



REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ des FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :.....

Série :.....

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle
EN CHIMIE

OPTION
Chimie Organique

THEME

**Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de
nouveaux dérivés poly-hétérocycliques à base
d'imidazole**

PAR

Houssef BOULEBD

Soutenu le 25/01/2016 devant le jury :

Président	A. DEBACHE	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine (Algérie)
Directeur de Thèse	A. BELFAITAH	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine (Algérie)
Examineur	S. BENAYACHE	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine (Algérie)
Examineur	D. A. ROUAG	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine (Algérie)
Examineur	L. ISMAILI	Pr. U. de Franche-Conté (France)
Examinatrice	C. BENTCHOUALA	Pr. U. Constantine 3 (Algérie)

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ des FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :.....

Série :.....

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle
EN CHIMIE

OPTION
Chimie Organique

THEME

**Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de
nouveaux dérivés poly-hétérocycliques à base
d'imidazole**

PAR

HousseM BOULEBD

Soutenu le 25/01/2016 devant le jury :

Président	A. DEBACHE	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine (Algérie)
Directeur de Thèse	A. BELFAITAH	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine (Algérie)
Examineur	S. BENAYACHE	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine (Algérie)
Examineur	D. A. ROUAG	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine (Algérie)
Examineur	L. ISMAILI	Pr. U. de Franche-Conté (France)
Examinatrice	C. BENTCHOUALA	Pr. U. Constantine 3 (Algérie)

« La chance ne sourit qu'aux esprits bien préparés. »

Louis Pasteur 1822/1895

Remerciements

Ce projet de thèse a été réalisé au sein de l'équipe « Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique » (SMOTH) du laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR), de l'université des frères Mentouri-Constantine.

Ma reconnaissance revient principalement au Professeur Ali BELFAITAH qui, en m'encadrant au cours de ces trois années, m'a offert l'opportunité de travailler sur un projet scientifique intéressant et stimulant. Je le remercie de m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche ainsi que pour la confiance qu'il m'a toujours accordée. Son œil critique m'a été d'une grande aide pour avancer que ce soit aussi bien à la paillassé que pendant la rédaction de cette thèse. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans ses qualités d'enseignement, sa patience et sa compréhension.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude envers le Docteur Abdelmalek BOURAIYOU qui m'a donné les premières initiations ainsi que pour son aide, ses précieux conseils et le partage de son expérience.

J'exprime ma profonde reconnaissance au professeur José Luis Marco-Contelles du Laboratoire de Chimie Médicinale de l'IQOG (Instituto de Química Orgánica General) du CSIC de Madrid (Espagne), et de l'UINI (Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica), de l'université Complutense de Madrid (UCM) pour l'intérêt manifesté pour ce travail, pour les analyses structurales effectuées, sa disponibilité et les efforts déployés pour la concrétisation de toutes les analyses biologiques (tests anti-Alzheimer).

Que Madame le professeur Manuela G. López, et Messieurs les professeurs Alejandro Romero et Javier Egea, ainsi que Melle. Cristina Sánchez-Carabias, de l'Université complutense de Madrid (Espagne), Mr. le professeur Lhassane Ismaili du Laboratoire Nanomédecine, Imagerie et thérapeutique EA 4662, UFR Sciences Médicales et Pharmaceutiques, Université de Franche-Comté, Besançon (France), ainsi que Mme. le professeur Manuela Bartolini du département des sciences pharmaceutiques de l'université de Bologne (Italie), puissent trouver à travers cette thèse l'expression de ma profonde gratitude pour la réalisation des différents tests anti-Alzheimer.

Ma profonde gratitude va également à Mme. le Docteur Chafia Bentchouala du laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine, et à Mr. le professeur Noureddine Kacem Chaouche du laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de

l'Activité Microbienne, Université des frères Mentouri-Constantine, pour les facilités accordées dans la réalisation des tests antimicrobiens.

Mes remerciements vont également au Pr. Hocine Merazig, et au Dr. Sofiane Bouacida, de l'unité CHEMS, de l'université des frères Mentouri-Constantine, pour la partie réservée aux analyses de spectroscopie des Rayons X.

J'adresse mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance à Mr. le professeur Abdelmadjid Debache du département de chimie de l'université des frères Mentouri-Constantine d'avoir accepté de présider ce jury, et à MM. les professeurs Lhassane Ismaili de l'université de Franche-Comté (France), Samir Benayache et Djamil-Azzedine Rouag, de l'université des frères Mentouri-Constantine, ainsi qu'à Mme. le Docteur Chafia Bentchouala qui ont accepté de juger ce travail et pris le temps de l'examiner.

J'exprime ensuite mes remerciements pour tous les anciens et les nouveaux membres de l'équipe "Pr. Mebarek Bahnous, Dr. Alliouche Hayette, Dr. Hayour Hasna, Melle. Sana Zama, Mme. Chelghoum Meryem, Mme. Benhassine Anfel" et Mr. Bouchouit Mehdi de l'unité de recherche ECHEMS, quant à l'ambiance dans laquelle ils m'ont permis de travailler pendant ces années.

Les études décrites dans cette thèse n'auraient pas pu être réalisées sans de nombreuses bonnes volontés. Tout particulièrement, je voudrais remercier pour leur aide, le personnel des différents services communs : Mr. Nacer et El Amri de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et Mr. Touil Azzedine de la spectroscopie infra-rouge, ainsi que toutes les personnes qui ont contribué au bon déroulement et à l'aboutissement de cette thèse

Merci aussi à toutes les personnes que j'ai pu côtoyer dans le laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques SMIB en particulier, Imene AMINE KHODJA et Chems Eddine DERABLI.

Enfin, je ne peux pas terminer cette page sans remercier mon cher père et ma chère mère qui m'ont forgé et m'ont poussé à suivre mes choix. Je leur serai toujours reconnaissant de m'avoir transmis des valeurs de courage, de persévérance et de rigueur et d'avoir été d'un soutien irréprochable. Je remercie aussi mes chers frères Adel et Mohamed Redha qui m'ont toujours entouré ce qui m'a permis d'acquérir plus de force.

Abréviations & Symboles utilisés

A

AAPH : (dichlorhydrate de 2,2'-azobis(2-amidinopropane)).

AChE : Acétylcholine estérase.

ADN : Acide déoxyribonucléique.

ALAT : Alanine aminotransférase.

ANOVA : Analyse de la variance (modèle statistique)

Ar : Aryle.

Arom : Aromatique.

Asc : acide ascorbique.

ATP : Adénosine triphosphate.

B

Bn : Benzyle.

Bu : Butyle.

BuChE : Butyrylcholine estérase.

BuChEI : Inhibiteur de la butyrylcholine estérase.

n.BuLi : *n*.Butyllithium.

C

CCM : Chromatographie sur couche mince.

Célite : Agent de filtration à base de silice.

ChAT : Choline acétyltransférase.

CMI (MIC) : Concentration minimale inhibitrice.

Conc. : Concentré.

COX-2 : Cyclooxygénase-2.

D

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

Db : *Trans, trans* dibenzylidèneacétone.

DCE : 1,2-Dichloroéthane.

DCM : Dichlorométhane.

DHP : 1,4-dihydropyridine.

DMA : *N,N* diméthylacétamide.

DME : 1,2-diméthoxyéthane (glyme).

DMF : *N,N*-diméthylformamide.

DMPD : Balayage du radical cation *N, N*-diméthyl-*p*-phénylènediamine.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

DRO : Radicaux dérivés de l'oxygène.

DTBP : Di-*tert*.butylpéroxyde.

DTNB : Acide 5,5- dithiobis-2-nitrobenzoïque.

E

EC₅₀ : Concentration efficace médiane.

EeAChE : Electrophorus electricus acétylcholinestérase.

EMEM : Eagle's Minimum Essential Medium.

ERO : Espèces réactives oxygénées.

éq. : Équivalent.

EqBuChE : Butyrylcholinestérase équine

Et : Ethyle.

EWG (GEA) : Groupement électroattracteur (electron-withdrawing group).

F

FDA : Agence fédérale pour le médicament et l'alimentation (Food & Drug Administration). USA

FL : Fluorescéine.

FLIP : perte de fluorescence au cours d'un photo-blanchiment local.

FRAP : Capacités réductrices ferriques d'antioxydants.

FT IR : Infra-rouge à transformée de Fourier.

H

hAChE : Acétylcholinestérase humaine.

HBV : Virus de l'hépatite B.

Het : Hétérocycle.

HepG2 : Cellules hépatiques humaines de type 2.

HIV-1 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1.

HWE : Horner-Wadsworth-Emmons (réaction).

Hz : Hertz.

I

IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane.

I. R : Infra-rouge.

L

LDA : Lithium *di*.isopropylamidure.

LPO : Peroxydation des lipides.

M

MA : Maladie d'Alzheimer.

Naph : Naphtyl.

MCRs : Réaction à multi-composants.

Me : Méthyle.

MHA : Mueller-Hinton-Agar.

MTB : Mycobacterium tuberculosis.

MTS : Bromure de 3-(4,5-diméthyl-2-thiazolyl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium.

MTT : Bromure de 3-(4,5-diméthyl-2-thiazolyl)-2,5-diphényl-2H-tétrazolium.

MW : Micro-wave (micro-onde).

N

NBS : *N*-bromosuccinimide.

NHE-1 : Enzyme échangeur H⁺/Na⁺ de type 1.

NIS : *N*-iodosuccinimide.

NNRTIs : Inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor).

NMP : *N*-méthylpipéridone.

NSAIDs : Médicaments anti inflammatoires non stéroïdaux.

O

ORTEP : Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot.

ORAC : Capacité d'absorbance du radical oxygène.

P

PBI : Polybenzimidazole.

Ph : Phényle

pH : Poids en hydrogène (mesure de l'acidité).

PKB : Protéine kinase B.

ppm : Partie par million.

PN : Peroxynitrite.

Pyra : Pyrazole.

Pyrro : Pyrrolidine.

R

RAF : Fibrosarcome rapidement accéléré (Rapidly accelerated fibrosarcoma).

Rdt : Rendement.

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RTILs : Liquides ioniques à température ambiante (room temperature ionic liquids).

Rf : Rapport frontal.

RFAP : Redistribution de fluorescence après photo-blanchiment.

RX : Rayons X.

S

SAR : Relation structure-activité (structure activity relationship).

s.e.m : Erreur standard maximale.

Sc(OTf)₃ : Triflate de scandium.

T

T.A ou T.amb : Température ambiante.

TB : Tuberculose.

TBHP : *Tert*-butylhydroperoxyde.

***t*-BuOK** : *Tert*-butylate de potassium.

TCBS : Milieu de culture et d'isolement sélectif des bactéries.

TEAC : Capacité anti-oxydante équivalente de Trolox

TEMPO : Radical (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl) oxyl.

T.fus : Température de fusion.

THF : Tétrahydrofurane.

TGF : Facteur de croissance transformant (Transforming growth factor).

TMS : Tétraméthylsilane (Me₄Si).

TOSC : Capacité du piégeage des oxy-radicaux totaux.

TRAP : Paramètre du piégeage du radical total.

Trolox : Acide (±)-6-hydroxy-2,5,7,8-tétra-méthylchromane-2-carboxylique

TTC : Chlorure de 2,3,5-triphényl-2*H*-tétrazolium (Chlorure de tétrazolium).

X

XTT : 2,3-bis-(2-méthoxy-4-nitro-5-sulfophényl)-2*H*-tétrazolium-5carboxaniline.

δ : Déplacement chimique.

Δ : Chauffage.

Y

YPG : Yeast-Peptone-Glucose.

Généralités expérimentales

Résonance magnétique nucléaire

Les spectres ont été enregistrés sur des appareils à transformée de Fourier :

- Brüker avance DPX 250 (**250.13 MHz** pour le ^1H , **62.53** pour le ^{13}C) du département de Chimie de l'université des frères Montouri-Constantine.
- VARIAN Mercury spectromètres 300 ou 400 (**300** ou **400 MHz** pour le proton et **75.47** ou **100 MHz** pour le carbone-13), de l'institut de chimie organique générale du *CSIC* (Spanish National Research Council) de Madrid, Espagne.

Seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales.

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle δ et exprimées en partie par millions (ppm). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl_3 (sauf indication contraire). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les notations suivantes sont utilisées : **s** : singulet, **sL** : singulet large, **d** : doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet dédoublé, **td** : triplet dédoublé, etc.

Spectrométrie Infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FT-IR 8201 du laboratoire IR-UV-Visible du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des frères Montouri-Constantine, et seules les fréquences significatives de bandes d'absorption de groupements fonctionnels majeurs sont citées, et exprimées en cm^{-1} . Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr et les liquides dissous dans le Nujol.

Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires (CHN), ont été effectuées sur un appareil Carlo-Erba CHNS / O. EA 1108 de l'institut de chimie organique générale du *CSIC* (Spanish National Research Council) de Madrid, Espagne.

Diffraction des rayons X

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel Kappa CCD de l'unité de recherche CHEMS de

l'université des frères Montouri-Constantine. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$).

Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des frères Mentouri-Constantine, et n'ont pas été corrigés.

Chromatographies

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur plaques en verre recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F₂₅₄, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées par une lampe UV réglée à 254 nm.

Solvants et réactifs :

- Le 1,2-diméthoxyéthane (DME), le tétrahydrofurane (THF) et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone.
- Le *N,N*-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur MgSO₄ anhydre puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).
- Les amines (Et₃N, *isopropylamine*, etc.) ont été distillés sur hydrure de calcium (CaH₂).
- Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), le 1.2-dichloroéthane (ClCH₂CH₂Cl), et l'acétonitrile (CH₃CN) ont été distillés sur P₂O₅ (pentoxyde de phosphore).
- L'éthanol (EtOH) et le méthanol (MeOH) sont distillés sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation. Les produits et autres réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification préalable.

Avant-Propos

La chimie des hétérocycles a connu au cours de ces dernières décennies un essor considérable qui s'est traduit par un nombre impressionnant de composés contenant dans leur structure au moins un hétérocycle. En effet sur les 65 millions de composés chimiques, plus des deux tiers contiennent un système hétérocyclique (statistiques 2009). Les hétérocycles sont importants, non seulement en raison de leur abondance et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur utilité aussi bien dans le domaine biologique, médicinal et thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, etc), que dans le secteur industriel et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants, pesticides, herbicides, etc).¹

Notre laboratoire, et particulièrement notre équipe de recherche « *Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique* » (SMOTH), a développé depuis quelques années un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous-structure un noyau quinoléine,² et dont certains dérivés ont montré une activité antibactérienne remarquable.³

Dans le cadre du développement de la chimie des hétérocycles, et particulièrement celui des biomolécules, notre équipe de recherche a récemment développé un nouvel axe de recherche réservé exclusivement à la synthèse et à l'évaluation de l'activité biologique de dérivés polycycliques originaux comportant comme structure de base un noyau imidazole (benzimidazole), notre sujet de recherche s'inscrit dans le prolongement de ces travaux.

¹ (a) Montalban, A. G. "Heterocycles in Natural Product Synthesis"; Eds.; Wiley-VCH: New York, **2011**, pp. 299-339; (b) Lednicer, D. "The Organic Chemistry of Drug Synthesis"; Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, Vol. 7. pp. 84-216; (c) Eicher, T.; Hauptmann, S. "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications"; 2nd ed. Eds.; Wiley-VCH Verlag: Germany, **2003**.

² (a) Ladraa, S.; Berrée, F.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 749-752; (b) Hayour, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Berrée, F.; Carboni, B.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4868-4871. (c) Kedjadja, A.; Mokhtari, F. M.; Belfaitah, A.; Merdes, R. *J. Soc. Alg. Chim.* **2011**, *21(2)*, 139-148; (d) Bouraiou, A.; Berrée, F.; Bouacida, S.; Carboni, B.; Debache, A.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 374-379; (e) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Benali-Cherif, N.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Op. Org. Chem. J.* **2010**, *4*, 1-7; (f) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 329-333; (g) Menasra, H.; Kedjadja, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Synthetic Commun.* **2005**, *35*, 2779-2788.

³ (a) Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 94-99; (b) Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 309-313; (c) Laalaoui, K.; Bendjeddou, D.; Menasra, H.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Satta, D. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.*, **2003**, *41A*, 255-264; (d) Rezig, R.; Chebah, M.; Rhouati, S.; Ducki, S.; Lawrence, N. *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, *10*, 111-120.

En effet, l'imidazole et ses dérivés représentent une classe importante dans la famille des hétérocycles puisqu'on retrouve cette molécule de structure particulière dans d'importants blocs de construction biologiques, tels que l'adénine, la guanine, l'histidine, la thiamine (vitamine B1) et plusieurs autres biomolécules.⁴ Le noyau imidazole entre également dans l'architecture d'un certain nombre de composés bioactifs naturels,⁵ et aussi dans une large gamme de produits synthétiques à efficacité démontrée.⁶

Nous avons acquis un certain savoir-faire dans le domaine, qui s'est traduit par la synthèse de bon nombre de nouveaux dérivés imidazoliques,⁷ dont certains sels d'imidazolium ont montré une activité antibactérienne remarquable ($CMI \leq 25 \mu\text{g/mL}$).⁸

Le travail présenté au cours de cette thèse a pour objectif principal la préparation, l'identification structurale et l'évaluation biologique de molécules de structures originales, dérivées de 1-méthylimidazole, à activité thérapeutique potentielle. Ces nouveaux matériaux seront mis à disposition des biologistes et autres toxicologues pour faire l'objet d'évaluations.

Deux thèmes seront explorés :

- Le premier concerne la synthèse et la réactivité de sels de 2-halogéno-1-méthylimidazolium vis-à-vis de composés à méthylène activé (Figure I).
- On se propose, à travers le second thème de procéder à la synthèse de nouveaux composés polycycliques hybrides comportant le motif 1-méthylimidazole comme échafaudage de base, puis d'en évaluer l'activité biologique. A cette structure de base seront liés des hétérocycles de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées tels

⁴ (a) Boiani, M.; Gonzalez, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) de Luca, L. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) Du, H.; He, Y.; Rasapalli, S.; Lovely, C. J. *Synlett.* **2006**, *7*, 965-992; (d) Das, A.; Trammell, S. A.; Hecht, M. H. *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112; (e) Ataie, G.; Moosavi-Movahedi, A. A.; Saboury, A. A.; Hakimelahi, G. H.; Hwu, J. R.; Tsay, S. C. *Int. J. Biol. Macromol.* **2000**, *27*, 29-33.

⁵ (a) Budavan, S. M.; Rahway, N. J. "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals", 11th ed. Eds.; Merck & Co. **1989**; (b) Silverman, R. A. "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action"; Eds.; Elsevier Academic Press: Amsterdam, Pays-Bas, **2004**.

⁶ (a) Pozharskii, A.F.; Soldatenkov, A. T.; Kratitzky, A. R. "Heterocycles in Life and Society : An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications"; 2nd ed.; Eds. ; John Wiley & Sons, **1997** ; (b) Brown, E.G. "Ring Nitrogen and Key Biomolecules : The Chemistry of N-Heterocycles"; Eds.; Springer-Verlag, Heidelberg, Netherlands & Kluwer Academic Press, MA (USA), **1998**; Katritzky, R. A.; Rees, W. C.; Scriven, E. F. V. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st Ed.; Eds.; Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295.

⁷ (a) Alliouche, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Bahnous, M.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 174-179; (b) Chelghoum, M.; Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4059-4061.

⁸ Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Chelghoum, M.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Smati, F.; Bentchouala, C.; Gros, P. C.; Belfaitah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1274-1278.

que les 4*H*-pyranes, 4*H*-(benzo)chromènes, pyridines, 1,4-DHPs, pyrrolidines, pyrazolines et autre quinoxalines (Figure II).

Stratégies de synthèse

La stratégie globale est basée fondamentalement sur l'utilisation de réactions et autres procédures adéquates et/ou adaptées, simples, efficaces et de mise en œuvre facile dans la préparation de sels de 2-halogénoimidazolium et autres composés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazole)-hétérocycles, en utilisant comme intermédiaires-clé, le 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde et le 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile. Les figures ci-dessous rassemblent l'essentiel des travaux réalisés.

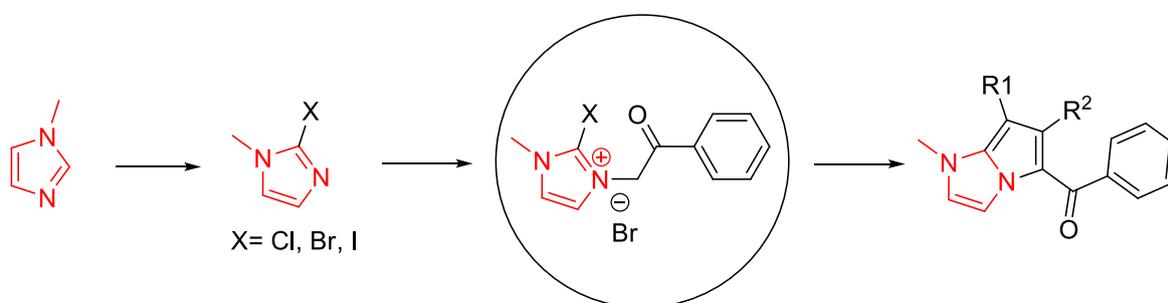


Figure I : Synthèse et réactivité de sels de 2-halogénoimidazolium.

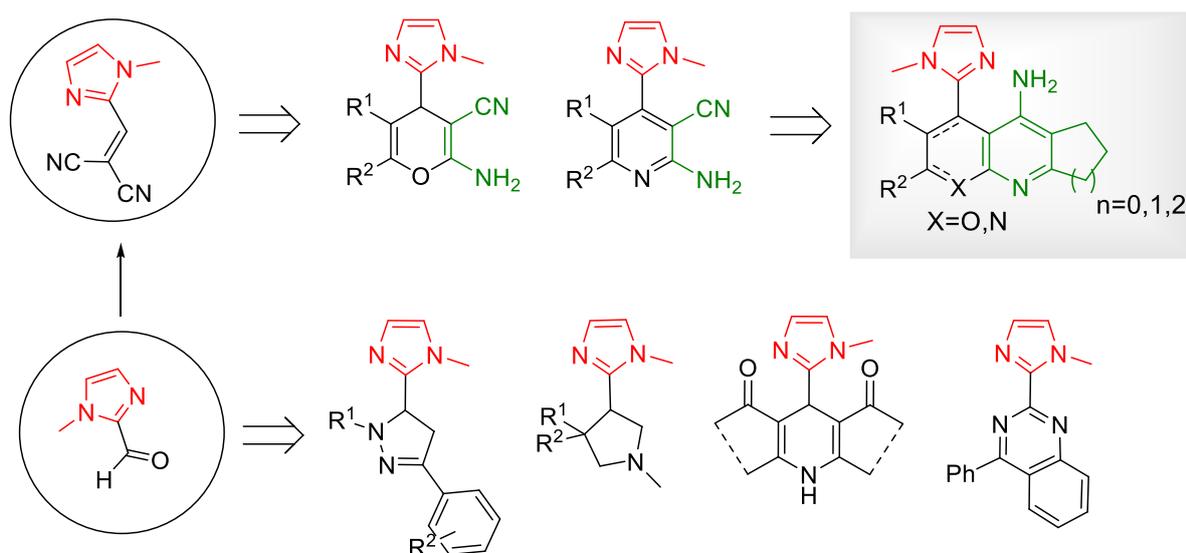


Figure II : Synthèse et évaluation biologique de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles.

Nous détaillerons au cours de cette thèse :

- La réactivité de l'imidazole et de ses dérivés en général, et en particulier dans la synthèse de sels de 2-halogénoimidazolium. Une étude de comportement de ces derniers vis-à-vis de composés à méthylène activé sera également décrite et commentée (Partie I).
- L'intérêt et l'utilisation des dérivés de l'imidazole et autres composés hybrides particulièrement dans le domaine biologique et médicinal. Les méthodes de synthèse des dérivés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazole)-hétérocycles les plus significatives ainsi que les résultats auxquels nous sommes parvenus dans la préparation des intermédiaires-clé et autres dérivés hétérocycliques hautement fonctionnalisés liés en position 2 au motif 1-méthyl-1*H*-imidazole tels que des 4*H*-pyranes, 4*H*-(benzo)chromènes, 1,4-DHPs, pyridines, pyrrolidines et autres pyrazolines. Quelques dérivés hybrides tels que des 2-aminonicotinonitriles et des 2,6-dicyanoanilines associés au noyau imidazole ont fait l'objet d'une étude de leurs propriétés optiques (fluorescence). (Partie II chapitre 1).
- Une introduction sur la maladie d'*Alzheimer*, illustrée par des exemples choisis de l'utilité et de l'importance des composés hybrides Tacrine-hétérocycles (composés analogues) dans le domaine thérapeutique, ainsi que les résultats obtenus dans la préparation de quelques dérivés analogues structuraux de la Tacrine à partir de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-4*H*-pyrane, 1-méthylimidazole-4*H*-(benzo)chromène et 1-méthylimidazole-pyridine hautement fonctionnalisés, seront exposés et commentés (Partie II chapitre 2).
- Quelques dérivés hybrides 1-méthylimidazole-4*H*-pyrane, -4*H*-(benzo)chromène, -1,4-DHP, -quinazoline, et autres -pyrazoles ont été soumis à une évaluation de leur activité antimicrobienne envers des souches standardisées : une bactérie à Gram positif, deux bactéries à Gram négatif, une bactérie phytopathogène et une levure. De même une évaluation du pouvoir antioxydant de quelques uns de ces dérivés par la mesure de leur capacité à piéger le radical DPPH. L'évaluation biologique préliminaire (hépatotoxicité) portant sur quelques dérivés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycle a été effectuée ainsi qu'une détermination de la relation structure-activité (SAR). Enfin, les résultats préliminaires des tests anti-*Alzheimer* (hépatotoxicité, inhibition d'*acétylcholine estérases* et de la *butyrylcholinestérase* ainsi que le pouvoir anti-oxydant) des analogues structuraux de la Tacrine seront exposés et commentés (Partie II chapitre 3).

Note préliminaire

Cette thèse comporte deux parties, dont la deuxième est composée de trois chapitres. Pour une lecture plus aisée, les références bibliographiques sont mentionnées en bas de page, et les figures, schémas et composés sont indiqués par une numérotation dont le premier chiffre représente la partie (I ou II) le second le numéro du composé décrit. Les composés préparés sont numérotés selon un ordre croissant.

La partie expérimentale (procédures et protocoles ainsi que les caractéristiques spectroscopiques, spectrométriques, rayons X, etc.), est rapportée en fin de chaque chapitre et les structures de toutes les molécules synthétisées sont regroupées dans un formulaire inséré à la fin de ce document.

Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet de publications parues : *Tetrahedron Letters* (01) et *Acta cryst E* (01) dont les copies figurent en annexe, et de communications orales et affichées au cours de manifestations scientifiques internationales.

Table des matières

Remerciements	I
Abréviations & Symboles utilisés	III
Généralités expérimentales	VI
Avant-Propos	VIII
Table des matières	XIII
Introduction générale	1

PARTIE I

Généralités et réactivité

I. Généralités et réactivité.....	6
I.1 Réaction avec les acides et les bases.....	8
I.2 Réaction de <i>N</i> -alkylation.....	10
I.3 Réaction d'acylation	13
I.4 Réaction de nitration et de sulfonation	15
I.5 Réaction d'halogénéation	17
I.6 Réaction avec les réactifs nucléophiles.....	18
II. Réactivité des sels de 2-halogéno-<i>N</i>-phénacylimidazolium	19
III. Résultats et discussion	22
III.1 Préparation des matériaux de base	22
III.1.1 Préparation des dérivés de 2-halogéno-1-méthylimidazole	22
III.1.2 Synthèse des sels d'imidazolium : la réaction de quaternisation.	23
III.2 Réaction des sels imidazolium avec les composés à méthylène activé.....	24
III.3 Conclusion.....	28
IV. Partie expérimentale.....	29

PARTIE II

Chapitre I : Synthèse des dérivés hybrides imidazole-hétérocycle.

I. Intérêt biologique des dérivés de l'imidazole	39
I.1 Imidazoles en tant qu'agents anticancéreux.....	42
I.2 Imidazoles en tant qu'agents antifongiques.....	44
I.3 Imidazoles en tant qu'agents antibactériens	48
I.4 Imidazoles en tant qu'agents antituberculeux	49
I.5 Imidazoles en tant qu'agents antiparasitaires	50
I.6 Imidazoles en tant qu'agents antihypertensif	51

I.7 Imidazoles en tant qu'agents anti-inflammatoires.....	53
I.8 Imidazoles en tant qu'agents antiviraux	54
I.9 Autres applications.....	56
II. Résultats et discussion.....	60
II.1 Préparation de la matière première et autres intermédiaires-clé.....	60
II.1.1 Préparation du 1-méthyl-1 <i>H</i> -imidazole-2-carbaldéhyde 12	60
II.1.2 Préparation des intermédiaires-clé.....	63
II.1.2.1 Préparation des produits de Knoevenagel 13, 14.....	63
II.1.2.2 Préparation des chalcones imidazoliques 15, 16 et 17	65
II.1.2.3 Préparation de l'ester imidazolique α , β -insaturé 18	67
II.2 Synthèse des composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles	71
II.2.1 Synthèse d'hétérocycles pyraniques liés au 1-méthylimidazole	73
II.2.2 Synthèse des hybrides imidazole-4 <i>H</i> -(benzo)chromène	79
II.2.2.1 Préparation de 6-acétyl-2-amino-5-hydroxy-4-(1-méthyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4 <i>H</i> -chromène-3-carbonitrile 22	79
II.2.2.2 Préparation des dérivés 1-méthylimidazole-4 <i>H</i> -(benzo)chromène	81
II.2.3 Synthèse de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-1,4-dihydropyridine	83
II.2.4 Synthèse de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine.....	88
II.2.4.1 Etude des propriétés optiques (fluorescence)	99
II.2.5 Synthèse de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-quinazoline	104
II.2.6 Synthèse de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyrrolidine	107
II.2.7 Synthèse de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyrazoline	117
II.3 Conclusion	123
III. Partie expérimentale.....	124

PARTIE II

Chapitre II : Synthèse des analogues structuraux de la Tacrine.

I. La maladie d'<i>Alzheimer</i>	158
I.1 Introduction	158
I.2 Manifestations cliniques de la maladie d' <i>Alzheimer</i>	159
I.3 Les neurones et la transmission neuronale.....	160
I.4 L'acétylcholine et la maladie d' <i>Alzheimer</i>	162
I.5 La thérapeutique et la maladie d' <i>Alzheimer</i>	163
I.6 La Tacrine et les modifications structurales	165

I.7 Préparation des analogues de la Tacrine : la réaction de <i>Friedländer</i>	169
II. Résultats et discussion.....	170
III. Partie expérimentale	176

PARTIE II

Chapitre III : Evaluation biologique.

I. Evaluation biologique des composés hybrides 1-methylimidazole-hétérocycle	192
I.1 Evaluation de l'activité antimicrobienne	192
I.1.1 Micro-organismes étudiés	193
I.1.1.1 Les bactéries pathogènes pour l'être humain	194
I.1.1.2 Les bactéries phytopathogènes.....	194
I.1.1.3 Les levures	194
I.1.2 Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne	194
I.1.3 Tests antimicrobiens : résultats et discussion	195
I.2 Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante	197
I.2.1 Méthodologies utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydante	199
I.2.1.1 Le radical DPPH	199
I.2.1.2 Principe de la méthode : réaction entre le radical DPPH et l'antioxydant...	199
I.2.2 Evaluation <i>in vitro</i> du pouvoir antioxydant : résultats et discussion	199
I.3 Evaluation <i>in vitro</i> de la toxicité envers les cellules hépatiques HepG2	203
II. Tests anti-<i>Alzheimer</i> des analogues de la Tacrine	214
II.1 Evaluation <i>in vitro</i> de la toxicité envers les cellules hépatiques HepG2.....	215
II.2 Mesure de la capacité inhibitrice vis-à-vis de <i>AChEs</i> et de la <i>BuChE</i>	218
II.3 Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante (ORAC).....	222
III. Conclusion	223
IV. Evaluation biologique : matériel et méthodes	225
IV.1 Tests antimicrobiens	225
IV.1.1 Préparation des suspensions de micro-organismes et ensemencement.....	225
IV.1.1.1 Méthode des disques	225
IV.1.1.2 Méthode des puits	226
IV.2 Evaluation <i>in vitro</i> du pouvoir antioxydant par la méthode du radical DPPH	226
IV.3 Test d'hépatotoxicité.....	226

IV.3.1 Culture des cellules et traitement	226
IV.3.2 Mesure de la viabilité de cellules	227
IV.4 Mesure de la capacité inhibitrice médiane (IC ₅₀) des analogues de Tacrine vis-à-vis de <i>AChEs</i> et la <i>BuChE</i>	227
IV.5 Mesure de la capacité d'absorbance du radical oxygène (ORAC)	228
Conclusion générale	229
Annexes	233

Introduction générale

La chimie des hétérocycles est un domaine très vaste, vu le nombre de composés hétérocycliques répertoriés et qui ne cesse de s'étendre. Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques, les structures principalement azotées sont présentes dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse. Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène, a montré une activité pharmacologique remarquable.⁹

Le noyau imidazole représente une source efficace et prolifique pour la synthèse d'un grand nombre d'agents actifs dans divers domaines tel que le domaine médical et/ou thérapeutique comme anticancéreux,¹⁰ antihistaminiques,¹¹ anti-inflammatoires,¹² bactéricides,¹³ fongicides,¹⁴ anti-hypertensifs,¹⁵ anti-tuberculeux,¹⁶ agents antiparasitaires,¹⁷ etc. et autres tel le secteur de l'agrochimie,¹⁸ ou dans celui de l'industrie (catalyseur, retardateur de flammes, inhibiteur de corrosion des aciers, etc.).¹⁹

⁹ (a) Budavan, S. M.; Rahway, N. J. "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals", 11th ed. Eds.; Merck & Co. **1989**; (b) Wright, C. W.; Jaddac-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; Croft, S. L.; Gokcek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187-3194; (c) Sahu, N. S.; Pal, C.; Mandal, N. B.; Banerjee, S.; Raha, M.; Kundu, A. P.; Basu, A.; Ghosh, M.; Roy, K.; Bandyopadhyay, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687-1693; (d) Gaudernak, E.; Seipelt, J.; Triendl, A.; Grassauer, A.; Kuechler, E. *J. Virol.* **2002**, *76*, 6004-6015; (e) Inda, A.; Nishino, H.; Kuchide, M.; Takayasu, J.; Mukainaka, T.; Nobukuni, Y.; Okuda, M.; Tokuda, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1282-1285.

