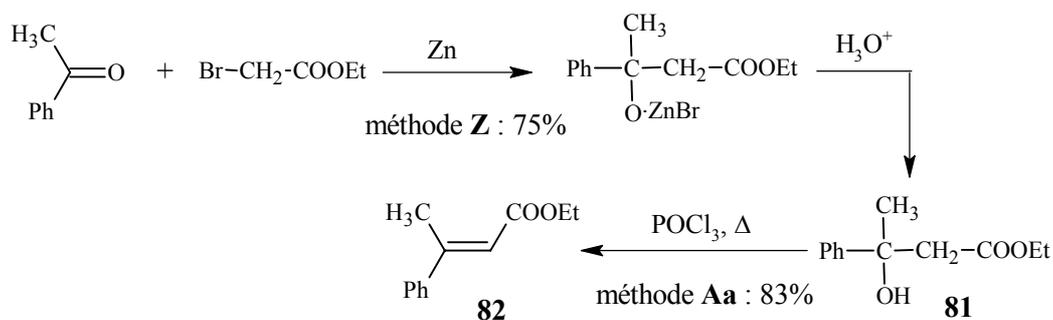
¹³⁵ J. Ficini et H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 6, 1294-1298.

¹³⁶ Julia *et al.*, *Ann. Chim.*, 1950, 5, 595-600.

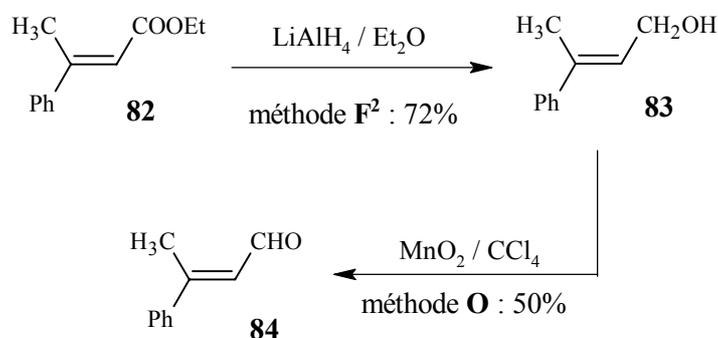
¹³⁷ C. R. Hauser et . Lindsay, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 75, 1050-1051.

2. Travaux réalisés

Afin d'obtenir dans un premier temps le (*E*)-3-arylbut-2-énoate d'éthyle, nous avons mis à profit une méthode expérimentée ultérieurement dans notre laboratoire¹³⁸. L'acétophénone et le bromoacétate d'éthyle ont été condensés en présence de zinc selon une réaction de Reformatskii. Le carbinol, obtenu après hydrolyse de l'intermédiaire organozincique, est déshydraté par chauffage en présence d'oxychlorure de phosphore. Le composé (*E*) 82 est obtenu avec 62% de rendement global.



La réduction du (*E*)-3-phénylbut-2-énoate d'éthyle est effectuée par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium qui préserve la stéréoisométrie du produit de départ. L'oxydation de l'alcool allylique 83 par le dioxyde de manganèse fournit l'aldéhyde correspondant de configuration *E* avec un rendement de 50%.



¹³⁸ P. Ducrey, *Thèse de doctorat*, Université de Nantes, 1985.

IV. SYNTHÈSE DE 3-PHENYLPROPYNAL

1. Aperçu bibliographique

Plusieurs stratégies de synthèse plus ou moins longues peuvent être envisagées afin de synthétiser le 3-phénylpropynal.

Allen et Edens¹³⁹ ont décrit le passage du *trans*-cinnamaldéhyde en 3-phénylprop-2-ynal. Le cinnamaldéhyde est mis en présence de brome pour donner I avec 85% de rendement. Une monodéshydrobromation est effectuée en présence de carbonate de potassium pour fournir l'intermédiaire II qui, après protection de la fonction aldéhydique sous forme d'acétal, subit une deuxième élimination d'acide bromhydrique. Le produit est libéré dans un milieu acide pour conduire au 3-phénylpropynal 85 avec un rendement global de 51%.

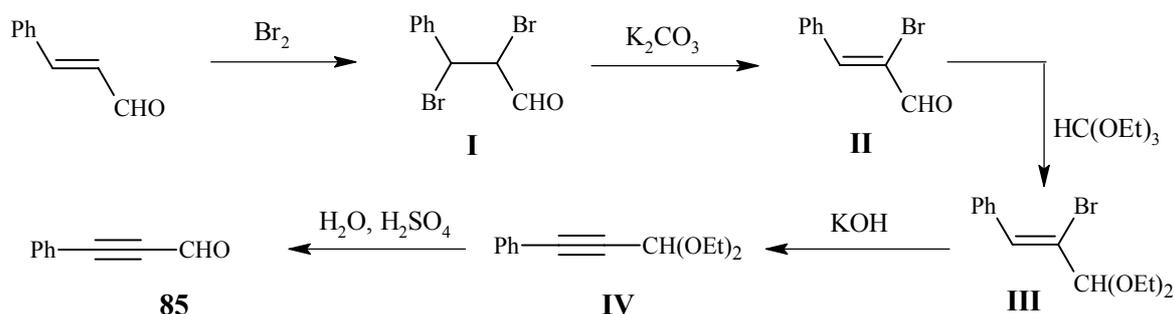


Schéma 48

Une approche alternative de synthèse est la formylation directe du phénylacétylène. En effet, de nombreuses méthodes de couplage de réactifs de Grignard acétyléniques avec des formamides tels que la 2-(*N*-formyl-*N*-méthyl)aminopyridine, la (*N*-formyl-*N*-méthyl)pipérazine et ou encore la (*N*-formyl-*N*-méthyl)pipéridine ont été largement décrites dans la littérature¹⁴⁰. Les meilleurs rendements pour ce type de réactions ont cependant été obtenus en utilisant des formamides simples tels que le diméthylformamide¹⁴¹ et la *N*-formylmorpholine¹⁴².

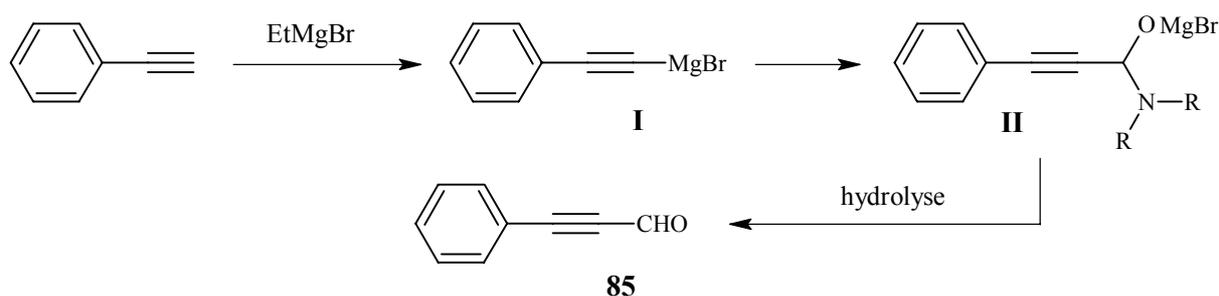


Schéma 49

¹³⁹ C. F. H. Allen, C. O. Edens, Jr, *Organic Synthesis*, Wiley : New-York, 1955, Collect. Vol. III, p 731.

¹⁴⁰ (a) D. Comins et A. I. Meyers, *Synthesis*, 1978, 403-404 ; (b) W. Amaratunga et J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron Letters*, 1983, 24 (11), 1143-1146.

¹⁴¹ G. A. Olah *et al.*, *Synthesis*, 1984, 228-229.

¹⁴² G. A. Olah *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3856-3857.

Cependant, dans cette stratégie, les rendements restent modestes¹⁴³ car le problème majeur est la formation d'un produit secondaire (alcool) provenant de l'addition d'une deuxième molécule de Grignard.

Une alternative de synthèse est la formylation d'un acétylure avec le paraformaldéhyde suivie de l'oxydation de l'alcool propargylique généré¹⁴⁴.

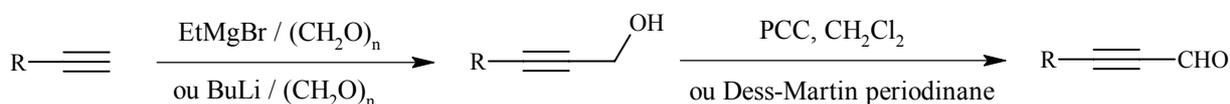


Schéma 50

2. Travaux réalisés

Pour synthétiser le 3-phénylpropynal, une méthode décrite par Journet *et al.*¹⁴⁵ a été exploitée. L'intérêt de cette stratégie est une synthèse en une seule étape avec le diméthylformamide et une étape d'hydrolyse douce en milieu biphasique.

Le phénylacétylène est transformé en sel de lithium correspondant en présence de butyllithium, puis deux équivalents de diméthylformamide sont additionnés à -40°C pour former l'intermédiaire I. La solution contenant I est alors versée dans un milieu biphasique constitué d'un tampon phosphate et de *ter*-butylméthyléther. Ainsi, la formation de produits secondaires provenant d'additions de Michael du diméthylamidure de lithium généré est évitée car le sel en question est piégé.

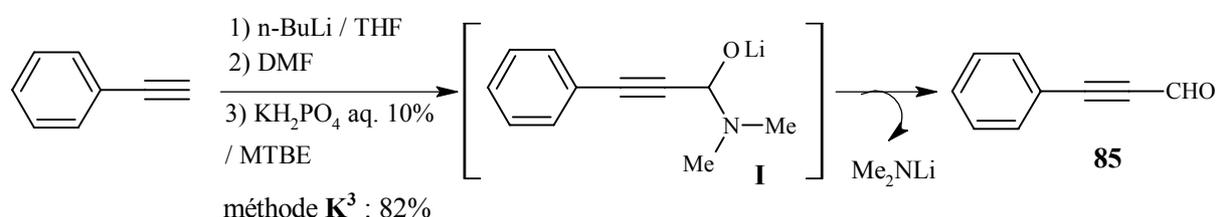


Schéma 51

¹⁴³ (a) E. R. H. Jones *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1958, 1054-1059 ; (b) K. Mikami *et al.*, *Synlett*, 1993, 23-25 ; (c) K. Mikami *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1993, 34(22), 3571-3572.

¹⁴⁴ (a) J. A. Marschall *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 1616-1623 ; (b) N. A. Petasis et K. A. Teets, *Tetrahedron Letters*, 1993, 34 (5), 805-808 ; (c) M. Rucker et R. Brückner, *Tetrahedron Letters*, 1997, 38(42), 7353-7356.

¹⁴⁵ M. Journet *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1998, 39, 6427-6428.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. METHODES DE SYNTHESE**A. COMPOSES FORMYLES EN SERIES HETEROCYCLIQUES****1. SYNTHESE DE 1H-(AZA)INDOLE-3-CARBOXALDEHYDES****Méthode J : 7-BROMO-1H-INDOLE 39**

Dans un tricol, introduire 1,00 g (4,95 mmoles) de 2-bromonitrobenzène. Purger plusieurs fois le milieu avec de l'azote gazeux avant d'ajouter 35 mL de tétrahydrofurane anhydre. Refroidir la solution à -40°C . Ajouter lentement 14,8 mL (14,85 mmoles, 3,0 équivalents) d'une solution de bromure de vinylmagnésium 1M dans le THF. Maintenir l'agitation à -40°C pendant 1 heure. Verser une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et laisser la température revenir à l'ambiante. Extraire plusieurs fois le milieu réactionnel par de l'éther diéthylique. Rassembler les phases organiques et les laver successivement avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer. Chromatographier l'huile marron obtenue sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 9 / 1.

Rendement : 47%

Cristaux incolores

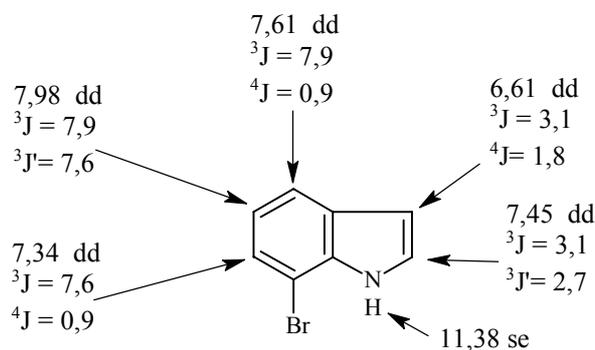
$F^{\circ}\text{C} = 43-44$ (acétate d'éthyle) ; lit(83) = $42-43^{\circ}\text{C}$, lit (85a) = $43-44^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}$

$M_r = 196,05$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3399 (vNH) ; 1425 (vC-N).

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

**Méthode K¹ : 7-BROMO-1H-INDOLE-3-CARBOXALDEHYDE 41**

Placer un tricol muni d'une entrée d'azote, d'un thermomètre plongeant et d'une ampoule de coulée et contenant 6 mL de diméthylformamide anhydre dans un bain de glace et de sel.

Après refroidissement du diméthylformamide, ajouter lentement 0,42 mL (4,49 mmoles, 1,1 équivalent) de POCl_3 . Additionner ensuite tout aussi lentement une solution de 0,80 g (4,08 mmoles) de 7-bromo-1H-indole **39** en solution dans 2 mL de DMF anhydre, en veillant à ce

que la température ne dépasse pas 10 °C. Laisser agiter à 10 °C pendant 45 minutes puis à 35°C pendant 40 minutes. Agiter énergiquement le mélange et introduire 6 g de glace pilée. Poursuivre l'agitation et additionner lentement 1,80 g (44,88 mmoles, 11,0 équivalents) d'hydroxyde de sodium dans 5 mL d'eau. Porter à ébullition pendant 15 minutes, récupérer le précipité obtenu par filtration et le laver plusieurs fois à l'eau. Sécher sous dessiccateur pendant une nuit.

Rendement : 92%

Poudre rose

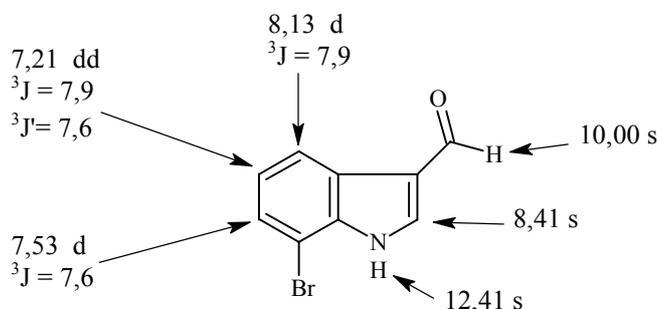
F°C = 167-168 (eau)

C₉H₆BrNO

M_r = 224,06

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3150 (νNH) ; 1639 (νC=O).

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :



Méthode L : 7-BROMO-1-METHYL-1H-INDOLE-3-CARBOXALDEHYDE 42

Chauffer au reflux 1,00 g (4,46 mmoles) de 7-bromo-1H-indole-3-carboxaldéhyde en solution dans 20 mL d'acétonitrile en présence de 2,89 g (8,93 mmoles, 2,0 équivalents) de carbonate de césium pendant 3 heures. Laisser le mélange réactionnel revenir à température ambiante puis ajouter 0,8 mL (13,38 mmoles, 3,0 équivalents) d'iodure de méthyle. Laisser agiter pendant 30 minutes. Filtrer le résidu inorganique et le laver par du dichlorométhane. Laver les phases organiques par de l'eau et les rassembler. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer à sec. Laisser cristalliser.

Rendement : 80%

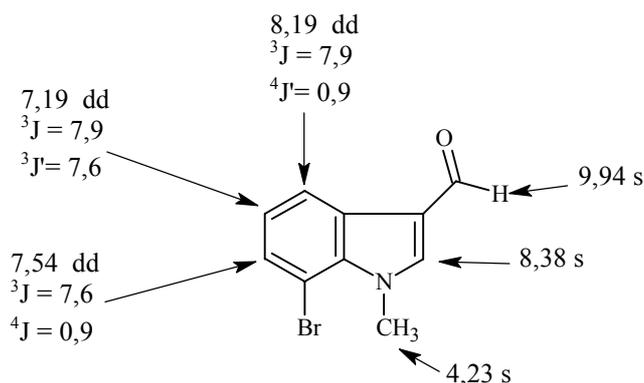
Poudre beige

F°C = 112-113 (dichlorométhane)

C₁₀H₈BrNO

M_r = 238,08

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



Méthode K² : 1H-7-AZAINDOLE-3-CARBOXALDEHYDE 43

A une solution de 1,00 g (8,46 mmoles) de 1H-7-azaindole dans 77 mL d'un mélange nitrométhane / 1,2-dichloroéthane 1 / 1 refroidie à 0°C, ajouter, sous atmosphère inerte, 3,9 mL (42,30 mmoles, 5,0 équivalents) de dichlorométhylméthyléther puis progressivement 3,80 g (28,51 mmoles, 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 55 mL d'eau puis 270 mL d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Extraire le milieu réactionnel par de l'éther diéthylique. Rassembler les phases organiques et les laver par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer à sec.

Rendement : 70%

Solide beige

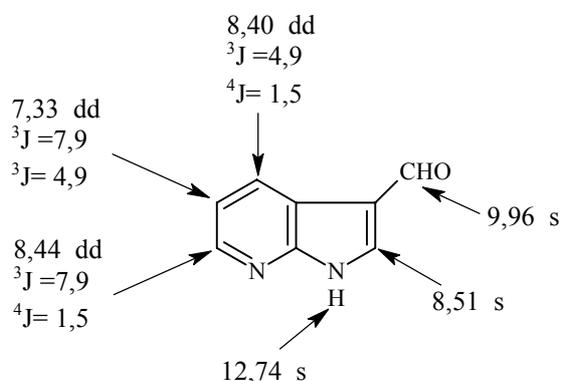
F°C = 203-204 (éther diéthylique)

C₈H₆N₂O

M_r = 146,15

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3104 (vNH) ; 1658 (vC=O).

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



2. SYNTHÈSE DES 1H-INDOLE-5 et 6-CARBOXALDEHYDES

Via la méthode de Leimgruber-Batcho

Méthode H² : 4-METHYL-3-NITROBENZOATE DE METHYLE **47**

Dissoudre 10,00 g (55,20 mmoles) d'acide 4-méthyl-3-nitrobenzoïque dans 150 mL de méthanol. Ajouter, goutte à goutte, 10 mL d'acide sulfurique concentré. Agiter au reflux pendant 15 heures. Evaporer le solvant. Purifier sur colonne de gel de silice en éluant au dichlorométhane.

Rendement : 99 %

Cristaux blancs

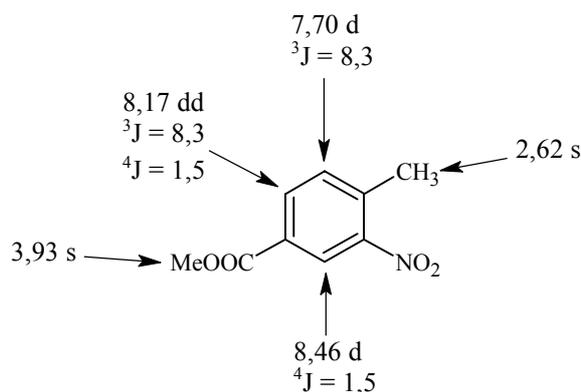
F°C = 49-50 (éthanol absolu)

C₉H₉NO₄

M_r = 195,17

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3091 (ν C-H arom.) ; 2964, 2955 (ν C-H alcane) ; 1725 (ν C=O) ; 1524, 1362 (ν NO₂).

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :



Méthode M : 4-[(E)-2-(DIMETHYLAMINO)VINYL]-3-NITROBENZOATE DE METHYLE **49**

A une suspension de 10,00 g (51,24 mmoles) de 4-méthyl-3-nitrobenzoate de méthyle **47** dans 30 mL de diméthylformamide anhydre, ajouter, sous atmosphère d'azote, 11,36 mL (85,55 mmoles, 1,7 équivalents) de DMFDMA. Chauffer à 110°C pendant 6 heures.

Ajouter 1 L d'eau. Extraire par de l'éther diéthylique, laver la phase organique plusieurs fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer le solvant. Triturer à froid dans de l'éthanol absolu. Filtrer le solide rouge.

Rendement : 78 %

Poudre rouge

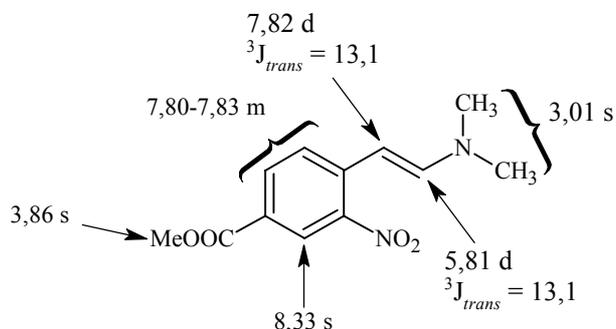
F°C = 126-127 (éthanol absolu)

C₁₂H₁₄N₂O₄

M_r = 250,25

IR (KBr ; cm^{-1}) : 2927, 2880 (ν C-H alcane) ; 1713 (ν C=O) ; 1628, 1605 (ν C=C arom.) ; 1538,1392 (ν NO₂) ; 1261 (ν C-N).

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



Méthode N : 1H-INDOLE-6-CARBOXYLATE DE METHYLE **51**

Placer sous 5 bars d'hydrogène une solution de 9,50 g (37,96 mmoles) de 4-[(*E*)-2-(diméthylamino)vinyl]-3-nitrobenzoate **49** dans 60 mL de toluène. Ajouter 6,32 g de palladium sur charbon à 5 %. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Filtrer sur Célite. Evaporer le filtrat. Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange hexane / acétate d'éthyle dans les proportions 7 / 3.

Rendement : 74 %

Poudre blanche

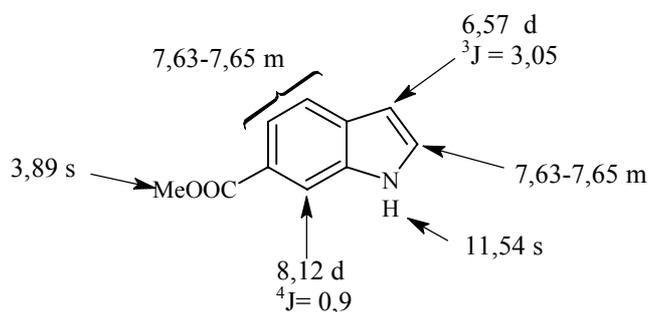
F°C = 80-81 (acétate d'éthyle)

C₁₀H₉NO₂

M_r = 175,18

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3340 (ν NH) ; 2950, 2847 (ν C-H alcane) ; 1686 (ν C=O) ; 1261 (ν C-N).

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



Méthode F² : 1H-INDOL-6-YLMETHANOL 53

Sous atmosphère d'azote, à une suspension de 1,12 g (29,51 mmoles, 1,1 équivalents) d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 60 mL de tétrahydrofurane anhydre, ajouter 4,7 g (26,83 mmoles) de 1H-indole-6-carboxylate de méthyle **51**. Agiter pendant 24 heures à température ambiante. Reprendre le mélange réactionnel par une solution aqueuse à 5 % d'hydrogénosulfate de potassium. Filtrer sur Célite. Extraire par de l'éther diéthylique. Laver la phase organique par de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer le solvant.

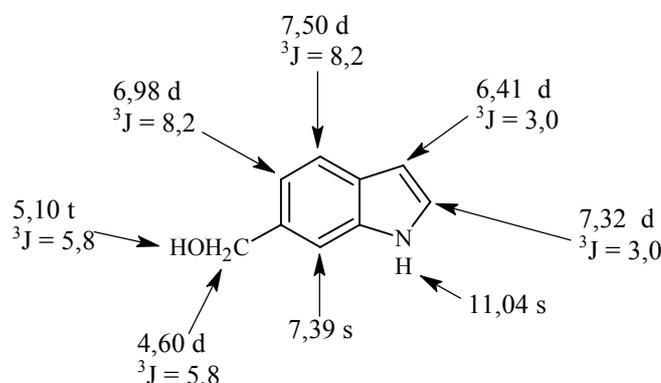
Rendement : 79 %

Huile incolore

C₉H₉NO

M_r = 147,18

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :

**Méthode O : 1H-INDOLE-6-CARBOXALDEHYDE 55**

Dissoudre 2,82 g (19,17 mmoles) de 1H-indol-6-ylméthanol **53** dans 100 mL de dichlorométhane anhydre. Ajouter 7,00 g (80,51 mmoles, 4,2 équivalents) de dioxyde de manganèse. Laisser agiter la suspension à température ambiante pendant 48 heures. Filtrer le résidu inorganique sur Célite et le laver par du chloroforme. Evaporer le filtrat à sec.

Rendement : 72 %

Poudre blanche

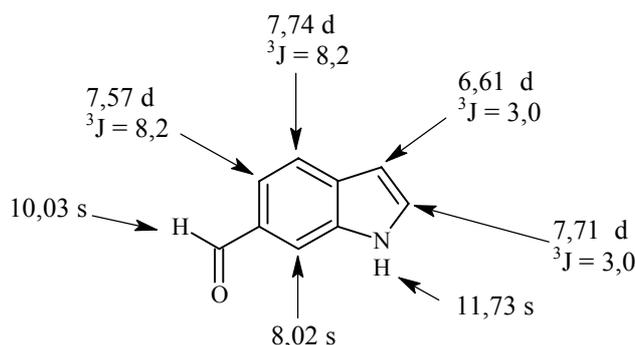
F°C = 130-131°C

C₉H₇NO

M_r = 145,16

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3286 (νNH) ; 1661 (ν C=O) ; 1301 (ν C-N).

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



3. SYNTHÈSE DE L'ACIDE 1H-INDAZOLE-3-CARBOXYLIQUE

Voie A : A partir de l'isatine

Méthode P : 1H-INDAZOLE-3-CARBOXYLATE D'ETHYLE 56

A une solution de 4,10 g d'hydroxyde de sodium (102,50 mmoles, 1,02 équivalents) dans 65 mL d'eau, ajouter 14,70 g (100,00 mmoles) d'isatine. Refroidir à 0°C. Mélanger à une solution de 6,90 g de nitrite de sodium (100,00 mmoles, 1,0 équivalent) dans 25 mL d'eau préalablement amenée à 0 °C. Ajouter rapidement le mélange réactionnel à une solution de 19,10 g (194,70 mmoles, 1,9 équivalents) d'acide sulfurique concentré dans 200 mL d'eau refroidie à 0°C par de la glace. La température du milieu réactionnel ne doit pas dépasser 4°C. A la fin de l'addition, laisser la solution sous agitation pendant 15 minutes. Ajouter une solution de 54,00 g de chlorure d'étain dihydraté (239,30 mmoles, 2,4 équivalents) dans 85 mL d'acide chlorhydrique concentré refroidie à 0°C. Laisser le mélange réactionnel sous agitation pendant 1 heure. Filtrer le précipité formé sur fritté.

Chauffer au reflux une solution de 12,00 g du solide récupéré dans 200 mL d'éthanol en présence de 6,00 g d'acide sulfurique concentré pendant 2 heures. Evaporer le solvant et reprendre l'huile obtenue par du dichlorométhane. Laver successivement la phase organique par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 4% et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer à sec. Purifiée l'huile obtenue par deux passages successifs sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol à 98% dans les proportions 98 / 2 puis par un mélange dichlorométhane / éther diéthylique dans les proportions 8 / 2.

Rendement : 32%

poudre beige

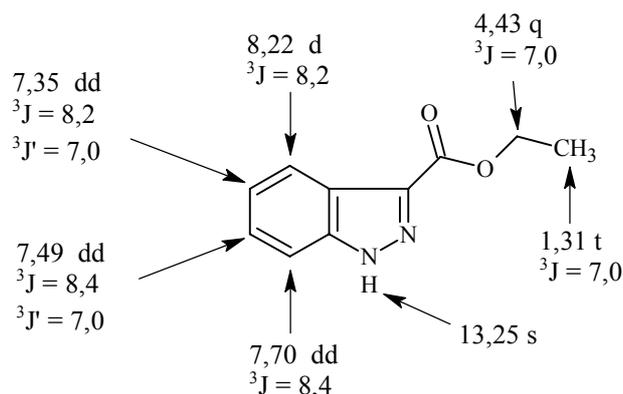
F°C = 134-135 (dichlorométhane) ; lit(102) = 135-136°C

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_r = 190,20$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3297 (vNH) ; 3083, 3056 (vC-H arom.) ; 2984, 2921 (vC-H alcane) ; 1721 (vC=O) ; 1275, 1232 (vC-O ester)

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



Voie B : A partir de la 2-acétyl-1-phénylhydrazine¹⁰³

Méthode Q : N-ACÉTYLAMINOISONITROSOACETANILIDE 57a

Chauffer à 100°C une suspension de 10,00 g (66,00 mmoles) de β -acétylphénylhydrazine, de 15,00 g (216,00 mmoles, 3,3 équivalents) de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 61,60 g (434,00 mmoles, 6,6 équivalents) de sulfate de sodium dans 200 mL d'eau contenant 67 mL d'HCl 1M. Ajouter, goutte à goutte, une solution de 13,20 g (79,00 mmoles, 1,2 équivalents) d'hydrate de chloral. Laisser le mélange réactionnel en contact à cette température pendant 10 minutes. Après refroidissement à température ambiante, évaporer la moitié du solvant. Mettre au réfrigérateur pendant 12 heures. Filtrer le précipité formé.

Rendement : 83%

Solide jaune

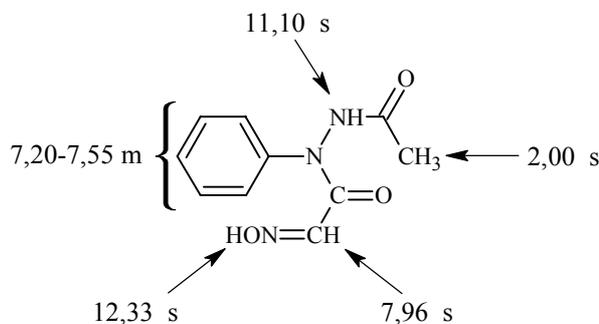
F°C = 139-140 (eau) ; lit(103) = 135°C

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$

$M_r = 221,22$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3278 (νNH) ; 3064, 3007 ($\nu\text{C-H}$ arom.) ; 1688 ($\nu\text{C=O}$) ; 1666 ($\nu\text{C=N}$).

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



Méthode R : ACIDE 1H-INDAZOLE-3-CARBOXYLIQUE 58

Chauffer 28 mL d'acide sulfurique concentré à 55°C. Ajouter petit à petit 5,58 g (25,20 mmoles) de *N*-acétylaminoisonitrosoacétanilide. Chauffer le mélange réactionnel à 85°C et laisser en réaction à cette température pendant 15 min. Verser la solution sur 80 g de glace et chauffer au reflux pendant 2 heures et demie. Filtrer le précipité obtenu sur verre fritté et laver à l'eau.

Rendement : 50%

poudre marron claire

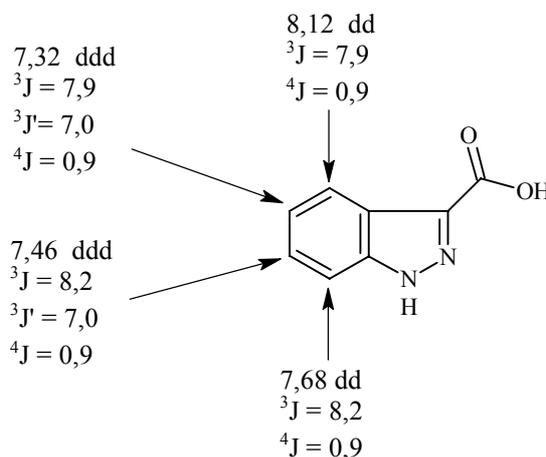
F°C = 254-255 (eau) ; lit(101) = 268-268,5°C, lit(103) = 267-268°C

C₈H₆N₂O₂

M_r = 162,15

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3163 (νNH) ; 2598, 2740, 2939 (νOH acide) ; 1686 (νC=O).

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :

**4. SYNTHÈSE DU 1H-INDAZOLE-3-CARBOXALDEHYDE**

Voie A : Réduction de l'amide de Weinreb

Méthode S¹ : (3-N-METHOXY-N-METHYL)-1H-INDAZOLE-3-CARBOXAMIDE 59

Dissoudre 0,50 g (3,08 mmoles) d'acide **58** dans 5,5 mL de dichlorométhane anhydre. Ajouter 0,45 g (4,60 mmoles, 1,5 équivalents) de *N,O*-diméthylhydroxylamine et 1,3 mL (9,26 mmoles, 3,0 équivalents) de triéthylamine. Refroidir à 0°C. Additionner, goutte à goutte, 0,5 mL (3,39 mmoles, 1,1 équivalents) de dichlorophosphate de phényle. Laisser le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 8 jours. Laver la solution par de l'eau. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer à sec. Purifier l'huile obtenue sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol dans les proportions 97 / 3.

Rendement : 38%

Solide beige

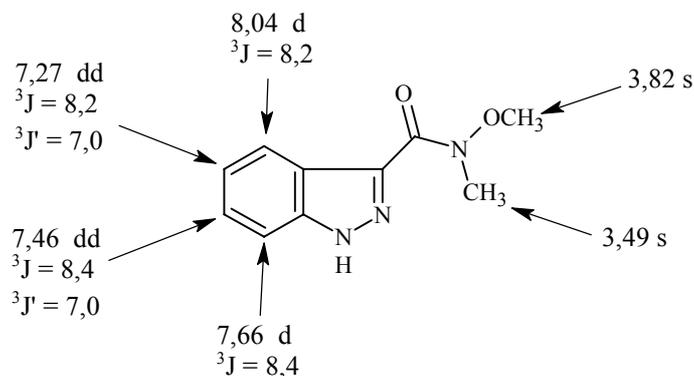
F°C = 145-146 (dichlorométhane)

C₁₀H₁₁N₃O₂

M_r = 205,22

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3173 (νNH) ; 2929 (νCH alcane) ; 1608 (νC=O).

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :



Méthode S² : *N*-METHOXY-*N*-METHYL-1*H*-INDAZOLE-3-CARBOXAMIDE **59**

A une solution de 0,5 g (3,08 mmoles) d'acide 1*H*-indazole-3-carboxylique dans 25 mL de dichlorométhane anhydre, ajouter 0,95 g (3,69 mmoles, 1,2 équivalents) d'iodure de 2-chloro-*N*-méthylpyridinium, 0,45 g (4,60 mmoles, 1,5 équivalents) de *N,O*-diméthylhydroxylamine et 1,3 mL (9,26 mmoles, 3,0 équivalents) de triéthylamine. Chauffer au reflux pendant 2 heures et demie. Refroidir le milieu réactionnel et verser de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher puis concentrer la phase organique. Chromatographier le résidu obtenu sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol dans les proportions 95 / 5.

Rendement : 22%

Méthode F³ : 1*H*-INDAZOLE-3-CARBOXALDEHYDE **60**

A une suspension de 60 mg (1,58 mmoles, 1,5 équivalents) d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 7 mL de tétrahydrofurane anhydre refroidie à 0 °C, ajouter une solution de 0,20 g (0,975 mmoles) d'amide **59** dans 2 mL de THF anhydre. Laisser sous agitation à 0 °C pendant 1 heure et demie. Ajouter 4,6 mL d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 5%. Filtrer sur Célite. Evaporer le filtrat à sec. Reprendre par du dichlorométhane et laver par de l'eau. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer à sec.

Rendement : 56%

Solide beige

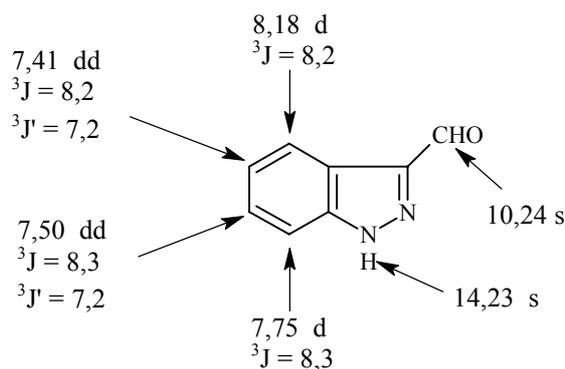
F°C = 140-141 (dichlorométhane)

C₈H₆N₂O

M_r = 146,15

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3263 (νNH) ; 1671 (νC=O).

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



Voie B : Oxydation ménagée de l'alcool

Méthode F² : 3-HYDROXYMETHYL-1H-INDAZOLE **57b**

A une suspension de 0,30 g (7,90 mmoles, 3,0 équivalents) d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre, ajouter une solution de 0,50 g (2,63 mmoles) d'indazole-3-carboxylate d'éthyle dans 5 mL de THF anhydre. Laisser agiter à température ambiante pendant 6 heures. Neutraliser l'hydruure d'aluminium et de lithium en excès par une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 5 % et filtrer sur Célite. Evaporer le filtrat à sec, reprendre par du dichlorométhane. Laver par de l'eau. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer à sec.

Rendement : 84%

Solide beige

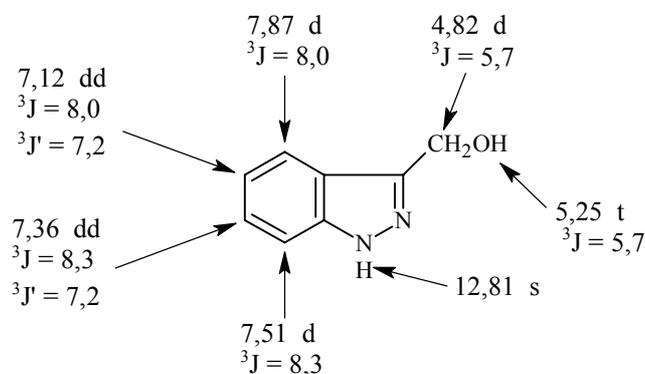
F°C = 140-141 (dichlorométhane) ; lit(101) = 138-139

C₈H₈N₂O

M_r = 148,16

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3180 (νOH) ; 2944 (νCH alcane) ; 1618, 1459 (νC=C arom.).

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



Méthode O : 1H-INDAZOLE-3-CARBOXALDEHYDE 60

Dissoudre 0,20 g (1,35 mmoles) de 3-hydroxyméthyl-1H-indazole 57 dans 8 mL de dichlorométhane anhydre. Ajouter 0,75 g (8,51 mmoles, 6,3 équivalents) de dioxyde de manganèse. Laisser agiter la suspension à température ambiante pendant 2 jours. Filtrer le résidu inorganique sur Célite et le laver par du chloroforme. Evaporer le filtrat à sec.

Rendement : 90%

5. SYNTHÈSE DU 1-METHYL-1H-INDAZOLE-3-CARBOXALDEHYDE**Méthode L : 1-METHYL-1H-INDAZOLE-3-CARBOXALDEHYDE ET 2-METHYL-2H-INDAZOLE-3-CARBOXALDEHYDE 61 et 62**

Chauffer au reflux 1,00 g (6,84 mmoles) de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde en solution dans 50 mL d'acétonitrile en présence de 4,43 g (13,68 mmoles, 2,0 équivalents) de carbonate de césium pendant 2 heures. Laisser le mélange réactionnel revenir à température ambiante puis ajouter 0,5 mL (8,21 mmoles, 1,2 équivalents) d'iodure de méthyle. Laisser agiter pendant 30 minutes. Filtrer le résidu inorganique et le laver par du dichlorométhane. Laver les phases organiques par de l'eau et les rassembler. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer à sec. Purifier 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.

Rendement global : 59% (12% de 62 et 47% de 61)

1-METHYL-1H-INDAZOLE-3-CARBOXYLATE D'ETHYLE 61

Rendement : 47%

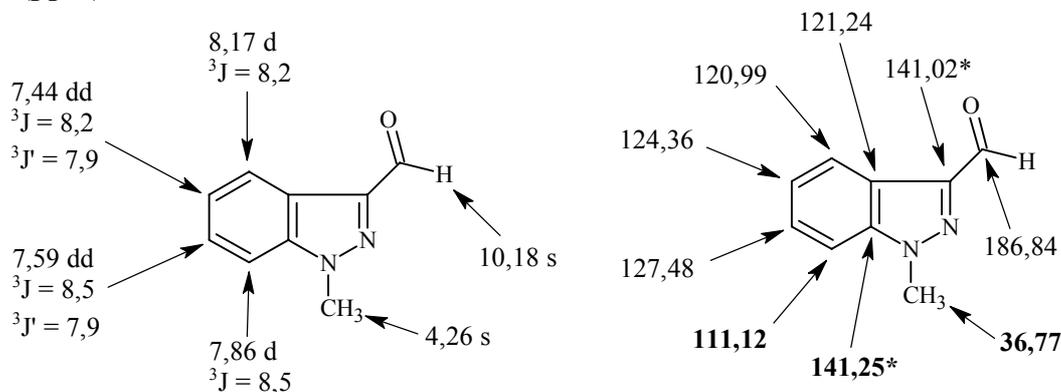
Solide jaune orangé

$C_9H_8N_2O$

$M_r = 160,17$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 2925,2850 (vCH aldéhyde) ; 1676 (vC=O).

RMN (250 MHz) du 1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz et RMN (250 MHz) ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

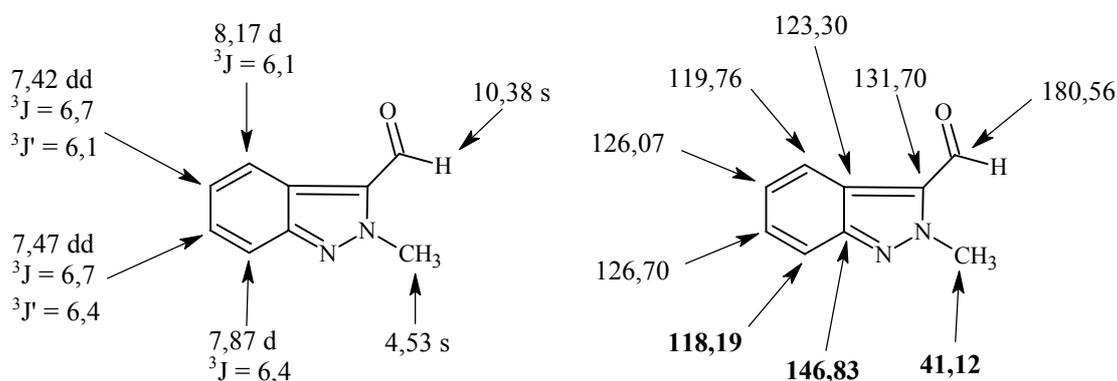


2-METHYL-2H-INDAZOLE-3-CARBOXYLATE D'ETHYLE 62

Rendement : 12%
 Solide jaune orangé
 $C_9H_8N_2O$
 $M_r = 160,17$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 2925, 2850 (vCH aldéhyde) ; 1676 (vC=O).

RMN (250 MHz) du 1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz et RMN (250 MHz) ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

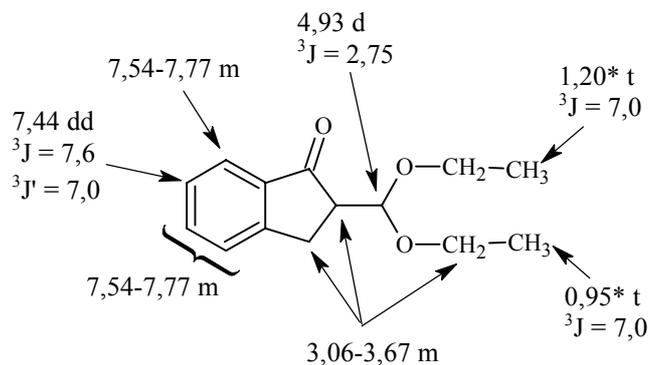
**B. INDENE-2-CARBOXALDEHYDE****Méthode T : 2-DIETHOXYMETHYLINDAN-1-ONE 63**

Dans un tricol muni d'une entrée d'azote, d'une ampoule isobare et d'une garde à chlorure de calcium, introduire 12,6 mL (75,66 mmoles, 2 équivalents) d'orthoformiate d'éthyle. Refroidir le milieu réactionnel à $-30^\circ C$, puis ajouter 11,45 mL (90,79 mmoles, 2,4 équivalents) de $BF_3 \cdot Et_2O$ en solution dans 15 mL de dichlorométhane anhydre. Amener la température à $0^\circ C$ et laisser sous agitation pendant 15 minutes. Refroidir à $-78^\circ C$ et ajouter, goutte à goutte, une solution de 5,00 g (37,83 mmoles) d'indan-1-one dans 15 mL de dichlorométhane puis 19,77 mL (113,49 mmoles, 3 équivalents) de diisopropyléthylamine. Amener la température à $-20^\circ C$ et laisser sous agitation pendant 2 heures et demie. Evaporer le mélange réactionnel et isoler une huile rouge. Chromatographier le résidu sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'éther diéthylique dans les proportions 6 / 4.

Rendement : 54%
 Huile jaune
 $C_{14}H_{18}O_3$
 $M_r = 234,30$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 2977, 2930, 2882 (vCH alcane) ; 1715 (vC=O) ; 1126, 1090 (vC-O éther)

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



Méthode U : INDENE-2-CARBOXALDEHYDE 64

A une solution de 2,00 g (8,53 mmoles) de 2-diéthoxyméthylindane-1-one dans 15 mL de méthanol anhydre, ajouter 0,32 g de borohydrure de sodium. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Ajouter 7 mL d'acide chlorhydrique 6 M au mélange et laisser de nouveau sous agitation pendant 2 heures. Evaporer le milieu réactionnel. Verser de l'eau et extraire plusieurs fois par de l'éther diéthylique. Rassembler les phases organiques, les sécher et les concentrer. Chromatographier le résidu sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rendement : 32%

Cristaux jaunes

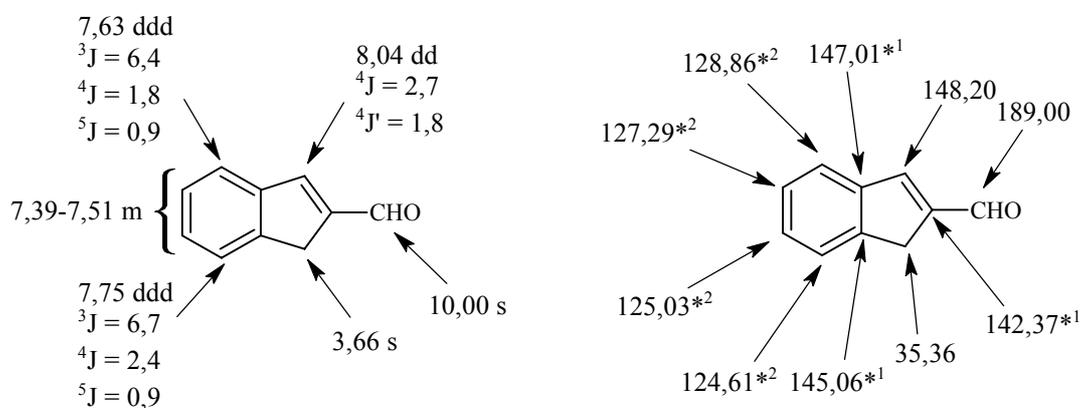
F°C = 47-48 (dichlorométhane) ; lit(109) = 49-50,5°C, lit(111) = huile

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}$

$M_r = 144,17$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 1660 ($\nu\text{C}=\text{O}$).

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz et RMN (250 MHz) ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :



C. DICYCLOPROPYLACETALDEHYDE

Méthode V : DICYCLOPROPYLACETALDEHYDE 64

Sous atmosphère d'azote, dans 80 mL de diméthylsulfoxyde anhydre, introduire 2,90 g (72,62 mmoles, 1,6 équivalents) d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile minérale. Agiter et ajouter 5,00 g (45,39 mmoles) de dicyclopropylcétone puis 14,81 g (72,62 mmoles, 1,6 équivalents) d'iodure de triméthylsulfonium. Laisser sous agitation 1 heure à température ambiante puis 1 heure et demie à 60°C et enfin 1 heure à 80°C. Laisser refroidir et verser sur 200 mL d'eau glacée. Amener le pH à 6-7 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. Faire une distillation par entraînement à la vapeur. Saturer le distillat avec 20 g de chlorure de sodium. Extraire plusieurs fois à l'éther diéthylique. Rassembler les phases organiques. Sécher et concentrer à l'évaporateur rotatif. Distiller le résidu obtenu sous pression réduite.

Rendement : 38%

Liquide jaune

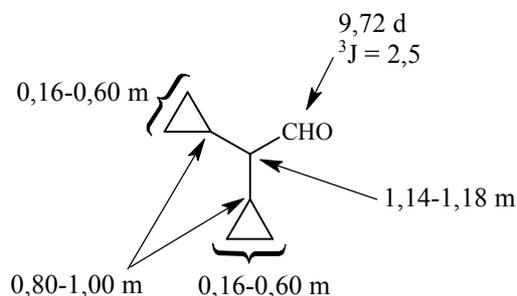
Lit(50) = Eb₁₅ : 64-65°C

C₈H₁₂O

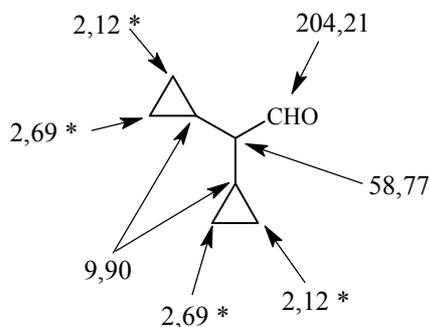
M_r = 124,18

IR (NaCl ; cm⁻¹) : 3082, 3008 (vCH alcane) ; 2813, 2713 (vCH aldéhyde) ; 1727 (vC=O).

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :



RMN (250 MHz) du ¹³C (DMSO d₆), δ (ppm) :



D. SERIE DES 3-ARYLACRYLALDEHYDES ET ANALOGUES

1. SYNTHÈSE DE (2E)-3-ARYLACRYLALDEHYDES

*Voie A par la méthode de Cresp et al. modifiée*¹²⁸

Méthode W¹ : BROMURE DE (1,3-DIOXOLAN-2-YLMETHYL)(TRIBUTYL) PHOSPHONIUM **66**

A l'abri de l'humidité, ajouter 9,00 g (44,40 mmoles) de tributylphosphine en une seule fois à 7,41 g (44,40 mmoles, 1 équivalent) de 2-bromométhyl-1,3-dioxolane. Porter à 90°C sous agitation et maintenir à cette température pendant 3 jours. Recueillir une huile jaune visqueuse.

Rendement quantitatif

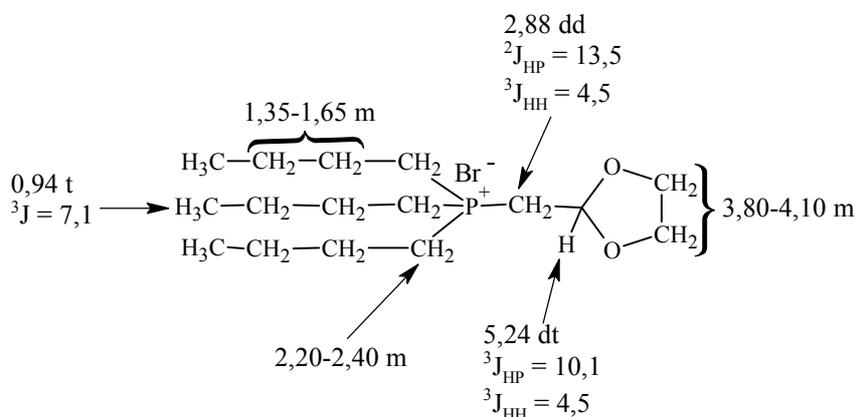
Huile jaune visqueuse

C₁₆H₃₄BrO₂P

M_r = 369,32

IR (NaCl ; cm⁻¹) : 2961, 2929, 2874 (νCH alcane.) ; 1465, 1384 (νCH₃) ; 1131, 1098, 1018 (νC-O éther) ; 971 (νC-O éther cyclique).

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :



Méthode X¹ : 2-[(E)-2-(4-BROMOPHENYL)VINYL]-1,3-DIOXOLANE **68**

Dans un tricol muni d'une entrée d'azote, d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, introduire 4,36 g (11,83 mmoles, 1 équivalent) de bromure de tributyl-(1,3-dioxolan-2-yl)méthylphosphonium **66**, 2,00 g (11,83 mmoles) de *p*-bromobenzaldéhyde et 100 mL de diméthylformamide anhydre. Chauffer à 90°C puis ajouter, goutte à goutte, sous agitation, une solution molaire de méthylate de sodium (11,83 mmoles, 1 équivalent) dans le méthanol anhydre. L'addition terminée, maintenir l'agitation à 90°C pendant 16 heures. Evaporer le diméthylformamide sous pression réduite et reprendre le mélange réactionnel par de l'eau. Extraire plusieurs fois par de l'éther diéthylique. Rassembler les phases étherées et laver par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole et d'éther diéthylique dans les proportions 65 / 35.

Rendement = 57 %

Cristaux blancs

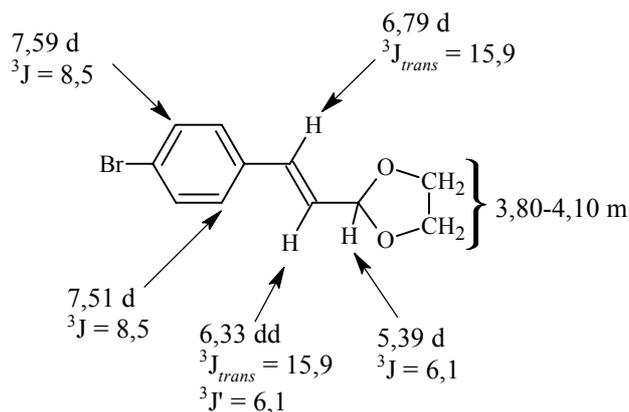
F°C = 92-93 (éther diéthylique)

C₁₁H₁₁BrO₂

M_r = 255,11

IR (KBr ; cm⁻¹) : 2956, 2881 (νCH alcane) ; 1661 (νC=C) ; 1582, 1484 (νC=C arom.) ; 1157, 1064 (νC-O ether) ; 957 (νC-O éther cyclique) ; 851 (νCH arom.)

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :



Méthode Y¹ : (2E)-3-(4-BROMOPHENYL)ACRYLALDEHYDE 69

Solubiliser 0,40 g (1,57 mmoles) de 2-[(E)-2-(4-bromophényl)vinyl]-1,3-dioxolane dans 15 mL de tétrahydrofurane. Ajouter 15 mL d'une solution aqueuse 2,5 M d'acide chlorhydrique. Maintenir l'agitation 24 heures. Ajouter 75 mL d'eau puis extraire le milieu réactionnel par de l'éther diéthylique. Rassembler les extraits étherés, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre et concentrer.

Rendement = 78%

Cristaux blancs

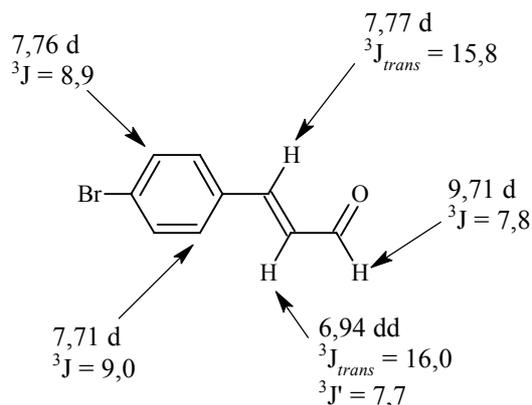
F°C = 79-80 (éther diéthylique)

C₉H₇BrO

M_r = 211,06

IR (KBr ; cm⁻¹) : 2810, 2731 (νCH aldéhyde) ; 1674 (νC=O) ; 1571, 1480 (νC=C arom.) ; 806 (νCH arom.)

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



Voie B via un amide de Weinreb

Méthode S¹ : (2E)-3-(4-CHLOROPHENYL)-N-METHOXY-N-METHYLACRYLAMIDE
75

A une solution de 3,00 g (16,42 mmoles) d'acide *p*-chlorocinnamique dans 50 mL de dichlorométhane, ajouter 1,70 g (18,07 mmoles, 1,1 équivalents) de chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine et 6,7 mL (49,26 mmoles, 3 équivalents) de triéthylamine. Refroidir le mélange réactionnel à 0°C et ajouter 2,5 mL (16,42 mmoles, 1 équivalent) de dichlorophosphate de phényle. Laisse revenir à température ambiante et agiter pendant 3 jours. Extraire le milieu réactionnel par du dichlorométhane. Rassembler les phases organiques, les sécher et concentrer. Chromatographier le résidu obtenu sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane dans les proportions 85 / 15.

Rendement = 71%

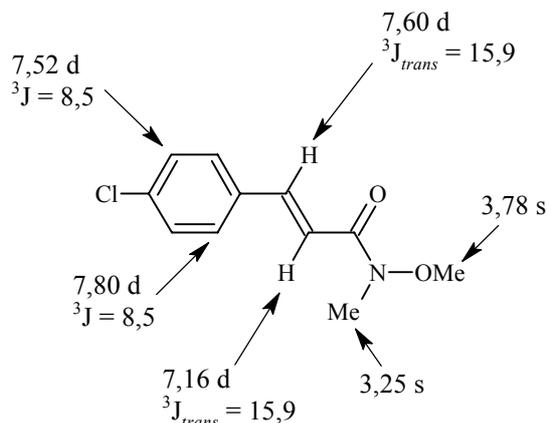
Poudre blanche

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$

$M_r = 225,67$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3088, 3009 (vCH arom.) ; 2961, 2932 (vCH alcane) ; 1650 (vC=O) ; 1614, 1487, 1452 (vC=C arom.) ; 827 (vCH arom.)

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



Méthode F³ : (2E)-3-(4-CHLOROPHENYL)ACRYLALDEHYDE 67

A 0,32 g (8,42 mmoles, 1 équivalent) d'hydru de lithium et d'aluminium en suspension dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre, à 0°C et sous flux d'argon, ajouter 1,90 g (8,42 mmoles, 1 équivalent) de (2E)-3-(4-chlorophényl)-N-méthoxy-N-méthylacrylamide **75** en solution dans 20 mL de tétrahydrofurane. Laisser sous agitation à 0°C pendant 45 minutes. Arrêter la réaction en versant une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 5 %. Filtrer sur Célite et laver avec du dichlorométhane. Extraire, sécher sur sulfate de sodium et concentrer. Purifier le résidu à deux reprises sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane / hexane dans les proportions 95 / 5.

Rendement = 11%

Solide beige clair

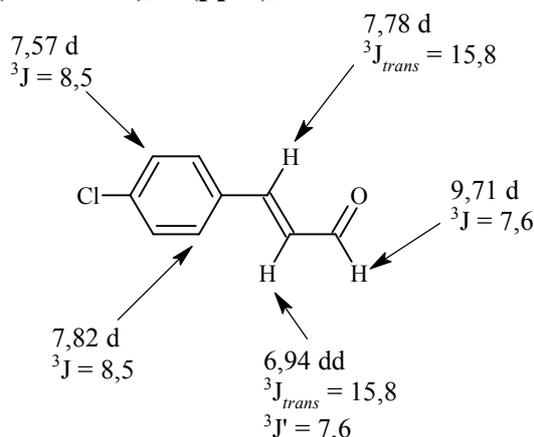
F°C = 59-60 (dichlorométhane)

C₉H₇ClO

M_r = 166,61

IR (KBr ; cm⁻¹) : 2882, 2818 (νCH aldéhyde) ; 1671 (νC=O) ; 1622 (νC=C) ; 1590, 1483 (νC=C arom.) ; 806 (νCH arom.)