¹⁰ (a) Refaat, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2949-2956; (b) Aleksandrova, E. V.; Kochergin, P. M. *Pharma. Chem. J.* **2010**, *44*, 381-386.

¹¹ Lakshamanan, B.; Mazumder, P. M.; Sasmal, D.; Ganguly, S. *J. Pharm. Sci. Res.* **2011**, *3*, 961-965.

¹² Wang, T. T.; Zeng, G. C.; Zeng, H. P.; Liu, P. Y.; Wang, R. X.; Zhang, Z. J.; Xiong, Y. L. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6325-6329.

¹³ Gupta, P.; Hameed, S.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805-814.

¹⁴ Zampieri, D.; Mamolo, M. G.; Vio, L.; Banfi, E.; Scialino, G.; Fermeglia, M.; Ferrone, M.; Pricl, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7444-7458.

¹⁵ (a) Faber, K. "Bio-transformations in Organic Chemistry"; Eds.; Springer Verlag: Berlin, **1992**; (b) Yan, Y.; Liu, Z.; Zhang, J.; Xu, R.; Hu, X.; Liu, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4189; (c) Srikanth, L.; Varun-Raj, V.; Raghuraman, N.; Venkateshwerlu, L. *Der Pharma. Chem.* **2011**, *3*, 172-193; (d) Lipscomb, W. N.; Sträte, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375-2433.

¹⁶ Stover, C. K.; Warren, P.; van Devante, D. R.; Sherman, D. R.; Arain, T. M.; Langhorne, M. H.; Anderson, S. W.; Towell, J. A.; Yuan, Y.; McMurray, D. N.; Kreiswirth, B. N.; Barry, C. E.; Baker, W. R. *Nature*, **2000**, *405*, 962-966.

¹⁷ (a) Beaman, A. G.; Tautz, W.; Gabriel, T.; Duschinsky, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 389-390; (b) Develoux, M.; Faurant, C.; Alarou, B.; Maazou, A. *Médecine d'Afrique Noire*, **1990**, *37*, 412-413.

¹⁸ (a) Katritzky, R. A.; Rees, W. C.; Scriven, E. F. V. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st ed. Eds.; Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295; (b) Reis, D. C.; Recio Despaigne, A. A.; Da Silva, J. G.; Silva, N. F.; Vilela, C. F.; Mendes, I. C.; Takahashi, J. A.; Beraldo, H. *Molécules*, **2013**, *18*, 12645-12662.

¹⁹ (a) Seddon, K. R. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356; (b) Muralidharane, S.; Lyervenkatarkrishna, S. *Anticorros. Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106; (c) Bentiss, F.; Traisnel, M.; Lagrenée, M. *J. Appl. Electrochem.* **2001**, *31*(1), 41-48; (c) Lee, S. H.; Dang, D. T.; Ha, S. H.; Chang, W. J.; Koo, Y. M. *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8.

La mise au point de méthodologies de synthèses nouvelles, l'adaptation et/ou la modification de procédures classiques avec l'utilisation de milieux réactionnels inédits, de nouveaux catalyseurs, etc. qui sont devenues plus performantes et moins coûteuses, ont permis un développement significatif de la chimie des hétérocycles.

Actuellement, l'introduction de modifications structurales (mineures ou majeures) dans la structure d'une substance bioactive ou potentiellement active d'origine naturelle ou synthétique, est une stratégie communément développée dans les laboratoires de recherche afin de maximiser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques souhaitables, et de réduire au minimum les propriétés indésirables de cette substance.

Dans ce contexte, une des méthodologies souvent utilisées en chimie médicinale est le remplacement de groupement aryle par exemple, par un isostère (pyridine, pyrane, quinoléine, imidazole, etc. et autres composés apparentés). Cette approche a déjà été utilisée avec succès dans un certain nombre de pharmaco-modulations.²⁰ On rappellera qu'un isostère est une entité chimique n'ayant pas nécessairement la même taille, ni le même volume que la structure entrant dans l'architecture de la molécule bioactive, mais présentant des propriétés physiques et/ou chimiques similaires ou avoisinantes, ce qui se traduit par la mise au point de molécules de structure originale présentant une bioactivité comparable et/ou améliorée, et pouvant présenter des changements significatifs en terme de stabilité, de toxicité et/ou de sélectivité.

Durant le travail réalisé qui a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale de molécules originales à objectif thérapeutique, un seul et unique matériau de base sera utilisé, le 1-méthylimidazole, pour la préparation des sels de 2-halogénoimidazolium qui feront l'objet d'une étude de réactivité, ainsi que dans la synthèse de composés hybrides imidazole-hétérocycle de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées (Figure III).

Notre objectif est également de « valoriser » des dérivés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycle, dont la synthèse a été mise au point au laboratoire, par une évaluation de leurs propriétés biologiques (tests antimicrobien, antioxydant et hépatotoxicité), et physiques telles que les propriétés optiques, etc. et seront particulièrement visés, les dérivés analogues structuraux de la Tacrine (tests anti-Alzheimer : hépatotoxicité, inhibition de

²⁰ (a) Rodriguez-Sarmiento, R. M.; Nettekoven, M. H.; Taylor, S.; Plancher, J. M.; Richter, H.; Roche, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4495-4500; (b) Wei, L.; Zhang, Z. W.; Wang, S. X.; Ren, S. M.; Jiang, T. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 80-86; (c) Kouznetsov, V. V.; Gomez-Barrio, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3091-3113; (d) Dietrich, S. A.; Lindauer, R.; Stierlin, C.; Gertsch, M.; Sanz, R.; Notararigo, S.; Diaz, J. F.; Altmann, K. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10144-10157.

l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase, et capacité antioxydante). Les résultats obtenus seront soumis par la suite à une étude de la relation structure-activité. La Figure III ci-dessous résume l'ensemble des travaux réalisés.

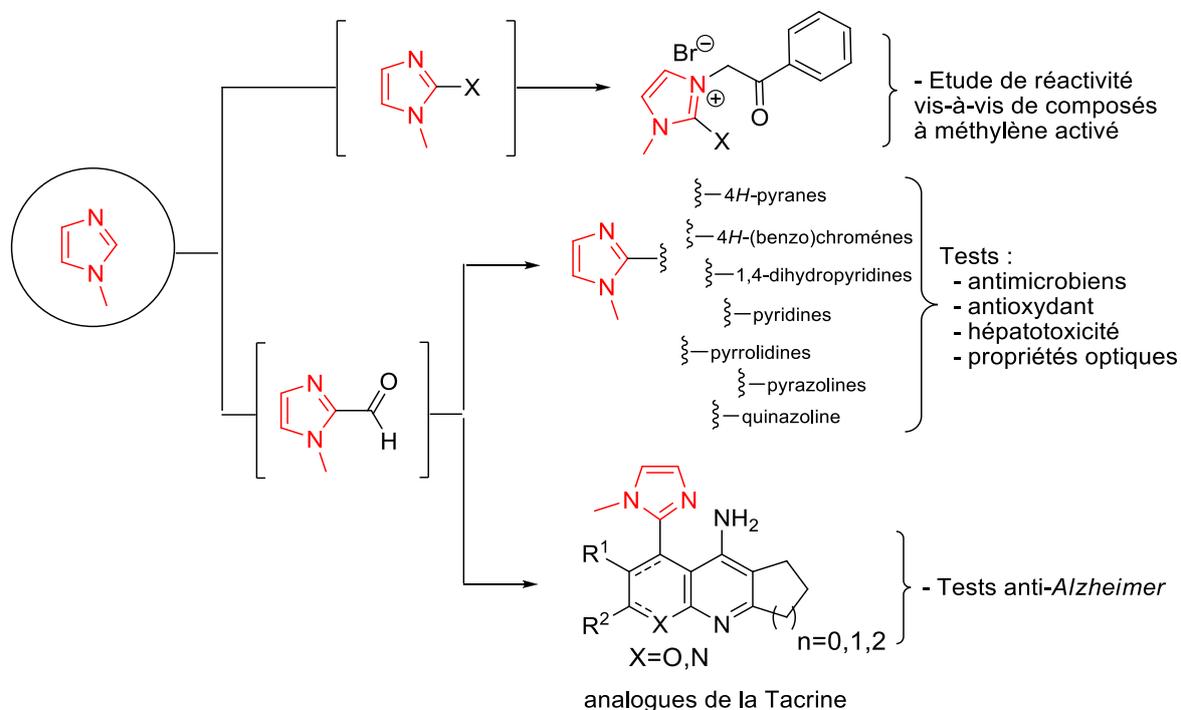
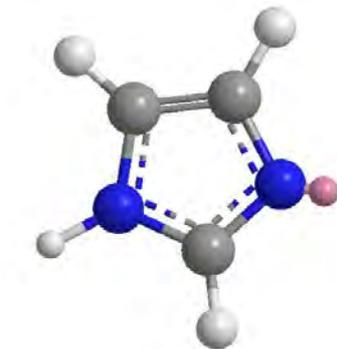


Figure III : Schéma synthétique général.

Partie I
Généralités et réactivité



I. Généralités et réactivité

L'imidazole est un hétérocycle à cinq chaînons qui comporte deux atomes d'azote en position 1 et 3.²¹ L'imidazole et les autres 1.3-azoles (oxazole, thiazole),²² sont des composés aromatiques très stables. Cette stabilité peut être attribuée à une association de dipôles résultant de la séparation permanente très marquée des charges dans le noyau (le moment dipolaire de l'imidazole est de 3.61 Debye, par exemple), ce qui confère à l'imidazole un caractère amphotère (ou donneur-accepteur). Pour l'imidazole non substitué en position 1, on observe la formation de ponts « hydrogène » intermoléculaires,

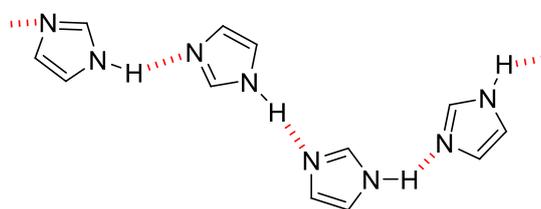


Figure 1.1 : L'imidazole et la liaison par pont « Hydrogène ».

L'imidazole est un solide à la température ambiante, le 1-méthylimidazole est liquide, et tous les deux sont très solubles dans l'eau. Cette grande hydrosolubilité est le résultat de la formation de liaison N-H---OH₂ avec les molécules d'eau. En phase solide, ces composés sont associés sous forme de chaînes très structurées qui composent un système fibreux dans les cristaux.²³ En biologie, au pH physiologique, l'imidazole fonctionne à la fois comme accepteur et donneur de proton au site actif de toute une variété d'enzymes.²⁴

²¹ (a) Grimmett, M. R. "Imidazole and Benzimidazole Synthesis"; Eds.; Academic Press, London, **1997**; (b) Grimmett, M. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, *27*, 241–326; (c) Schofield, K.; Grimmett, M. R.; Keene, B. R. T. "Advances in imidazole chemistry: the azoles"; Eds.; Academic Press, London, **1997**.

²² (a) Lakhan, R.; Ternai, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, *17*, 99-213; (b) Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389-437; (c) Hassner, A.; Fischer, B. *Heterocycles*, **1993**, *35*, 1441-1465.

²³ Bladh, K. W.; Bideaux, R. A.; Anthony-Morton, E.; Nichols, B. G. "The Handbook of Mineralogy: Mineralogical Society of America"; Eds.; Cambridge University Press, **2000**, Vol. 4.

²⁴ (a) Sato, Y.; Onozaki, Y.; Sugimoto, T.; Kurihara, H.; Kamijo, K.; Kadowaki, C.; Tsujino, T.; Watanabe, A.; Otsuki, S.; Mitsuya, M.; Iida, M.; Haze, K.; Machida, T.; Nakatsuru, Y.; Komatani, H.; Kotani, H. Iwasawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4673-4678; (b) Lin, W.; Long, L.; Yuan, L.; Cao, Z.; Chen, B.; Tan, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5577-5588; (c) Tong, Y. P.; Zheng, S. L.; Chen, X. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3734-3741.

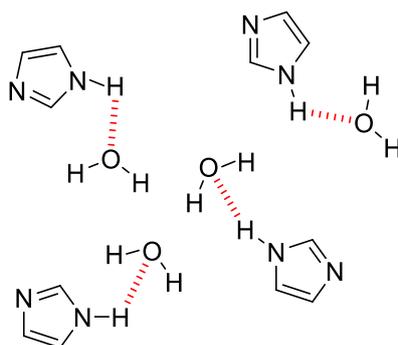


Figure 1.2 : Représentation schématique des interactions imidazole- H_2O .

De structure plane, ce composé aromatique possède une très grande stabilité thermique (il ne se décompose qu'à partir de 500 °C). Parmi les 6 électrons délocalisés sur le noyau imidazole, figure une paire d'électrons fournie par un des deux atomes d'azote, comme dans le pyrrole. Dans la mesure où 6 électrons sont délocalisés sur 5 atomes, l'hétérocycle est dit « π excédentaire».

L'imidazole a un caractère basique fort (pK_a de l'acide conjugué = 7,00) qui résulte de la participation des deux atomes d'azote à la rétention de la charge positive, et un caractère acide faible (pK_a = 14,52), mais plus élevé que celui du pyrrole, de l'éthanol, et aussi des autres 1,3-azoles (oxazole et thiazole).

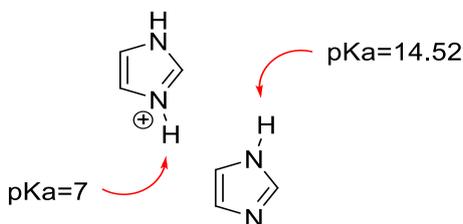


Figure 1.3 : pK_a de l'imidazole.

Le caractère amphotère²⁵ de l'imidazole non substitué en position 1 a pour conséquence un transfert très rapide d'un proton de la position 1 à la position 3 et inversement, ce qui entraîne le réarrangement des imidazoles substitués en position 4 en imidazoles substitués en position 5, et inversement (tautomérie annulaire). Si le groupe substituant est un groupe alkyle comme l'éthyle, le composé sera dénommé 4(5)-éthylimidazole en raison de l'équilibre rapidement établi entre les deux formes tautomères en solution. Cette tautomérie se retrouve

²⁵ Schmidtchen, P. P. "Bioorganic Chemistry: Models and Applications"; Eds.; Springer Verlag, Berlin. 2000.

aussi dans les imidazoles mono ou *di*-substitués en positions 4 et/ou 5 et non substitués en position 1 (Figure 1.4).

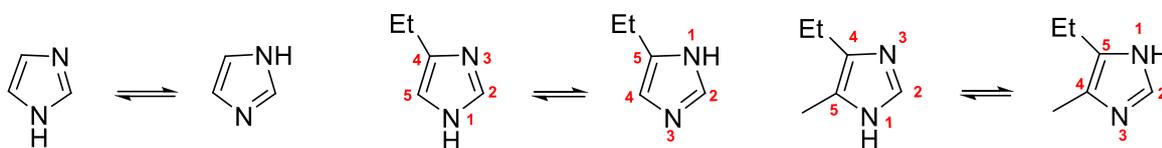


Figure 1.4 : *La tautomérie annulaire.*

Le calcul des densités électroniques sur le noyau imidazole, montre que les atomes d'azote ont la plus forte densité électronique parmi les atomes du cycle, suivis des carbones 4 et 5 qui ont la même densité électronique, la plus faible est celle du carbone en position 2 (Figure 1.5).

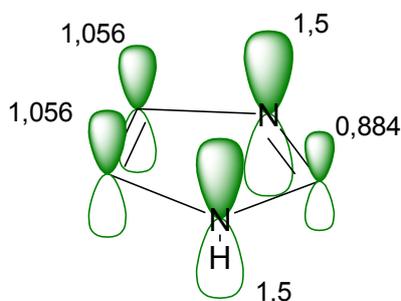


Figure 1.5 : *Densités électroniques sur le noyau imidazole.*

Ces valeurs laissent supposer que théoriquement les attaques électrophiles concerneront principalement les positions riches en électrons, les atomes d'azote et/ou les carbones 4 ou 5, et celle des réactifs nucléophiles se fera en position 2.

I.1 Réaction avec les acides et les bases

L'imidazole forme des sels cristallins stables avec les acides forts, par protonation du second atome d'azote. L'ion imidazolium qui en résulte a une structure symétrique facilement observable en RMN à haut champ du proton.

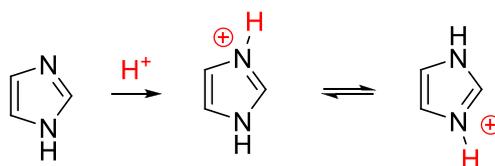


Schéma 1.1

La réaction du noyau imidazole *N*-protégé avec un hydracide conduit directement au sel d'imidazolium correspondant (Schéma 1.2).²⁶

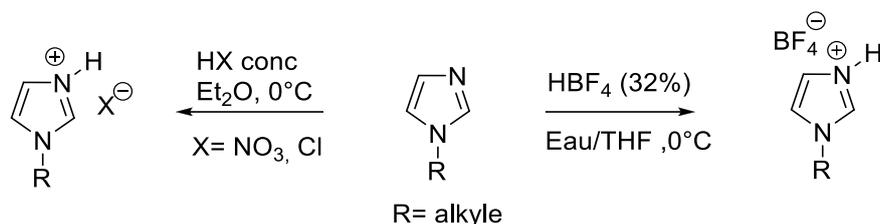


Schéma 1.2

La faible acidité de l'imidazole nécessite l'utilisation de bases fortes en solution aqueuse (NaOH/H₂O), (EtONa/EtOH) ou (NaH/DMF) pour former les sels alcalins (Schéma 1.3). L'anion imidazolyle ainsi formé a encore une structure symétrique et il peut réagir avec les agents électrophiles de type RCO⁺ ou R⁺ pour conduire à une *N*-acylation ou une *N*-alkylation.

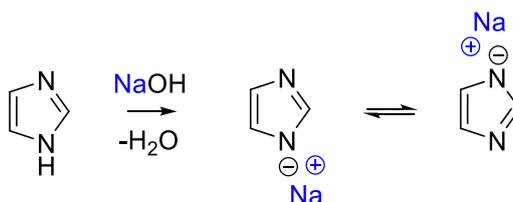


Schéma 1.3

Les dérivés de l'imidazole substitué en position une, peuvent réagir avec les bases fortes tel que le LDA ou le *n*.BuLi pour conduire au composé lithié en position 2. L'addition d'un électrophile qui s'en suit conduit au composé 1,2-disubstitué correspondant. Pour les imidazoles 1,2-disubstitués, la lithiation aura lieu en position 5.

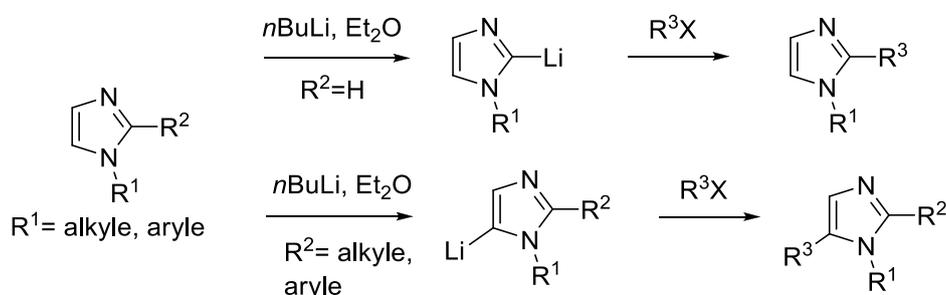


Schéma 1.4

²⁶ Hessay, C. L. "Advances in Molten Salt Chemistry: Room Temperature molten Salts Systems"; Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1983, Vol. 5, pp.185-230.

On peut également introduire un substituant en position 2 de l'imidazole en utilisant la procédure suivante : on protège l'atome d'azote N-1 de l'imidazole par un groupement protecteur tel que le groupe trityle, phénylesulfonyle ou triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM), ce qui permet une lithiation en position 2, puis on ajoute l'électrophile. On procède ensuite à la déprotection de l'atome d'azote. La lithiation peut aussi être effectuée par un échange métal-halogène.²⁷

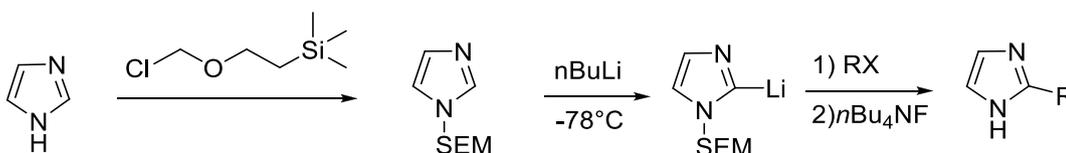


Schéma 1.5

I.2 Réaction de N-alkylation

Le noyau imidazole est facilement quaternarisé sur l'azote N-3 par les halogénures d'alkyles.²⁸ Lorsqu'un halogénure d'alkyle est ajouté à l'imidazole, il se forme d'abord un halogénure de N-alkylimidazolium. Ce composé est ensuite déprotoné pour donner un 1-alkylimidazole avec élimination d'une molécule d'halogénure d'hydrogène. L'addition d'une seconde molécule d'halogénure d'alkyle conduit à un mélange de sel de 1-alkylimidazolium et de 1,3-dialkylimidazolium. Les 1-alkylimidazoles substitués en position 4 ou 5 conduisent à des mélanges d'isomères *di*-substitués en position 1,4 ou 1,5. L'irradiation micro-onde rend ce processus plus rapide.²⁹

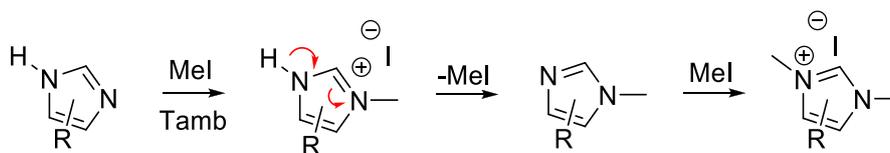


Schéma 1.6

La N-alkylation se fait dans de meilleures conditions et sans formation de produit secondaire, si la réaction est réalisée en présence d'une base forte,³⁰ ou mieux, si l'on utilise un

²⁷ Milcent, R.; Chau, F. "Chimie organique hétérocyclique" ; Eds.; EDP sciences, **2003**.

²⁸ Pattenden, G. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 607-618.

²⁹ Bogdal, D. ; Pielichowski, J.; Jaskt, K. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 715-722.

³⁰ (a) Baxter, R. A.; Spring, F. S. *Chem. Soc.* **1945**, 232-234; (b) Roe, A. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2195-2200.

sel alcalin de l'imidazole anhydre, dans un solvant organique, comme l'acétone, l'acétonitrile ou le diméthylsulfoxyde. Dans ces conditions, le chlorure de triméthylsilyle,³¹ les chlorures d'acides, ou les chlorures d'acides sulfoniques réagissent en fournissant les dérivés 1-substitués correspondants.

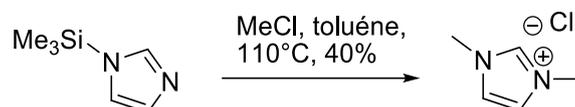


Schéma 1.7

La *N*-Arylation d'imidazoles est efficace en présence de cuivre (I) comme catalyseur. Avec le 4(5)-imidazole on observe la même régiosélectivité, généralement l'imidazole substitué en position 4 est le produit majoritaire.³²

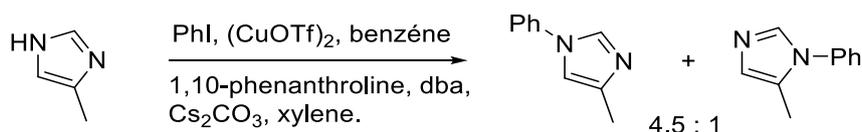


Schéma 1.8

L'alkylation de l'imidazole portant un groupement phénylesulfonyle ou un acyle³³ sur l'atome d'azote est plus difficile, elle nécessite l'utilisation de réactifs spéciaux tel le triflate de méthyle ou le triméthylxonium tétrafluoroborate (sel de Meerwein). L'alcoolyse simple de l'imidazolium-sulfonamide libère l'imidazole *N*-substitué.³⁴

L'alkylation est également possible par l'utilisation d'une réaction radicalaire. Le 1-méthylimidazole réagit dans l'acide acétique à ébullition, avec le peroxyde de benzoyle pour former un composé unique : le 1-méthyl-2-phénylimidazole. Lorsque le 1-méthylimidazole est utilisé comme solvant, le même composé est obtenu mais accompagné, en quantité sensiblement égale, du 1-méthyl-5-phénylimidazole. Le *N*-nitrosoacétanilide conduit à la formation de plusieurs isomères à partir du même dérivé imidazolique, mais la substitution en position 2 est prépondérante (Schéma 1.9).

³¹ Harlow, K. J.; Hill, A. F.; Welton, T. *Synthesis*, **1996**, 697-698.

³² Kiyomori, A.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657-2660.

³³ Ulibarri, G.; Choret, N.; Bigg, D. C. H. *Synthesis*, **1996**, 1286-1288.

³⁴ O'Connell, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4775-4777.

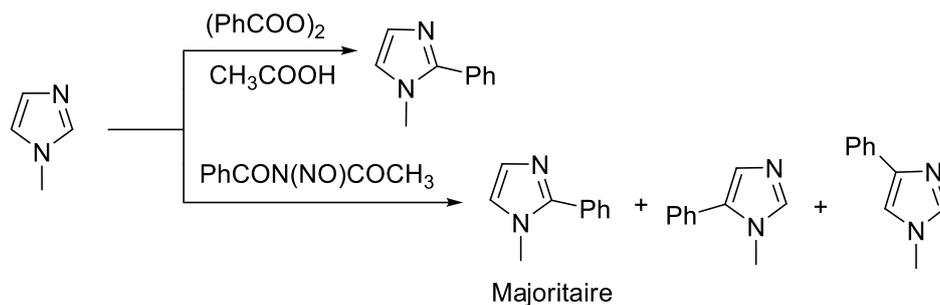


Schéma 1.9

Le mécanisme suppose la formation du radical phényle à partir de *N*-nitrosoacétanilide selon le schéma 1.10.

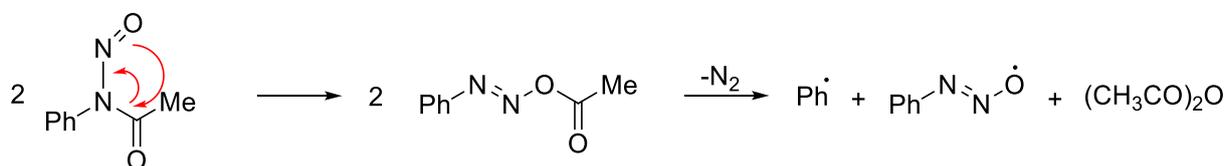


Schéma 1.10

La réaction de *Minisci*,³⁵ qui utilise un acide aliphatique, le nitrate d'argent et le persulfate d'ammonium, permet d'alkyler en position 2 l'imidazole et les 1-alkylimidazoles, malgré le caractère π -excédentaire de l'hétérocycle. Avec les radicaux tels le *tert*iobutyle ou l'*isopropyle*, les rendements sont supérieurs à 80 % (Schéma 1.11).

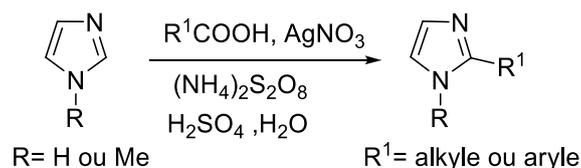


Schéma 1.11

On peut également alkyler une seconde fois les dérivés de *N*-alkylimidazole pour former des sels de *N*-alkylimidazolium. Il s'agit en fait d'une réaction de quaternisation portant sur le second atome d'azote de la molécule. La protonation des imidazoles par un hydracide conduit directement aux sels d'imidazolium.²⁶ L'attaque nucléophile d'halogénures d'alkyle par les imidazoles conduit avec de bons rendements aux halogénures d'imidazolium correspondants.³⁶

³⁵ Krakowiak, E. K.; Reed, M.; Izatt, M.; Bradshaw, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1239-1248.

³⁶ Wasserchied, P.; Welton, T. "Ionic Liquids in Synthesis"; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

La nature du contre ion (anion) est très variable (I^- , Br^- , Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , $CF_3SO_3^-$, $CF_3CO_2^-$, etc.), ce qui a donné naissance à une nouvelle classe de composés appelés « liquides ioniques », stables à l'air et à l'humidité, faciles à séparer, différemment fonctionnalisés, peu onéreux, et recyclables dans la plupart des cas.³⁷

Les liquides ioniques sont donc des sels constitués d'un cation le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique, les combinaisons cations/anions possibles sont très nombreuses ($>10^6$) et en constante évolution.³⁸ Au niveau du cation, il ne se fait aucun doute que la classe des imidazoliums est la plus fréquemment employée. Depuis, les liquides ioniques ont trouvé une large utilisation dans le domaine de la chimie organique, les organométalliques, etc. en tant que solvants ou catalyseurs, et aussi dans le domaine industriel.

Récemment, notre équipe de recherche a montré que l'utilisation de liquides ioniques à base d'imidazolium (RTILs) comme solvants verts et catalyseurs recyclables, représente une méthode efficace dans la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en aza-flavanones correspondants avec d'excellents rendements (70-92%).^{7b}

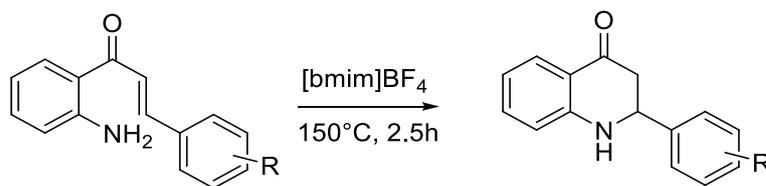


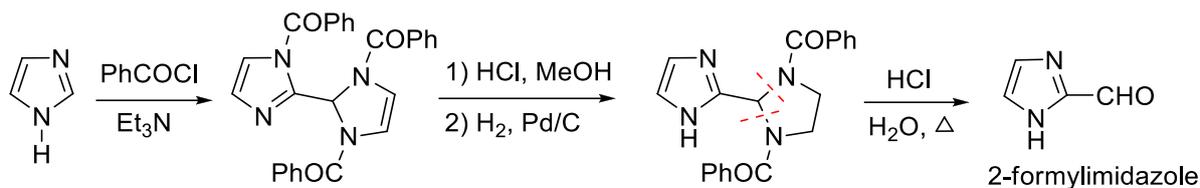
Schéma 1.12

I.3 Réaction d'acylation

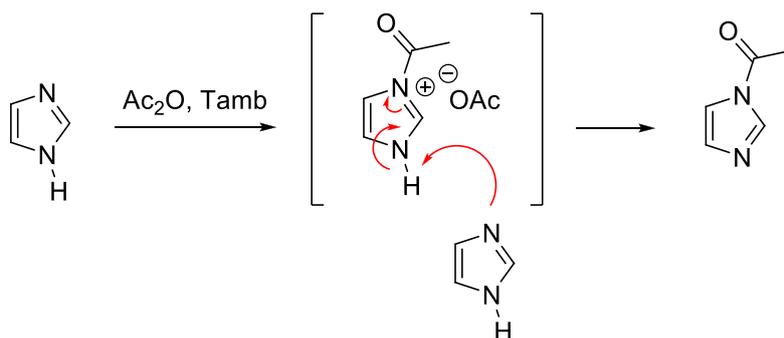
La réaction classique d'acylation de *Friedel et Crafts* n'est pas possible avec les imidazoles, car les acides de *Lewis* qui la catalysent réagissent avec les atomes d'azote basiques. Cependant, elle est possible en présence de chlorure de benzoyle et de triéthylamine (Et_3N), on forme un composé bi-cyclique *N*-acylé. L'addition d'une solution de HCl dans le méthanol suivie de l'hydrogénation catalytique, réduit la liaison carbone-carbone du cycle portant deux groupes benzoyles. Le composé intermédiaire, soumis à l'action de l'acide chlorhydrique à chaud fournit l'imidazole-2-carbaldéhyde. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma ci-dessous :

³⁷ Wilkes, J. S.; Zaworolko, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965-967.

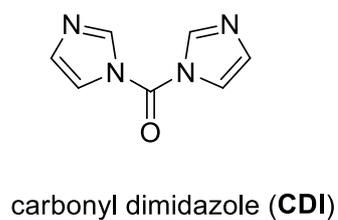
³⁸ Olivier-Bourbigou, H.; Vallee, C. "Multiphase Homogeneous Catalysis"; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, Vol. 2, pp 413-431.



L'acylation du noyau imidazole conduit au *N*-acylimidazole par perte du proton de l'atome d'azote N-3 de l'intermédiaire formé initialement, le sel de *N*-acylimidazolium, et ce sans utilisation de catalyseur³⁹ Le protocole utilisé généralement pour la préparation de ce type de molécules consiste à faire réagir 2 équivalents de l'imidazole avec 1 équivalent de l'agent d'acylation, le deuxième équivalent de l'imidazole servant à la déprotonation de l'intermédiaire formé, le sel de *N*-acylimidazolium.



Les *N*-acylimidazoles ont la propriété d'être très facilement attaqués par les nucléophiles sur le carbone du groupe carbonyle en raison de l'effet électroattracteur du cycle. Ils peuvent donc servir de réactifs d'acylation. L'hydrolyse fournit l'imidazole et l'acide dérivant du groupe acyle. Le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), préparé par action du phosgène sur l'imidazole, est un composé commercial qui utilise doublement cette propriété. Il peut être employé comme un équivalent du phosgène, c.-à-d. un synthon pour $O = C_2^+$, et également dans l'activation des acides pour la formation des amides et des esters par l'intermédiaire du *N*-acylimidazole.⁴⁰



³⁹ (a) Caplow, M.; Jencks, W. P. *Biochem.* **1962**, *1*, 883-893; (b) Reddy, G. S.; Mandell, L.; Goldstein, J. H.; *J. Chem. Soc.* **1963**, 1414-1421.