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :



*Voie C selon la méthode de Daubresse et al.*¹³⁰

Méthode W² : BROMURE DE (1,3-DIOXOLAN-2-YLMETHYL)(TRIPHENYL) PHOSPHONIUM 76

A l'abri de l'humidité, introduire dans un ballon 60,00 g (228,75 mmoles, 1 équivalent) de triphénylphosphine et 23,64 mL (228,75 mmoles) de 2-(bromométhyl)-1,3-dioxolane. Chauffer, sous agitation, à 100°C pendant 16 heures. Filtrer le précipité, le laver à l'éther diéthylique anhydre. Sécher sous dessiccateur pendant 24 heures. Recristalliser dans un mélange dichlorométhane / éther diéthylique anhydre.

Rendement = 70 %

Solide blanc

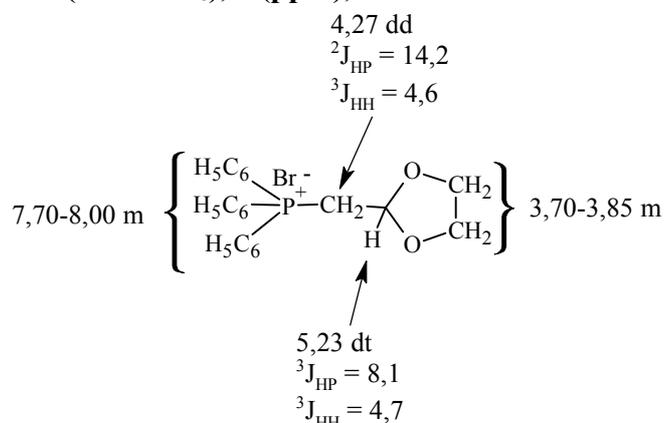
F°C = 172-173 (dichlorométhane / éther diéthylique) ; lit(127) = 172-173°C

C₂₁H₂₂BrO₂P

M_r = 417,28

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3049, 3009 (νCH arom.) ; 2886, 2834 (νCH alcane) ; 1585, 1481 ($\nu\text{C}=\text{C}$ arom.) ; 1486 (νCH_2) ; 1109 ($\nu\text{C}-\text{O}$ éther) ; 929 ($\nu\text{P}-\text{C}$) ; 746, 720, 688 (νCH arom.)

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



Méthode X² : (2E)-3-(NAPHT-2-YL)ACRYLALDEHYDE 78

Sous atmosphère d'argon, dissoudre, dans un tricol muni d'une ampoule de coulée, 2,00 g (12,81 mmoles) de 2-naphtaldehyde dans 50 mL de dichlorométhane. Ajouter 4,1 mL (12,81 mmoles, 1 équivalent) de tris(méthoxyéthoxyéthyl)amine. A température ambiante, additionner 30 mL d'une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 puis 21,47 g (51,24 mmoles, 4 équivalents) de bromure de (1,3-dioxolan-2-ylmethyl)(triphenyl)phosphonium. Porter le milieu réactionnel au reflux et maintenir sous agitation vigoureuse à cette température pendant 24 heures. Après refroidissement, extraire le milieu réactionnel au dichlorométhane. Rassembler les phases organiques et les laver à l'eau. Les Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et concentrer. Chromatographier le résidu sur colonne de gel de silice en éluant au dichlorométhane.

L'huile obtenue est un mélange des isomères *Z/E* de l'acétal et de l'aldéhyde dans les proportions 8/1.

Pour une conversion en aldéhyde *E*, il suffit de placer l'huile obtenue dans un mélange de 70 mL de tétrahydrofurane et de 70 mL d'une solution aqueuse 2,5 M d'acide chlorhydrique (méthode **W**¹). Maintenir l'agitation 24 heures. Ajouter 75 mL d'eau puis extraire le milieu réactionnel par de l'éther diéthylique. Rassembler les extraits étherés, laver à l'eau et sécher sur sulfate de sodium anhydre et concentrer.

Rendement = 80%

Poudre jaune pâle

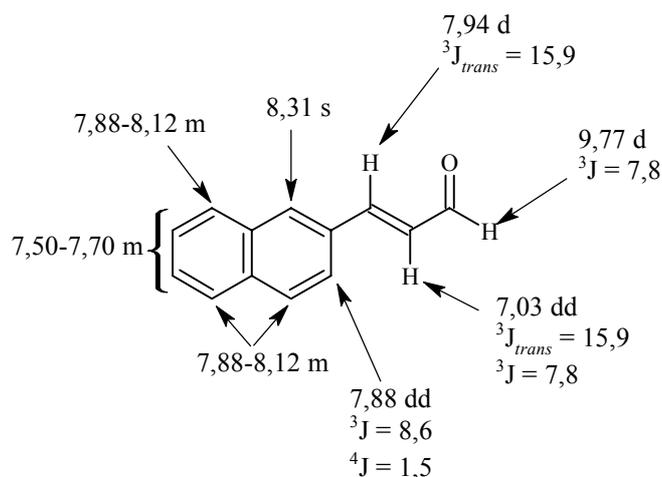
F°C = 125-126 (éther diéthylique) ; lit(124a) = 122-124

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$

$M_r = 182,22$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3058, 2985 (νCH arom.) ; 2843, 2731 (νCH aldéhyde) ; 1671 ($\nu\text{C}=\text{O}$) ; 1616 ($\nu\text{C}=\text{C}$) ; 484 (νCH arom.).

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



2. SYNTHÈSE DU (Z)-3-PHENYLACRYLALDEHYDE

Méthode X³ : 2-[(Z)-2-PHENYLVINYL]-1,3-DIOXOLANE 79

Dans un tricol muni d'un courant d'azote, d'une ampoule d'addition et d'une garde à chlorure de calcium, introduire 3,39 g (84,82 mmoles, 1,8 équivalents) d'hydru de sodium à 60% en suspension dans l'huile, 129 mL de tétrahydrofurane anhydre et 37 mL de HMPA [(Me₂N)₃PO]. Refroidir le mélange à 0°C et ajouter rapidement 36,42 g (87,17 mmoles, 1,85 équivalents) de bromure de (1,3-dioxolan-2-ylméthyl)(triphényl)phosphonium. Mettre à température ambiante et laisser sous agitation pendant 40 minutes. Refroidir à -78°C et ajouter, goutte à goutte, une solution de 5,00 g (47,17 mmoles) de benzaldéhyde dans 37 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est progressivement amené à température ambiante et laissé sous agitation pendant 2 jours. Verser de l'eau et extraire la phase organique avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexane dans les proportions 1 / 1. Laver la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer. Filtrer et laver l'oxyde de triphénylphosphine qui précipite. Concentrer de nouveau et chromatographier le résidu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et d'éther diisopropylique dans les proportions 7 / 3.

Rendement = 70 %

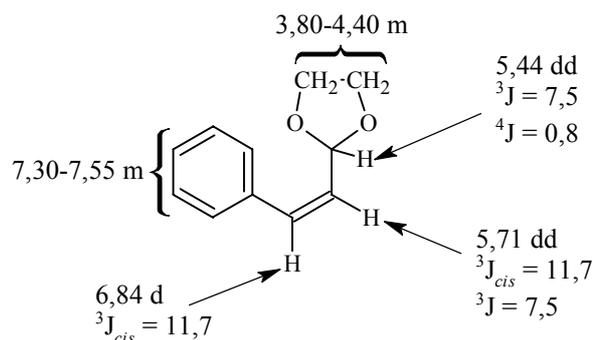
Huile incolore

C₁₁H₁₂O₂

M_r = 176,21

IR (NaCl ; cm⁻¹) : 3056, 3028 (νCH arom.) ; 2953, 2885 (νCH alcane) ; 1651 (νC=C) ; 1574, 1494 (νC=C arom.) ; 1117 (νC-O ether) ; 773, 698 (νCH arom.)

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



Méthode Y² : (Z)-3-PHENYLACRYLALDEHYDE **80**

Mélanger vigoureusement 21,32 g de gel de silice (Merck Kieselgel PF₂₅₄), 10,55 mL d'une solution aqueuse d'acide oxalique à 5 % et 50 mL de dichlorométhane. Ajouter alors une solution de 1,5 g (8,51 mmoles) de 2-[(Z)-2-phénylvinyl]-1,3-dioxolane dans 10 mL de dichlorométhane. Laisser sous agitation pendant 5 jours à température ambiante. Neutraliser la réaction à l'aide d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Filtrer et extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et concentrer. Purifier le résidu sur chromatographie circulaire en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et d'éther diisopropylique dans les proportions 7 / 3.

Rendement = 70 %

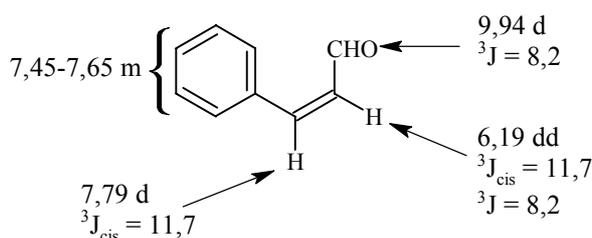
Huile incolore

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$

$M_r = 132,16$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 3029 (vCH arom.) ; 2844,2755 (vCH aldéhyde) ; 1672 (vC=O) ; 779, 702 (vCH arom.)

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



3. SYNTHÈSE DU (E)-3-PHENYLBUT-2-ENAL

Par la réaction de Reformatskii

Méthode Z : 3-HYDROXY-3-PHENYLBUTANOATE D'ETHYLE **81**

A l'abri de l'humidité, porter au reflux une suspension benzénique (100 mL) de 14,12 g (0,216 atome gramme, 1,3 équivalents) de poudre de zinc activé. Puis en cessant le chauffage, additionner lentement une solution constituée de 34,00 g (199,20 mmoles, 1,2 équivalents) de 2-bromoacétate d'éthyle, 20,00 g (166,00 mmoles) d'acétophénone et de 30

mL de benzène anhydre afin d'entretenir un léger reflux. Une fois la réaction terminée, compléter par un chauffage sous agitation pendant 2 heures et demi. Verser ensuite le milieu réactionnel sur de la glace pilée et acidifier à froid (0° à 5°C) par une solution d'acide sulfurique (6M) jusqu'à limpidité totale du milieu. Séparer la phase benzénique de la phase aqueuse et extraire plusieurs fois cette dernière par de l'éther diéthylique. Réunir les phases organiques et les laver par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à neutralité. Sécher la phase organique, filtrer et concentrer. Distiller sous pression réduite et isoler une huile incolore.

Rendement = 75 %

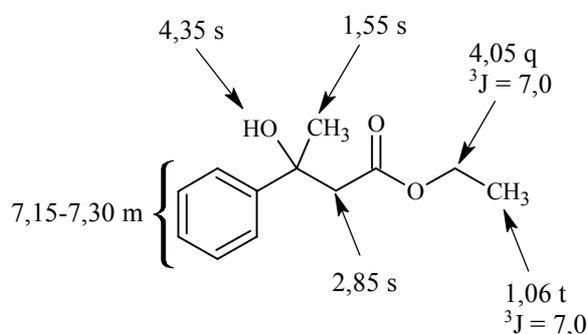
Huile incolore

Eb_{1,5} = 115-116°C

C₁₂H₁₆O₃

M_r = 208,26

RMN (250 MHz) du ¹H (CDCl₃), δ (ppm), J en Hz :



Méthode Aa : (2E)-3-PHENYLBUT-2-ENOATE D'ETHYLE 82

A l'abri de l'humidité et sous agitation, ajouter à une solution de 25 g (120,04 mmoles) de 3-hydroxy-3-phénylbutanoate d'éthyle dans 60 mL de benzène anhydre, 2,40 mL (25,79 mmoles, 0,2 équivalents) d'oxychlorure de phosphore. Amener au reflux. Agiter à cette température pendant 1 heure et demi. Après refroidissement, verser le milieu réactionnel dans 100 mL d'eau. Décanter et extraire la phase aqueuse par de l'éther diéthylique. Laver les extraits organiques par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à neutralité, sécher et évaporer les solvants. Distiller le résidu sous pression réduite.

Rendement = 82 %

Huile incolore

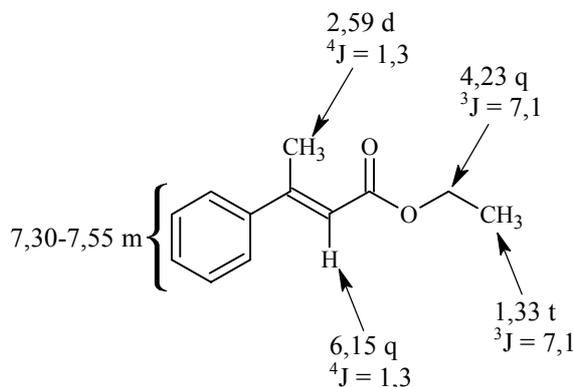
Eb₂ = 112-113°C

C₁₂H₁₄O₂

M_r = 190,24

IR (NaCl ; cm⁻¹) : 3056, 2982 (νCH arom.) ; 1713 (νC=O) ; 1629 (νC=C) ; 1576, 1487 (νC=C arom.) ; 1273, 1167 (νC-O ester) ; 767, 695 (νCH arom.)

RMN (250 MHz) du ^1H (CDCl_3), δ (ppm), J en Hz :



Méthode F² : (2E)-3-PHENYLBUT-2-ENOL 83

A l'abri de l'humidité, sous agitation et à froid (-15° à -10°C), ajouter goutte à goutte 12,4 g (65,18 mmoles) de 3-phénylbut-2-énoate d'éthyle à 1,63 g (42,97 mmoles, 0,66 équivalent) d'hydruure de lithium et d'aluminium en suspension dans 75 mL d'éther diéthylique anhydre. Une fois l'addition terminée, laisser revenir le milieu réactionnel à température ambiante et compléter la réaction par un chauffage de 15 minutes au reflux. Détruire prudemment l'excès d'hydruure à froid (-20°C) par de l'eau. Filtrer et laver l'insoluble par de l'éther diéthylique. Décantier la phase étherée, la laver par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Concentrer et purifier l'huile résiduelle obtenue par chromatographie sur gel de silice en éluant au dichlorométhane.

Rendement = 72 %

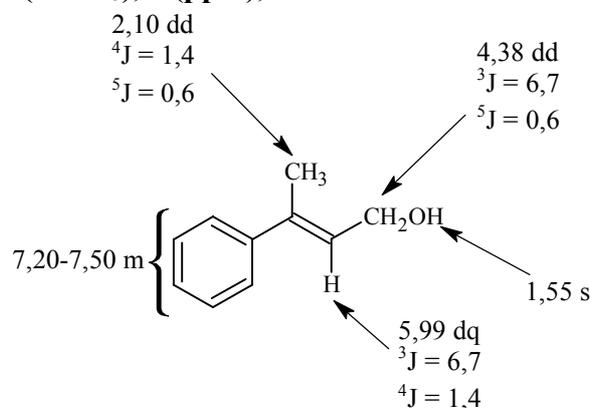
Huile incolore

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$

$M_r = 148,21$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 3537 (vOH associés) ; 1649 (vC=C) ; 1598, 1494 (vC=C arom.) ; 759, 698 (vCH arom.)

RMN (250 MHz) du ^1H (CDCl_3), δ (ppm), J en Hz :



Méthode O : (2E)-3-PHENYLBUT-2-ENAL 84 : selon Royals et Covington¹³⁴

A l'abri de l'humidité et sous agitation, ajouter, goutte à goutte, 6 g (40,48 mmoles) de 3-phénylbut-2-ène en solution dans 20 mL de tétrachlorure de carbone anhydre à une suspension de 35,19 g (404,8 mmoles, 10 équivalents) de dioxyde de manganèse activé, en maintenant la température voisine de -30°C. Après addition, laisser le milieu revenir à température ambiante et agiter pendant 4 heures. Filtrer le résidu minéral sur Célite et le laver au tétrachlorure de carbone. Concentrer le filtrat et purifier le produit obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rendement = 50 %

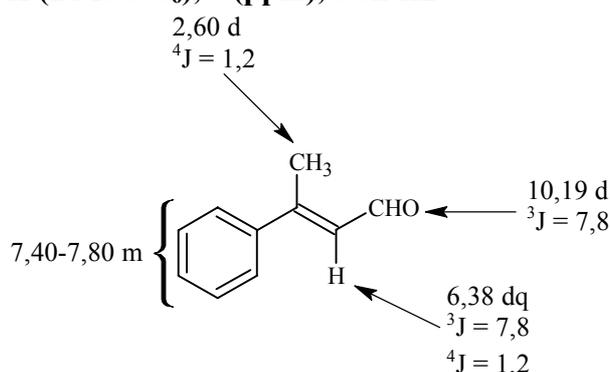
Huile incolore

C₁₀H₁₀O

Mr = 146,19

IR (NaCl ; cm⁻¹) : 1660 (νC=O) ; 1610 (νC=C) ; 759, 698 (νCH arom.)

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :

**4. SYNTHÈSE DU 3-PHENYLPROPYNAL****Méthode K³ : 3-PHENYLPROPYNAL 85**

Dans un tricol muni d'une entrée d'azote, d'un thermomètre plongeant et d'une ampoule de coulée, placer 5,00 g (48,95 mmoles, 1 équivalent) d'une solution de phénylacétylène dans 125 mL de tétrahydrofurane anhydre. Refroidir à -40°C puis additionner, goutte à goutte, 19,58 mL (48,95 mmoles, 1 équivalent) d'une solution de *n*-butyllithium à 2,5 M dans l'hexane en veillant à ce que la température reste comprise entre -35°C et -40°C. Ajouter en une seule fois 7,75 mL (97,90 mmoles, 2 équivalents) de diméthylformamide anhydre. Laisser revenir à température ambiante. Laisser réagir pendant 30 minutes puis verser dans un mélange biphasique, préalablement porté à +5°C, contenant 270 mL (200,00 mmoles, 4 équivalents) de KH₂PO₄ à 10% dans l'eau et 250 mL de *tert*-butylméthyléther. Agiter vigoureusement. Extraire et laver la phase organique plusieurs fois par de l'eau. Rassembler les phases aqueuses et extraire de nouveau par le *tert*-butylméthyléther. Rassembler les phases organiques, les sécher, filtrer et concentrer. Chromatographier l'huile résiduelle sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 9 / 1.

Rendement = 82 %

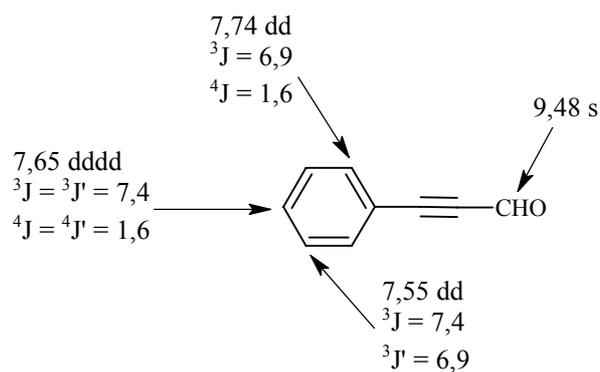
Huile jaune

C_9H_6O

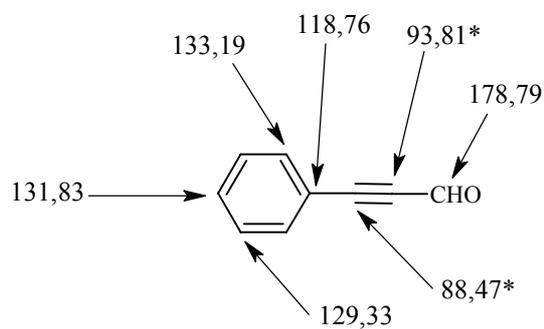
$M_r = 130,15$

IR (NaCl ; cm^{-1}) : 3060 (ν_{CH} arom.) ; 2856, 2738 (ν_{CH} aldéhyde) ; 2240, 2189 ($\nu_{C\equiv C}$)
1660 ($\nu_{C=O}$) ; 758, 688 (ν_{CH} arom.)

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



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



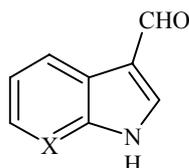
II. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

Ne figurent dans ces tableaux que les composés faisant partie d'une série.

A. COMPOSES FORMYLES EN SERIES HETEROCYCLIQUES

1. COMPOSES INDOLIQUES 3-FORMYLES

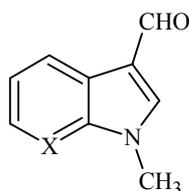
Tableau 1 : 1H-(AZA)INDOLE-3-CARBOXALDEHYDES



N°	X	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)		F°C Solvant	Caractère organoleptique
40	-CH-	C ₉ H ₇ NO 145,16	K ¹ 89		196-197* eau	Cristaux blancs
41	-CBr-	C ₉ H ₆ BrNO 224,06	K ¹ 92		167-168 eau	Poudre rose
42	-N-	C ₈ H ₆ N ₂ O 146,15	K ¹ 13	K ² 70	203-204 Ether diéthylique	Solide beige

* lit(97a) = 197-199

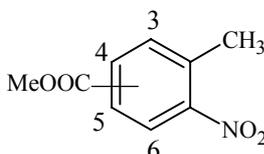
Tableau 2 : 1-METHYL-1H-(AZA)INDOLE-3-CARBOXALDEHYDES



N°	X	Formule brute M_r	Méthode L Rdt (%)	F°C dichlorométhane	Caractère organoleptique
43	-CH-	C ₁₀ H ₉ NO 159,19	91	65-67	Aiguilles jaunes pâles
44	-CBr-	C ₁₀ H ₈ BrNO 238,08	80	112-113	Poudre beige
45	-N-	C ₉ H ₈ N ₂ O 160,18	46	93-94	Poudre jaune orangée

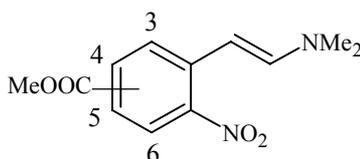
2. 1H-INDOLE-5 et 6-CARBOXALDEHYDES

Tableau 3 : NITROBENZOATES DE METHYLE



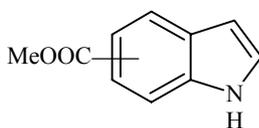
N°	Position	Formule brute M_r	Méthode H ² Rdt (%)	F°C Ethanol absolu	Caractère organoleptique
46	4	C ₉ H ₉ NO ₄ 195,17	98	81-82	Cristaux blancs
47	5	C ₉ H ₉ NO ₄ 195,17	99	49-50	Cristaux blancs

Tableau 4 : ENAMINES



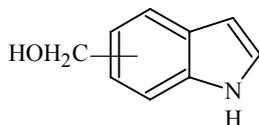
N°	Position	Formule brute M_r	Méthode M Rdt (%)	F°C Ethanol absolu	Caractère organoleptique
48	4	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ 250,25	93	111-112	Poudre rouge
49	5	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ 250,25	78	126-127	Poudre rouge

Tableau 5 : 1H-INDOLECARBOXYLATES DE METHYLE

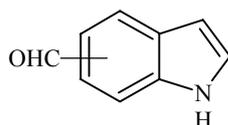


N°	Position	Formule brute M_r	Méthode N Rdt (%)	F°C Acétate d'éthyle	Caractère organoleptique
50	5	C ₁₀ H ₉ NO ₂ 175,18	69	126-127*	Poudre blanche
51	6	C ₁₀ H ₉ NO ₂ 175,18	74	80-81	Poudre blanche

* lit(92a) = 95-96

Tableau 6 : 1H-INDOLYLMETHANOLS

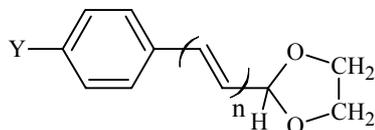
N°	Position	Formule brute M_r	Méthode F ² Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
52	5	C ₉ H ₉ NO 147,18	60	-	Huile incolore
53	6	C ₉ H ₉ NO 147,18	79	-	Huile incolore

Tableau 7 : 1H-INDOLECARBOXALDEHYDES

N°	Position	Formule brute M_r	Méthode O Rdt (%)	F°C Chloroforme	Caractère organoleptique
54	5	C ₉ H ₇ NO 145,16	60	101-102	Poudre blanche
55	6	C ₉ H ₇ NO 145,16	72	130-131	Poudre blanche

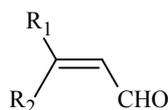
B. SERIE DES 3-ARYLACRYLALDEHYDES ET ANALOGUES

Tableau 8 : 2-[(E)-2-ARYLVINYL]-1,3-DIOXOLANES



N°	n	Y	Formule brute M_r	Méthode X ¹ Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
68	1	Br	C ₁₁ H ₁₁ BrO ₂ 255,11	57	92-93 éther diéthylique	Cristaux blancs
71	2	H	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ 202,25	42	-	Huile jaune

Tableau 9 : 3-ARYLACRYLALDEHYDES



N°	R ₁	R ₂	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C	Caractère organoleptique
67	4-Cl-phényle	H	C ₉ H ₇ ClO 166,61	X ¹ +Y ¹ 34%	59-60 CH ₂ Cl ₂	Poudre blanche
69	4-Br-phényle	H	C ₉ H ₇ BrO 211,06	Y ¹ 78%	79-80 éther diéthylique	Poudre blanche
77	4-F-phényle	H	C ₉ H ₇ FO 150,15	X ² +Y ¹ 59%	-	Huile jaune pâle
72	(E)-Ph-CH=CH	H	C ₁₁ H ₁₀ O 158,20	Y ¹ 61%	-	Huile jaune
78	2-naphtyle	H	C ₁₃ H ₁₀ O 182,22	X ² +Y ¹ 80%	125-126* éther diéthylique	Poudre jaune pâle
70	Phényle	Ph	C ₁₅ H ₁₂ O 208,26	Y ¹ 42%	-	Huile jaune
73	3-indolye	H	C ₁₂ H ₁₁ NO 185,23	Y ¹ 25%	74-75 éther diéthylique	Poudre jaune
74	Dicyclopropyl méthyle	H	C ₁₀ H ₁₄ O 150,22	X ¹ +Y ¹ 43%	-	Huile jaune

* lit(124a) = 122-124

SYNTHESE DES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES

PARTIE THEORIQUE

Dans les deux chapitres précédents, ont été mis en évidence d'une part la formation des 4-aryl-3-hydroxypyrane-2,5-diones **C** et d'autre part la synthèse de divers composés formylés **D** en séries hétérocyclique et arylacryaldéhyde.

Ce dernier chapitre envisage la condensation de ces deux synthons selon une aldolisation-crotonisation. Cette réaction de Knoevenagel a été réalisée en milieu acide pour donner un produit de couplage insaturé **E** qui peut subir un réarrangement permettant d'accéder aux benzoquinones désirées **F**. Il convient de noter, comme nous l'avons évoqué à la page 28, qu'avec certains dérivés formylés, des produits de couplage inattendus à structure pyranonique **E'** ont été obtenus.

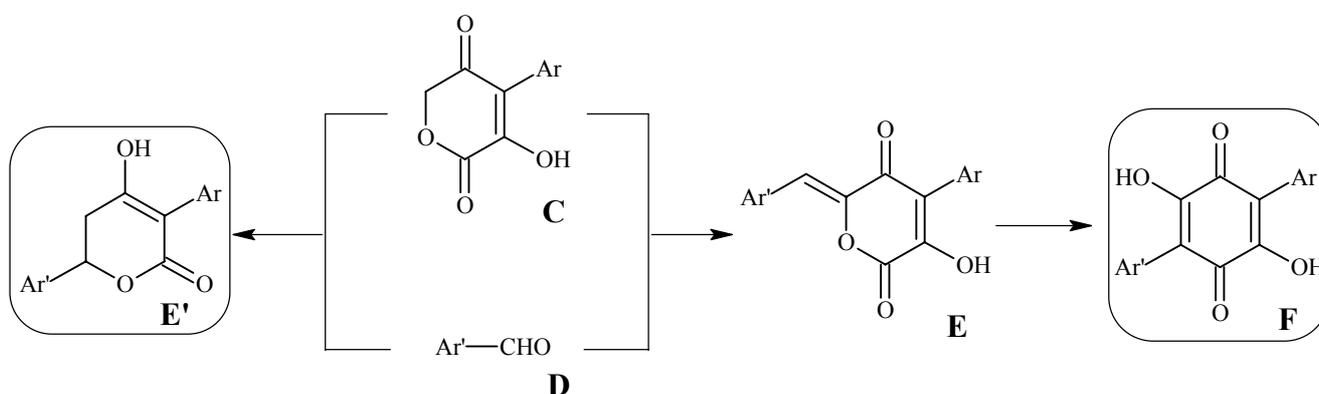


Schéma 1

Ce chapitre a été subdivisé en sous chapitres permettant ainsi la présentation des différentes séries de benzoquinones. Par souci de clarté, nous indiquons ici la numérotation adoptée pour ces quinones :

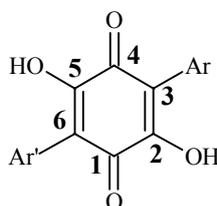


Schéma 2

A. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Une première famille de benzoquinones, portant des substituants simples en 3 et en 6 tels que des groupements phényle substitués ou non par des halogènes ou un groupement encombrant tel que le phénoxyphényle, a été synthétisée afin de déterminer l'influence de cette pharmacomodulation sur l'activité insulino-mimétique.

Les couplages ont été effectués selon une réaction de Knoevenagel. Cette réaction de condensation peut être réalisée en milieu basique ou acide selon la réactivité des produits en présence.

On peut citer des conditions telles que le couple pipéridine / méthanol au reflux¹⁴⁶ utilisé pour la condensation d'indolinones avec des aldéhydes aromatiques. L'emploi de bases telles que la β -alanine ou l'acétate de sodium permet parfois d'augmenter, de manière significative, le rendement¹⁴⁷.

Dans le cas présent, les condensations ont été effectuées en milieu acide acétique en présence d'acide chlorhydrique concentré, à une température de 90°C^{45,60,61}. Dans cette série les produits de couplage sont obtenus avec des rendements de 39 à 82%.

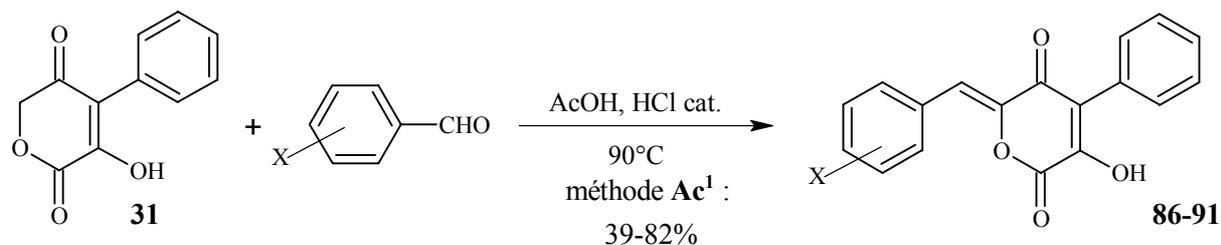


Schéma 3

N°	X	Temps de réaction	Rdt (%)
86	H	5h00	82
87	3-Cl	7h30	70
88	4-Cl	7h00	39
89	4-Br	13h00	49
90	4-F	6h45	79
91	4-PhO	4h00	44

Le réarrangement des pyranediones précédentes, réalisé en présence de méthylate de sodium dans le méthanol anhydre à température ambiante, permet d'accéder aux benzoquinones **92** à **97** avec des rendements de 54 à 93%.

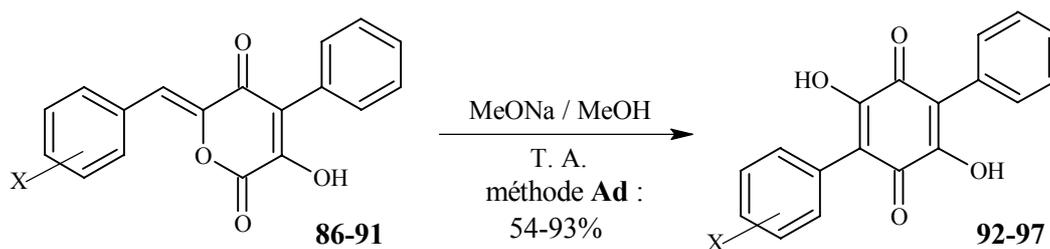


Schéma 4

¹⁴⁶ A. Andreani *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, 25, 187-190.

¹⁴⁷ F. S. Prout *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38(8), 1512-1517.

N°	X	Temps de réaction	Rdt (%)
92	H	30 mn	54
93	3-Cl	3h00	93
94	4-Cl	2h00	62
95	4-Br	2h30	70
96	4-F	2h00	93
97	4-PhO	1h30	69

La lactone subit une ouverture par l'ion méthylate pour conduire à l'intermédiaire **I** qui se cyclise en benzoquinone.

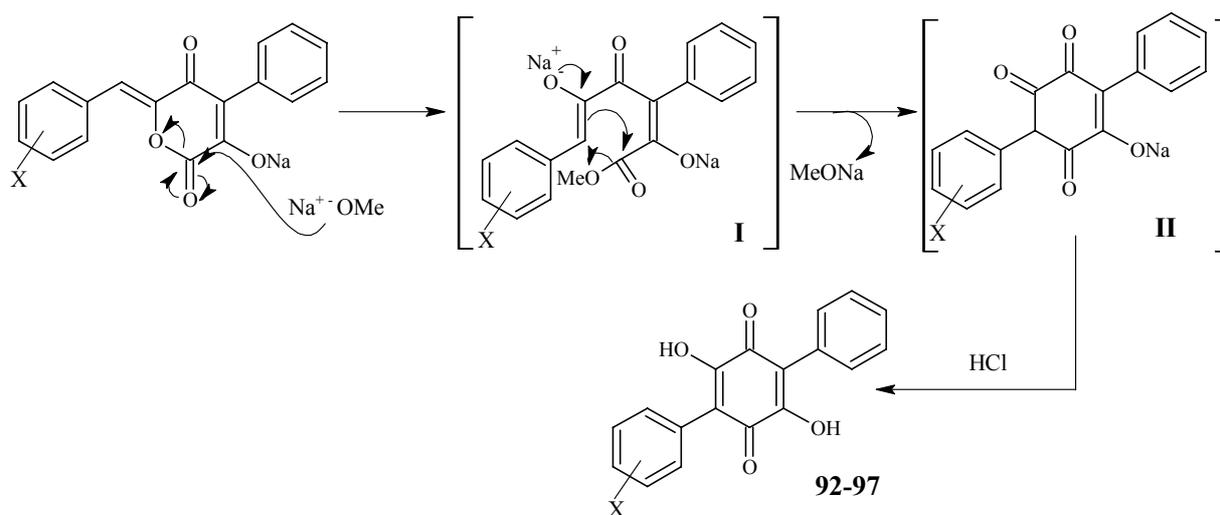


Schéma 5

Les tests pharmacologiques ont démontré que les substituants présents sur le noyau phényle exerçaient une influence décisive sur l'activité insulinomimétique. En effet, la benzoquinone portant deux phényles non substitués **92** est totalement inactive vis-à-vis de la phosphorylation du récepteur à insuline tandis que la benzoquinone **95** portant un phényle para-bromé voit son activité atteindre 83%*.

B. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

La synthèse de tels composés se justifiait par la structure de la molécule naturelle leader (l'asterriquinone B₁). En effet, cette benzoquinone possède deux noyaux 3-indolye substitués fixés en 3 et 6.

Pour les dérivés formylés tels que l'indole-3-carboxaldéhyde **40**, le 7-bromoindole-3-carboxaldéhyde **41**, le 7-azaindole-3-carboxaldéhyde **42** et l'indène-2-carboxaldéhyde **64**, les produits de couplage ont été obtenus avec des rendements de 12 à 91%, en opérant selon trois méthodes ; **Ac**¹ (AcOH, HCl cat., 90°C), **Ac**² (AcOH, HCl cat., 70°C) ou **Ac**³ (CF₃COOH, T. A.)

* Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à l'insuline qui possède une activité évaluée à 100%

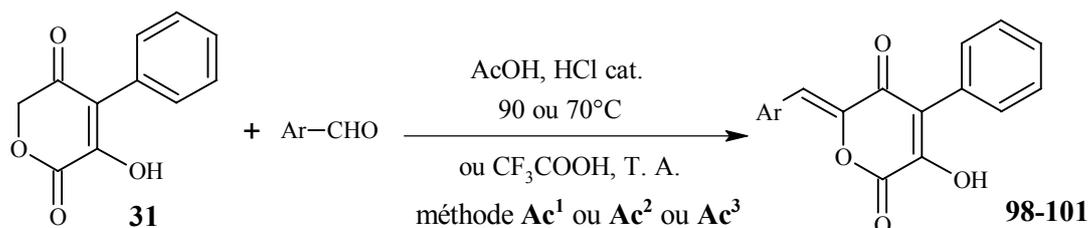


Schéma 6

N°	Ar	Méthode	Temps de réaction	Rdt (%)
98	3-indolylyle	Ac ¹	2h30	85
99	7-bromo-3-indolylyle	Ac ¹	2h00	38
		Ac ³	32h00	76
100	7-aza-3-indolylyle	Ac ¹	2h00	62
101	2-indénylyle	Ac ¹	2h00	12
		Ac ²	2h00	22

Les produits de couplage **98**, **99**, **100** et **101** ont été réarrangés selon la méthode **Ad** pour donner respectivement les benzoquinones **102**, **103**, **104** et **105** avec des rendements de 10 à 90% après 1 heure à 2 heures et demie de réaction.

En revanche, lorsque nous avons mis en réaction la pyranedione **31** avec les indole-5 et 6-carboxaldéhydes (**54** et **55**), nous avons obtenu des produits de polymérisation dus à la position 3 libre de ces indoles. En effet, ces indoles formylés réagissent sur eux-mêmes plus rapidement qu'avec la pyranedione. Afin de palier ce problème, nous avons protégé ces deux aldéhydes au niveau de l'azote par un méthyle ou encore un tosyle. Néanmoins, même après *N*-protection, aucun essai de couplage n'a abouti.

C. SERIE DES 6-ARYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO PYRAN-2-ONES

L'indazole-3-carboxaldéhyde **60**, son homologue *N*¹-méthylé **61** ainsi que les quinoléine-2 et 4-carboxaldéhydes réagissent avec la pyranedione **31** en donnant des produits de couplage inattendus ; des 4-hydroxy-5,6-dihydro-2-pyranones. La formation de ce type de composés peut s'expliquer selon un mécanisme proposé par Kun Liu *et al.*¹⁴⁸. En fait, l'aldol intermédiaire formé lors de la condensation n'est pas deshydraté et l'hydroxyle aldolique attaque le carbone 3 de la pyranedione (**Schéma 7**). Ainsi, après décarboxylation et isomérisation, on obtient une 4-hydroxy-6-(indazol-3-yl)-3-phényl-5,6-dihydropyran-2-one, quand le couplage est effectué entre **60** et **31**.

¹⁴⁸ Kun Liu et Libo Xu, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 3299-3302.

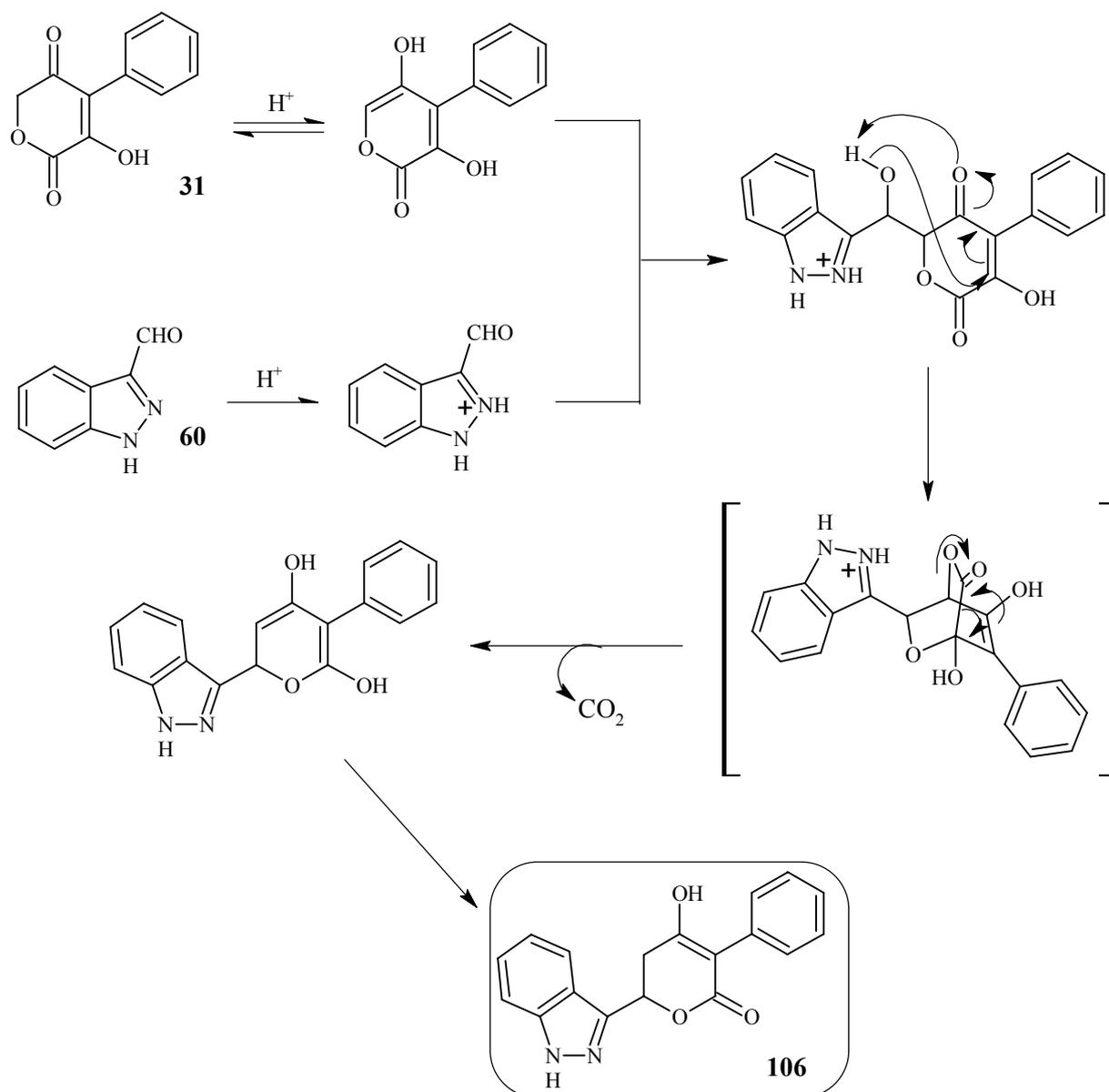


Schéma 7

Ce type de composés est obtenu avec des aldéhydes électrodéficients tels que le pentafluorobenzaldéhyde, le 2,4-dinitrobenzaldéhyde et des aldéhydes possédant des azotes intracycliques protonables tels que les pyridines, les imidazoles et les quinoléines formylés¹⁴⁸.

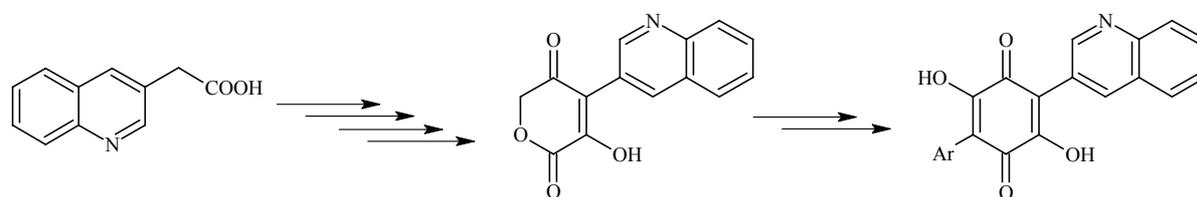
Quatre pyrones ont ainsi été obtenues dans conditions différentes d'aldolisation. La mise en oeuvre des conditions habituelles (AcOH, HCl cat. à 90°C) permet d'accéder aux dérivés 6-indazolyles **106** et **107** avec des rendements satisfaisants (60-70%). Par contre, au contraire de Liu *et al.*¹⁴⁸, la réaction échoue avec les quinoléine-2 et 4-carboxaldéhydes. Ni le recours à l'acide acétique ni à l'anhydride acétique suivi de l'ajout d'acide chlorhydrique ni la conduite de la réaction en milieu basique (pipéridine ou acétate de sodium dans l'éthanol) n'ont été fructueux ; seul un contact prolongé (7 jours) en présence d'acide trifluoroacétique, à température ambiante a permis d'isoler les pyrones **108** et **109** avec des rendements modestes. De plus, la purification de **109** s'est révélée délicate.



N°	Ar	Méthode	Temps de réaction	Rdt (%)
106		Ac ¹	3h30	57
107		Ac ¹	1h00	70
108		Ac ³	7 jours	25
109		Ac ³	7 jours	49

Les 2-pyranones **106** et **107** ont subi les essais de stimulation de la phosphorylation au niveau du récepteur à l'insuline mais aucune n'a manifesté d'activité insulino-mimétique, à $1 \cdot 10^{-5}$ M. Le constat d'échec explique que nous n'ayons pas poursuivi nos investigations dans cette série.

En revanche, il nous a semblé intéressant d'accéder à des 6-aryl-2,5-dihydroxy-3-(quinoléin-2 ou 4-yl)-1,4-benzoquinones. Pour ce faire, il nous fallait obtenir les acides quinoléine-2 et 4-acétiques. Comme indiqué dans la littérature¹⁴⁹, ces composés sont instables et se transforment très facilement en quinaldine ou en lépidine par décarboxylation¹⁵⁰. Il nous a donc semblé plus judicieux de tenter l'accès à l'acide quinoléine-3-acétique pour pouvoir accéder aux 6-aryl-2,5-dihydroxy-3-(quinoléin-3-yl)-1,4-benzoquinones (**Schéma 9**).



L'accès à cet acide a été envisagé à partir de la 3-acétylquinoléine selon une réaction de Wilgerodt modifiée¹⁵⁰

¹⁴⁹ W. Borsche et L. Bütschli, *Just. Lieb. Ann. Chem.*, **1936**, 22, 256.

¹⁵⁰ P. Bamberg et B. Johansson, *Acta Chem. Scand.*, **1968**, 22, 2422-2428.

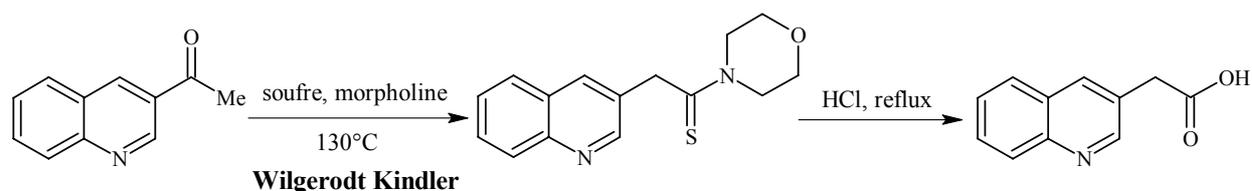


Schéma 10

Trois stratégies de synthèse ont été envisagées pour obtenir la 3-acétylquinoléine : à partir de la quinaldine^{150,151}, à partir de la 3-bromoquinoléine *via* l'acide quinoléine-3-carboxylique¹⁵² ou *via* la 3-cyanoquinoléine¹⁵³. Malheureusement, les nombreux essais de synthèse de la 3-acétylquinoléine, par ces voies, se sont soldés par des échecs.

D. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Des résultats pharmacologiques encourageants pour la 2,5-dihydroxy-6-(1H-indol-3-yl)-3-phényl-1,4-benzoquinone dont l'activité insulino-mimétique correspond à 50% de celle de l'insuline expérimentée à la concentration de 50nM et la découverte d'une activité supérieure (86%) pour son homologue *N*-méthylé, nous ont conduit à synthétiser une troisième série de benzoquinones portant un motif 1-méthyl-1H-indol-3-yle en position 6 et des phényles différemment substitués en position 3.

Les pyranediones **110-116** ont été obtenues selon la méthode **Ac¹**, avec d'excellents rendements.

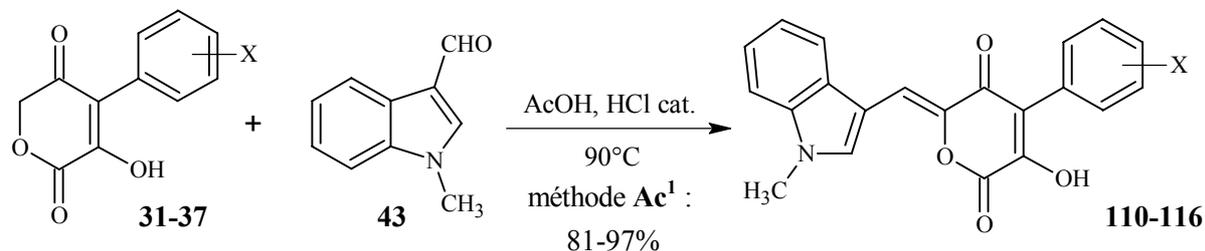


Schéma 11

N°	X	Temps de réaction	Rdt (%)
110	H	2h00	91
111	2-Cl	5h30	87
112	3-Cl	5h30	81
113	4-Cl	4h30	97
114	4-Br	6h00	88
115	4-F	6h00	92
116	4-MeO	5h00	93

¹⁵¹ (a) A. Einhorn, *Ber. Der Dent. Chem. Ges.*, **1886**, 19, 904-911 ; (b) R. B. Woodward et E. C. Kornfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2508.

¹⁵² H. Gilman et S. M. Spatz, *J. Org. Chem.*, **1941**, 1553-1557.

¹⁵³ F. Zymalkowski et P. Tinapp, *Ann.*, **1966**, 98-107.

Les 1,4-benzoquinones correspondant aux pyranediones **110** à **116** ont été obtenues par réarrangement de ces dernières selon la méthode **Ad**.

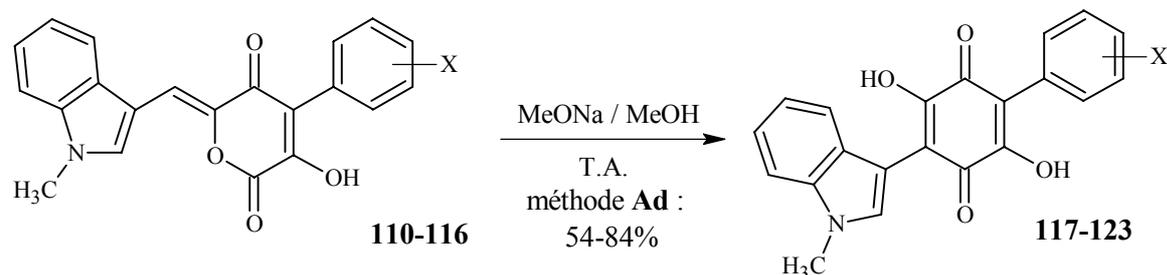


Schéma 12

N°	X	Temps de réaction	Rdt (%)
117	H	2h30	72
118	2-Cl	3h00	60
119	3-Cl	3h00	64
120	4-Cl	2h00	84
121	4-Br	1h00	60
122	4-F	1h00	60
123	4-MeO	2h00	54

Afin de tenter l'accès à une prodrogue, nous avons procédé à l'acétylation du dérivé **117**. La réaction a été effectuée selon la méthode **Ab**, dans de l'anhydride acétique en présence de pyridine anhydre. La 2,5-diacétoxy-6-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-3-phényl-1,4-benzoquinone **124** a été obtenue avec un rendement de 42%.

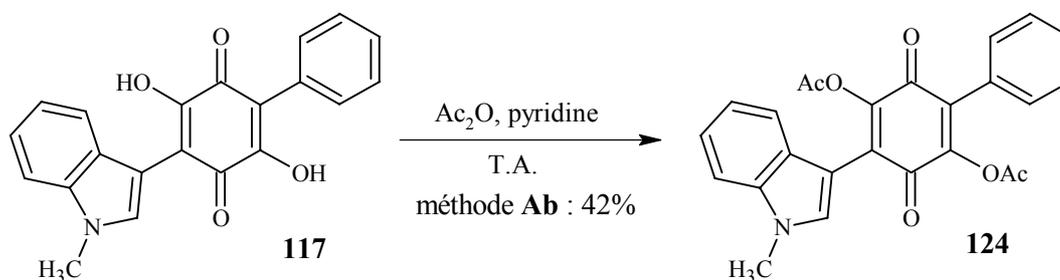


Schéma 13

L'activité insulino-mimétique de ces benzoquinones a été évaluée *in vitro* par détermination de l'induction de la phosphorylation du récepteur humain à l'insuline (IR) et de la protéine kinase B (PKB). Les produits sont étudiés à $10^{-5}M$. La phosphorylation induite par les benzoquinones est exprimée en pourcentage par rapport à l'insuline, expérimentée à 50nM, fixée à 100% d'activation.

Il apparaît que la *N*-méthylation de **102** conduisant à **117** permet de multiplier par 1,8 la stimulation de la phosphorylation du récepteur à l'insuline : 48 à 86%. D'autre part, nous avons confirmé l'influence des substituants halogénés puisque le composé *para*-chloré **120** exalte l'activité avec un pourcentage de 205.

La très faible activité du diester acétique **124** met en exergue la nécessité de la présence d'un système *para*-dihydroxylé. Il conviendrait d'examiner le comportement de la prodrogue *in vivo*.

La pharmacomodulation dans cette série s'avérait pleinement justifiée, malheureusement la divulgation par les laboratoires Merck d'un brevet⁶¹ portant sur cette série 3-indolyde nous contraignait à réorienter nos travaux.

Compte tenu des résultats obtenus, nous nous sommes orientés vers l'accès à des benzoquinones conservant en 3 un motif phényle ou halogénophényle et possédant en 6 des motifs 2-phénylvinyde, 4-phénylbutadiényde ou naphtyde éventuellement substitués.

- ◆ Une extension de la pharmacomodulation a été envisagée par essai d'intercalation d'un **oxygène** ou d'un groupement **méthylène** entre la quinone et le phényle fixé en 3 afin d'obtenir des pyranediones **II** susceptibles de conduire aux benzoquinones **III** correspondantes.

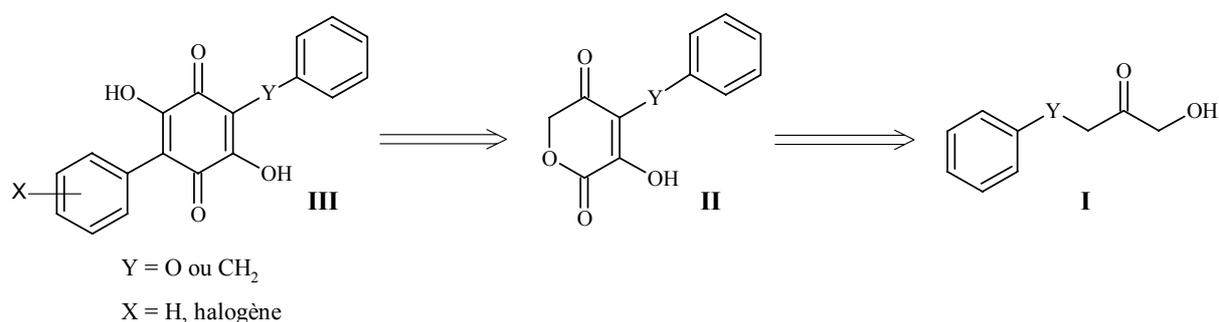


Schéma 14

Malheureusement, le cétoal I avec Y correspondant à oxygène n'a pu être obtenu et lorsque Y est un groupement méthylène, nous avons échoué à la dernière étape de l'obtention de la pyranedione II.

- ◆ De même l'intercalation d'un **carbonyle** entre le motif 6-arylique et la benzoquinone a été tentée en couplant la pyranedione **31** avec le phénylglyoxal ; cependant nous avons obtenu, comme dans le cas des indazole-3-carboxaldéhydes, l' α -pyrone **125** avec un rendement de 21% en opérant selon la méthode **Ac**¹.

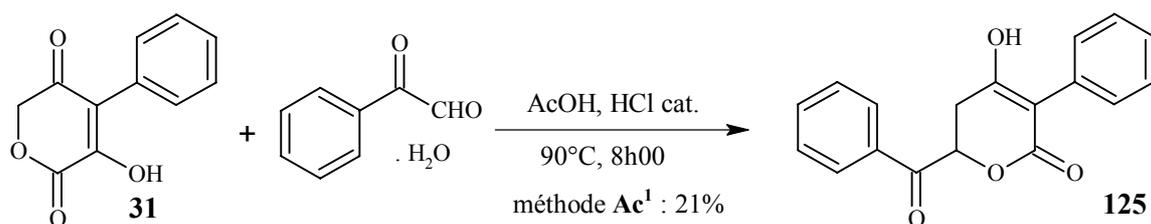


Schéma 15

En revanche, l'intercalation d'une **double liaison** entre la benzoquinone et le phényle a pu être effectuée.

E. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYL VINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

I. MONOHALOGENES SUR LE 3-PHENYLE

L'accès à ces quinones a été réalisé par couplage des pyranediones **31-37** avec le (*E*)-cinnamaldéhyde pour donner les produits **126-132** avec des rendements de 27 à 45%. Les réactions de condensation à une température de 70°C et effectuées sur des quantités de produit supérieure à 500 mg fournissent de meilleurs résultats. Les produits **126-132** possèdent une stéréochimie spécifique au niveau des doubles liaisons. En effet, H⁷ et H_α sont en *s-trans* comme confirmé par la RMN du proton avec une constante de couplage de l'ordre de 11,0 Hertz. Les protons H_α et H_β garde la même stéréochimie que dans le (*E*)-cinnamaldéhyde de départ avec une constante de couplage de l'ordre de 15,6 Hertz.

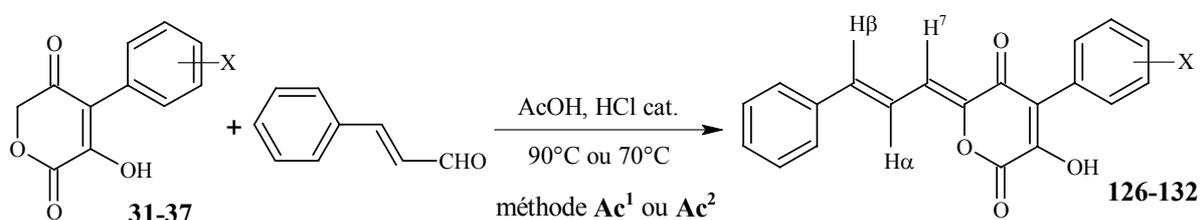


Schéma 16

N°	X	Méthode	Temps de réaction	Rdt (%)
126	H	Ac ¹	2h00	23
		Ac ²	5h00	45
127	2-Cl	Ac ¹	3h00	27
		Ac ²	8h00	27
128	3-Cl	Ac ²	8h00	34
129	4-Cl	Ac ²	5h30	45
130	4-Br	Ac ²	5h30	27
131	4-F	Ac ¹	6h30	31
132	4-MeO	Ac ²	8h00	41

Le couplage du (*Z*)-cinnamaldéhyde **80** avec la pyranedione **31** a été effectué selon les 3 méthodes Ac¹, Ac² et Ac³ et nous avons obtenu, dans chaque cas le produit **126** ; il s'est donc produit une isomérisation *Z*→*E*.

Nous avons également tenté l'intercalation d'une seconde double liaison avec le couplage du 5-phénylpenta-2,4-diényl **72** avec **31**, les essais effectués ont conduit à la dégradation du diényl.

Les benzoquinones sont obtenues avec des rendements satisfaisants de 58 à 89%. L'étude RMN ¹H de la stéréochimie de la double liaison confirme le maintien d'une configuration exclusive *E* : la constante de couplage entre H_α et H_β est voisine de 16,8 Hertz.