⁴⁰ Morton, R. C.; Mangroo, D.; Gerber, G. E. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1701-1705.

L'acylation du noyau imidazole sur le squelette carboné est réalisable par l'utilisation de la zéolite Na-Y à haute température 520°C.⁴¹



Schéma 1.15

I.4 Réaction de nitration et de sulfonation

Le noyau imidazole réagit avec l'acide nitrique concentré en présence de 1% d'oléum à la température ambiante, pour conduire au 4(5)-nitroimidazole avec un rendement de 90%.⁴² L'utilisation de l'oléum seul à 160°C donne le composé sulfoné.⁴³ Les réactions de nitration et de sulfonation sont lentes car la formation d'un ion imidazolium réduit la réactivité de l'hétérocycle.

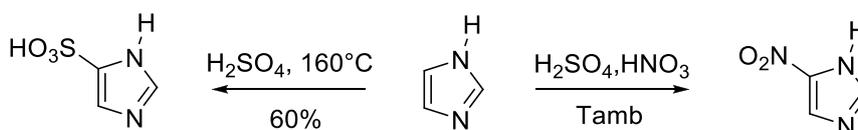


Schéma 1.16

On notera que le 4(5)-nitroimidazole existe en solution sous 2 formes tautomères en équilibre prototropique et que les conditions d'existence en solution de deux formes ont été étudiées par *Grimson*, et coll. et par *E. Laviron* (Schéma 1.17).⁴⁴

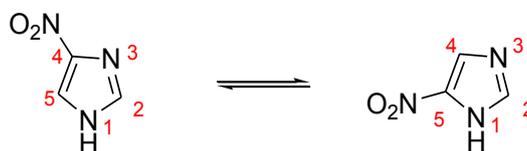


Schéma 1.17

⁴¹ Stroh, R.; Seydel, R.; Hahn, W. "Neuere Methoden der Preparativ Organischen Chemie"; Ed. Foerst, W. Eds.; Verlag-chemie, Weinheim **1960**, Vol. 2, pp.231.

⁴² Austin, M. W.; Blackborow, J. R.; Ridd, J. H.; Smith, B. V. *Chem. Soc.* **1965**, 1051-1057.

⁴³ Barnes, G. R.; Pyman, F. L. *Chem. Soc.* **1927**, 2711-2714.

⁴⁴ (a) Grimson, A.; Ridd, J. H.; Smith, B. V. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1352-1356; (b) Laviron, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2840-2846.

De même, la nitration de 1-alkylimidazole conduit à un mélange de 4(5)-nitroimidazole, et ce quel que soit la taille du groupement alkyle porté par l'azote.⁴⁵ Le même résultat est observé lors de la nitration de dérivés d'imidazole 1,2-disubstitués, on obtient un mélange de 4 et de 5-nitroimidazoles,⁴⁶ et ce quel que soit la nature du substituant porté par le carbone en position 2.⁴⁷ Il n'est pas possible d'introduire un groupement nitro en position 2. Toutefois, le chauffage d'un mélange de 4,5-diphénylimidazole, de HNO₃ (1-2 mole) et AcOH (1.0 éq.) invoque le passage par le 4,5-diphényl-2-nitroimidazole qui évolue par la suite en benzile.⁴⁸ La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma ci-dessous :

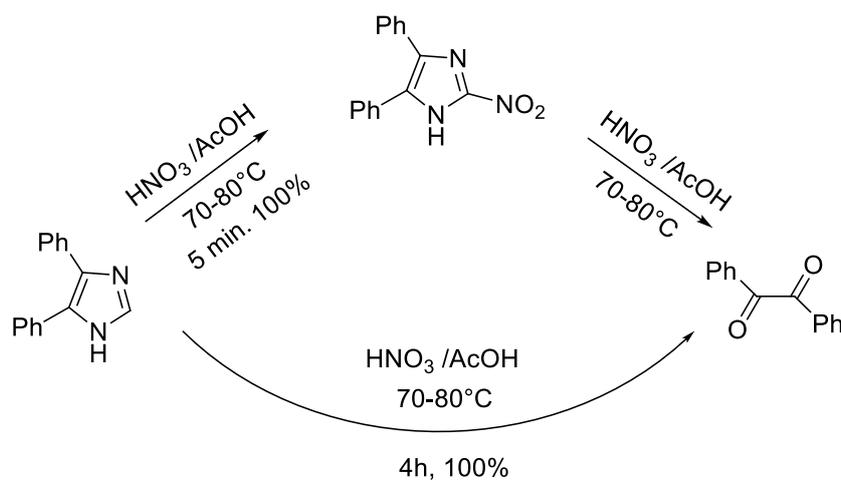


Schéma 1.18

Pyman, et coll.⁴⁹ ont été les premiers à constater que par addition du diméthylsulfate au 4(5)-nitroimidazole, on obtient selon que l'on opère en présence d'une base ou non, soit le 1-méthyl-4-nitroimidazole, soit le 1-méthyl-5-nitroimidazole (Schéma 1.19).

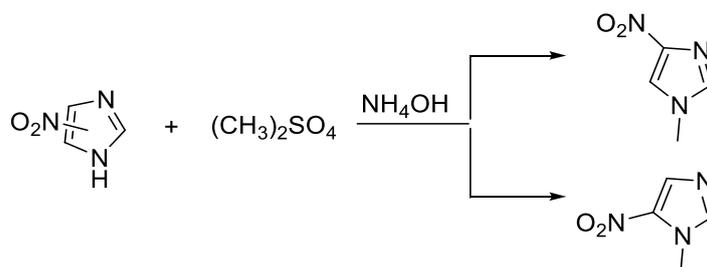


Schéma 1.19

⁴⁵ Takeuchi, Y.; Teh, Y. J. C.; Kirk, K. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3565-3570.

⁴⁶ Krowicki, K.; Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3493-3501.

⁴⁷ (a) Butler, K.; Howers, H. L.; Lynch, J. E.; Pirie, D. K. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 891-897; (b) Shafiee, A.; Rastkary, N.; Foroumadi, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 607-610.

⁴⁸ Yu, A.; Yagovkin, A.; Bakibaev, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *31*, 1474-1474.

⁴⁹ (a) Hazeldine, C. E.; Pyman, F. L.; Winchester, J. *J. Chem. Soc.* **1924**, *125*, 1431-1441; (b) Forsyth, W. G.; Pyman, F. L. *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 573-581.

I.5 Réaction d'halogénéation⁵⁰

Les imidazoles⁵¹ et les 1-alkylimidazoles,⁵² sont bromés avec une facilité remarquable dans toutes positions libres de l'hétérocycle. Le 4(5)-bromoimidazole peut être obtenu par réduction du tribromoimidazole,⁵³ ou par addition du 4,4-dibromocyclohexa-2,5-diène (Schéma 1.20).⁵⁴

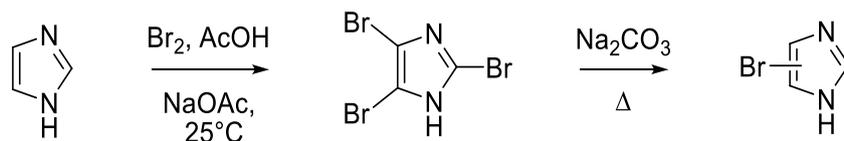


Schéma 1.20

En milieu alcalin, la chloration avec de l'hypochlorite de sodium⁵⁵ ou l'iodation par ajout de l'iode moléculaire, permet la substitution en position 4 et/ou 5 seulement.⁵⁶ A chaud, c'est le 2,4,5-triiodoimidazole qui est formé,⁵⁷ et le traitement qui s'en suit par le bicarbonate de sodium permet d'obtenir le 4(5)-iodoimidazole.

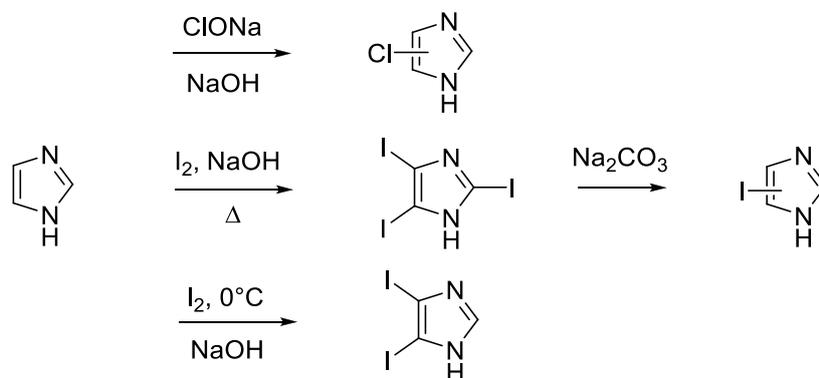


Schéma 1.21

⁵⁰ Iddon, B.; Lim, B. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1983**, 735-739.

⁵¹ (a) Balaban, I. E.; Pyman, F. L. *Chem. Soc.* **1922**, 947-958; (b) Stensio, K.E.; Wahlberg, K.; Wahren, R. *Acta Scand.* **1973**, 27, 2179-2183.

⁵² O'Connell, J. F.; Parquette, J.; Yelle, W. E.; Wang, W.; Rapoport, H. *Synthesis*, **1988**, 767-771.

⁵³ Balaban, I. E.; Pyman, F. L. *J. Chem. Soc.* **1924**, 1564.

⁵⁴ Calo, V.; Ciminale, F.; Lopez, L.; Naso, F.; Todesco, P. E. *Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1972**, 1, 2567-2568.

⁵⁵ Lutz, A. W.; Delorenzo, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 399-402.

⁵⁶ Naidu, M. S. R.; Bensusan, H. B. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1307-1309.

⁵⁷ (a) Pauly, H.; Arauner, E. *Prakt. Chem.* **1928**, 118, 33-47; (b) Groziak, M. P.; Wei, L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4296-4300.

Si l'halogénéation en position 4(5) semble relativement aisée, l'accès aux 2-halogénoimidazoles nécessite des conditions rigoureuses. Ces derniers sont préparés par l'action de la *N*-iodo ou la *N*-bromosuccinimide, ou pour les dérivés chlorés en présence de l'hypochlorite de *t*-butyle, sur le dérivé lithié de l'imidazole préalablement *N*-protégé. La déprotection de l'azote porteur du groupement trityle par exemple, s'effectue correctement en milieu acide chlorhydrique concentré pour conduire au 2-halogénoimidazole (Schéma 1.22).

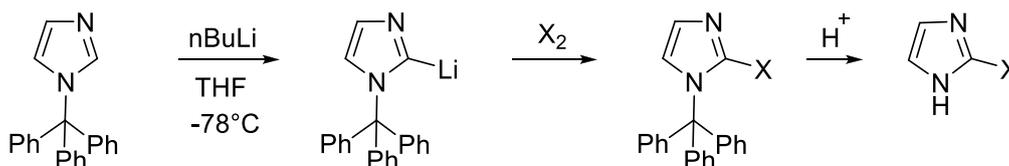


Schéma 1.22

Une autre méthode de bromation sélective de l'imidazole en position 2 a été décrite par *Chhattise, et coll.*⁵⁸ qui utilisent la NBS dans l'acétonitrile sous atmosphère inerte (N₂) et sous irradiation photochimique (*hν*), le rendement est bon.

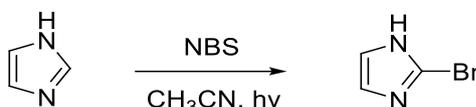


Schéma 1.23

I.6 Réactions avec les réactifs nucléophiles

Ces réactions sont rares et difficiles. Le 4,5-diphénylimidazole réagit avec l'hydroxyde de sodium à 300°C, pour former le 4,5-diphénylimidazolin-2-one (schéma 1.24).

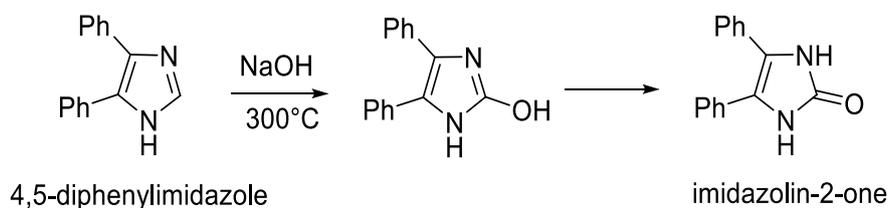


Schéma 1.24

⁵⁸ Chhattise, P. K.; Ramaswamy, A. V.; Suresh, B. Waghmode *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 189-194.

On peut également accéder aux imidazolin-2-ones (2-thiones) par une réaction de substitution du brome en position 2 par l'ion hydroxyde (thiolate) (Schéma 1.25).

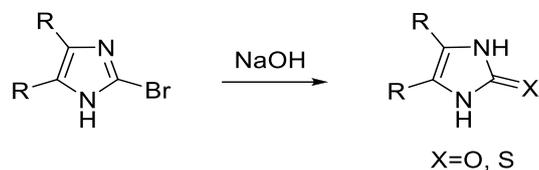


Schéma 1.25

La réaction d'une amine secondaire telle la pipéridine à 200°C sur le dérivé 2-halogéné, conduit à un dérivé de 2-aminoimidazole. La présence de groupes électroattracteurs en position 4 et/ou 5 facilite la réaction par une augmentation du caractère électrophile du carbone C-2. L'amination directe par la réaction de *Chichibabin* n'est pas possible.⁵⁹

II. Réactivité des sels de 2-halogéno-*N*-phénacylimidazolium

Les sels de 2-halogéno-*N*-phénacylpyridinium sont des intermédiaires très utiles dans la synthèse hétérocyclique.⁶⁰ Ces structures ioniques particulières ont, en plus la possibilité de remplacer l'atome d'halogène par un nucléophile à l'aide d'une réaction de substitution, la capacité de réagir avec une large gamme de réactifs bi-nucléophiles par des réactions d'addition-cyclo-condensation, pour conduire à des hétérocycles bi-cycliques difficilement accessibles par d'autres voies.⁶¹ La synthèse d'hétéro-analogues de sels de 2-halogéno-*N*-phénacylpyridinium, porteurs d'hétérocycles de structures diverses (thiazolium et isoxazolium, etc.) a été réalisée avec succès.⁶² L'ensemble de ces investigations sont illustrés dans le schéma suivant :

⁵⁹ Fuhrhop, J.; Penzlin, G.; "Organic Synthesis", 2nd ed. Eds.; VCH, Weinheim, Germany, 1994.

⁶⁰ Babaev, E. V. *Rev. J. Chem.* **2011**, *1*, 161-191

⁶¹ (a) Babaev, E. V.; Smirnov, G. A.; Rybakov, V. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1071-1075; (b) Khoroshilov, G. E.; Demchak, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 109-110; (c) Babaev, E. V.; Rybakov, V. B.; Orlova, I. A.; Bush, A. A.; Maerle, K. V.; Nasonov, A. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 176-180; (d) Babaev, E. V.; Pasichnichenko, K. Yu.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1192-1197; (e) Babaev, E. V.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G.; Orlova, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 479-485.

⁶² (a) Duchardt, K. H.; Kröhnke, F. *Liebigs. Ann. Chem.* **1977**, 1692-1697; (b) Babaev, E. V.; Nasonov, A. F. *ARKIVOC*, **2001**, *ii*, 139-145; (c) Liebscher, J.; Hassoun, A. *Synthesis*, **1988**, 816-820.

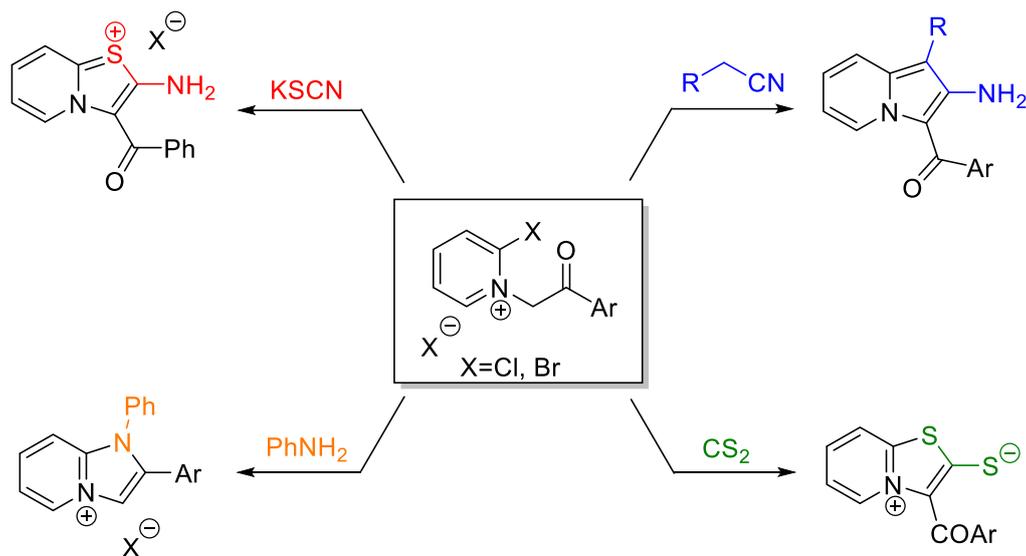


Schéma 1.26

Récemment, notre équipe de recherche⁶³ a préparé avec succès toute une série de composés méso-ioniques bi-cycliques originaux, des thiazolo[3,2-*a*]imidazoles, par addition de disulfure de carbone (CS_2) aux sels de 2-bromo-*N*-phénacylimidazolium correspondants en présence de Et_3N à la température ambiante (Schéma 1.27).

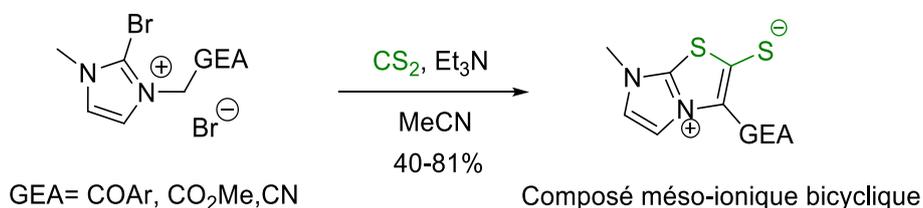


Schéma 1.27

De même, la réactivité des sels de 2-bromo-*N*-phénacylimidazolium vis-à-vis des amines aromatiques a été étudiée. L'étude a montré que le sel de 2-bromo-*N*-phénacylimidazolium réagit avec les amines aromatiques au reflux du méthanol pour donner le sel de 2-(arylamino)-*N*-phénacylimidazolium correspondant accompagné de faible quantité de 1-phénacyl-2-imidazolone (Schéma 1.28).⁶⁴

⁶³ Zama, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5605-5607.

⁶⁴ Zama, S. « Thèse de doctorat 3^{ème} cycle(LMD) en chimie », Université des frères Mentouri-Constantine, **2015**.

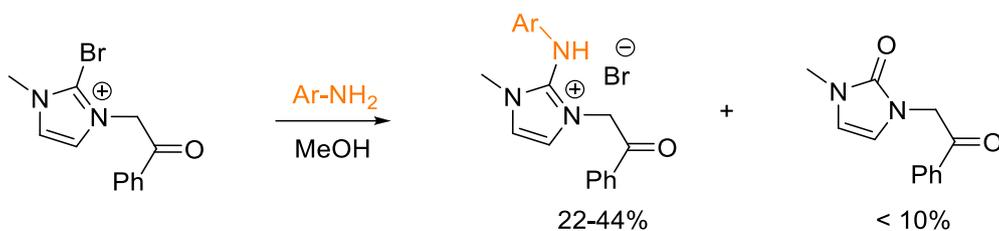


Schéma 1.28

La réaction de dérivés de sel de 2-bromo-1-méthylimidazolium avec 3 éq. de KSCN, au reflux de l'acétonitrile, conduit à la substitution du brome en position 2 par le soufre (formation de dérivé de *N*-phénacylimidazole-2-thione).⁶⁴ La réaction est illustrée dans le schéma qui suit :

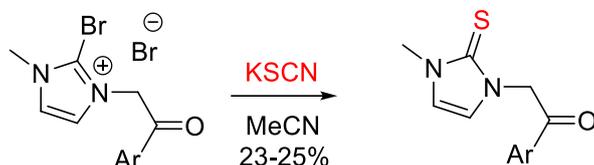


Schéma 1.29

En continuation de ces travaux développés par notre équipe de recherche, nous avons axé nos investigations sur l'étude de la réactivité de sels de 2-Halogéno-1-méthylimidazolium vis-à-vis de composés à méthylène activé. La stratégie adoptée est basée sur la mise au point de la réaction d'addition-cyclocondensation de composés à méthylène activé à des dérivés de 2-halogéno-1-méthylimidazolium, l'objectif étant de préparer des composés bi-cycliques, les dérivés de pyrrolo imidazoles. La réaction envisagée est représentée dans la séquence suivante :

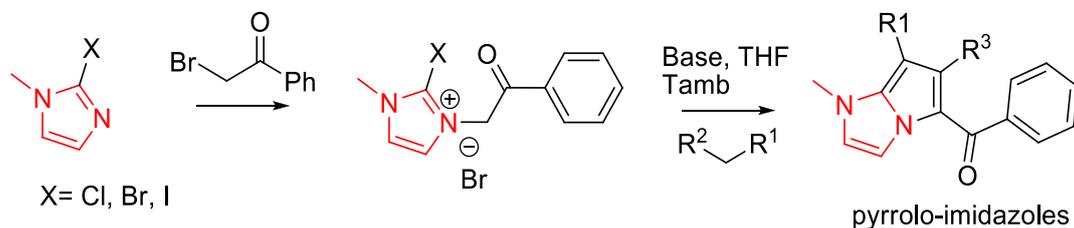


Schéma 1.30

III. Résultats et discussion

III.1 Préparation des matériaux de base

III.1.1 Préparation des dérivés de 2-halogéno-1-méthylimidazole

La bromation sélective du 1-méthylimidazole en position 2 a été réalisée selon une nouvelle approche développée par notre laboratoire. La procédure est la suivante : en milieu THF anhydre on introduit le 1-méthylimidazole puis à 0°C, on additionne 1.5 équivalent de CBr₄ suivi de l'ajout, portion par portion, de 2 équivalents de *t*.BuOK (ou NaH). Le mélange est ensuite chauffé à 60 C° pendant 18h, le traitement qui s'en suit (extraction, purification) donne le 2-bromo-1-méthylimidazole **1** avec un rendement de l'ordre de 45% dans les deux cas (*t*.BuOK ou NaH). La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

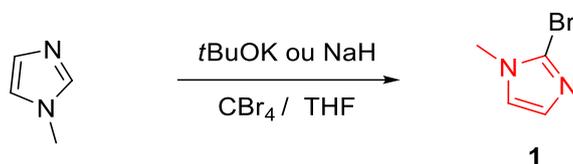


Schéma 1.31

Les résultats spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C du 2-bromo-1-méthylimidazole **1** confirment la structure attendue.

L'analyse spectrale en RMN ¹H de ce composé montre la présence de deux signaux, chacun sous forme d'un singulet d'intégration 1H à 6.98, et 6.92 ppm attribué aux deux protons du noyau imidazole, et d'un autre signal (s, 3H) à 3.75 ppm assigné aux protons du groupement méthyle lié à l'atome d'azote.

Le spectre RMN ¹³C montre la présence de 4 signaux, deux signaux à 130.1 et 123.5 ppm assignés aux carbones 4 et 5 de noyau imidazole, un autre signal à 120.4 ppm attribué au carbone hybridé sp² porteur de l'atome de brome, et un signal à 35.0 ppm attribué au carbone hybridé sp³ lié à l'atome d'azote.

La même méthode appliquée pour préparer le 2-chloro(iodo)imidazole, n'a pas donné de résultats significatifs, on obtient plusieurs produits de R_f très proches difficiles à séparer (plusieurs tâches développées sur la plaque CCM).

Nous avons alors appliqué la procédure décrite par *Boga, et coll.*,⁶⁵ pour la préparation de ces deux composés. Ainsi l'addition au 1-méthylimidazole de *n*.butyllithium, suivi de CCl₄ (ou I₂ en solution) conduit, après traitement de la réaction (voir partie expérimentale), au 2-halogéno-1-méthylimidazole correspondant avec un rendement en produit pur de 30% pour le 2-chloro-1-méthylimidazole **2**, et de 63% pour le 2-iodo-1-méthylimidazole **3**. La réaction est décrite dans le schéma qui suit :

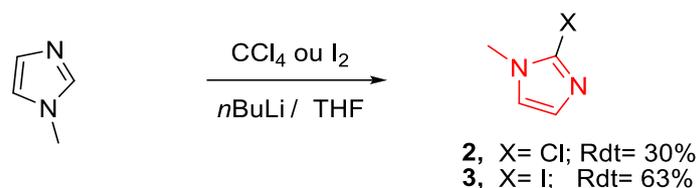


Schéma 1.32

Les composés **2** et **3** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles, et leur structure respective est conforme à celle proposée.

III.1.2 Synthèse des sels d'imidazolium : la réaction de quaternisation

La réaction de quaternisation s'effectue en une seule étape par l'addition de l' α -bromoacétophénone en milieu acétonitrile. Le bromure de 2-bromo-*N*-phénacylimidazolium **4** est obtenu par simple filtration après réduction du volume du solvant, sous forme d'un solide blanc, avec un rendement de 60%. La réaction est décrite dans le schéma qui suit :

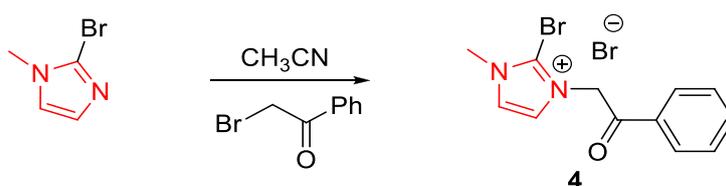


Schéma 1.33

Le composé **4** a été identifié à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN du proton et du carbone 13, et les résultats spectroscopiques sont en accord avec la structure proposée.

Le spectre RMN ¹H du composé, montre en particulier un signal à 6.18 ppm (s, 2H) attribué aux deux protons du CH₂ lié à l'azote quaternaire, et des signaux dans l'intervalle [8.12-

⁶⁵ Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L.; Todesco, P. E. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 601, 233-236.

7.30] ppm assigné aux protons aromatiques. En RMN du carbone 13, tous les signaux attendus sont présents. On signalera en particulier la présence à champ faible à 190.8 ppm d'un signal attribué au carbone de la fonction carbonyle, le carbone secondaire hybridé sp^3 lié à l'atome d'azote résonne à 56.6 ppm.

La même procédure a été appliquée au 2-chloro-1-méthylimidazole **2**, et au 2-iodo-1-méthylimidazole **3**. On a obtenu le bromure de 2-chloro-*N*-phénacylimidazolium **5** avec un rendement de 47%, et le bromure de 2-iodo-*N*-phénacylimidazolium **6** avec un rendement de 64%.

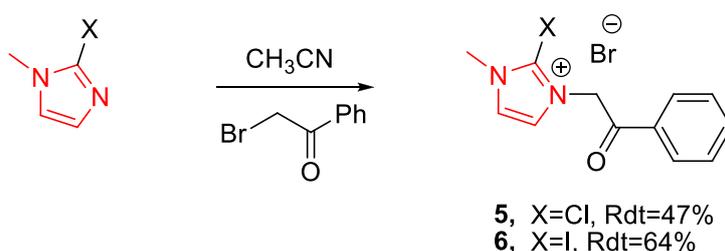
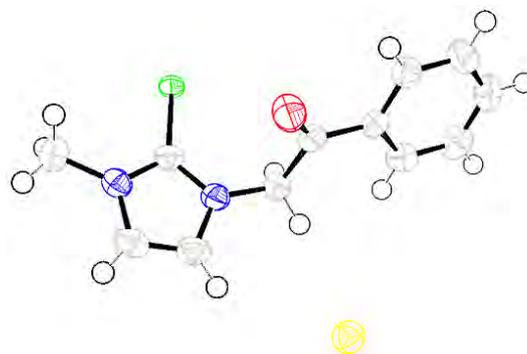


Schéma 1.34

La structure de composé **5** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure ci-dessous.

Figure 1.6 : ORTEP-plot du composé **5**.

III.2 Réaction des sels imidazolium avec les composés à méthylène activé

En nous basant sur les travaux de Babaev,⁶⁰ et dans le but de préparer des composés bicycliques pyrrolo-imidazole, et ainsi compléter notre étude sur la réactivité des halogénoimidazoles,^{8,63,66} nous avons orienté nos investigations vers l'étude de l'action d'espèces à méthylène activé sur les sels de 2-halogéno-*N*-phénacylimidazolium.

⁶⁶ Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Acta Crystallogr.* **2012**, E68, o1391.

Il est bien connu que la réaction entre les sels d'halogénopyridinium et le cyanoacétate d'éthyle (ou le malononitrile) en présence d'une base appropriée conduit à la formation de 2-aminoindolizines.⁶⁷

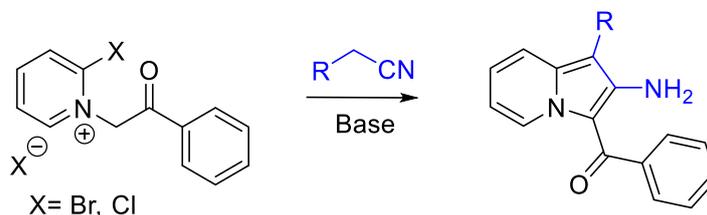


Schéma 1.35

Pour ce faire, nous avons utilisé la procédure décrite par *Kröhnke*,⁶⁸ qui consiste en une addition en milieu acétonitrile de 1.2 équivalents de composé à méthylène activé (cyanoacétate de méthyle, malonate d'éthyle, ou malononitrile) à 1.0 éq. du bromure de 2-chloro-*N*-phénacylimidazolium **5** en présence d'un large excès de *di*.isopropyléthylamine (4.0 éq.) comme base. Après traitement de la réaction (voir partie expérimentale), nous avons obtenu un produit inattendu correspondant à la substitution du chlore en position 2 suivi d'une élimination de HCl. La réaction est décrite dans le schéma 1.36.

La structure des trois composés **7**, **8**, et **9** a été établie à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN).

Le spectre RMN ¹H du composé **7** montre les signaux suivants : les protons aromatiques (noyau phényle) montrent un doublet à 7.7 ppm d'intégration 2H accompagné de deux triplets à respectivement, 8.2 et 7.5 ppm, d'intégration respective 1H et 2H, avec une constante de couplage similaire de l'ordre de 7.2 Hz. Deux singulets d'intégration 1H à 6.86 et 6.79 ppm attribués aux deux protons du noyau imidazole, un signal à 5.60 ppm (s, 2H) attribué aux deux protons du CH₂ lié à l'azote quaternaire, et enfin un singulet à 3.79 ppm d'intégration 3H attribué aux protons du groupement méthyle lié à l'atome d'azote.

⁶⁷ Nugent, R. A.; Murphy, M. J. *Org. Chem.* **1987**, 52, 2206-2208.

⁶⁸ (a) Pauls, H.; Krohnke, F. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 1294-1303; (b) Danis, I. *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 1549-1560.

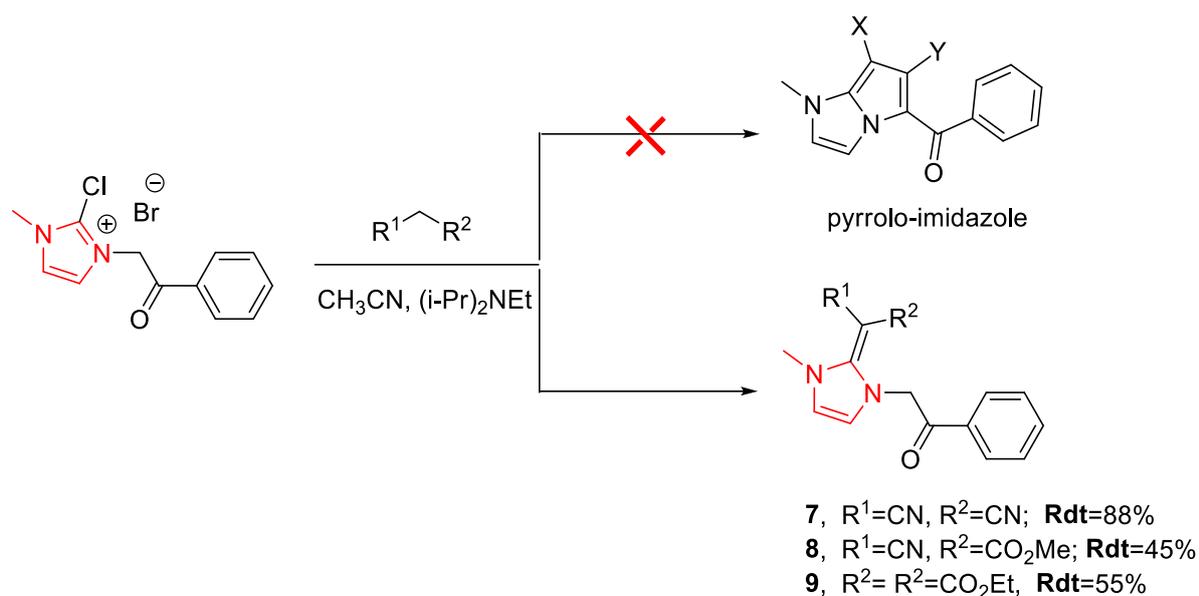


Schéma 1.36

L'analyse des spectres en RMN ¹H des composés **8** et **9** montre des similitudes avec celui du composé **7**. On observe en particulier pour le composé **8**, un signal à 3.7 ppm d'intégration 3H attribué au groupement CH₃ de l'ester méthylique, alors que pour le composé **9**, on relève la présence de signaux reliés deux à deux attribués aux groupements méthylènes de l'ester à respectivement 4.38 et 4.02 ppm (q, *J*= 7 Hz, 2H) accompagnés de deux triplets d'intégration 3H à respectivement 1.27 et 1.03 ppm (*J*= 7 Hz) assignés aux deux méthyles de l'ester éthylique.