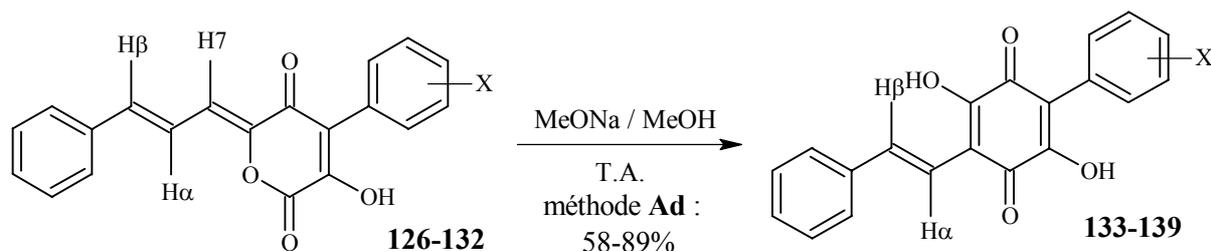


Schéma 17

N°	X	Temps de réaction	Rdt (%)
133	H	15 min.	82
134	2-Cl	1h00	64
135	3-Cl	1h00	58
136	4-Cl	2h00	89
137	4-Br	3h00	86
138	4-F	3h00	85
139	4-MeO	2h00	71

L'originalité de ces molécules et les bons résultats pharmacologiques, en particulier pour le dérivé chloré en position 3, 135, dont le taux de phosphorylation du récepteur à l'insuline atteint 134%, nous ont conduit à poursuivre nos travaux dans cette direction.

A cet effet, nous avons, dans un premier temps, voulu vérifier l'influence d'un groupement halogéné sur le cycle aromatique du motif phénylvinyle.

II. MONOHALOGENES SUR LE 6-PHENYLVINYLE OU DIHALOGENES

La pyranedione **31** a été couplée avec les *E*-cinnamaldéhydes *p*-chloré **67**, *p*-bromé **69** et *p*-fluoré **77**. Seule la pyranedione **33** a été couplée avec l'aldéhyde **77**. Les rendements sont compris entre 13 et 41%. La configuration de la double liaison est identique à celle des composés **126-132**.

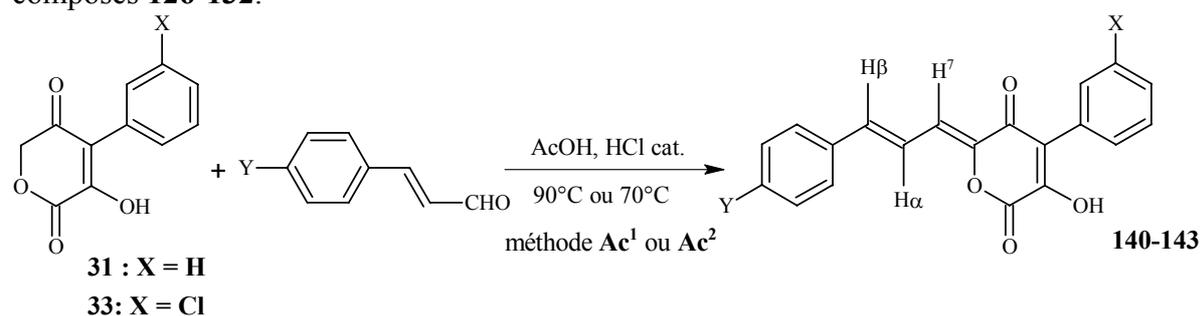


Schéma 18

N°	X	Y	Méthode	Temps de réaction	Rdt (%)
140	H	Cl	Ac ¹	8h00	41
141	H	Br	Ac ¹	8h00	39
142	H	F	Ac ¹	8h00	13
			Ac ²	7h00	39
143	Cl		Ac ²	6h00	37

Les (*E*)-benzoquinones correspondantes sont obtenues avec des rendements de 55 à 83%.

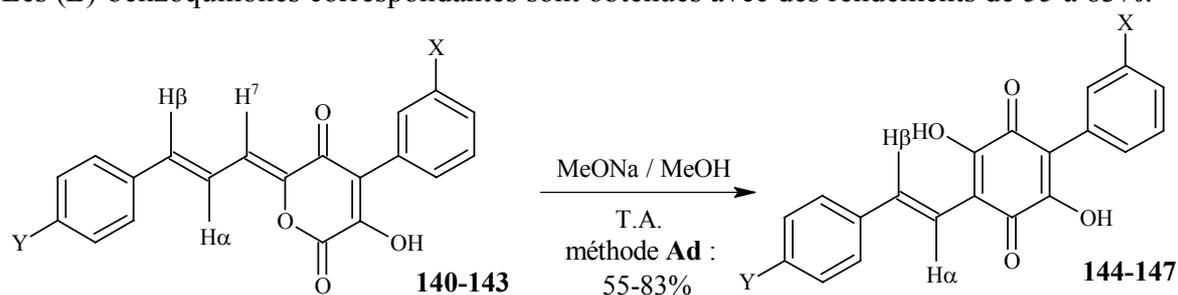


Schéma 19

N°	X	Y	Temps de réaction	Rdt (%)
144	H	Cl	15 min.	83
145	H	Br	15 min.	83
146	H	F	1h00	55
147	Cl		1h00	59

L'activité s'est révélée moins importante quand le phényle porte un substituant Y sauf dans le cas du dérivé para-fluoré. C'est pourquoi le (*E*)-para-fluorocinnamaldéhyde 77 a été couplé avec la 4-(3-chlorophényl)-3-hydroxypyran-2,5-dione 33.

Les pharmacomodulations ont été poursuivies au niveau de la **double liaison** afin d'évaluer l'incidence de sa substitution.

III. SUBSTITUES SUR LA CHAÎNE ETHÉNYLE

Les aldéhydes **84** ($R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$) et **70** ($R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{Ph}$) et l' α -méthyl-*trans*-cinnamaldéhyde commercial ont été couplés avec la pyranedione **31** ou la pyranedione **34** pour donner les produits **148-152** avec des rendements de 13 à 61%.

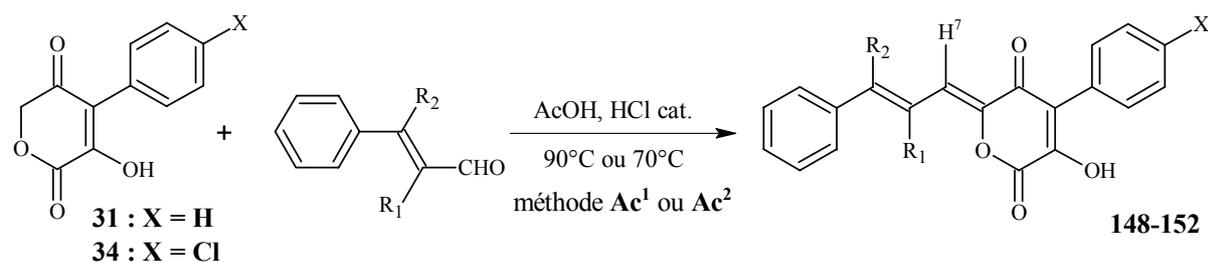


Schéma 20

N°	X	R ₂	R ₁	Méthode	Temps de réaction	Rdt (%)
148	H	CH ₃	H	Ac ¹	7h15	61
149	H	Ph	H	Ac ¹	6h00	45
150	Cl			Ac ¹	5h00	49
151	H	H	CH ₃	Ac ²	5h00	32
152	Cl			Ac ²	5h30	13

Les benzoquinones correspondantes sont obtenues avec des rendements de 6 à 87% selon la méthode **Ad**. Les plus faibles rendements finals pour les composés **155** et **157** résultent de la nécessité de procéder à de nombreuses purifications avant d'isoler des produits parfaitement purs.

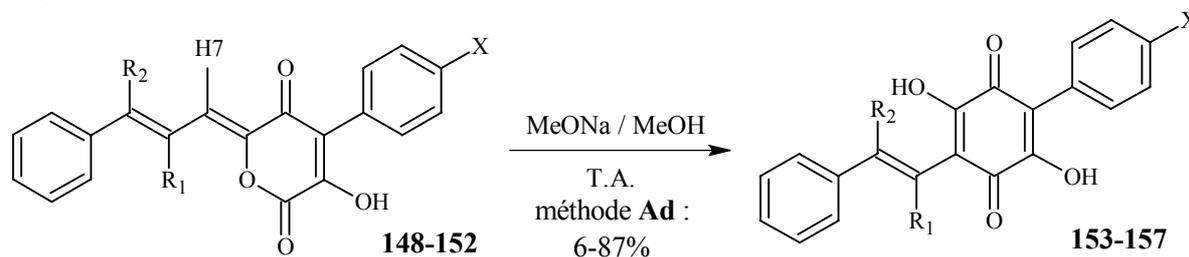


Schéma 21

N°	X	R ₂	R ₁	Temps de réaction	Rdt (%)
153	H	CH ₃	H	30 min.	87
154	H	Ph	H	2h00	70
155	Cl			1h00	33
156	H	H	CH ₃	2h00	68
157	Cl			1h00	6

L'étude de la stéréochimie des composés **153**, **156** et **157** par RMN, exploitant une séquence NOE différence, a confirmé leur configuration *E*.

Du point de vue de leur activité, il s'est avéré que ces composés n'étaient pas très efficaces au niveau de la phosphorylation du récepteur à l'insuline. Par contre, le composé 156 possède une activité in vitro non négligeable sur la phosphorylation de la PKB (93%).

Par ailleurs, des essais de condensation de la pyranedione **31** avec le dicyclopropylacétaldéhyde **65**, le 2,2-dicyclopropylacryladéhyde **74** et le phénylpropynal **85** dans des conditions variées, antérieurement décrites, n'ont pas permis l'accès aux benzoquinones attendues.

Pour l'accès à la 2,5-dihydroxy-3-phényl-6-phényléthynyl-1,4-benzoquinone, une autre stratégie a été tentée. En effet, étant en possession de la benzoquinone **133** à enchaînement 6-phénylvinyle, nous avons procédé à des essais de bromation selon deux méthodes : avec Br₂,¹⁵⁴ et HBr, CAN¹⁵⁵.

Une double débromhydratation, en milieu alcalin, nous aurait permis l'accès à la benzoquinone espérée.

Parallèlement à cette série, nous avons voulu établir l'influence du motif naphthyle sur l'activité insulinomimétique.

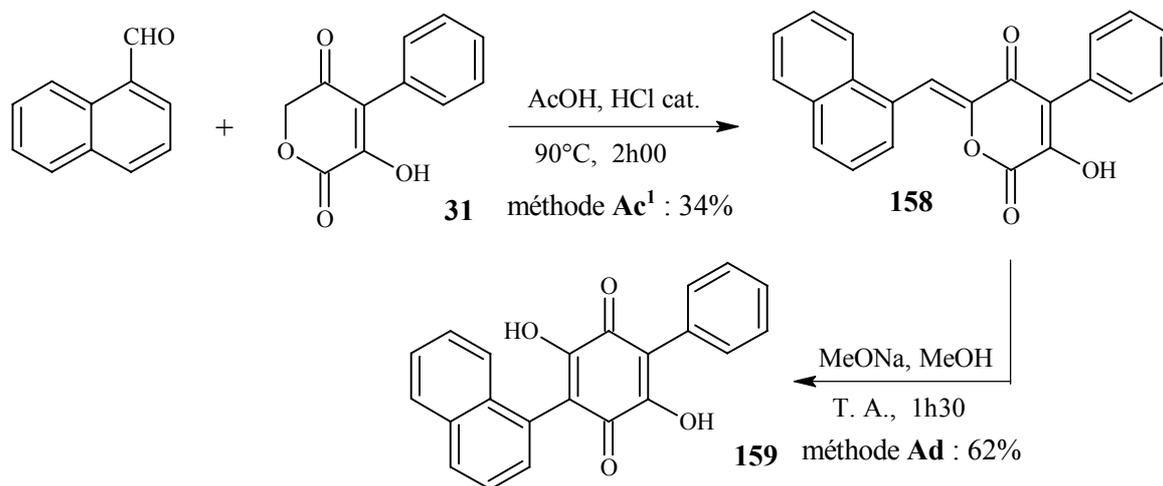
¹⁵⁴ G. Vavon *et al.*, *Manipulation de Chimie Organique*, **1946**, 179-180.

¹⁵⁵ V. Nair *et al.*, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7417-7422.

F. SERIE DES 2,5-DIHYDROXY-6-NAPHTYL-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

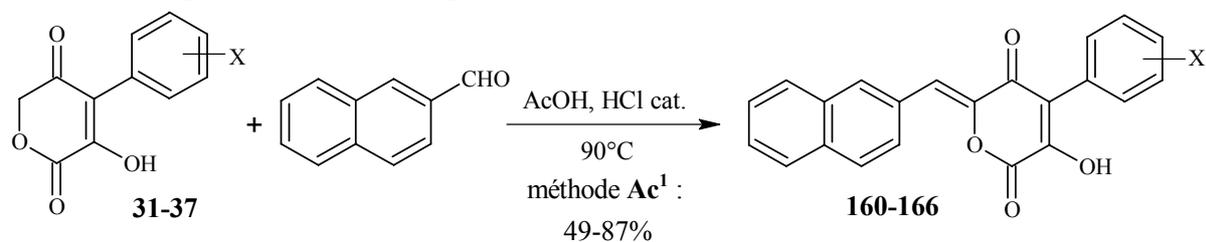
I. 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-1-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE

Dans un premier temps, le 1-naphtaldéhyde a été couplé à la pyranedione **31** pour donner après réarrangement du produit de couplage la benzoquinone correspondante avec un rendement global de 21%.



II. 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

Toutes les pyranediones en notre possession ont été couplées avec le 2-naphtaldéhyde selon la méthode **Ac¹** pour donner les composés **160-166** avec de bons rendements.



N°	X	Temps de réaction	Rdt (%)
160	H	1h30	73
161	2-Cl	7h00	49
162	3-Cl	5h00	61
163	4-Cl	2h00	69
164	4-Br	3h00	80
165	4-F	6h30	75
166	4-MeO	8h00	87

Les pyranediones **160-166** subissent un réarrangement, en présence de méthylate de sodium dans le méthanol anhydre, pour conduire aux benzoquinones correspondantes avec des rendements satisfaisants (72 à 97%).

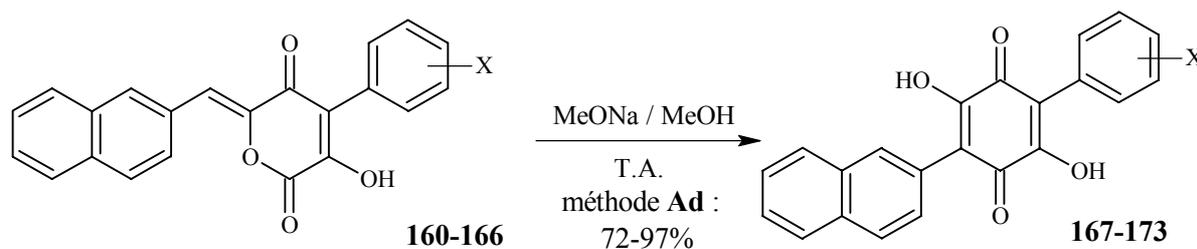


Schéma 24

N°	X	Temps de réaction	Rdt (%)
167	H	1h00	86
168	2-Cl	1h00	73
169	3-Cl	1h00	73
170	4-Cl	30 mn	72
171	4-Br	3h00	90
172	4-F	2h30	85
173	4-MeO	2h00	97

Dans cette série, la benzoquinone non substituée a été décrite par Liu et al.⁴⁵ comme très peu active vis-à-vis de la phosphorylation du récepteur à l'insuline. Les essais de phosphorylation sur les composés halogénés synthétisés nous ont révélé que **171** et **172** activent le récepteur à l'insuline à $10^{-5}M$ avec des pourcentages supérieurs (143% et 113% respectivement) à celui obtenu avec l'insuline à 50nM (100%) ; le noyau 2-naphtyle est donc un motif à conserver pour la suite de nos travaux.

G. 2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-6-[(E)-(NAPHT-2-YL)VINYL]-1,4-BENZOQUINONE

Au vu des résultats pharmacologiques obtenus en série F, nous avons évalué l'influence de l'intercalation d'une chaîne éthényle entre le 2-naphtyle et la benzoquinone. L'aldéhyde **78** a été couplé avec la pyranedione **31** pour accéder, après réarrangement, à la benzoquinone **175**, avec un rendement global de 26%.

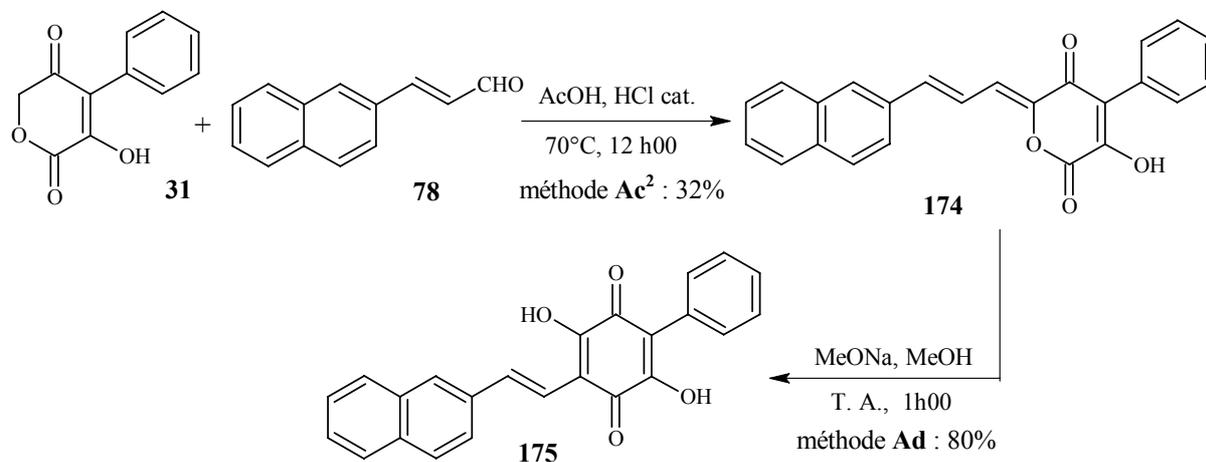


Schéma 25

Les résultats pharmacologiques obtenus avec ce vinylogue de **167** ont été décevants ; en effet, il est totalement inactif vis-à-vis du récepteur à l'insuline et ne manifeste qu'une activité négligeable sur la phosphorylation de la PKB.

H. 6-ARYL OU ARYLALCENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

Enfin dans une dernière série nous avons envisagé de remplacer le phényle fixé en 3 par un 2-naphtyle et d'introduire en 6 les motifs les plus originaux ou les plus efficaces : 3-indolyle, 7-bromo-3-indolyle, (*E*)-2-phénylvinyne, (*E*)-3-phénylprop-2-én-2-yle ou 2-naphtyle. Les aldéhydes correspondants ont été couplés avec la 3-hydroxy-4-(napht-2-yl)pyrane-2,5-dione **38** pour accéder aux produits de couplages **176-180** avec des rendements variant de 19 à 83%.

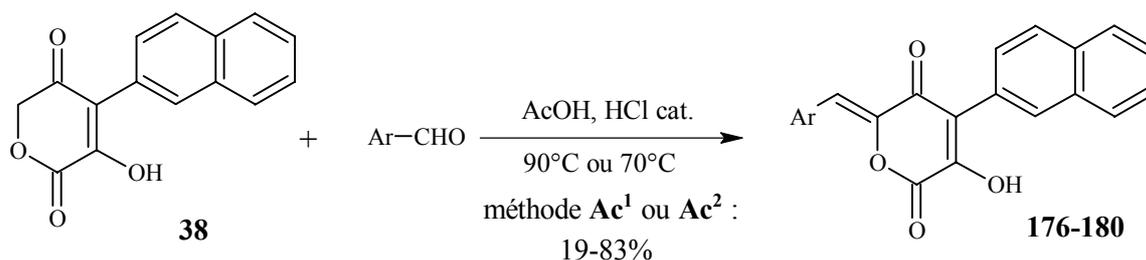


Schéma 26

N°	Ar	Méthode	Temps de réaction	Rdt (%)
176		Ac¹	2h45	83
177		Ac¹	5h00	54
178		Ac²	5h00	25
179		Ac²	5h30	19
180		Ac¹	6h30	35

Les benzoquinones **181-185** sont obtenues selon la méthode **Ad**.

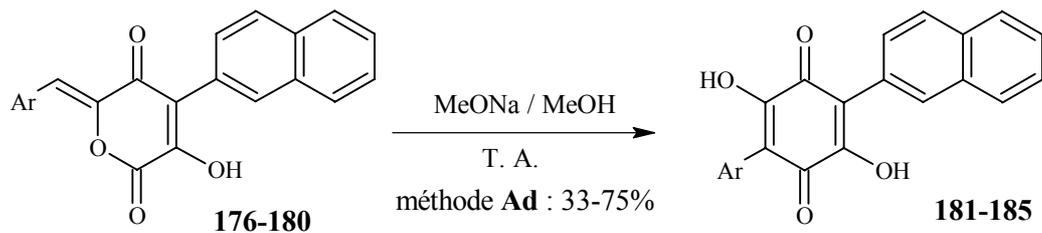


Schéma 27

N°	Ar	Temps de réaction	Rdt (%)
181		1h00	70
182		2h00	33
183		1h00	75
184		1h00	60
185		2h00	65

Les benzoquinones de cette série se révèlent moins actives que leurs homologues 3-phénylés.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. METHODES DE SYNTHESE

Méthode Ac¹ : 4-(*p*-CHLOROPHENYL)-3-HYDROXY-6-[(1-METHYL-1*H*-INDOL-3-
YL)METHYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONE **113**

Mettre 250 mg (1,05 mmoles) de 4-(*p*-chlorophényl)-3-hydroxypyrane-2,5-dione **34** et 167 mg (1,05 mmoles) de 1-méthyl-1*H*-indole-3-carboxaldéhyde **43** dans 3,1 mL d'acide acétique. Chauffer à 60°C jusqu'à dissolution. Ajouter deux à trois gouttes d'acide chlorhydrique concentré et amener la température à 90°C. Laisser sous agitation pendant 4 heures 30. Refroidir à température ambiante, plonger le ballon dans un bain de glace et ajouter un mélange de 10 mL d'éther diéthylique et d'hexane dans les proportions 1 / 1. Filtrer le précipité.

Rendement = 97 %

Poudre rouge

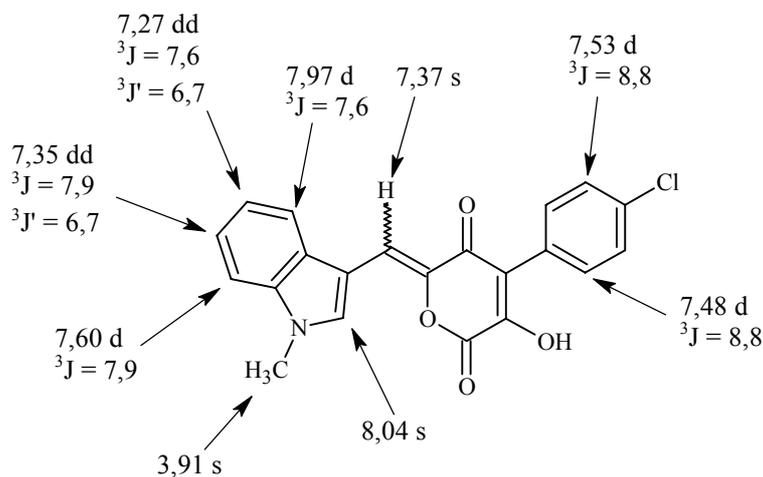
F°C = 289-290 (éter diéthylique / hexane)

C₂₁H₁₄ClNO₄

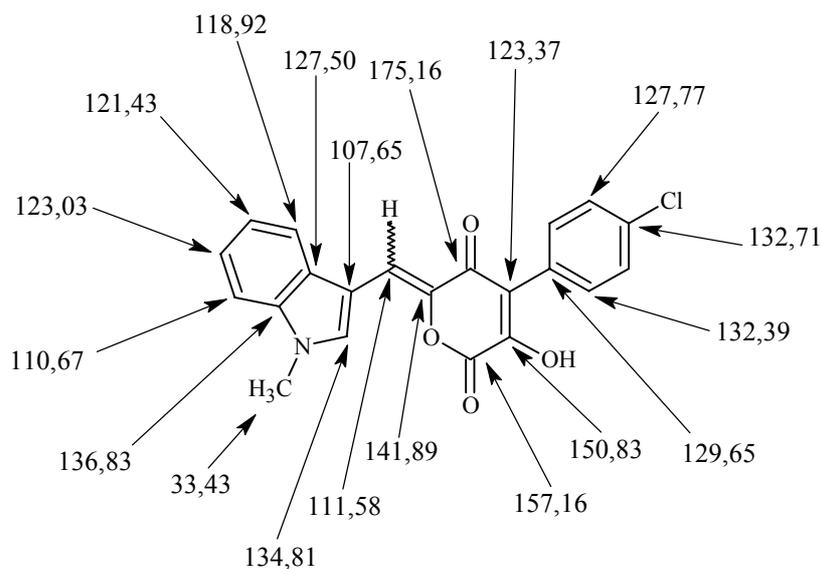
M_r = 379,80

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3322 (νOH) ; 1715 (νC=O) ; 1640 (νC=C-O) ; 1580, 1518 (νC=C arom.) ; 1370, 1338 (νC-O lactone) ; 1200, 1163 (νC-OH) ; 1086 (νC-Cl), 827 (νCH arom).

RMN (250 MHz) du ¹H (Acétone d₆), δ (ppm), J en Hz :



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



Méthode Ac² : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONE **126**

Mettre 1,25 g (9,18 mmoles) de 3-hydroxy-4-phenylpyrane-2,5-dione **31** et 0,81 mL (9,18 mmoles) de (*E*)-cinnamaldehyde dans 18,0 mL d'acide acétique glacial. Chauffer à 60°C jusqu'à dissolution. Ajouter deux à trois gouttes d'acide chlorhydrique concentré et amener la température à 70°C. Laisser sous agitation pendant 7 heures. Refroidir à température ambiante, plonger le ballon dans un bain de glace et ajouter un mélange de 10 mL d'éther diéthylique et d'hexane dans les proportions 1 / 1. Filtrer le précipité.

Rendement = 45 %

Poudre jaune

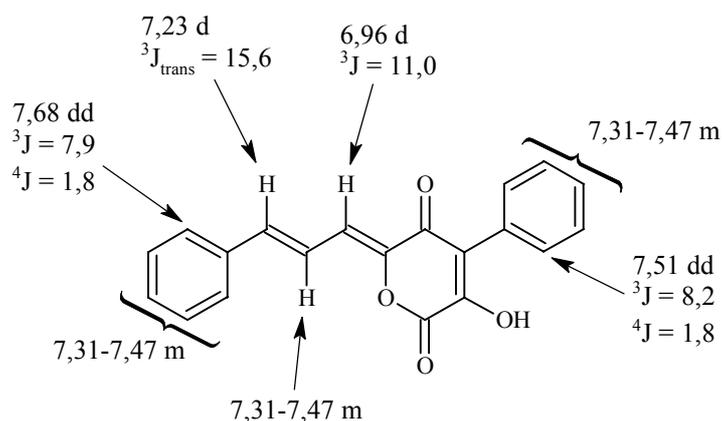
F°C = 231-232 (éther diéthylique / hexane)

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$

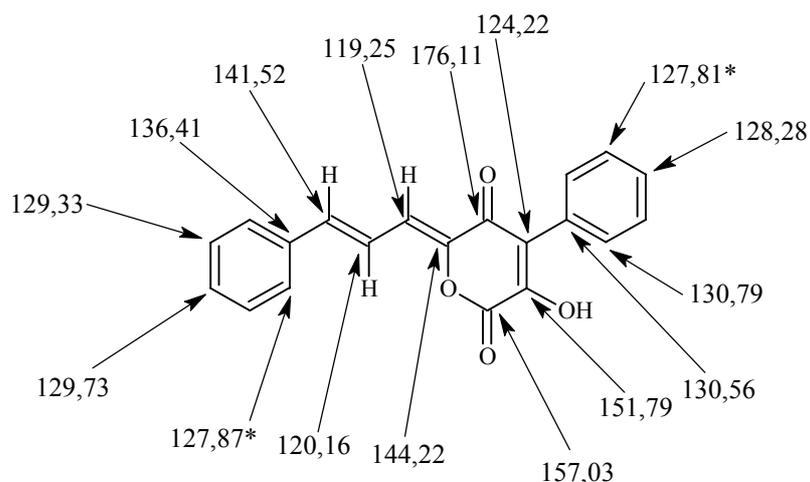
$M_r = 318,33$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3316 (νOH) ; 1719 ($\nu\text{C}=\text{O}$) ; 1628 ($\nu\text{C}=\text{C}-\text{O}$) ; 1576, 1493 ($\nu\text{C}=\text{C}$ arom.) ; 1370, 1322 ($\nu\text{C}-\text{O}$ lactone) ; 1210, 1158 ($\nu\text{C}-\text{OH}$) ; 752, 689 (νCH arom).

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



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



Méthode Ac³ : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-(7-BROMO-1H-INDOL-3-YL METHYLIDENE)PYRANE-2,5-DIONE **99**

Dissoudre 91 mg (0,45 mmoles) de 3-hydroxy-4-phénylpyrane-2,5-dione et 100 mg (0,45 mmoles) de 7-bromo-1H-indole-3-carboxaldéhyde dans 1,5 mL d'acide trifluoroacétique. Laisser sous agitation, à température ambiante pendant 32 heures. Plonger le ballon dans un bain de glace et ajouter un mélange d'éther diéthylique et d'hexane dans les proportions 1 / 1. Recueillir le précipité.

Rendement = 76 %

Poudre jaune

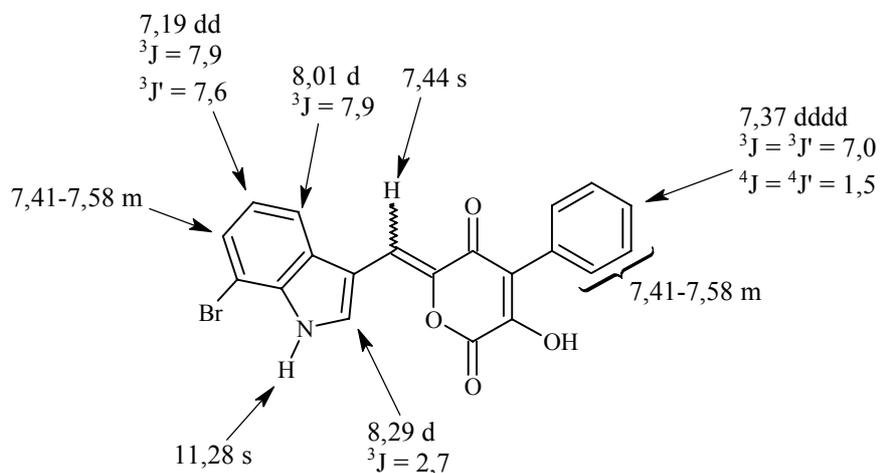
F°C = 303-304 (éther diéthylique / hexane)

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{BrO}_4$

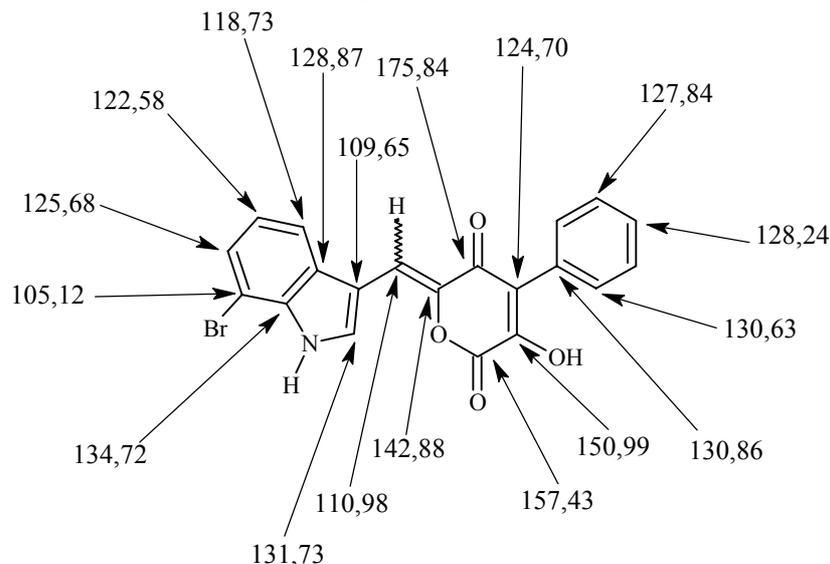
$M_r = 410,22$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3334 (vOH) ; 3298 (vNH) ; 1719 (vC=O) ; 1646 (vC=C-O) ; 1598 (vC=C arom.) ; 1364 (vC-O lactone) ; 1209 (vC-OH).

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



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



Méthode Ad : 3-(*p*-CHLOROPHENYL)-2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1*H*-INDOL-3-YL)-1,4-BENZOQUINONE **120**

A une suspension de 250 mg (0,66 mmoles) de 4-(*p*-chlorophényl)-3-hydroxy-6-(1-méthyl-1*H*-indol-3-ylméthylidène)pyrane-2,5-dione **113** dans un minimum de méthanol anhydre, ajouter, à température ambiante, 6,6 mL d'une solution à 30% en poids de méthylate de sodium dans le méthanol. Agiter pendant 2 heures. Verser lentement dans une solution de 30 mL d'acide chlorhydrique 1M préalablement refroidie à 0°C. Filtrer le précipité obtenu. Laver à l'eau. Sécher au dessiccateur pendant une nuit. Recristalliser dans un mélange THF / hexane.

Rendement = 84 %

Poudre verte

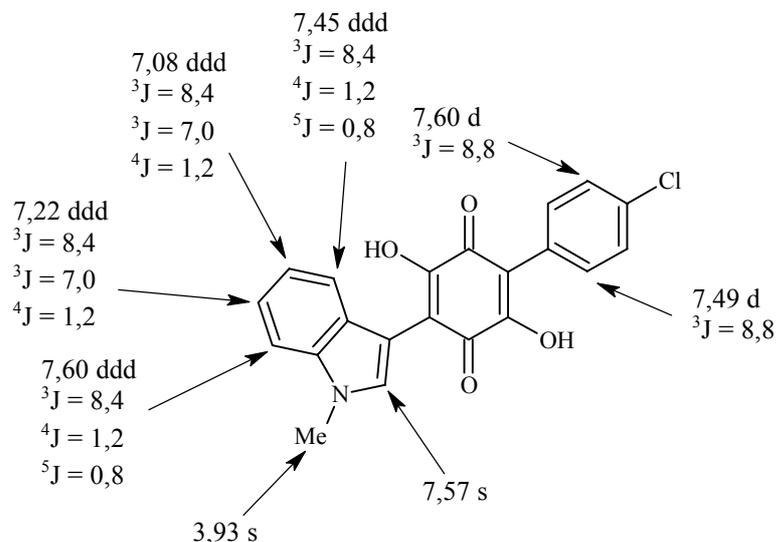
F°C = 256-257 (THF / hexane)

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$

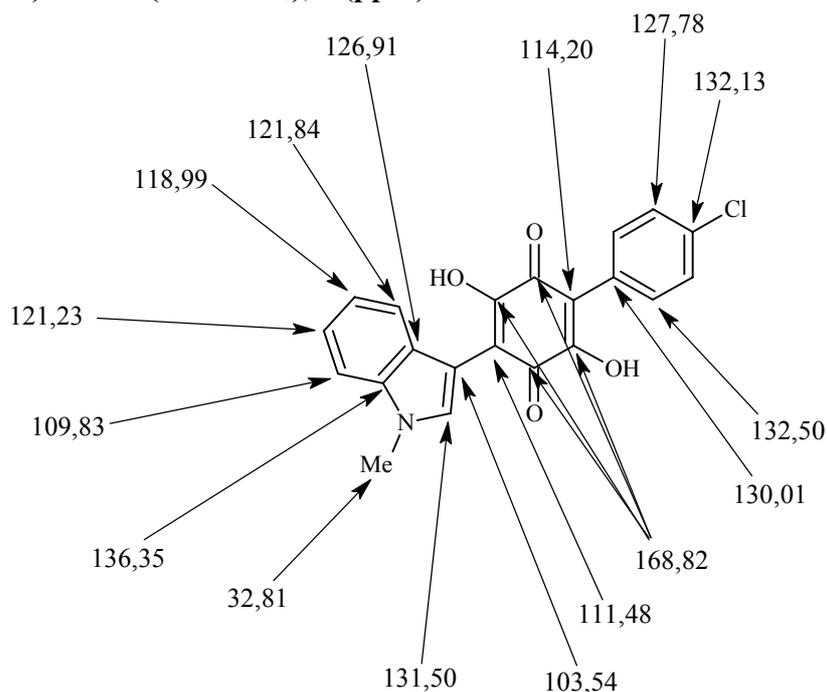
$M_r = 379,80$

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3302 (νOH) ; 1625 ($\nu\text{C=O}$) ; 1527, 1467 ($\nu\text{C=C}$ arom.) ; 1335, 1298, 1234 ($\nu\text{C-OH}$), 1093 ($\nu\text{C-Cl}$), 819 (νCH arom.).

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



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



Méthode Ab : 2,5-DIACETOXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE **124**

A une solution de 100 mg (0,29 mmoles) de 2,5-dihydroxy-6-(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-3-phényl-1,4-benzoquinone **117** dans 5 mL de pyridine anhydre à 0°C et sous flux d'azote, ajouter, goutte à goutte, 0,28 mL (2,9 mmoles, 10 équivalents) d'anhydride acétique. Laisser sous agitation pendant 1 heure à température ambiante. Verser le mélange réactionnel sur de la glace. Extraire au dichlorométhane. Laver la phase organique successivement par une solution d'acide chlorhydrique 1M et à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et concentrer à l'évaporateur rotatif. Purifier sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (98 / 2).

Rendement = 40 %

Poudre violette

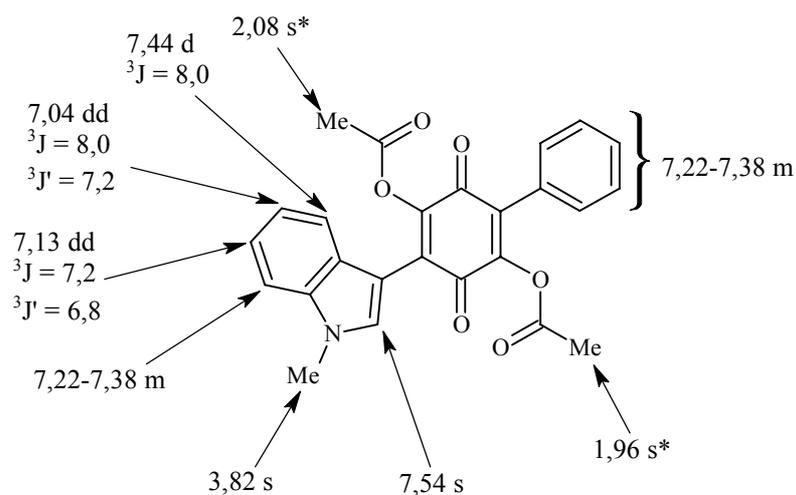
F°C = 173-174 (dichlorométhane)

C₂₅H₁₉NO₆

M_r = 429,43

IR (KBr ; cm⁻¹) : 2928 (νCH alcane) ; 1780 (νC=O acétyle) ; 1674, 1656 (νC=O benzoquinone), 1519, 1465 (νC=C arom.) ; 1189 (νC-O ester), 754, 698 (νCH arom).

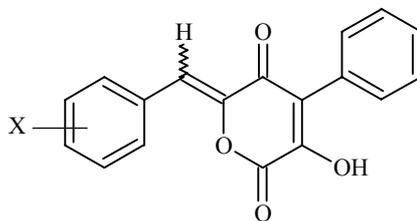
RMN (400 MHz) du ¹H (Acétone d₆), δ (ppm), J en Hz :



II. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

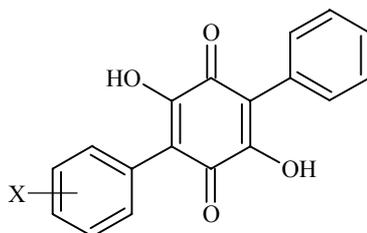
A. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Tableau 1 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-PHENYLMETHYLIDENEPYRANE-2,5-DIONES



N°	X	Formule brute M_r	Méthode Ac ¹ Rdt (%)	F°C Et ₂ O / hexane	Caractère organoleptique
86	H	C ₁₈ H ₁₂ O ₄ 292,29	82	236-237	Poudre jaune or
87	3-Cl	C ₁₈ H ₁₁ ClO ₄ 326,73	70	235-236	Poudre jaune
88	4-Cl	C ₁₈ H ₁₁ ClO ₄ 326,73	39	234-235	Poudre jaune foncée
89	4-Br	C ₁₈ H ₁₁ BrO ₄ 371,19	49	243-244	Poudre verte pâle
90	4-F	C ₁₈ H ₁₁ FO ₄ 310,28	79	267-268	Poudre jaune
91	4-PhO	C ₂₄ H ₁₆ O ₅ 384,39	44	194-195	Poudre jaune

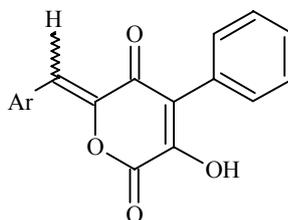
Tableau 2 : 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONES



N°	X	Formule brute M_r	Méthode Ad Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
92	H	C ₁₈ H ₁₂ O ₄ 292,29	54	322-323 H ₂ O	291 (M-1 ; 100)	Poudre orange
93	3-Cl	C ₁₈ H ₁₁ ClO ₄ 326,73	93	245-246 H ₂ O	327 (M ; 39), 325 (M-2 ; 100).	Poudre marron
94	4-Cl	C ₁₈ H ₁₁ ClO ₄ 326,73	62	296-297 THF / hexane	327 (M ; 46), 325 (M-2 ; 100).	Poudre jaune
95	4-Br	C ₁₈ H ₁₁ BrO ₄ 371,19	70	250-251 THF / hexane	368 (M-2 ; 50), 370 (M ; 100).	Poudre jaune
96	4-F	C ₁₈ H ₁₁ FO ₄ 310,28	93	315-316 THF / hexane	309 (M-1 ; 100)	Poudre jaune
97	4-PhO	C ₂₄ H ₁₆ O ₅ 384,39	69	249-250 H ₂ O	383 (M-1 ; 100)	Poudre jaune

B. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

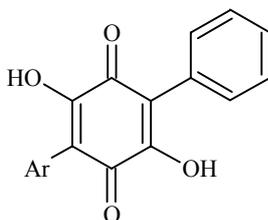
Tableau 3 : 3-HYDROXY-6-[(1H-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



N°	Ar	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)		F°C Et ₂ O / hexane	Caractère organoleptique
98	3-indolye	C ₂₀ H ₁₃ NO ₄ 331,32	Ac ¹ 65		262-263*	Poudre rouge
99	7-bromo-3-indolye	C ₂₀ H ₁₂ BrNO ₄ 410,22	Ac ¹ 38	Ac ³ 76	303-304	Poudre jaune
100	7-aza-3-indolye	C ₁₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ 332,31	Ac ¹ 91		279-280	Poudre jaune
101	indén-2-ytle	C ₂₁ H ₁₄ O ₄ 330,34	Ac ¹ 12	Ac ² 22	211-212	Poudre orange

* lit(45) = 174-176°C

Tableau 4: 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES ET DERIVES



N°	Ar	Formule brute M_r	Méthode Ad Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
102	3-indolye	C ₂₀ H ₁₃ NO ₄ 331,32	85	234-235** H ₂ O	330 (M-1 ; 100)	Poudre verte
103	7-bromo-3-indolye	C ₂₀ H ₁₂ BrNO ₄ 410,22	90	269-270 H ₂ O	408 (M-2 ; 85) 410 (M ; 100)	Poudre violette
104	7-aza-3-indolye	C ₁₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ 332,31	62	> 300 H ₂ O	331 (M-1 ; 100)	Poudre verte
105	indén-2-ytle	C ₂₁ H ₁₄ O ₄ 330,34	6	ND* THF / hexane	329 (M-1 ; 100)	Poudre verte

* ND = non déterminé

** lit(45) = 237-239°C

C. SERIE DES 6-ARYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-PYRAN-2-ONES

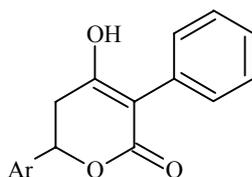


Tableau 5 :

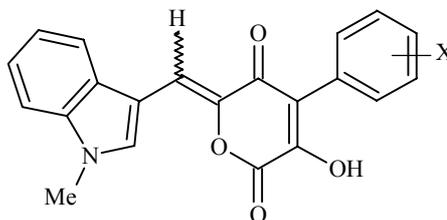
N°	Ar	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
106		C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ 306,32	Ac ¹ 57	198-199 Ethanol	306 (M ; 56), 131 (100)* ¹	Poudre beige
107		C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ 320,35	Ac ¹ 70	131-132 Ether diisopropylique	320 (M ; 29), 145,10 (100)* ¹	Poudre beige
108		C ₂₀ H ₁₅ NO ₃ 317,34	Ac ³ 25	ND	318 (M+1 ; 100)* ²	Poudre beige
109		C ₂₀ H ₁₅ NO ₃ 317,34	Ac ³ 49	ND	317 (M ; 2), 182 (100)* ¹	Poudre beige

*¹ en EI

*² en ionisation positive

D. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

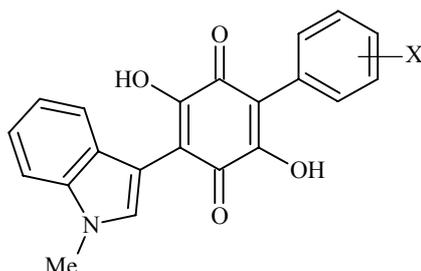
Tableau 6 : 3-HYDROXY-6-[(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



N°	X	Formule brute M_r	Méthode Ac ¹ Rdt (%)	F°C Et ₂ O / hexane	Caractère organoleptique
110	H	C ₂₁ H ₁₃ NO ₄ 345,35	91	294-295	Poudre rouge
111	2-Cl	C ₂₁ H ₁₄ ClNO ₄ 379,80	87	315-316	Poudre rouge
112	3-Cl	C ₂₁ H ₁₄ ClNO ₄ 379,80	81	276-277	Poudre rouge

113	4-Cl	C ₂₁ H ₁₄ ClNO ₄ 379,80	97	289-290	Poudre rouge
114	4-Br	C ₂₁ H ₁₄ BrNO ₄ 424,25	92	292-293	Poudre rouge
115	4-F	C ₂₁ H ₁₄ FNO ₄ 363,34	88	263-264	Poudre rouge
116	4-MeO	C ₂₂ H ₁₇ NO ₅ 375,38	93	241-242	Poudre rouge

Tableau 7 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES



N°	X	Formule brute <i>M_r</i>	Méthode Ad Rdt (%)	F°C THF / hexane	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
117	H	C ₂₁ H ₁₃ NO ₄ 345,35	72	259-260*	344 (M-1 ; 100)	Poudre verte
118	2-Cl	C ₂₁ H ₁₄ ClNO ₄ 379,80	60	266-267	378 (M-2 ; 100), 380 (M ; 38).	Poudre verte
119	3-Cl	C ₂₁ H ₁₄ ClNO ₄ 379,80	64	232-233	378 (M-2 ; 100), 380 (M ; 63).	Poudre verte
120	4-Cl	C ₂₁ H ₁₄ ClNO ₄ 379,80	84	256-257	378 (M-2 ; 100), 380 (38).	Poudre verte
121	4-Br	C ₂₁ H ₁₄ BrNO ₄ 424,25	60	255-256	424 (M ; 100), 422 (M-2 ; 65)	Poudre verte
122	4-F	C ₂₁ H ₁₄ FNO ₄ 363,34	60	255-256	362 (M-1 ; 100)	Poudre verte
123	4-MeO	C ₂₂ H ₁₇ NO ₅ 375,38	54	215-216	374 (M-1 ; 100)	Poudre violette

* lit(45) = 267-269 °C

E. 6-BENZOYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-PYRAN-2-ONES

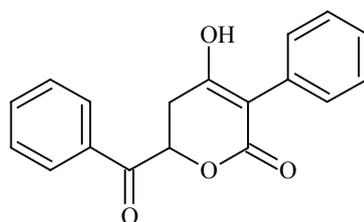


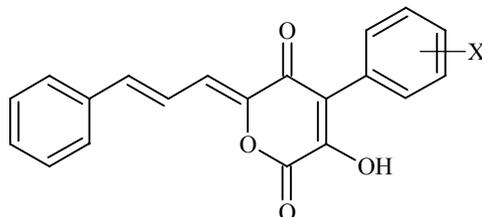
Tableau 8 :

N°	Formule brute <i>M_r</i>	Méthode Rdt (%)	F°C Et ₂ O / hexane	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
125	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ 294,31	21	169-170	293 (M-1 ; 100)	Poudre beige

F. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

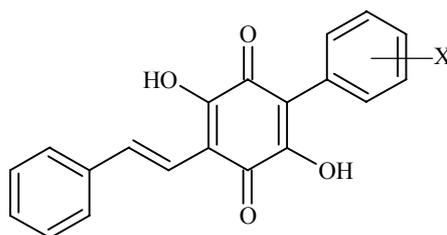
I. MONOHALOGENES SUR LE 3-PHENYLE

Tableau 9 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONES



N°	X	Formule brute <i>M_r</i>	Méthode		F°C Solvant	Caractère organoleptique
			Rdt (%)			
126	H	C ₂₀ H ₁₄ O ₄ 318,33	Ac ¹ 23	Ac ² 45	231-232 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune
127	2-Cl	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄ 352,77	Ac ¹ 27	Ac ² 27	254-255 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune
128	3-Cl	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄ 352,77	Ac ² 34		217-218 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune
129	4-Cl	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄ 352,77	Ac ² 45		257-258 Ethanol absolu	Poudre jaune
130	4-Br	C ₂₀ H ₁₃ BrO ₄ 397,22	Ac ² 27		267-268 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune
131	4-F	C ₂₀ H ₁₃ FO ₄ 336,32	Ac ¹ 31		248-249 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune
132	4-MeO	C ₂₁ H ₁₆ O ₅ 348,35	Ac ² 41		217-218 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune

Tableau 10 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES

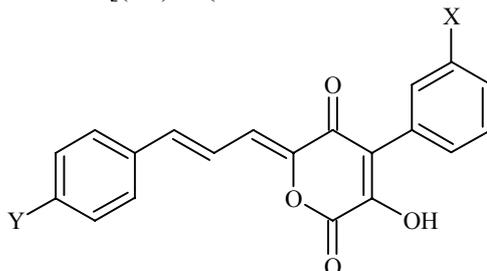


N°	X	Formule brute <i>M_r</i>	Méthode Ad Rdt (%)	F°C THF / hexane	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
134	2-Cl	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄ 352,77	64	266-268	351 (M-2 ; 100), 353 (M ; 39)	Poudre bleue
135	3-Cl	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄ 352,77	58	210-211	351 (M-2 ; 100), 353 (M ; 43).	Poudre verte
136	4-Cl	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄ 352,77	89	258-259	351 (M-2 ; 100), 353 (M ; 54).	Poudre verte

137	4-Br	C ₂₀ H ₁₃ BrO ₄ 397,22	86	263-263	395 (M-2 ; 89), 397 (M ; 100)	Poudre verte
138	4-F	C ₂₀ H ₁₃ FO ₄ 336,32	85	259-260	335 (M-1 ; 100)	Poudre verte
139	4-MeO	C ₂₁ H ₁₆ O ₅ 348,35	71	239-240	347 (M-1 ; 100)	Poudre marron

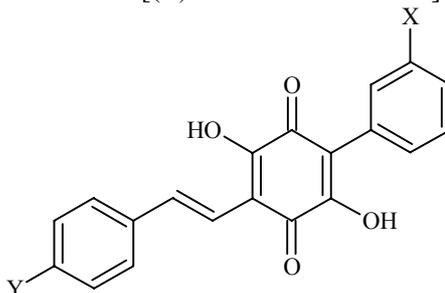
II. MONOHALOGENES SUR LE 6-PHENYLVINYLE OU DIHALOGENES

Tableau 11 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(PHENYLPROP-2-ENYLIDENE)PYRANE-2,5-DIONES



N°	X	Y	Formule brute <i>M_r</i>	Méthode Rdt (%)	F°C Et ₂ O / hexane	Caractère organoleptique
140	H	Cl	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄ 352,77	Ac ¹ 41	241-242	Poudre orange
141	H	Br	C ₂₀ H ₁₃ BrO ₄ 397,22	Ac ¹ 39	242-243	Poudre orange
142	H	F	C ₂₀ H ₁₃ FO ₄ 336,32	Ac ¹ 13 Ac ² 39	244-245	Poudre jaune
143	Cl	F	C ₂₀ H ₁₂ ClFO ₄ 370,76	Ac ² 37	211-212	Poudre orange

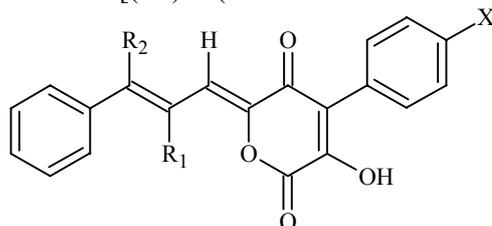
Tableau 12 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYLL]-1,4-BENZOQUINONES



N°	X	Y	Formule brute <i>M_r</i>	Méthode Ad Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
144	H	Cl	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄ 352,77	83	241-245 H ₂ O	353 (M ; 37), 351 (M-2 ; 100)	Poudre verte
145	H	Br	C ₂₀ H ₁₃ BrO ₄ 397,22	83	240-241 H ₂ O	395 (M-2 ; 46), 397 (M ; 100).	Poudre verte
146	H	F	C ₂₀ H ₁₃ FO ₄ 336,32	55	250-251 H ₂ O	335 (M-1 ; 100)	Poudre verte
147	Cl	F	C ₂₀ H ₁₂ ClFO ₄ 370,76	59	217-218 THF / hexane	369 (M-2 ; 100), 371 (M ; 21).	Poudre bordeaux

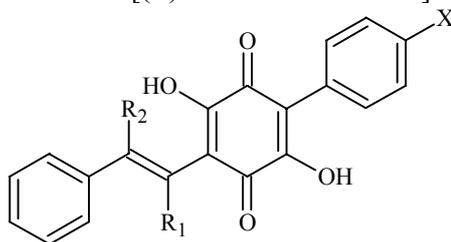
III. SUBSTITUES SUR LA CHAÎNE ETHENYLE

Tableau 13 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(PHENYLPROP-2-ENYLIDENE)]PYRANE-2,5-DIONES



N°	X	R ₁	R ₂	Y	Formule brute M _r	Méthode Rdt (%)	F°C Et ₂ O / hexane	Caractère organoleptique
148	H	H	CH ₃	H	C ₂₁ H ₁₆ O ₄ 332,36	Ac ¹ 61	233-234	Poudre orange
149	H	H	Ph	H	C ₂₆ H ₁₈ O ₄ 394,43	Ac ¹ 45	262-263	Poudre jaune
150	Cl	H	Ph	H	C ₂₆ H ₁₇ ClO ₄ 428,87	Ac ¹ 49	236-237	Poudre jaune
151	H	CH ₃	H	H	C ₂₁ H ₁₆ O ₄ 332,36	Ac ² 32	235-236	Poudre jaune
152	Cl	CH ₃	H	H	C ₂₂ H ₁₆ ClO ₄ 366,80	Ac ² 13	257-258	Poudre orange

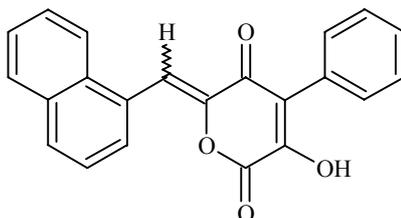
Tableau 14 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES



N°	X	R ₁	R ₂	Formule brute M _r	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
153	H	H	CH ₃	C ₂₁ H ₁₆ O ₄ 332,36	87	227-228 THF / hexane	331 (M-1 ; 100)	Poudre marron
154	H	H	Ph	C ₂₆ H ₁₈ O ₄ 394,43	70	212-213 H ₂ O	393 (M-1 ; 100)	Poudre verte
155	Cl	H	Ph	C ₂₆ H ₁₇ ClO ₄ 428,87	33	253-254 THF / hexane	427 (M-2 ; 100), 429 (M ; 40)	Poudre verte
156	H	CH ₃	H	C ₂₁ H ₁₆ O ₄ 332,36	73	205-206 THF / hexane	331 (M-1 ; 100)	Poudre orange
157	Cl	CH ₃	H	C ₂₂ H ₁₆ ClO ₄ 366,80	6	200-201 THF / hexane	365 (M-2 ; 100), 367 (M ; 38).	Poudre marron

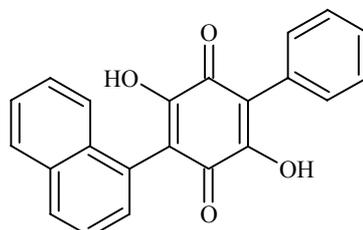
G. SERIE DES 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-1-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

Tableau 15 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-1-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONE



N°	Formule brute M_r	Méthode Ac ^I Rdt (%)	F°C Et ₂ O / hexane	Caractère organoleptique
158	C ₂₂ H ₁₄ O ₄ 342,35	34	ND	Poudre jaune

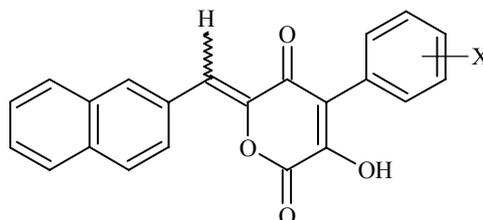
Tableau 16 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-1-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE



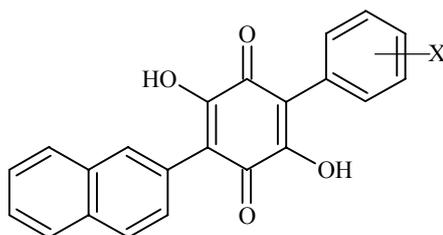
N°	Formule brute M_r	Méthode Ad Rdt (%)	F°C H ₂ O	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
159	C ₂₂ H ₁₄ O ₄ 342,35	62	180-181*	341 (M-1 ; 100)	Poudre orange

* lit(45) = 149-151 °C

Tableau 17 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-2-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES

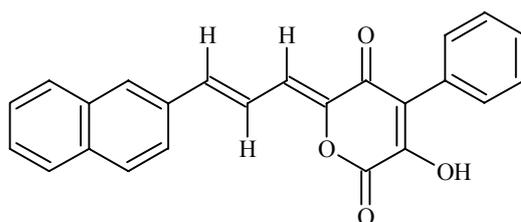


N°	X	Formule brute M_r	Méthode Ac ^I Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
160	H	C ₂₂ H ₁₄ O ₄ 342,35	73	274-275 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune
161	2-Cl	C ₂₂ H ₁₃ ClO ₄ 376,79	49	303-304 Ethanol absolu	Poudre jaune
162	3-Cl	C ₂₂ H ₁₃ ClO ₄ 376,79	61	273-274 Et ₂ O / hexane	Poudre orange
163	4-Cl	C ₂₂ H ₁₃ ClO ₄ 376,79	69	274-275 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune
164	4-Br	C ₂₂ H ₁₃ BrO ₄ 421,25	80	292-293 Et ₂ O / hexane	Poudre orange
165	4-F	C ₂₂ H ₁₃ FO ₄ 360,34	75	292-293 Et ₂ O / hexane	Poudre jaune
166	4-MeO	C ₂₃ H ₁₆ O ₅ 372,38	87	253-254 Et ₂ O / hexane	Poudre orange