Dans l'objectif de préparer des dérivés bi-cycliques pyrrolo-1-méthylimidazole, nous avons poursuivi nos efforts et procédé à des changements des conditions réactionnelles (solvant, température, base) dans la réaction d'addition de divers composés à méthylène activé au bromure de 2-chloro-*N*-phénacylimidazolium **5**.

Nous avons utilisé un solvant protique polaire (éthanol) et successivement cinq dérivés à méthylène activé, en présence d'un large excès de base (Et₃N, NaH, ou (i-Pr)₂NEt). Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 18 heures. Après traitement de la réaction, nous avons obtenu dans tous les cas, quel que soit la nature du composé à méthylène activé et de la base utilisée, un même et unique produit, le composé **10** (Schéma 1.36) avec des rendements liés à la nature du composé à méthylène activé (58-88%). La réaction est illustrée dans le schéma qui suit et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau ci-dessous :

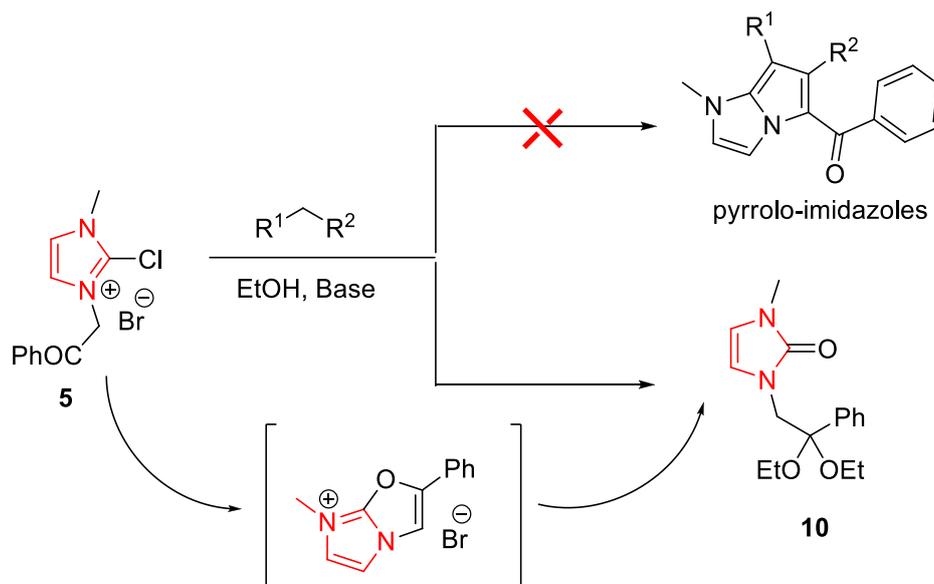


Schéma 1.37

Tableau 1.1 : Préparation du 1-méthyl-2-imidazolone 10.

Entrée	R ¹	R ²	Base	Rdt*(%)
1	CN	COPh	Et ₃ N	58
2	CN	CO ₂ Me	Et ₃ N	88
3	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Et ₃ N	79
4	COMe	CO ₂ Et	Et ₃ N	85
5	COMe	COMe	Et ₃ N	71

*Rendements en produit pur

La formation du composé **10** peut-être expliquée comme le résultat de la transformation préliminaire du bromure de 2-chloro-*N*-phényl-1-méthylimidazolium en sel d'oxazolo[2,1*b*]imidazolium correspondant, suivie de la rupture de la liaison C(2)-O par l'EtOH avec formation de la 2-imidazolone comme observé par Babaev et coll.⁶⁹

Le spectre RMN¹H du composé **10**, montre deux signaux sous forme de multiplets, entre [7.51-7.47] ppm et [7.37-7.28] ppm, d'intégration respective 2H et 3H, assignés aux protons aromatiques du groupement phényle. Deux singulets à 5.89, et 5.38 ppm, chacun d'intégration

⁶⁹ Babaev, E. V.; Bozhenko, S. V.; Maiboroda, D. A.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *11*, 631-638.

^1H , attribués aux deux protons du noyau imidazole, un signal à 4.02 ppm (s, 2H) assigné aux deux protons du CH_2 lié à l'azote quaternaire. Les protons des groupements méthylènes, les méthyles des groupements éthoxyles et ceux du *N*-méthyl sont également détectés.

La structure des composés **7** et **10** a été confirmée par diffraction des rayons X. Les représentations ORTEP des composés sont illustrées dans la figure ci-dessous.

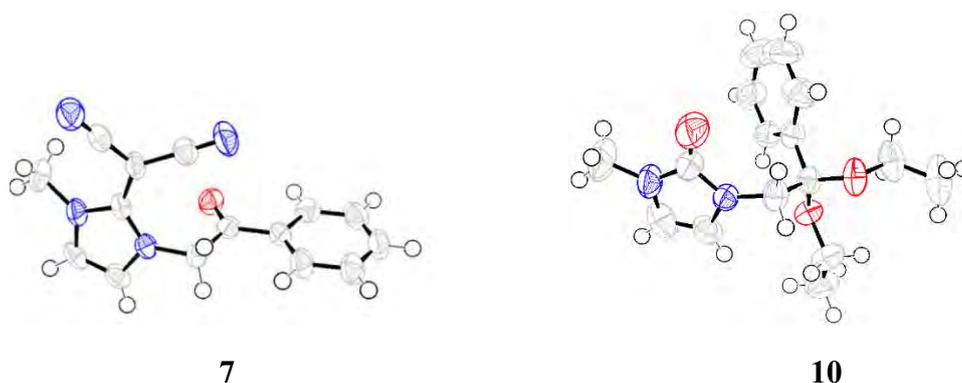


Figure 1.7 : ORTEP-plot des composés **7** et **10**.

La même réaction testée sur le 2-bromo-*N*-phénacylimidazolium dans des conditions similaires conduit à un résultat identique, la formation du composé **10**, alors que celle avec le 2-iodo-*N*-phénacylimidazolium conduit à une dégradation du produit.

III.3 Conclusion :

En résumé, les investigations entreprises et réalisées dans cette première partie nous ont permis de procéder à la synthèse de quelques dérivés de 2-halogéno-1-méthylimidazole ($\text{X} = \text{Br}$, Cl et I) selon des procédures appropriées et/ou adaptées. Trois dérivés de bromure de 2-halogéno-*N*-phénacylimidazolium ont été obtenus par addition de l' α -bromoacétophénone en milieu acétonitrile, par simple filtration du mélange réactionnel après réduction du volume du solvant, avec des rendements jugés satisfaisants ($\text{X} = \text{Br}$ 60%, $\text{X} = \text{Cl}$ 47%, $\text{X} = \text{I}$ 64%). L'étude du comportement du bromure de 2-halogéno-*N*-phénacyl-1-méthylimidazolium vis-à-vis de l'addition de composés à méthylène activé de structure diversifiée a été effectuée.

Ainsi, l'addition de composés à méthylène activé permettant d'accéder aux composés bi-cycliques, les dérivés de pyrrolo-imidazoles (milieu acétonitrile (aprotique) en présence d'un large excès de *di*.isopropyléthylamine et à la température ambiante) n'a pas eu lieu comme attendu, on obtient le dérivé correspondant à la substitution du chlore (brome) en position 2 et

les dérivés de 3-méthyl-1-phénylacyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ylidène **7-9** avec un bon rendement (45-88%).

Un changement des conditions opératoires (milieu protique, reflux du solvant, Et₃N, NaH, ou (*i*-Pr)₂NEt comme base) n'a pas donné les résultats espérés, on obtient dans tous les cas un seul et unique composé le 1-(2,2-diéthoxy-2-phényléthyl)-3-méthyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-one **10**, avec des rendements variables (58-88%), selon les substituants portés par le méthylène activé.

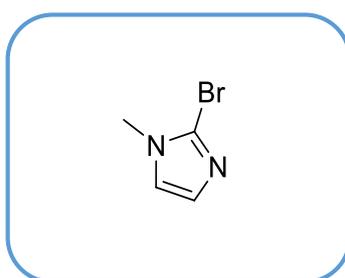
IV. Partie expérimentale

IV.1 Préparation des dérivés de 2-halogéno-1-méthylimidazole

2-Bromo-1-méthyl-1*H*-imidazole

1

Mode opératoire : Dans un ballon de capacité adéquate, on introduit en milieu THF anhydre 12 mmoles (1.0 g dans 15 mL) de 1-méthylimidazole, puis à 0°C, on additionne 1.5 éq. (18 mmol. 9 g) de CBr₄ suivi de l'ajout, portion par portion, de 2.7 g (2.0 éq., 24 mmol.) de *t*.BuOK (ou NaH). Le mélange est ensuite chauffé à 60 °C pendant 18h (suivi par CCM, éluant : Et₂O). Une fois la réaction terminée, la phase organique est extraite avec l'acétate d'éthyle (3x20 mL), lavée, séchée puis le solvant éliminé. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne du gel de silice (éluant : Et₂O) pour donner le 2-bromo-1-méthylimidazole **1** avec un rendement similaire dans les deux cas (*t*.BuOK ou NaH).



Rdt= 45% ; liquide jaune ; **Rf**=0.5 (Et₂O).

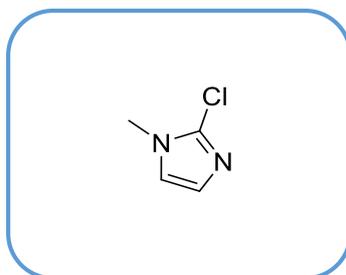
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.98 (s, 1H, H₄), 6.92 (s, 1H, H₅), 3.75 (s, 3H, NCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9MHz) : δ 130.1, 123.0, 123.5, 35.

2-Chloro(iodo)-1-méthyl-1H-imidazole

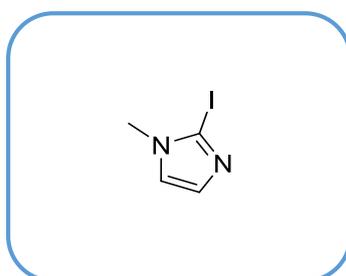
2 (3)

Mode opératoire : A une solution de 2g (24 mmol.) de 1-méthylimidazole dans 20 mL de THF anhydre, refroidie à -15°C et maintenue sous atmosphère d'azote, on additionne goutte à goutte 20 mL d'une solution de *n*-BuLi 1,6M dans l'hexane. Le mélange réactionnel est agité à -15°C pendant 30 minutes, puis on ajoute goutte à goutte 1.1 éq. de CCl_4 ou I_2 (la température est maintenue à -15°C durant l'ajout). Après 30 minutes d'agitation à la même température, on ajoute au mélange réactionnel 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl , on abandonne le mélange sous agitation à température ambiante durant 15 minutes, puis on extrait au CHCl_3 (3×30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 anhydre, et le solvant éliminé sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : Et_2O).



Rdt= 30% ; liquide jaune ; **Rf**=0.6 (Et_2O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.02 (s, 1H, H_4), 6.97 (s, 1H, H_5), 3.69 (s, 3H, NCH_3).



Rdt= 63% ; liquide jaune ; **Rf**=0.5 (Et_2O).

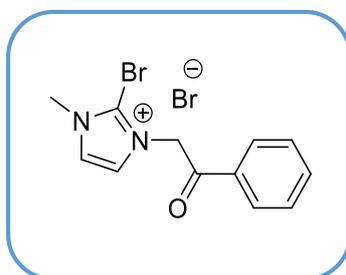
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.07 (s, 1H, H_4), 7.04 (s, 1H, H_5) , 3.62 (s, 3H, NCH_3).

IV. 2 Synthèse de sels de 2-halogénoimidazolium

Mode opératoire : Dans un ballon de 50 mL, on place 1.0 mmole de dérivé de 2-halogénoimidazole dissous dans un volume adéquat d'acétonitrile ou de THF. On ajoute en une seule portion 1.5 éq. d' α -bromoacétophénone. Le mélange est chauffé à reflux pendant 48h. On laisse revenir à la température ambiante, on concentre la solution sous pression réduite, et le résidu formé est filtré puis lavé à l'acétonitrile ou le THF. Le sel de bromure d'imidazolium est obtenu, sous forme d'un solide blanc.

Bromure de 2-(2-bromo-1-méthyl-1*H*-imidazol-3-yl)-1-phényléthanone

4



Rdt= 60% ; **T.fusion**= 250 °C ; **Rf**=0.2 (MeOH).

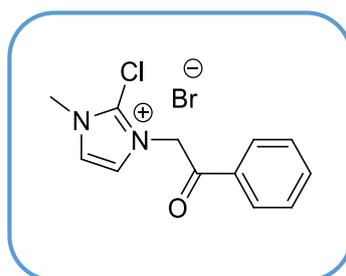
IR (KBr) cm⁻¹ : ν_{\max} 1635 (CO).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz) : δ 8.12 (s, 1H, H₄), 8.07 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.96 (s, 1H, H₅), 7.79 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.65 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, H_{Ph}), 6.18 (s, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H, NCH₃).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz) : δ 190.8, 135.3, 133.7, 129.6, 128.0, 125.5, 125.4, 125.2, 56.6, 37.6.

Bromure de 2-(2-chloro-1-méthyl-1*H*-imidazol-3-yl)-1-phényléthanone

5



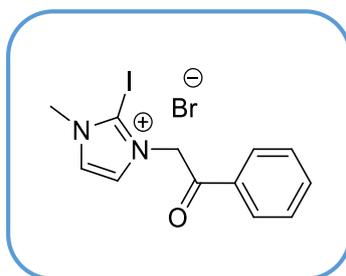
Rdt= 47% ; **T.fusion**= 284-6 °C ; **Rf**=0.2 (AcOEt).

IR (KBr) cm⁻¹ : ν_{\max} 1662 (CO).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz) : δ 8.45 (s, 1H, H₄), 8.08 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.91 (s, 1H, H₅), 7.92 (t, *J*=7.0 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.75 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, H_{Ph}), 6.22 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, NCH₃).

Bromure de 2-(2-iodo-1-méthyl-1*H*-imidazol-3-yl)-1-phényléthanone

6



X=I ; **Rdt**= 64% ; **T.fusion**= 218-20 °C ; **Rf**=0.2 (AcOEt).

IR (KBr) cm⁻¹ : ν_{\max} 1642 (CO).

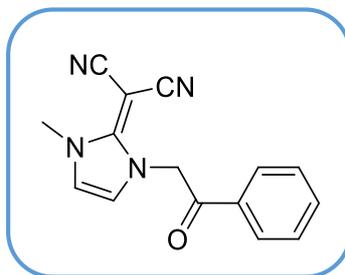
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz) : δ 8.01 (s, 1H, H₄), 8.04 (d, *J*=7.3 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.92 (s, 1H, H₅), 7.84 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.69 (t, *J*=7.3 Hz, 2H, H_{Ph}), 6.35 (s, 2H, CH₂), 3.96 (s, 3H, NCH₃).

IV.3 Addition de composés à méthylène activé

Protocole 1 : A une solution de 1 éq. du bromure de 2-chloro-*N*-phénylacylimidazolium **5** dans l'acétonitrile, on ajoute 1.2 éq. de cyanoacétate de méthyle (malonate de diéthyle, ou malononitrile) et 4.0 éq. de *di*.isopropyléthylamine (iPr)₂NEt. Le mélange est abandonné sous agitation à la température ambiante durant 3 heures (suivi par CCM), on ajoute de l'eau, puis on extrait le résidu trois fois au CHCl₃. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre, et le solvant éliminé sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt).

2-(3-Méthyl-1-phénylacyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ylidène) malononitrile

7



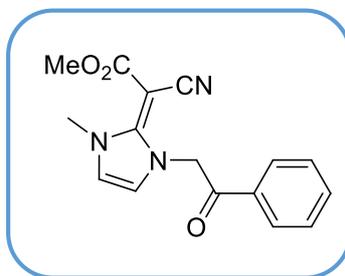
Rdt= 88% ; **T.fusion**= 158-60°C ; **Rf**=0.7 (AcOEt/acétone 1:1).

IR (KBr) cm⁻¹ : ν_{\max} 3456 (CO), 2256 (CN) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 8.20 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.70 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.50 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, H_{Ph}), 6.86 (s, 1H, H₄), 5.60 (s, 1H, H₅), 5.60 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, NCH₃).

2-Cyano-2-(3-méthyl-1-phénylacyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ylidène) acétate de méthyle

8

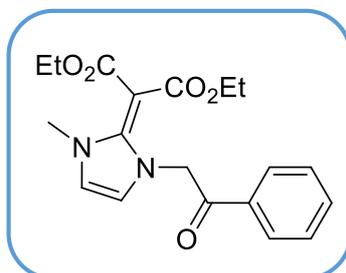


Rdt= 45% ; **Rf**=0.4 (AcOEt).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.64 (t, $J=8.5$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.51 (t, $J=8.5$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.01 (s_L, 2H, H₄, H₅), 5.48 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (s, 3H, CH₃).

2-(3-Méthyl-1-phénylacyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ylidène) malonate de diéthyle

9



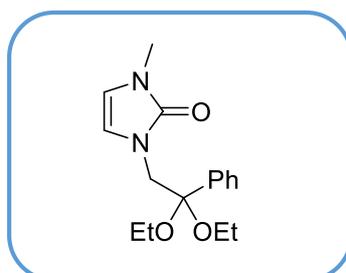
Rdt= 55% ; **Rf**= 0.4 (AcOEt).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.95 (d, *J*=6.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.85 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.52 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.29 (s, 2H, H₄, H₅), 6.26 (s, 2H, CH₂), 4.38 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.20 (s, 3H, NCH₃), 1.27 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.03 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃).

Protocole 2 : A une solution de 1.0 éq. du bromure de 2-chloro-*N*-phénylacylimidazolium **4** dans l'éthanol absolu, on ajoute 1.2 éq. de malononitrile (cyanoacétate de méthyle, (malonate de diéthyle, acétoacétate d'éthyle ou 2,4-pentanedione) et 4.0 éq. de Et₃N (NaH ou (i-Pr)₂NEt). Le mélange est porté au reflux du solvant durant le temps nécessaire à la disparition du produit de départ (jugé par CCM). On laisse revenir le mélange réactionnel à la température ambiante puis on extrait le résidu au CHCl₃ (3×80 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre, et le solvant éliminé sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt).

1-(2,2-diéthoxy-2-phényléthyl)-3-méthyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-one

10



Rdt= 58-88% ; **Rf**=0.8 (AcOEt).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.51-7.47 (m, 2H, H_{Ph}), 7.37-7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 5.89 (s, 1H, H_4), 5.38 (s, 1H, H_5), 4.02 (s, 2H, CH_2), 3.70-3.61 (m, 2H, CH_2), 3.49-3.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.13 (s, 3H, NCH_3), 1.30-1.20 (m, 6H, CH_3).

IV.4 Etude cristallographique

Les données cristallographiques ont été collectées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KAPPA CCD (radiation monochromatique $\lambda \text{K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$). Les données structurales sont réunies dans les tableaux **a**, **b** et **c**. Les structures ont été résolues par une méthode directe à l'aide du programme SIR2002.⁷⁰ Un nombre N de réflexions a été utilisé pour l'affinement des moindres carrés sur F^2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène, les atomes d'hydrogène ont été localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé à l'aide du programme SHELXL97.⁷¹ Les tableaux et dessins ont été obtenus par utilisation des logiciels: ORTEP-3 pour Windows⁷² et DIAMOND.⁷³

a. Données cristallographique du composé 5

Formule brute	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$
M_r	333.61
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, $P2_1/c$
Temperature (K)	150
a, b, c (\AA)	11.3749 (13), 7.5513 (8), 16.1843 (19)
β ($^\circ$)	99.002 (7)
V (\AA^3)	1373.0 (3)
Z	4
Radiation-type	Mo $K\alpha$
μ (mm^{-1})	3.18
Dimensions du crystal (mm)	$0.17 \times 0.06 \times 0.05$
$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0.741, 1.000
Nombre de réflexions indépendantes observées et mesurées [$I > 2\sigma(I)$]	20747, 2403, 2104
R_{int}	0.040
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (\AA^{-1})	0.595
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.034, 0.101, 1.07
Nombre de réflexions	2403

⁷⁰ Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; de Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 381-388

⁷¹ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

⁷² Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849-854

⁷³ Brandenburg, K.; Berndt, M. *DIAMOND. Crystal impact*, Bonn, Germany, **2001**.

Nombre de paramètres	172
Nombre de restrictions	2
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.95, -0.45

b. Données cristallographique du composé 7

Formule brute	C₁₅H₁₂N₄O
<i>M_r</i>	264.29
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P2₁</i>
Temperature (K)	150
<i>a, b, c</i> (Å)	5.3378 (3), 16.2177 (8), 7.7142 (4)
β (°)	97.463 (2)
<i>V</i> (Å ³)	662.14 (6)
<i>Z</i>	2
Radiation-type	Mo <i>K</i> α
μ (mm ⁻¹)	0.09
Nombre de réflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	5311, 1523, 1386
<i>R</i> _{int}	0.041
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.648
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.036, 0.091, 1.05
Nombre de réflexions	1523
Nombre de paramètres	183
Nombre de restrictions	1
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.30, -0.34

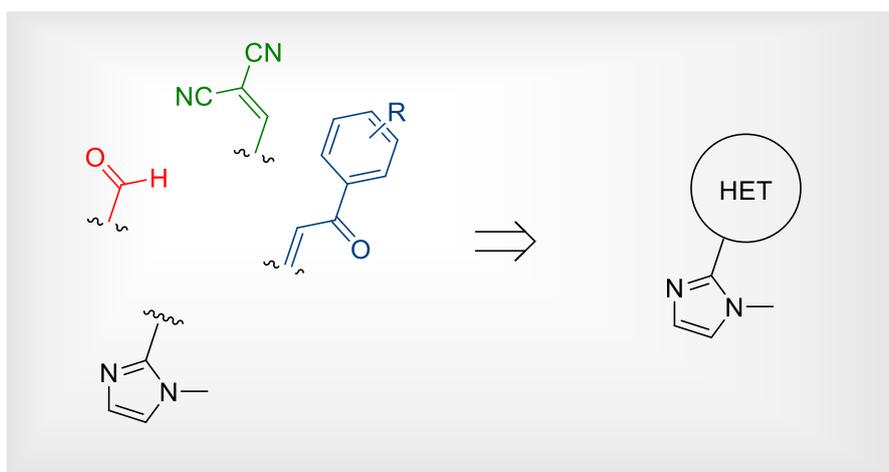
c. Données cristallographique du composé 10

Chemical formula	C₁₆H₂₂N₂O₃
<i>M_r</i>	290.36
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>Pcab</i>
Temperature (K)	150
<i>a, b, c</i> (Å)	9.1203 (6), 16.0318 (7), 22.0004 (14)
<i>V</i> (Å ³)	3216.8 (3)
<i>Z</i>	8
Radiation-type	Mo <i>K</i> α
μ (mm ⁻¹)	0.08
Crystal size (mm)	0.4 × 0.29 × 0.06
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0.794, 0.995
Nombre de réflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	13544, 3643, 2111
<i>R</i> _{int}	0.060
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.648

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.055, 0.146, 1.02
Nombre de réflexions	3643
Nombre de paramètres	193
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å⁻³)	0.17, -0.23

PARTIE II

Chapitre I : Synthèse des dérivés hybrides imidazole-hétérocycle.



I. Intérêt biologique des dérivés de l'imidazole

Depuis la découverte de l'imidazole en 1840, les travaux de recherche sur les composés contenant ce motif structural se sont rapidement développés et ont connu un essor considérable ces dernières années. Cette classe de composés hétérocycliques bien connue, a trouvé de larges applications aussi bien dans le domaine biologique (blocs de construction tel que l'adénine, la guanine, l'histidine, etc. autres biomolécules),⁷⁴ médicinal (inhibiteurs d'enzymes, catalyseurs biomimétiques, etc.) et thérapeutique (médicaments),⁷⁵ dans le secteur industriel et technologique (matériaux synthétiques, inhibiteurs de corrosion, retardateur de flammes, photographie, électronique, etc.),⁷⁶ dans celui de la chimie organique (solvants verts, catalyseurs, etc.), et autres agrochimie, parfumerie, cosmétiques, etc.⁷⁷

Parmi les diverses applications des dérivés d'imidazole, de très grands progrès ont été accomplis notamment dans le domaine médicale et thérapeutique. La structure particulière de l'imidazole confère à ce composé et à ses dérivés non seulement une grande stabilité thermique, mais aussi des propriétés physico-chimiques uniques, et un grand nombre de molécules contenant cette entité se sont montrés d'une efficacité avérée dans le traitement de divers types de pathologies.

Cette particularité architecturale du noyau imidazole confère à ce dernier, et par la même à ses dérivés, le pouvoir de former des liaisons avec toute une variété d'enzymes et de récepteurs dans les systèmes biologiques par l'intermédiaire de liaisons de type hydrogène, van der Waals, coordination, ion-dipôle, etc. induisant de ce fait une large gamme d'activités biologiques. Le noyau imidazole est également présent dans les produits naturels et synthétiques bioactifs, et joue un rôle essentiel dans le métabolisme humain.⁷⁸

⁷⁴ (a) Boiani, M.; Gonzalez, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) de Luca, L. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) Du, H.; He, Y.; Rasapalli, S.; Lovely, C. J. *Synlett.* **2006**, *7*, 965-992; (d) Das, A.; Trammell, S. A.; Hecht, M. H. *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112; (e) Ataie, G.; Moosavi-Movahedi, A. A.; Saboury, A. A.; Hakimelahi, G. H.; Hwu, J. R.; Tsay, S. C. *Int. J. Biol. Macromol.* **2000**, *27*, 29-33.

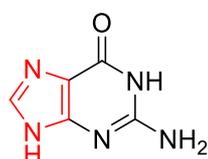
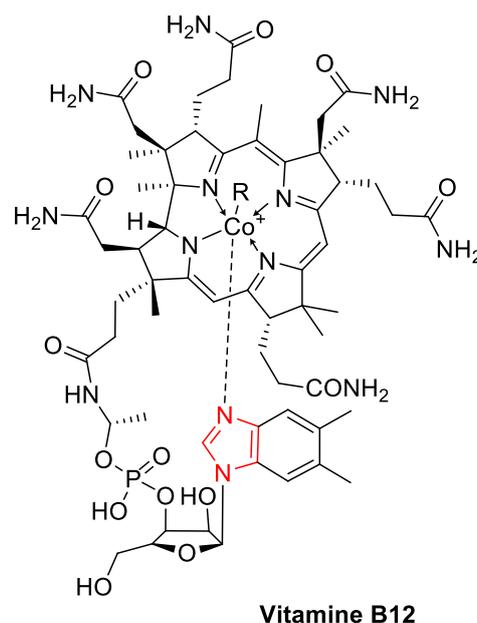
⁷⁵ Lipscomb, W. N.; Strter, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375-2433.

⁷⁶ (a) Sato, Y.; Onozaki, Y.; Sugimoto, T.; Kurihara, H.; Kamijo, K.; Kadowaki, C.; Tsujino, T.; Watanabe, A.; Otsuki, S.; Mitsuya, M.; Iida, M.; Haze, K.; Machida, T.; Nakatsuru, Y.; Komatani, H.; Kotani, H.; Iwasawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4673-4678; (b) Foulon, C.; Danel, C.; Vaccher, C.; Yous, S.; Bonte, J. P.; Goossens, J. F.; *J. Chromatogr. A*, **2004**, *1035*, 131-136; (c) Lin, W.; Long, L.; Yuan, L.; Cao, Z.; Chen, B.; Tan, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5577-5588; (d) Tong, Y. P.; Zheng, S. L.; Chen, X. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3734-3741; (e) Bu, L.; Sawada, T.; Kuwahara, Y.; Shosenji, H.; Yoshida, K. *Dyes Pigments*, **2003**, *59*, 43-52.

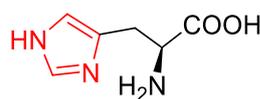
⁷⁷ Wang, T. T.; Zeng, G. C.; Zeng, H. P.; Liu, P. Y.; Wang, R. X.; Zhang, Z. J.; Xiong, Y. L. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6325-6329.

⁷⁸ Aleksandrova, E. V.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 261-289.

De nombreuses molécules biologiques telles la purine, l'histidine, la vitamine B12, l'acide désoxyribonucléique (ADN), et autres protéines et hormones associées telles que l'hémoglobine par exemple, montrent que le noyau imidazole est essentiel dans l'action physiologique de plusieurs activités biologiques importantes.⁷⁹ Ces propriétés physiologiques spécifiques, et le rôle important dans le processus vital font que l'incorporation du noyau imidazole est d'une importance stratégique dans la synthèse de médicaments à spectre pharmacologique aussi large que diversifié.⁸⁰



Guanine



Histidine

Figure 2.1 : Quelques molécules biologiques contenant le motif imidazole.

L'imidazole est un alcaloïde hautement polaire, soluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques polaires. La présence de ce noyau dans une molécule organique peut, dans une certaine mesure, en améliorer la solubilité dans l'eau, les deux atomes d'azote incorporés dans sa structure facilitent grandement la formation de liaisons hydrogène. Le noyau imidazole a été également identifié comme bioisostère de plusieurs noyaux tel que le noyau triazole,⁸¹ isoxazole,⁸² pyrazole,⁸³ thiazole,⁸⁴ tétrazole,⁸⁵ amide⁸⁶, etc. et ainsi il est souvent utilisé pour concevoir et développer diverses molécules bioactives.

⁷⁹ (a) Narasimhan, B.; Sharma, D.; Kumar, P. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1119-1140 ; (b) Bhatnagar, A.; Sharma, P. K.; Kumar, N. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2011**, *3*, 268-282.

⁸⁰ Shalini, K.; Kumarsharma, B.; Kumar, N. *Der chemica sinica*, **2010**, *1*, 36-47.

⁸¹ Zhou, C. H.; Wang, Y. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 239-280.

⁸² Lu, X. Y.; Liu, X. B.; Wan, B. J.; Franzblau, S. G.; Chen, L. L.; Zhou, C. L.; You, Q. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 164-171.

⁸³ Keter, F. K.; Darkwa, J. *Biometals*, **2012**, *25*, 9-21.

⁸⁴ Liaras, K.; Geronikaki, A.; Glamoclija, J. C.; Iric, A.; Sokovic, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3135-3140.

⁸⁵ Varadaraji, D.; Suban, S. S.; Ramasamy, V. R.; Kubendiran, K.; Raguraman, J. S. K. G.; Nalilu, S. K.; Pati, H. N. *Org. Commun.* **2010**, *3*, 45-56

⁸⁶ Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature*, **2011**, *480*, 471-479.

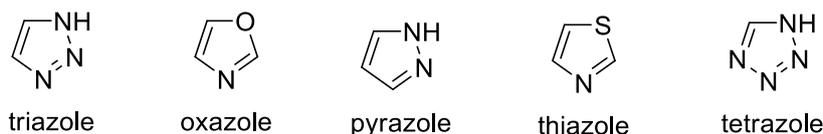


Figure 2.2 : Structure de quelques noyaux bioisostères de l'imidazole.

Le noyau imidazole avec ses multiples sites est également capable de se coordonner avec une série d'ions inorganiques, ou de se lier avec les molécules organiques par l'intermédiaire des liaisons non covalentes (interactions) pour produire des matériaux supramoléculaires, qui peuvent posséder à la fois l'activité biologique de l'imidazole lui-même, mais également les avantages des entités supramoléculaires, exerçant un double mécanisme d'action. Ainsi il peut apporter une réponse à la résistance d'entités pathogènes aux médicaments actuels.^{87,88}

Le caractère amphotère de l'imidazole fait que ce dernier peut réagir avec divers anions et cations, aussi bien que les molécules biologiques dans le corps humain. Dans le but de comprendre certains phénomènes biologiques. Le noyau imidazole a été fréquemment incorporé dans une structure moléculaire pour produire des composés fluorescents artificiels qui peuvent servir d'agents de diagnostic et/ou de sondes pathologiques, permettant ainsi le suivi des processus biochimiques des ions et des molécules biologiquement actives dans les systèmes vivants.

Dans le domaine thérapeutique, un grand nombre de médicaments à base d'imidazole tels que les anticancéreux, antifongiques, antibactériens, antiparasitaires, antibiotiques, antihypertensifs, antiviraux, et autres antihistaminiques (cimétidine, imetit, immapip, et thioperamide), antineuropathiques (nafimidone, fipamezole, et dexmedetomidine), etc. sont couramment employés pour traiter divers types de maladies.⁸⁹

Dans ce qui suit, nous donnerons principalement et de façon non exhaustive, des exemples de molécules à base d'imidazole à activité thérapeutique avérée.

⁸⁷ Zhou, C. H.; Gan, L. L.; Zhang, Y. Y.; Zhang, F. F.; Wang, G. Z.; Jin, L.; Geng, R. X. *Sci China Ser-B: Chem.* **2009**, *52*, 415-458.

⁸⁸ Zhou, C. H.; Zhang, Y. Y.; Yan, C. Y.; Wan, K.; Gan, L. L.; Shi, Y. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2010**, *10*, 371-395.

⁸⁹ (a) Steinman, R. A.; Brufsky, A. M.; Oesterreich, S. *Breast Cancer Res.* **2012**, *14*, 213; (b) Mishra R, Ganguly S. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3929-3939; (c) Burnier, M.; Wuerzner, G. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2011**, *7*, 643-649.

I. 1 Imidazoles en tant qu'agents anticancéreux

Le cancer (en latin « crabe ») représente actuellement l'une des menaces les plus graves pour la santé humaine. Le développement de cette maladie, qui dans la plupart des cas reste fatale, est dû à certains facteurs "cancérogènes" qui peuvent être génétiques, environnementaux (virus, irradiation, pollution, ondes électromagnétiques, exposition au soleil, etc.) et/ou relatifs au mode de vie (tabac, alcool, alimentation, surpoids, etc.).