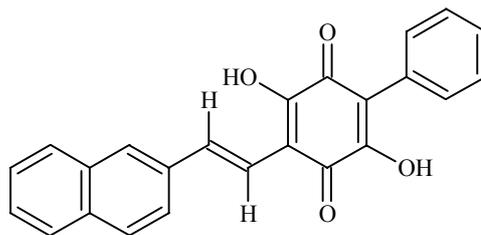
Tableau 18 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

N°	X	Formule brute M_r	Méthode Ad Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
167	H	$C_{22}H_{14}O_4$ 342,35	86	296-297* H_2O	341 (M-1 ; 100)	Poudre orange
168	2-Cl	$C_{22}H_{13}ClO_4$ 376,79	73	242-243 THF / hexane	375 (M-2 ; 100), 377 (M ; 38)	Poudre marron
169	3-Cl	$C_{22}H_{13}ClO_4$ 376,79	73	258-259 THF / hexane	375 (M-2 ; 100), 377 (M ; 42)	Poudre marron
170	4-Cl	$C_{22}H_{13}ClO_4$ 376,79	50	302-303 THF / hexane	375 (M-2 ; 100), 377 (M ; 56)	Poudre marron
171	4-Br	$C_{22}H_{13}BrO_4$ 421,25	90	312-313 THF / hexane	419 (M-2 ; 80), 421 (M ; 100).	Poudre marron
172	4-F	$C_{22}H_{13}FO_4$ 360,34	85	300-301 THF / hexane	359 (M-1 ; 100)	Poudre marron
173	4-MeO	$C_{23}H_{16}O_5$ 372,38	89	282-283 THF / hexane	371 (M-1 ; 100)	Poudre orange foncée

* lit(45) = 287-289 °C

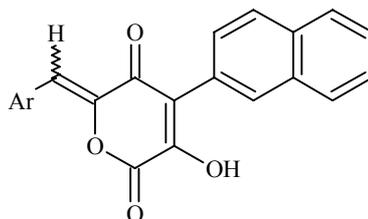
**H. 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL--
1,4-BENZOQUINONE****Tableau 19 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(NAPHT-2-YL)PROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONE**

N°	Formule brute M_r	Méthode Ac ² Rdt (%)	F°C Et ₂ O / hexane	Caractère organoleptique
174	$C_{24}H_{16}O_4$ 368,39	25	251-252	Poudre jaune

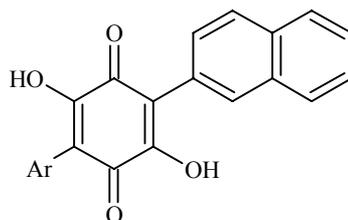
Tableau 20 : 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-2-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE

N°	Formule brute M_r	Méthode Ad Rdt (%)	F°C THF / hexane	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
175	$C_{24}H_{16}O_4$ 368,39	80	263-264	367 (M-1 ; 100)	Poudre verte

I. SERIE DES 6-ARYL OU ARYLCENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

Tableau 21 : 6-(ARYLMETHYLIDENE)-3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONES

N°	Ar	Formule brute M_r	Méthode Rdt (%)	F°C Et ₂ O / hexane	Caractère organoleptique
176		$C_{25}H_{17}NO_4$ 395,41	Ac ¹ 83	272-273	Poudre rouille
177		$C_{24}H_{14}BrNO_4$ 460,28	Ac ¹ 54	296-300	Poudre orange
178		$C_{24}H_{16}O_4$ 368,39	Ac ² 25	263-264	Poudre jaune
179		$C_{25}H_{18}O_4$ 382,41	Ac ² 19	241-242	Poudre jaune
180		$C_{26}H_{16}O_4$ 392,41	Ac ¹ 35	287-288	Poudre jaune

Tableau 22 : 6-ARYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

N°	Ar	Formule brute M_r	Méthode Ad Rdt (%)	F°C THF / hexane	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
181		$C_{25}H_{17}NO_4$ 395,41	70	252-253	394 (M-1 ; 100)	Poudre rouge brique
182		$C_{24}H_{14}BrNO_4$ 460,28	33	293-294	460 (M ; 100), 462 (M+2 ; 59).	Poudre violette
183		$C_{24}H_{16}O_4$ 368,39	75	247-248	367 (M-1 ; 100)	Poudre marron
184		$C_{25}H_{18}O_4$ 382,41	60 (E/Z : 92/8)	217-218	381 (M-1 ; 100)	Poudre rose foncée
185		$C_{26}H_{16}O_4$ 392,41	65	328-329	391 (M-1 ; 100)	Poudre rose foncée

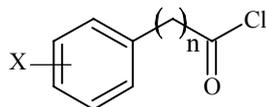
ETUDE STRUCTURALE

A. SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE

I. SERIE DES 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES

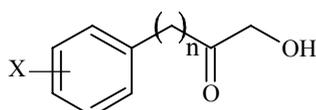
A. 3-ARYL-1-HYDROXYACETONES

Tableau 1 : CHLORURES DE PHENYLACETYLE

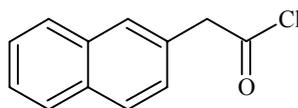


N°	X	n	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$ arom.	$\nu\text{C-X}$	$\nu\text{C-H}$ arom.
3	H	2	1790	1603 1496	-	750, 698
4	2-Cl	1	1800	1594 1475	1055	746
5	3-Cl	1	1794	1599 1478	1095	863, 800 683, 599
6	4-Cl	1	1798	1612 1493	1094	757
7	4-Br	1	1798	1593 1489	1072	798
8	4-F	1	1795	1600 1510	1238	840

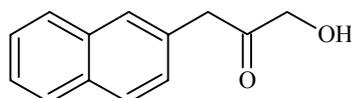
Tableau 2 : 1-HYDROXY-3-PHENYLACETONES



N°	X	n	$\nu\text{O-H}$	$\nu\text{C-H}$ alcane	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$ arom.	$\nu\text{CH}_2\text{-OH}$	autre	$\nu\text{C-H}$ arom.
10	H	1	3427	2909	1721	1594 1490	1079 1048	-	754, 701
11	H	2	3468	2923	1720	1603 1496	1078 1063	-	751, 700
12	2-Cl	1	3446	2923	1720	- 1474	1124 1049	-	753
13	3-Cl	1	3425	2900	1725	1592 1473	1076 1039	-	863, 783 698, 679
14	4-Cl	1	3428	2922	1724	1591 1492	1091 1038	-	828
15	4-Br	1	3395	2925	1721	1587 1486	1066 1037	$\nu\text{C-Br}$ 620	797
16	4-F	1	3426	2924	1721	1602 1511	1093 1049	$\nu\text{C-F}$ 1229	825
17	4-MeO	1	3428	2958	1720	1613 1585	1056 1033	-	817

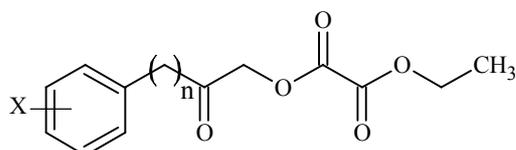
Tableau 3 : CHLORURE DE (NAPHT-2-YL)ACETYLE

N°	vCH arom.	vC=O	vC=C arom.
9	3058	1790	1625 1507

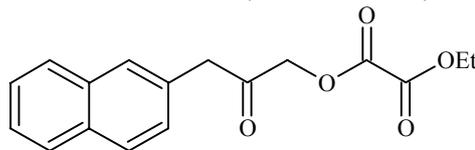
Tableau 4 : 1-HYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)ACETONE

N°	vO-H	vC-H alcane	vC=O	vC=C arom.	vCH ₂ -OH
18	3392	2905	1719	1596 1507	1128 1052

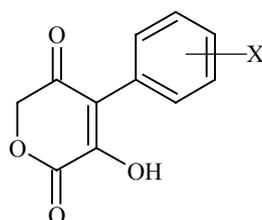
B. OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-ARYLPROPYLE

Tableau 5 : OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-PHENYLPROPYLE

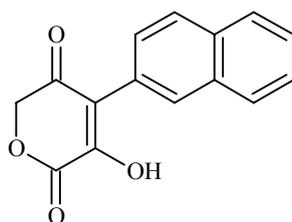
N°	X	n	vC-H alcane	vC=O	vC=C arom.	vC-O ester	vC-X	vC-H arom.
22	H	1	2991 2928	1772 1733	1638 1495	1183	-	747, 698
23	H	2	2988 2932	1772 1745	1602 1495	1180 1160	-	752, 701
24	2-Cl	1	2993 2922	1769 1736	1571 1476	1180 1160	1079	756
25	3-Cl	1	2992 2937	1742	1575 1476	1192	1085	864, 786 708
26	4-Cl	1	2993 2937	1736	1576 1493	1196 1170	1078	820
27	4-Br	1	2985 2926	1737	1577 1489	1195	1069	825
28	4-F	1	2985 2939	1769 1736	1510 1470	1190 1159	1223	820

Tableau 6 : OXALATE D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-(NAPHT-2-YL)PROPYLE

N°	vC-H alcane	vC=O	vC=C arom.	vC-O ester
30	- 2944	1739	- 1508	1201 1181

C. 3-HYDROXY-4-ARYLPYRANE-2,5-DIONES**Tableau 7 : 3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES**

N°	X	vO-H	vC-H alcane	vC=O	vC=C-O	vC=C arom.	vC-O lactone	vC-OH	vC-X	vC-H arom.
31	H	3258	2929	1715	1659 1626	- 1493	1364 1315	1201 1162	-	751, 689
32	2-Cl	3236	2937	1739	1666 1651	1591 1476	1370 1334	1207 1170	1065	757
33	3-Cl	3072	2923	1736	1641 1610	1583 1476	1361 -	1209 1166	1080	883, 767 705
34	4-Cl	3260	2948	1713	1658 1630	1592 1494	1355 1320	1200 1163	1094	825
35	4-Br	3276	2930	1734	1666 1648	1587 1490	1363 1330	1204 1160	1053	813
36	4-F	3260	2921	1714	1660 1631	1602 1431	1358 1322	1201 1163	-	831
37	4-MeO	3256	2955	1713	1657 1629	1607 1514	1358 1323	1203 1170	-	829

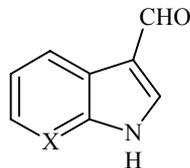
Tableau 8 : 3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONE

N°	vO-H	vC-H alcane	vC=O	vC=C-O	vC-O lactone	vC-OH
38	3285	2951	1713	1660 1636	1365 1321	1203 1160

II. SERIE DES COMPOSES FORMYLES

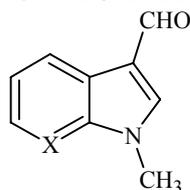
A. COMPOSES FORMYLES EN SERIES (AZA)HETEROCYCLIQUES

Tableau 1 : 1*H*-(AZA)INDOLE-3-CARBOXALDEHYDES



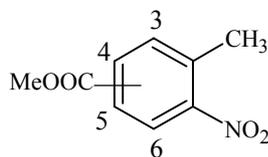
N°	X	νNH	$\nu\text{C=O}$
40	-CH-	3166	1635
41	-CBr-	3150	1639
42	-N-	3104	1658

Tableau 2 : 1-METHYL-1*H*-(AZA)INDOLE-3-CARBOXALDEHYDES

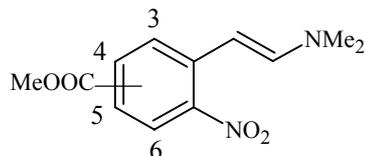


N°	X	$\nu\text{C=O}$
43	-CH-	1640
45	-N-	1654

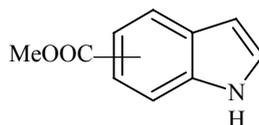
Tableau 3 : NITROBENZOATES DE METHYLE



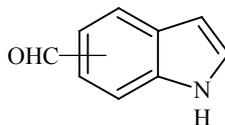
N°	Position	$\nu\text{C-H arom.}$	$\nu\text{C-H alcane}$	$\nu\text{C=O}$	νNO_2
46	4	3091	2964 2955	1725	1524 1362
47	5	3111	2956	1730	1518 1345

Tableau 4 : ENAMINES

N°	Position	$\nu\text{C-H alcane}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C arom.}$	νNO_2	$\nu\text{C-N}$
48	4	2956	1719	1630	1503	1285
		2895		1607	1333	
49	5	2927	1713	1628	1538	1261
		2880		1605	1392	

Tableau 5 : 1H-INDOLECARBOXYLATES DE METHYLE

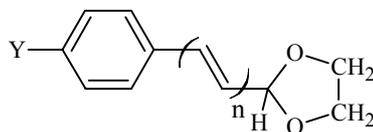
N°	Position	$\nu\text{N-H}$	$\nu\text{C-H alcane}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C-N}$
50	5	3318	2998	1694	1273
			2947		
51	6	3340	2950	1686	1261
			2847		

Tableau 6 : 1H-INDOLECARBOXALDEHYDES

N°	Position	$\nu\text{N-H}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C-N}$
54	5	3268	1660	1299
55	6	3286	1661	1301

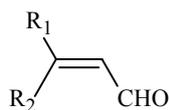
B. SERIE DES 3-ARYLACRYLALDEHYDES ET ANALOGUES

Tableau 7 : 2-[(E)-2-ARYLVINYL]-1,3-DIOXOLANES



N°	n	Y	$\nu\text{C-H}$ alcane	$\nu\text{C=C}$	$\nu\text{C=C}$ arom.	$\nu\text{C-O}$ éther	$\nu\text{C-O}$ éther cyclique	νCH arom.
68	1	Br	2956 2881	1661	1582 1484	1157 1064	957	851
71	2	H	2931 2874	1680	1618 1494	1115 1074	972	758, 701

Tableau 8 : 3-ARYLACRYLALDEHYDES

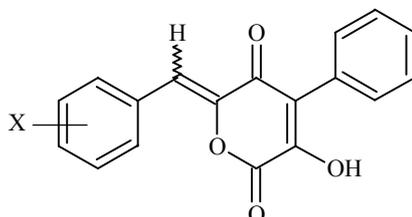


N°	R ₁	R ₂	νCH aldéhyde	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$	$\nu\text{C=C}$ arom.	νCH arom.	autre
67	4-Cl-phényle	H	2882 2818	1671	1622	1590 1483	806	$\nu\text{C-Cl}$ 1085
69	4-Br-phényle	H	2810 2731	1674		1571 1480	806	$\nu\text{C-Br}$ 1063
77	4-F-phényle	H	2822 2742	1682	1625	1599 1508	816	$\nu\text{C-F}$ 1236
78	2-naphtyle	H	2843 2731	1671	1616	-	484	-
70	Phényle	Ph	2844 2752	1667		1591 1490	771, 701 739, 644	-
73	3-indolye	H	2723	1654	1611	1523 1460	-	-
74	dicyclopropylm éthyle	H	2866 2813	1690	1631	-	-	νCH cyclopropyle 3080-3004

III. SERIE DES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES

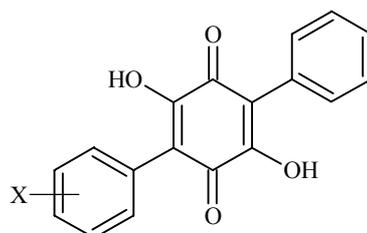
A. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Tableau 1 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-PHENYLMETHYLIDENEPYRANE-2,5-DIONES



N°	X	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=C}}$ arom.	$\nu_{\text{C-O}}$ lactone	$\nu_{\text{C-OH}}$	$\nu_{\text{C-X}}$	$\nu_{\text{C-H}}$ arom.
86	H	3318	1721	1654	1590 1493	1367 1337	- 1208	-	752, 729 687
87	3-Cl	3328	1722	1655	1594 1496	1371 1340	1222 1200	1092	837, 780, 735 753, 682
88	4-Cl	3310	1721	1584	- 1508	1370 -	- 1205	1096	829 751, 687
89	4-Br	3050	1737	1641	1576 1483	1385 1336	1232 1191	1064	818 763, 689
90	4-F	3307	1719	1651	1587 1512	1369 1345	1241 1204	1164	833 760, 689
91	4-PhO	3313	1721	1654	1588 1506	1370 1344	1229 1202	-	832 754, 688

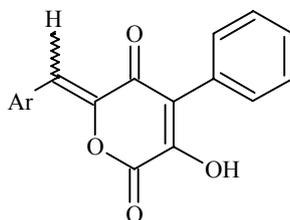
Tableau 2 : 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONES



N°	X	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$ arom.	$\nu_{\text{C-OH}}$	$\nu_{\text{C-X}}$	$\nu_{\text{C-H}}$ arom.
92	H	3311	1634 1613	1595 1496	1326 1254	-	769-693
93	3-Cl	3306	1628 -	1591 -	1327 1255	1090	800 769, 693
94	4-Cl	3311	1630 1613	1593 1494	1321 1245	1093	719, 691 838
95	4-Br	3311	1632 1613	1586 1491	1319 1243	1073	836 793, 688
96	4-F	3311	1630 1614	- 1512	1322 1242	1162	841 765, 692
97	4-PhO	3312	- 1613	- 1510	1320 1249	-	848 764, 718 747, 691

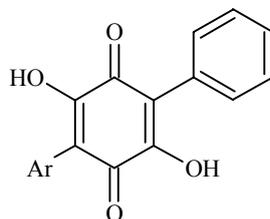
B. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Tableau 3 : 3-HYDROXY-6-[(1H-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



N°	Ar	vN-H	vO-H	vC=O	vC=C	vC=C arom.	vC-O lactone	vC-OH	vC-H arom.
98	3-indolye	3365	3310	1703	1646	1541 1508	1388 1364	1217 1142	747, 694
99	7-bromo-3-indolye	3334	3298	1719	1646	1588 -	- 1364	1209 -	, 693
100	7-aza-3-indolye	3107		1723	1635	1596 1495	1381 1334	1257 1192	753, 700
101	indén-2-yle	3292		1719	1638	1578 1497	1371 1327	1209 -	753, 690

Tableau 4 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES



N°	Ar	vN-H	vO-H	vC=O	vC=C arom.	vC-OH		vC-H arom.
102	3-indolye	3400	3313	1617	1512 1459	1326 1296	1250 1231	753, -
103	7-bromo-3-indolye	3421	3295	1623	1560 1436	1329 1298	1255	, 683
104	7-aza-3-indolye	3315		1628	1503 1497	1327	1260	764, 692

C. SERIE DES 6-ARYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-PYRAN-2-ONES

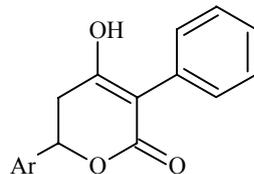
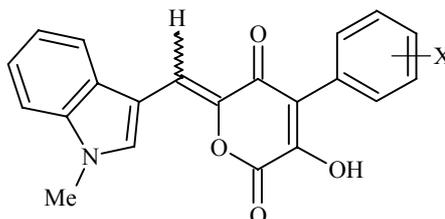


Tableau 5:

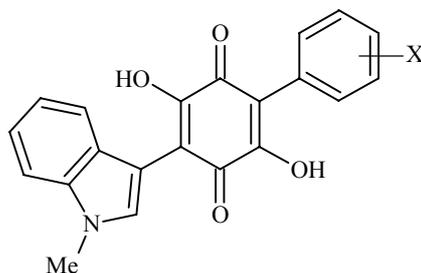
N°	Ar	ν N-H	ν O-H	ν CH alcane	ν C=O	ν C=C-O	ν C-OH	ν C-H arom.
107		-	3371	2917	1718	1652	1400	754, 698
108		-	3395	2922	1707	1648	1381	777, 688

D. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

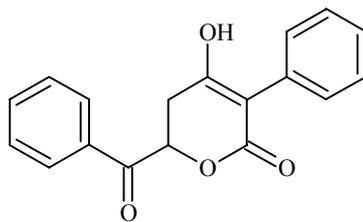
Tableau 6 : 3-HYDROXY-6-[(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



N°	X	ν O-H	ν C=O	ν C=C	ν C=C arom.	ν C-O lactone	ν C-OH	ν C-X	ν C-H arom.
110	H	3339	1703	1653	1578 1519	1382 1330	1201 1124	-	742, 695
111	2-Cl	3338	1709	1656	1580 1518	1385 1332	1221 1201	1050	741
112	3-Cl	3341	1708	1654	1571 1520	1381 1330	1217 1204	1069	842, 794 742
113	4-Cl	3322	1715	1640	1580 1518	1370 1338	1200 1163	1086	827
114	4-Br	3324	1714	1640	1578 1518	1368 1336	1216 1126	1088	822
115	4-F	3323	1717	1642	1581 1515	1370 1338	1215 1157	1157	831
116	4-MeO	3320	1727	1638	1560 1512	1376 1331	1246 1199	-	826

Tableau 7 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

N°	X	νO-H	νC=O	νC=C arom.	νC-OH		νC-X	νC-H arom.
117	H	3300	1626	1527 1455	1331 1303	- 1231	-	758, 738
118	2-Cl	3304	1626	1521 1472	1340 1305	1258 -	1053	742
119	3-Cl	3293	1629	1528 1474	1331 1306	1257 -	1091	802, 758 733, 700
120	4-Cl	3302	1625	1527 1467	1335 1298	- 1234	1093	819
121	4-Br	3306	1622	1526 1472	1331 1299	1253 1229	1067	819
122	4-F	3319	1621	1523 1474	1330 1297	- 1231	1164	826
123	4-MeO	3322	1636	1515 1475	1338 1306	1265 1243	-	817

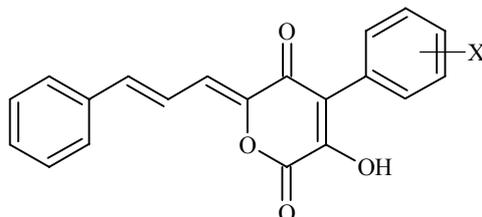
E. 6-BENZOYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-PYRAN-2-ONES**Tableau 8 :**

N°	νO-H	νC=O	νC=C-O	νC-OH	νC-H arom.
125	3056	1687	1650	1392	757, 688

F. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

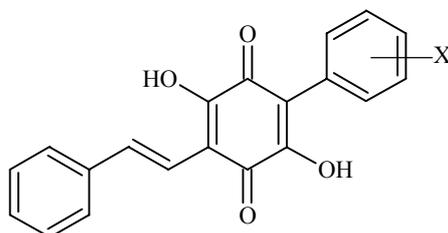
I. MONOHALOGENES SUR LE 3-PHENYLE

Tableau 9 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONES



N°	X	vO-H	vC=O	vC=C	vC=C arom.	vC-O lactone	vC-OH	vC-X	vC-H arom.
126	H	3316	1719	1628	1576 1493	1370 1322	1210 1158	-	752, 689
127	2-Cl	3420	1735	1645	1579 1474	1377 1331	1215 1162	1095	747, 685
128	3-Cl	3312	1726	1641	1576 -	1366 1324	1216 1170	1083	894, 746 681
129	4-Cl	3293	1717	1640	1577 1491	1366 1324	1207 1158	1090	829 752, 688
130	4-Br	3292	1716	1639	1576 1489	1366 1325	1209 1162	1070	827 750, 690
131	4-F	3255	1732	1647	1579 1509	1373 1329	1212 1154	1154	826 750, 688
132	4-MeO	3320	1719	1646 1626	1579 1513	1367 1327	1210 1182	-	832 747, 691

Tableau 10 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES

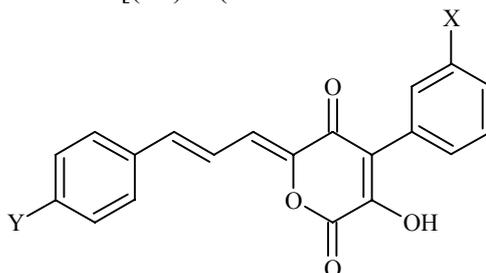


N°	X	vO-H	vC=O	vC=C	vC=C arom.	vC-OH		vC-X	vC-H arom.
133	H	3333 3286	1636	1619	1495 1447	1340 1292	1262 1248	-	755, 715 742, 693
134	2-Cl	- 3296	1621		1474 1445	1342 -	1251	1092	859 747, 686
135	3-Cl	3332 3286	1602	1629	1477 1444	1331 1309	- 1244	1094	882 745, 682

136	4-Cl	- 3298	1615		1493 1448	1329 1293	- 1239	1089	829 751, 691
137	4-Br	- 3309	1611		1491 -	1328 1293	- 1240	1068	827 750, 692
138	4-F	3287	1619		1510 -	1337 1293	- 1236	1160	835 749, 661
139	4-MeO	3343 3271	1614	1602	1511 1444	1333 1317	1293 1245	-	832 757, 693

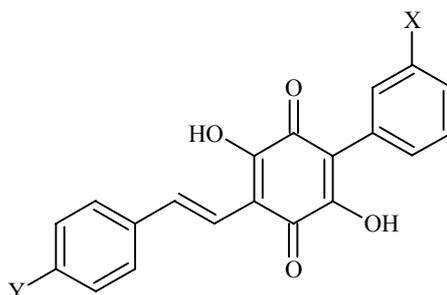
II. MONOHALOGENES SUR LE 6-PHENYLVINYLE OU DIHALOGENES

Tableau 11 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(PHENYLPROP-2-ENYLIDENE)PYRANE-2,5-DIONES



N°	X	Y	ν O-H	ν C=O	ν C=C	ν C=C arom.	ν C-O lactone	ν C-OH	ν C-X	ν C-H arom.
140	H	Cl	3322	1712	1646	1568 -	1380 -	1215 -	1086	813 749, 692
141	H	Br	3324	1713	1646	1567 -	1381 -	1216 1160	1068	810 750, 692
142	H	F	3318	1720	1646 1627	1579 1510	1369 1326	1210 1160	1160	823 748, 688
143	Cl	F	3310	1722	1648 1630	1582 1511	1365 1326	1248 1207	1160 1087	815 755, 678

Tableau 12 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYLL]-1,4-BENZOQUINONES

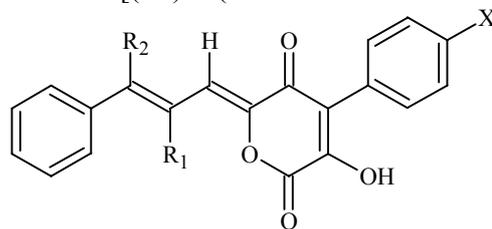


N°	X	Y	ν O-H	ν C=O	ν C=C	ν C=C arom.	ν C-OH		ν C-X	ν C-H arom.
144	H	Cl	3341 3288	1629	1617	1487 1437	1331 1299	1276 1246	1089	821 760, 687
145	H	Br	3456 3292	1617	1602	1489 1425	1326 1290	- 1235	1073	756, 687
146	H	F	- 3302	1624	1603	1509 -	1325 1304	- 1237	1156	825 762, 692

147	Cl	F	- 3301	1627	1603	1511 1476	1328 1312	- 1242	1160 1094	879 758, 680
-----	----	---	-----------	------	------	--------------	--------------	-----------	--------------	-----------------

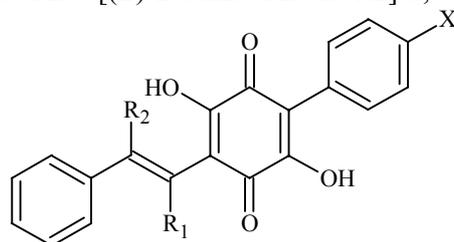
III. SUBSTITUES SUR LA CHAÎNE ETHENYLE

Tableau 13 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(PHENYLPROP-2-ENYLIDENE)]PYRANE-2,5-DIONES



N°	X	R ₁	R ₂	νO-H	νC=O	νC=C	νC=C arom.	νC-O lactone	νC-OH	νC-X	νC-H arom.
148	H	H	CH ₃	3289	1725	1634	1570 1495	1371 1331	1219 1174	-	760, 692
149	H	H	Ph	3370	1712	1656 1638	1575 1494	1381 1334	1206 1178	-	778, 691 753, 648
150	Cl	H	Ph	3364	1715	1649	1571 1491	1375 1330	1266 1203	1080	845 779, 701
151	H	CH ₃	H	3302	1719	1636	1563 1493	1371 1338	1225 1210	-	737, 689
152	Cl	CH ₃	H	3288	1718	1636	1559 1490	1369 1338	1220 1211	1090	824 749, 700

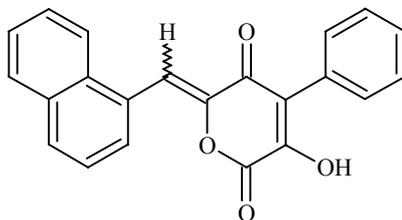
Tableau 14 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES



N°	X	R ₁	R ₂	νO-H	νC=O	νC=C	νC=C arom.	νC-OH		νC-X	νC-H arom.
153	H	H	CH ₃	3343 -	1628	1604	1495 1443	1342 1305	- 1231	-	759, 688
154	H	H	Ph	3295 3273	1638	1623	1493 1444	1343 1305	- 1247	-	765, 695
155	Cl	H	Ph	3290	1637	1619	1591 1493	1347 1313	1244 1217	1089	771 697, 614
156	H	CH ₃	H	3332 -	1632	1610	1492 1452	1323 1304	- 1245	-	764, 706
157	Cl	CH ₃	H	3327 -	1630	1606	1491 1440	- 1317	- 1237	1094	832 749, 701

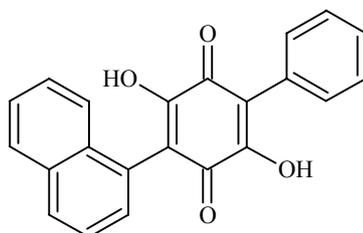
G. SERIE DES 2,5-DIHYDROXY-6-NAPHTYL-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

Tableau 15 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-1-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONE



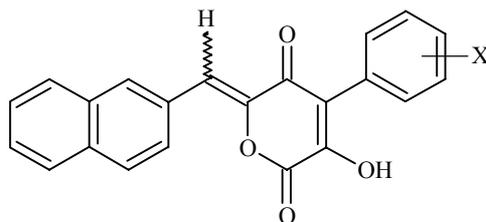
N°	vO-H	vC=O	vC=C	vC=C arom.	vC-O lactone	vC-OH	vC-H arom.
158	3364	1728	1650	1591 1503	1378 1323	1242 1199	755, 691

Tableau 16 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-1-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE



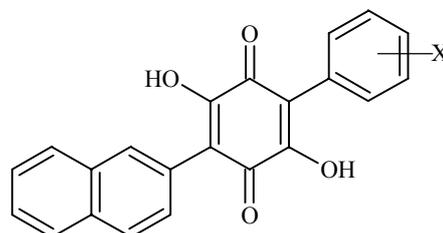
N°	vO-H	vC=O	vC=C arom.	vC-OH		vC-H arom.
159	3316	1634	1620 1497	1340 1329	1261 -	770, 695

Tableau 17 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-2-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



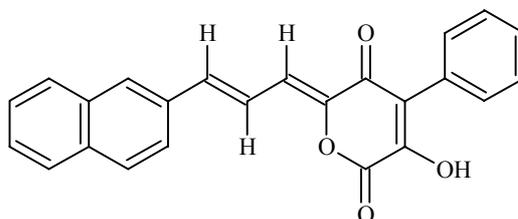
N°	X	vO-H	vC=O	vC=C	vC=C arom.	vC-O lactone	vC-OH	vC-X
160	H	3315	1720	1652	1583 -	1369 1328	1255 1214	-
161	2-Cl	3307	1733	1653	1586 -	1376 -	1265 1216	1060
162	3-Cl	3317	1724	1646	1584 1475	1366 1326	1268 1210	1089
163	4-Cl	3305	1720	1640	1578 1493	1368 1326	- 1221	1089
164	4-Br	3296	1719	1640	1578 1489	1366 1329	1255 1219	1070
165	4-F	3291	1732	1652	1585 1509	1372 1326	1255 1221	1158

166	4-MeO	3318	1720	1654	1587 1512	1367 1331	1257 1212	-
------------	-------	------	------	------	--------------	--------------	--------------	---

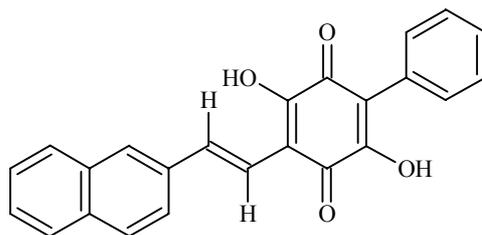
Tableau 18 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

N°	X	ν O-H	ν C=O	ν C-OH		ν C-X
167	H	3323	1613	1316	1250	-
168	2-Cl	3315	1620	1322	1257	1070
169	3-Cl	3309	1622	1340 1316	1278 1255	1095
170	4-Cl	3323	1614	1317	1242	1089
171	4-Br	3324	1614	1316	1248	1096
172	4-F	3312	1620	1320	1250	1165
173	4-MeO	3319	1606	1317 1305	1245	-

**H. 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL--
1,4-BENZOQUINONE**

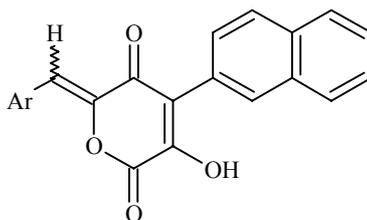
Tableau 19 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(NAPHT-2-YL)PROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONE

N°	ν O-H	ν C=O	ν C=C	ν C=C arom.	ν C-O lactone	ν C-OH	ν C-H arom.
174	3314	1719	1629	1574 -	1368 1333	1208 -	747, 687

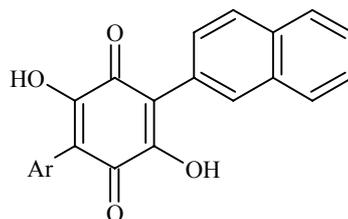
Tableau 20 : 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-2-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE

N°	vO-H	vC=O	vC=C arom.	vC-OH		vC-H arom.
175	3301	1621	1604	1325 1304	- 1241	762, 687

I. SERIE DES 6-ARYL OU ARYLALCENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

Tableau 21 : 6-(ARYLMETHYLIDENE)-3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONES

N°	Ar	vO-H	vC=O	vC=C	vC-O lactone	vC-OH
176		3336	1703	1638	1386 1331	1278 1183
177		3316	1717	1640	1372 1348	1273 1211
178		3332	1711	1648	1381 1317	1277 1218
179		3308	1712	1638	1375 1321	1275 1207
180		3335	1721	1640	1372 1323	1264 1221

Tableau 22 : 6-ARYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

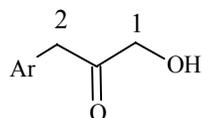
N°	Ar	νN-H	νO-H	νC=O	νC-OH	
181		-	3280	1623	1331	1238
182		3415	3355	1615	1326	1269
183		-	3307	1626	1315	1244
184		-	3333	1611	1309	1252
185		-	3326	1616	1312	1254

B. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON

I. SERIE DES 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES

A. 3-ARYL-1-HYDROXYACETONES

Tableau 1 : 1-HYDROXY-3-PHENYLACETONES



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

N°	Ar	H ²	H ¹	OH
10	7,21-7,38 m	3,78 s	4,21 d $^3\text{J} = 5,8$	5,24 t $^3\text{J} = 5,8$
11	7,13-7,42 m	2,76 dd $^2\text{J} = 11,9$ $^3\text{J} = 4,9$	4,08 d $^3\text{J} = 5,8$	5,15 t $^3\text{J} = 5,8$
12	7,29-7,40 m 3H 7,43-7,51 m 1H	3,97 s	4,23 d $^3\text{J} = 6,1$	5,36 t $^3\text{J} = 6,1$

Tableau 1 : 1-HYDROXY-3-PHENYLACETONES (suite)

N°	Ar	H ²	H ¹	OH
13	<p>7,38 dd $^3J = 7,9$ $^3J' = 6,7$</p> <p>7,19 dd $^3J = 6,7$ $^4J = 1,5$</p> <p>7,33 dd $^3J = 7,9$ $^4J' = 1,5$</p> <p>7,35 s</p> <p>Cl</p>	3,83 s	4,20 d $^3J = 5,8$	5,27 t $^3J = 5,8$
14	<p>7,25 d $^3J = 8,5$</p> <p>7,39 d $^3J = 8,5$</p> <p>Cl</p>	3,81 s	4,20 d $^3J = 5,9$	5,25 t $^3J = 5,9$
15	<p>7,18 d $^3J = 8,4$</p> <p>7,53 d $^3J = 8,4$</p> <p>Br</p>	3,79 s	4,20 d $^3J = 5,5$	5,25 t $^3J = 5,5$

Tableau 1 : 1-HYDROXY-3-PHENYLACETONES (suite)

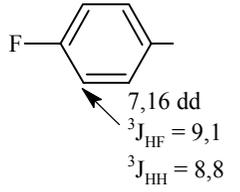
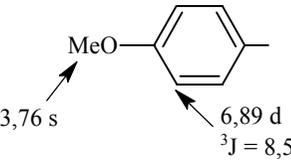
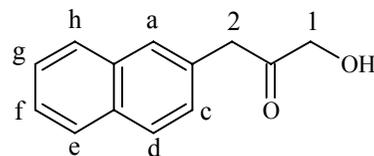
N°	Ar	H ²	H ¹	OH
16	<p>7,26 dd ³J_{HH} = 8,8 ⁴J_{HF} = 5,8</p>  <p>7,16 dd ³J_{HF} = 9,1 ³J_{HH} = 8,8</p>	3,81 s	4,20 d ³ J = 5,9	5,25 t ³ J = 5,9
17	<p>7,14 d ³J = 8,5</p>  <p>MeO 3,76 s</p> <p>6,89 d ³J = 8,5</p>	3,69 s	4,17 d ³ J = 5,8	5,17 t ³ J = 5,8

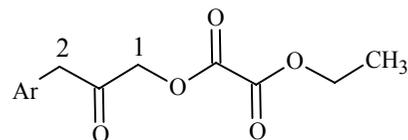
Tableau 2 : 1-HYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)ACETONE

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

N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	H ²	H ¹	OH
18	7,76 s	7,39 dd $^3\text{J} = 8,5$ $^4\text{J} = 1,5$	7,84-7,96 m		7,46-7,59 m		7,84-7,96 m	3,97 s	4,26 d $^3\text{J} = 5,2$	5,26 t $^3\text{J} = 5,2$

B. OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-ARYLPROPYLE

Tableau 3 : OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-PHENYLPROPYLE



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

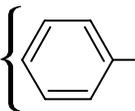
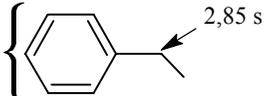
N°	Ar	H ²	H ¹	CH ₂	CH ₃
22	7,24-7,58 m 	3,90 s	5,17 s	4,44 q $^3J = 7,0$	1,39 t $^3J = 7,0$
23	7,11-7,38 m 	2,85 s	5,08 s	4,34 q $^3J = 7,0$	1,32 t $^3J = 7,0$

Tableau 3 : OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-PHENYLPROPYLE (suite)

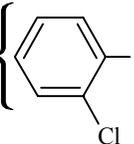
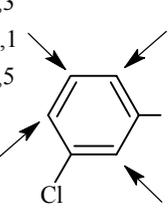
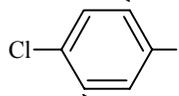
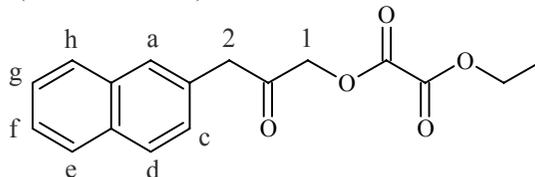
N°	Ar	H ²	H ¹	CH ₂	CH ₃
24	<p>7,30-7,38 m 3H 7,45-7,55 m 1H</p> 	4,05 s	5,22 s	4,34 q ³ J = 7,0	1,31 t ³ J = 7,0
25	<p>7,39 ddd ³J = 7,3 ³J' = 6,1 ⁵J = 1,5</p> <p>7,21 ddd ³J = 6,1 ⁴J = 2,1 ⁴J' = 1,5</p> <p>7,35 dd ³J = 7,3 ⁴J = 1,5</p> <p>7,35 m</p> 	3,94 s	5,18 s	4,33 q ³ J = 7,1	1,31 t ³ J = 7,1
26	<p>7,27 d ³J = 8,5</p> <p>7,43 d ³J = 8,5</p> 	3,92 s	5,17 s	4,33 q ³ J = 7,1	1,31 t ³ J = 7,1

Tableau 3 : OXALATES D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-PHENYLPROPYLE (suite)

N°	Ar	H ²	H ¹	CH ₂	CH ₃
27	<p>7,21 d $^3J = 8,4$</p> <p>Br</p> <p>7,56 d $^3J = 8,4$</p>	3,92 s	5,17 s	4,37 q $^3J = 7,1$	1,31 t $^3J = 7,1$
28	<p>7,28 dd $^3J_{HH} = 8,5$</p> <p>$^4J_{HF} = 5,8$</p> <p>F</p> <p>7,18 dd $^3J_{HF} = 8,8$</p> <p>$^3J_{HH} = 8,5$</p>	3,90 s	5,16 s	4,34 q $^3J = 7,0$	1,31 t $^3J = 7,0$
29	<p>7,17 d $^3J = 8,6$</p> <p>MeO</p> <p>3,77 s</p> <p>6,92 d $^3J = 8,6$</p>	3,80 s	5,13 s	4,33 q $^3J = 7,0$	1,31 t $^3J = 7,0$

Tableau 4 : OXALATE D'ETHYLE ET DE 2-OXO-3-(NAPHT-2-YL)PROPYLE

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

N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	H ²	H ¹	CH ₂	CH ₃
30	7,79 s	7,40 dd $^3J = 8,2$ $^4J = 1,5$	7,86-7,97 m		7,49-7,59 m		7,86-7,97 m	4,07 s	5,22 s	4,30 q $^3J = 7,0$	1,31 t $^3J = 7,0$

C. SYNTHÈSE DE 3-HYDROXY-4-ARYLPYRANE-2,5-DIONES

Les spectres RMN ^1H des pyranediones intermédiaires ont été réalisés dans le DMSO d_6 et dans l'acétone d_6 . Ce qui permet de faire le lien entre la formation de ces composés et leur couplage sachant que, par souci d'élucidation structurale, les spectres des 4-arylméthylidène-3-hydroxypyran-2,5-diones ont été effectués dans l'acétone d_6 sur spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz) et ceux des 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, dans l'acétone d_6 spectromètre Bruker AC 400 (400 MHz).

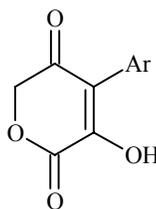
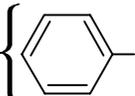
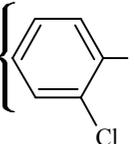
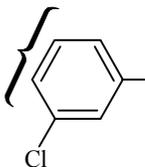


Tableau 5 : 3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONESRMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	Ar	CH ₂
31	7,40-7,60 m 	5,10 s
32	7,17-7,31 m 3H 7,36-7,45 m 1H 	4,82 s
33	7,36-7,47 m 3H 7,49-7,53 m 1H 	5,09 s

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

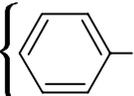
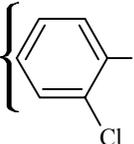
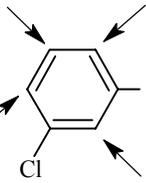
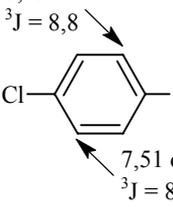
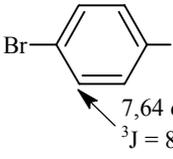
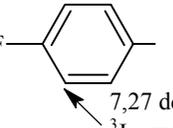
N°	Ar	CH ₂
31	7,29-7,50 m 	5,09 s
32	7,26-7,54 m 	5,10 d (1H) $^2\text{J} = 18,0$ et 5,20 d (1H) $^2\text{J} = 18,0$
33	7,48 dd $^3\text{J} = 8,5$ $^3\text{J}' = 6,1$  7,41-7,52 m 7,38 ddd $^3\text{J} = 6,1$ $^4\text{J} = 2,4$ $^4\text{J}' = 1,5$ 7,45 s	5,12 s

Tableau 5 : 3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	Ar	CH ₂
34	<p>7,43 d $^3J = 8,8$</p>  <p>7,51 d $^3J = 8,8$</p>	5,09 s
35	<p>7,37 d $^3J = 8,5$</p>  <p>7,64 d $^3J = 8,5$</p>	5,08 s
36	<p>7,45 dd $^3J_{HH} = 8,8$ $^4J_{HF} = 5,5$</p>  <p>7,27 dd $^3J_{HF} = 9,2$ $^3J_{HH} = 8,8$</p>	5,09 s

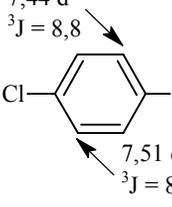
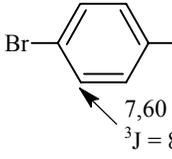
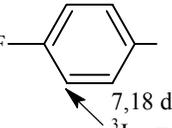
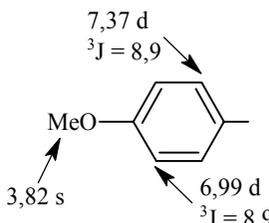
N°	Ar	CH ₂
34	<p>7,44 d $^3J = 8,8$</p>  <p>7,51 d $^3J = 8,8$</p>	5,11 s
35	<p>7,44 d $^3J = 8,8$</p>  <p>7,60 d $^3J = 8,8$</p>	5,11 s
36	<p>7,54 dd $^3J_{HH} = 8,8$ $^4J_{HF} = 5,5$</p>  <p>7,18 dd $^3J_{HF} = 9,1$ $^3J_{HH} = 8,8$</p>	5,11 s

Tableau 5 : 3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	Ar	CH ₂
37	 <p>7,37 d $^3J = 8,9$</p> <p>MeO</p> <p>3,82 s</p> <p>6,99 d $^3J = 8,9$</p>	5,08 s

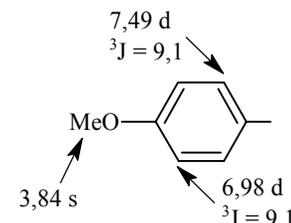
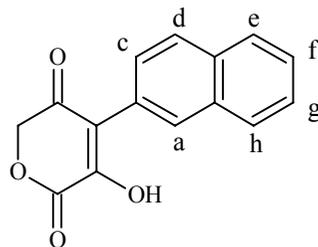
N°	Ar	CH ₂
37	 <p>7,49 d $^3J = 9,1$</p> <p>MeO</p> <p>3,84 s</p> <p>6,98 d $^3J = 9,1$</p>	5,10 s

Tableau 6 : 3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONE

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

N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	CH ₂
38	7,91-8,01 m	7,52 dd ³ J = 8,5 ⁴ J = 1,5	7,91-8,01 m		7,52-7,63 m		7,91-8,01 m	5,15 s

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

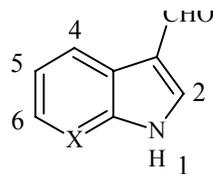
N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	CH ₂
38	8,02 d ⁴ J = 1,8	7,59 dd ³ J = 8,5 ⁴ J = 1,8	7,87-7,96 m		7,47-7,57 m		7,87-7,96 m	5,16 s

II. SERIE DES COMPOSES FORMYLES

La plupart des spectres RMN ^1H des composés formylés intermédiaires ont été réalisés dans le DMSO d_6 et dans l'acétone d_6 . Ce qui permet de faire le lien entre la formation de ces composés et leur couplage avec les pyrane-2,5-diones sachant que, par souci d'élucidation structurale, les spectres des 4-arylméthylidène-3-hydroxypyrene-2,5-diones ont été effectués dans l'acétone d_6 sur spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz) et ceux des 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, dans l'acétone d_6 spectromètre Bruker AC 400 (400 MHz).

A. COMPOSES FORMYLES EN SERIES AZAHETEROCYCLIQUES

Tableau 1 : 1H-(AZA)INDOLE-3-CARBOXALDEHYDES

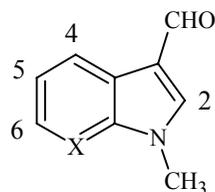


RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	H ¹	H ²	H ⁴	H ⁵	H ⁶	X	-CHO
40	12,18 s	8,32 d $^3J' = 2,7$	8,13 dd $^3J = 7,0$ $^4J = 1,5$	7,25 ddd $^3J = 7,0$ $^3J' = 5,5$ $^4J = 1,5$	7,30 ddd $^3J = 7,0$ $^3J' = 5,5$ $^4J = 1,5$	-CH- 7,55 dd $^3J = 7,0$ $^4J = 1,5$	9,97 s
41	12,41 s	8,41 s	8,13 d $^3J = 7,9$	7,21 dd $^3J = 7,9$ $^3J' = 7,6$	7,53 d $^3J = 7,6$	-CBr-	10,00 s
42	12,74 s	8,51 s	8,40 dd $^3J = 4,9$ $^4J = 1,5$	7,33 dd $^3J = 7,9$ $^3J' = 4,9$	8,44 dd $^3J = 7,9$ $^4J = 1,5$	-N-	9,96 s

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

N°	H ¹	H ²	H ⁴	H ⁵	H ⁶	X	-CHO
40	11,15 s	8,19 s	8,21 dd $^3\text{J} = 7,3$ $^4\text{J} = 2,1$	7,22 ddd $^3\text{J} = 7,3$ $^3\text{J}' = 6,7$ $^4\text{J} = 1,5$	7,27 ddd $^3\text{J} = 7,0$ $^3\text{J}' = 6,7$ $^4\text{J} = 1,5$	-CH- 7,55 dd $^3\text{J} = 7,0$ $^4\text{J} = 1,5$	10,02 s
41	11,36 s	8,29 s	8,21 dd $^3\text{J} = 7,9$ $^4\text{J} = 0,9$	7,20 dd $^3\text{J} = 7,9$ $^3\text{J}' = 7,6$	7,49 dd $^3\text{J} = 7,6$ $^4\text{J} = 0,9$	-CBr-	10,05 s
42	11,60 s	8,38 s	8,37 dd $^3\text{J} = 5,3$ $^4\text{J} = 1,8$	7,27 dd $^3\text{J} = 7,9$ $^3\text{J}' = 5,3$	8,48 dd $^3\text{J} = 7,9$ $^4\text{J} = 1,8$	-N-	10,01 s

Tableau 2 : 1-METHYL-1H-(AZA)INDOLE-3-CARBOXALDEHYDESRMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

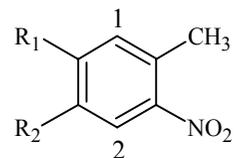
N°	Me	H ²	H ⁴	H ⁵	H ⁶	X	-CHO
43	3,93 s	8,31 s	8,14 dd $^3J = 6,8$ $^4J = 1,5$	7,30 ddd $^3J = 7,0$ $^3J' = 6,8$ $^4J = 1,5$	7,37 ddd $^3J = 7,7$ $^3J' = 7,0$ $^4J = 1,5$	-CH- 7,62 dd $^3J = 7,7$ $^4J = 1,5$	9,94 s
44	4,23 s	8,38 s	8,19 dd $^3J = 7,9$ $^4J = 0,9$	7,19 dd $^3J = 7,9$ $^3J' = 7,6$	7,54 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 0,9$	-CBr-	9,94 s
45	3,94 s	8,51 s	8,44 d $^3J = 6,8$	7,35 dd $^3J = 6,7$ $^3J' = 5,8$	8,44 d $^3J = 6,7$	-N- X	9,94 s
43	3,94 s	8,06 s	8,19 dd $^3J = 6,7$ $^4J = 1,5$	7,26 ddd $^3J = 7,0$ $^3J' = 6,7$ $^4J = 1,5$	7,32 ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,0$ $^4J = 1,5$	-CH- 7,50 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 1,5$	9,95 s
44	4,28 s	8,30 s	8,24 dd $^3J = 7,9$ $^4J = 1,2$	7,14 dd $^3J = 7,9$ $^3J' = 7,6$	7,49 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 1,2$	-CBr-	9,96 s
45	3,96 s	8,29 s	8,40 dd $^3J = 4,6$ $^4J = 1,5$	7,28 dd $^3J = 7,6$ $^3J' = 4,6$	8,46 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 1,5$	-N-	9,95 s

Tableau 2 : 1-(AZA)INDOLE-3-

METHYL-1H-

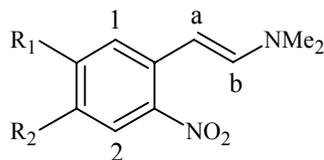
CARBOXALDEHYDES (suite)

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

Tableau 3 : NITROBENZOATES DE METHYLE

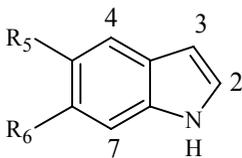
RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :

N°	H ¹	R ₁	R ₂	H ²	CH ₃
46	8,09 s	-CO₂Me 3,93 s	H 8,00 dd ³ J = 8,5	8,11 d ³ J = 8,5	2,58 s
47	7,70 d ³ J = 8,3	H 8,17 dd ³ J = 8,3 ⁴ J = 1,5	-CO₂Me 3,93 s	8,46 d ⁴ J = 1,5	2,62 s

Tableau 4 : ENAMINES

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

N°	H ¹	R ₁	R ₂	H ²	H ^a	H ^b	-NMe ₂
48	8,20 d $^4J = 1,5$	-CO ₂ Me 3,92 s	H 7,46 dd $^3J = 8,5$ $^4J = 1,5$	7,87 d $^3J = 8,5$	7,55 d $^3J_{trans} = 13,1$	5,54 d $^3J_{trans} = 13,1$	2,95 s
49	H 7,80-7,83 m		-CO ₂ Me 3,86 s	8,33 s	7,82 d $^3J_{trans} = 13,1$	5,81 d $^3J_{trans} = 13,1$	3,01 s

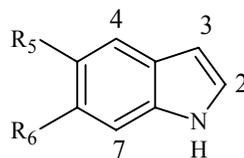
Tableau 5 : 1H-INDOLECARBOXYLATES DE METHYLE

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

N°	NH	H ²	H ³	H ⁴	R ₅	R ₆	H ⁷
50	11,55 s	7,50 d $^3J = 2,7$	6,62 d $^3J = 2,7$	8,31 d $^4J = 1,5$	-CO ₂ Me 3,87 s	H 7,76 dd $^3J = 8,5$ $^4J = 1,5$	7,52 d $^3J = 8,5$

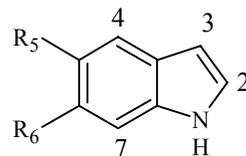
Tableau 5 : 1H-INDOLECARBOXYLATES DE METHYLE (suite)

N°	NH	H ²	H ³	H ⁴	R ₅	R ₆	H ⁷
51	11,54 s	7,63-7,65 m	6,57 d ³ J = 3,0	7,63-7,65 m H		-CO ₂ Me 3,89 s	8,12 d ⁴ J = 0,9

Tableau 6 : 1H-INDOLYLMETHANOLS

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO d₆), δ (ppm), J en Hz :

N°	NH	H ²	H ³	H ⁴	R ₅	R ₆	H ⁷
52	11,03	7,20-7,45 m	6,42 d ³ J = 3,0	7,50 s	5,02 t ³ J = 5,8 -CH ₂ OH 4,56 d ³ J = 5,8	H 7,10 d ³ J = 8,2	7,20-7,45 m
53	11,04	7,32 d ³ J = 3,0	6,41 d ³ J = 3,0	7,50 d ³ J = 8,2	H 6,98 d ³ J = 8,2	5,10 t ³ J = 5,8 -CH ₂ OH 4,60 d ³ J = 5,8	7,39 s

Tableau 7 : 1H-INDOLE-5 et 6-CARBOXALDEHYDES

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

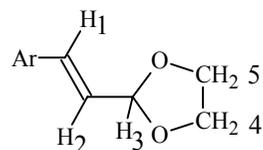
N°	NH	H ²	H ³	H ⁴	R ₅	R ₆	H ⁷
54	11,66 s	7,55 d $^3J = 3,0$	6,70 d $^3J = 3,0$	8,22 s	CHO 10,00 s	H 7,67 d $^3J = 8,5$	7,58 d $^3J = 8,5$
55	11,73 s	7,71 d $^3J = 3,0$	6,61 d $^3J = 3,0$	7,74 d $^3J = 8,2$	H 7,57 d $^3J = 8,2$	CHO 10,03 s	8,02 s

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

N°	NH	H ²	H ³	H ⁴	R ₅	R ₆	H ⁷
54	11,72 s	7,49 d $^3J = 3,3$	6,69 d $^3J = 3,3$	8,18 s	CHO 10,01 s	H 7,68 d $^3J = 8,5$	7,57 d $^3J = 8,5$
55	11,79 s	7,63 d $^3J = 2,7$	6,61 d $^3J = 2,7$	7,73 d $^3J = 8,2$	H 7,59 d $^3J = 8,2$	CHO 10,36 s	8,03 s

B. SERIE DES 3-ARYLACRYLALDEHYDES ET ANALOGUES

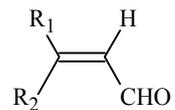
Tableau 7 : 2-[(E)-2-ARYLVINYL]-1,3-DIOXOLANES



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

N°	Ar	H ¹	H ²	H ³	CH ₂ ⁴	CH ₂ ⁵
68		6,79 d $^3J_{trans} = 15,9$	6,33 dd $^3J_{trans} = 15,9$ $^3J = 6,1$	5,39 d $^3J_{trans} = 6,1$	3,80-4,10 m	
71		6,99 dd $^3J_{trans} = 15,6$ $^3J_{s-trans} = 10,4$	5,82 dd $^3J_{trans} = 15,6$ $^3J = 6,4$	5,31 d $^3J = 6,4$	3,81-4,04 m	

Tableau 8 : 3-ARYLACRYLALDEHYDES

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

N°	R ₁	R ₂	H	CHO
67	<p>7,83 d $^3J = 8,5$</p> <p>7,58 d $^3J = 8,5$</p>	H	6,92 dd $^3J_{trans} = 15,7$ $^3J = 7,8$	9,71 d $^3J = 7,8$
69	<p>7,71 d $^3J = 8,8$</p> <p>7,76 d $^3J = 8,8$</p>	H	6,94 dd $^3J_{trans} = 15,8$ $^3J = 7,7$	9,71 d $^3J = 7,7$
77	<p>7,36 dd $^3J_{HH} = 8,9$ $^4J_{HF} = 5,6$</p> <p>7,36 dd $^3J_{HF} = 11,9$ $^3J_{HH} = 8,9$</p>	H	6,88 dd $^3J_{trans} = 16,0$ $^3J = 7,8$	9,69 d $^3J = 7,8$

Tableau 8 : 3-ARYLACRYLALDEHYDES (suite)RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	R ₁	R ₂	H	CHO
72	<p>7,66 dd $^3J = 8,1$ $^4J = 1,7$</p> <p>7,10-7,55 m</p> <p>7,10-7,55 m</p>	<p>H</p> <p>7,55 d $^3J_{trans} = 15,0$ $^3J_{s-trans} = 10,0$</p>	<p>6,33 dd $^3J_{trans} = 15,0$ $^3J = 8,1$</p>	<p>9,63 d $^3J = 8,1$</p>
78	<p>7,88-8,12 m</p> <p>8,31 s</p> <p>7,50-7,70 m</p> <p>7,88-8,12 m</p>	<p>H</p> <p>7,94 d $^3J_{trans} = 16,1$</p>	<p>7,03 dd $^3J_{trans} = 16,1$ $^3J = 7,8$</p>	<p>9,77 d $^3J = 7,8$</p>
70	<p>7,15-7,65 m</p>	<p>7,15-7,65 m</p>	<p>6,68 dd $^3J = 8,0$</p>	<p>9,44 d $^3J = 8,0$</p>

Tableau 8 : 3-ARYLACRYLALDEHYDES (suite)RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

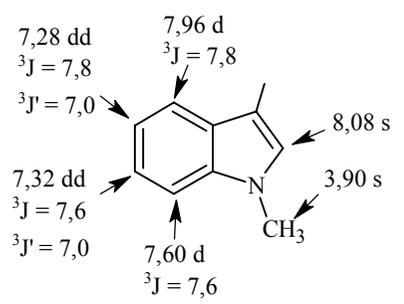
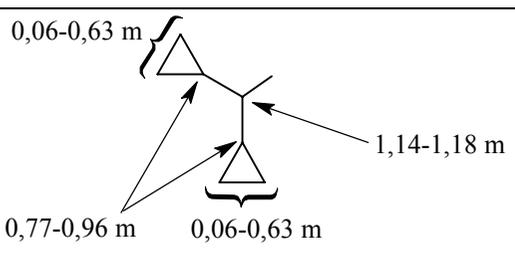
N°	R ₁	R ₂	H	CHO	
73	 <p>7,28 dd $^3J = 7,8$ $^3J' = 7,0$</p> <p>7,96 d $^3J = 7,8$</p> <p>8,08 s</p> <p>7,32 dd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,0$</p> <p>7,60 d $^3J = 7,6$</p> <p>3,90 s CH₃</p>		<p>H</p> <p>7,82 d $^3J_{trans} = 15,9$</p>	<p>6,65 dd $^3J_{trans} = 15,9$ $^3J = 7,9$</p>	<p>9,57 d $^3J = 7,6$</p>
74	 <p>0,06-0,63 m</p> <p>0,77-0,96 m</p> <p>1,14-1,18 m</p> <p>0,06-0,63 m</p>		<p>H</p> <p>7,08 dd $^3J_{trans} = 15,6$ $^3J = 6,7$</p>	<p>6,18 ddd $^3J_{trans} = 15,6$ $^3J = 7,9$ $^4J = 1,2$</p>	<p>9,57 d $^3J = 7,9$</p>

Tableau 8 : 3-ARYLACRYLALDEHYDES (suite)RMN (250 MHz) du ^1H (Acétone d_6), δ (ppm), J en Hz :

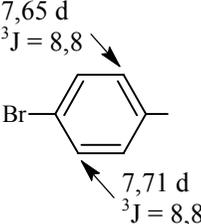
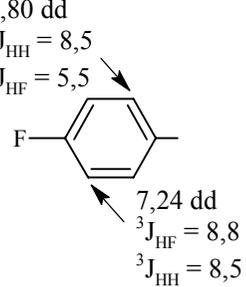
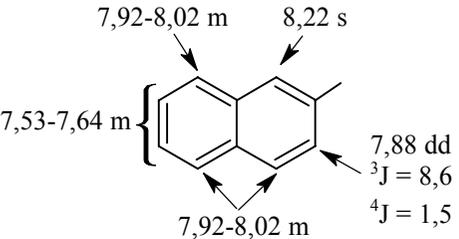
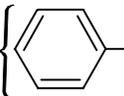
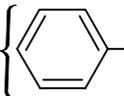
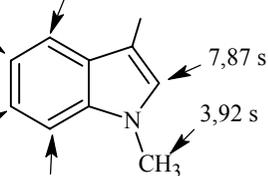
N°	R ₁	R ₂	H	CHO	
69	 <p>7,65 d $^3J = 8,8$</p> <p>Br</p> <p>7,71 d $^3J = 8,8$</p>		<p>H</p> <p>7,67 d $^3J_{trans} = 15,8$</p>	<p>6,79 dd $^3J_{trans} = 15,8$ $^3J = 7,6$</p>	<p>9,72 d $^3J = 7,6$</p>
77	 <p>7,80 dd $^3J_{HH} = 8,5$ $^4J_{HF} = 5,5$</p> <p>F</p> <p>7,24 dd $^3J_{HF} = 8,8$ $^3J_{HH} = 8,5$</p>		<p>H</p> <p>7,66 d $^3J_{trans} = 15,8$</p>	<p>6,73 dd $^3J_{trans} = 16,2$ $^3J = 7,6$</p>	<p>9,68 d $^3J = 7,6$</p>
78	 <p>7,92-8,02 m</p> <p>8,22 s</p> <p>7,53-7,64 m</p> <p>7,88 dd $^3J = 8,6$ $^4J = 1,5$</p> <p>7,92-8,02 m</p>		<p>H</p> <p>7,85 d $^3J_{trans} = 16,2$</p>	<p>6,90 dd $^3J_{trans} = 16,2$ $^3J = 7,6$</p>	<p>9,77 d $^3J = 7,6$</p>

Tableau 8 : 3-ARYLACRYLALDEHYDES (suite)RMN (250 MHz) du ^1H (Acétone d_6), δ (ppm), J en Hz :

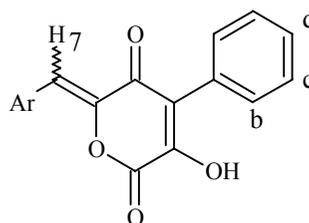
N°	R ₁	R ₂	H	CHO
70	7,10-7,90 m 	7,10-7,90 m 	6,55 d $^3\text{J} = 8,0$	9,45 d $^3\text{J} = 8,0$
73	<p>7,94 ddd $^3\text{J} = 7,3$</p> <p>7,26 ddd $^3\text{J} = 7,3$</p> <p>$^3\text{J}' = 7,0$</p> <p>$^4\text{J} = 1,5$</p> <p>7,32 ddd $^3\text{J} = 7,3$</p> <p>$^3\text{J}' = 7,0$</p> <p>$^4\text{J} = 1,5$</p> <p>7,52 ddd $^3\text{J} = 7,3$</p> <p>$^4\text{J} = 1,5$</p> <p>$^5\text{J} = 0,6$</p> <p>7,87 s</p> <p>3,92 s</p> 	H 7,91 d $^3\text{J}_{trans} = 15,9$	6,69 dd $^3\text{J}_{trans} = 15,9$ $^3\text{J} = 7,9$	9,58 d $^3\text{J} = 7,9$

III. SERIE DES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES

Par souci d'élucidation structurale, les spectres des 4-arylméthylidène-3-hydroxypyrane-2,5-diones ont été effectués dans l'acétone d_6 sur spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz) et ceux des 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, dans l'acétone d_6 spectromètre Bruker AC 400 (400 MHz).

A. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Tableau 1 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-PHENYLMETHYLIDENEPYRANE-2,5-DIONES



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

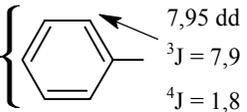
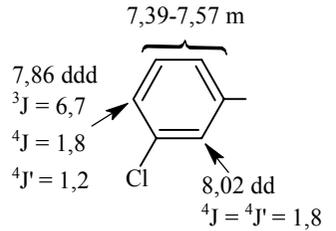
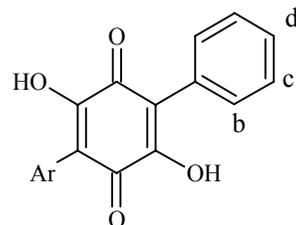
N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ⁷	Ar
86	7,33-7,55 m			7,04 s	7,33-7,55 m 
87	7,39-7,57 m		7,37 dddd $^3J = ^3J' = 7,3$ $^4J = ^4J' = 1,5$	7,02 s	

Tableau 1 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-PHENYLMETHYLIDENEPYRANE-2,5-DIONES (suite)

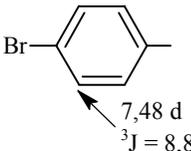
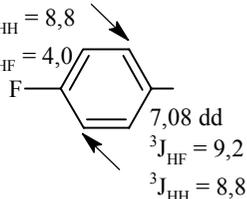
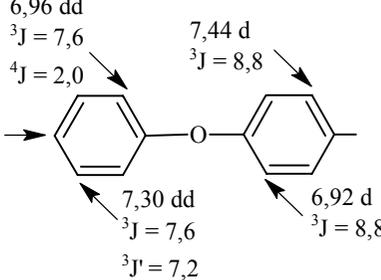
N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ⁷	Ar
88	7,38-7,51 m		7,37 dddd $^3J = ^3J' = 7,0$ $^4J = ^4J' = 1,8$	7,03 s	<p>7,54 d $^3J = 8,5$ 7,97 d $^3J = 8,5$</p>
89	7,40-7,55 m		7,37 dddd $^3J = ^3J' = 7,0$ $^4J = ^4J' = 1,8$	7,01 s	<p>7,69 d $^3J = 8,8$ 7,89 d $^3J = 8,8$</p>
90	7,33-7,55 m			7,04 s	<p>8,03 dd $^3J_{HH} = 8,8$ $^4J_{HF} = 5,8$ 7,28 dd $^3J_{HF} = 8,8$ $^3J_{HH} = 8,8$</p>
91	7,39-7,55 m		7,37 dddd $^3J = ^3J' = 7,0$ $^4J = ^4J' = 1,8$	7,04 s	<p>7,12 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 0,9$ 7,39-7,55 m 7,09 d $^3J = 8,8$ 7,22 dddd $^3J = ^3J' = 7,3$ $^4J = ^4J' = 0,9$</p>

Tableau 2 : 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONES

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

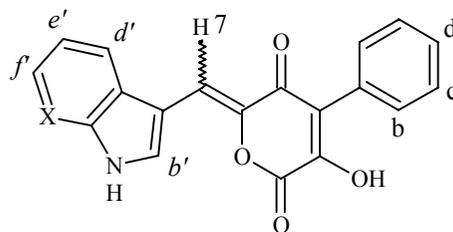
N°	H ^b	H ^c	H ^d	Ar
92	7,54 d $^3J = 8,0$	7,45 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,37 dd $^3J = ^3J' = 7,2$	
93	7,71-7,75 m	7,53-7,70 m	7,50 dddd $^3J = ^3J' = 7,1$ $^4J = ^4J' = 1,5$	
94	7,53 d $^3J = 7,6$	7,45 dd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$	7,37 dd $^3J = ^3J' = 7,2$	

Tableau 2 : 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	H ^b	H ^c	H ^d	Ar
95	7,32-7,40 m	7,29 dd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$	7,21 dddd $^3J = ^3J' = 7,2$ $^4J = ^4J' = 1,6$	<p>7,32-7,40 m</p> 
96	7,39 dd $^3J = 7,2$ $^4J = 1,6$	7,30 dd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$	7,23 dddd $^3J = ^3J' = 7,6$ $^4J = ^4J' = 1,6$	<p>7,46 dd $^3J_{HH} = 8,8$ $^4J_{HF} = 4,0$</p> 
97	7,40 dd $^3J = 8,0$ $^4J = 1,6$	7,30 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,23 dddd $^3J = ^3J' = 7,2$ $^4J = ^4J' = 1,6$	<p>6,96 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 2,0$</p> <p>7,05 dddd $^3J = ^3J' = 7,2$ $^4J = ^4J' = 1,2$</p> <p>7,44 d $^3J = 8,8$</p> 

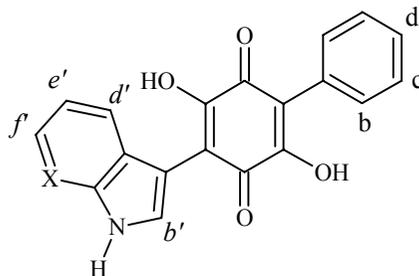
B. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Tableau 3 : 3-HYDROXY-6-[(1H-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



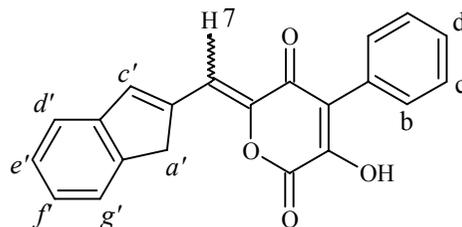
RMN (250 MHz) du ^1H (Acétone d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ⁷	NH	H ^{b'}	H ^{d'}	H ^{e'}	H ^{f'}	X
98	7,52-7,57 m	7,41-7,47 m	7,36 dddd $^3\text{J} = ^3\text{J}' = 7,0$ $^4\text{J} = ^4\text{J}' = 1,5$	7,51 s	11,15 se	8,26 d $^3\text{J} = 3,0$	7,92-8,00 m	7,22 ddd $^3\text{J} = 7,0$ $^3\text{J}' = 5,5$ $^4\text{J} = 1,8$	7,25 ddd $^3\text{J} = 7,0$ $^3\text{J}' = 5,8$ $^4\text{J} = 1,8$	-CH- 7,52-7,57 m
99	7,41-7,58 m		7,37 dddd $^3\text{J} = ^3\text{J}' = 7,0$ $^4\text{J} = ^4\text{J}' = 1,5$	7,44 s	11,28 s	8,29 d $^3\text{J} = 2,7$	8,01 d $^3\text{J} = 7,9$	7,19 dd $^3\text{J} = 7,9$ $^3\text{J}' = 7,6$	7,41-7,58 m	-CBr-
100 (dans le DMSO d_6)	7,33-7,53 m				12,87 s	8,27 s	8,44 d $^3\text{J} = 4,9$	7,33-7,53 m	8,70 d $^3\text{J} = 7,9$	-N-

Tableau 4: 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

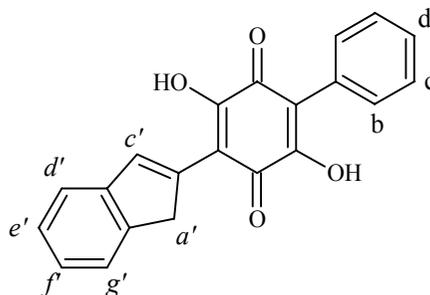
RMN (400 MHz) du ^1H (Acétone d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	H ^b	H ^c	H ^d	NH	H ^{b'}	H ^{d''}	H ^{e'}	H ^{f'}	X
102	7,41 d $^3\text{J} = 7,2$	7,29 dd $^3\text{J} = 7,6$ $^3\text{J}' = 7,2$	7,21 dddd $^3\text{J} = ^3\text{J}' = 7,6$ $^4\text{J} = ^4\text{J}' = 1,2$	10,47 s	7,51 d $^3\text{J} = 2,8$	7,31 dd $^3\text{J} = 8,0$ $^4\text{J} = 1,2$	6,89 ddd $^3\text{J} = 8,0$ $^3\text{J}' = 7,2$ $^4\text{J} = 1,2$	6,98 ddd $^3\text{J} = 8,0$ $^3\text{J}' = 7,2$ $^4\text{J} = 1,2$	-CH- 7,44 dd $^3\text{J} = 8,0$ $^4\text{J} = 1,2$
103	7,57 d $^3\text{J} = 8,0$	7,45 dd $^3\text{J} = 8,0$ $^3\text{J}' = 7,2$	7,35-7,42 m	10,80 s	7,74 d $^3\text{J} = 2,4$	7,63 d $^3\text{J} = 8,0$	7,03 dd $^3\text{J} = 8,0$ $^3\text{J}' = 7,6$	7,38 d $^3\text{J} = 7,6$	-CBr-
104	7,57 dd $^3\text{J} = 7,2$ $^4\text{J} = 1,6$	7,46 dd $^3\text{J} = 7,6$ $^3\text{J}' = 7,2$	7,38 dddd $^3\text{J} = ^3\text{J}' = 7,6$ $^4\text{J} = ^4\text{J}' = 1,6$	11,25 s	7,91 s	8,32 dd $^3\text{J} = 4,8$ $^4\text{J} = 1,6$	7,18 dd $^3\text{J} = 8,0$ $^3\text{J}' = 4,8$	8,14 dd $^3\text{J} = 8,0$ $^4\text{J} = 1,6$	-N-

Tableau 5 : 3-HYDROXY-6-[(INDEN-2-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONE

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

N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ⁷	H ^{a'}	H ^{c'}	H ^{d'}	H ^{e'}	H ^{f'}	H ^{g'}
101	7,33-7,50 m	7,04-7,33 m		7,33-7,50 m	3,81 s	7,02 d $^5\text{J} = 0,4$	7,33-7,50 m	7,04-7,33 m		7,33-7,50 m

Tableau 6 : 2,5-DIHYDROXY-6-(INDEN-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE

N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ^{a'}	H ^{c'}	H ^{d'}	H ^{e'}	H ^{f'}	H ^{g'}
105	7,31-7,43 m	7,27 dd $^3\text{J} = 8,0$ $^3\text{J}' = 6,8$	7,20 dd $^3\text{J} = ^3\text{J}' = 6,8$	3,88 s	7,72 s	7,31-7,43 m	7,06 dd $^3\text{J} = 7,9$ $^3\text{J}' = 7,2$	7,13 dd $^3\text{J} = 7,6$ $^3\text{J}' = 7,2$	7,31-7,43 m

C. SERIE DES 6-ARYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-PYRAN-2-ONES

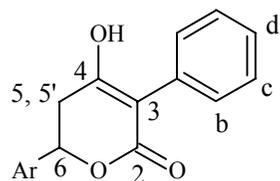


Tableau 7 :

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

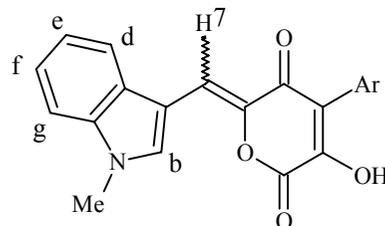
N°	H ^b	H ^c	H ^d	CH ₂ ⁵	CH ₂ ^{5'}	H ⁶	Ar
106	7,94 d $^3J = 7,2$	7,22 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,05-7,16 m	3,85 dd $^2J = 16,0$ $^3J = 3,6$	3,19 dd $^2J = 16,0$ $^3J = 10,4$	5,23 dd $^3J = 10,4$ $^3J' = 3,6$	
107	7,94 dd $^3J = 8,0$ $^4J = 1,2$	7,26 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,6$	7,08-7,19 m	3,77 dd $^2J = 16,0$ $^3J = 4,8$	3,35 dd $^2J = 16,0$ $^3J = 8,8$	5,24 dd $^3J = 8,8$ $^3J' = 4,8$	

Tableau 7 :

N°	H ^b	H ^c	H ^d	CH ₂ ⁵	CH ₂ ^{5'}	H ⁶	Ar
108	7,99 dd ³ J = 8,0 ⁴ J' = 1,2	7,23 dd ³ J = 8,0 ³ J' = 7,6	7,09 dddd ³ J = ³ J' = 7,6 ⁴ J' = ⁴ J' = 1,2	3,67 dd ² J = 15,6 ³ J = 5,2	3,25 dd ² J = 15,6 ³ J = 6,4	5,35 dd ³ J = 6,4 ³ J' = 5,2	
109	8,18 d ³ J = 7,6	7,23 dd ³ J = 8,0 ³ J' = 7,6	7,10 dd ³ J = ³ J' = 7,6	3,40 dd ² J = 14,8 ³ J = 9,0	4,19 dd ² J = 14,8 ³ J = 2,8	5,14 dd ³ J = 9,0 ³ J' = 2,8	

D. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Tableau 8 : 3-HYDROXY-6-[(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



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

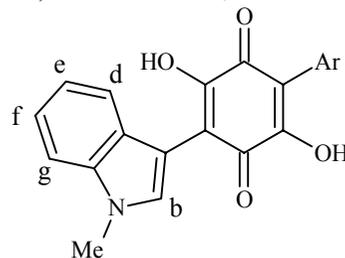
N°	Ar	H ⁷	Me	H ^b	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g
110		7,47 d $^4J = 0,6$	4,02 s	8,15 s	7,92-7,98 m	7,25 ddd $^3J = 7,9$ $^3J' = 7,3$ $^4J = 1,2$	7,33 ddd $^3J = 7,9$ $^3J' = 7,3$ $^4J = 1,2$	7,50-7,58 m
111		7,37-7,59 m	4,03 s	8,18 s	7,97 ddd $^3J = 7,3$ $^4J = 1,2$ $^5J = 0,6$	7,26 ddd $^3J = 7,3$ $^3J' = 7,2$ $^4J = 1,2$	7,37-7,59 m	
112		7,49 s	4,02 s	8,15 s	7,96 dd $^3J = 7,0$ $^4J = 1,2$	7,26 ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,0$ $^4J = 1,2$	7,32 ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,0$ $^4J = 1,2$	7,39-7,61 m

Tableau 8 : 3-HYDROXY-6-[(1-METHYL-1*H*-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	Ar	H ⁷	Me	H ^b	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g
113		7,37 s	3,91 s	8,04 s	7,97 d ³ J = 7,6	7,27 dd ³ J = 7,6 ³ J' = 6,7	7,35 dd ³ J = 7,9 ³ J' = 6,7	7,60 d ³ J = 7,9
114		7,37 s	3,91 s	8,04 s	7,85 d ³ J = 7,6	7,15 dd ³ J = 7,6 ³ J' = 6,8	7,21 dd ³ J = 7,6 ³ J' = 6,8	7,44 d ³ J = 6,8
115		7,36 s	3,90 s	8,03 s	7,84 d ³ J = 7,6	7,14 dd ³ J = 7,6 ³ J' = 7,2	7,20 dd ³ J = 8,0 ³ J' = 7,2	7,41 d ³ J = 8,0

Tableau 8 : 3-HYDROXY-6-[(1-METHYL-1*H*-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	Ar	H ⁷	Me	H ^b	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g
116	<p>7,57 d ³J = 9,2</p> <p>4,04 s → MeO</p> <p>7,01 d ³J = 9,2</p>	7,50 s	3,87 s	8,17 s	7,98 ddd ³ J = 8,0 ⁴ J = 1,2 ⁵ J = 0,8	7,28 ddd ³ J = 8,0 ³ J' = 6,8 ⁴ J = 1,2	7,34 ddd ³ J = 8,0 ³ J' = 6,8 ⁴ J = 1,2	7,56 ddd ³ J = 8,0 ⁴ J = 1,2 ⁵ J = 0,8

Tableau 9 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1*H*-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONESRMN (400 MHz) du ^1H (Acétone d_6), δ (ppm), J en Hz :

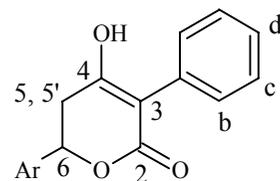
N°	Ar	Me	H ^b	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g
117		3,77 s	7,41 s	7,24-7,32 m	6,91 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,05 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,43 d $^3J = 8,0$
118		3,79 s	7,38-7,47 m	7,26-7,34 m	6,94 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,07 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,38-7,47 m
119		3,79 s	7,43 s	7,31 d $^3J = 8,0$	6,94 ddd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$ $^4J = 1,2$	7,07 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,45 dd $^3J = 8,0$ $^4J = 1,2$

Tableau 9 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1*H*-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	Ar	Me	H ^b	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g
120	<p>7,49 d $^3J = 8,8$</p> <p>Cl</p> <p>7,60 d $^3J = 8,8$</p>	3,93 s	7,57 s	7,45 ddd $^3J = 8,4$ $^4J = 1,2$ $^5J = 0,8$	7,08 ddd $^3J = 8,4$ $^3J' = 7,0$ $^4J = 1,2$	7,22 ddd $^3J = 8,4$ $^3J' = 7,0$ $^4J = 1,2$	7,60 ddd $^3J = 8,4$ $^4J = 1,2$ $^5J = 0,8$
121	<p>7,41 d $^3J = 8,8$</p> <p>Br</p> <p>7,48 d $^3J = 8,8$</p>	3,90 s	7,42 s	7,30 d $^3J = 8,0$	6,93 ddd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$ $^4J = 1,2$	7,05 ddd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$ $^4J = 1,2$	7,44 d $^3J = 8,0$
122	<p>7,49 dd $^3J_{HH} = 8,4$ $^4J_{HF} = 5,6$</p> <p>F</p> <p>7,07 dd $^3J_{HF} = 10,0$ $^3J_{HH} = 8,4$</p>	3,80 s	7,42 s	7,30 d $^3J = 8,4$	6,93 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,07 dd $^3J = 8,4$ $^3J' = 7,2$	7,45 d $^3J = 8,0$

Tableau 9 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	Ar	Me	H ^b	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g
123		3,68 s	7,37 s	7,26 d ³ J = 8,0	6,89 dd ³ J = 8,4 ³ J' = 7,2	7,03 dd ³ J = 8,0 ³ J' = 7,2	7,44 d ³ J = 8,4

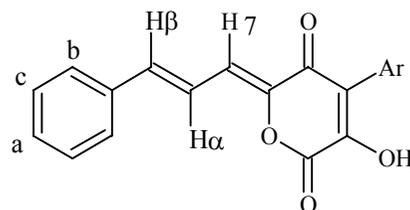
E. 6-BENZOYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-PYRAN-2-ONES**Tableau 9 :**

N°	H ^b	H ^c	H ^d	CH ₂ ⁵	CH ₂ ^{5'}	H ⁶	Ar
125	7,93 dd ³ J = 7,2 ⁴ J = 1,6	7,33 dd ³ J = 8,0 ³ J' = 7,2	7,21 dddd ³ J = ³ J' = 8,0 ⁴ J = ⁴ J' = 1,6	3,64 dd ² J = 17,6 ³ J = 5,2	3,83 dd ² J = 17,6 ³ J = 7,2	5,46 dd ³ J = 7,2 ³ J' = 5,2	

F. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

I. MONOHALOGENES SUR LE 3-PHENYLE

Tableau 10 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONES



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

N°	Ar	H ⁷	H α	H β	H ^b	H ^c	H ^a
126	<p>7,51 dd $^3\text{J} = 8,2$ $^4\text{J} = 1,8$</p> <p>7,31-7,47 m</p>	6,96 d $^3\text{J} = 11,0$	7,31-7,47 m	7,23 d $^3\text{J}_{trans} = 15,6$	7,68 dd $^3\text{J} = 7,9$ $^4\text{J} = 1,8$		7,31-7,47 m
127	<p>7,35 ddd $^3\text{J} = 7,3$ $^4\text{J} = 2,7$ $^5\text{J} = 1,8$</p> <p>7,49-7,54 m</p>	6,94 d $^3\text{J}_{s-trans} = 11,3$	7,31-7,48 m	7,25 d $^3\text{J}_{trans} = 15,6$	7,68 dd $^3\text{J} = 7,9$ $^4\text{J} = 1,5$		7,31-7,48 m

Tableau 10 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	Ar	H ⁷	H α	H β	H ^b	H ^c	H ^a
128		6,96 d $^3J_{s-trans} = 11,3$	7,33-7,50 m	7,25 d $^3J_{trans} = 15,6$	7,68 dd $^3J = 8,2$ $^4J = 1,8$	7,33-7,50 m	
129		6,96 d $^3J_{s-trans} = 11,0$	7,32-7,44 m	7,24 d $^3J_{trans} = 15,8$	7,68 d $^3J = 6,7$	7,32-7,44 m	
130		6,96 d $^3J_{s-trans} = 11,0$	7,33-7,44 m	7,24 d $^3J_{trans} = 15,9$	7,68 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 1,5$	7,33-7,44 m	
131		6,96 d $^3J_{s-trans} = 11,0$	7,31-7,52 m	7,24 d $^3J_{trans} = 15,6$	7,68 d $^3J = 6,4$	7,31-7,52 m	

Tableau 10 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONES (suite)

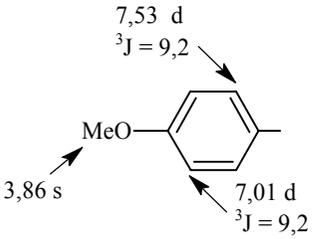
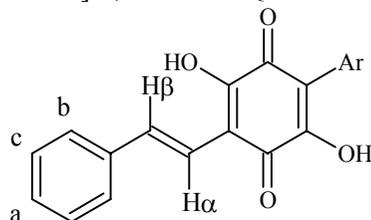
N°	Ar	H ⁷	H α	H β	H ^b	H ^c	H ^a
132		6,97 d ³ J = 10,8 ⁴ J = 0,8	7,36-7,43 m	7,26 d ³ J _{trans} = 15,6	7,71 d ³ J = 6,8	7,45 dd ³ J = 7,2 ³ J' = 6,8	7,36-7,43 m

Tableau 11 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES

RMN (400 MHz) du ¹H (Acétone d₆), δ (ppm), J en Hz :

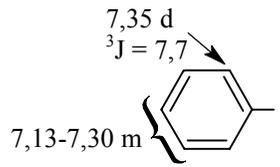
N°	Ar	H α	H β	H ^b	H ^c	H ^a
133		7,10 d ³ J _{trans} = 16,8	7,68 d ³ J _{trans} = 16,8	7,43 d ³ J = 7,7	7,13-7,30 m	

Tableau 11 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES (suite)

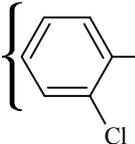
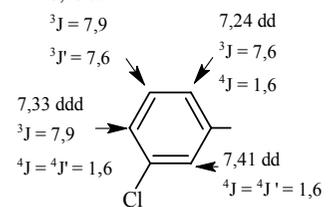
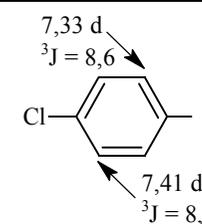
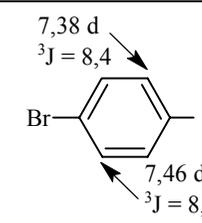
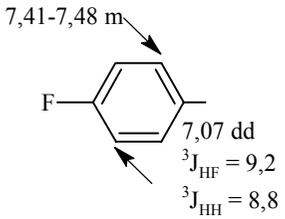
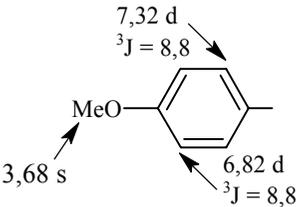
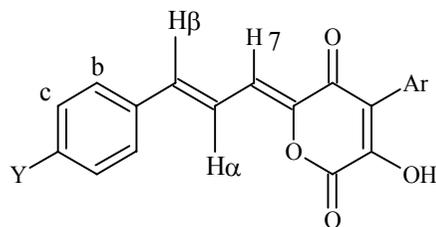
N°	Ar	H α	H β	H b	H c	H a
134	<p>7,21-7,30 m 3H 7,35-7,40 m 1H</p> 	<p>7,10 d $^3J_{trans} = 16,8$</p>	<p>7,69 d $^3J_{trans} = 16,8$</p>	<p>7,46 d $^3J = 8,0$</p>	<p>7,21-7,30 m</p>	<p>7,15 dddd $^3J = ^3J' = 7,6$ $^4J = ^4J' = 1,2$</p>
135		<p>7,19 d $^3J_{trans} = 16,8$</p>	<p>7,68 d $^3J_{trans} = 16,8$</p>	<p>7,43 d $^3J = 7,5$</p>	<p>7,25 dd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,5$</p>	<p>7,25 dd $^3J = ^3J' = 7,6$</p>
136		<p>7,10 d $^3J_{trans} = 16,7$</p>	<p>7,70 d $^3J_{trans} = 16,7$</p>	<p>7,45 d $^3J = 7,5$</p>	<p>7,27 dd $^3J = 7,5$ $^3J' = 7,3$</p>	<p>7,18 dd $^3J = ^3J' = 7,3$</p>
137		<p>7,18 d $^3J_{trans} = 16,8$</p>	<p>7,70 d $^3J_{trans} = 16,8$</p>	<p>7,58 dd $^3J = 7,2$ $^4J = 1,6$</p>	<p>7,25 dd $^3J = ^3J' = 7,2$</p>	<p>7,14 dd $^3J = ^3J' = 7,2$</p>

Tableau 11 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	Ar	H α	H β	H b	H c	H a
138	 <p>7,41-7,48 m F 7,07 dd $^3J_{HF} = 9,2$ $^3J_{HH} = 8,8$</p>	7,27 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,70 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,41-7,48 m	7,27 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,2$	7,18 dd $^3J = ^3J' = 7,2$
139	 <p>7,32 d $^3J = 8,8$ MeO 3,68 s 6,82 d $^3J = 8,8$</p>	7,09 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,67 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,43 d $^3J = 8,0$	7,24 dd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,6$	7,15 dd $^3J = ^3J' = 7,6$

II. MONOHALOGENES SUR LE 6-PHENYLVINYLE OU DIHALOGENES

Tableau 12 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(PHENYLPROP-2-ENYLIDENE)PYRANE-2,5-DIONES



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

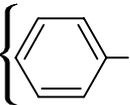
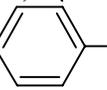
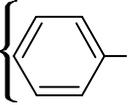
N°	Ar	H ⁷	H α	H β	H ^b	H ^c	Y
140	7,33-7,54 m 	6,93 d $^3J_{s-trans} = 11,0$	7,33-7,54 m	7,22 d $^3J_{trans} = 15,6$	7,71 d $^3J = 8,5$	7,33-7,54 m	Cl
141	7,36 dddd $^3J = ^3J' = 7,3$ $^4J = ^4J' = 1,5$ 7,50 dd $^3J = 8,2$ $^4J = 2,1$  7,39-7,53 m	6,93 dd $^3J_{s-trans} = 11,3$ $^4J = 0,6$	7,39-7,53 m	7,26 d $^3J_{trans} = 15,6$	7,59 d $^3J = 8,8$	7,65 d $^3J = 8,8$	Br
142	7,32-7,54 m 	6,94 d $^3J_{s-trans} = 10,7$	7,32-7,54 m	7,23 d $^3J_{trans} = 15,8$	7,75 dd $^3J_{HH} = 8,8$ $^4J_{HF} = 5,5$	7,19 dd $^3J_{HF} = 8,8$ $^3J_{HH} = 8,8$	F

Tableau 12 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(PHENYLPROP-2-ENYLIDENE)PYRANE-2,5-DIONES (suite)

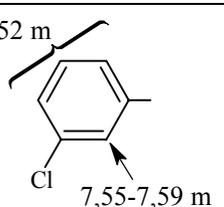
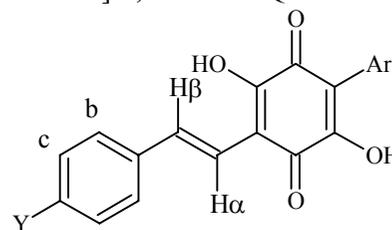
N°	Ar	H ⁷	H α	H β	H ^b	H ^c	Y
143		6,97 d $^3J_{s-trans} = 11,2$	7,37 dd $^3J_{trans} = 15,6$ $^3J_{s-trans} = 11,2$	7,27 d $^3J_{trans} = 15,6$	7,79 dd $^3J_{HH} = 8,8$ $^4J_{HF} = 5,6$	7,22 dd $^3J_{HF} = 9,2$ $^3J_{HH} = 8,8$	F

Tableau 13 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES

RMN (400 MHz) du ¹H (Acétone d₆), δ (ppm), J en Hz :

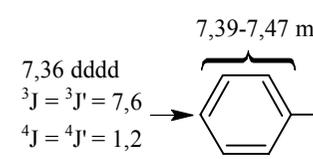
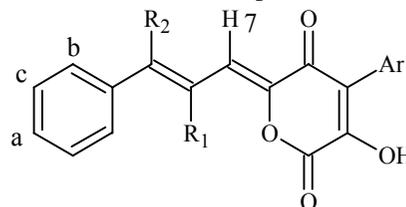
N°	Ar	H α	H β	H ^b	H ^c	Y
144		7,26 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,83 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,63 d $^3J = 8,8$	7,51 d $^3J = 8,8$	Cl

Tableau 13 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	Ar	H α	H β	H b	H c	Y
145	<p>7,35 dd $^3J = 7,6$ $^4J = 1,2$ 7,19 dddd $^3J = ^3J' = 7,2$ $^4J = ^4J' = 1,2$ 7,26 dd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$</p>	7,24 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,80 $^3J_{trans} = 16,8$	7,39 d $^3J = 8,8$	7,42 d $^3J = 8,8$	Br
146	<p>7,37 dd $^3J = 7,2$ $^4J = 1,2$ 7,22 dddd $^3J = ^3J' = 7,6$ $^4J = ^4J' = 1,2$ 7,29 dd $^3J = 7,6$ $^3J = 7,2$</p>	7,05 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,68 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,50 dd $^3J_{HH} = 8,8$ $^4J_{HF} = 5,6$	7,04 dd $^3J_{HF} = 8,8$ $^3J_{HH} = 8,8$	F
147	<p>7,30 ddd $^3J = 8,0$ $^3J' = 7,6$ $^4J = 0,4$ 7,33 ddd $^3J = 7,6$ $^4J = ^4J' = 1,6$ 7,24 dd $^3J = 8,0$ $^4J = 2,0$ 7,39-7,42 m Cl</p>	7,02 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,66 d $^3J_{trans} = 16,8$	7,49 dd $^3J_{HH} = 8,4$ $^4J_{HF} = 5,6$	7,02 dd $^3J_{HF} = 8,8$ $^3J_{HH} = 8,4$	F

III. SUBSTITUES SUR LA CHAÎNE ÉTHENYLE

Tableau 14 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(PHENYLPROP-2-ENYLIDENE)]PYRANE-2,5-DIONES



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

N°	Ar	H ⁷	R ₁	R ₂	H ^b	H ^c	H ^a
148	<p>7,51 dd $^3J = 6,4$ $^4J = 1,2$</p> <p>7,32-7,55 m</p>	<p>7,20 d $^3J_{s-trans} = 12,2$</p>	<p>H</p> <p>7,05 dq $^3J_{s-trans} = 12,2$ $^4J = 1,2$</p>	<p>CH₃</p> <p>2,39 d $^4J = 1,2$</p>	<p>7,64 dd $^3J = 6,7$ $^4J = 1,8$</p>	7,32-7,55 m	
149	<p>7,25-7,55 m</p>	<p>7,25 d $^3J_{s-trans} = 12,2$</p>	<p>H</p> <p>6,62 d $^3J_{s-trans} = 12,2$</p>	<p>Ph</p> <p>7,25-7,55 m</p>	7,25-7,55 m		
150	<p>7,25-7,57 m</p>	<p>7,25-7,57 m</p>	<p>H</p> <p>6,79 d $^3J_{s-trans} = 12,2$</p>	<p>Ph</p> <p>7,25-7,57 m</p>	7,25-7,57 m		

Tableau 14 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2*E*)-3-(PHENYLPROP-2-ENYLIDENE)PYRANE-2,5-DIONES (suite)

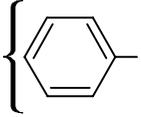
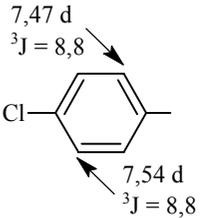
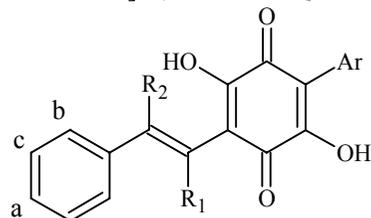
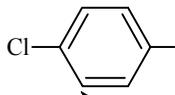
N°	Ar	H ⁷	R ₁	R ₂	H ^b	H ^c	H ^a
151	7,28-7,54 m 	7,14 s	CH ₃ 2,38 d ⁴ J = 1,2	H 6,83 q ⁴ J = 1,2	7,28-7,54 m		
152		7,14 s	CH ₃ 2,37 d ⁴ J = 1,5	H 6,84 q ⁴ J = 1,5	7,38-7,50 m	7,32 dddd ³ J = ³ J' = 7,0 ⁴ J = ⁴ J' = 1,4	

Tableau 15 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(*E*)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES

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

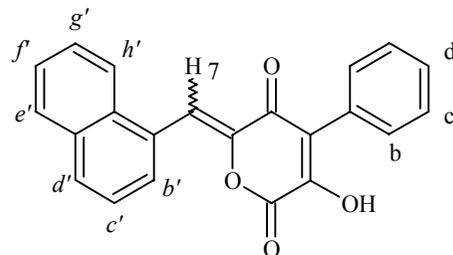
N°	Ar	R ₁	R ₂	H ^b	H ^c	H ^a
153		H 6,31 s	CH ₃ 1,93 s	7,44 d $^3J = 7,6$	7,11-7,31 m	
154		H 6,43 s	Ph 7,03-7,32 m	7,03-7,32 m		
155		H 6,58 s	Ph 7,17-7,40 m	7,17-7,40 m		

Tableau 15 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	Ar	R ₁	R ₂	H ^b	H ^c	H ^a
156	<p>7,21 dddd * ³J = ³J' = 7,6 ⁴J = ⁴J' = 1,2</p>  <p>7,26-7,34 m</p>	<p>CH₃</p> <p>2,02 d ⁴J = 1,6</p>	<p>H</p> <p>6,49 q ⁴J = 1,6</p>	<p>7,37 dd ³J = 7,1 ⁴J = 1,1</p>	<p>7,26-7,34 m</p>	<p>7,13-7,18 m *</p>
157	<p>7,33 d ³J = 8,8</p>  <p>Cl</p> <p>7,42 d ³J = 8,8</p>	<p>CH₃</p> <p>2,01 d ⁴J = 1,6</p>	<p>H</p> <p>6,48 q ⁴J = 1,6</p>	<p>7,23-7,31 m</p>		

G. SERIE DES 2,5-DIHYDROXY-6-NAPHTYL-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

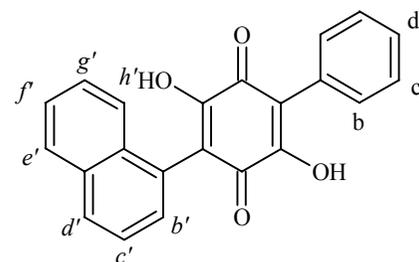
Tableau 16 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-1-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONE



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

N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ⁷	H ^{b'}	H ^{c'}	H ^{d'}	H ^{e'}	H ^{f'}	H ^{g'}	H ^{h'}
158	7,51-7,71 m	7,35-7,51 m		7,81 s	8,02 d * ¹ ³ J = 7,9	7,51-7,71 m	7,99 d * ¹ ³ J = 7,0	8,19 d * ² ³ J = 8,2		7,51-7,71 m	8,22 d * ² ³ J = 7,3

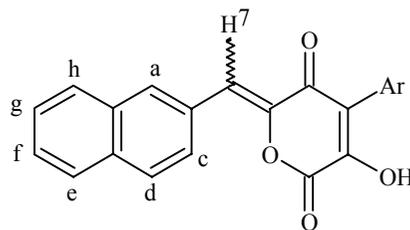
Tableau 17 : 2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-1-YL)-6-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE



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

N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ^{b'}	H ^{c'}	H ^{d'}	H ^{e'}	H ^{f'}	H ^{g'}	H ^{h'}
159	7,45 d $^3J = 7,2$	7,32 dd $^3J = 7,6$ $^3J = 7,2$	7,23 dddd $^3J = ^3J' = 7,6$ $^4J = ^4J' = 1,5$	7,35-7,50 m		7,73 d $^3J = 8,4$	7,83 d $^3J = 8,0$	7,35-7,50 m		7,83 d $^3J = 8,0$

Tableau 18 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-2-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



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

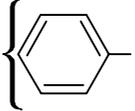
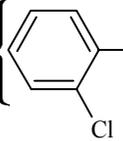
N°	Ar	H ⁷	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h
160	7,18-7,48 m 	7,05 s	8,28 se	7,98 dd $^3J = 8,5$ $^4J = 1,5$	7,84 d $^3J = 8,5$	7,74-7,82 m	7,18-7,48 m		7,74-7,82 m
161	7,15-7,28 m 1H 7,28-7,34 m 3H 	6,99 s.	8,24 se	7,94 dd $^3J = 8,4$ $^4J = 1,6$	7,71-7,82 m		7,34-7,42 m		7,71-7,82 m

Tableau 18 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-2-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	Ar	H ⁷	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h
162		7,09 s.	8,31 se	8,00 dd 3J = 8,8 4J = 2,0	7,87 d 3J = 8,8	7,86 d * 3J = 9,2	7,30-7,49 m		7,81 d * 3J = 9,2
163		7,09 s	8,30 se	8,00 dd 3J = 8,8 4J = 1,6	7,87 d 3J = 8,8	7,86 d * 3J = 9,2	7,37-7,51 m		7,81 d * 3J = 9,2
164		7,06 s	8,27 se	7,98 dd 3J = 8,8 4J = 1,8	7,84 d 3J = 8,8	7,74-7,82 m	7,37-7,51 m		7,74-7,82 m
165		7,06 s	8,27 se	7,98 dd 3J = 8,8 4J = 1,8	7,84 d 3J = 8,8	7,74-7,82 m	7,36-7,51 m		7,74-7,82 m

Tableau 18 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-2-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

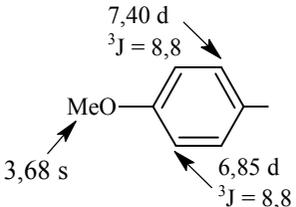
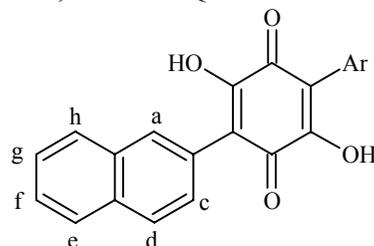
N°	Ar	H ⁷	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h
166		7,07 s	8,30 se	8,00 dd ³ J = 8,8 ⁴ J = 1,6	7,86 d ³ J = 8,8	7,85 d * ³ J = 9,2	7,37-7,51 m		7,90 d * ³ J = 9,2

Tableau 19 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONESRMN (400 MHz) du ¹H (Acétone d₆), δ (ppm), J en Hz :

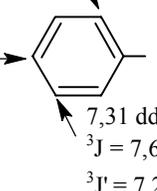
N°	Ar	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h
167		7,95 se	7,54 dd ³ J = 8,4 ⁴ J = 1,6	7,76-7,84 m		7,37-7,45 m		7,76-7,84 m

Tableau 19 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES (suite)

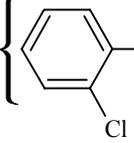
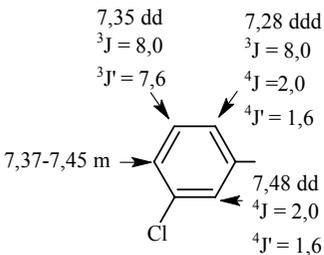
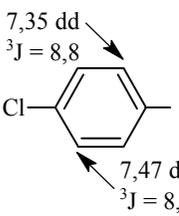
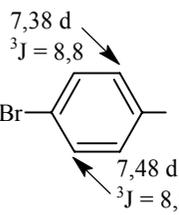
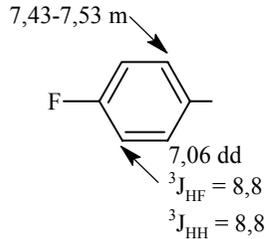
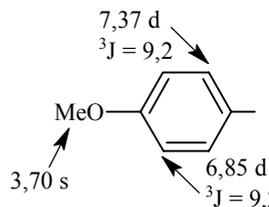
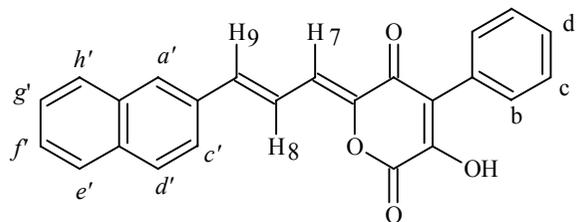
N°	Ar	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h
168	$\left. \begin{array}{l} 7,25-7,62 \text{ m } 3\text{H} \\ 7,36-7,42 \text{ m } 1\text{H} \end{array} \right\}$ 	7,92 d $^4J = 1,6$	7,51 dd $^3J = 8,8$ $^4J = 1,6$	7,77-7,81 m		7,36-7,42 m		7,77-7,81 m
169		7,94 se	7,54 dd $^3J = 8,4$ $^4J = 1,6$	7,77-7,85 m		7,37-7,45 m		7,77-7,85 m
170		7,91 d $^4J = 1,6$	7,52 dd $^3J = 8,4$ $^4J = 1,6$	7,74-7,84 m		7,35-7,44 m		7,74-7,84 m
171		7,91 se	7,50 dd $^3J = 8,8$ $^4J = 1,6$	7,75-7,81 m		7,34-7,41 m		7,75-7,81 m

Tableau 19 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	Ar	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h
172	 <p>7,43-7,53 m F 7,06 dd $^3J_{HF} = 8,8$ $^3J_{HH} = 8,8$</p>	7,92 se	7,43-7,53 m	7,75-7,83 m		7,35-7,43 m		7,75-7,83 m
173	 <p>7,37 d $^3J = 9,2$ MeO 3,70 s 6,85 d $^3J = 9,2$</p>	7,92 se	7,50 dd $^3J = 8,8$ $^4J = 1,6$	7,75-7,82 m		7,34-7,42 m		7,75-7,82 m

H. 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE

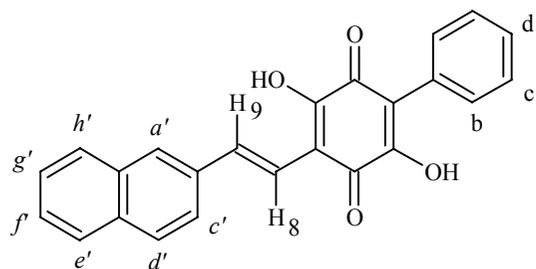
Tableau 20 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(NAPHT-2-YL)PROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONE



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

N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ⁷	H ⁸	H ⁹	H ^{a'}	H ^{c'}	H ^{d''}	H ^{e'}	H ^{f'}	H ^{g'}	H ^{h'}
174	7,33-7,45 m	7,19-7,33 m		6,86 d $^3J_{s-trans} = 11,2$	7,19-7,33 m	7,73-7,87 m	8,14 se	7,33-7,45 m	7,73-7,87 m		7,33-7,45 m		7,73-7,87 m

Tableau 21 : 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-2-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

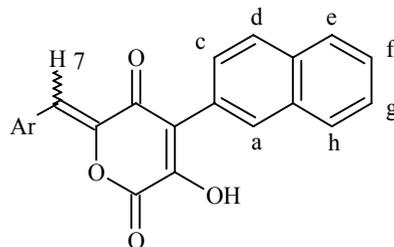


RMN (400 MHz) du ^1H (Acétone d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	H ^b	H ^c	H ^d	H ⁸	H ⁹	H ^{a'}	H ^{c'}	H ^{d'}	H ^{e'}	H ^{f'}	H ^{g'}	H ^{h'}
175	7,33-7,50 m	7,26-7,33 m	7,21 dd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,2$	7,28 d $^3J_{trans} = 16,4$	7,89 d $^3J_{trans} = 16,4$	7,85 se	7,71 dd $^3J = 8,8$ $^4J = 1,6$	7,74-7,85 m		7,33-7,50 m		7,74-7,85 m

I. SERIE DES 6-ARYL OU ARYLALCENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

Tableau 21 : 6-(ARYLMETHYLIDENE)-3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONES



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

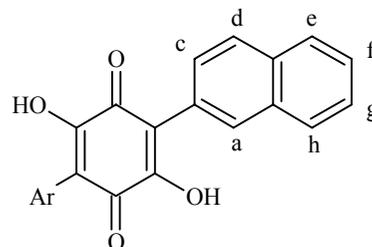
N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	H ⁷	Ar
176	8,10 se	7,66 dd $^3J = 8,8$ $^4J = 1,8$	7,90-8,01 m		7,49-7,60 m		7,90-8,01 m	7,52 s	7,26 ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,0$ $^4J = 1,2$ 7,90-8,01 m 7,33 ddd $^3J = 7,6$ $^3J' = 7,0$ $^4J = 1,2$ 7,49-7,60 m 8,18 s 4,03 s CH ₃

Tableau 21 : 6-(ARYLMETHYLIDENE)-3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	H ⁷	Ar
177	7,95 se	7,52 dd ³ J = 8,4 ⁴ J = 1,6	7,75-7,93 m		7,36-7,44 m		7,75-7,93 m	7,33 s	
178	8,06 se	7,62 dd ³ J = 8,5 ⁴ J = 1,5	7,87-7,98 m		7,49-7,58 m		7,87-7,98 m	6,99 d ³ J _{s-trans} = 11,3	
179	8,09 se	7,30-7,70 m	7,88-8,00 m		7,30-7,70 m		7,88-8,00 m	7,18 s	

Tableau 1 : 6-(ARYLMETHYLIDENE)-3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	H ⁷	Ar
180	8,12 se	7,68 dd ³ J = 8,4 ⁴ J = 1,6	7,91-8,01 m		7,53-7,60 m		7,91-8,01 m	7,29 s	<p>8,01-8,10 m 8,19 se 7,60-7,66 m 8,20 dd ³J = 8,8 ⁴J = 1,6 8,01-8,10 m</p>

Tableau 22 : 6-ARYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

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

N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	Ar
181	7,99 se	7,58 dd $^3\text{J} = 8,4$ $^4\text{J} = 1,2$	7,77-7,83 m		7,37-7,43 m		7,77-7,83 m	
182	8,04 se	7,63 dd $^3\text{J} = 8,4$ $^4\text{J} = 1,6$	7,85-7,92 m		7,44-7,52 m		7,85-7,92 m	

Tableau 22 : 6-ARYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES (suite)

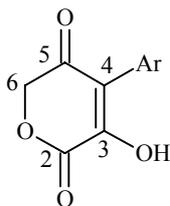
N°	H ^a	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	Ar
183	7,92 se	7,51 dd ³ J = 8,4 ⁴ J = 1,6	7,79-7,81 m		7,37-7,42 m		7,79-7,81 m	
184 (Z/E : 92 / 8)	7,93 se (E) 7,90 se (Z)	7,52 dd ³ J = 8,8 ⁴ J = 1,6 (Z+E)	7,73-7,85 m (Z+E)		7,35-7,43 m (Z+E)		7,73-7,85 m (Z+E)	
185	8,01 se	7,61 dd ³ J = 8,4 ⁴ J = 1,6	7,76-7,83 m		7,36-7,41 m		7,76-7,83 m	

C. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE

Les spectres ^{13}C des pyrane-2,5-diones ont été réalisés dans le DMSO d_6 .

I. SERIE DES 4-ARYL-3-HYDROXYPYRANE-2,5-DIONES

Tableau 1 : 3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES

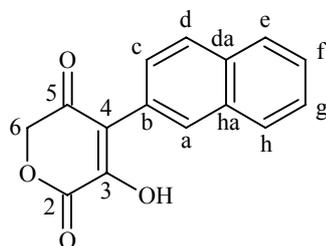


RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	31	32	33	34
C ₂	160,45	159,86	160,22	160,27
C ₃	152,39	153,81	153,39	153,00
C ₄	121,38	120,38	119,59	119,89
C ₅	189,39	188,24	188,78	188,98
C ₆	73,00	73,13	72,89	72,91
Ar				

Tableau 1 : 3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	35	36	37
C ₂	160,26	160,66	160,56
C ₃	152,98	152,94	151,69
C ₄	119,93	120,55	121,05*
C ₅	188,92	189,58	189,75
C ₆	72,91	73,23	72,93
Ar			

Tableau 2 : 3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONE

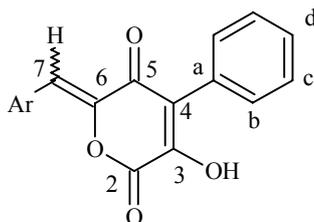
N°	38	
C ₂	160,45	C _d 126,95* ¹
C ₃	152,82	C _{da} 132,52
C ₄	121,26	C _e 127,62* ¹
C ₅	189,47	C _f 128,04* ¹
C ₆	73,05	C _g 128,20* ¹
C _a	126,27* ¹	C _h 129,67* ¹
C _b	127,56	C _{ha} 132,52
C _c	126,66* ¹	

II. SERIE DES 3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES

Les spectres ^{13}C des 4-arylméthylidène-3-hydroxypyrane-2,5-diones et des 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones ont été réalisés dans le $\text{DMSO } d_6$.

A. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Tableau 1 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-(PHENYLMETHYLIDENE)PYRANE-2,5-DIONES



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

N°	86	87	88
C ₂	156,98	156,81	156,68
C ₃	151,35	151,86	151,62
C ₄	123,93	123,65	123,45
C ₅	176,33	176,58	176,33
C ₆	144,58	144,31	144,75
C ₇	116,78	114,74	114,89
C _a	130,49	130,53	130,42
C _b	130,39	130,38	130,18
C _c	127,73	127,74	127,50
C _d	128,12	128,09	127,82
Ar			

Tableau 1 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-(PHENYLMETHYLIDENE)PYRANE-2,5-DIONES (suite)

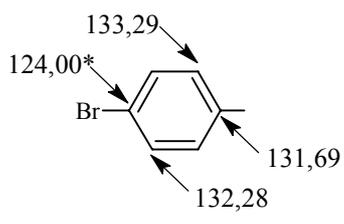
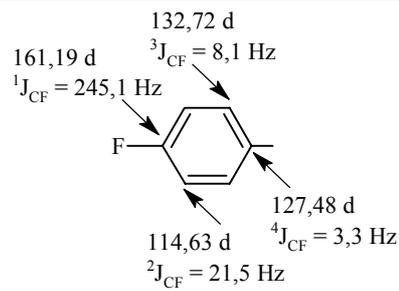
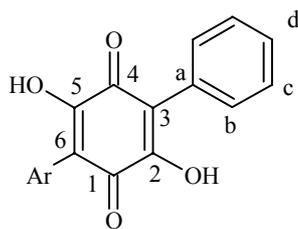
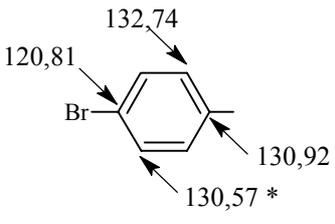
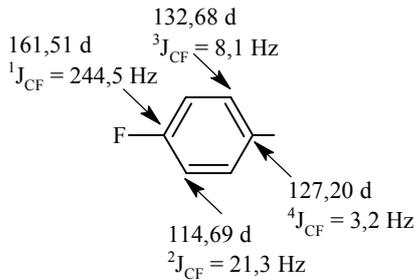
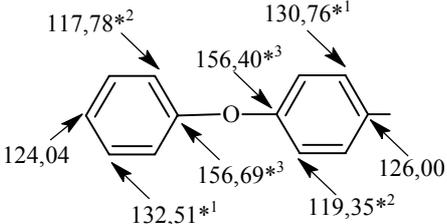
N°	89	90
C ₂	157,01	156,99
C ₃	151,70	151,58
C ₄	123,61*	123,80
C ₅	176,85	176,70
C ₆	145,11	144,36
C ₇	115,52	115,51
C _a	130,69	130,59
C _b	130,55	130,40
C _c	127,91	127,73
C _d	128,30	128,07
Ar	 <p>Chemical structure of a brominated phenyl ring (Ar) with carbon-13 NMR shifts and coupling constants:</p> <ul style="list-style-type: none"> 133,29 124,00* Br 131,69 132,28 	 <p>Chemical structure of a fluorinated phenyl ring (Ar) with carbon-13 NMR shifts and coupling constants:</p> <ul style="list-style-type: none"> 132,72 d ³J_{CF} = 8,1 Hz 161,19 d ¹J_{CF} = 245,1 Hz F 127,48 d ⁴J_{CF} = 3,3 Hz 114,63 d ²J_{CF} = 21,5 Hz

Tableau 2 : 2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-6-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

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

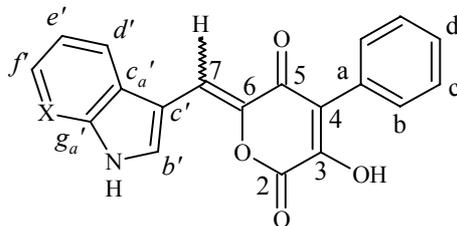
N°	92	93	94
C ₁	168,40 (massif)	168,47 (massif)	-
C ₂			
C ₄			
C ₅			
C ₃	115,85	115,98	115,57
C ₆	115,85	114,35	114,21
C _a	131,11	131,11	130,77
C _b	130,77	130,75	130,37
C _c	127,91	127,93	127,37*
C _d	127,77	127,78	127,60
Ar			

Tableau 2 : 2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-6-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES(suite)

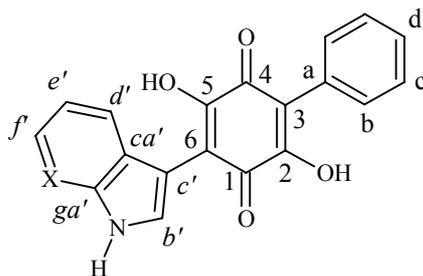
N°	95	96	97
C ₁	168,21 (massif)	168,24 (massif)	168,38 (massif)
C ₂			
C ₄			
C ₅			
C ₃	115,84	115,79	115,22
C ₆	114,52	114,80	115,85
C _a	130,31	130,92	131,14
C _b	130,74*	130,59	127,74
C _c	127,74	127,75	130,46* ¹
C _d	127,60	127,61	127,91
Ar	 <p>120,81 132,74 130,92 130,57 *</p>	 <p>161,51 d ¹J_{CF} = 244,5 Hz 132,68 d ³J_{CF} = 8,1 Hz 127,20 d ⁴J_{CF} = 3,2 Hz 114,69 d ²J_{CF} = 21,3 Hz</p>	 <p>117,78*² 130,76*¹ 156,40*³ 124,04 132,51*¹ 156,69*³ 119,35*² 126,00</p>

B. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1*H*-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

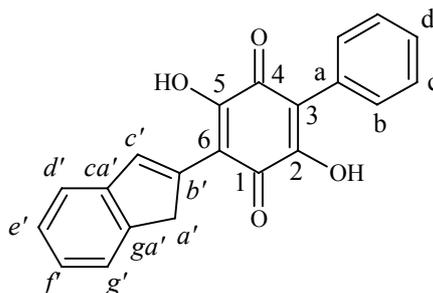
Tableau 3 : 3-HYDROXY-6-[(1*H*-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES



N°	98	99	100
C ₂	157,52	157,43	157,33
C ₃	150,52	150,99	150,85
C ₄	125,05	124,70	124,78
C ₅	175,67	175,84	176,01
C ₆	142,22	142,88	142,82
C ₇	112,26	110,98	111,33
C _a	130,88	130,86	130,68
C _b	130,64	130,62	130,61
C _c	127,83	127,84	127,88
C _d	128,26	128,24	128,32
C _{b'}	131,60	131,73	132,54
C _{c'}	108,76	109,84	108,21
C _{ca'}	127,19	128,87	120,25
C _{d'}	119,01	118,73	130,72
C _{e'}	121,27	122,58	117,36
C _{f'}	123,06	125,68	142,51
X	CH 112,69	CBr 105,12	-N-
C _{ga'}	136,43	134,72	146,90

Tableau 4 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

N°	102	103	104
C ₁	168,24 (massif)	168,19 (massif)	168,25 (massif)
C ₂			
C ₄			
C ₅			
C ₃	115,42	115,76	115,72
C ₆	111,60	111,10	109,72
C _a	131,09	131,18	131,09
C _b	130,69	130,81	130,79
C _c	127,73	127,89	127,93
C _d	127,55	127,73	127,81
C _{b'}	131,08	128,68	135,56
C _{c'}	104,39	106,02	105,17
C _{ca'}	126,56	128,50	122,32
C _{d'}	121,64	123,91	129,96
C _{e'}	118,83	120,42	115,96
C _{f'}	121,12	121,31	142,35
X	CH 111,70	CBr 104,45	-N-
C _{ga'}	135,88	134,34	137,52

Tableau 5 : 2,5-DIHYDROXY-6-(INDEN-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE

N°	105
C ₁	-
C ₂	
C ₄	
C ₅	
C ₃	
C ₆	111,20
C _a	130,69
C _b	130,38
C _c	127,50
C _d	127,38
C _{a'}	41,95
C _{b'}	137,39
C _{c'}	132,77
C _{ca'}	144,31* ¹
C _{d'}	126,29* ²
C _{e'}	124,77* ²
C _{f'}	123,32* ²
C _{g'}	121,02* ²
C _{ga'}	143,04* ¹

C. SERIE DES 6-ARYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDROPYRAN-2-ONES

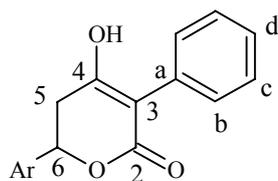
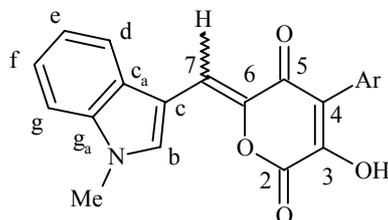


Tableau 6 :

N°	106	107	125
C ₂	171,92* ¹	172,01* ¹	172,03* ¹
C ₃	98,76	98,56	97,83
C ₄	176,23* ¹	176,45* ¹	177,07* ¹
C ₅	30,13	30,14	41,20
C ₆	76,02	76,18	72,92
C _a	130,74	130,83	130,91
C _b	128,28	128,30	128,38* ²
C _c	126,89	126,85	126,52
C _d	126,73* ²	126,66* ²	126,41
Ar			

D. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Tableau 7 : 3-HYDROXY-6-[(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYL PYRANE-2,5-DIONES



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

N°	110	111	112	113
Me	33,58	33,45	33,42	33,43
C ₂	157,51	156,82	157,13	157,16
C ₃	150,75	151,43	151,21	150,83
C ₄	124,92	123,83	123,01	123,37
C ₅	178,08	174,41	175,00	175,16
C ₆	142,19	141,73	141,87	141,89
C ₇	111,55	111,65	111,54	111,57
Ar				
C _b	134,89	135,00	134,79	134,81
C _c	107,85	107,56	107,62	107,65
C _{ca}	127,70	127,50	127,51	127,51
C _d	119,09	118,98	118,90	118,92
C _e	121,54	121,47	121,43	121,43
C _f	123,17	123,06	123,01	123,03
C _g	111,03	110,92	110,90	110,90
C _{ga}	137,02	136,87	138,82	136,83

Tableau 7 : 3-HYDROXY-6-[(1-METHYL-1*H*-INDOL-3-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

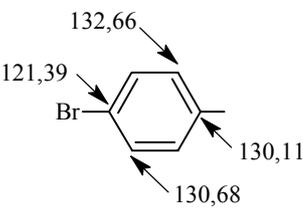
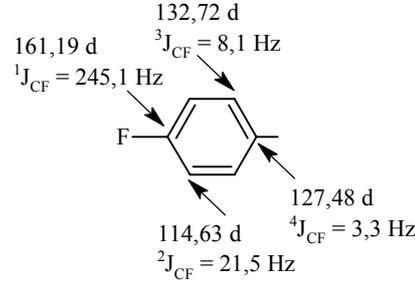
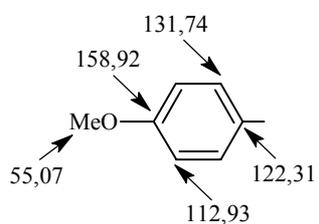
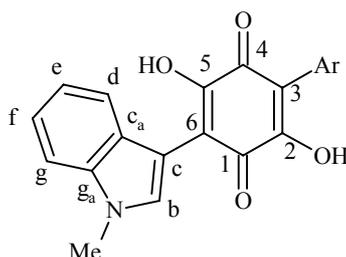
N°	114	115	116
Me	33,41	33,42	33,21
C ₂	157,16	157,26	157,18
C ₃	150,99	150,65	150,62
C ₄	123,28	123,65	124,30
C ₅	175,04	175,33	175,40
C ₆	141,91	141,95	141,76
C ₇	111,46	111,50	111,28
Ar			
C _b	134,74	134,77	134,50
C _c	107,64	107,65	107,45
C _{ca}	127,51	127,52	127,31
C _d	118,91	118,91	118,69
C _e	121,32	121,41	121,18
C _f	123,01	123,02	122,79
C _g	110,89	110,90	110,67
C _{ga}	136,81	136,83	136,59

Tableau 8 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

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

N°	117	118	119	120
Me	32,97	32,61	32,81	32,81
C ₁	168,40 (massif)	-	168,16 (massif)	167,82 (massif)
C ₂				
C ₄				
C ₅				
C ₃	115,63	114,11	114,02	114,20
C ₆	111,52	111,39	111,52	111,46
Ar				
C _b	131,66	131,34	131,51	131,50
C _c	103,76	103,29	103,53	103,55
C _{ca}	127,12	126,67	126,90	126,91
C _d	122,02	121,54	121,84	121,84
C _e	119,16	118,81	118,99	118,98
C _f	121,40	121,02	121,24	121,23
C _g	109,99	109,66	109,85	109,83
C _{ga}	136,55	136,15	136,36	136,35

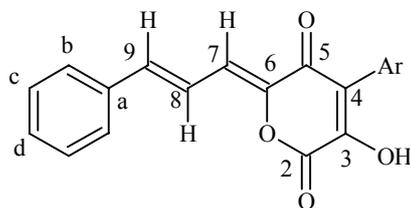
Tableau 8 : 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	121	122	123
Me	32,81	32,81	32,76
C ₁	167,85 ; 168,28 (massif)	167,87 (massif)	-
C ₂			
C ₄			
C ₅			
C ₃	114,26	114,49	114,05
C ₆	111,48	111,40	110,24
Ar			
C _b	131,50	131,51	131,18
C _c	103,50	103,50	104,19
C _{ca}	126,90	126,92	127,03
C _d	121,83	121,85	121,92
C _e	118,98	118,99	118,80
C _f	121,22	121,24	121,08
C _g	109,83	109,84	109,71
C _{ga}	136,30	136,37	136,32

E. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

◆ MONOSUBSTITUES SUR LE 3-PHENYLE

Tableau 9 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONES



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

N°	126	127	128	129
C ₂	157,03	156,46	156,71	156,76
C ₃	151,79	153,25	152,80	152,61
C ₄	124,22	122,76	122,09	122,29
C ₅	176,11	174,60	175,38	175,46
C ₆	144,22	143,97	144,06	144,11
C ₇	119,25	119,00	118,99	118,89
C ₈	120,16	119,92	119,97	119,99
C ₉	141,52	141,44	141,29	141,17
Ar				
C _a	136,41	136,24	136,24	136,24
C _b	127,87*	127,66	127,64	127,74*
C _c	129,33	129,17	129,16	129,15
C _d	129,73	129,94*	129,16	129,53

Tableau 9 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONES

(suite)

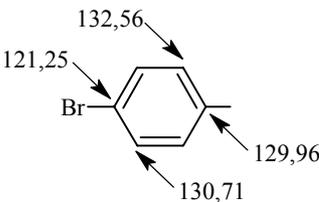
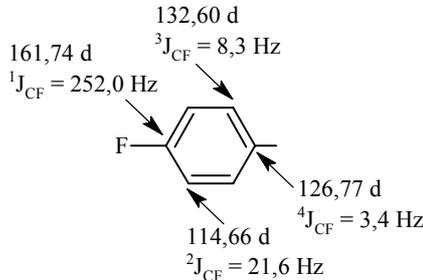
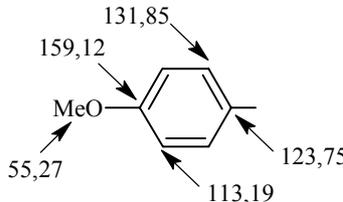
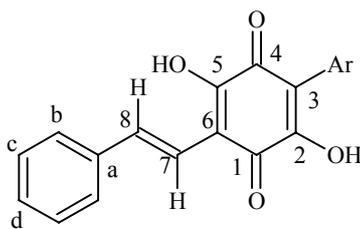
N°	130	131	132
C ₂	156,73	156,81	156,93
C ₃	152,45	152,03	150,89
C ₄	122,40	122,81	122,25
C ₅	175,46	175,78	176,19
C ₆	144,07	144,05	144,03
C ₇	118,96	119,03	119,11
C ₈	119,99	119,98	120,01
C ₉	141,25	141,31	141,30
Ar			
C _a	136,24	136,23	136,23
C _b	127,63	127,64	127,63
C _c	129,16	129,17	129,16
C _d	129,55	129,57	129,55

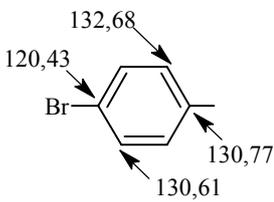
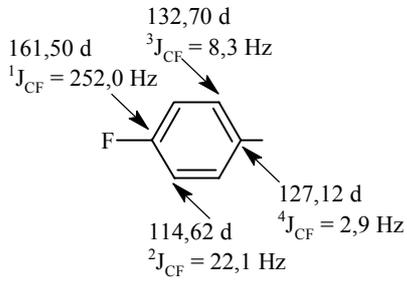
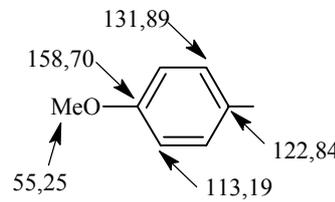
Tableau 10 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(*E*)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES



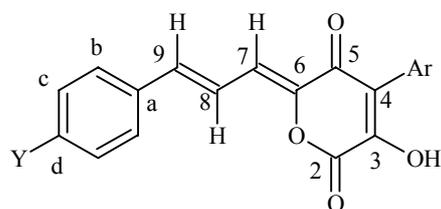
RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	133	134	135	136
C ₁	168,08 (massif)	168,70 ; 167,95 (massif)	168,61 ; 168,10 (massif)	168,59 ; 167,93 (massif)
C ₂				
C ₄				
C ₅				
C ₃	116,14	114,99	114,44	114,44
C ₆	112,23	112,54	112,54	112,18
C ₇	117,82	117,52	117,52	117,66
C ₈	133,68	133,82	133,82	133,50
Ar				
C _a	138,11	137,89	137,94	137,90
C _b	126,60	126,49	126,44	126,45
C _c	129,22	129,05	129,04	129,05
C _d	128,23	128,13	128,06	128,10

Tableau 10 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYLL]-1,4-BENZOQUINONES (suite)

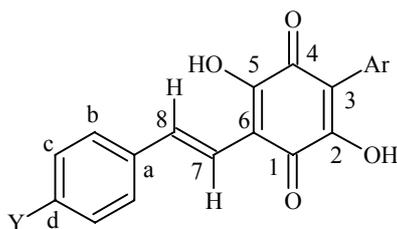
N°	137	138	139
C ₁	169,29, 168,47 (massif)	168,63 ; 167,94 (massif)	168,93 (massif)
C ₂			
C ₄			
C ₅			
C ₃	114,06	115,03	115,69
C ₆	111,57	112,15	111,90
C ₇	118,40	117,57	117,67
C ₈	131,98	133,64	133,43
Ar			
C _a	138,33	137,90	137,97
C _b	126,24	126,44	126,41
C _c	129,00	129,03	131,89
C _d	127,68	128,08	128,04

◆ MONOHALOGENES SUR LE 6-PHENYLVINYLE OU DIHALOGENES

Tableau 11 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONESRMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	140	141	142	143
C ₂	156,85	156,83	156,89	156,68
C ₃	151,83	151,81	151,76	153,00
C ₄	123,93	123,91	123,94	121,87
C ₅	175,93	175,91	175,91	175,22
C ₆	144,32	144,31	144,06	144,03
C ₇	118,67	118,63	118,97	118,76
C ₈	120,82	120,85	119,91	119,85
C ₉	139,71	139,77	140,01	139,84
Ar				
C _a	135,20	135,50	132,92 $^4J_{\text{CF}} = 3,3 \text{ Hz}$	133,10 $^4J_{\text{CF}} = 3,4 \text{ Hz}$
C _b	129,17*	129,55	129,83 $^3J_{\text{CF}} = 8,1 \text{ Hz}$	130,0 $^3J_{\text{CF}} = 8,3 \text{ Hz}$
C _c	129,32*	132,08	116,13 $^2J_{\text{CF}} = 21,9 \text{ Hz}$	116,10 $^2J_{\text{CF}} = 22,1 \text{ Hz}$
C _d	133,86	122,62	162,77 $^1J_{\text{CF}} = 247,5 \text{ Hz}$	162,70 $^1J_{\text{CF}} = 255,5 \text{ Hz}$
Y	Cl	Br	F	F

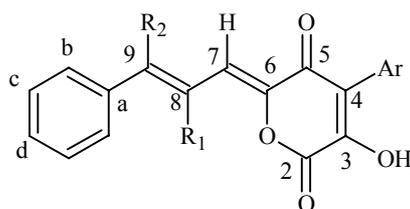
Tableau 12 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYLL]-1,4-BENZOQUINONES



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

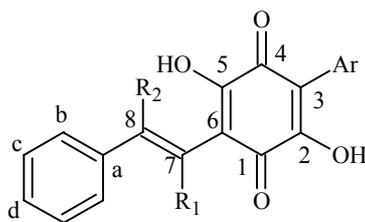
N°	144	145	146	147
C₁				
C₂				
C₄	-	-	168,14 (massif)	168,57 ; 168,04 (massif)
C₅				
C₃	116,06	116,01	116,09	114,53
C₆	111,85	111,77	112,00	112,18
C₇	118,53	118,69	117,63	117,55
C₈	132,28	131,80	132,21	132,30
Ar				
C_a	136,90	137,29	134,56 $^4J_{\text{CF}} = 3,4 \text{ Hz}$	134,50 $^4J_{\text{CF}} = 3,4 \text{ Hz}$
C_b	128,09*	128,37	128,41 $^3J_{\text{CF}} = 8,3 \text{ Hz}$	128,40 $^3J_{\text{CF}} = 8,3 \text{ Hz}$
C_c	129,00*	131,90	115,92 $^2J_{\text{CF}} = 22,1 \text{ Hz}$	115,93 $^2J_{\text{CF}} = 22,1 \text{ Hz}$
C_d	131,97	120,82	161,96 $^1J_{\text{CF}} = 252,5 \text{ Hz}$	161,99 $^1J_{\text{CF}} = 253,0 \text{ Hz}$
Y	Cl	Br	F	F

◆ SUBSTITUES SUR LA CHAINE ETHENYLE

Tableau 13 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-PHENYLPROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONESRMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	148	149	151	152
C ₂	156,87	156,82	156,54	156,84
C ₃	151,68	150,92	150,42	151,00
C ₄	124,00	123,92	121,83	124,06
C ₅	175,89	175,84	175,54	176,78
C ₆	144,60	144,94	144,87	143,66
C ₇	114,76	115,77	115,25	122,76
C ₈	117,90	118,55	118,38	140,22
R ₁	H	H	H	CH ₃ 17,06
C ₉	146,46	151,74	144,87	132,53
R ₂	CH ₃ 16,54			H
Ar				
C _a	141,46	138,19* ¹	138,01* ¹	136,56
C _b	126,13	127,99* ⁴	128,60* ³	128,11* ¹
C _c	128,90	128,82* ⁴	128,70* ³	129,68* ²
C _d	128,99	128,82* ²	128,56* ²	128,11

Tableau 14 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES



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

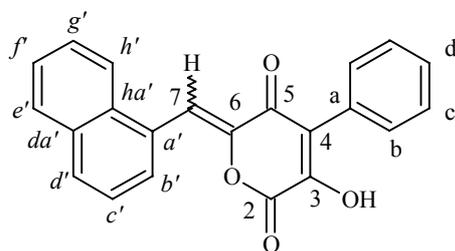
N°	153	154	155
C ₁			
C ₂	168,30	167,93	167,90
C ₄			
C ₅			
C ₃			
C ₆	114,14	114,31	114,38
C ₇	116,43	117,17	117,15
R ₁	H	H	H
C ₈	142,33	146,36	146,35
R ₂	<p>CH₃</p> <p>19,12</p>		
Ar			
C _a	140,57	140,85* ¹	140,83* ¹
C _b	126,03	128,23* ³	128,47* ³
C _c	128,77	129,26* ³	128,21* ³
C _d	127,74	128,10* ²	128,09* ²

Tableau 14 : 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(*E*)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	156	157
C ₁	168,90 (massif)	-
C ₂		
C ₄		
C ₅		
C ₃	115,73	113,95
C ₆	120,17	119,78
C ₇	128,33	128,01
R ₁	CH ₃ 18,59	CH ₃ 18,20
C ₈	132,01	131,58
R ₂	H	H
Ar		
C _a	137,27	136,89
C _b	127,90* ²	126,57* ¹
C _c	129,18* ²	128,29* ¹
C _d	127,75* ¹	126,78

F. SERIE DES 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-NAPHTYL-1,4-BENZOQUINONES

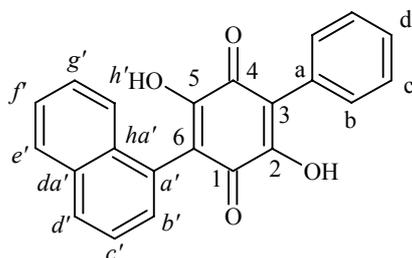
Tableau 15 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-1-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONE



N°	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C _a	C _b	C _c	C _d	C _{a'}
158	157,15	152,04	123,60	176,64	145,50	113,21	130,65	130,41	127,74	127,35* ¹	130,05

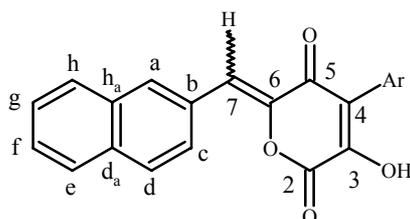
N°	C _{b'}	C _{c'}	C _{d'}	C _{da'}	C _{e'}	C _{f'}	C _{g'}	C _{h'}	C _{ha'}
158	123,78* ²	125,76* ²	126,49* ²	131,60* ³	128,08* ^{1,2}	128,31* ²	128,99* ²	129,21* ²	133,40* ³

Tableau 16 : 2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-1-YL)-6-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE



N°	C ₁	C ₂	C ₄	C ₅	C ₃	C ₆	C _a	C _b	C _c	C _d	C _{a'}	C _{b'}
159	168,90 (massif)				115,70	114,69	131,10	130,47	127,53	127,28* ¹	129,27	125,34* ²

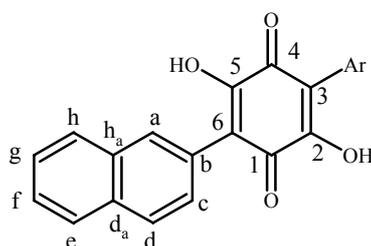
N°	C _{c'}	C _{d'}	C _{da'}	C _{e'}	C _{f'}	C _{g'}	C _{h'}	C _{ha'}
159	125,69* ²	125,84* ²	131,47* ³	125,93* ²	127,94* ^{1,2}	128,07* ^{1,2}	128,31* ^{1,2}	133,10* ³

Tableau 17 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-2-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONESRMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

N°	160	161	162	163
C ₂	157,15	156,51	156,86	156,90
C ₃	151,54	152,96	152,68	152,44
C ₄	124,18	122,84	122,00	122,24
C ₅	176,92	175,57	176,15	176,24
C ₆	144,95	144,62	144,81	144,85
C ₇	117,06	116,90	116,73	116,64
Ar				
C _a	127,14* ^{1,2}	126,97* ^{1,2}	126,99* ^{1,2}	126,98* ¹
C _b	130,17	130,05	130,03	130,05* ³
C _c	127,96* ^{1,2}	127,44* ^{1,2}	127,80* ^{1,2}	127,42* ¹
C _d	127,96* ^{1,2}	127,79* ^{1,2}	127,80* ^{1,2}	127,79* ¹
C _{da}	133,45* ³	132,96* ³	133,05* ³	133,96* ²
C _e	128,30* ^{1,2}	127,85* ^{1,2}	127,80* ^{1,2}	127,84* ¹
C _f	128,72* ^{1,2}	128,57* ^{1,2}	128,57* ^{1,2}	128,54* ¹
C _g	128,93* ^{1,2}	128,79* ^{1,2}	128,77* ^{1,2}	128,75* ¹
C _h	132,38* ²	132,18* ²	132,32* ²	132,13* ¹
C _{ha}	133,13* ³	132,34* ³	132,97* ³	132,25* ²

Tableau 17 : 3-HYDROXY-6-[(NAPHT-2-YL)METHYLIDENE]-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	164	165	166
C ₂	157,00	156,93	157,10
C ₃	153,24	151,78	151,10
C ₄	121,82	122,79	122,43
C ₅	175,85	176,58	176,94
C ₆	145,05	144,78	144,81
C ₇	116,28	116,82	116,82
Ar			
C _a	126,95* ¹	126,99* ¹	127,00* ¹
C _b	130,57	130,01	130,06
C _c	127,44* ¹	127,42* ¹	127,45* ¹
C _d	127,69* ¹	127,79* ¹	127,80* ¹
C _{da}	133,19* ²	133,27* ²	132,97* ²
C _e	127,77* ¹	127,79* ¹	128,55* ¹
C _f	128,51* ¹	128,56* ¹	128,56* ¹
C _g	128,73* ¹	128,76* ¹	128,77* ¹
C _h	131,97* ¹	131,21* ¹	132,17* ¹
C _{ha}	132,98* ²	132,95* ²	133,27* ²

Tableau 18 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONESRMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm) :

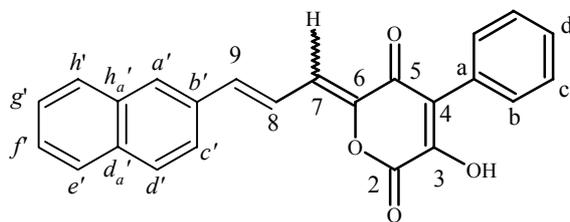
N°	167	168	169	170
C ₁				
C ₂	-	168,64, 168,35 (massif)	168,48 (massif)	168,54 (massif)
C ₄				
C ₅				
C ₃	115,53	116,08	115,70	115,89
C ₆	115,35	114,75	114,22	114,69
Ar				
C _a	126,00* ^{1,2}	126,22* ^{1,2}	126,22* ^{1,2}	126,39* ¹
C _b	128,54	128,58	128,67	128,71
C _c	126,21* ^{1,2}	126,47* ^{1,2}	126,44* ^{1,2}	126,61* ¹
C _d	126,65* ^{1,2}	127,01* ^{1,2}	126,88* ^{1,2}	127,05* ¹
C _{da}	132,46* ³	132,69* ⁴	132,66* ⁴	132,82* ²
C _e	127,37* ^{1,2}	127,62* ^{1,2}	127,36* ^{1,2}	127,79* ¹
C _f	127,41* ^{1,2}	128,14* ^{1,2}	128,12* ^{1,2}	128,28* ¹
C _g	128,38* ^{1,2}	128,56* ^{1,2}	128,53* ^{1,2}	128,81* ¹
C _h	129,49* ²	129,79* ^{2,3}	129,70* ^{2,3}	129,88* ¹
C _{ha}	132,09* ³	132,34* ⁴	132,32* ⁴	132,49* ²

Tableau 18 : 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	171	172	173
C ₁	168,45 ; 168,29 (massif)	168,33 (massif)	-
C ₂			
C ₄			
C ₅			
C ₃	115,81	115,75	115,35* ¹
C ₆	114,65	114,71	115,31* ¹
Ar			
C _a	126,24* ¹	126,23* ¹	126,01* ²
C _b	128,62	128,59	128,44
C _c	126,47* ¹	126,46* ¹	126,22* ²
C _d	126,91* ¹	126,89* ¹	126,65* ²
C _{da}	132,67* ²	132,65* ²	132,44* ³
C _e	127,64* ¹	127,63* ¹	127,41* ²
C _f	128,13* ¹	128,12* ¹	127,90* ²
C _g	128,54* ¹	128,54* ¹	128,37* ²
C _h	129,73* ¹	129,74* ¹	129,51* ²
C _{ha}	132,34* ²	132,33* ²	132,11* ³

H. 2,5-DIHYDROXY-4-PHENYL-6-[(E)-(NAPHT-2-YL)VINYL]-1,4-BENZOQUINONE

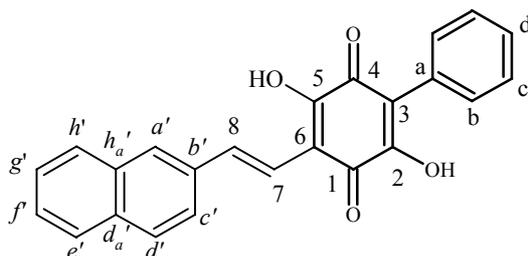
Tableau 19 : 3-HYDROXY-4-PHENYL-6-[(2E)-3-(NAPHT-2-YL)PROP-2-ENYLIDENE]PYRANE-2,5-DIONE



N°	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C _a	C _b	C _c	C _d	C _{a'}
174	156,89	151,56	124,05	175,94	144,10	119,22	120,22	141,41	130,40	130,40	127,71	127,71* ¹	126,89* ¹

N°	C _{b'}	C _{c'}	C _{d'}	C _{da'}	C _{e'}	C _{f'}	C _{g'}	C _{h'}	C _{ha'}
174	133,89* ²	127,11* ¹	127,82* ¹	133,49* ²	128,12* ¹	128,29* ¹	128,54* ¹	128,74* ¹	133,30* ²

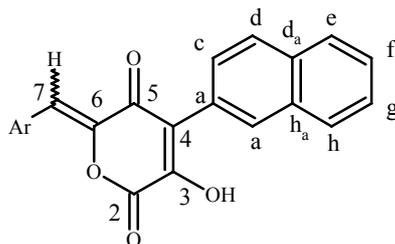
Tableau 20 : 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-2-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE



N°	C ₁	C ₂	C ₄	C ₅	C ₃	C ₆	C ₇	C ₈	C _a	C _b	C _c	C _d	C _{a'}
175	167,88 ; 168,71 (massif)				116,05	112,20	118,11	133,54	130,91	130,63	127,70	127,61* ¹	123,31* ²

N°	C _{b'}	C _{c'}	C _{d'}	C _{da'}	C _{e'}	C _{f'}	C _{g'}	C _{h'}	C _{ha'}
175	135,50	126,33* ^{1,2}	126,64* ^{1,2}	133,54* ³	126,64* ^{1,2}	127,70* ^{1,2}	128,21* ^{1,2}	128,54* ²	132,86* ³

I. SERIE DES 6-ARYL OU ARYLALCENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

Tableau 21 : 6-(ARYLMETHYLIDENE)-3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONES

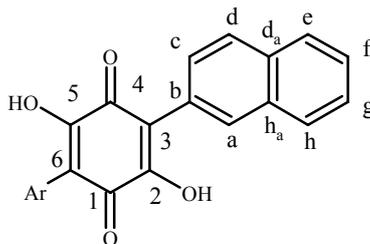
RMN (250 MHz) du ^{13}C (DMSO d_6), δ (ppm), J en Hz :

N°	176	177
C ₂	157,32	157,28
C ₃	150,78	151,12
C ₄	124,67	124,44
C ₅	175,52	175,78
C ₆	142,03	142,78
C ₇	111,54	110,91
C _a	126,23* ¹	126,27* ¹
C _b	128,37	128,35
C _c	126,64* ¹	126,67* ¹
C _d	126,79* ¹	126,84* ¹
C _{da}	132,54* ²	132,56* ²
C _e	127,64* ¹	127,67* ¹
C _f	128,25* ¹	128,26* ¹
C _g	128,25* ¹	128,26* ¹
C _h	129,86* ¹	129,85* ¹
C _{ha}	132,59* ²	132,61* ²
Ar		

Tableau 22 : 6-ARYLMETHYLIDENE-3-HYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)PYRANE-2,5-DIONES (suite)

N°	178	179	180
C ₂	156,86	156,84	157,02
C ₃	152,18	151,57	152,08
C ₄	123,85	123,90	123,77
C ₅	175,94	176,81	176,72
C ₆	144,12	143,74	144,90
C ₇	119,08	122,76	116,82
C _a	126,23* ^{1,2}	126,25* ^{1,2}	126,26* ¹
C _b	128,15	128,13	128,32
C _c	126,63* ^{1,2}	126,64* ^{1,2}	126,65* ¹
C _d	126,83* ^{1,2}	126,86* ^{1,2}	126,88* ¹
C _{da}	132,56* ³	132,57* ³	133,29* ²
C _e	127,63* ^{1,2}	127,64* ^{1,2}	127,01* ¹
C _f	128,22* ^{1,2}	128,19* ^{1,2}	127,47* ¹
C _g	128,22* ^{1,2}	128,24* ^{1,2}	127,66* ¹
C _h	129,75* ²	129,73* ²	129,77* ¹
C _{ha}	132,52* ³	132,54* ³	132,99* ²
Ar			

Tableau 23 : 3-ARYL-2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES



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

N°	181	182
C ₁	168,10 (massif)	-
C ₂		
C ₄		
C ₅		
C ₃	115,41	115,47
C ₆	111,41	111,00
C _a	126,19* ¹	126,20* ¹
C _b	128,71	128,74
C _c	126,41* ¹	126,41* ¹
C _d	126,82* ¹	126,83* ¹
C _{da}	132,31* ²	132,66* ²
C _e	127,62* ¹	127,62* ¹
C _f	128,11* ¹	128,11* ¹
C _g	128,64* ¹	128,34* ¹
C _h	129,79* ¹	129,76* ¹
C _{ha}	132,35* ²	132,31* ²
Ar		

Tableau 23 : 6-ARYL-2,5-DIHYDROXY-4-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES (suite)

N°	183	184
C ₁	168,65 ; 168,14 (massif)	-
C ₂		
C ₄		
C ₅		
C ₃	115,96	115,06
C ₆	112,23	119,74
C _a	126,21* ^{1,2}	125,98* ^{1,2}
C _b	128,54	128,59
C _c	126,46* ^{1,2}	126,15* ^{1,2}
C _d	126,80* ^{1,2}	126,61* ^{1,2}
C _{da}	132,32* ³	132,45* ³
C _e	127,61* ^{1,2}	128,40* ^{1,2}
C _f	128,11* ^{1,2}	128,30* ^{1,2}
C _g	128,53* ^{1,2}	128,39* ^{1,2}
C _h	129,77* ²	129,45* ²
C _{ha}	132,61* ³	132,05* ³
Ar	<p>Chemical structure of a styrene derivative (1-phenylethene) with carbon-13 NMR peaks labeled: 127,63, 141,34, 128,15*¹, 129,16, 136,24, 120,02.</p>	<p>Chemical structure of a p-methylstyrene derivative (1-(4-methylphenyl)ethene) with carbon-13 NMR peaks labeled: 136,94, 131,57, 128,30, 128,06, 127,88*¹, 128,82, 18,26.</p>

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A. RÔLE DU RECEPTEUR A L'INSULINE ET DE LA PROTEINE KINASE B DANS LA TRANSMISSION DU SIGNAL INSULINIQUE

Les molécules synthétisées au cours de cette thèse agissent au niveau du récepteur à l'insuline en stimulant ses sous-unités β et ainsi elles miment la cascade de réactions suivant la fixation de l'insuline sur son récepteur spécifique.

Pour situer le rôle des benzoquinones étudiées, nous évoquerons brièvement les principales avancées dans la compréhension du mécanisme de la transmission du signal de l'insuline.

I. GENERALITES

De manière générale, des signaux extracellulaires tels que des hormones (insuline, facteurs de croissance) se lient au domaine extracellulaire de leur récepteur spécifique de manière à entraîner une cascade de réactions ayant pour but, le métabolisme, la prolifération, la différenciation, la transcription génétique ou encore la survie de la cellule. Ces divers processus cellulaires de régulation sont contrôlés par la **phosphorylation**, réversible et dynamique, des fonctions alcool ou phénol de résidus d'acides aminés spécifiques.

La phosphorylation est gouvernée par deux classes principales de kinases et phosphatases ; **les sérine-thréonine kinases et phosphatases** agissent sur les résidus sérine et thréonine, et **les tyrosine kinases et phosphatases** régulent la phosphorylation au niveau des résidus tyrosine. Ces dernières tenant un rôle primordial dans le contrôle du signal, lors de sa transmission.

Il existe trois grandes classes de protéines tyrosine kinases :

◆ *Les récepteurs tyrosine kinases*

Ces récepteurs sont composés de trois grands domaines : un domaine extracellulaire, site de liaison avec le ligand et responsable de la transmission du signal biologique ; un domaine transmembranaire, différent selon les sous-classes de récepteur et qui transmet l'information à l'intérieur de la cellule ; un domaine cytoplasmique contenant de nombreuses kinases susceptibles d'être phosphorylées, créant ainsi un motif de reconnaissance pour des interactions protéine-protéine.

Les récepteurs sont divisés en plusieurs classes ¹⁵⁶ (fig. 1):

- la **classe I** dont fait partie l'**EGFR** (Epidermal Growth Factor Receptor) définie par une structure monomérique contenant deux motifs extracellulaires riches en cystéine et un domaine intracellulaire kinasique ;
- la **classe II** qui comprend le récepteur à l'insuline (**IR**) et son homologue **IGF-IR** (Insuline Growth Factor-1 Receptor)¹⁵⁷. Ces récepteurs sont de structure dimérique avec un domaine riche en cystéines sur chacune des deux sous-unité- α , reliées par des ponts disulfure, et deux sous-unités β riches en kinases ;
- la **classe III** avec le **PDGFR** (Pateled Derived Growth Factor Receptor) et le **CSF-1** (Colony Stimulating Factor-1) portant, sur leurs domaines extracellulaires, cinq séquences contenant des cystéines servant de sites de reconnaissance aux ligands, et deux domaines kinasiques intracellulaires séparés par une zone intermédiaire.

¹⁵⁶ A. Ullrich et J. Schlessinger, *Cell*, **1990**, 61, 203-212.

¹⁵⁷ J. Massagué et M. P. Czech, *J. Biol. Chem.*, **1982**, 257 (9), 5038-5045.

◦ la *classe IV* avec le *FGF-R* (Fibroblast Growth Factor Receptor) ayant de grandes similitudes structurales avec le PDGFR tant au niveau intracellulaire, qu'extracellulaire.



Figure 1 : Représentation schématique des sous-classes de récepteurs tyrosine kinases ¹⁵⁶

◆ *Les protéines kinases intracellulaires non-récepteurs*

Ces protéines, réparties en plusieurs familles¹⁵⁸, ne contiennent pas de domaine hydrophobe. En revanche, elles portent, en plus de leur domaine catalytique, un ou plusieurs domaines non catalytiques tels que le domaine SH2 (Src Homology 2) contenant environ 100 amino-acides souvent accompagné d'un domaine SH3 (Src Homology 3) de 50 à 75 résidus aminés. Le rôle métabolique de ces protéines n'est pas encore complètement élucidé ; toutefois, il est évident que leurs domaines SH2 et SH3 jouent un rôle capital dans la régulation des interactions protéine-protéine durant la transmission du signal¹⁵⁹.

◆ *Les protéines adaptatrices intracellulaires*

Elles ne contiennent que des domaines peptidiques SH2 et/ou SH3 spécifiques et interagissent avec le domaine intracellulaire des récepteurs type tyrosines kinases pour transmettre le signal biologique en aval.

En résumé, quand un ligand extracellulaire se lie à un récepteur tyrosine kinase, celui-ci se dimérise (cas des récepteurs des facteurs de croissance) ou subit un changement conformationnel (cas du récepteur à l'insuline), ce qui provoque l'autophosphorylation des tyrosines intracellulaires. Cette phosphorylation crée un site de liaison SH2 auquel une protéine adaptatrice peut se lier¹⁶⁰.

¹⁵⁸ C. A. Koch *et al.*, *Science*, **1991**, 252, 668-674.

¹⁵⁹ T Pawson et G. D. Gish, *Cell*, **1992**, 71, 359-362.

¹⁶⁰ J. Schlessinger et A. Ullrich, *Neuron*, **1992**, 9, 383-391.

II. TRANSMISSION DU SIGNAL DE L'INSULINE

1. L'insuline

L'insuline (Fig. 3) est synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques. Ces cellules, au niveau du Réticulum Endoplasmique Rugueux (RER), fabriquent la proinsuline à partir d'un précurseur, la préproinsuline. La proinsuline (Fig 2), constituée d'une seule chaîne polypeptidique est transformée dans l'appareil de Golgi en quantités équimolaires d'insuline et de peptide C (peptide de connexion). L'insuline et le peptide C sont stockés sous forme de granules de sécrétion à l'intérieur des cellules β . Si besoin, la libération d'insuline dans la circulation a lieu rapidement par un mécanisme d'exocytose.

Figure 2 : Représentation schématique de la préproinsuline

Figure 3 : Structure primaire

2. Le récepteur à l'insuline

Pour exercer son action, l'insuline a besoin de se lier à un récepteur membranaire spécifique : le récepteur à l'insuline (Fig. 4), largement exprimé dans tous les tissus. C'est une protéine d'environ 350 kDa qui dans sa conformation native est composée de deux sous-unités α et de deux sous-unités β liées de manière covalente par des ponts disulfure pour former un hétérotétramère $\alpha_2\beta_2$ ¹⁶¹.

¹⁶¹ O. M. Rosen, *Diabetes*, 1989, 38, 1508-1511.

Figure 4 : Deux représentations du récepteur à l'insuline ^{161, 162}

Chaque sous-unité remplit une fonction spécifique :

- ◆ **la sous-unité α extracellulaire** contient des sites de reconnaissance spécifiques du ligand insuline dans lesquels la région *N*-terminale, incluant une partie de la région riche en cystéines, joue un rôle important¹⁶². Une partie de la région *C*-terminale, en particulier l'exon 11, joue également un rôle dans la reconnaissance et la liaison avec le ligand mais elle est surtout impliquée dans l'interaction covalente avec la sous-unité β ;
- ◆ **la sous-unité β intracellulaire** possède une activité tyrosine kinase insulino-régulée. En effet, après amarrage de l'insuline et au contraire des systèmes d'associations des récepteurs au facteur de croissance, des classes I, III et IV, qui se dimérisent pour permettre la phosphorylation des tyrosines de leur région intracellulaire, le récepteur à insuline subit un changement conformationnel qui fait apparaître les tyrosines. Plusieurs de ces résidus peuvent ainsi être phosphorylés. Le site de liaison de l'ATP, contenant un résidu lysine, jouerait un rôle essentiel dans la régulation kinasique⁴⁴. Deux autres tyrosines importantes se situent dans la région juxtamembranaire de cette sous-unité, elles sont incluses dans le domaine nécessaire pour la spécificité du signal à travers la phosphorylation de IRS-1 (Insulin Receptor Substrat).

Contrairement aux récepteurs des facteurs de croissance, des classes I, III et IV, qui se lient directement avec des protéines contenant un domaine SH₂ permettant ainsi le déclenchement d'une cascade de réactions spécifiques, le récepteur à l'insuline se fixe majoritairement, dans une étape intermédiaire, sur des protéines substrats IRS¹⁶³. Ces protéines appartiennent à quatre familles : IRS-1 et IRS-2 (largement distribuées) et IRS-3, IRS-4.

Elles ont la même architecture, à savoir un domaine pH *N*-terminal (*N*-terminal pleckstrin Homology) qui se lie à la membrane phospholipidique, un domaine de liaison phosphotyrosine (PTB) permettant sa liaison avec IR et des domaines riches en tyrosine (pY) pour formeront une liaison avec les protéines contenant un domaine SH₂ dès phosphorylation (fig 5).

¹⁶² B. Cheatham et C. R. Kahn, *Endocrin. rev.*, **1995**, 16 (2), 117-142.

¹⁶³ X. J. Sun *et al.*, *Nature*, **1991**, 352, 73-77.

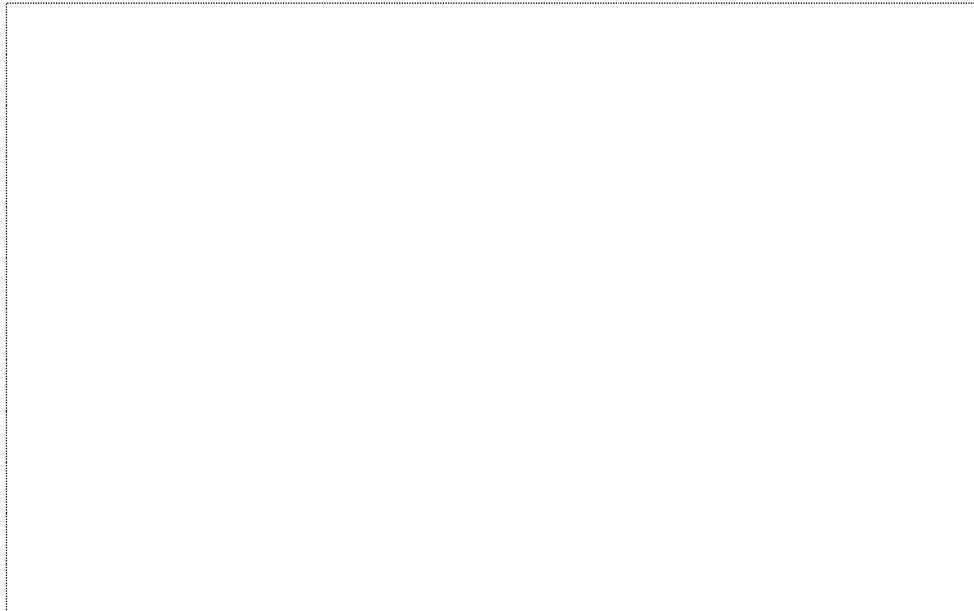


Figure 5 : Domaines d'interaction protéine-protéine impliqués dans le signal de transmission de l'insuline. IRS comprend : un domaine pH, un domaine PTB qui se lie avec un motif NPXpY à la sous-unité β de IR, de multiples tyrosines permettant sa liaison avec des enzymes ou des protéines adaptatrices qui, lorsqu'elles contiennent des domaines SH3, peuvent transmettre le signal en aval par reconnaissance de motifs PXXP (zone riche en prolines) présents sur d'autres protéines intracellulaires.

3. *Transmission du signal en aval*

Après autophosphorylation des tyrosines intracellulaires du récepteur à l'insuline, celles-ci servent de sites d'amarrage à son substrat IRS mais aussi à d'autres effecteurs comme Shc (Src-homologous and collagen)¹⁶⁴.

Deux voies majeures sont empruntées pour transmettre le signal insulinique :

- ◆ la première voie implique la MAP kinase (Mitogen Activated Protein kinase) et a pour conséquence l'expression des gènes et la mitogenèse. Elle est activée par la liaison de Grb-2 (Growth factor receptor –bound protein-2) avec le Shc, phosphorylé par IR, ou avec IRS, *via* son domaine SH2. Cette voie n'étant pas la réponse biologique primaire de l'insuline, elle ne sera pas approfondie ;
- ◆ la seconde voie implique la liaison de la PI3 kinase avec IRS, *via* le domaine SH2 de sa sous-unité p85, et a pour conséquence la synthèse de protéines, de glycogène et le transport du glucose (Fig. 6).

¹⁶⁴ A. Virkamaki *at al.*, *J. Clin. Invest.*, **1999**, 103, 931-943.

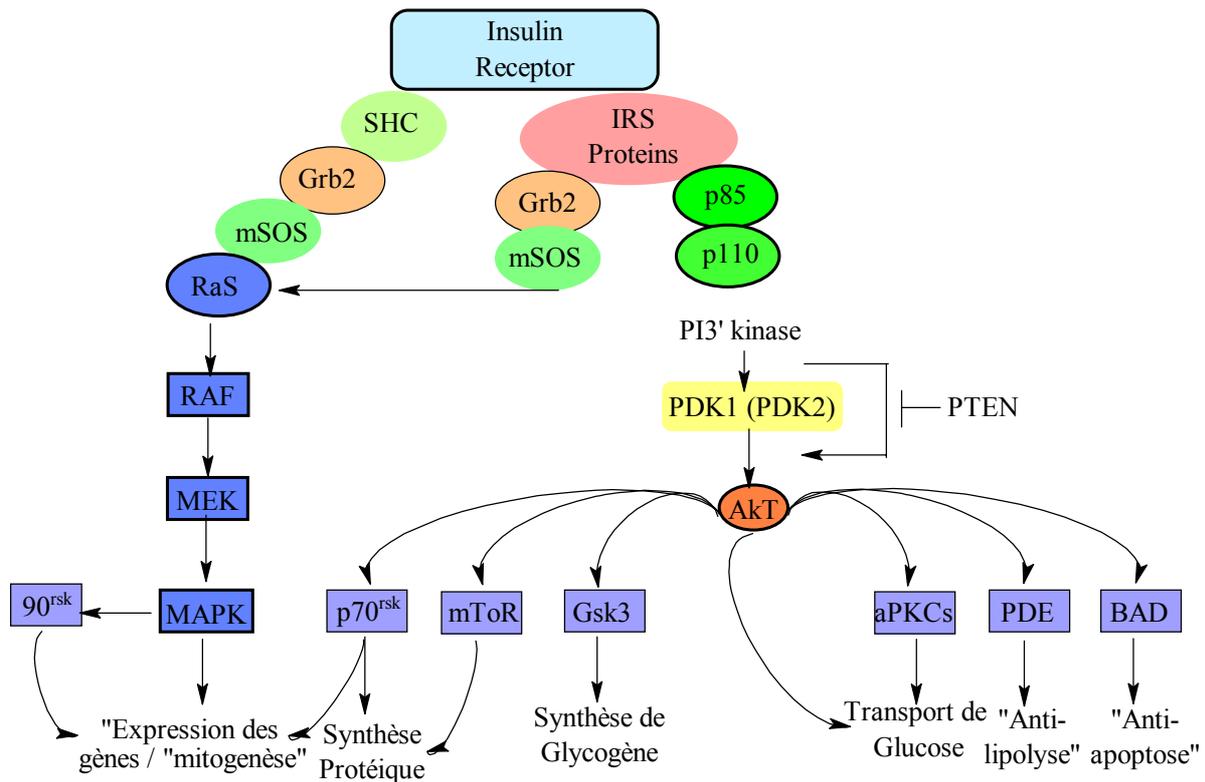


Figure 6 : Le chemin du signal du IR ; deux principales voies que sont Ras / Raf / MAP kinase et PI3-kinase. En premier lieu le RI se lie à SHC et au IRS. Ces substrats interagissent avec divers effecteurs. Le chemin de la PI3-kinase conduit à diverses actions biologiques après activation du RI. (SHC : Src-homologus and collagen ; Grb-2 : Growth factor receptor –bound protein-2 ; mSOS : son of sevenless ; MAPK : MEK.MAP/ERK kinase ; PI3 kinase : phosphatidylinositol 3-kinase ; PDK : PI3-K- Dependent Kinase ; AkT / PKB : Protein ser-thr kinase B ; p70^{rsk} : p70 ribosomal S6 protein kinase ; mTOR : mammalian Target of Rapamycin ; Gsk3 : Glycogen synthase kinase 3 ; a PKC : atypical Protein kinase C ; PDE : Phosphodiesterase¹⁶⁵ .

4. Activation de la PI3-kinase par le récepteur à l'insuline

L'activation du substrat du IR est effectuée par liaison de son domaine PTB à la région juxtamembranaire du IR. Il sert ainsi de protéine « docking » entre le IR et d'autres protéines contenant un domaine SH2 telles que Grb-2 ou la PI3-kinase.

Les PI3-kinases sont réparties en 4 classes¹⁶⁶ (1a, 1b, 2 et 3) ; c'est la classe 1a qui est impliquée dans le signal de transmission de l'insuline. Ce sont des hétérodimères comprenant une sous-unité régulatrice / adaptatrice de 85 kDa (p85) et une sous-unité catalytique de 110 kDa, étroitement liées. La sous-unité p85 contient deux domaines SH2 et un domaine inter-SH2 contenant le site de liaison de la sous-unité p110. Elle comprend également une zone riche en proline P. La PI3-kinase se lie spécifiquement au IRS par le domaine SH2 de sa sous-unité p85 ; ce domaine agissant pour faciliter la régulation de la tyrosine kinase dépendante de l'activité PI3-kinasique par augmentation de l'activité catalytique de la sous-unité p110 et ainsi médier le transport du signal insulinique.

¹⁶⁵ D. Le Roith et Y. Zick, *Diabetes Care*, 2001, 24 (3), 588-597.

¹⁶⁶ P. R. Shepherd et al., *Biochem. J.*, 1998, 333, 471-490.

La PI3-kinase étant activée, son rôle majeur est la production de la phosphatidyl inositol-3,4,5-triphosphate (PIP₃) par phosphorylation de phosphatidylinositol-4,5-diphosphate¹⁶⁷. Ces PIP₃ se lient avec le domaine pH de la PI3 dépendante kinase (PDK-1) qui est ainsi activée et qui phosphoryle la protéine sérine-thréonine kinase B (PKB) ou Akt¹⁶⁸.

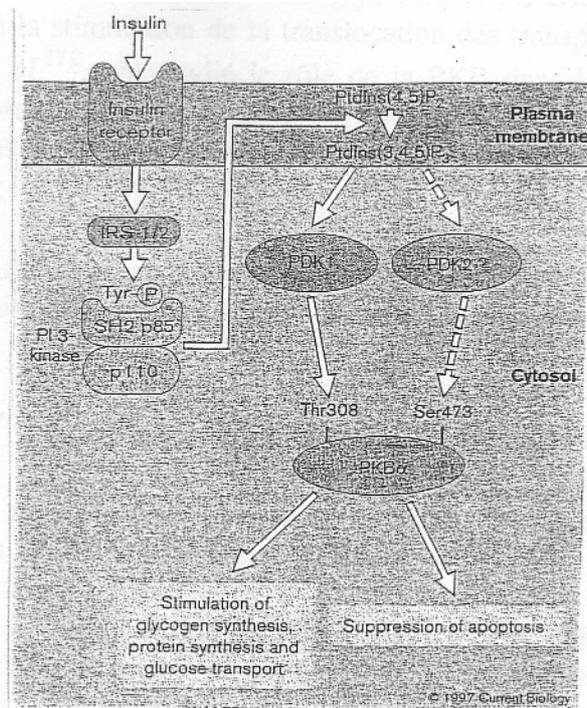


Figure 7¹⁶⁹

5. Activation de la protéine kinase B et réponses du signal insulinique

Le mécanisme d'action de la PKB est en fait un peu plus complexe. En effet, la PKB se lie avec les PIP₃ de la membrane phospholipidique par son domaine pH. Elle subit alors un changement conformationnel¹⁷⁰ et dans le même temps, la PDK-1 et la PDK-2, elles-mêmes activées par les PIP₃, phosphorylent et activent la PKB sur ses résidus Ser473 et Thr308¹⁶⁹.

¹⁶⁷ (a) J. A. Escobedo *et al.*, *Cell*, **1991**, 65, 72-82 ; (b) T. F. Franke *et al.*, *Science*, **1997**, 275, 665-666.

¹⁶⁸ D. R. Alessi *et C. P. Downes*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, 151-164.

¹⁶⁹ D. R. Alessi *et al.*, *Current Biology*, **1997**, 7 (4), 261-269.

¹⁷⁰ P. J. Coffey *et al.*, *Biochem. J.*, **1998**, 335, 1-13.

Ainsi, la PKB peut induire (fig. 6):

- ◆ la régulation de la translocation des transporteurs de glucose GLUT-4 qui est la fonction essentielle de l'insuline afin de maintenir une homéostasie glycémique. En effet, Wang *et al.*¹⁷¹ ont démontré que la PKB α participe à la stimulation de la translocation des transporteurs Glut-4 dans les cellules musculaires et Khon *et al.*¹⁷², ont étudié le rôle de la PKB dans les adipocytes ; elle induirait la translocation des transporteurs Glut-4 et la synthèse de Glut-1. La stimulation de la translocation des Glut-4 peut également être induite par certains isoformes de la PKC activés par la PI3-K¹⁷³.
- ◆ la stimulation de la synthèse de glycogène *via* la Glycogène Synthase Kinase-3 (GSK-3) qui est phosphorylée et inactivée par la PKB et qui se voit, ainsi, incapable d'inhiber la synthèse de glycogène¹⁷⁴.
- ◆ la synthèse de protéines¹⁷⁵ par phosphorylation de la p70^{rsk} *via* la mTOR ;
- ◆ l'effet « antilipolytique » régulé par l'activation de la HSL (Hormone Sensitive Lipase) dépendante de la phosphorylation et de l'activation de la phosphodiésterase (PDE);
- ◆ l'effet « anti-apoptotique »¹⁴ ou la survie cellulaire. En effet, la PKB phosphoryle un des facteurs « pro-apoptotiques » : Bad, sur deux sérines (Ser¹¹² et Ser¹³⁶). Cette phosphorylation est accompagnée de l'association de Bad et d'une protéine 14-3-3 qui reconnaît ses phosphosérines. Dans ce contexte, la phosphorylation de Bad induit l'inhibition de l'apoptose¹⁷⁰.

Les récentes avancées dans la compréhension du mécanisme de transmission du signal insulinique ont fait émerger de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de l'insulinorésistance associée à l'obésité et au diabète de type II. Pour cela, il faut donc développer des médicaments qui activent ou inhibent les cibles de la cascade intracellulaire. Les nouveaux espoirs sont fondés sur la recherche :

- *d'insulinosensibilisants agissant sur le domaine kinasique comme tel est le cas des molécules synthétisées lors de ce travail ;*
- *d'inhibiteurs de phosphatases et notamment des PTP-1B ;*
- *de nouveaux agonistes de PPAR γ .*

¹⁷¹ Q. Wang *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, **1999**, 19 (6), 4008-4018.

¹⁷² A. D. Khon *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271 (49), 31372-31378.

¹⁷³ Standaert *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272 (48), 30075-30082.

¹⁷⁴ D. A. E. Cross *et al.*, *Nature*, **1995**, 378, 785-789.

¹⁷⁵ E. Hajduch *et al.*, *Diabetes*, **1998**, 47, 1006-1013.

B. ESSAIS *IN VITRO*

I. PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

TESTS *IN VITRO* D'ACTIVATION DES RECEPTEURS A L'INSULINE ET DE LA PROTEINE KINASE B

L'effet pharmacologique des benzoquinones synthétisées sur la signalisation cellulaire est évalué *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster transfectées avec des récepteurs humains à l'insuline (CHO-HIR). Les techniques utilisées sont issues des protocoles de Tavaré et Denton¹⁷⁶ et Tavaré *et al.*¹⁷⁷ modifiés par Issad *et al.*¹⁷⁸ et Combettes-Souverain *et al.*¹⁷⁹.

Les produits sont étudiés à 10^{-5} M en incubation pendant deux heures à 37°C sur les CHO-HIR en culture. Un contrôle négatif, avec le solvant, et un contrôle positif, avec l'insuline à 50 nM et 5 minutes d'incubation, sont introduits en parallèle dans le même test. A la fin des incubations les réactions enzymatiques sont immédiatement arrêtées par un mélange d'inhibiteurs de protéases (aprotinine, pepstatine, antipaïne, leuleptine, AEBSF) et les échantillons sont plongés dans de la glace à 4°C.

Les phosphorylations des récepteurs à l'insuline (IR) et de la protéine kinase B (PKB) sont évaluées par immunoblotting comme suit.

Les IR sont extraits sur lectine de germe de blé, les échantillons sont ensuite déposés en électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 7,5% et subissent un électrotransfert sur membrane PDVF en système semi-sec. Après blocage, les membranes sont incubées avec un anticorps antiphosphotyrosine (p-Tyr (PY99), réf SC7020, Santa Cruz) et la chimiluminescence associée à un anticorps conjugué est détectée par une caméra LAS1000 (Fujifilm). Après déshybridation puis réhybridation avec un anticorps anti-sous-unité β du récepteur à l'insuline (β subunit, réf 06492, Upstate Biotechnology), la quantité des IR totaux déposés sur blot est évaluée par chimiluminescence et le taux de phosphorylation des récepteurs est ramené à la quantité de récepteur total déposé.

De même, la détermination de l'état de phosphorylation de la PKB suivant une électrophorèse des échantillons sur gel de polyacrylamide à 10% est effectuée par chimiluminescence après immunoblotting avec des anticorps anti-phospho protéine kinase B (phospho Akt (Ser473) antibody, réf 9271, Cell Signaling) puis rapportée à la quantité de protéine kinase B totale (Akt antibody, réf 9272, Cell Signaling).

II. RESULTATS

¹⁷⁶ J. M. Tavaré et R. M. Denton, *Biochem. J.*, **1988**, 250, 509-519.

¹⁷⁷ J. M. Tavaré *et al.*, *Biochem. J.*, **1988**, 253, 783-788.

¹⁷⁸ T. Issad *et al.*, *Biochem. J.*, **1991**, 275, 15-21.

¹⁷⁹ M. Combettes-Souverain *et al.*, *Diabetologia*, **1997**, 40, 533-540.

La phosphorylation induite par les composés est exprimée en pourcentage par rapport à l'insuline à 50 nM, fixée à 100% d'activation.

Tous les résultats sont présentés sous forme de tableaux récapitulatifs (les lignes en italique non gras représentent les composés testés en dernier lieu, ceux-ci n'apparaissent pas dans la partie commentaire qui suit à la page 283).

1. Série des 4-phényl-3-hydroxypyrane-2,5-diones et des 4-hydroxy-3-phényl-5,6-dihydropyran-2-ones

1.1. SERIE DES 6-ARYLMETHYLIDENE-3-HYDROXY-4-PHENYLPYRANE-2,5-DIONES

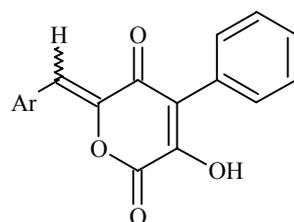


Tableau 1 :

N°	Ar	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)
86	phényle	NA*
89	4-bromophényle	NA
91	4-phénoxyphényle	NA
98	3-indolye	33 ± 3,6
100	<i>7-aza-3-indolye</i>	<i>52,25 ± 0,25</i>
110	1-méthyl-3-indolye	29,05 ± 3,68
126	2-(E)-phénylvinylyle	NA

* NA : inactif à 1.10^{-5} M

1.2. SERIE DES 6-ARYL-4-HYDROXY-3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-PYRAN-2-ONES

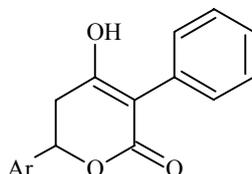


Tableau 2 :

N°	Ar	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)
106	3-indazolyle	NA
107	1-méthyl-3-indazolyle	NA
125	<i>benzoyle</i>	<i>NA</i>

2. Série des 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones

2.1. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

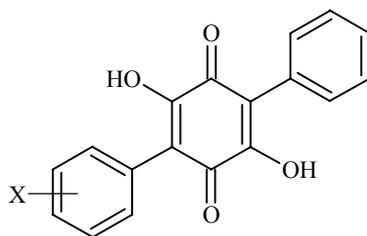


Tableau 3 :

N°	X	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)	Phosphorylation de la PKB (%)
92	H	NA*	ND**
93	3-Cl	19,77 ± 5,86	43,68 ± 12,27
94	4-Cl	28,52 ± 9,97	ND
95	4-Br	83,35	50-90
96	4-F	7,43 ± 0,05	NA
97	4-PhO	54,11 ± 7,82	50-90

* NA : inactif à $1.10^{-5}M$

**ND : non déterminé

2.2. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

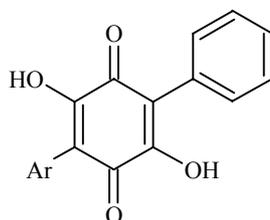


Tableau 4 :

N°	Ar	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)	Phosphorylation de la PKB (%)
98	3-indolyle	48,44 ± 4,99	ND
99	7-bromo-3-indolyle	100,99 ± 26,84	47,81 ± 6,12
100	7-aza-3-indolyle	NA	ND

2.3. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

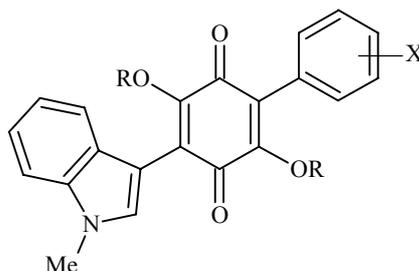


Tableau 5 :

N°	X	R	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)	Phosphorylation de la PKB (%)
117	H	H	85,58 ± 14,80	79,99
118	2-Cl	H	144,93 ± 3,21	64,63 ± 10,77
119	3-Cl	H	166,65 ± 0,05	32 ± 4,05
120	4-Cl	H	204,59 ± 26,33	57,11 ± 15,20
121	4-Br	H	141,71 ± 14,13	44,69 ± 3,66
122	4-F	H	140,23 ± 0,42	71,92 ± 0,69
123	4-MeO	H	71,55	95,57
124	H	Ac	17% ± 6,28	ND

2.4. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

a) monosubstitués sur le 3-phényle

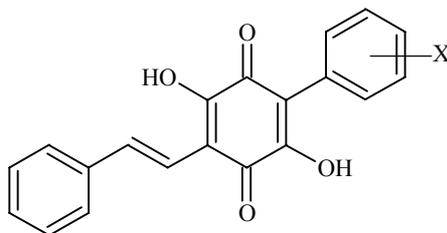


Tableau 6 :

N°	X	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)	Phosphorylation de la PKB (%)
133	H	58,96 ± 8,68	15,14 ± 0,41
134	2-Cl	44,48 ± 10,42	55,49 ± 3,35
135	3-Cl	134,37 ± 9,49	38,38 ± 2,77
136	4-Cl	72,56 ± 0,67	62,78 ± 8,52
137	4-Br	74,94 ± 7,03	51,36 ± 1,29
138	4-F	48,40 ± 6,61	48,56 ± 1,37
139	4-MeO	72,18	110,24

β) monohalogénés sur le 6-phénylvinyle ou dihalogénés

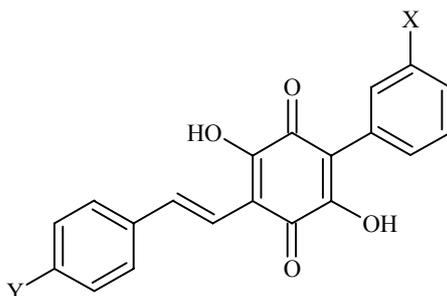


Tableau 7 :

N°	X	Y	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)	Phosphorylation de la PKB (%)
133	H	H	58,96 ± 8,68	15,14 ± 0,41
144	H	Cl	52,87 ± 7,59	ND
145	H	Br	20,75 ± 6,05	ND
146	H	F	87,69 ± 10,46	48,86 ± 4,17
147	Cl	F	95,01	99,72

γ) substitués sur la chaîne éthényle

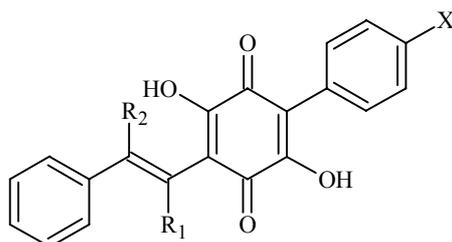


Tableau 8 :

N°	X	R ₁	R ₂	Y	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)	Phosphorylation de la PKB (%)
133	H	H	H	H	58,96 ± 8,68	15,14 ± 0,41
153	H	H	CH ₃	H	29,90 ± 10,93	22,97 ± 5,22
154	H	H	Ph	H	52,32 ± 20,09	41,00 ± 4,05
155	Cl	H	Ph	H	96,58	72,83
156	H	CH ₃	H	H	9,17 ± 4,02	92,62 ± 5,37
157	Cl	CH ₃	H	H	54,86	86,24

2.5. SERIE DES 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

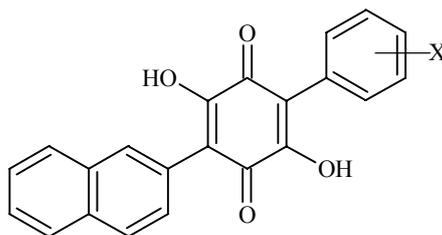
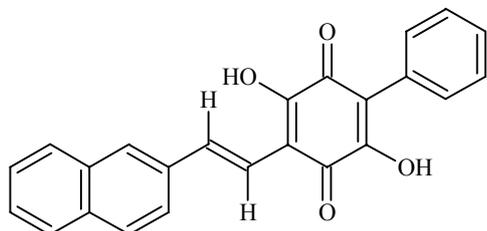


Tableau 9 :

N°	X	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)	Phosphorylation de la PKB (%)
168	2-Cl	89,47 ± 8,55	72,34 ± 1,89
169	3-Cl	46,92	78,95
170	4-Cl	71,06 ± 11,15	34,41 ± 0,49
171	4-Br	142,91 ± 19,3	58,43 ± 3,8
172	4-F	112,22 ± 22,42	39,76 ± 10,30
173	4-MeO	83,82	104,89

2.6. 2,5-DIHYDROXY-6-[(E)-2-(NAPHT-2-YL)VINYL]-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE



Le dérivé **175** ci-contre est totalement inactif vis à vis du récepteur à l'insuline et possède un très faible pourcentage de phosphorylation de la PKB avec 11,44% ± 0,45.

2.7. SERIE DES 6-ARYL OU ARYLALCENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-

BENZOQUINONES

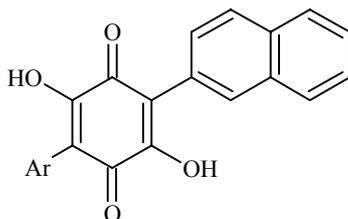


Tableau 10 :

N°	X	Phosphorylation du récepteur à l'insuline (%)	Phosphorylation de la PKB (%)
181		71,48 ± 3,84	57,77 ± 7,22
182		42,79	86,80
183		27,69 ± 5,94	21,72 ± 0,43
184		40,14 ± 3,29	59,64 ± 12,22
185		62,47 ± 0,18	48,10 ± 5,70

III. DISCUSSION

1. Série des 4-phényl-3-hydroxypyran-2,5-diones et des 4-hydroxy-3-phényl-5,6-dihydropyran-2-ones

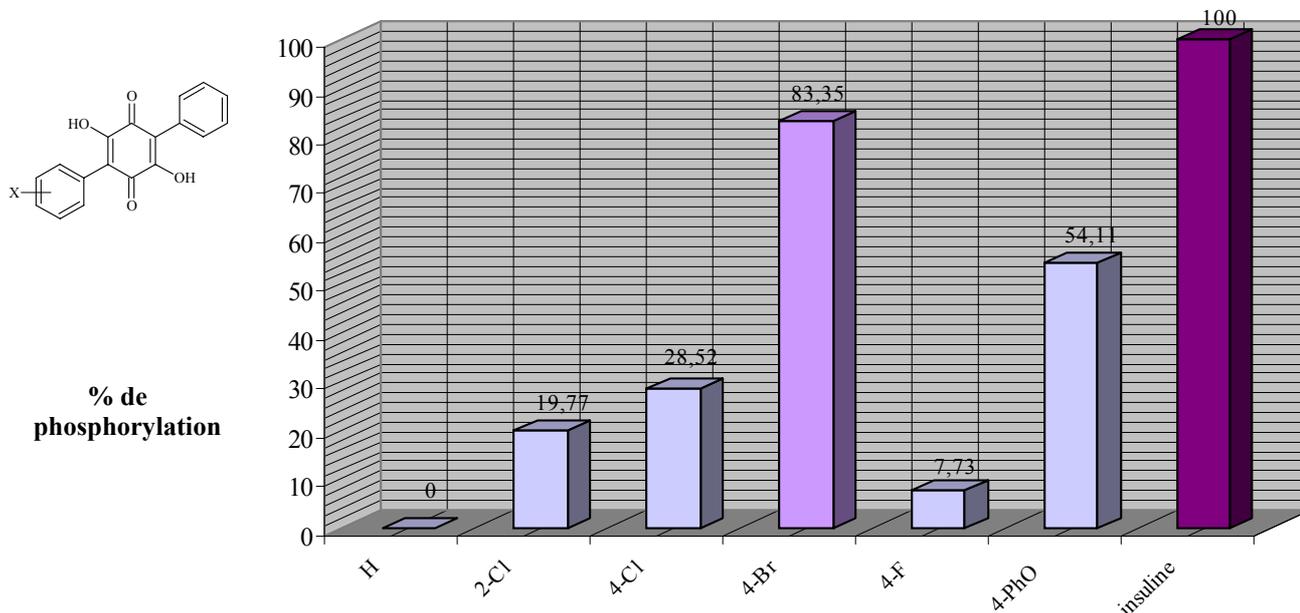
Quelques pyranediones intermédiaires ont été testées afin d'évaluer leur potentiel insulinomimétique. Elles se sont avérées pour la plupart non actives sauf peut-être la pyranedione **100**, portant un motif (7-aza-3-indolyle)méthylidène en position 6, avec 52 % d'activité vis-à-vis du récepteur à l'insuline.

Il en est de même pour la série des 2-pyranones puisqu'elles se sont révélées totalement inactives vis-à-vis du récepteur à l'insuline.

2. Série des 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones

2.1. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3,6-DIPHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

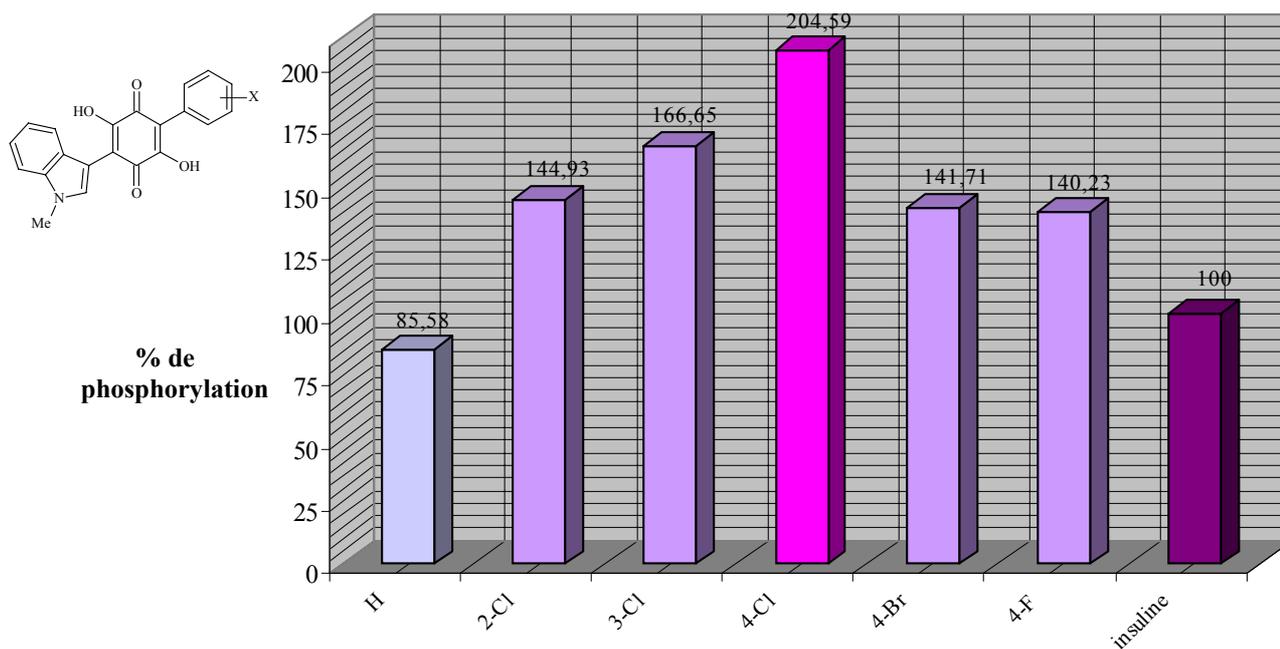
Figure 1 : Effet d'un substituant sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline



Dans cette série nous avons pu constater que l'ajout d'un substituant et en particulier d'un halogène sur le noyau 3,6-diphényl-1,4-benzoquinone nu, augmentait de manière significative l'activité avec un pourcentage de phosphorylation vis-à-vis du récepteur à l'insuline de 83% pour le dérivé *para*-bromé 95.

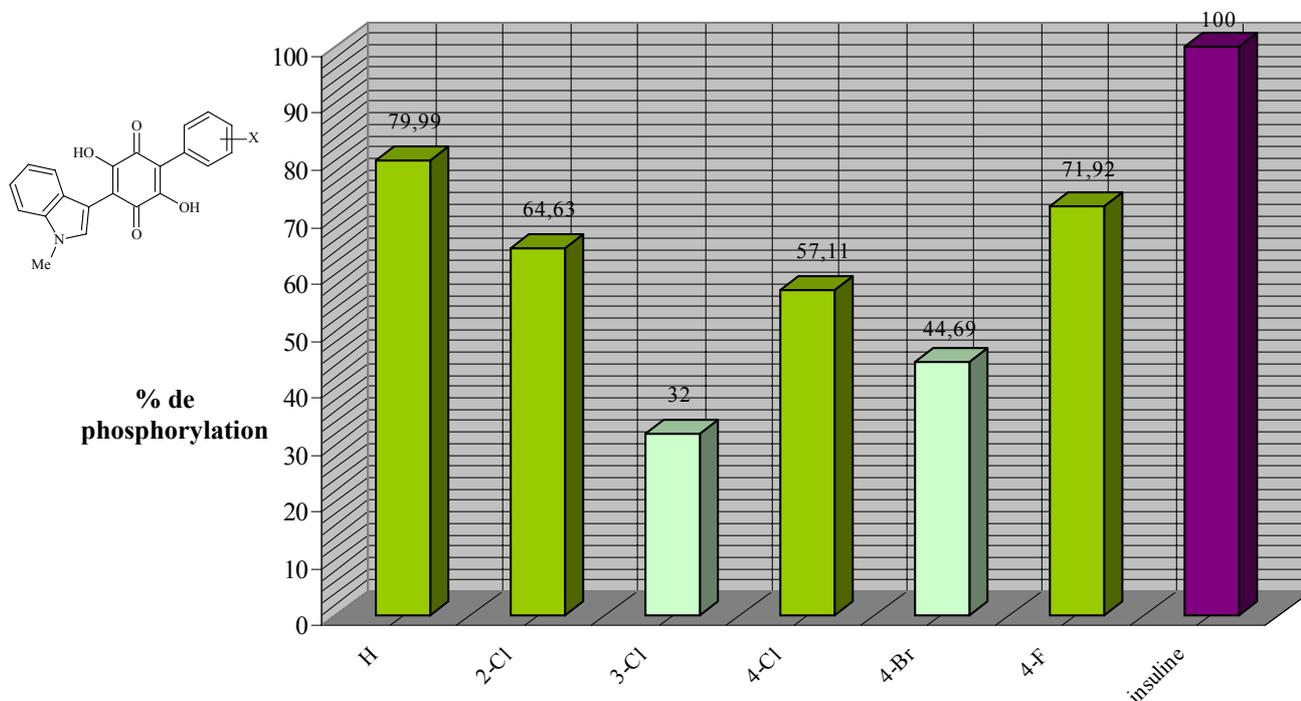
2.2. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-6-(1H-INDOL-3-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Figure 2 : Effet de l'halogène sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline



Le groupement 3-indolyle apparaît comme un pharmacophore efficace, on peut noter de nouveau que la présence d'un halogène sur le noyau phényle exalte l'activité puisque tous les analogues substitués phosphorylent le récepteur à l'insuline avec un pourcentage supérieur à celui obtenu avec l'insuline. L'effet maximal est obtenu par introduction d'un chlore en *para*, la benzoquinone **120** est deux fois plus active que l'insuline (205%) ; c'est la molécule la plus efficace expérimentée à ce jour.

Figure 3 : Effet de l'halogène sur la phosphorylation de la PKB



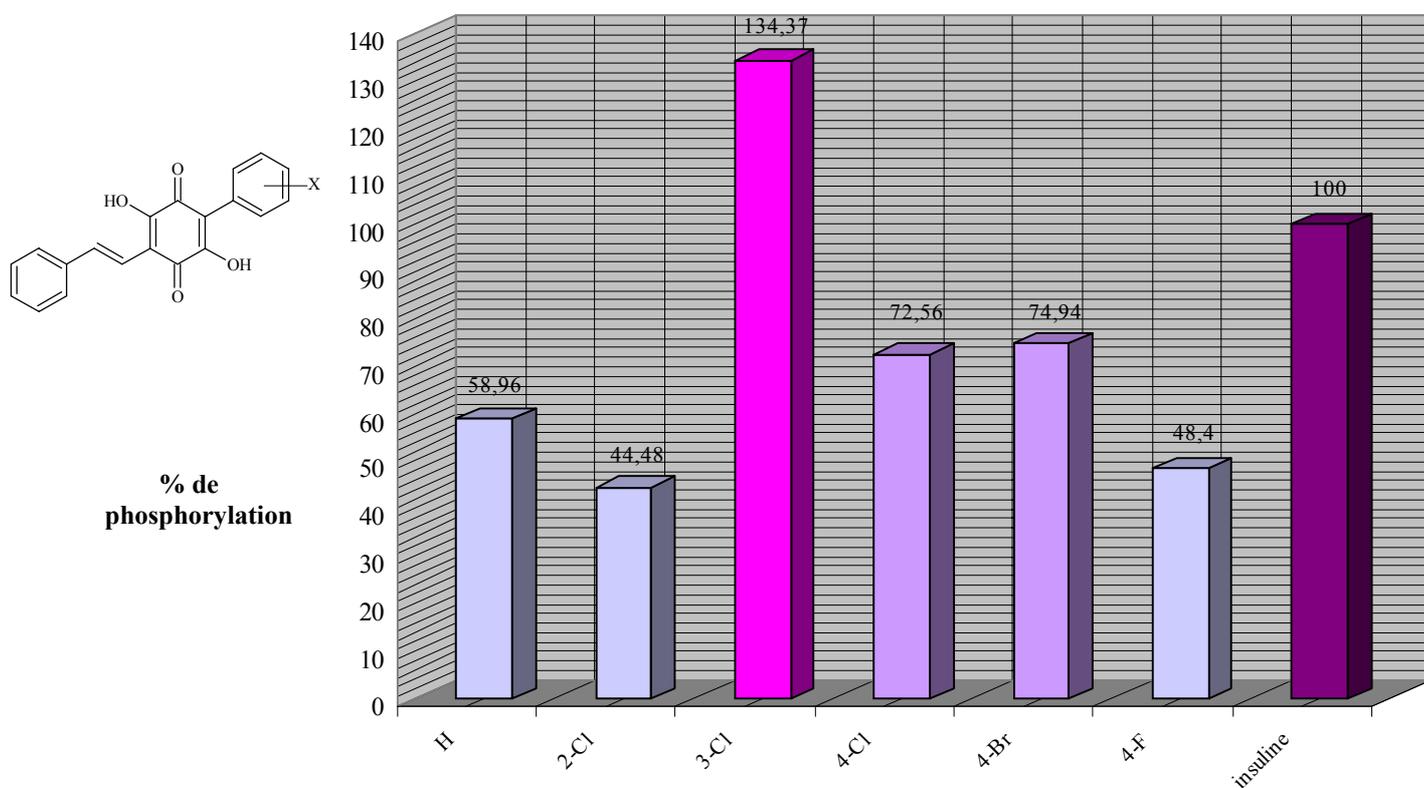
En ce qui concerne la phosphorylation de la PKB, les substituants les plus défavorables (réduction de 50% du niveau d'activité) apparaissent être un chlore en 3 et un brome en 4. Il est intéressant de souligner que l'évolution de l'activité se fait sous forme d'une courbe en cloche « inversée » par rapport à celle obtenue lors de l'essai de phosphorylation du récepteur à l'insuline. Ces résultats tendraient à indiquer qu'il serait possible d'aboutir à des benzoquinones exerçant une activité sélective vis-à-vis des deux cibles étudiées.

2.4. SERIE DE LA 2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-6-[(E)-2-PHENYLVINYL]-1,4-BENZOQUINONE ET DERIVES

Dans cette série, nous avons évalué l'incidence d'un substituant et plus particulièrement d'un halogène sur les noyaux phényle et / ou phénylvinyle et d'une ramification du fragment vinyle.

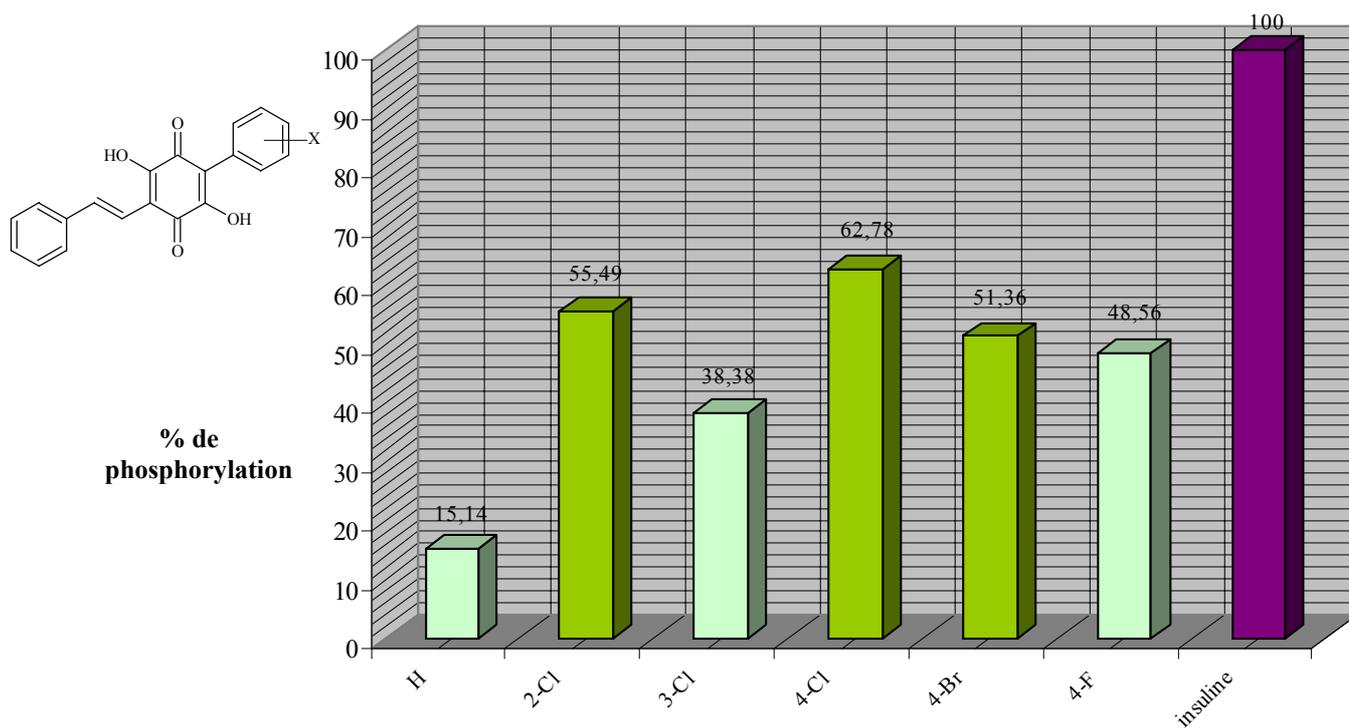
a) monosubstitués sur le 3-phényle

Figure 4 : Effet de l'halogène sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline



L'examen des activités dans cette série confirme l'intérêt de la présence d'un chlore ou d'un brome tout au moins quand ils sont fixés en 3 ou 4 ; la prééminence du chlore est également manifeste ; cependant la position optimale est non plus *para* comme en série indolyte mais *méta* (135).

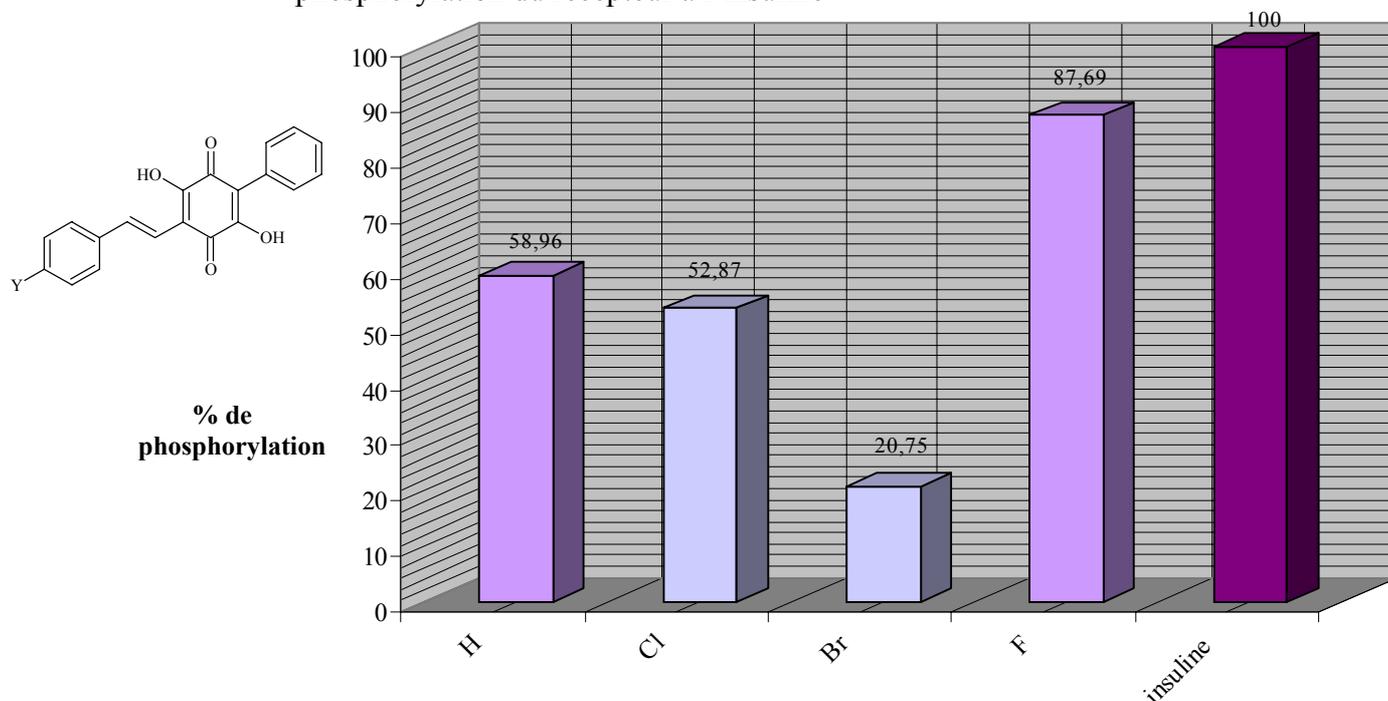
Figure 5 : Effet de l'halogène sur la phosphorylation de la PKB



La phosphorylation de la PKB est très faible (15%) avec la benzoquinone **133** non substituée ; mais contrairement à la série indolique, les halogènes indépendamment de leur nature (F, Cl, Br) et de leur position (2, 3, 4) exercent ici un effet favorable (* 2,5-4) avec des pourcentages allant de 38 à 63%.

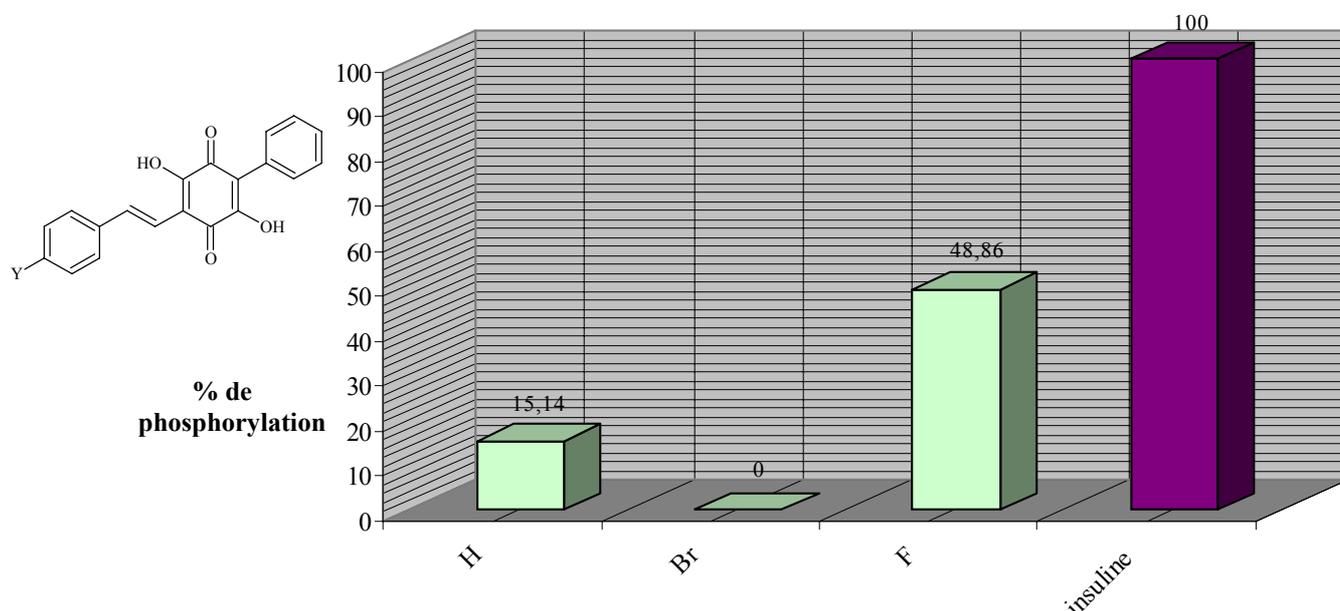
β) monohalogénés sur le 6-phénylvinyle ou dihalogénés

Figure 6 : Effet de la substitution du motif 2-phénylvinyle par un halogène sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline



La présence d'un chlore et surtout d'un brome fixés en 4 exerce un effet néfaste, alors que de manière inattendue, le fluor, présent dans **146**, se révèle efficace en permettant un gain d'activité de 50%. Une optimisation structurale, dont nous attendons les résultats, a consisté à accéder au composé **147**, possédant simultanément un chlore en 3 sur le phényle (présent dans **135**) et un fluor en 4 sur le phénylvinyle (présent dans **146**).

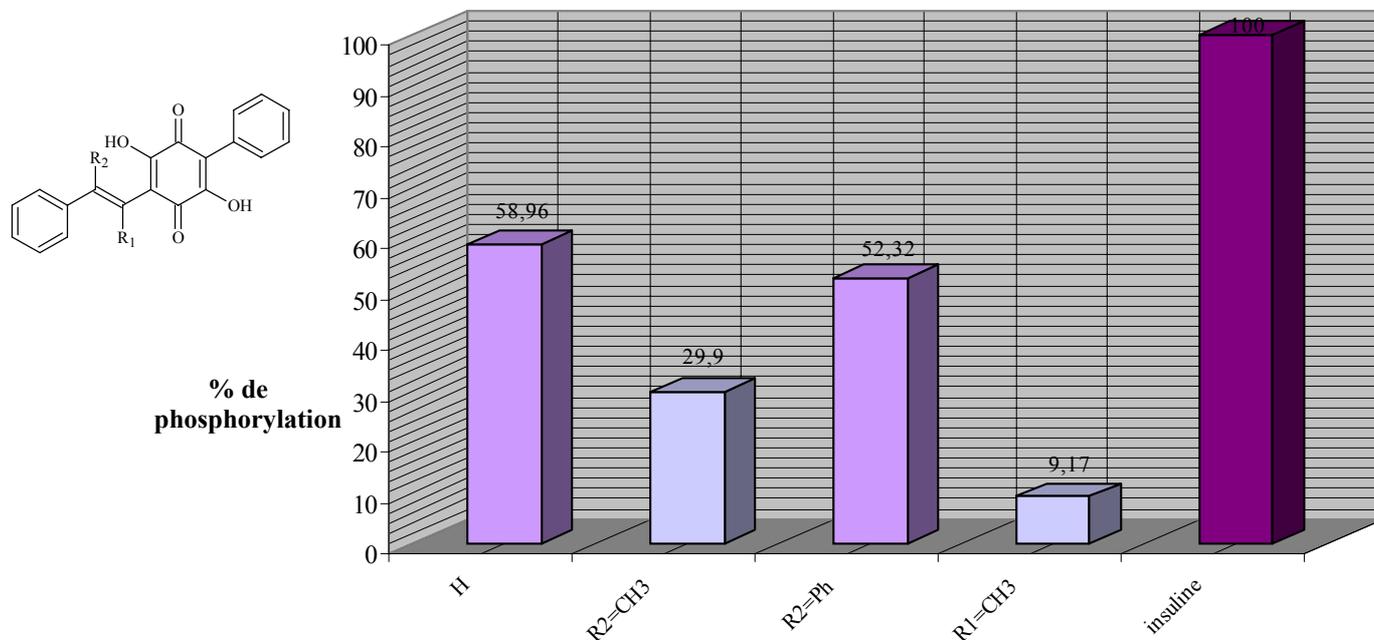
Figure 7 : Effet de la substitution sur le noyau phényle du groupement 2-phénylvinyle par un halogène sur la phosphorylation de la PKB



Cet effet favorable du fluor en *para*, se retrouve ici pour la benzoquinone **146**, vis-à-vis de la PKB, dont l'activité est triple de celle de **133**.

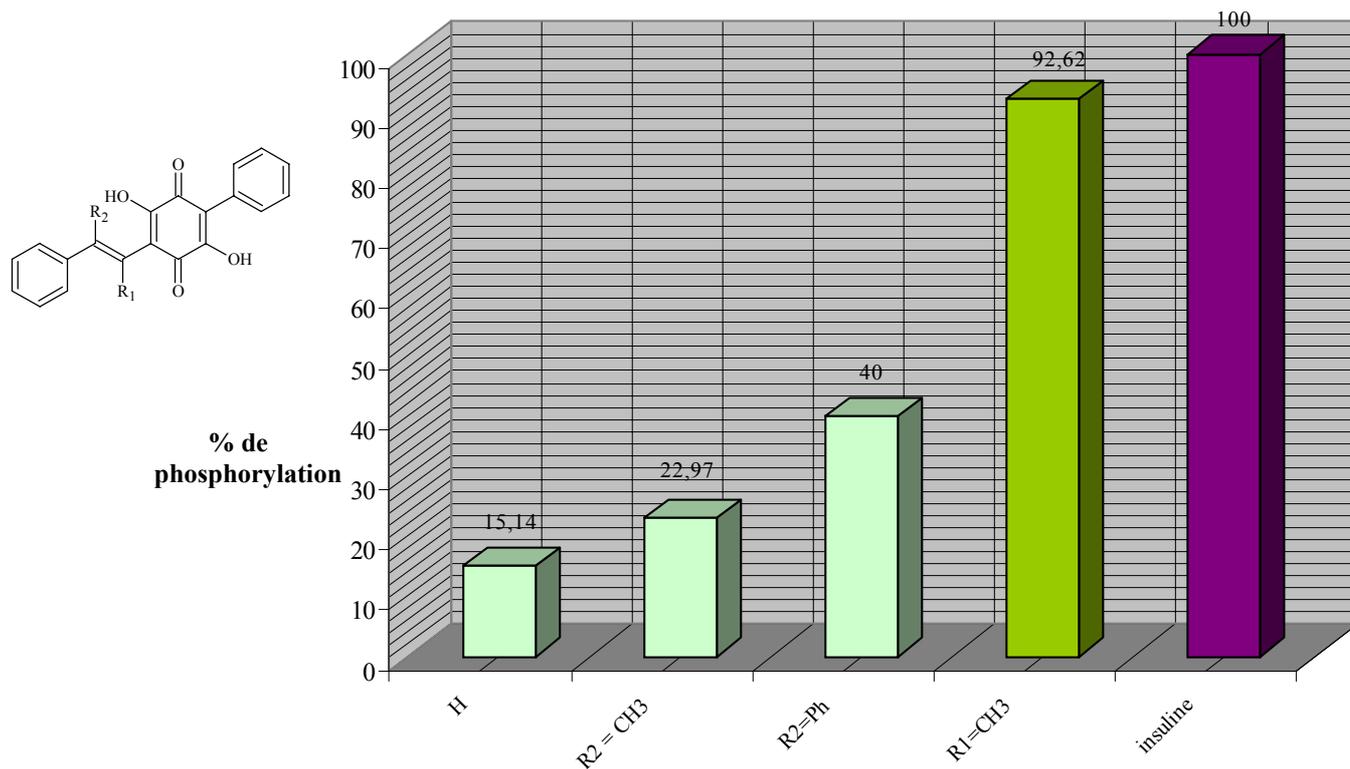
γ) substitués sur la chaîne éthényle

Figure 8 : Effet de la substitution de la double liaison sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline



Bien que peu modifiée par introduction d'un phényle en R₂ (52%), l'activité diminue nettement quand R₂ correspond à un méthyle ou s'effondre même dans le cas où R₁ est un motif méthyle.

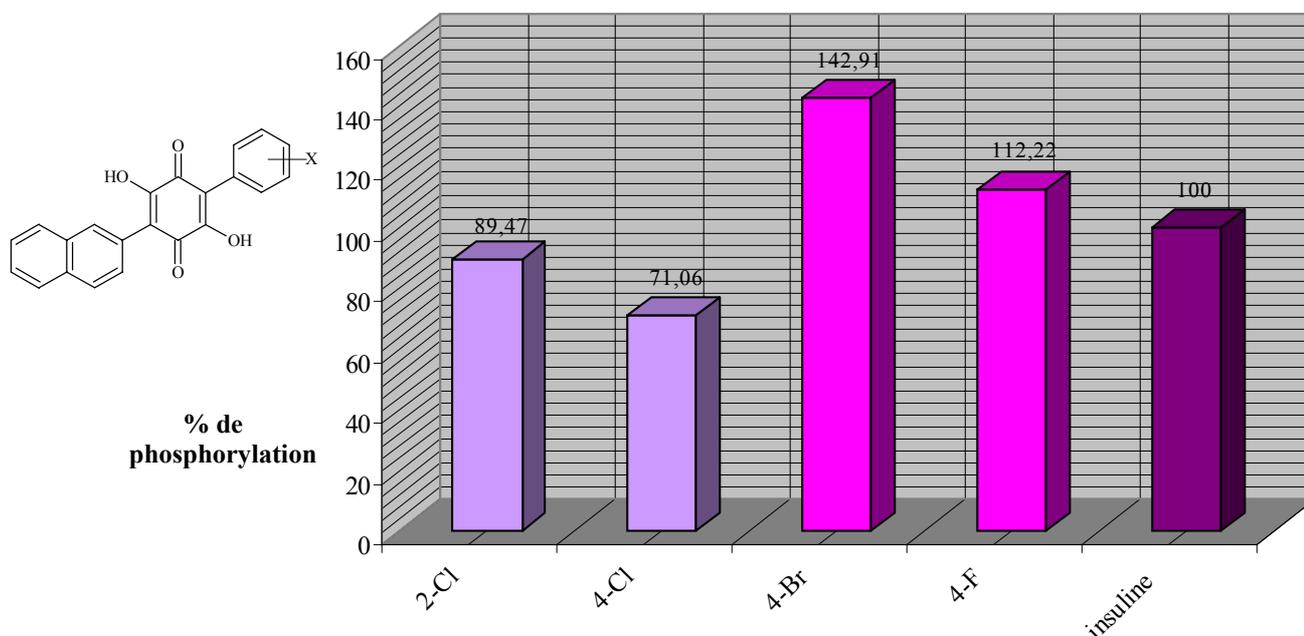
Figure 9 : Effet de la substitution de la double liaison sur la phosphorylation de la PKB



Curieusement, la benzoquinone **156**, la moins efficace sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline s'est révélée la plus active de la série dans la stimulation de la phosphorylation de la PKB ; son niveau d'activité comparable à celui de l'insuline (93%), en fait pour l'instant la molécule « tête de série ».

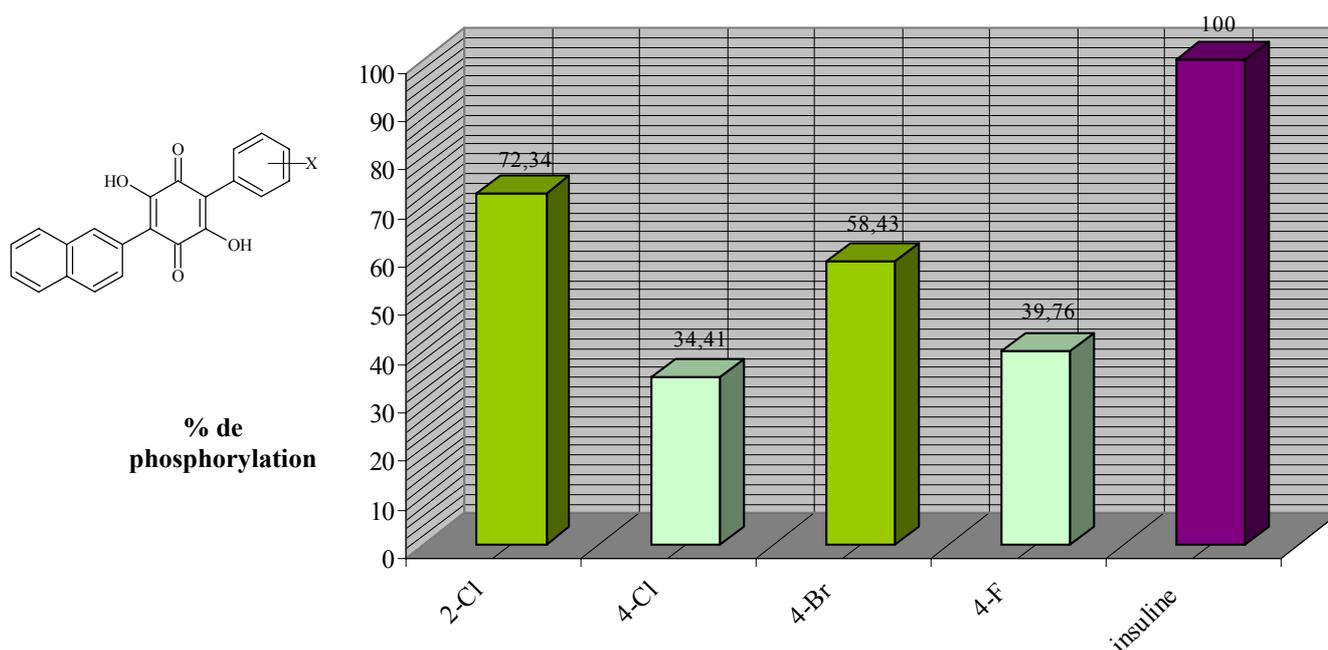
2.5. SERIE DES 2,5-DIHYDROXY-6-(NAPHT-2-YL)-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

Figure 10 : Effet de l'halogène sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline.



L'halogénéation de cette benzoquinone permet d'atteindre des activités supérieures à celle exercée par l'insuline ; c'est le cas notamment pour les composés *para*-bromé et *para*-fluoré. Le groupement 2-naphtyle est à ce titre un pharmacophore actif à exploiter pour la suite des travaux.

Figure 11 : Effet de l'halogène sur la phosphorylation de la PKB

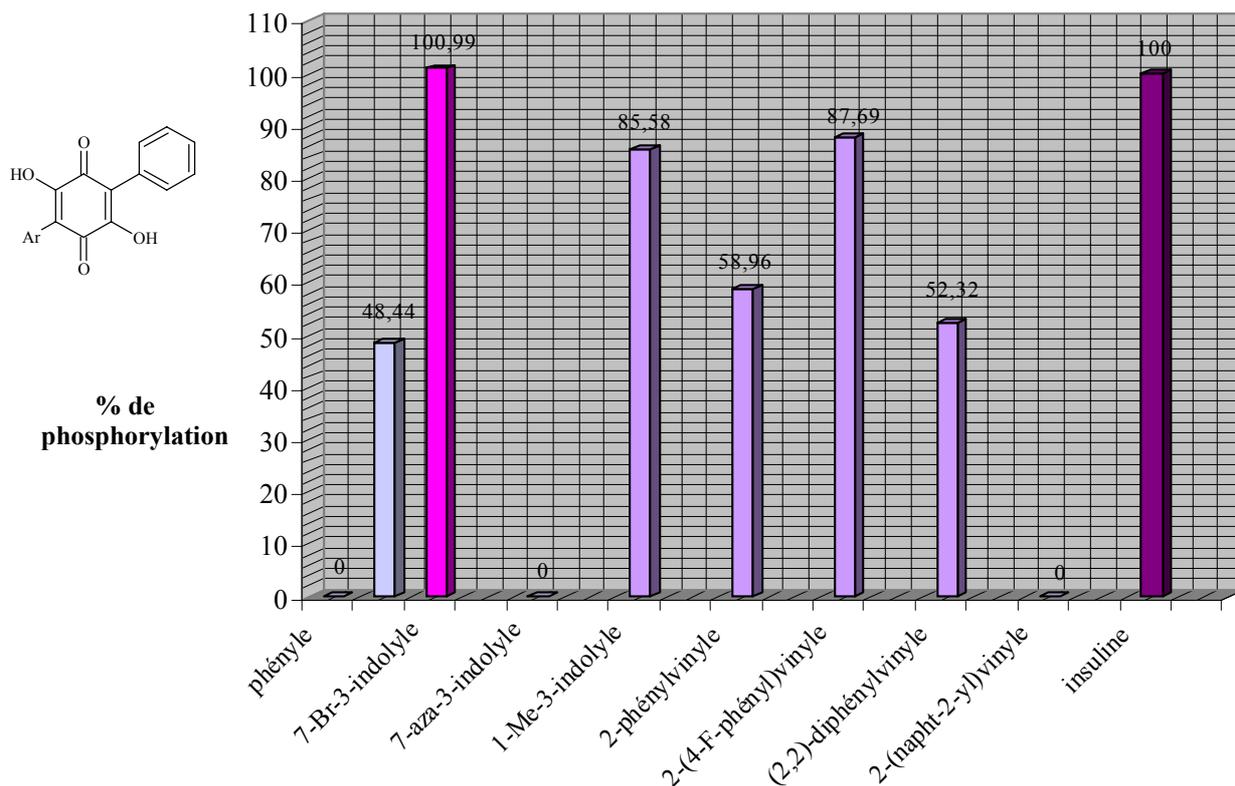


L'effet des divers halogènes sur la phosphorylation de la PKB est défavorable, le chlore en position *mé*ta du noyau phényle donnant le composé le plus actif : 72%.

2.6. SERIE DES 6-ARYL-2,5-DIHYDROXY-3-PHENYL-1,4-BENZOQUINONES

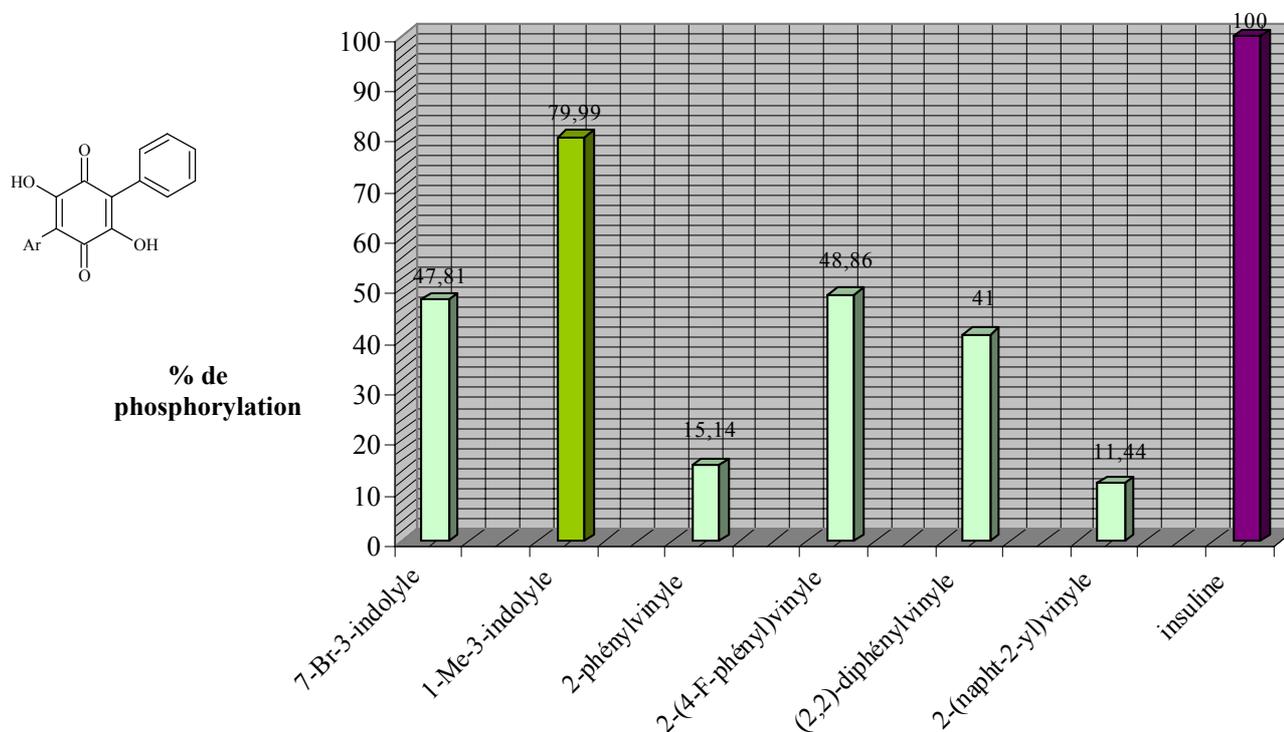
L'étude réalisée dans cette série avait pour objet de déterminer l'intérêt de divers pharmacophores en position 6 dans les quinones portant un noyau phényle non substitué en position 3.

Figure 12 : Effet de la substitution de la position 6 de la benzoquinone sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline.



On peut constater que les pharmacophores les plus actifs sont le 2-(4-fluorophényl)vinyly, le 1-méthyl-3-indolye et le 7-bromo-3-indolye.

Figure 13 : Effet de la substitution de la position 6 de la 3-phénylbenzoquinone sur la phosphorylation de la PKB



L'activité la plus élevée vis-à-vis de la PKB est obtenue avec le motif 1-méthyl-3-indolyloyle, ce dérivé ayant un pourcentage sur la phosphorylation de la PKB du même ordre que celui observé pour le récepteur à l'insuline.

2.7. SERIE DES 6-ARYL OU ARYLALCENYL-2,5-DIHYDROXY-3-(NAPHT-2-YL)-1,4-BENZOQUINONES

Figure 14 : Effet de la substitution de la position 6 de la 3-(naph-2-yl)benzoquinone sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline.

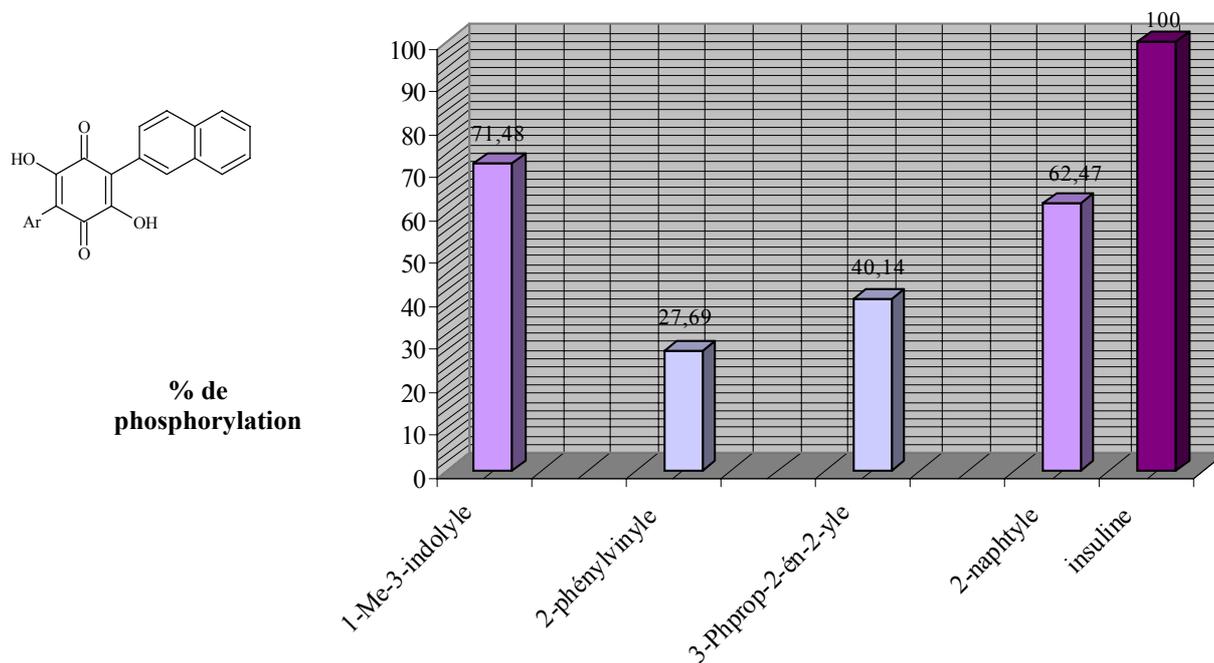
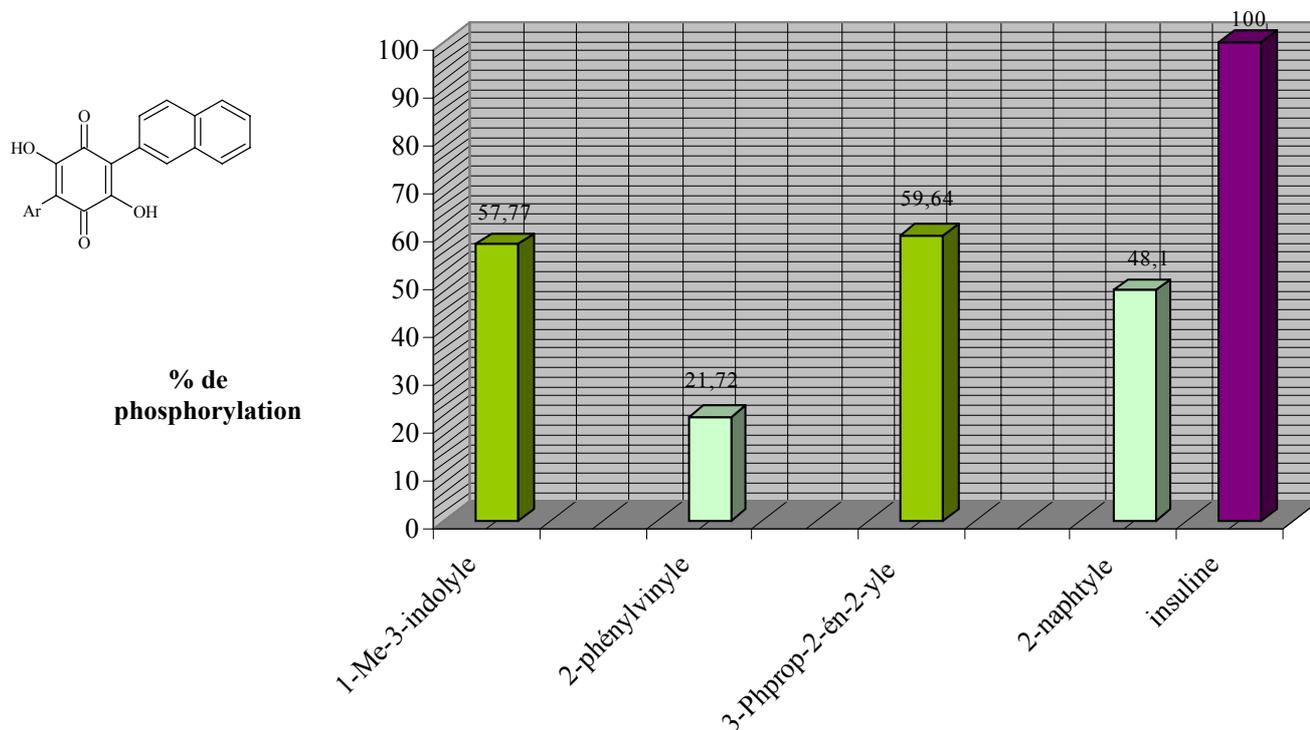


Figure 15 : Effet de la substitution de la position 6 de la 3-(naphth-2-yl)benzoquinone sur la phosphorylation de la PKB.