Des recherches approfondies ont été consacrées à la mise au point de thérapies anticancéreuses efficaces, et de grands progrès ont été accomplis au cours des 60 dernières années impliquant un emploi intégré des techniques chirurgicales, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.⁹⁰ Toute une variété de molécules anticancéreuses utilisées actuellement en chimiothérapie sont à base de produits naturels (camptothécins, taxols, etc.),⁹¹ de composés synthétiques tels que les agents d'alkylation (mechlorethaminoxide, chlorambucil),⁹² certains dérivés de la porphyrine (photofrin, visudyne),⁹³ des agents à base d'azole (letrozole, fadrozole),⁹⁴ et des complexes inorganiques (cisplatine, carboplatine).⁹⁵

L'efficacité de ces médicaments reste largement non satisfaite du fait des divers inconvénients constatés y compris l'effet curatif relativement pauvre, leur faible sélectivité, une cytotoxicité élevée, et les résistances développées. Un certain nombre d'efforts a été réalisé dont l'objectif est la mise au point de thérapies originales plus efficaces, plus sélectives et surtout présentant moins d'effets secondaires.

Plusieurs travaux de recherche ont révélé que les dérivés d'imidazole possèdent un potentiel considérable en tant qu'agents anticancéreux. En effet, les dérivés de l'imidazole peuvent intervenir dans la synthèse d'ADN par l'intermédiaire des interactions telles que les liaisons hydrogène, les liaisons de coordination, et les interactions π - π , et de ce fait ils stoppent

⁹⁰ Grasso, C. S.; Wu, Y. M.; Robinson, D. R.; Cao, X.; Dhanasekaran, S. M.; Khan, A. P.; Quist, M. J.; Jing, X. J.; Lonigro, R. J.; Brenner, J. C.; Asangani, I. A.; Ateeq, B.; Chun, S. Y.; Siddiqui, J.; Sam, L.; Anstett, M.; Mehra, R.; Prensner, J. R.; Palanisamy, N.; Ryslik, G. A.; Vandin, F.; Raphael, B. J.; Kunju L. P.; Rhodes, D. R.; Pienta, K. J.; Chinnaiyan, A. M.; Tomlins, S. A. *Nature*, **2012**, *487*, 239-243.

⁹¹ Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043.

⁹² (a) Kapuriya, N.; Kakadiya, R.; Dong, H. J.; Kumar, A.; Lee, P. C.; Zhang, X. G.; Chou, T. C.; Lee, T. C.; Chen, C. H.; Lam, K.; Marvania, B.; Shah, A.; Su, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 471-485; (b) Tang, Y. D.; Zhang, J. Q.; Zhang, S. L.; Geng, R. X.; Zhou, C. H. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1831-1840.

⁹³ (a) Yu, K. G.; Zhou, C. H.; Li, D. H. *Chem. Res. Appl.* **2007**, *19*, 1296-1303; (b) Li, D. H.; Diao, J. L.; Yu, K. G.; Zhou, C. H. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1331-1334; (c) Zhu, X. C.; Lu, W. T.; Zhang, Y. Z.; Reed, A.; Newton, B.; Fan, Z.; Yu, H. T.; Ray, P. C.; Gao, R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10311-10313.

⁹⁴ Wang, Y.; Zhou, C. H. *Sci Sin Chem.* **2011**, *41*, 1429-1456; (b) Meng, J. P.; Lu, Y. H.; Halqam, I.; Zhou, C. H. *Chin. J. Biochem. Pharm.* **2008**, *29*, 422-425.

⁹⁵ Zhou, C. H.; Zhang, F. F.; Gan, L. L.; Zhang, Y. Y.; Geng, R. X. *Sci China Ser-B: Chem.* **2009**, *39*, 208-252.

la croissance et la division de la cellule cancéreuse. De plus, il a été montré que, comparés aux autres noyaux hétérocycliques, certains dérivés de l'imidazole peuvent facilement se lier aux molécules de protéines, et à une concentration élevée pourraient empêcher directement la synthèse des composants essentiels de la membrane cellulaire sans interférence avec les stérols.⁹⁶ De nombreux agents anticancéreux dérivés de l'imidazole (Figure 2.3) tels que les 4-nitroimidazoles (dacarbazine **2.1** et azathioprine **2.2**), et autres acide zoledronic **2.3**, tipifarnib **2.4**, et nilotinib **2.5** ont prouvé leur utilité en chimiothérapie.⁹⁷

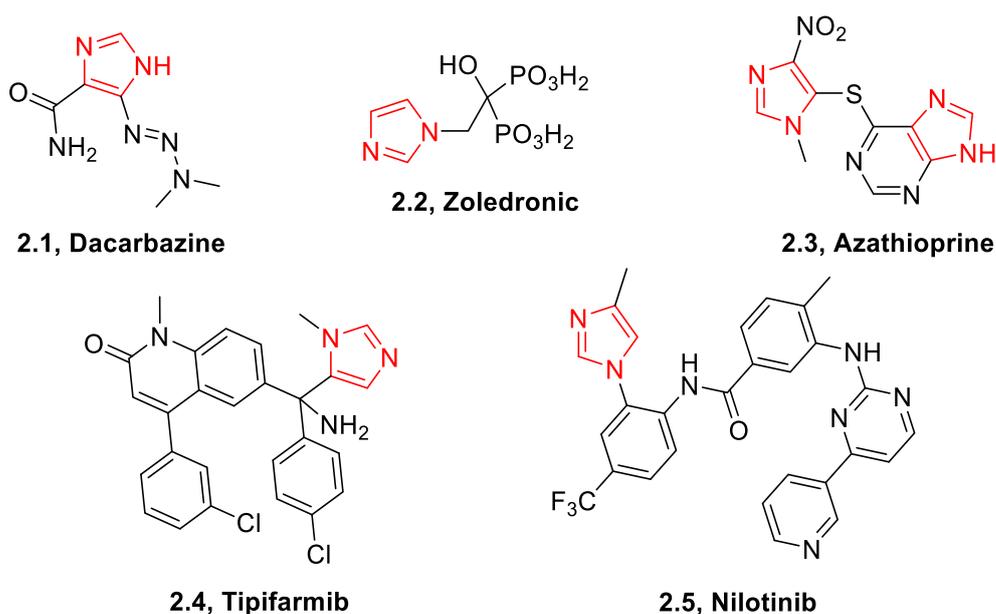


Figure 2.3 : Quelques agents anticancéreux dérivés de l'imidazole.

Par la suite plusieurs travaux de recherche ont été orientés vers le développement de nouveaux agents anticancéreux à base d'imidazole visant divers types d'enzymes ou de récepteurs tels que les *létopoisomérases*, les microtubules, l'enzyme cytochrome P450, le RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) kinases, le TGF- β (transforming growth factor- β), le *farnesyltransferase* et l'ADN. Ces divers types d'agents à fort potentiel auront pour objectif entre autres, de surmonter les inconvénients des divers médicaments anticancéreux

⁹⁶ Shalini, K.; Sharma, P. K.; Kumar, N. *Chem. Sinica*, **2010**, *1*, 36-47.

⁹⁷ (a) Mukherjee, A.; Kumar, S.; Seth, M.; Bhaduri, A. P. *Indian J. Chem. Section B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1989**, *28B*, 391-396; (b) Thomas, A. H. *J. Antimicrob. Chemother.* **1986**, *17*, 269-279; (c) Egolf, R. A.; Heindel, N. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 577-582; (d) Kim, P.; Zhang, L.; Manjunatha, U. H.; Singh, R.; Patel, S.; Jiricek, J.; Keller, T. H.; Boshoff, H. I.; Barry, C. E.; Dowd, C. S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1317-1328.

actuellement disponibles et d'être plus efficaces.⁹⁸ Parmi ces agents très prometteurs, l'Indimitecan **2.6** qui inhibe l'action de l'enzyme *topoisomérase*,⁹⁹ le composé **2.7** est un inhibiteur de microtubule,¹⁰⁰ alors que le Fadrozole **2.8** et Letrozole **2.9** sont des inhibiteurs de l'enzyme cytochrome P450.¹⁰¹

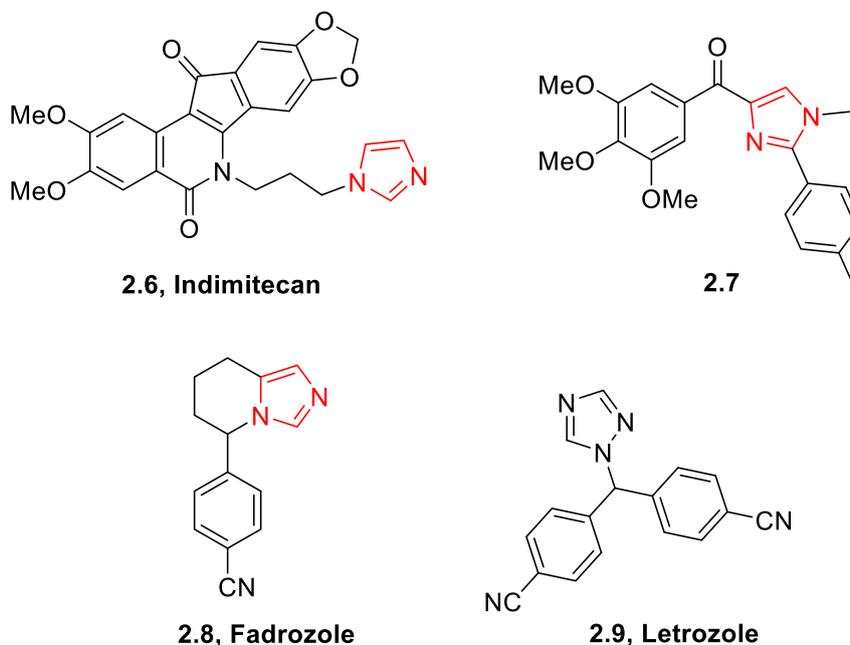


Figure 2.4 : Agents anticancéreux visant divers types d'enzymes et/ou de récepteurs.

I. 2 Imidazoles en tant qu'agents antifongiques

Parmi les azoles, les imidazoles et les triazoles représentent la première classe d'agents antifongiques synthétiques.^{102,103} On considère généralement que le noyau imidazole peut efficacement se coordonner avec l'ion fer (II) de l'Hème pour empêcher la biosynthèse de l'ergostérol empêchant de ce fait la croissance des mycètes. Les structures de quelques composés antifongiques à base d'imidazole sont montrées dans la figure 2.5.

⁹⁸ (a) Baroniya, S.; Anwer, Z.; Sharma, P. K.; Dudhe, R.; Kumar, N. *Pharm. Sinica*, **2010**, *1*, 172-182; (b) Cai, J. L.; Li, S.; Zhou, C. H.; Wu, J. *Chin. J. New Drugs*, **2009**, *18*, 598-608; (c) Zhou, C. H.; Hassner, A. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 313-326.

⁹⁹ Holleran, J. L.; Parise, R. A.; Yellow-Duke, A. E.; Egorin, M. J.; Eiseman, J. L.; Covey, J. M.; Beumer, J. H. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, *52*, 714-720.

¹⁰⁰ Chen, J. J.; Li, C. M.; Wang, J.; Ahn, S.; Wang, Z.; Lu, Y.; Dalton, J. T.; Miller, D. D.; Li, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4782-4795.

¹⁰¹ Sadek, B. *Pharma Chem.* **2011**, *3*, 410-419.

¹⁰² Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwhe, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678-5698.

¹⁰³ Zhai, B.; Lin, X. R. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2011**, *12*, 1255-1262.

Le Clotrimazole **2.10**, plus connu sous le nom de Célebrex, commercialisé en 1972, est un antifongique à large spectre, et qui a été principalement utilisé dans le traitement de maladies contagieuses de la peau (*Candidose cutanée*).¹⁰⁴ Depuis, un grand nombre de médicaments antifongiques à base d'imidazole tel que le Flutrimazole **2.11**, le Bifonazole **2.12**, Croconazole **2.13**, Neticonazole **2.14** ou le Miconazole **2.15** a été employé en thérapeutique.¹⁰⁵ De même, en 2005, de nouveaux types d'agents antifongiques à base d'imidazole tel que l'Eberconazole **2.16** et le Luliconazole **2.17** ont été mis sur le marché.¹⁰⁶

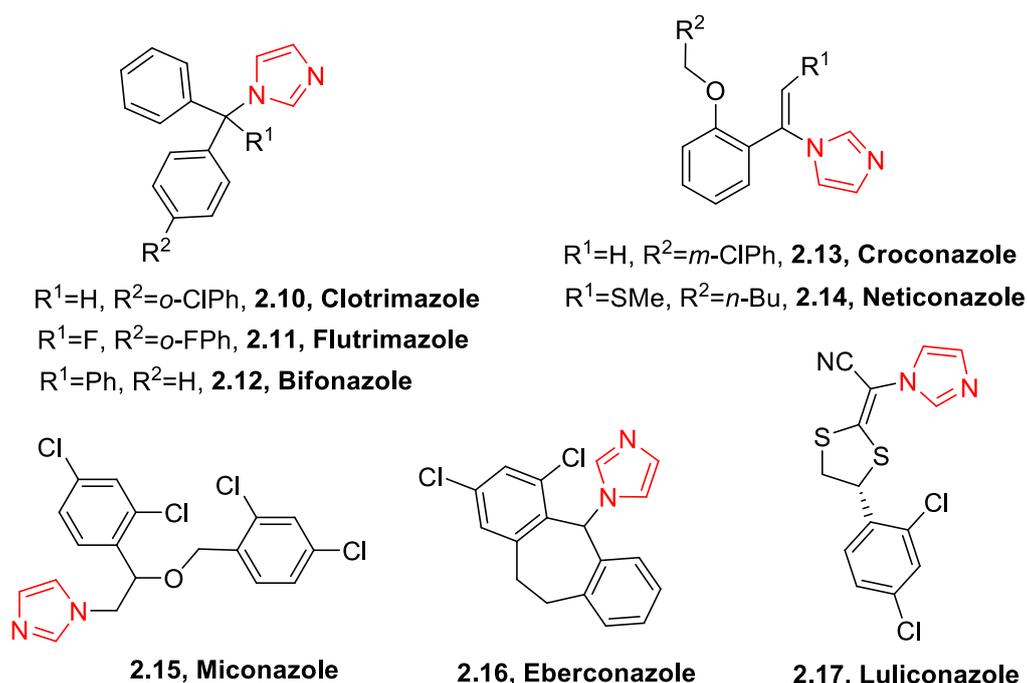


Figure 2.5 : Structures de médicaments antifongiques à base d'imidazole.

Toutes ces molécules et autres, ont montré leur grande valeur en tant qu'agents antifongiques. Cependant, avec l'utilisation répétée de ces médicaments d'usage courants, la résistance des champignons a largement augmentée, ce qui a eu pour effet une diminution très nette de l'effet thérapeutique. Ainsi, la poursuite de la recherche de structures originales à base d'imidazole plus efficaces, et moins toxiques, représente un nouveau challenge et un grand

¹⁰⁴ Ashley ESD. "Pharmacology ofazole antifungal agents". Ghannoum MA, Perfect JR, editor. Antifungal Therapy. New York: Taylor & Francis Group, **2010**, pp.199-218.

¹⁰⁵ Pierard, G. E.; Vroome, V.; Borgers, M.; Cauwenbergh, G.; Pierard-Franchimont, C. *Curr. Top. Pharmacol.* **2006**, *10*, 59-65.

¹⁰⁶ Koga, H.; Nanjoh, Y.; Makimura, K.; Tsuboi, R. *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 640-647.

intérêt dans le domaine de la chimie médicinale.^{107,108} La modification structurale de médicaments antifongiques à base d'azole, et ceux notamment contenant le noyau imidazole, est une stratégie efficace pour augmenter leur pouvoir fongicide, leur sélectivité et leur disponibilité.¹⁰⁹ Quelques structures modifiées de médicaments à base d'imidazole sont représentées dans la figure 2.6.

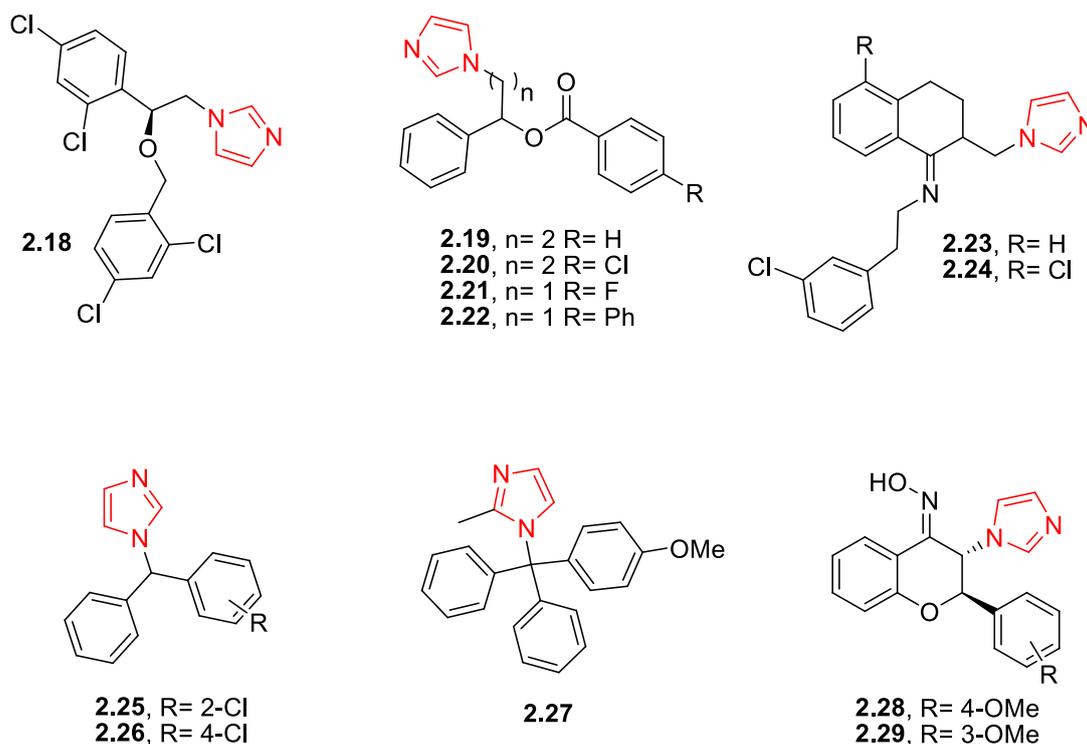


Figure 2.6 : Quelques structures modifiées de médicaments à base d'imidazole.

Indépendamment de la recherche des modifications structurales des médicaments, le développement de nouvelles structures à base d'imidazole est une autre direction significative. Récemment, plusieurs structures basées sur le noyau imidazole, possédant de bonnes activités

¹⁰⁷ Zhou, C. H.; Mi, J. L. *CN Patent*, **2009**, CN101391986 (A).

¹⁰⁸ Lamberth, C.; Dumeunier, R.; Trah, S.; Wendeborn, S.; Godwin, J.; Schneiter, P.; Corran, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 127–134.

¹⁰⁹ (a) Marona, H.; Szkaradek, N.; Karczewska, E.; Trojanowska, D.; Budak, A.; Bober, P.; Przepiorka, W.; Cegla, M.; Szneler, E. *Arch. Pharm.* **2009**, *342*, 9-18; (b) Saiz-Urra, L.; Racero, J. C.; Macias-Sanchez, A. J.; Hernandez-Galan, R.; Hanson, J. R.; Perez-Gonzalez, M.; Collado, I. G. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 2420-2428; (c) Salimon, J.; Salih, N. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2010**, *2*, 205-208 ; (d) Sharma, N.; Kumar, V.; Sharma, R.; Kumari, M.; Kanwar, S. S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 855-861.

antifongiques, ont été synthétisées.¹¹⁰ Quelques exemples de structures de nouveaux composés antifongiques à base d'imidazole sont représentés dans la figure 2.7.

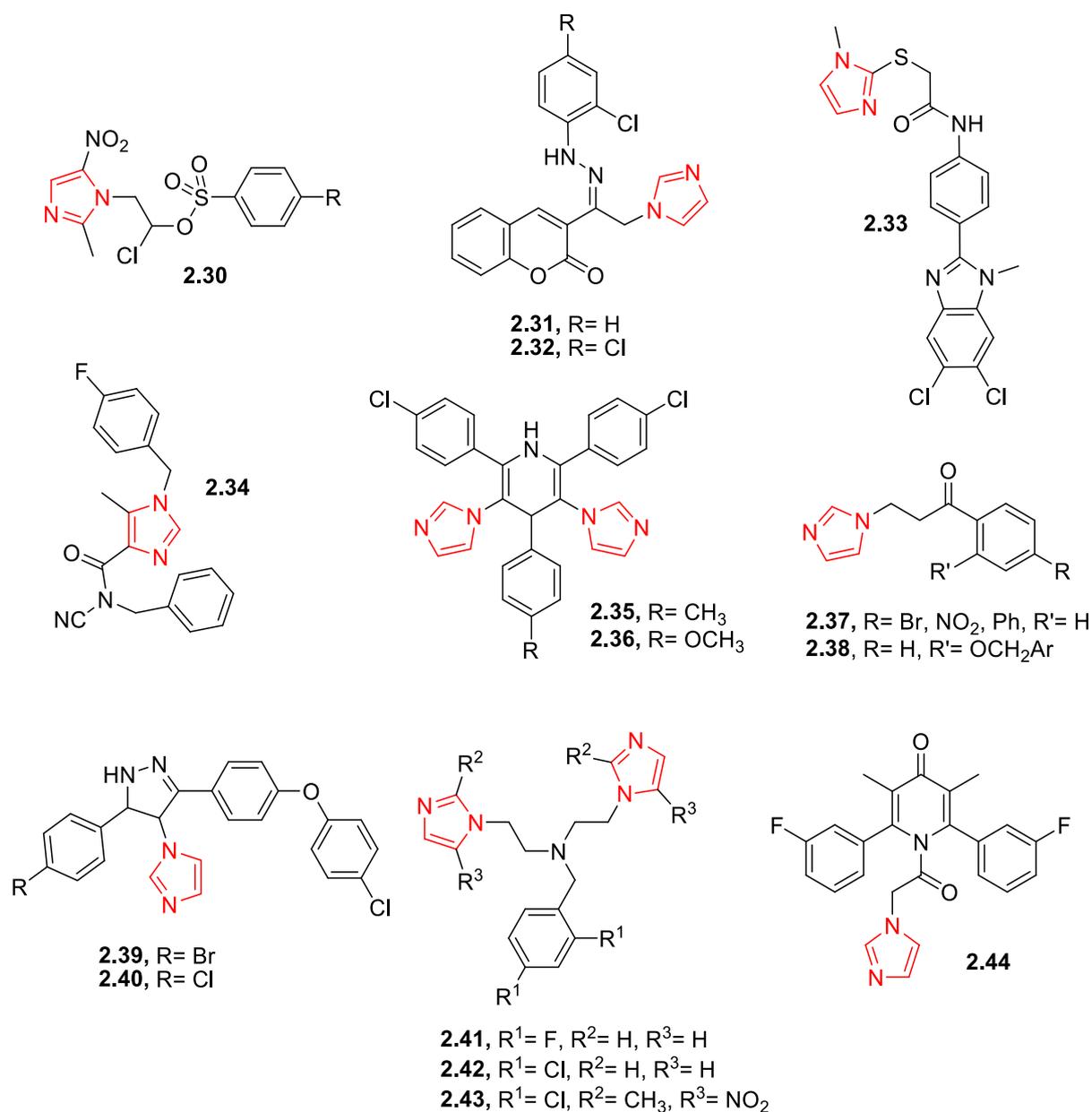


Figure 2.7 : Quelques structures de nouveaux composés antifongiques.

¹¹⁰ Rodriguez-Arguelles, M. C.; Mosquera-Vazquez, S.; Sanmartin-Matalobos, J.; Garcia-Deibe, A. M.; Pelizzi, C.; Zani, F. *Polyhedron*, **2010**, *29*, 864-870.

I. 3 Imidazoles en tant qu'agents antibactériens

Le développement d'agents antibactériens pour traiter des infections, a été l'une des avancées médicales les plus notables du siècle passé.¹¹¹ Quelques structures de médicaments antibactériens usuels à base d'imidazole sont représentées dans la figure 2.8.

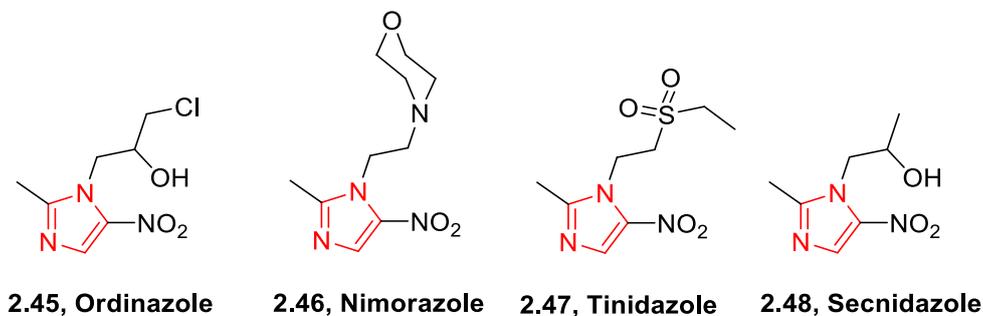


Figure 2.8 : Quelques structures de médicaments antibactériens usuels.

Récemment, beaucoup d'efforts ont été faits pour concevoir de nouveaux agents antibactériens à base d'imidazole. Un grand nombre de composés possédant un large spectre antibactérien a été préparé¹¹². Il a été démontré que ces derniers présentent en général un effet curatif meilleur, une toxicité moindre et moins d'effets secondaires. Les structures de quelques agents antibactériens à base d'imidazole sont illustrées dans la figure 2.9.

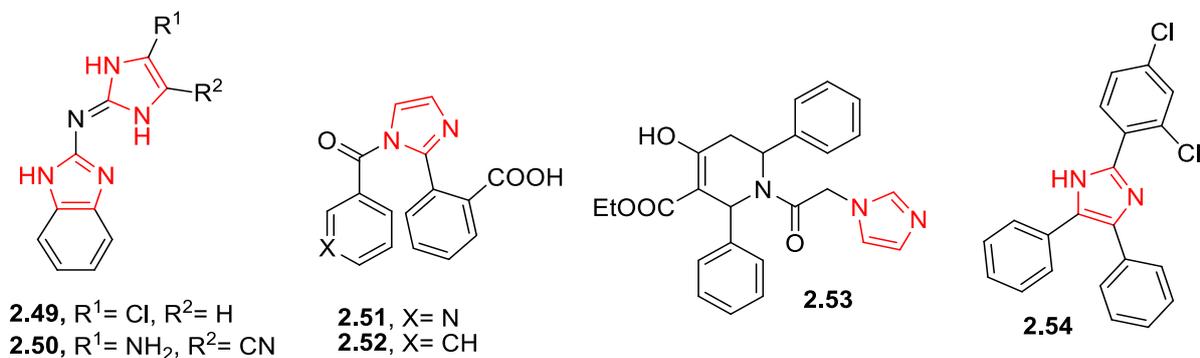


Figure 2.9 : Structures de quelques nouveaux agents antibactériens.

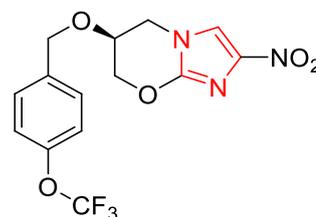
¹¹¹ (a) Cai, J. L.; Lu, Y. H.; Gan, L. L.; Zhang, Y. Y.; Zhou, CH. *Chin. J. Antibiot.* **2009**, *34*, 454-462 ; (c) Wang, X. L.; Wan, K.; Zhou, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631-4639; (d) Zhang, S L.; Chang, J. J.; Damu, G. L. V.; Fang, B.; Zhou, X. D.; Geng, R. X.; Zhou, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1008-1012.

¹¹² (a) Wang, X. L.; Geng, R. X.; Zhou, C. H. *Chin. J. New Drug.* **2010**, *19*, 30-39; (b) Zhou, C. H.; Luo, Y. CN Patent 2010; CN101817792 (A); (c) Damu, G. L. V.; Wang, Q. P.; Zhang, H. Z.; Zhang, Y. Y.; Liv, J. S.; Zhou, C. H. *Sci. China Chem.* **2013**, *56*, 952-969; (d) Khabnadideh, S.; Rezaei, Z.; Ghasemi, Y.; Montazeri-Najafabady, N. *Anti-Infect. Agents*, **2012**, *10*, 26-33; (e) Munoz-Bonilla, A.; Fernandez-Garcia, M. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 281-339.

I. 4 Imidazoles en tant qu'agents antituberculeux

La tuberculose (TB) particulièrement causée par le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) est devenue l'une des maladies des plus graves et des plus répandues dans le monde. Certains agents anti-infectieux disponibles tels que l'Isoniazide et le Rifampin ont un effet avéré dans le traitement de la tuberculose au cours des dernières décennies. Cependant, la prévalence globale de la tuberculose résistante aux médicaments, ainsi que de la tuberculose multi-résistante, a donné à ces agents anti-TB traditionnels une efficacité limitée. Malheureusement, aucun nouveau médicament antituberculeux n'a été développé au cours des quatre dernières décennies, ainsi il y a un besoin urgent de concevoir des médicaments plus efficaces. Dans cet objectif le développement de nouveaux agents antituberculeux, dont la conception et la préparation de molécules dérivées de l'imidazole a connu un regain d'intérêt.

Le Nitroimidazopyrane **2.55** par exemple, est un agent actif contre la mycobactérie latente. Il est actuellement à un stade avancé des tests cliniques pour le traitement de la TB.¹¹³ Ce résultat remarquable a stimulé la recherche et s'est traduit par la synthèse de nouveaux agents antituberculeux à base d'imidazole très prometteurs. Quelques-unes de ces structures sont représentées dans la figure 2.10.



2.55, Nitroimidazopyrane

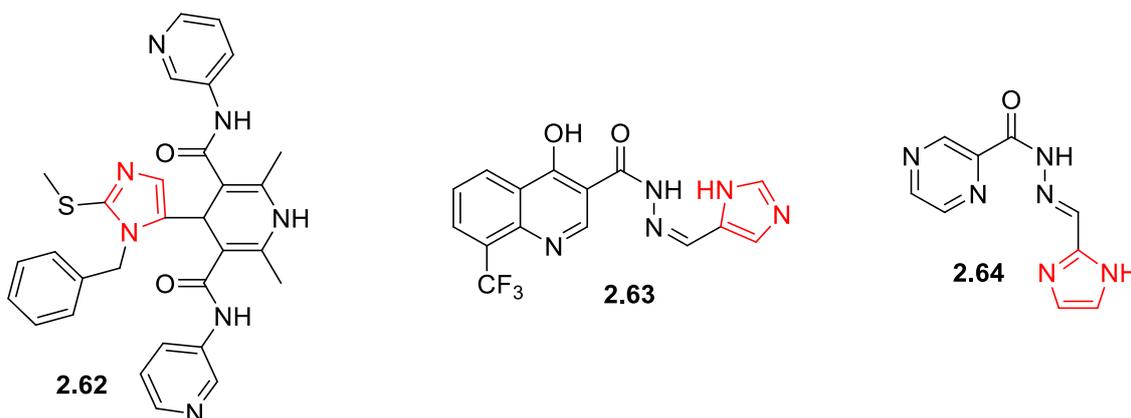


Figure 2.10 : Structure de quelques nouveaux agents antituberculeux à base d'imidazole.

¹¹³ Stover, C. K.; Warrenner, P.; van Devante, D. R.; Sherman, D. R.; Arain, T. M.; Langhorne, M. H.; Anderson, S. W. *Nature*, **2000**, 405, 962-966.

I. 5 Imidazoles en tant qu'agents antiparasitaires

Les infections parasitaires telles que la trypanosomiase, la leishmaniose, la malaria, ou la maladie de Chaggas, causées par des aliments, l'eau contaminée etc., constituent également un problème de santé publique. Dans le cas où les parasites sont des eucaryotes, partageant ainsi de nombreuses caractéristiques communes avec les mammifères, le développement de médicaments efficaces et sélectifs est devenu une tâche très difficile. Malgré les grands efforts consentis pour la découverte de molécules plus efficaces et plus sélectives, de nombreux médicaments utilisés aujourd'hui, présentent des effets secondaires non négligeables et très inconfortables.

Les exemples d'agents anti-protazoaires traditionnels décrits ci-dessous (Figure 2.11) illustrent ce constat. Le Mégazol **2.56**, synthétisé en 1968 est un agent antimicrobien trypanocide puissant, cependant ce dernier a été éliminé des prescriptions médicales en raison de son risque mutagène. Le Benznidazole **2.57** est utilisé dans le traitement de la maladie de Chaggas, et il a été aussi employé dans d'autres maladies parasitaires. Il présente des effets secondaires non négligeables (nausées, troubles gastro-intestinaux, diarrhées, etc.). Le Métronidazole **2.58** est un antibiotique et un antiparasitaire puissant, il inhibe la synthèse des acides nucléiques, et il est également utilisé pour traiter des infections liées à des bactéries anaérobies de type *Trichomonas*, ainsi que celles causées par des protozoaires.¹¹⁴ Actuellement, c'est l'agent anti-amibien le plus efficace, et c'est le seul médicament approuvé par la FDA.

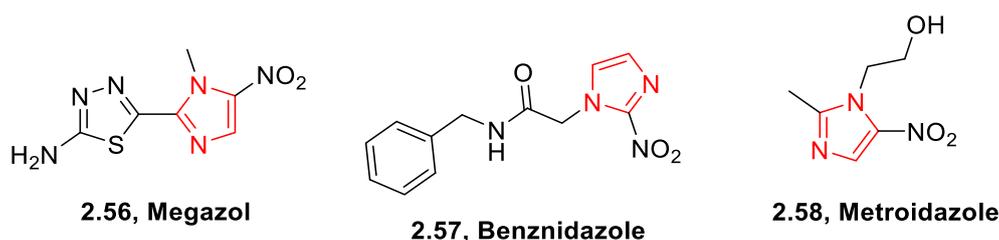


Figure 2.11 : Structure d'agents anti-protazoaires traditionnels à base d'imidazole.

Le noyau nitroimidazole commun à ces composés, est un pharmacophore important dans la chimiothérapie anti-infectieuse envers les bactéries anaérobies et les parasites. Au cours du processus de développement de médicaments plus sûrs et plus efficaces contre ces infections

¹¹⁴ Singh, S.; Bharti, N.; Mohapatra, P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1900-1947.