D'après les résultats obtenus dans les séries précédentes, il semblait opportun de synthétiser des benzoquinones portant un noyau 2-naphtyle et quelques-uns des pharmacophores les plus actifs et les plus originaux à savoir le 1-méthyl-3-indolyne, le (*E*)-2-phénylvinyle, le (*E*)-3-phénylprop-2-én-2-yle et le 2-naphtyle. Malheureusement, aucune « tête de série » n'a pu être isolée. On peut toutefois noter un gain d'activité vis-à-vis du récepteur à l'insuline avec le motif 3-phénylprop-2-én-2-yle.

C. ESSAIS *IN VIVO*

I. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les tests *in vivo* ont été réalisés en chronique. Des souris C57BL/6 *ob/ob* femelles âgées de 11 semaines, randomisées sur la glycémie basale sur animaux nourris, sont traitées pendant 9 jours avec le composé à tester à 10 ou 20 mg/kg *po* et comparées à un groupe contrôle recevant HEC 1%. Un bilan biologique (glycémie, insulïnémie, triglycérides) est réalisé le 10^{ème} jour sur animaux nourris, le dernier traitement ayant eu lieu la veille (Fig. 16).

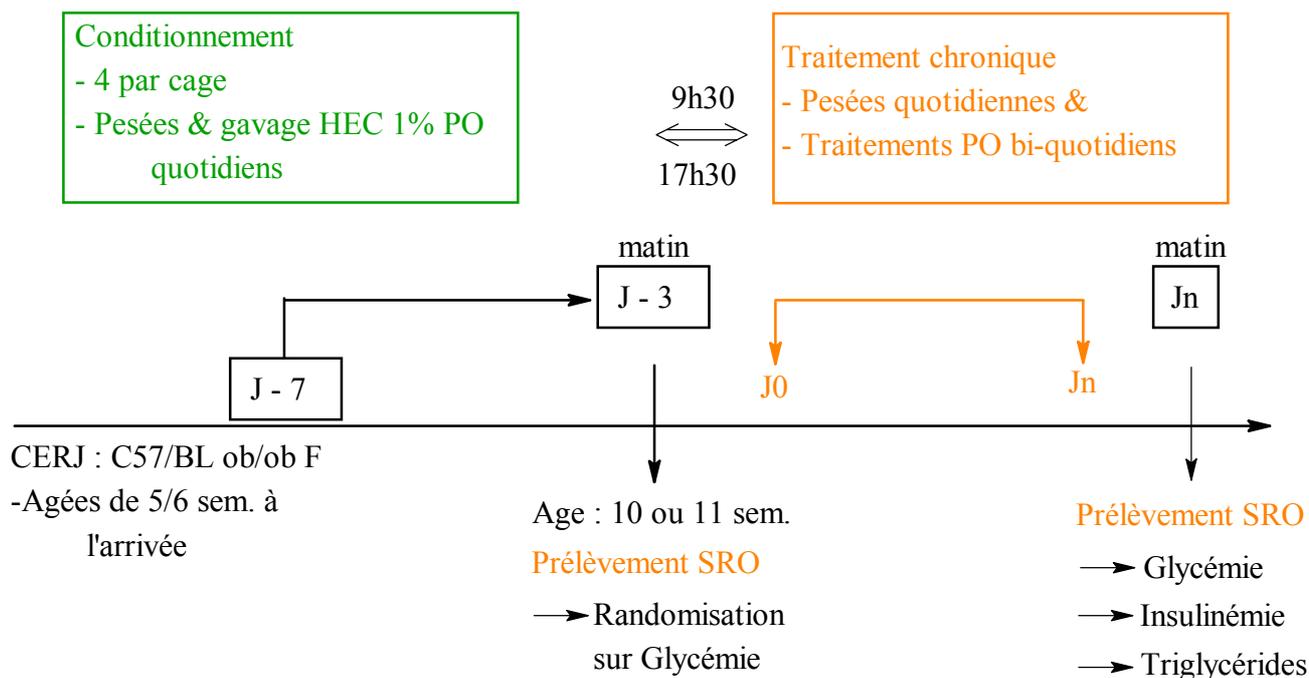


Figure 16

Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentages de variation par rapport aux valeurs observées à J0 (poids corporel, glycémie).

II. RESULTATS

Administré à la dose de 10 mg/kg PO pendant 9 jours, le composé **170** ou (3-(*p*-chlorophényl)-2,5-dihydroxy-6-(napht-2-yl)-1,4-benzoquinone) provoque un net abaissement de la glycémie (- 60,7%) ; parallèlement celle des animaux témoins augmente de 4,5%. L'insulinémie est également fortement diminuée (-84,2%).

On peut aussi noter qu'une nette diminution du poids corporel est observée après traitement : 26,9%, alors qu'une évolution inverse est reportée dans le groupe témoin : +4,5%.

D. CONCLUSION

A travers les pharmacomodulations effectuées autour du motif 2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinone, nous avons mis en évidence :

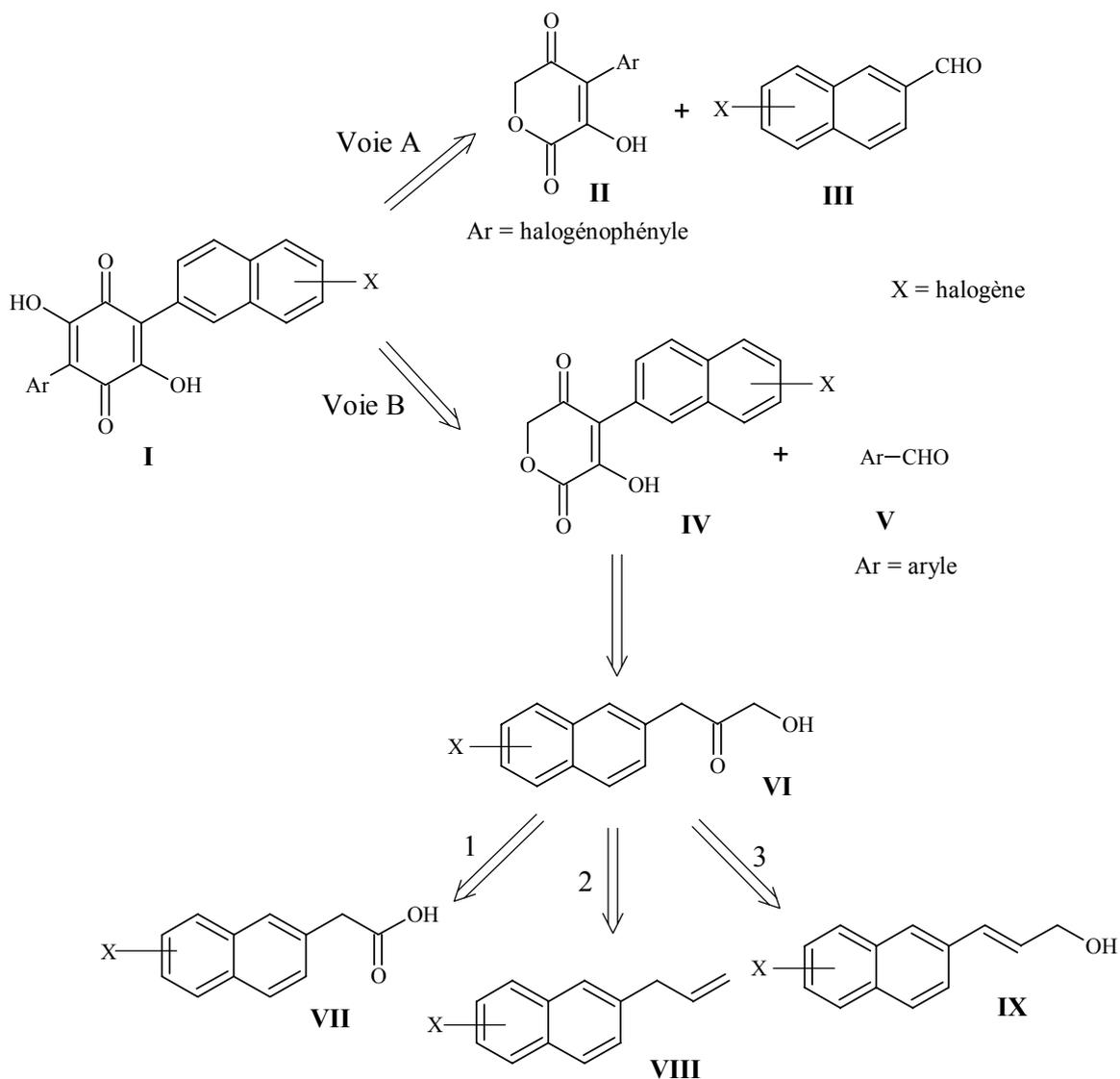
- ◆ l'**influence du noyau phényle** en position 3 car l'activité est globalement abaissée lorsqu'on le remplace par un 2-naphtyle ;
- ◆ l'influence de la **substitution du 3-phényle par un halogène**. La position et la nature de l'halogène variant d'une structure à l'autre. Ainsi, on peut penser que la substitution du noyau 2-naphtyle en série 2.5 et 2.7 exalterait l'activité des composés correspondants ;
- ◆ l'exaltation de l'activité avec les motifs **1-méthyl-3-indolyle** (série 2.2) et **2-naphtyle** (série 2.5) en position 6 ;
- ◆ l'**influence néfaste de l'halogénéation sur le motif 6-phenylvinyle** (série 2.4) par un chlore ou un brome et l'effet inverse du fluor ;
- ◆ l'abaissement de l'activation du récepteur à l'insuline lorsque l'on substitue le motif éthényle dans la série 2.4 et au contraire, par cette même substitution, l'augmentation de l'activation sur la PKB.

Ainsi, ces résultats encourageants justifient la poursuite des travaux qui devrait être envisagés en tenant compte de ces premières relations structure-activité.

**CONCLUSION ET
PERSPECTIVES DE
RECHERCHE**

Il est clairement apparu, lors des essais pharmacologiques, que le motif 2-naphtyle en position 6 de la benzoquinone augmente significativement l'activité des 2,5-dihydroxy-3-halogénophényl-1,4-benzoquinones.

Il serait alors intéressant de synthétiser des 2,5-dihydroxy-6-halogéno(napht-2-yl)-3-halogénophényl-1,4-benzoquinones (voie A, **Schéma 1**) et des 6-aryl-2,5-dihydroxy-3-halogéno(napht-2-yl)-1,4-benzoquinones (voie B, **Schéma 1**). Ces deux voies ont été étudiées lors de ce travail. Dans la voie A, les pyranediones **II** pourraient être couplées avec un halogénonaphtalène-2-carboxaldéhyde. Dans la voie B les pyranediones intermédiaires **IV** pourraient être couplées avec divers aldéhydes aromatiques **V**. Parmi les nombreuses voies d'accès aux 1-hydroxy-3-halogéno(napht-2-yl)acétones **VI**, précurseurs de **IV**, on peut indiquer celles exploitant soit un acide halogéno(napht-2-yl)acétique **VII**, soit un 2-allylhalogénonaphtalène **VIII**, soit encore un 3-halogéno(napht-2-yl)prop-2-én-1-ol **IX**.



BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

1. Anonyme, Le diabète de type 2 (DT₂), *Actualités Pharmaceutiques*, **2001**, 398, 30-43.
2. A. Lokrou, Diabète sucré : acquisitions et perspectives, *Sem. Hôp. Paris*, **1992**, 68, 665-672.
3. Anonyme, Le diabète de type 2, *Actualités Pharmaceutiques*, **2001**, 394, 24-26.
4. Epidémiologie du diabète non insulino-dépendant (DNID), *Communication Partenaire Santé*, **1995**, 1-7.
5. P. Thomas, Grossesse et diabète, *Impact-Internat*, oct **1992**, 111-116.
6. D. J. Chetty et Y. M. Chien, Novel Methods of Insulin Delivery : An Update, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **1999**, 15, 629-670.
7. J. Huet, Médicaments du diabète sucré, utilisables par voie orale, *Traité de Chimie Thérapeutique*, **1995**, tome IV : médicaments en relation avec les systèmes hormonaux, Tec & Doc Lavoisier, Paris, 51-172.
8. J. S. Skyler, W. T. Cefalu, I. A. Kourides, W. H. Landschulz, C. C. Balagtas, S.-L. Cheng, R. A. Gelfand, For the Inhaled insulin Phase II Study Group, Efficacy of Inhaled Human Insulin in Type 1 Diabetes Mellitus : a Randomised Proof-of-Concept Study, *The Lancet*, **2001**, 357, 331-335.
9. 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.
10. D. Bême, www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0302/dossier/sa_3633_pancreas_artificiel.htm.
11. G. Tchobroutsky, G. Slama, R. Assan, P. Freychet, *Traité de Diabétologie*, **1990**, Editions Pradel, 150-159.
12. Y. Le Marchand-Brustel, Molecular Mechanisms of Insulin Action in Normal and Insulin-resistant states, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **1999**, 107, 126-132.

13. B. M. Burgering et P. J. Coffey, Protein Kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-OH Kinase Signal Transduction, *Nature*, **1995**, 376, 599-602.
14. T. F. Franke, D. R. Kaplan et Lewis C. Cantley, PI3K : Downstream AKTion Blocks Apoptosis, *Cell*, **1997**, 88, 435-437.
15. Anonyme, A. I. M., Un sulfamide hypoglycémiant : le glicazide (Diamicron), **1997**, supplément, 7-10.
16. Anonyme, Repaglinide, *Drugs Fut.*, **1999**, 24 (7), 815-819.
17. Anonyme, Un biguanide antidiabétique : la metformine (Glucophage[®] 850 mg), A. I. M., **1998**, 53, 35-37.
18. Anonyme, Un nouvel antidiabétique oral : l'acarbose (Glucor[®]), inhibiteur des alpha-glucosidases, A. I. M., **1997**, supplément, 11-13.
19. Anonyme, Rosiglitazone Maleate, BRL-49653CK , Avandia[®], *Drugs Fut.*, **1999**, 24(9), 1038-1039.
20. R. C. Turner, C. A. Cull, V. Frighi, R. R. Holman, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Glycemic Control with Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *J. A. M. A.*, **1999**, 281 (21), 2005-2012.
21. R. C. Turner, R. R. Holman, C. A. Cull, I. M. Stratton, D. R. Matthews, V. Frighi, S. E. Manley, A. Neil, H. McElroy, D. Wright, E. Kohner, C. Fox et D. Hadden, Intensive Blood-Glucose Control with Sulfonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33), *The Lancet*, **1998**, 352, 837-853.
22. D. R. Matthews, The Use of Insulin in type 2 Diabetes, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **1999**, 107, Supplément 2, S34-S38.
23. L. Heinemann, Hypoglycemia and Insulin Analogues : Is There a Reduction in the Incidence ?, *J. Diabetes Compl.*, **1999**, 13, 105-114.
24. T. H. Claus et J. D. Bloom, β 3-Selective Adrenergic Receptor Agonists, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1995**, 30, 189-197.

25. M. V. Kumar, R. L. Moore et P. J. Scarpace, β 3-Adrenergic Regulation of Leptin, Food Intake, and Adiposity is Impaired with Age, *Eu. J. Physiology*, **1999**, 438, 681.
26. 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, 1921.
27. T. L. Shih, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, S.-H. L. Chiu, L. F. Colwell, L. Deng, W. P. Feeney, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. Macintyre, R. R. Miller, R. A. Stearns, C. D. Strader, L. Tota, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher et A. E. Weber, L-770,644 : A Potent and Selective Human β 3-Adrenergic Receptor Agonist with Improved Oral Bioavailability, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 1251.
28. T. M. Willson, P. J. Brown, D. D. Sternbach et B. R. Henke, The PPARs : From Orphan Receptors to Drug Discovery, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43 (4), 527-543.
29. L. Kees, T. J. Caggiano, K. E. Steiner, J. J. Fitzgerald, M. J. Kates, T. E. Christos, J. M. Kulishoff, R. D. Moore et M. L. McCaled, Studies on New Acidic Azoles as Glucose-Lowering Agents in Obese, Diabetic *db/db* Mice, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 617-628.
30. I. Barroso, M. Gurnell, V. E. F. Crowley, M. Agontini, J. W. Schwabel, M. A. Soos, G. Li Maslen, T. D. M. Williams, H. Lewis, A. J. Schafer, V. K. K. Chatterjee et S. O'Rahilly, Dominant Negative Mutations in Human PPAR γ Associated with Severe Insulin Resistance, Diabetes Mellitus and Hypertension, *Nature*, **1999**, 402, 880-883.
31. Y. Yamasaki, R. Kawamori, T. Wasada, A. Sato, Y. Omori, H. Eguchi, M. Tominaga, H. Sasaki, M. Ikeda, M. Kubota, Y. Ishida, T. Hozumi, S. Baba, M. Uehara, M. Shichiri, T. Kanedo et AD-4833 Glucose Clamp Study Group, Pioglitazone (AD-4833) Ameliorates Insulin Resistance in Patients with NIDDM, *Tohoku J. Exp. Med.*, **1997**, 183, 173-183.
32. Anonyme, Pioglitazone Hydrochloride, Actos®, *Drugs Fut.*, **1999**, 24 (11), 1276-1277.
33. J. A. B. Balfour et G. L. Plosker, Rosiglitazone, *Drugs*, **1999**, 57 (6), 921-930.

34. Anonyme, Netoglitazone, *Drugs Fut.*, **2002**, 27 (2), 132-139.
35. K. Murakami, M. Tsunoda, T. Ide, M. Ohashi et T. Mochizuki, Amelioration by KRP-297, a New Thiazolidinedione, of Impaired Glucose Uptake in Skeletal Muscle From Obese Insulin-Resistant Animals, *Metab. Clin. Exp.*, **1999**, 48 (11), 1450-1454.
36. J. L. Collins, S. G. Blanchard, G. Evan Boswell, P. S. Charifson, J. E. Cobb, B. R. Henke, E. A. Hull-Ryde, W. M. Kazmierski, D. H. Lake, L. M. Leesnitzer, J. Lehmann, J. M. Lenhard, L. A. Orband-Miller, Y. Gray-Nunez, D. J. Parks, K. D. Plunkett et W-Q Tong, *N*-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR γ Agonists. 2. Structure-Activity Relationship and Optimization of the Phenyl Alkyl Ether Moiety, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054.
37. Anonyme, Farglitazar, *Drugs Fut.*, **2001**, 26 (4) 354-363.
38. S. S. C. Koch, L. J. Dardashti, R. M. Cesario, G. E. Croston, M. F. Boehm, R. A. Heyman et A. M. Nadzan, Synthesis of Retinoid X Receptor-Specific Ligands That Are Potent Inducers of Adipogenesis in 3T3-L1 Cells, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 742-750.
39. J. A. Gordon, Use of Vanadate as Protein-Phosphotyrosine Phosphatase Inhibitor, *Methods in Enzymology*, **1991**, 201, 477-482.
40. D. L. Flynn, D. L. Zabrowski, D. P. Becker, R. Nosal, C. I. Villamil, G. W. Gullikson, C. Moumami et D-C Yang, Bis(maltolato)oxovanadium(IV) Is a Potent Insulin Mimic, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1489-1491.
41. J. Wrobel, J. Sredy, C. Moxham, A. Dietrich, Z. Li, D. R. Sawicki, L. Seestaller, L. Wu, A. Katz, D. Sullivan, C. Tio et Z-Y Zhang, PTP1B Inhibition and Antihyperglycemic Activity in the *ob/ob* Mouse Model of Novel 11-Arylbenzo[*b*]naphtho[2,3-*d*]furans and 11-Arylbenzo[*b*]naphtho[2,3-*d*]thiophenes, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3199-3202.
42. V. P. Manchem, I. D. Golfine, R. A. Kohanski, C. P. Cristobal, R. T. Lum, S. R. Schow, S. Shi, W. R. Spevak, E. Laborde, D. K. Toavs, H. O. Villar, M. M. Wick et M. R. Kozlowski, A Novel Small Molecule That Directly Sensitizes the Insulin Receptor In Vitro and In Vivo, *Diabetes*, **2001**, 50, 824-830.

43. 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.
44. A. Ullrich, J. R. Bell, E. Y. Chen, R. Herrera, L. M. Petruzzelli, T. J. Dull, A. Gray, L. Coussens, Y-C Liao, M. Tsubokawa, A. Mason, P. H. Seeburg, C. Grunfeld, O. M. Rosen et J. Ramachandran, Human Insulin receptor and its Relationship to the Tyrosine Kinase Family of Oncogenes, *Nature*, **1985**, 313, 756-762.
45. K Liu, L. Xu, D. Szalkowski, Z. Li, V. Ding, G. Kwei, S. Huskey, D. E. Moller, J. V. Heck, B. B. Zhang et A. B. Jones, Discovery of a Potent, Highly Selective, and Orally Efficacious Small-Molecule Activator of Insulin Receptor, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3487-3494.
46. E. L. Air, M. Z. Strowski, S. C. Benoit, S. L. Conarello, G. M. Salituro, X-M Guan, K. Liu, S. C. Woods et B. B. Zhang, Small Molecule Insulin Mimetics Reduce Food Intake and Body Weight and Prevent Development of Obesity, *Nature Medecine*, **2002**, 8 (2), 179-183.
47. Y. Yamamoto, K-I Nishimura et N. Kiriyaama, Studies on the Metabolic Product of *Aspergillus terreus*. I. Metabolites of the Strain IFO 6123, *Chem. Pharm. Bull.*, **1976**, 24, 1853-1859.
48. Y. Yamamoto, N. Kiriyaama, S. Shimizu et S. Koshimura, Antitumor Activity of Asterriquinone, a Metabolic Product from *Aspergillus terreus*, *Gann*, **1976**, 67, 623-624.
49. K. Arai, K. Masuda, N. Kiriyaama, K. Nitta, Y. Yamamoto, et S. Shimizu, Metabolic Products of *Aspergillus terreus*. IV. Metabolites of the Strain IFO 8835. (2). The Isolation and Chemical Structure of Indolyl Benzoquinone Pigments, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 961-964.
50. S. Shimizu, Y. Yamamoto et S. Koshimura, Antitumor Activity of Asterriquinones from *Aspergillus* Fungi. IV. An Attempt to Modify the Structure of Asterriquinones to Increase the Activity, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 30, 1896-1899.
51. S. Shimizu et S. Kohshimura, Interaction of Asterriquinone with Deoxyribonucleic Acid *in Vitro*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38 (9), 2617-2619.

52. K. Ono, H. Nakane, S. Shimizu et S. Koshimura, Inhibition of HIV-Reverse Transcriptase Activity by Asterriquinone and Its Analogues, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1991**, 174 (1), 56-62.
53. P. R. Weider, L. S. Hegedus, H. Asada et S. V. D'Andreq, Oxidative Cyclisation of Unsaturated Aminoquinones. Synthesis of Quinolinoquinones. Palladium-Catalyzed Synthesis of Pyrroloindoloquinones, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4276-4281.
54. M. C. Pirrung, K. Park et Z. Li, Synthesis of 3-Indolyl-2,5-dihydroxybenzoquinones, *Org. Lett.*, **2001**, 3 (3), 365-367.
55. K. Tatsuta, H. Mukai et K. Mitsumoto, Short and Convergent Synthesis of Asterriquinone B1 and Demethylasterriquinone B1, *J. Antibiotics*, **2001**, 54 (1), 105-108.
56. G. D. Harris, A. Nguyen, H. App, P. Hirth, G. McMahon et C. Tang, A One-Pot, Two-Step Synthesis of Tetrahydro Asterriquinone E, *Org. Lett.*, **1999**, 1 (3), 431-433.
57. P. C. Tang, G. McMahon, G. D. Harris et K. Lipson, Mono- and Bis-indolylquinones and Prophylactic and Therapeutic Uses Thereof, brevet américain N° 6,376,529 B1, **2002**.
58. G. Pattenden, N. A. Pegg et R. W. Kenyon, Synthesis of Grevillins, Novel Pyrandione Pigments of Fungi. Biogenetic Interrelationships between Grevillins, Pulvinic Acids, Terphenylquinones and Xylerythrins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1991**, 2363-2372.
59. H. J. Lorsch, H. Schmidt et W. Steglich, Synthese von Terphenylchinonen durch Methoxid-katalysierte Umlagerung von Grevellin-Derivaten, *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 195-204.
60. K. Liu, H. B. Wood et A. B. Jones, Total Synthesis of Asterriquinone B1, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 5119-5122.
61. K. Liu, A. B. Jones, H. B. Wood et B. Zhang, Antidiabetic Agents, *Brevet International*, WO99/51225, Octobre **1999**.

ETUDE CHIMIQUE

62. A. Wissner, Tris-triméthylsilyloxyéthylène : The Conversion of Acid Chlorides to Hydroxyméthylketones, *J. Org. Chem.*, **1978**, 31, 2749-2752.
63. A. Wissner, 2-Hetero Substituted Silylated Ketene Acetals : Reagents for the Preparation of α -Functionalized Methyl Ketones from Carboxylic Acid Chlorides, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (25), 4617-4622.
64. S. Muthusamy, S. A. Babu, C. Gunanathan, E. Suresh, P. Dastidar et R. V. Jasra, Facile Synthesis of Oxatricyclic Systems with Various Ring Sizes and Substituents, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6307-6318.
65. S. Muthusamy, S. A. Babu, C. Gunanathan et R. V. Jasra, Amberlyst-15 Mediated Decomposition of α -diazo Carbonyl Compounds, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 5113-5116.
66. S. Muthusamy, S. A. Babu, C. Gunanathan et R. V. Jasra, A New and Mild Heterogeneous Catalytic Decomposition of α -diazo Carbonyl Compounds Using Montmorillonite or Zeolite, *Synlett*, **2002**, 3, 407-410.
67. D. Miller et C. J. Moody, Synthetic Applications of the O-H Insertion Reactions of Carbenes and Carbenoids derived from Diazocarbonyl and Related Diazo Compounds, *Tetrahedron*, **1995**, 51 (40), 10811-10843.
- 68a. B. Camuzat-Dedenis, O. Provot, H. Moskowitz et J. Mayrargue, Reaction of Phosphonium Ylides and Aromatic Nitriles under Lewis Acid conditions : an Easy Access to Aryl-Substituted α -Methoxyacetophenones, *Synthesis*, **1999**, 9, 1558-1560.
- 68b. M. Hamzaoui, O. Provot, B. Camuzat-Dedenis, H. Moskowitz, J. Mayrargue, L. Cicéron et F. Gay, Wittig Reaction : A New Route to α -Methoxyketones. Application to the Synthesis of Simplified Analogs of Artemisinin, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 4029-4030.
69. E. Fernández-Megía et S. V. Ley, Tri-*n*-butyl[trimethylsilyl]-ethoxymethoxymethyl]stannane : A Convenient Hydroxymethyl Anion Equivalent, *Synlett*, **2000**, 4, 455-458.

- 70a. Y. Ishii, K. Yamawaki, T. Yoshida, T. Ura et M. Ogawa, Oxidation of Olefins and Alcohols by Peroxo-Molybdenum Complex Derived from Tris(cetylpyridinium) 12-Molybdophosphate and Hydrogen Peroxide, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1868-1870.
- 70b. Y. Ishii, K. Yamawaki, T. Ura, H. Yamada, T. Yoshida et M. Ogawa, Hydrogen peroxide Oxidation Catalyzed by Heteropoly Acids Combined with Cetylpyridinium Chloride : Epoxidation of Olefins and Allylic Alcohols and Diols, and Oxidative Cleavage of 1,2-Diols and Olefins, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3587-3593
- 70c. Y. Sakata et Y. Ishii, A Versatile Transformation of *vic*-Diols into α -Hydroxy Ketones with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Peroxotungstophosphates, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6233-6235.
- 71a. S-I Murahashi, T. Naota et H. Hanaoka, Osmium-Catalyzed Oxidative Transformation of Alkenes to α -Ketols with Peracetic Acid, *Chem. Lett.*, **1993**, 1767-1770
- 71b. S-I Murahashi, T. Saito, H. Hanaoka, Y. Murakami, T. Naota, H. Kumobayashi et S. Akutagawa, Ruthenium-Catalyzed Oxidative Transformation of Alkenes to α -Ketols with Peracetic Acid. Simple Synthesis of Cortisone Acetate, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2929-2930.
72. A. J. Castellino et T. C. Bruice, Intermediates in the Epoxidation of Alkenes by Cytochrome P-450 Models. 2. Use of the *trans*-2,*trans*-3-Diphenylcyclopropyl Substituent in a Search for Radical Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7212-7519.
73. T. G. Traylor et F. Xu, Model Reactions Related to Cytochrome P-450. Effects of Alkene Structure on the Rates of Epoxide Formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1953-1958.
74. D. Ostović et T. C. Bruice, Intermediates in the Epoxidation of Alkenes by Cytochrome P-450 Models. 5. Epoxidation of Alkenes Catalyzed by a Sterically Hindered (meso-Tetrakis(2,6-dibromophenyl)porphinato)iron(III) Chloride, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6511-6117.
- 75a. M. Horikawa, T. Nakajima et Y. Ohfuné, Asymmetric Synthesis of Both Enantiomers of α -Benzylserine and α -Carboxymethylserine, *Synlett*, **1997**, 253-254.

- 75b S. Kulasegaram et R. J. Kulawiec, Chemo- and regioselective Isomerization of Epoxides to Carbonyl Compounds via Palladium catalysis, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59 , 7195-7196.
76. M. J. Calhorda, A. M. Galvão et C. Ünaleroğlu, Rhodaoxetane : Synthesis, Structure, and Theoretical Evaluation, *Organometallics*, **1993**, 12, 3316-3325.
77. D. Milstein et J. C. Calabrese, Oxidative Addition of Unactivated Epoxides to Iridium(I) Complexes. Formation of Stable Hydridoformylmethyl and -Acylmethyl Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 3773-3774.
78. H-O Kim, D. Friedrich, Ed Huber et Norton P. Peet, Preparation and Reactions of Optically Active 4-Hydroxy-1,3-dioxolanes : 2- Hydroxy Aldehyde Equivalent, *Synth. Comm.*, **1996**, 26 (18), 3453-3469.
79. P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manocchi et E. Santaniello, Baker's Yeast-Mediated Reduction of α -hydroxy Ketones and Derivatives : The Steric Course of the Biotransformation, *Tetrahedron*, **1994**, 50 (35), 10539-10548.
80. B. Kirschleger et R. Queignec, Heterogeneous mediated Alkylation of Ethyl Diethyl-Phosphonoacetate. A "One Pot" Access to α -Alkylated Acrylic Esters, *Synthesis Communication*, **1986**, 926-928.
81. P. Ferraboschi, D. Brembilla, P. Grisenti et E. Santaniello, Enzymatic Resolution of 2-Substituted Oxiranemethanols, a Class of Synthetically Useful Building Blocks Bearing a Chiral Quaternary Center, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5478-5480.
82. O. Hiromichi, M. Yoshitaka and the late T. Gen-Ichi, Formation of Optically Active Aryloxyacetaldehyde Cyanohydrin Acetates with the Aid of a Microorganism, *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, 53 (1), 215-222.
83. B. E. Leggetter and R. K. Brown, The Structure of Monobrominated Ethyl Indole-3-carboxylate and The Preparation of 7-Bromoindole, *Can. J. Chem.*, **1960**, 38, 1467-1471.
84. Mikel P. Moyer, John F. Shiurba et H. Rapoport, Metal-Halogen Exchange of Bromoindoles. A route to Substituted Indoles, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5106-5110.

- 85a. G. Bartoli et G. Palmieri, The Reaction of Vinyl Grignard Reagents with 2-Substituted Nitroarenes: A new Approach to the Synthesis of 7-Substituted Indoles, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30 (16), 2129-2132.
- 85b. Adrian P. Dobbs, M. Voyle et N. Whittall, Synthesis of Novel Indole Derivatives: Variations in the Bartoli Reaction, *Synlett*, **1999**, 10, 1594-1596.
- 85c. A. Dobbs, Total Synthesis of Indoles from *Tricholoma* Species via Bartoli / Heteroaryl Radical Methodologies, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 638-641.
86. M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Palmieri et M. Petrini, Mechanistic Studies on the Reaction of Nitro- and Nitrosoarenes with Vinyl Grignard Reagents, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1991**, 657-663.
- 87a. G. F. Smith, Indoles. Part I. The Formylation of Indole and Some Reactions of 3-Formylindole, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3842-3846.
- 87b. Philip N. James et H. R. Snyder, Indole-3-aldehyde, *Org. Synth. Vol. 39*, **1959**, 828-832
- 87c. W. E. Noland et C. Reich, Synthesis and Reactions of 5-Bromoskatole and 5-Bromo-1,3-dimethylindole, *J. Org. Chem.*, **1967**, 35, 828-832.
- 87d. M. Somei, F. Yamada, M. Kunimoto et C. Kaneto, A Practical One Pot Synthesis of 4-Alkoxy-3-formylindoles, *Heterocycles*, **1984**, 22, 797-801.
- 87e. R. Di Fabio, A. M. Capelli, N. Conti, A. Cugola, D. Donati, A. Feriani, P. Gastaldi, G. Gaviraghi, C. T. Hewkin, F. Micheli, A. Missio, M. Mugnaini, A. Pecunioso, D. M. Quaglia, E. Ratti, L. Rossi, G. Tedesco, D. G. Trist et A. Reggiani, Substituted Indole-2-carboxylates as *in Vivo* Potent Antagonists Acting as the Strychnine-Insensitive Glycine Binding Site, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 841-850.
- 87f. M. Mor, S. Rivara, C. Silva, F. Boridi et V. Plazzi, Melatonin Receptor Ligands: Synthesis of New Melatonin Derivatives and Comprehensive Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) Study, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 3831-3844.
88. F. T. Tyson et J. T. Shaw, A New Approach to 3-Indolecarboxaldehyde, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2273-2274.

89. P. E. Sonnet, Synthesis of the Trail Marker of the Texas Leaf-Cutting Ant, *Atta texana* (Buckley), *J. Med. Chem.*, **1972**, 15, 97-98.
90. X. Doisy, M. Dekhane, M. Le Hyaric, J-F. Rousseau, S. K. Singh, S. Tan, V. Guillemot, 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.
91. R. D. Clark et D. B. Repke, The Leimgruber-Batcho Indole Synthesis, *Heterocycles*, **1984**, 22 (1), 195-220.
- 92a. A. D. Batcho et W. Leimgruber, Indoles from 2-Methylnitrobenzene by Condensation with Formamide Acetals Followed by Reduction : 4-Benzyloxyindole, *Org. Synth. Coll. Vol. VII*, **1990**, 34-41.
- 92b. A. P. Kosikowski, H. Ishida et Y-Y. Chen, New Synthesis and Some Selected Reactions of the Potential Ergot Alkaloid Precursor Indole-4-carboxaldehyde, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45 (16), 3350-3352.
- 92c. U. Hengartner, A. D. Batcho, J. F. Blount, W. Leimgruber, M. E. Larscheid et J. W. Scott, New Synthesis of Racemic Tryptophans, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (22), 3748-3752.
- 93a. H. Suzuki, H. Gyoutoku, H. Yokoo, M. Shinba, Y. Sato, H. Yamada et Y. Murakami, Unexpected Formation of Quinolone Derivatives in Reissert Indole Synthesis, *Synlett*, **2000**, 8, 1196-1198.
- 93b. D. J. Sall, A. E. Arfsten, J. A. Bastian, M. L. Denney, C. S. Harms, J. R. McCowan, J. M. Morin, Jr., J. W. Rose, R. M. Scarborough, M. S. Smyth, S. L. Um, B. G. Utterback, R. T. Vasileff, J. H. Wikel, V. L. Wyss et J. A. Jakubowski, Use of Conformationally Restricted Benzamides as Arginine Surrogates in the Design of Platelet GPIIb-IIIa Receptor Antagonists, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 2843-2857.
94. D. E. Rudisill et J. K. Stille, Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Indoles, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5856-5866.
95. P. J. Harrington et L. S. Hegedus, Palladium-Catalyzed Reactions in the Synthesis of 3- and 4-Substituted Indoles. Approaches to Ergot Alkaloids, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49 (15), 2657-2662.

96. M. Akazome, T. Kondo et Y. Watanabe, Palladium Complex-Catalysed Reductive *N*-Heterocyclisation of Nitroarenes : Novel Synthesis of Indoles and 2*H*-Indoles Derivatives, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3375-3380.
- 97a. R. J. Sundberg et T. Yamakasi, Rearrangements and Ring Expansions during the Deoxygenation of β,β -Disubstituted *o*-Nitrostyrenes, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 290-294.
- 97b. A. S. Cotterill, C. J. Moody et J. R. A. Roffey, An Improved Synthesis of the Indolequinone Anticancer Agent EO9, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 7223-7230.
98. B. C. Söderberg et J. A. Shriver, Palladium-Catalyzed Synthesis of Indoles by Reductive *N*-Heteroannulation of 2-Nitrostyrenes, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (17), 5838-5845.
99. B. C. Söderberg, A. C. Chisnell, S. N. O'Neil et J. A. Shriver, Synthesis of Indoles Isolated from *Tricholoma* Species, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64 (26), 9731-9734.
100. P. G. Gassman, T. J. van Bergen, D. P. Gilbert et B. W. Cue, Jr., A General Method for the Synthesis of Indoles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 5495-5508.
101. H. R. Snyder, C. B. Thompson et R. L. Hinman, The Synthesis of an Indazole Analog of DL-Tryptophan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2009-2012.
102. T. Yoshida, N. Matsuura, K. Yamamoto, M. Doi, K. Shimada, T. Morie et S. Kato, Practical Synthesis of 1*H*-Indazole-3-carboxylic Acid and Its Derivatives, *Heterocycles*, **1996**, 43 (12), 2701-2712.
103. M. Ferrari, A. Ripa, G. Ripa et M. Sisti, An Improved Synthesis of Indazole-3-carboxylic Acid, *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 531-532.
104. M. De Amici, B. Frölund, H. Hjeds et P. Krogsgaard-Larsen, Analogues of the low-efficacy partial GABAA agonist 4-PIOL. Syntheses and *in vitro* pharmacological studies, *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26, 625-631.
105. G. Zweifel, G. R. Hahn et T. M. Shoup, Exceptionally Facile Reduction of Carboxylic Esters to Aldehydes by Lithium Aluminium Hydride in the Presence of Diethylamine, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5486-5487.

- 106a. G. R. Bedford, F. C. Cooper, M. W. Partridge et M. F. G. Stevens, Triazinoindazoles, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5901-5908.
- 106b. N. P. Buu-Hoi, J. P. Hoeffinger et P. Jacquignon, Indazole-3-carboxylic Acids and their Derivatives, Institut de Chimie des Substances Naturelles du C. N. R. S., , 1964, 239-240.
107. S. Nahm et S. M. Weinreb, N-Methoxy-N-Methylamides as Effective Acylating Agents, *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22 (39), 3815-3818.
108. P. Fludzinski, D. A. Evrard, W. E. Bloomquist, W. B. Lacefield, W. Pfeifer, N. D. Jones, J. B. Deeter et M. L. Cohen, Indazoles as Indole Bioisosteres : Synthesis and Evaluation of the Tropanyl Ester and Amide of Indazole-3-carboxylate as Antagonists at the Serotonin 5HT3 Receptor, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30 (9), 1535-1537.
109. Z. Arnold, Synthetic Reactions of Dimethylformamide. XXII.*Formation and Preparation of Formyl Derivatives of Indene, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **1965**, 30, 2783-2793.
110. W. L. Mock et H. R. Tsou, A Procedure for Diethoxymethylation of Ketones, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2557-2561.
111. R. Dasgupta et U. R. Ghatak, A Simple Synthesis of α,β -Unsaturated Aldehydes by 1,3-Carbonyl Transposition Through One Carbon Homologation, *Tetrahedron Letters*, **1985**, 26 (12), 1581-1584.
112. J. Moskal et A. M. van Leusen, Synthesis of Aldehydes by a One-Carbon Homologation of Ketones and Aldehydes via α, β -Unsaturated Isocyanides, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1987**, 106, 137-141.
113. ADIR et compagnie, *Brevet Européen N°0488897*, **1994**.
114. C. J. Schmidle et P. G. Barnett, The Preparation of Cinnamaldehydes by the Formylation of Styrenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 3209-3210.
115. P. C. Traas, H. Boelens et H. J. Takken, Vilsmeier Formylation of Vinylcyclopropanes II, *Recueil, Journal of the Royal Netherlands Chemical Society*, **1976**, 95 (3), 57-66.

116. J-L Parrain, A. Duchêne et J-P Quintard, 1-Tributylstannyl-3,3-diethoxyprop-1-ene as a d^3 Acrolein Equivalent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 187-189.
117. Ch. S. Rao, M. Chandrasekharam, B. Patro, H. Ila et H. Junjappa., Facile One Pot Thermal Dehydration and Dethioacetalization of β -Hydroxydithioacetals with Dimethyl Sulphoxide : Synthesis of α,β -Unsaturated Aldehydes, *Tetrahedron*, **1994**, 50(19), 5783-5794.
118. S. M. S. Chauhan et H. Junjappa, The Reactions of α -Keto and α -Cyanoketene-S,S-Acetals with Guanidine and Thiourea : A New General Synthesis of Alkoxy-Pyrimidines, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1779-1787.
119. F. Effenberger, The Chemistry of Enol Ethers, *Angew. Chem. Internat. Edit. Engl.*, **1969**, 8 (5), 295-400.
120. J. Ficini, S. Falou, A.-M. Touzin et J. d'Angelo, Sur la Genèse de Lithiens Vinyliques Fonctionnels Equivalents de l'Enolates de l'Acétaldehyde et leur Utilisation en Synthèse, *Tetrahedron Letters*, **1977**, 40, 3589-3592.
121. L. Duhamel et F. Tombret, Efficient Synthesis of a New Nucleophilic Acetaldehyde Equivalent : (*Z*)-2-(Trimethylsiloxy)vinyllithium, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3741-3742.
122. E. J. Corey et D. Enders, Synthetic Routes to Polyfunctional Molecules via Metallated N, N-Dimethylhydrazones, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 1, 11-14.
123. S. F. Martin, Synthesis of Aldehydes, Ketones, and Carboxylic Acids from Lower carbonyl Compounds by C-C Coupling Reactions, *Synthesis*, **1979**, 633-665.
- 124a. A. Yasuhara, S. Akiyama et M. Nakagawa, Linear Conjugated Systems Bearing Aromatic Terminal Groups. X. Syntheses and Electronic Spectra of α , ω -Di-1-naphthyl- and α , ω -Di-2-naphthylpolyenes, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1972**, 45, 3638-3645.
- 124b. M. Edens, D. Boerner, C. R. Chase, D. Nass et M. D. Schiavelli, Mechanism of the Meyer-Schuster Rearrangement, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42 (21), 3403-3408.

- 124c. J. Andres , A Theoretical Study of the Meyer-Schuster Reaction Mechanism : Minimum-Energy Profile and Properties of Transition-State Structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 666-674.
125. P. K. Mahata, O. Barun, H. Ila et H. Junjappa, Formation of Acetaldehyde Enolate from Vinyl Acetate and its Reaction with Aromatic and Heterocyclic Acetaldehydes : An efficient Synthesis of Enals and Polyenals, *Synlett*, **2000**, 9, 1345-1347.
126. J.-M. Nuzillard, A. Boumendjel et G. Massiot, a New Synthesis of α,β -Unsaturated Aldehydes, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30 (29), 3779-3780.
127. T. M. Cresp, M. V. Sargent et P. Vogel, A Synthesis of α,β -Unsaturated Aldehydes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1974**, 37-41.
128. L. Belachmi, Acides 7-(2H-1-benzopyran-3-yl)hepta-2,4,6-triénoïques et dérivés : Synthèse et Evaluation Pharmacologique, *Thèse de doctorat*, Université de Nantes, **1992**.
129. H. Bredereck, R. Gompper, R. Bangert et H. Herlinger, Synthese des Imidazols, *Ber.*, **1964**, 97, 827-829.
130. N. Daubresse, C. Francesch et C. Rolando, Phase Transfer Wittig Reaction with 1,3-Dioxolan-2-yl-methyltriphenyl phosphonium Salts : an Efficient Method for Vinylogation of Aromatic Aldehydes, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 10761-10770.
131. G. Soula, Tris(polyoxaalkyl)amines (Trident), a New Class of Solid-Liquid Phase-Transfer Catalysts, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3717-3721.
132. T. Sakai, K. Kohda, S. Tsuboi, M. Utaka et A. Takeda, Synthesis of 5-[(*E*)-1-Alkenyl]-3(2*H*)-furanones by the Stereoselective Dehydration with Me_3SiCl , *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1987**, 60, 2911-2915.
133. F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet et J. M. Conia, Wet Silica Gel ; A Convenient Reagent for Deacetalization, *Synthesis*, **1978**, 63-64.
134. E. E. Royals et E. R. Covington, Synthesis of β -Methylcinnamaldehyde, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 1697-1698.
135. J. Ficini et H. Normant, Preparation d'aldéhydes et d'amines éthyléniques par synthèse magnésienne, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 6, 1294-1298.

136. M. M. Julia, Emploi des cétones β -chlorovinylées à la synthèse de quelques polyènes et hétérocycles, *Ann. Chim.*, 1950, 5, 595-600.
137. C. R. Hauser et J. K. Lindsay, Aldol Condensation of Ethyl Acetate with Ketones to Form β -Hydroxy Esters by Lithium Amide, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 75, 1050.
138. P. Ducrey, Synthèses d'Analogues Structuraux de Rétinoïdes à Potentialités Thérapeutiques : Aryl-7 Méthyl-3 Octatriène-2,4,5 oates d'Alkyle tout-*E*, *Thèse de doctorat*, Université de Nantes, 1985.
139. C. F. H. Allen, C. O. Edens, Jr, Phenylpropargylic Aldehyde, *Organic Synthesis*, Wiley : New-York, 1955, Collect. Vol. III, p 731.
- 140a. D. Comins et A. I. Meyers, A Facile and Efficient Formylation of Grignard Reagents, *Synthesis*, 1978, 403-404.
- 140b. W. Amaratunga et J. M. J. Fréchet, The Role of Chelation in the Formylation of Grignard Reagents With *N*-Formyl Amines, *Tetrahedron Letters*, 1983, 24 (11), 1143-1146.
141. G. A. Olah, G. K. S. Prakash et M. Arvanaghi, Synthetic Methods and Reactions ; Part 109. Improved Preparation of Aldehydes and Ketones from *N,N*-Dimethylamides and Grignard reagents, *Synthesis*, 1984, 228-229.
142. G. A. Olah, L. Ohannesian et M. Arvanaghi, Synthetic Methods and Reactions. 119. *N*-Formylmorpholine : A New and Effective Formylating Agent for the Preparation of Aldehydes and the Preparation of Aldehydes and Dialkyl(1-Formylalkyl)phosphonates from Grignard or Organolithium Reagents, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3856-3857.
- 143a. E. R. H. Jones, L. Skattebøl et M. C. Whiting, Researches on Acetylenic Compounds. Part LX.* The Synthesis of Three Natural Polyacetylenic Hydrocarbons, *J. Chem. Soc.*, 1958, 1054-1059.
- 143b. K. Mikami, H. Matsueda et T. Nakai, Intramolecular Ene Approach to the Bicyclic Subunit of Neocarzinostatin Chromophore : Tandem Ene Cyclisation-Cycloaromatization Sequence, *Synlett*, 1993, 23-25.
- 143c. K. Mikami, H. Matsueda et T. Nakai, Intramolecular 11-(3,4) Ene Approach to the Bicyclic Core of Eneidyne Antibiotics : Dynemicin, Calicheamicin et Esperamicin, *Tetrahedron Letters*, 1993, 34(22), 3571-3572.

- 144a. J. A. Marschall, S. L. Crooks et B. S. DeHoff, Cembranolide Total Synthesis. Macrocyclization of (α -Alkoxyallyl)stannane-Acetylenic Aldehydes as a Route to Cembrane Lactones, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1616-1623.
- 144b. N. A. Petasis et K. A. Teets, A New Synthetic Approach to Eneidyne Related to the Neocarzinostatin Chromophore from α -Trimethylsilyl α -Allenyl Carbonyl Compounds, *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34 (5), 805-808.
- 144c. M. Rucker et R. Brückner, First Generation of the Dienediyne Portion of a Dienediyne Model of the Neocarzinostatin Chromophore by a McMurry Reaction, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38 (42), 7353-7356.
145. M. Journet, D. Cai, L. M. DiMichele et R. D. Larsen, Highly Efficient Synthesis of α,β -Acetylenic Aldehydes From Terminal Alkynes Using DMF As the Formylating Reagent, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 6427-6428.
146. A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, R. Bossa, I. Galatulas et M. Ninci, Synthesis and Cardiotoxic Activity of 2-indolinons, *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, 25, 187-190.
147. F. S. Prout, V. D. Beaucaire, G. R. Dyrkacz, W. M. Koppes, R. E. Kuznicki, T. A. Marlewski, J. J. Pienkowski et J. M. Puda, The Knoevenagel Reaction. A Kinetic Study of the Reaction of (+)-3-Methylcyclohexanone with Malonitrile, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38(8), 1512-1517.
148. Kun Liu et Libo Xu, Synthesis of 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones via Formal Cycloaddition Reactions, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 3299-3302.
149. W. Borsche et L. Bütschli, Über Chinolyl-4-brenztraubensäure und Chinolyl-4-essigsäure, *Just. Lieb. Ann. Chem.*, **1936**, 22, 256.
150. Bamberg et B. Johansson, Preparation of Quinolyl-3-acetic Acids, *Acta Chem. Scand.*, **1968**, 22, 2422-2428.
- 151a. A. Einhorn, Ueber die Py-1-chinolyl- α -Oxypropionsäure, *Ber. Der Dent. Chem. Ges.*, **1886**, 19, 904-911.
- 151b. R. B. Woodward et E. C. Kornfeld, The Action of Alkali on Chloralquinaldine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2508.

152. H. Gilman et S. M. Spatz, Organometallic Derivatives of Carbazole and Quinoline. Amides of 3-Quinoline-carboxylic Acid, *J. Org. Chem.*, **1941**, 1553-1557.
153. F. Zymalkowski et P. Tinapp, Zur Chemie des Chinolin-carbaldehyds-(3), *Ann.*, **1966**, 98-107.
154. G. Vavon, R. Dulou et N. Lozach, Acide Phénylpropiolique, Manipulation de Chimie Organique, **1946**, 179-180.
155. V. Nair, S. B. Panicker, A. Augustine, T. G. George, S. Thomas et M. Vairamani, An efficient Bromination of Alkenes Using Cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) and potassium bromide, *Tetrahedron*, 2001, 57, 7417-7422.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

156. A. Ullrich et J. Schlessinger, Signal Transduction by Receptor with Tyrosine Kinase Activity, *Cell*, **1990**, 61, 203-212.
157. J. Massagué et M. P. Czech, The Subunit Structures of Two Distinct Receptor for Insuline-like growth Factors I and II and Their Relationship to the Insulin Receptor, *J. Biol. Chem.*, **1982**, 257 (9), 5038-5045.
158. C. A. Koch, D. Anderson, M. F. Moran, C. Ellis et T. Pawson, SH2 and SH3 Domains : Elements That Control Interactions of Cytoplasmic Siganling Proteins, , *Science*, **1991**, 252, 668-674.
159. T Pawson et G. D. Gish, SH2 and SH3 Domains : From Structure to Function, *Cell*, **1992**, 71, 359-362.
160. J. Schlessinger et A. Ullrich, Growth Factor Signaling by Receptor Tyrosine Kinases, *Neuron*, **1992**, 9, 383-391.
161. O. M. Rosen, Structure and Function of Insulin Receptors, *Diabetes*, **1989**, 38, 1508-1511.
162. B. Cheatham at C. R. Kahn, Insulin Action and Insulin Signaling Network, *Endocrin. rev.*, **1995**, 16 (2), 117-142.

163. X. J. Sun, P. Rothenberg, C. R. Kahn, J. M. Backer, E. Araki, P. A. Wilden, D. A. Cahill, B. J. Goldstein et M. F. White, Structure of the Insulin receptor Substrate IRS-1 defines a Unique Signal Transduction Protein, *Nature*, **1991**, 352, 73-77.
164. A. Virkamäki, K. Ueki et C. R. Kahn, Protein-protein Interaction in Insulin Signaling and the Molecular Mechanisms of Insulin Resistance, *J. Clin. Invest.*, **1999**, 103, 931-943.
165. D. Le Roith et Y. Zick, Recent Advances in Our Understanding of Insulin Action and Insulin Resistance, *Diabetes Care*, **2001**, 24 (3), 588-597.
166. P. R. Shepherd, D. Withers et K. Siddle, Phosphoinositide 3-kinase : the key switch mechanism in Insulin Signaling, *Biochem. J.*, **1998**, 333, 471-490.
- 167a. J. A. Escobedo, S. Navankasattusas, W. M. Kavanaugh, D. Milfay, V. A. Fried et L. T. Williams, cDNA Cloning of a Novel 85kd Protein That Has SH2 Domains and Regulates Binding of PI3-Kinase to the PDGF β -Receptor, *Cell*, **1991**, 65, 72-82.
- 167b. T. F. Franke, D. R. Kaplan, L. C. Cantley et A. Toker, Direct regulation of the Akt Proto-Oncogene Product by Phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate, *Science*, **1997**, 275, 665-666.
168. D. R. Alessi et C. P. Downes, The role of PI 3-kinase in Insulin Action, *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, 151-164.
169. D. R. Alessi, S. R. James, C. P. Downes, A. B. Holmes, P. R. J. Gaffney, C. B. Reese et P. Cohen, Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent Protein Kinase which Phosphorylates and Activates protein Kinase B α , *Current Biology*, **1997**, 7 (4), 261-269.
170. P. J. Coffer, J. Jin et J. R. Woodgett, Protein Kinase B (c-Akt) : a Multifunctional Mediator of Phosphatidylinositol 3-kinase Activation, *Biochem. J.*, **1998**, 335, 1-13.
171. Q. Wang, R. Somwar, P. J. Bilan, Z. Liu, J. Jin, J. R. Woodgett et A. Klip, Protein Kinase B/Akt Participates in Glut4 translocation by Insulin in L6 Myoblast, *Mol. Cell. Biol.*, **1999**, 19 (6), 4008-4018.

172. A. D. Khon, S. A. Summers, M. J. Birnbaum et R. A. Roth, Expression of a Constitutively Active Akt Ser/Thr Kinase in 3T3-L1 Adipocytes Stimulates Glucose Uptake and Glucose Transporter 4 translocation, *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271 (49), 31372-31378.
173. Standaert, L. Galloway, P. Karman, G. bandyopadhyay, J. Moscat et R. V. Farese, Protein Kinase C ζ as a Downstream Effector of Phosphatidylinositol 3-kinase during Insulin Stimulation in Rat Adipocytes, *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272 (48), 30075-30082.
174. D. A. E. Cross, D. R. Alessi, P. Cohen, M. Andjelkovich et B. A. Hemmings, Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 by Insulin Mediated by Protein Kinase B, *Nature*, **1995**, 378, 785-789.
175. E. Hajdich, D. R. Alessi, B. A. Hemmings et H. S. Hundal, Constitutive Activation of Protein Kinase Ba by Membrane Targeting Promotes Glucose and System A Amino Acid Transport, Protein Synthesis, and Inactivation of Glycogen Synthase Kinase 3 in L6 Muscle Cells, *Diabetes*, **1998**, 47, 1006-1013.
176. J. M. Tavaré et R. M. Denton, Studies on the Autophosphorylation of the Insulin Receptor from Human Placenta. Analysis of the Sites Phosphorylated by Two-dimensional Peptide Mapping, *Biochem. J.*, **1988**, 250, 509-519.
177. J. M. Tavaré, R. M. O'Brien, K. Siddle et R. M. Denton, Analysis of Insulin-receptor Phosphorylation Sites in Intact Cells by Two-dimensional Phosphopeptide Mapping, *Biochem. J.*, **1988**, 253, 783-788.
178. T. Issad, J. M. Tavaré et R. M. Denton, Analysis of Insulin Receptor Phosphorylation Sites in Intact Rat Liver Cells by Two-dimensional Phosphopeptide Mapping, *Biochem. J.*, **1991**, 275, 15-21.
179. M. Combettes-Souverain, L. Pénicaud, P. Ferré et T. Issad, Increased Mitogen-activated Protein Kinase Expression and Activity in White Adipose Tissue of Ventromedial Hypothalamus-lesioned Rats, *Diabetologia*, **1997**, 40, 533-540.

Résumé :

La déméthylasterriquinone B₁ est une molécule naturelle, non peptidique, récemment découverte, après screening, pour ses propriétés insulino-mimétiques.

C'est dans ce cadre que nous avons développé une stratégie de synthèse pour la préparation de 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, analogues de ce composé.

Ainsi, l'accès à ces benzoquinones peut-être envisagé à partir de 3-aryl-1-hydroxypropan-2-ones *via* des 4-aryl-6-arylméthylidène-3-hydroxypyrane-2,5-diones, produits provenant de la condensation de 4-aryl-3-hydroxypyrane-2,5-diones et de dérivés aromatiques formylés.

Aussi, de nombreuses méthodes pour la synthèse des cétoles et des aldéhydes aromatiques intermédiaires ont été étudiées dans ce mémoire.

Les benzoquinones synthétisées ont été soumises à des tests *in vitro*, de phosphorylation du récepteur à l'insuline et de la protéine kinase B, molécule clé dans le signal de transmission de l'insuline.

Les structures les plus actives ont été administrées, par voie orale, à des souris hyperglycémiques et hyperinsulinémiques. Les premiers résultats pharmacologiques confirment l'intérêt de ces molécules en tant qu'agents insulino-mimétiques.

**Title : SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF
3,6-DIARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES AS INSULIN MIMETIC AGENTS**

Abstract :

Demethylasterriquinone B₁ is a nonpeptidyl, small natural molecule, recently discovered, by screening, as an insulin mimetic agent.

In this way, we have developed a synthetic method for the preparation of 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, analogues of this compound.

The access to these benzoquinones may be envisaged from 3-aryl-1-hydroxypropan-2-ones *via* 4-aryl-6-arylméthylidène-3-hydroxypyrane-2,5-diones, products of condensation of 4-aryl-3-hydroxypyrane-2,5-diones and aromatic aldehydes.

So, several methods for the synthesis of ketol and aldehyde intermediates were investigated in this work.

The target benzoquinones were evaluated *in vitro*, on insulin receptor and protein kinase B phosphorylation, a key molecule in the transduction signal of insulin.

The most active structures were orally administrated to hyperglycemic and hyperinsulinemic mice. The first pharmacological results confirm the interest of such compounds as insulin mimetic agents.

Discipline : Pharmacie
Spécialité doctorale : Chimie Thérapeutique

Mots clés : Antidiabétiques, Insulino-mimétiques, Cétoles, 3-arylpropénal, 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, 4-aryl-6-arylméthylidène-3-hydroxypyrane-2,5-diones.

Adresse du laboratoire :

Laboratoires de chimie Organique et Chimie Thérapeutique
U. F. R. des Sciences Pharmaceutiques
1, rue Gaston Veil, BP 53508,
44035 Nantes Cedex 01 - France