à protozoaires, un grand nombre de molécules à base d'imidazoles a été rapporté comme étant des agents antiparasitaires.¹¹⁵ Outre leur action antiparasitaire, les 5-nitroimidazoles possèdent une activité antibactérienne originale qui s'exerce sur les bactéries anaérobies strictes, tandis que certains 4-nitroimidazoles possèdent une action immunosuppressive dans la prévention du rejet des organes transplantés et les maladies auto-immunes.¹¹⁶ Quelques composés antiparasitaires à noyau imidazole sont indiqués dans la figure 2.12.

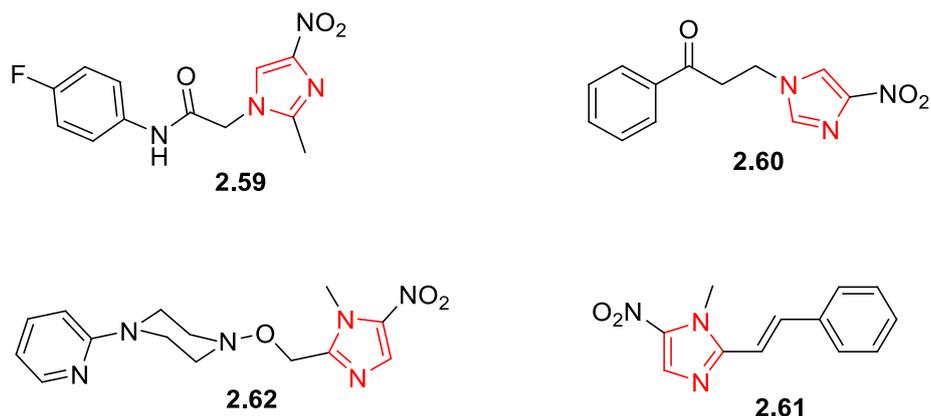


Figure 2.12 : Quelques composés antiparasitaires à noyau imidazole.

I. 6 Imidazoles en tant qu'agents antihypertensif

L'hypertension est un facteur de risque majeur dans les attaques cardiaques, l'insuffisance cardiaque, ainsi que les maladies artérielles périphériques. Le Losartan **2.63** commercialisé depuis 1995, est le premier agent à base d'imidazole. C'est un composé à activité anti-hypertensive, et un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (type AT1). L'Eprosartan **2.64**, mis sur le marché en 1997, présente une meilleure tolérance que d'autres antagonistes de récepteur de l'angiotensine II, il est en particulier prescrit pour les personnes âgées. L'Olmesartan **2.65**, lancé en 2002, est également un type d'antagoniste de récepteur de l'angiotensine II, qui inhibe (bloque) l'action de certaines substances naturelles qui compriment

¹¹⁵ (a) Sanchez-Moreno, M.; Gomez-Contreras, F.; Navarro, P.; Marin, C.; Ramirez-Macias, I.; Olmo, F.; Sanz, A. M.; Campayo, L.; Cano, C.; Yunta, M. J. R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 387-397 ; (b) Hammond, N. L.; Choi, S. R.; Carvalho, P.; Liu, H.; Khan, S.; Avery, M. A. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 401-407; (c) Glans, L.; Ehnbohm, A.; De Kock, C.; Martinez, A.; Estrada, J.; Smith, P. J.; Haukka, M.; Sanchez-Delgado, R. A.; Nordlander, E. *Dalton Trans*, **2012**, *41*, 2764-2773; (d) Dutta, S. *Acta Pharm.* **2010**, *60*, 229-235; (e) Baliani, A.; Peal, V.; Gros, L.; Brun, R.; Kaiser, M.; Barrett, M. P.; Gilbert, I.H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1154-1166 ; (f) Sanchez-Moreno, M.; Gomez-Contreras, F.; Navarro, P.; Marin, C.; Olmo, F.; Yunta, M. J. R.; Sanz, A. M.; Rosales, M. J.; Cano, C.; Campayo, L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9900-9913.

¹¹⁶ (a) Trivedi, M. N.; Gabhe, S.Y.; Vachhani, U. D.; Brijesh R.P.; Shah, C. P. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 313-319; (b) Kandiel, A.; Fraser, A.G.; Korelitz, B.I.; Brensing, C.; Lewis, J. D. *Gut*, 2005, *54*, 1121-1125.

les vaisseaux sanguins. Il est rapporté que ces trois médicaments anti-hypertensifs sont classés parmi les 200 médicaments les plus vendus ces dernières années.¹¹⁷

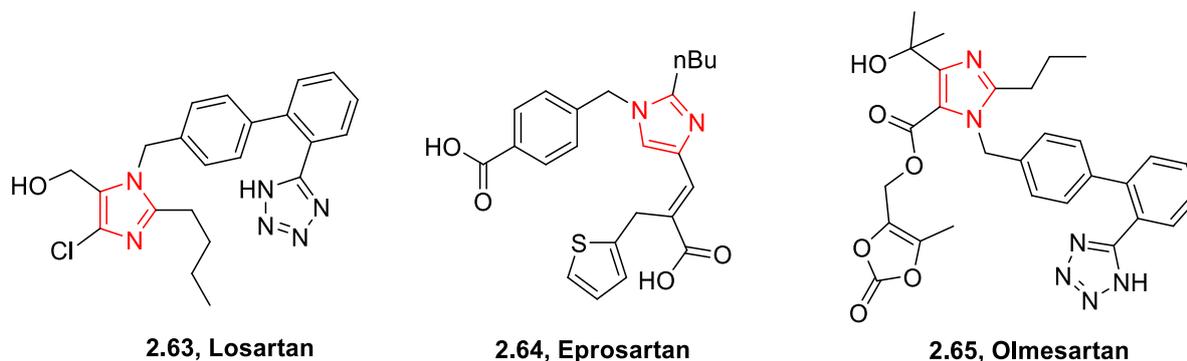


Figure 2.13 : Médicaments à activité anti-hypertensive à base d'imidazole.

Le succès commercial de ces médicaments a stimulé la recherche de nouveaux agents anti-hypertensifs à base d'imidazole dont les effets curatifs sont plus élevés, un temps d'action plus long, une toxicité faible et des effets secondaires minimes.¹¹⁸ Quelques exemples de composés nouveaux sont représentés dans ce qui suit (Figure 2.14).

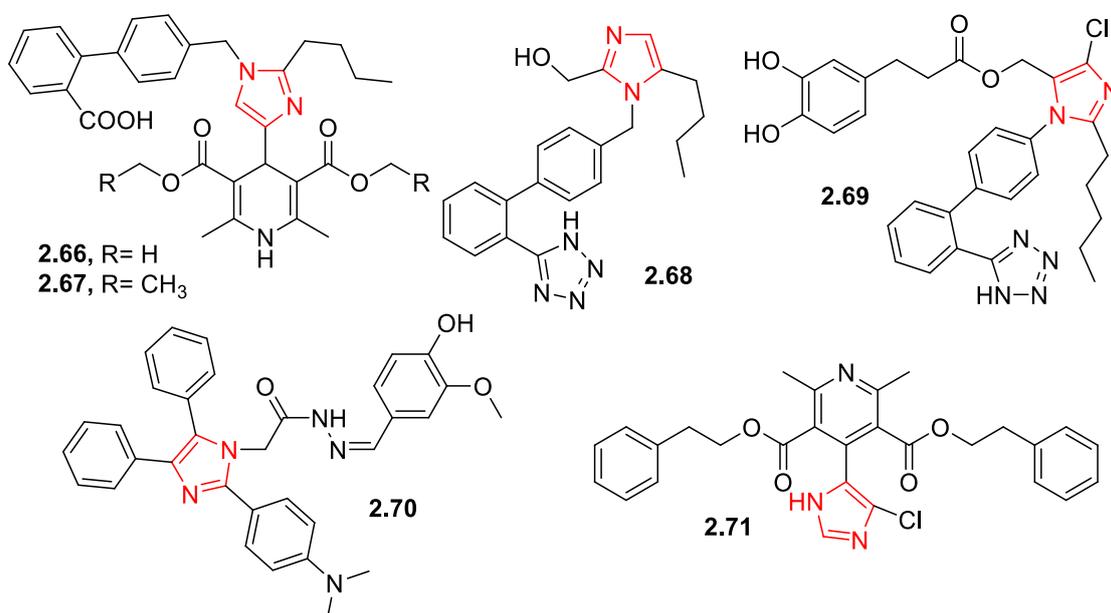


Figure 2.14 : Quelques nouveaux agents anti-hypertensifs.

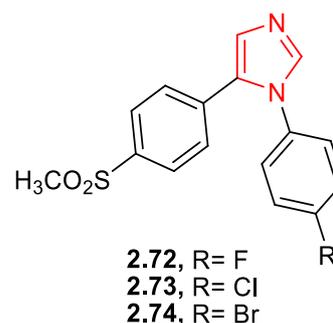
¹¹⁷ Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.

¹¹⁸ (a) Prasad, J.; Pathak, M. B.; Panday, S. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 321-324; (b) Agelis, G.; Resvani, A.; Durdagi, S.; Spyridaki, K.; Tumova, T.; Slaninova, J.; Giannopoulos, P.; Vlahakos, D.; Liapakis, G.; Mavromoustakos, T.; Matsoukas, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 358-374.

I. 7 Imidazoles en tant qu'agents anti-inflammatoires

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse à une agression de tissus vivants vascularisés. L'inflammation est habituellement un processus bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois ce processus peut devenir néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance et du siège de l'inflammation (anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou anomalie quantitative et/ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation).¹¹⁹ Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdes (NSAIDs : Non steroidal anti-inflammatory drugs) ont été largement employés dans la réduction de la douleur et de l'inflammation, mais ils sont accompagnés d'un certain inconfort (effets secondaires). Récemment, beaucoup d'investigations ont été consacrées à la recherche de médicaments plus efficaces et plus sûrs que les NSAIDs¹²⁰. Les triphénylimidazoles par exemple, ont montré un grand potentiel en tant que nouvelle catégorie de médicaments anti-inflammatoires¹²¹ (Figure 2.15).

Dans le traitement de la douleur aiguë et des maladies inflammatoires chroniques, les agents inhibiteurs sélectifs de la *cyclooxygenase-2* (COX-2) se sont montrés d'une efficacité remarquable. Les dérivés d'imidazole **2.72**, **2.73**, et **2.74** par exemple, ont montré un pouvoir inhibiteur élevé de la COX-2. L'étude de la relation structure-activité (SAR) a prouvé que la présence d'un atome d'halogène en position para sur le benzène exerce un impact positif sur la bioactivité, alors le composé dihalogéné en abaisserait l'efficacité.¹²²



Les triarylimidazoles **2.75** et **2.76** ont également montré une activité anti-inflammatoire significative avec une activité inhibitrice de 59% et de 52% respectivement, en comparaison avec l'indométhacine 68% (un anti-inflammatoire non stéroïdien fréquemment utilisé pour réduire la fièvre, la douleur, la raideur et l'inflammation), ils ont également montré une

¹¹⁹ Gautam, R.; Jachak, S. M. *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 767-820.

¹²⁰ (a) Yu, X. M.; Ramiandrasoa, F.; Guetzoyan, L.; Pradines, B.; Quintino, E.; Gadelle, D.; Forterre, P.; Cresteil, T.; Mahy, J. P.; Pethe, S. *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 587-605 ; (b) Grimstrup, M.; Rist, Ø.; Receveur, J. M.; Frimurer, T. M.; Ulven, T.; Mathiesen, J. M.; Kostenis, E.; Hogberg, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1181-1185; (c) Grimstrup, M.; Receveur, J. M.; Rist, Ø.; Frimurer, T. M.; Nielsen, P. A.; Mathiesen, J. M.; Hoegberg, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1638-1641; (d) Raghavendra, P.; Veena, G.; Kumar, G. A.; Kumar, E. R.; Sangeetha, N.; Sirivenela, B.; Smarani, S.; Kumar, H. P. *Rasayan, J. Chem.* **2011**, *4*, 91-102.

¹²¹ Scior, T.; Domeyer, D. M.; Cuanalo-Contreras, K.; Laufer, S. A. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1526-1539.

¹²² Che, H.; Tuyen, T. N.; Kim, H. P.; Park, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4035-4037.

excellente activité antifongique (agents bi-fonctionnels, anti-inflammatoires et antifongiques).¹²³

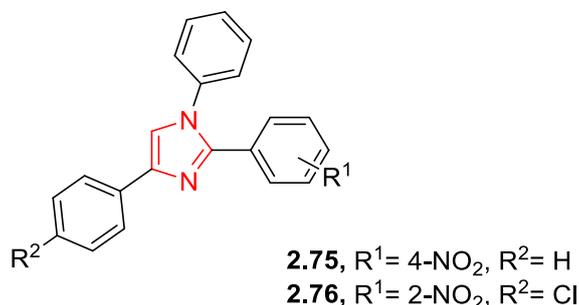
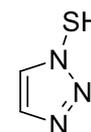


Figure 2.15 : Molécules à activité anti-inflammatoire.

I. 8 Imidazoles en tant qu'agents antiviraux

Une infection virale est une maladie provoquée par un agent infectieux de la famille des virus, qui affecte et menace gravement la santé. Actuellement, un certain nombre d'analogues de nucléoside sont utilisés pour traiter les infections virales en empêchant la réplication du virus. Cependant, leur faible solubilité représente un handicap majeur pour la synthèse de nouvelles structures de nucléosides. Par conséquent, l'exploration de nouveaux agents non-nucléosides reste un objectif pour les chercheurs. Nous citerons dans ce qui suit quelques dérivés d'imidazoles de structure diversifiée qui ont montré une bonne activité antivirale, et qui pourraient constituer une des réponses à ce problème.^{124,125}

Le 1-sulfanyltriazole est le premier inhibiteur non nucléoside (NNRTIs non-nucléoside reverse transcriptase inhibitor) du virus d'immunodéficience de type 1 (HIV-1) à potentiel élevé et à faible toxicité rapporté.¹²⁶



Le remplacement du noyau triazole par un noyau imidazole, composés **2.77** et **2.78**, a induit une activité anti-HIV-1 supérieure (EC₅₀= 0.20 et 0.18 nM, respectivement), à celle du 1-sulfanyltriazole (EC₅₀= 2.05 μM), de la nevirapine (EC₅₀= 0.20 μM), et de la delavirdine (EC₅₀= 0.32 μM).¹²⁷

¹²³ Husain, A.; Drabu, S.; Kumar N. *Acta. Pol. Pharm.* **2009**, *66*, 243-248.

¹²⁴ Basu, A.; Jasu, K.; Jayaprakash, V.; Mishra, N.; Ojha, P.; Bhattacharya S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2400-2407.

¹²⁵ Edwards, T. G.; Koeller, K. J.; Slomczynska, U.; Fok, K.; Helmus, M.; Bashkin, J. K.; Fisher C. *Antiviral Res.* **2011**, *91*, 177-186.

¹²⁶ Chong, P.; Sebahar, P.; Youngman, M.; Garrido, D.; Zhang, H.; Stewart, E. L.; Nolte, R. T.; Wang, L.; Ferris, R. G.; Edelstein, M.; Weaver, K.; Mathis, A.; Peat, A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10601-10609.

¹²⁷ Zhan, P.; Liu, X. Y.; Zhu, J. J.; Fang, Z. J.; Li, Z. Y.; Pannecouque, C.; de Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5775-5781.

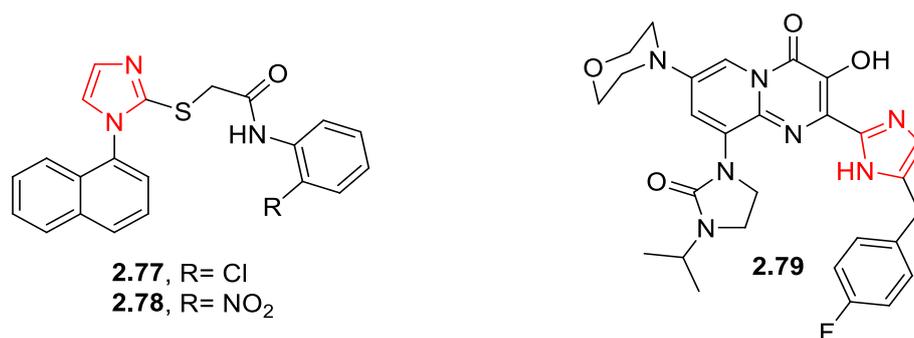
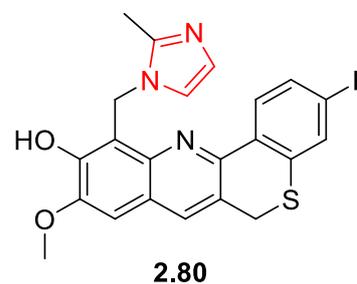


Figure 2.16 : Quelques molécules à activité antivirale.

Il a été révélé également que les dérivés bicycliques de pyrimidine sont de puissants inhibiteurs de la *HIV intégrase* (par interaction coordinative avec les ions métalliques dans la catalyse enzymatique). L'incorporation du noyau imidazole à la pyrimidine bicyclique (composé **2.79**) augmente l'efficacité de l'inhibition ($EC_{50}=6$ nM) dans les essais préliminaires. Le remplacement du noyau imidazole par un noyau thiazole ou oxazole diminue le pouvoir inhibiteur suggérant ainsi l'importance du second atome d'azote mais pas du soufre ou de l'oxygène dans le phénomène de chélation des métaux.¹²⁸ Ceci montre que le noyau imidazole pourrait être considéré comme le chélateur approprié de métaux, pour produire des inhibiteurs plus efficaces de la *HIV intégrase*.

L'infection par le virus de l'hépatite B (HBV) est l'une des maladies virales les plus répandues dans le monde. Cependant, face à tous les analogues de nucléotide utilisés dans le traitement de cette maladie (thérapie antivirale), le virus HBV finit par développer une résistance. Il devient donc nécessaire de développer de nouveaux agents anti HBV avec des structures originales, différents de ceux utilisés à base de nucléotide couramment.

Le dérivé de l'imidazole **2.80** a montré une activité anti-HBV *in vitro* remarquable ($IC_{50} = 1.7 \mu M$) avec une excellente sélectivité (SI = 60.3) en comparaison avec la lamivudine ($IC_{50} = 240 \mu M$, SI = 9.1). Le remplacement du noyau imidazole par la morpholine, la pipéridine, ou le groupement pyrrolidine n'a pas engendré une augmentation de l'activité anti-HBV, la toxicité étant similaire.¹²⁹

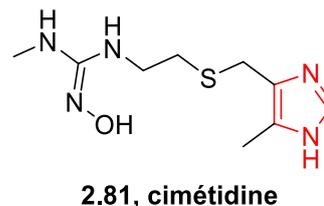


¹²⁸ Le, G.; Vandegraaff, N.; Rhodes, D. I.; Jones, E. D.; Coates, J. A. V.; Thienthong, N.; Winfield, L. J.; Lu, L.; Li, X. M.; Yu, C. J.; Feng, X.; Deadman, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5909-5912.

¹²⁹ Jia, W.; Zhao, Y. F.; Li, R. D.; Wu, Y. J.; Li, Z. B.; Gong, P. *Arch. Pharm.* **2009**, *342*, 507-512.

I. 9 Autres applications

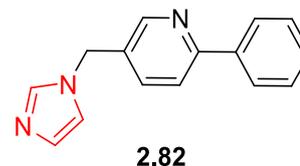
La cimétidine **2.81** par exemple, médicament de synthèse contenant le motif imidazole, est largement utilisé pour traiter les ulcères peptiques.¹³⁰



Il a été également rapporté que certains dérivés de 1-méthyl-4-nitroimidazole substitués en position 5 par exemple, ont montré des activités biologiques intéressantes (antileishmaniale, antiamoebique, antiparasitaire et anthelminthique).¹³¹

Les inhibiteurs sélectifs du *cortisol synthase* sont les candidats potentiels pour le traitement du syndrome de Cushing et des maladies apparentées. Cependant, l'identité (similarité) élevée entre le *cortisol synthase* et l'*aldostérone synthase*, rend difficile l'obtention d'un inhibiteur d'enzyme sélectif.

Le composé **2.82**, le premier inhibiteur à base d'imidazole sélectif du *cortisol synthase*, a montré une activité comparable ($IC_{50} = 152$ nM) au ketoconazole ($IC_{50} = 127$ nM) avec une sélectivité remarquable par rapport à l'*aldostérone synthase*.¹³² Ce composé fournit des informations précieuses pour le développement de médicaments pour traiter les maladies associées au cortisol (cortisol-dépendante).



Des études ont rapporté que la nitration de résidus de tyrosine dans les protéines et les enzymes, conduit à la formation de nitrotyrosine, qui est connu en tant que biomarqueur de l'oxydation, et du stress nitrosatif dans de nombreux processus inflammatoires et de maladies allergiques.¹³³ La nitration non enzymatique est généralement causée par le peroxy-nitrite ($ONOO^-$) qui est produit dans le système biologique. En plus de l'inactivation d'un certain nombre de protéines et enzymes par nitration de résidus tyrosine, le peroxy-nitrite (ou PN) peut induire des lésions de l'ADN, et initier la peroxydation des lipides dans les membranes biologiques et des lipoprotéines à faible densité.¹³⁴ L'inhibition de l'activité d'échange Na^+/H^+

¹³⁰ (a) Ganellin, C. R. *Drug Discov. Dev.* **2006**, *1*, 295-311; (b) Silverman, R. A. "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action"; Eds.; Elsevier Academic Press: Amsterdam, Pays-Bas, **2004**, pp.159.

¹³¹ (a) Shafiee, A.; Shahocini, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1627-1629; (b) Carvalho, A. S.; Gibaldi, D.; Pinto, A. C.; Bozza, M.; Boechat, N. *Lett. Drug Design Discov.* **2006**, *3*, 98-101; (c) Saadeh, H. A.; Mosleh, I.; El-Abadelah, M. M. M. *Molecules*, **2009**, *14*, 2758-2767.

¹³² Hille, U. E.; Zimmer, C.; Vock, C. A.; Hartmann, R. W. *Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 2-6.

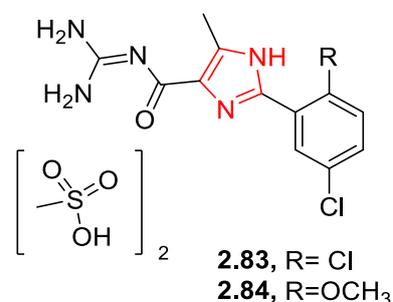
¹³³ Greenacre, S. A. B.; Ischiropoloulos, H. *Free Radical Res.* **2001**, *34*, 541-581

¹³⁴ Violi, F.; Marino, R.; Milite, M. T.; Loffredo, L. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* **1999**, *15*, 283-288.

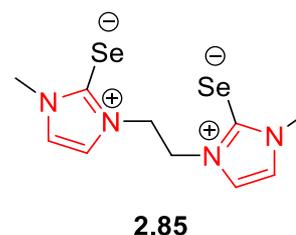
de type 1 (NHE-1) présenterait une approche efficace dans la prévention des lésions du myocarde dans l'ischémie/reperfusion.

Au cours de ces lésions ischémie-reperfusion, l'accumulation de protons intracellulaires conduit à l'activation de l'échangeur Na^+/H^+ type-1 (NHE-1), qui échange le H^+ intracellulaire avec le Na^+ extracellulaire pour réguler le pH. L'augmentation consécutive de la concentration de Na^+ intracellulaire provoque une surcharge de Ca^{2+} intracellulaire à travers l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, ce qui entraîne des effets néfastes y compris la contracture myocardique, la nécrose, et l'arythmie. L'inhibition de l'hyperactivité NHE-1 serait un moyen efficace pour arrêter ces échanges d'événements et ainsi éviter les dommages causés au myocarde ischémique. Ce processus de nitration enzymatique de la tyrosine par l'intermédiaire de la *peroxydase* et de peroxy-nitrite peut être inhibé par des dérivés de thio-urée et séléno-urée à base d'imidazole.

Les composés **2.83** ($\text{IC}_{50} = 0.10 \mu\text{M}$), et **2.84** ($\text{IC}_{50} = 0.24 \mu\text{M}$) possèdent une activité inhibitrice de la NHE-1 supérieure à celle du cariporide ($\text{IC}_{50} = 1.20 \mu\text{M}$). Ils ont également montré une excellente efficacité cardio-protective *in vitro* et *in vivo* contre les lésions causées par l'ischémie/réperfusion.¹³⁵



Une autre étude a prouvé que le pouvoir inhibiteur pourrait être amélioré par l'incorporation d'une partie séléno-urée supplémentaire dans une seule molécule. L'inhibition de la nitration par l'intermédiaire de PN par des di-séléno-urées prévient efficacement la nitration par la peroxonitrite et s'est révélé beaucoup plus élevée que celle des mono-séléno-urées, ce qui indique que la puissance inhibitrice des analogues de sélénium peut être améliorée en incorporant plus d'un fragment séléno dans une seule molécule dans des médicaments antithyroïdiens par exemple. Le séléno-imidazole **2.85** a montré un effet inhibiteur remarquable de la peroxy-nitrite de la sérum-albumine bovine (BSA).



L'existence des formes zwitterioniques avec une charge négative significative sur les atomes de sélénium a donné à ce composé une propriété nucléophile élevée, lui attribuant donc le pouvoir d'agir en tant qu'extracteur efficace de peroxy-nitrite.¹³⁶

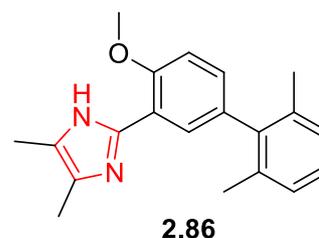
¹³⁵ Lee, S.; Yi, K. Y.; Youn, S. J.; Lee, B. H.; Yoo, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1329-1331.

¹³⁶ Bhabak, K. P.; Kumar, K. S.; Jayavelu, S.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7343-7350.

Dans le même contexte, lors d'une ischémie l'apport d'O₂ est interrompu, la chaîne respiratoire mitochondriale cesse de fonctionner rapidement, la glycolyse passe en mode anaérobie et l'utilisation des acides gras est stoppée. Le pH intracellulaire commence à chuter ainsi que l'ATP myocardique, ce qui entraîne des foyers de nécrose myocardique irréversible. Lorsque les pompes à acide dysfonctionnent à leur tour, le Na⁺ rentre massivement dans la cellule à cause de la chute d'activité des Na⁺/K⁺ ATPases et de l'échangeur Na⁺/H⁺ qui extrait les valences acides, cette surcharge sodique provoque un œdème cellulaire (gonflement). De son côté, le Ca²⁺ n'est plus repompé par manque d'ATP et s'accumule dans le cytoplasme, où il active les *protéases*, les *lipases* et les *nucléases*,¹³⁷ le cycle de Krebs s'arrête et la cellule meurt.

L'inhibition de l'échangeur H⁺/K⁺ ATPase (pompe à acide antagoniste) est considérée comme un moyen rapide d'empêcher potentiellement la sécrétion de l'acide gastrique de longue durée.

Le biphenylimidazole **2.86** s'est avéré un excellent inhibiteur d'H⁺/K⁺ ATPase avec une valeur IC₅₀ de 6.1 nM. D'autres études ont révélé que la position du groupement méthoxyle sur le noyau benzénique à une grande influence sur l'activité biologique, le déplacement du groupement méthoxyle de la position 6 vers la position 2 a comme conséquence la perte complète d'activité biologique.¹³⁸



On terminera ce chapitre réservé à l'activité biologique de dérivés de l'imidazole par les sels d'imidazolium. En effet, un certain nombre de dérivés de l'imidazole quaternisés sous forme de sels d'imidazolium **2.87** (figure 2.17), a montré des activités biologiques avérées.¹³⁹ Dans ce contexte, notre équipe de recherche a récemment montré que certains sels d'imidazolium hautement fonctionnalisés **2.88** présentent une activité antibactérienne significative (CMI < 25 µg/mL).⁸

¹³⁷ Wolkenberg, S. E.; Wisnoski, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453-1456.

¹³⁸ Garton, N.; Bailey, N.; Bamford, M.; Demont, E.; Farre-Gutierrez, I.; Hutley, G.; Bravi, G.; Pickering, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1049-1054.

¹³⁹ Demberelnyamba, D.; Kim, K. S.; Choi, S.; Park, S. Y.; Lee, H.; Kim, C. J.; Yoo, I. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853-857.

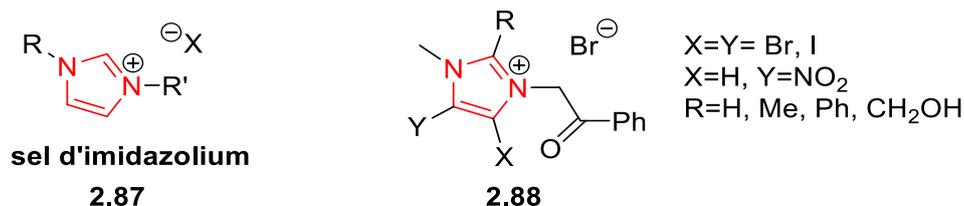
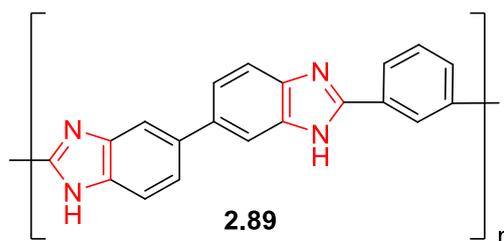


Figure 2.17 : sels d'imidazolium hautement fonctionnalisés présentent une activité antibactérienne.

De même, les benzimidazoles composés apparentés à l'imidazole, représentent une classe de composés possédant une activité remarquable comme agents anti-tumoraux potentiels, antimicrobiens, inhibiteurs de la prolifération des cellules de muscles lisses, ainsi que dans le traitement de cystites intestinales et autres domaines de la chimie.¹⁴⁰

Outre le domaine de la chimie médicinale et thérapeutique, les dérivés de l'imidazole et autres composés apparentés ont trouvé également des applications dans d'autres domaines tels que celui de la corrosion,¹⁴¹ comme liquides ioniques à tâches spécifiques, etc.¹⁴² ainsi que dans le domaine de la synthèse organique (solvants verts, intermédiaires, etc.),¹⁴³ et celui de la catalyse.¹⁴⁴ Notre équipe de recherche a récemment montré que l'utilisation de liquides ioniques (RTILs, Liquides ioniques à température ambiante) comme solvants verts et catalyseurs recyclables, représente une méthode efficace dans la réaction d'isomérisation de 2-aminoalcoles en aza-flavanones.^{7b}

De nombreux composés d'importance industrielle et technologique contiennent des dérivés d'imidazole. Le polybenzimidazole (PBI **2.89**) est un polymère thermostable qui agit comme un retardateur de flamme.



¹⁴⁰ (a) Galal, S. A.; Abdelsamie, A. S.; Rodriguez, M. L.; Kerwin, S. M.; El Diwani, H. I. *Eur. J. Chem.* **2010**, *1*, 67-72; (b) Ansari, K. F.; Lal, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2294-2299; (c) Kumar, V. R.; Vaidya, S. D.; Kumar, B. V. S.; Bhise, U. N.; Bhirud, S. B.; Mashelkar, U. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 986-995; (d) Goker, H.; Ozden, S.; Yildiz, S.; Boykin, D. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1062-1069.

¹⁴¹ Muralidharane, S.; Lyervenkatarkrishna, S. *Anticorros. Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106.

¹⁴² Bentiss, F.; Traisnel, M.; Lagrenée, M. *J. Appl. Electrochem.* **2001**, *31*(1), 41-48.

¹⁴³ Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Griffin, S. T.; Hartman, D. H.; Rogers, R. D. *Sep. Sci. Technol.* **2001**, *39*, 4596-4603.

¹⁴⁴ Seddon, K. R. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356.

II. Résultats et discussion

Nous exposerons dans ce qui suit les résultats obtenus dans la synthèse de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycle hautement fonctionnalisés, qui seront illustrés préalablement par les méthodes de synthèse les plus utilisées, et suivis de discussion.

II.1 Préparation de la matière première et autres intermédiaires-clé

Dans cette partie nous avons procédé à partir du 1-méthylimidazole, à la synthèse de quelques matériaux de base et autres intermédiaires-clé, lesquels nous permettront d'accéder selon des méthodes appropriées à des dérivés hybrides imidazole-hétérocycles. La figure ci-dessous rassemble l'essentiel des travaux envisagés pour la préparation de ces intermédiaires clé.

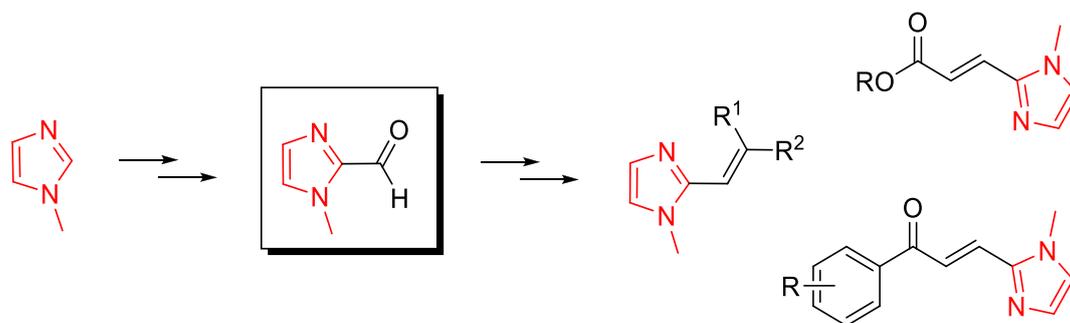


Figure 2.18 : Matériaux de base et intermédiaires-clé.

II.1.1 Préparation du 1-méthyl-1H-imidazole-2-carbaldéhyde 12

En général, les dérivés de l'imidazole ne réagissent pas avec les aldéhydes et les cétones, hormis avec le formaldéhyde. Le formaldéhyde réagit avec l'imidazole, en tube scellé, en donnant un mélange de 2-hydroxyméthylimidazole et de 2,4,5-trihydroxyméthylimidazole.¹⁴⁵

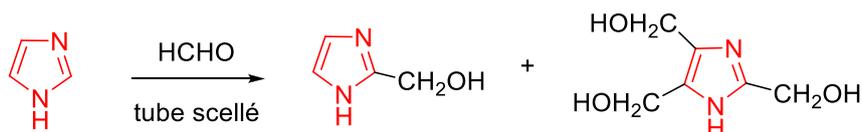
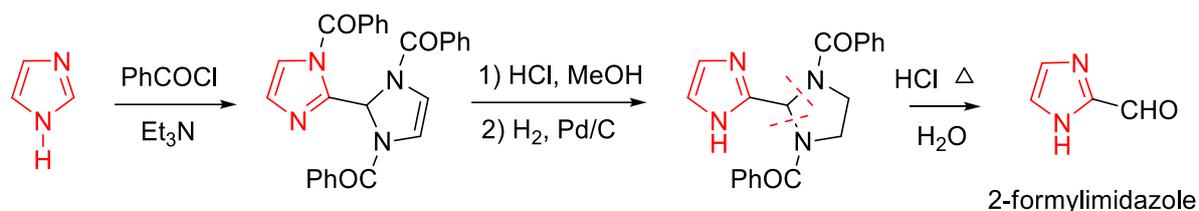


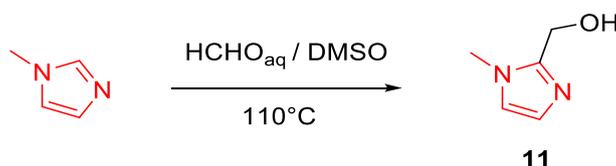
Schéma 2.1

¹⁴⁵ Milcent, R.; Chau, F. "Chimie organique hétérocyclique"; Eds.; EDP sciences, 2003, pp. 529-532.

Cependant une réaction de benzylation préalable en présence de Et_3N (formation de composé bi-cyclique), suivie d'une séquence hydrolyse acide/hydrogénation catalytique permet de réduire la liaison exo-cyclique carbone-azote du cycle imidazole et la double liaison du second cycle portant les deux groupes benzoyles. L'action de l'acide chlorhydrique à chaud qui s'en suit, fournit le 2-formylimidazole. La séquence réactionnelle est décrite dans le schéma 2.2.



Pour notre part, nous avons utilisé la procédure décrite par *Vanelle, et coll.*¹⁴⁶ Cette méthode qui nécessite deux étapes, consiste en une réaction d'hydroxyméthylation suivie d'une réaction d'oxydation. Le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol **11** est obtenu en une seule étape, par chauffage du 1-méthylimidazole en présence du formaldéhyde aqueux dans le DMSO. Cette réaction mène au dérivé désiré **11** avec un rendement de 83%.



L'oxydation du (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanol **11** à l'aide du dioxyde de sélénium, est réalisée à 140°C durant 5 minutes. Le résidu obtenu est filtré sur une colonne remplie de gel de silice et de célite (couches superposées) avec l'éther diéthylique comme éluant (le dérivé sélénié formé reste bloqué dans la colonne). Le 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** est obtenu avec un rendement de 33% sous forme d'un liquide de couleur jaune. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

¹⁴⁶ Vanelle, P. "Thèse de Doctorat" ; Université Aix Marseille III, 1987.

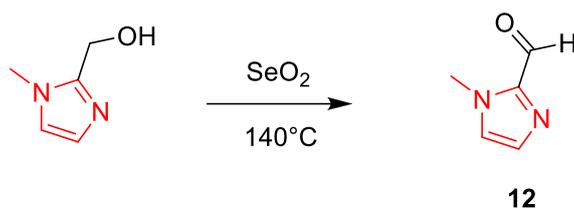


Schéma 2.4

La variation des conditions opératoires (temps de réaction, température, etc.) n'a eu pratiquement aucun effet sur le rendement de la réaction, ce dernier n'a jamais excédé les 33%. Lorsqu'on chauffe le mélange plus de 5 minutes, on assiste à la dégradation du composé (formation de 1-méthylimidazole), et une variation de la température (100-140°C) n'influe pas sur le rendement. L'explication se trouverait peut-être dans la difficulté de l'extraction de l'aldéhyde à partir du mélange réactionnel. D'autre part l'utilisation du sélénium oxyde est très déconseillée à cause de sa toxicité.

Dans le but d'améliorer le rendement de cette réaction et d'éviter les problèmes liés à l'utilisation de l'oxyde de sélénium, nous avons opté pour l'utilisation d'une autre méthode décrite par *LaRonde, et coll.*¹⁴⁷ Cette réaction permet de préparer directement le 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** à partir du 1-méthylimidazole par une réaction de métallation (lithiation) en présence du DMF. La méthode décrite consiste à faire réagir, à -78°C et en un seul pot, le 1-méthylimidazole, le DMF et le *n*-BuLi, le rendement rapporté est de 98%. Nous avons appliqué cette réaction « one-pot » à -15°C seulement, et nous avons obtenu un rendement en produit pur de 75%. Les moyens actuellement mis à disposition dans notre laboratoire ne nous permettent d'effectuer des réactions à une température plus basse.

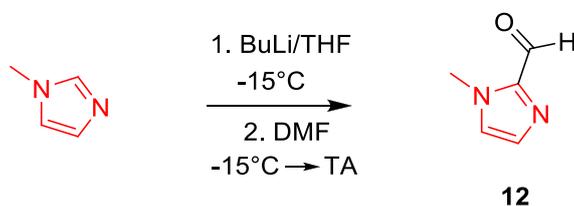


Schéma 2.5

Les résultats spectroscopiques du composé **12** confirment la structure attendue. L'analyse du spectre de résonance magnétique du proton (RMN ¹H) montre que les protons du noyau imidazole résonnent sous forme de deux singulets à 7.21, et 7.08 ppm. Le proton

¹⁴⁷ LaRonde, F. J.; Brook, M. A. *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 296, 208–221.

aldéhydique résonne à 9.75 ppm, et ceux du méthyle à 3.96 ppm sous forme de singulet d'intégration 3H.

La première étape de cette synthèse est la formation d'un organolithien par réaction entre le 1-méthylimidazole et le *n*BuLi. Cet organolithien subit ensuite l'addition du formamide (DMF), formant un hémiaminal ; ce dernier est ensuite facilement hydrolysé en aldéhyde désiré. La réaction et son mécanisme sont illustrés dans le schéma ci-après :

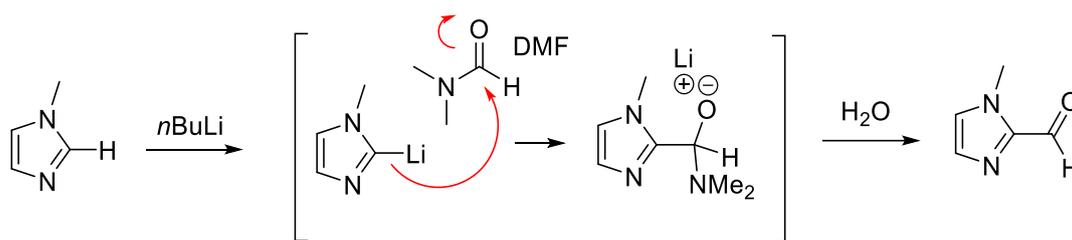


Schéma 2.6

II.1.2 Préparation des intermédiaires-clé

II.1.2.1 Préparation des produits de *Knoevenagel* 13 et 14

La condensation de *Knoevenagel* est une réaction très générale qui a lieu entre un composé à méthylène activé et un aldéhyde (ou une cétone) en présence de base, qui conduit à un alcène fonctionnalisé. Afin d'éviter la réaction d'énolisation concurrente, le composé carbonyle ne doit pas posséder d'atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en α du carbonyle. Cette réaction est d'une grande importance en synthèse organique car elle permet la formation d'une double liaison carbone-carbone nouvelle induisant ainsi plusieurs possibilités de réactivité.¹⁴⁸

La condensation du 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** avec un composé à méthylène activé (malononitrile ou benzoylacétate d'éthyle) dans l'éthanol, donne l'oléfine substituée correspondante. La réaction se déroule à température ambiante, et permet d'obtenir les produits de condensation pratiquement purs, après une simple filtration et lavage à l'éthanol glacé. Cette méthode, appliquée au composé **12**, conduit à une oléfine *gem-di*.fonctionnalisée associée au noyau 1-méthylimidazole. Les composés **13** et **14** sont obtenus avec des rendements en produits purs respectifs de 77 et 94%. La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous.

¹⁴⁸ Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M.W.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993-6996.

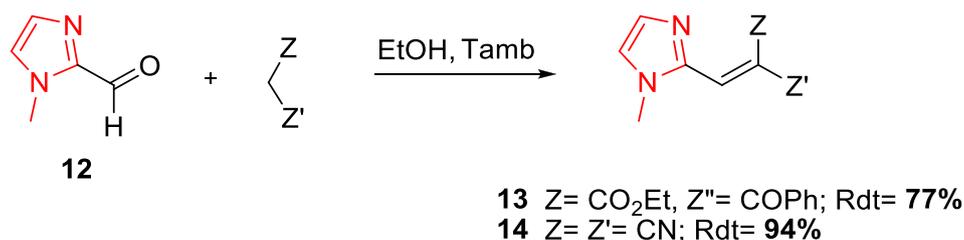


Schéma 2.7

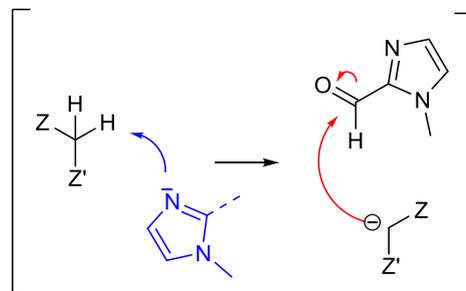
On notera que la formation du composé **13** nécessite une agitation à la température ambiante durant une nuit, alors que pour le composé **14** une heure suffit.

Les produits préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ¹H et RMN ¹³C, et leurs structures respectives sont conformes à celles proposées.

L'analyse des spectres en spectroscopie infra-rouge montre la présence de bandes d'absorption des groupements fonctionnels majeurs ester à 1739 cm⁻¹, et cétone à 1604 cm⁻¹ pour le composé **13**, et à 2210 cm⁻¹ une bande intense assignée à la fonction nitrile du composé **14**.

En RMN du proton, on observe en particulier, outre les signaux du noyau 1-méthylimidazole, un signal singulet d'intégration 1H attribué au proton oléfinique à 8.15 ppm pour le composé **14** et à 7.73 ppm pour le composé **13**. Les spectres RMN du carbone du composé **13** exhibent des signaux à champ faible assignés aux carbones de carbonyles à 194.6 et 165.0 ppm. Pour le composé **14** on observe, entre autres, les deux signaux caractéristiques assignés aux deux groupements nitrile à 115.8 et 114.1 ppm.

On notera également que dans ces conditions, l'utilisation d'un catalyseur n'est pas nécessaire, le composé imidazolique lui-même joue un rôle double de catalyseur et de réactif à la fois. En présence de pipéridine (cat.), le rendement est moindre (72%, pour le composé **14** par exemple).



II.1.2.2 Préparation des chalcones imidazoliques 15, 16 et 17

Les 1,3-diarylcétone α,β -insaturés (ou chalcones) sont des composés importants dans le domaine thérapeutique, qui présentent pour la plupart un mode d'action cytotoxique similaire à celui des combretastatines,¹⁴⁹ et par conséquent possèdent des propriétés anti-cancéreuses démontrées.¹⁵⁰ Ces composés qu'ils soient naturels ou synthétiques sont très importants aussi bien en synthèse organique en tant qu'intermédiaires, ou en électrochimie,¹⁵¹ et aussi pour leurs propriétés optiques et thermiques.¹⁵² Les chalcones sont également utilisées comme intermédiaires-clé dans la synthèse de larges variétés de produits appartenant à diverses classes de composés tels que : les flavonoïdes,¹⁵³ les pyrazoles,¹⁵⁴ les pyrroles,¹⁵⁵ les aziridines,¹⁵⁶ et les isoxazoles.¹⁵⁷ Certains de ces composés sont bioactifs, et ont été étudiés pour leurs propriétés anticancéreuses,¹⁵⁸ antipaludiques,¹⁵⁹ anti-oxydantes et antimicrobiennes,¹⁶⁰ anti-angiogéniques et autres antitumorales.¹⁶¹

¹⁴⁹ Lawrence, N. J.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Hadfield, S. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, *15*, 135-141.

¹⁵⁰ Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*(5), 421-426.

¹⁵¹ Delavaux-Nicot, B.; Maynadie, J.; Lavabre, D.; Fery-Forgues, S. *J. Orgmet. Chem.* **2007**, *692*, 874-886.

¹⁵² (a) Sarojini, B. K.; Narayana, B.; Ashalatha, B. V.; Indira, J.; Lobo, K. G. *J. Cryst. Growth*, **2006**, *295*, 54-59; (b) Shettigar, S.; Umesh, G.; Chandrasekharan, K.; Sarojini, B. K.; Narayana, B. *Opt. Mater.* **2008**, *30*, 1297-1303.

¹⁵³ (a) Wollenweber, E. "The Flavonoids: Advances in Research since 1986"; Ed. Harborne, J. B.; Eds. Chapman & Hall, New York, **1994**, pp.259; (b) Sobottka A. M.; Werner, W.; Blaschke, G.; Kiefer, W.; Nowe, U.; Dannhardt, G.; Schapoval, E. E. S.; Schenkel, E. P.; Scriba, G. K. E. *Arch. Pharm.* **2000**, *333*, 205-210; (c) Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G.; Hartley, R. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2079-2098.

¹⁵⁴ (a) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 747-755; (b) Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Quzi, G. N. *Synthetic Commun.* **2005**, *35*(8), 1135-1142.

¹⁵⁵ Flynn, B. L.; Hamel, E.; Jung, M. K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2670.

¹⁵⁶ (a) Rosen, T. "Comprehensive Organic Synthesis"; Ed. Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, pp. 409-439; (b) LeBlanc, R.; Dickson, J.; Brown, T.; Stewart, M.; Pati, H. N.; Van Derveer, D.; Arman, H.; Harris, J.; Pennington, W.; Holt, H. L. Jr.; Lee, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6025-6034.

¹⁵⁷ Simoni, D.; Grisoli, G.; Giannini, G.; Roberti, M.; Rondanin, R.; Piccagli, L.; Baruchello, R.; Rossi, M.; Romagnoli, R.; Invidiata, F-P.; Grimaudo, S.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Gebbia, N.; Crosta, L.; Abbadessa, V.; Di Cristina, A.; Dusonchet, L.; Meli, M.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 723-736.

¹⁵⁸ (a) Nowakowska, Z. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125-137; (b) Rao, Y. K.; Fang, S. H.; Tzeng, Y. M. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2004**, *12*, 2679-2686; (c) Bhat, B. A.; Dhar, K. L.; Puri, S. C.; Saxena, A. K.; Shanmugavel, M.; Qazi, G. N. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3177-3180.

¹⁵⁹ (a) Liu, M.; Wilairat, P.; Go, L. M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4443-4452; (b) Xue, C. X.; Cui, S. Y.; Liu, M. C.; Hu, Z. D.; Fan, B. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 745-753.

¹⁶⁰ (a) Miranda, C. L.; Aponso, G. L. M.; Stevens, J. F.; Deinzer, M. L.; Buhler, D. R. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3876; (b) Yayli, N.; Ucuncu, O.; Yasar, A.; Kucuk, M.; Yayli, N.; Akyuz, E.; Alpay-Karaoglu, S. *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 505-514; (c) Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Rambabu, R. *E-J. Chem.* **2008**, *5*, 461-466; (e) Ngaini, Z.; Haris-Fadzillah, S.; Hussain, M.; Kamaruddin, H. *World J. Chem.* **2009**, *4*, 9-14.

¹⁶¹ (a) Lee, Y. S.; Lim, S. S.; Shim, K. H.; Kim, Y. S.; Ohuchi, K.; Jung, S. H. *Bio. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 1028-1031; (b) Echeverria, C.; Santibañez, J. F.; Donoso-Tauda, O.; Escobar, C. A.; Ramirez-Tagle, R. *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 221-231.

La réaction d'aldolisation¹⁶² représente l'une des méthodes de synthèse les plus efficaces et des plus sélectives du point de vue stéréochimie, pour la préparation de dérivés de cétones α,β -insaturés, car elle permet d'introduire une nouvelle liaison carbone-carbone. Cette réaction consiste à faire réagir un aldéhyde (aromatique le plus souvent) avec une cétone (ou un aldéhyde) possédant en position α un hydrogène mobile (la présence d'hydrogène mobile (acide) est indispensable pour que cette réaction ait lieu) en présence de base ou d'un acide. En effet les hydrogènes en α du CO sont acides, et les bases fortes telles que le LDA, NaNH_2 , $t\text{-BuOK}$, $i\text{-PrOLi}$ ou NaOMe , sont aptes à arracher ces protons pour former des ions énolates qui vont constituer le nucléophile qui ira s'additionner sur un autre carbonyle. La déshydratation de la β -hydroxycétone intermédiaire qui s'en suit, donne la cétone α,β -insaturée.

De nombreuses réactions ont été réalisées à l'aide de cette méthode de condensation classique, dont la préparation des chalcones en est une des illustrations. On notera que le milieu basique reste le plus approprié pour les aldéhydes, et qu'en général l'isomère *trans* est nettement favorisé (thermodynamiquement le plus stable).

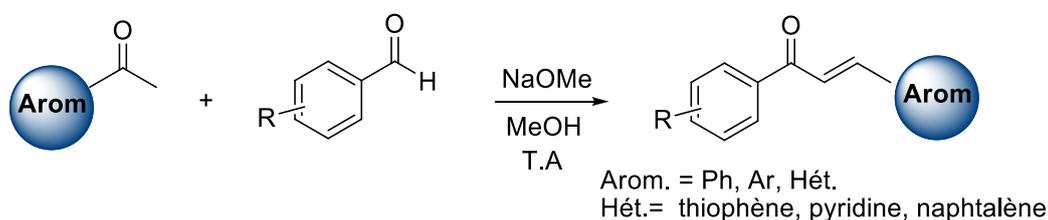


Schéma 2.8

Les cétones α,β -insaturées (chalcones) **15**, **16** et **17** sont préparées par une réaction d'aldolisation croisée entre le 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** et des dérivés de l'acétophénone différemment substitués, en présence de NaOH dans l'éthanol à la température ambiante. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit et les résultats sont réunis dans le tableau ci-après :

¹⁶² (a) Guthrie, J. P.; Cossar, J.; Taylor, K. F. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1958-1964; (b) Hill, G. A.; Bramann, G. *Org. Synth.* **1941**, *1*, 81; (c) Bunce, S. C.; Dorsman, H. J.; Popp, F. D. *J. Chem. Soc.* **1963**, 303-307; (d) Islam, A. M.; Zenaity, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6023-6024; (e) Meuche, D.; Strauss, H.; Heilbronner, E. *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41*, 2220-2229.

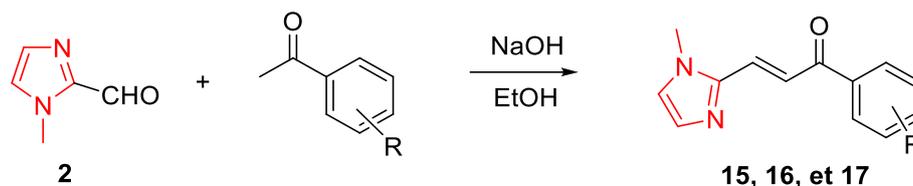


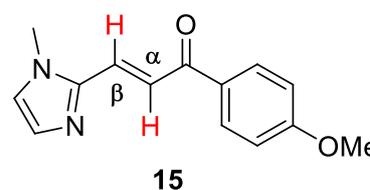
Tableau 2.1 : Chalcones imidazoliques préparées.

Composé	R	Rdt*(%)	T.fus °C
15	4-OMe	76	110-12
16	3,4-diOMe	49	176-78
17	2-NH ₂	51	125-30

*Rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques, en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone 13), sont en accord avec les structures proposées.

L'analyse spectrale du composé **15** en RMN ¹H par exemple, montre en particulier la présence d'un signal correspondant au proton éthylénique H_α à 7.67 ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 15

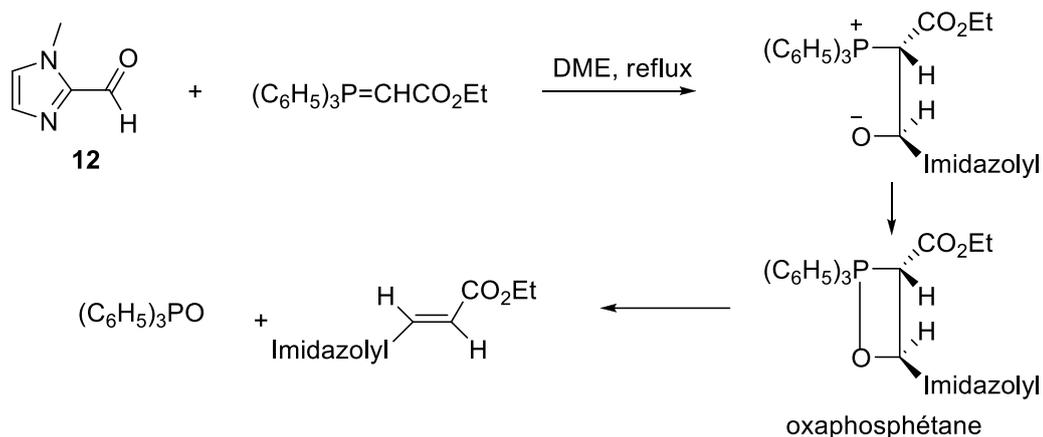


Hz. Le proton H_β qui résonne à 8.02 ppm, exhibe la même multiplicité avec la même constante de couplage (d, $J=15$ Hz). Ces observations prouvent la stéréochimie *E* de la double liaison. Les protons du groupement méthoxyle apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.87 ppm. Le spectre RMN ¹³C montre entre autres, un signal à champ faible à 187.8 ppm attribué au carbone du groupement carbonyle, un second signal assigné au carbone oléfinique C_αH à 126.9 ppm, et un autre signal assigné au carbone C_βH à 144.0 ppm. Le signal du carbone du groupement méthoxyle est également présent à 55.5 ppm.

Les dérivés analogues **16** et **17** présentent des spectres similaires, avec de légères modifications introduites par la substitution du noyau phényle (voir partie expérimentale).

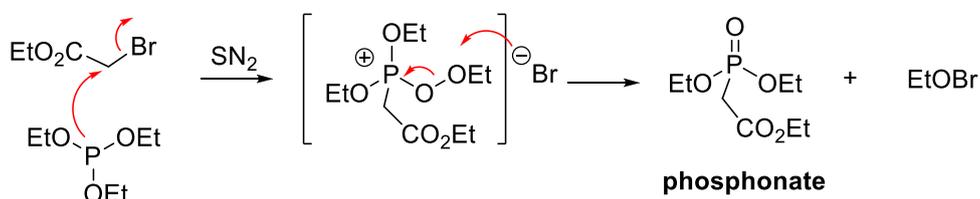
II.1.2.3 Préparation de l'ester imidazolique α, β-insaturé **18**

Dans la préparation de ce composé notre choix s'est porté, parmi les différentes méthodes de synthèse des esters α,β-insaturés décrites, sur la réaction de *Wittig* et sa variante la *HWE*



En seconde approche nous avons utilisé la réaction HWE.¹⁶³ Cette variante de la réaction classique a lieu entre un dérivé carbonyle et un carbanion phosphonate stabilisé. Les phosphonates sont des espèces plus réactives que les phosphoranes, et la sélectivité de la réaction est liée principalement à la nature des substituants portés par le phosphonate.

Les phosphonates sont obtenus selon la réaction de *Michaelis-Arbuzov*,¹⁶⁴ à partir de trialkylphosphites et de dérivés halogénés.



Le traitement de phosphonate stabilisé par une base forte (NaH) donne le carbanion phosphonate, et l'addition de l'aldéhyde qui s'en suit conduit à la formation de l'alcène. Le mécanisme détaillé de la réaction est représenté dans le schéma ci-dessous.

¹⁶³(a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738; (b) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *Org. Synth. Coll. Ed.* **1973**, *5*, 547-563.

¹⁶⁴ (a) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048-1055; (b) Arbuzov, B. A. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307-335.

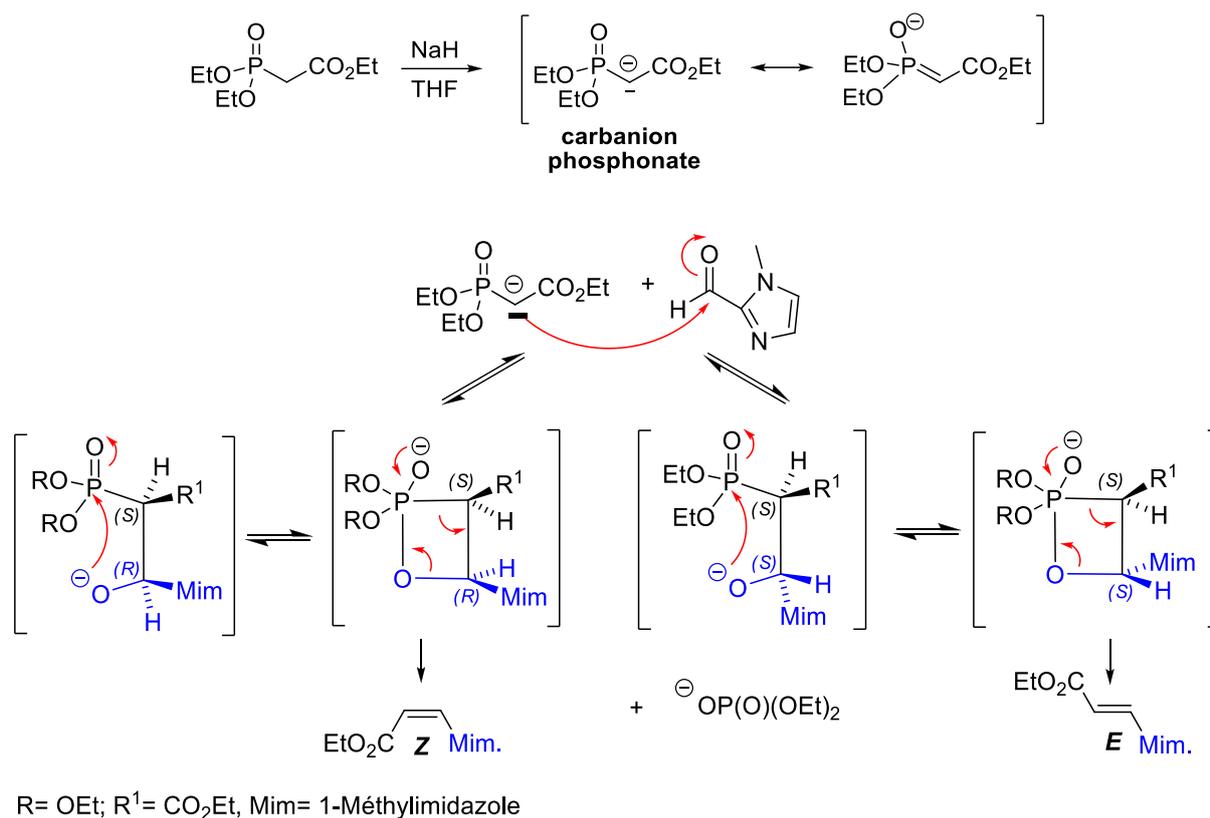


Schéma 2.13

La présence de substituants volumineux (état de transition plus favorable et interactions moindres), et de groupements électroattracteurs en α du carbanion (CO₂R, CN, alcényle, etc.) qui vont stabiliser la charge négative, ainsi que l'utilisation d'aldéhydes vont favoriser la formation de l'isomère de stéréochimie *E*.

Le 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** se condense avec le phosphonate [(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et] dans un rapport 1:1.1eq., en présence de NaH à la température ambiante dans le THF, pour conduire à la formation de l'ester imidazolique α,β -insaturé **18** avec un rendement de 85%. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit.

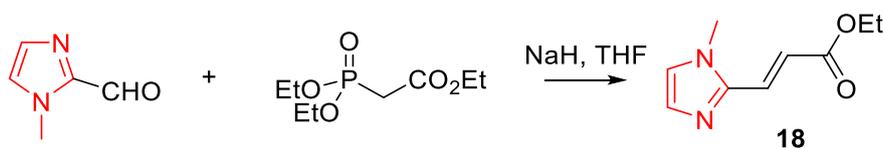


Schéma 2.14

Une comparaison des résultats obtenus par les deux méthodes apparentées montre que la réaction de *Horner-Wadsworth-Emmons*, qui utilise le carbanion phosphonate est la plus

attractive. La réaction se déroule à la température ambiante dans un solvant usuel, le tétrahydrofurane. De même, la stéréosélectivité élevée (un seul régioisomère est formé, le composé *trans*), un temps de réaction plus court (50 minutes au lieu d'une nuit au reflux du DME), et le rendement satisfaisant obtenu par cette procédure, montrent l'utilité de la méthode qui présente également l'avantage de produire « by product » (même nombre d'équivalent) un sel de phosphate soluble dans l'eau comme sous-produit, donc facilement séparable de l'alcène.

La structure de l'ester α,β -insaturé **18** a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles et elle est conforme à celle attendue. Le spectre en RMN ^1H exhibe les signaux attendus. Les protons de l'imidazole H₄ et H₅ résonnent à respectivement 7.13 et 7.07 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 1H, ceux portés par le carbone lié à l'azote à 3.75 ppm, et un système AB attribué aux deux protons éthyléniques CH=CH- à 7.54 et 6.66 ppm reliés entre eux par une même constante de couplage $J = 15.4$ Hz. Cette valeur confirme la configuration *E* de la double liaison. Les protons portés par les carbones du groupement éthoxyle sont également détectés. Le spectre du carbone 13 montre entre autres, à champ faible un signal à 167.5 ppm assigné au carbone du carbonyle.

II. 2 Synthèse des composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles

Les structures hétérocycliques, principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale tels que les alcaloïdes par exemple. Elles sont quelques fois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Parmi les hétérocycles à cinq chaînons, l'imidazole et ses dérivés (nitroimidazoles, benzimidazoles, etc.), sont bien connus. On rencontre le noyau imidazole dans une large gamme de molécules biologiquement actives, et il entre dans la structure de nombreux principes actifs pharmaceutiques.¹⁶⁵ Ainsi l'incorporation du noyau imidazole est d'une importance stratégique dans la synthèse de médicaments à spectre pharmacologique aussi large que diversifié.¹⁶⁶

En continuation des travaux développés précédemment portant sur la synthèse et la réactivité de dérivés de l'imidazole, nous avons envisagé, dans le cadre de cette thèse, de procéder au couplage d'entités hétérocycliques de structures diverses avec le noyau 1-méthylimidazole. L'objectif est d'accéder à des dérivés hybrides originaux susceptibles de présenter

¹⁶⁵ Grimment, M. R.; Katritsky, A. R. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Eds. Pergamon Press, Oxford. **1996**.

¹⁶⁶ Shalini, K.; Kumarsharma, B.; Kumar, N. *Der chemica sinika*, **2010**, 1,36-47.

une activité biologique et/ou de contribuer éventuellement à une amélioration du profil pharmacologique de composés bioactifs par l'incorporation de cette entité comme isostère.

Plusieurs stratégies ont été développées pour préparer des dérivés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycle de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées en utilisant quatre types d'intermédiaires-clé : l'aldéhyde imidazolique **12**, les produits de condensation de *Knoevenagel* **13** et **14**, les chalcones imidazoliques **15**, **16** et **17**, et l'ester imidazolique α , β -insaturés **18**. Le schéma synthétique général représenté dans la figure 2.19, décrit la stratégie envisagée pour la préparation des composés hybrides imidazole-hétérocycle.

La diversité structurale des hétérocycles préparés fait, que pour une meilleure cohérence des informations collectées, nous exposerons de manière non exhaustive, à chaque fois que nous aborderons la préparation d'un composé hybride imidazole-hétérocycle, l'essentiel des méthodes de synthèse les plus utilisées et les plus appropriées pour sa préparation.

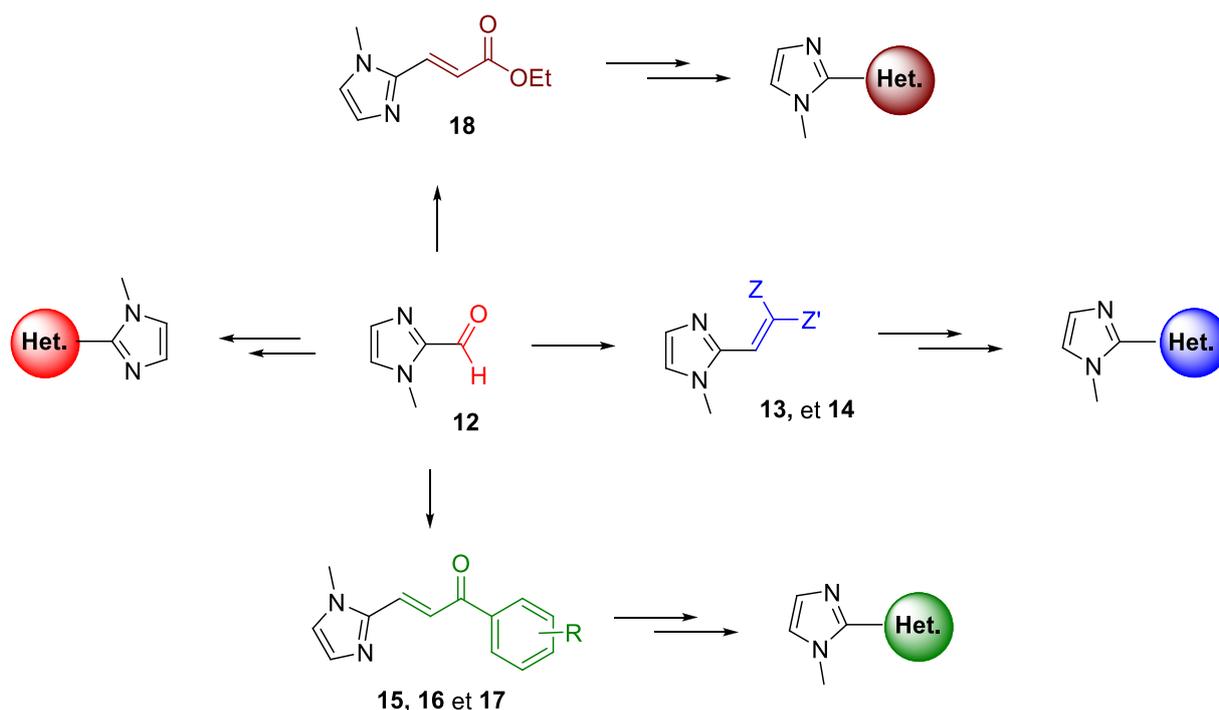


Figure 2.19 : Schéma synthétique portant préparation des composés hybrides.

II.2.1 Synthèse d'hétérocycles pyraniques liés au 1-méthylimidazole

En 1976, Elnagdi, et coll.¹⁶⁷ ont décrit, pour la première fois, la synthèse de dérivés de 4*H*-pyrane hautement fonctionnalisés. Ces derniers sont obtenus par addition de composés à méthylène activé (X= CN, COR) au produit de Knoevenagel à la température ambiante. La réaction est conduite dans l'éthanol en présence de quantité catalytique de pipéridine.¹⁶⁸ La réaction est illustrée dans le schéma qui suit :

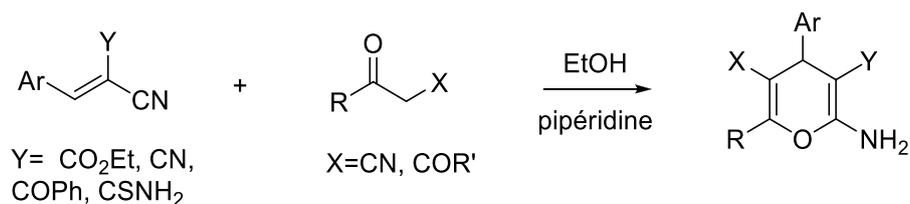


Schéma 2.15

Cette approche synthétique a été intensivement utilisée par la suite dans la préparation de dérivés de 2-amino-3-substitué-4*H*-pyranes.¹⁶⁹

Il a été rapporté également que les phénols et les naphthols¹⁷⁰ subissent le même type de réaction, et conduisent aux benzo et naphtho-4*H*-pyranes correspondants. De même, les 2-arylidènemalononitriles additionnés aux pyrazolones produisent les pyranopyrazoles,¹⁷¹ et les isoxazolones réagissent d'une façon similaire pour donner les pyranoisoxazoles.¹⁷² Le 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one, conduit au 2-amino-3-cyanopyrano[4,3-*b*]pyran-3-méthyl-5(4*H*)-one.¹⁷³ L'ensemble de ces réactions est résumé dans le schéma qui suit :

¹⁶⁷ Elnagdi, M. H.; Abed, N. M.; Elmoghayar, M. R. H.; Fleita, D. H. *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 422-424.

¹⁶⁸ Quinteiro, M.; Seoane, C. J.; Soto, L. *Revue Roumaine de Chimie*, **1979**, *24*(6), 859.

¹⁶⁹ Litvinov, Y. M.; Shestopalov, A. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2011**, *103*, 175-260.

¹⁷⁰ (a) Hafez, E. A. A.; Elnagdi, M. H.; Elagamey, A. G. A.; El-Taweel, F. M. A. *Heterocycles*, **1987**, *26*(4), 903-907; (b) Elagami, A. A.; Sewllim, S. Z.; El-Taweel, F. M. A.; Elnagdi, M. H. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 1534-1538; (c) Elnagdi, M. H.; Ibrahim, N. S.; Abdelrazek, F. M.; Erian, A. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *9*, 909-911; (d) Elgemeie, G. H.; Elfahham, H. A.; Ibrahim, Y. R.; Elnagdi, M. H. *Arch. Pharm.* **1989**, *322*(9), 535-539.

¹⁷¹ Abdou, S.; Fahmy, S. M.; Sadek, K. U.; Elnagdi, M. H. *Heterocycles*, **1981**, *16*, 2177-2180.

¹⁷² Aziz, S. I.; Riad, B. Y.; Elfahham, H. A.; Elnagdi, M. H. *Heterocycles*, **1982**, *19* (12), 2251-2254.

¹⁷³ Mekhaeimer, R. A.; Mohamed, N. H.; Sadek, K. U. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *70*, 1625.

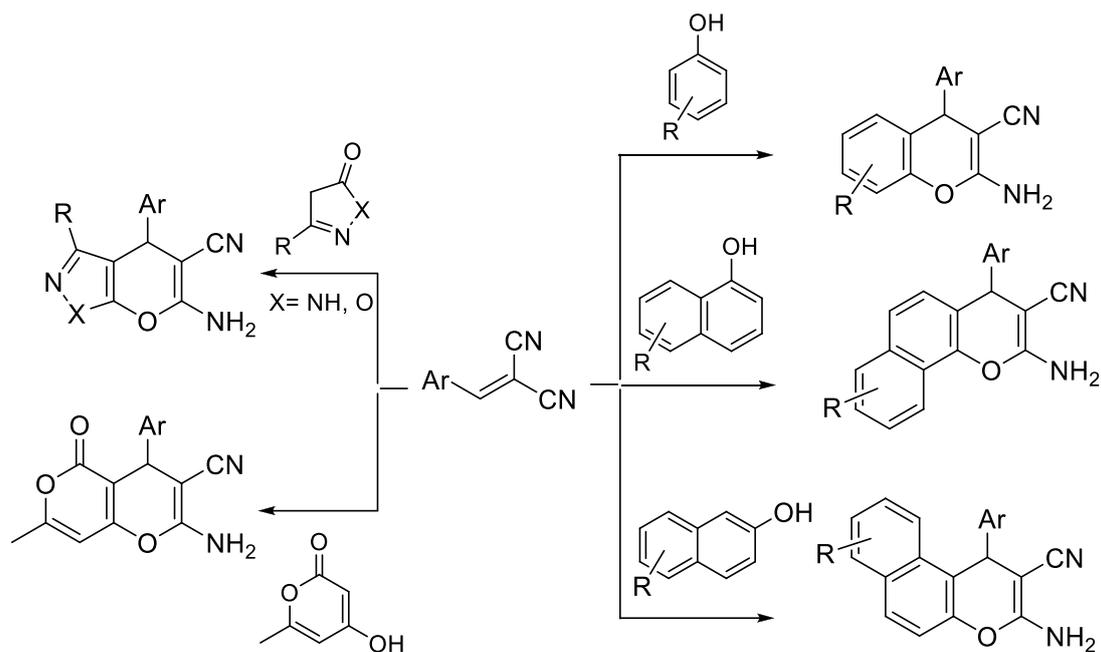


Schéma 2.16

La plupart des réactions décrites ci-dessus, sont conduites dans l'éthanol en présence de pipéridine, sont faciles à isoler et donnent de très bons rendements.

Nous terminerons ce bref aperçu par une préparation originale de dérivé de 4*H*-pyrane.¹⁷⁴ L'action du propiolate d'éthyle sur le benzylidenemalononitrile, en milieu EtOH/H₂O en présence de la L-proline comme catalyseur, fournit le 6-amino-5-cyano-4-phenyl-4*H*-pyran-3-carboxylate d'éthyle avec un bon rendement.

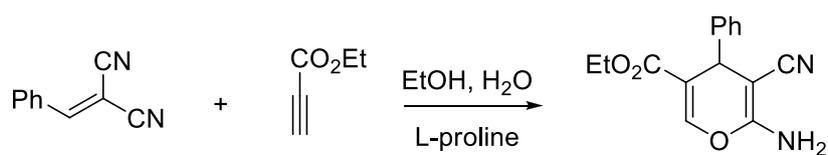


Schéma 2.17

Les 4*H*-pyranes représentent une classe importante de composés pharmaceutiques en raison de leur large éventail d'activités biologiques. Ils sont utilisés comme anticoagulant,

¹⁷⁴ Elnagdi, M. H.; Al-Hokbany, N. *Molecules*, **2012**, *17*, 4300-4312.

spasmodique, diurétique, anticancéreux,¹⁷⁵ antibactérien,¹⁷⁶ et aussi dans le traitement des maladies neuro-dégénératives y compris les maladies d'*Alzheimer* et de *Parkinson*, la démence associée au sida, le syndrome de Down, ainsi que dans le traitement de la schizophrénie et des myoclonies.¹⁷⁷ Ces produits et leurs dérivés constituent une série d'unités structurales de produits naturels,¹⁷⁸ et sont souvent utilisés en cosmétologie, ou comme pigments, ainsi que dans le domaine de l'agrochimie.¹⁷⁹

Les dérivés 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-benzopyrane ci-dessous ont fait l'objet de plusieurs brevets décrivant leur utilité dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.^{180,181}

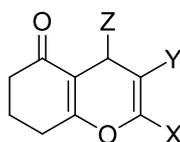


Figure 2.20 : Dérivés de benzopyrane hautement substitués.

Albiston, et coll.¹⁸² ont procédé au screening d'une bibliothèque de 1.5 millions de composés susceptibles d'être utilisés dans le traitement potentiel des désordres conjonctifs, et parmi ces derniers ils ont identifié cinq substances comportant le motif 2-aminobenzopyrane (Figure 2.21). Ils ont en conclu que les membres de cette famille sont des agents potentiels, sélectifs et principalement actifs dans le traitement des affaiblissements cognitifs.

¹⁷⁵ (a) Witte, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A.; Ger., D. E. *Chem. Abstract.* **1986**, *104*, 224915f; (b) Foye. W. O. "Principi di Chimica Farmaceutica Piccin", Padova; Italy, **1991**, *4*, pp 416; (c) Andreni, L. L.; Lapi E. E. *Ball. Chim. Farm.* **1990**, *99*, 583; (d) Zhang, Y. L.; Chen, B. Z.; Zhang, K. Q.; Xu, M. L.; Lei, X. H.; Yao, X.; Due, B. *Chem. Abstract.* **1982**, *96*, 135383e; (e) Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano. A. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 517-520.

¹⁷⁶ (a) El-Saghier, A. M. M.; Naili, M. B.; Rammash, B. K.; Saleh, N. A.; Kreddan, K. M. *Arkivoc*, **2007**, *xvi*, 83-91 (b) Kumar, R. R.; Perumal, S.; Senthilkumar, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6459-6462; (c) Failamb, I. J. S.; Marrison, I.R.; Dickinson, J. M.; Lu, F. J.; Schmidt, J.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4285-4299; (d) Kidwal, M.; Saxena, S.; Khan, M. K. R.; Thukral, S. S. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2005**, *15*, 4295-4308.

¹⁷⁷ Arnesto, D.; Horspool, W. M.; Martin, D.; Ramos, A.; Seane, C. *J. Org Chem.* **1989**, *54*, 1202.

¹⁷⁸ Konkoy, C. S.; Fick, D. B.; Cai, S. X.; Lan, N. C.; Keana, J. F. W. *Chem. Abstract* **2000**, *134*, 29313; (b) Hatakeyama, S.; Ochi, N.; Numata, H.; Takano, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 1202-1204.

¹⁷⁹ (a) Morinaka, Y.; Takahashi, K. *JPN Patent JP.* **1977**, 52017498; (b) Write, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A. *Ger. Offen. DE.* **1986**. 34277985.

¹⁸⁰ Konkoy, C. S.; Fick, D. B.; Cai, S. X.; Lan, N. C.; Keana, J. F. W. *Int. Appl. Wo.*, **2000**, *75*, 123. *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 29313a.

¹⁸¹ Konkoy, C. S.; Fick, D. B.; Cai, S. X.; Lan, N.C.; Keana, J. F. W. *U.S. Patent*, **2004**, 6680332.

¹⁸² Albiston, A.L.; Morton, C. J.; Ng, H. L.; Pham, V.; Holly, R.; Ye, Y. S.; Fernando, R. N.; Bundel, D. D.; Ascher, D. B.; Frederick, A. O.; Parker, M. W.; Chai, S.Y. *Faseb J.* **2008**, *22*, 4209-4217.

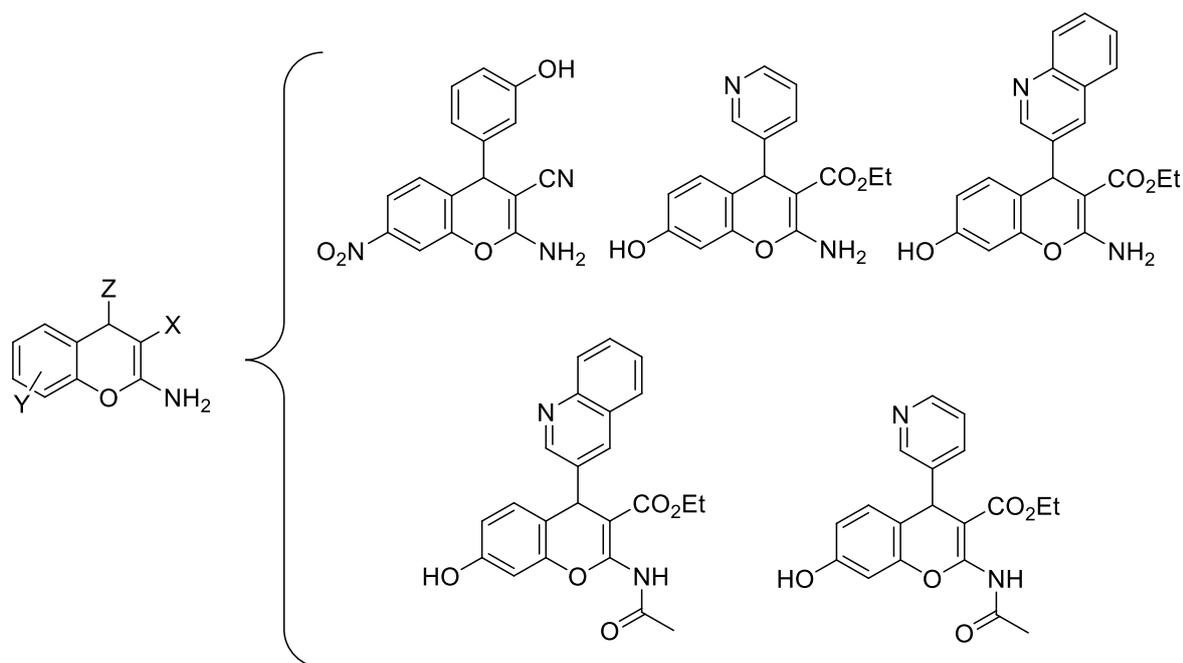


Figure 2.21 : 2-aminobenzopyranes potentiellement bioactifs.

L'objectif envisagé dans notre travail est la synthèse de poly-cycles originaux possédant comme sous structure l'entité imidazole associée à un hétérocycle de structure diversifiée. Dans un premier temps il s'agira de préparer des dérivés hybrides 1-méthylimidazole-4*H*-pyrane. Cet hétérocycle oxygéné à six chaînons doté de fonctionnalités diverses, sera préparé par l'engagement de divers composés à méthylène activé dans une séquence addition/hétérocyclisation à des dérivés de 1-méthylimidazole, suivant des stratégies bien établies.

L'addition de 1.2 éq. de composé 1,3-dicarbonylé à 1.0 éq. du 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14** dissous dans l'éthanol, conduit aux hétérocycles 4*H*-pyraniques liés au 1-méthylimidazole sous forme de racémique. Après 2h d'agitation à température ambiante, l'hétérocycle correspondant est récupéré par simple filtration sous vide.¹⁸³ On soulignera que dans cette réaction, il n'est pas nécessaire d'utiliser une base en quantité catalytique telle que la pipéridine par exemple, le composé imidazolique **14** lui-même joue un rôle double de catalyseur et de réactif à la fois.

Ce rôle de catalyseur dévolu au noyau imidazole est important en biochimie, et également dans les réactions chimiques. Par exemple, dans l'hydrolyse des esters deux mécanismes sont

¹⁸³ Marco-Contelles, J.; León, R.; López, M.; Gracia, A.; Villarroja, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1464-1469.

possibles : dans le premier cas le caractère basique de l'imidazole intervient *via* l'activation d'une molécule d'eau. Le caractère nucléophile de l'hétérocycle est invoqué dans une attaque directe de l'ester conduisant à un 1-acylimidazole, et l'hydrolyse qui s'en suit régénère l'imidazole avec formation de l'acide carboxylique dérivé de l'ester. Lorsque le groupe alcoolate (aryloxy) de l'ester est un bon nucléofuge, la catalyse nucléophile prédomine, par exemple pour un acétate de *p*-nitrophényle. Dans le cas de l'acétate de *p*-crésol, c'est la catalyse basique qui devient effective.¹⁸⁴

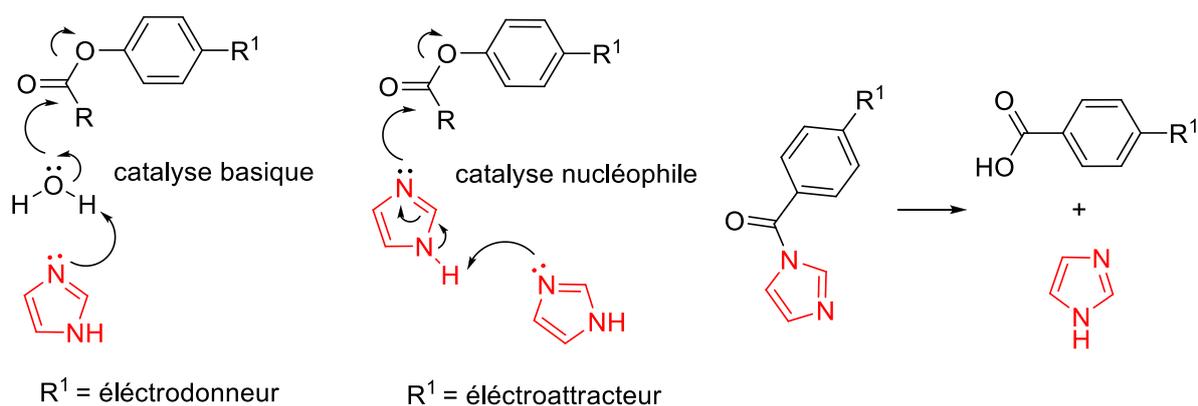


Schéma 2.18

Ainsi, le traitement de 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylène)malononitrile **14** par l'acétoacétate d'éthyle, donne accès au composé **19** (R¹ = Me, R² = OEt) avec un rendement de 92%. De façon similaire, le remplacement de l'acétoacétate d'éthyle par l'acétylacétone conduit au dérivé du 4*H*-pyrane correspondant **20** (R¹ = R² = Me) avec un rendement en produit pur de 90%, et l'addition de la dimédone (β-dicétone cyclique) donne le 2-amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromène-3-carbonitrile **21** avec un rendement de 69%. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

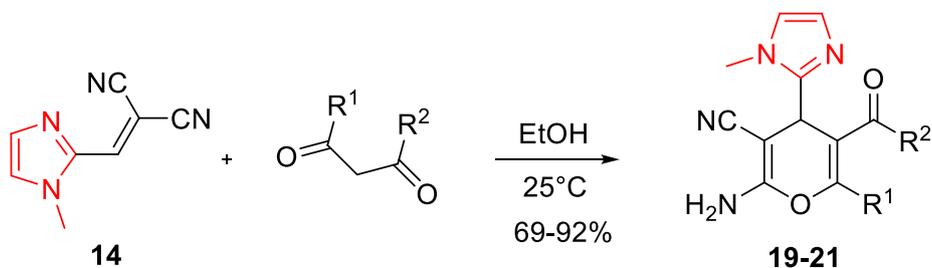
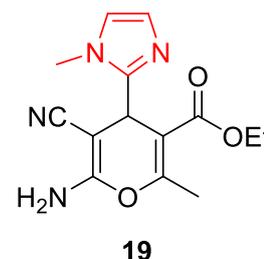


Schéma 2.19

¹⁸⁴ Voet, D.; Voet, J. "Biochimie", 2^{ème} ed. Eds.; De Boeck-Université, Bruxelles, 1998.

L'analyse du spectre de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) du composé **19** par exemple, montre que les deux protons du noyau imidazole résonnent sous forme de doublet à 7.04 et 6.82 ppm avec la même constante de couplage $J=1.2$ Hz. Les deux protons du groupement amine résonnent à 5.14 ppm sous forme d'un singulet large, tandis que le proton H_4' du noyau pyranique apparaît sous forme d'un singulet à 4.71 ppm. Les protons du groupement CH_2 de la fonction ester résonnent sous forme d'un signal multiplet d'intégration 2H dans l'intervalle [4.21-4.02] ppm, ceux portés par le groupement méthyle porté par l'atome d'azote apparaissent sous forme d'un singulet à 3.85 ppm, alors que ceux du méthyle liés au cycle 4*H*-pyrane résonnent à 2.44 ppm. On observe également à 1.17 ppm un signal triplet d'intégration 3H avec une constante de couplage $J=7.1$ Hz, attribué aux protons du groupement méthyle de la fonction ester.



En spectroscopie RMN du carbone 13 on observe en particulier, pour le composé **19** la présence d'un signal à 165.2 ppm attribué au carbone de la fonction ester, le carbone de la fonction cétone $\text{C}=\text{O}$ des composés **20** et **21** apparaît à respectivement 197.5 et 196.0 ppm.

La structure de composé **20** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP-Plot de structure cristalline est illustrée dans la figure ci-dessous.



la température ambiante pendant 24h, au 6-acétyl-2-amino-5-hydroxy-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-chromène-3-carbonitrile **22** avec un rendement en produit pur de 40%¹⁸⁵. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

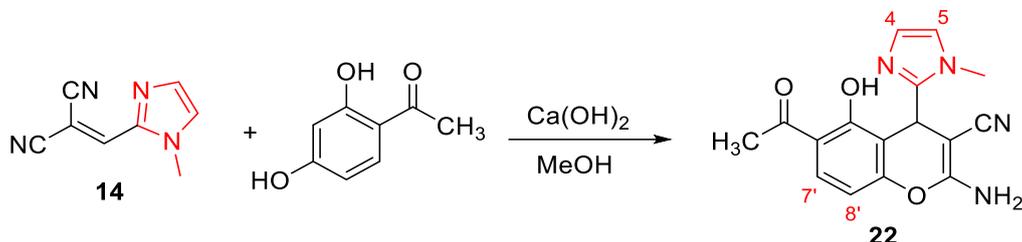
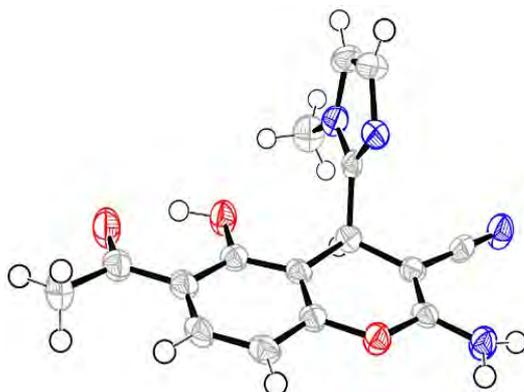


Schéma 2.21

Le composé **22** a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, et RMN ¹³C). Le spectre RMN proton montre entre autres, un signal attribué au proton H_{7'} du groupement phényle à 7.88 ppm (d, *J*=8.9 Hz, 1H), un singulet d'intégration 1H à 6.99 ppm assigné au proton H₄ du noyau imidazole, un multiplet dans l'intervalle [6.69-6.66] ppm pour les deux protons H₅ et H_{8'}, et un signal singulet d'intégration 1H à 4.98 ppm assigné au proton en position 4 du noyau pyranique.

En RMN du C-13, on observe en particulier la présence du signal du carbone de la fonction cétone qui résonne à 204.6 ppm.

La structure du 6-acétyl-2-amino-5-hydroxy-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-chromène-3-carbonitrile **22**, a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline est illustrée dans la figure ci-dessous.

Figure 2.23 : Représentation ORTEP du composé **22**.

¹⁸⁵ Kolla, S. R.; Lee, Y. R. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8271-2875.

II.2.2.2 Préparation des dérivés 1-méthylimidazole-4*H*-(benzo)chromène

Hamadian, et coll.¹⁸⁶ ont récemment préparé des dérivés de 2-amino-5-oxo-4,5-dihydropyrano [3,2-*c*] chromène-3-carbonitrile avec d'excellents rendements, par une réaction de transformation électro-catalytique d'arylaldehydes, de malononitrile et de 4-hydroxycoumarine. Cette réaction « one pot » se déroule dans des conditions douces en présence de bromure de sodium comme électrolyte.

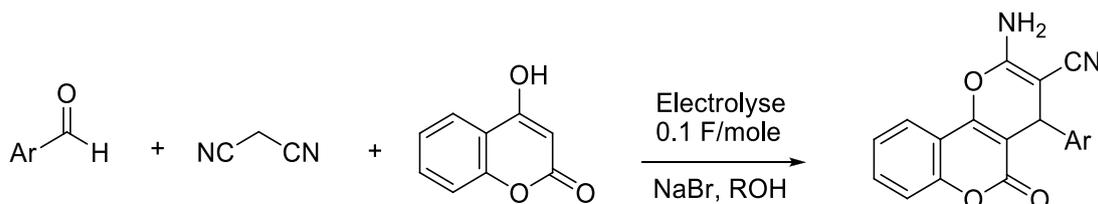


Schéma 2.22

La réaction entre le 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14** avec un dérivé de naphтол dans l'EtOH, conduit au dérivé de 4*H*-(benzo)chromène correspondant. Le produit porté à reflux durant une nuit, est isolé par simple filtration. Le schéma suivant illustre cette réaction.

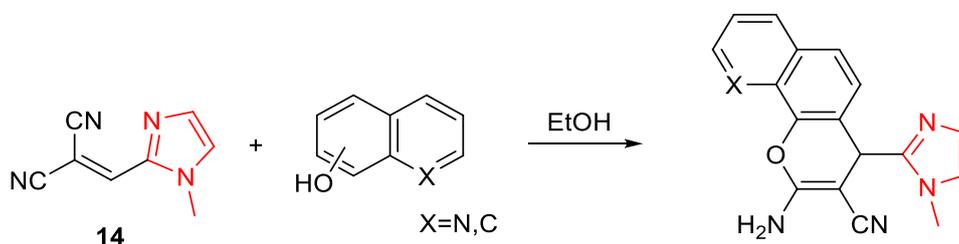


Schéma 2.23

Dans la préparation de ces composés, on notera la même observation que celle décrite précédemment dans la synthèse des hybrides 1-méthylimidazole-4*H*-pyrane, la présence d'un catalyseur additionnel tel que la pipéridine n'est pas nécessaire, le composé imidazolique **14** jouant parfaitement ce rôle. Le mécanisme de la réaction est similaire à celui décrit précédemment (Schéma 2.24).

¹⁸⁶ Vafajoo, Z.; Veisi, H.; Maghsoodlou, M. T.; Ahmadian, H. *C. R. Chimie*, **2014**, 17(4), 301-304.

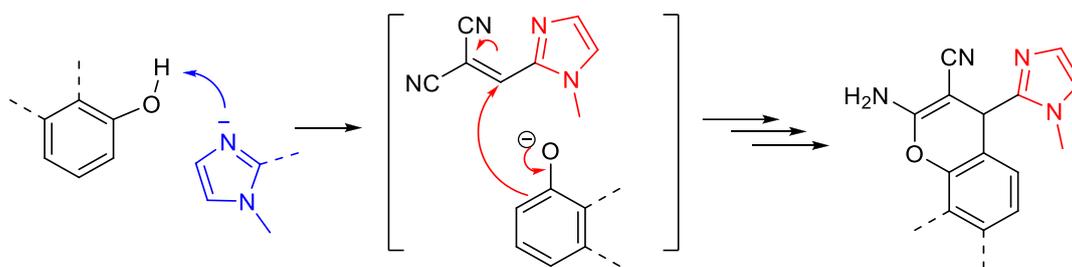
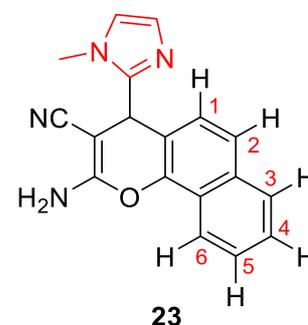


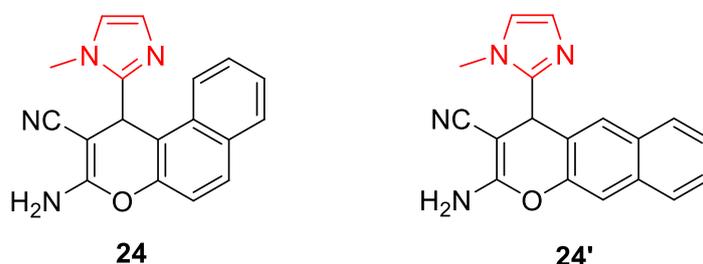
Schéma 2.24

La réaction avec le 1-naphtol (α -naphtol) conduit au composé **23** avec un rendement en produit pur de 75%.

Les résultats spectroscopiques du composé **23** sont en bon accord avec la structure proposée. L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H), montre pour le noyau imidazole, deux signaux singulets larges à 6.98 ppm et 6.67 ppm attribués aux deux protons H₄ et H₅ respectivement, et un signal assigné aux protons du méthyle porté par l'azote résonne à 3.65 ppm (s, 3H). Les protons du groupement NH₂ sortent à 7.15 ppm sous forme d'un singulet large d'intégration 2H, tandis que le signal singulet qui apparaît à 5.56 ppm est assigné au proton en position 4 du noyau pyranique. Les cinq protons aromatiques apparaissent dans l'intervalle [7.95-7.43] ppm tandis que le proton restant H₁ résonne sous forme d'un doublet d'intégration 2H à 7.30 ppm (voir partie expérimentale).

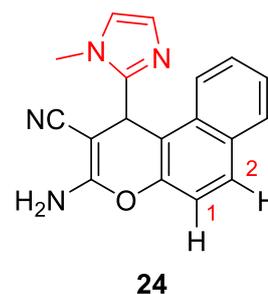


Si pour le 1-naphtol, la réaction conduit à un seul régioisomère comme attendu, pour le 2-naphtol, les deux composés régioisomères **24** et **24'** peuvent être obtenus.



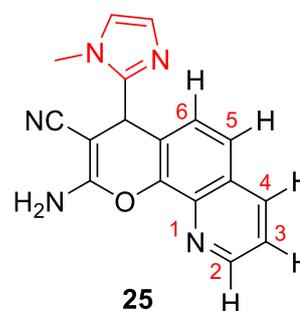
Cependant, après traitement de la réaction, nous avons constaté qu'un seul isomère s'est formé avec un rendement de 72%. L'analyse spectrale en RMN ^1H nous a permis d'établir, sans aucune ambiguïté, la structure du composé. Le spectre de ce composé est pratiquement

identique à celui du composé **23**, on note la présence d'un doublet à 7.30 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 9 Hz, similaire à celle observée lors de l'utilisation du 1-naphtol pour le couplage de type *ortho* entre les protons H₁ et H₂, les autres protons résonnant sous forme de multiplets dans l'intervalle [7.96-7.43] ppm. La similitude observée confirme que nous avons bien obtenu le composé **24**, la différence avec le composé **23** se situe dans le déplacement chimique du proton en position 4 du noyau pyranique qui résonne à 5.67 ppm.



Comme attendu, la réaction entre le 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14** et la 8-hydroxyquinoline en présence de pipéridine, conduit au dérivé hybride **25** avec un rendement en produit pur de 47%.

Le spectre RMN ¹H du composé **25** montre en particulier, les signaux attribués aux protons du noyau quinoléine. Le proton H₂ apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H dans l'intervalle [8.93-8.91] ppm, les deux protons H₃ et H₄ résonnent forme d'un multiplet entre 7.59 et 7.51 ppm (m, 2H), tandis que le proton H₆ résonne à 7.12 ppm sous forme d'un doublet (*J*= 8.5 Hz) relié au proton H₅ (δ = 8.22 ppm, dd, *J*=8.4 et 1.6 Hz) avec une constante de couplage similaire.



En spectroscopie RMN du carbone 13 les spectres des composés **23**, **24** et **25** présentent des similitudes. On notera entre autres, le signal attribué au carbone de la fonction nitrile dans l'intervalle [117.1-116.8] ppm et celui du carbone tertiaire hybridé sp³ entre 31.7 et 32.4 ppm.

II.2.3 Synthèse de dérivé hybride 1-méthylimidazole-1,4-dihydropyridine

Les dérivés de 1,4-dihydropyridine (DHP), représentent une classe de composés à activité biologique avérée. Les 4-aryl-1,4-dihydropyridine tels que la *nifédipine* ou la *nimodipine* par exemple (Figure 2.24), ont prouvé leur efficacité dans le domaine médical et notamment dans le blocage des canaux calciques, ce qui constitue une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des maladies cardio-vasculaires.¹⁸⁷

¹⁸⁷ (a) Luscher, T. F.; Consentino, F. *Drugs*, **1998**, *55*, 509-517; (b) Striessnig, J. *Cell. Physiol. Biochem.* **1999**, *9*, 242-269.

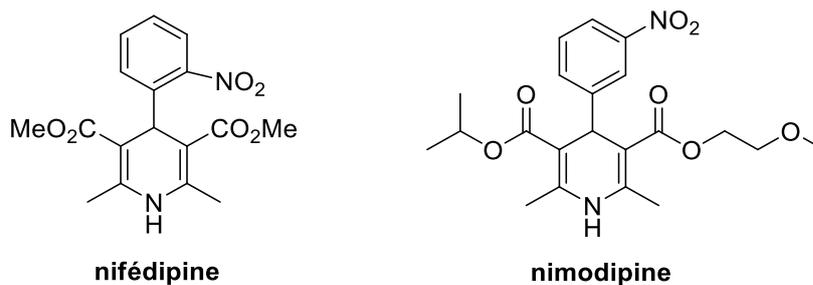


Figure 2.24 : Dérivés de 1,4-dihydropyridine bioactifs.

La synthèse de *Hantzsch* est une réaction classique particulièrement efficace pour la préparation de dérivés de 1,4-dihydropyridine symétriquement substitués.¹⁸⁸ Elle nécessite deux moles de composé 1,3-dicarbonylé, une mole d'aldéhyde et une mole d'ammoniac. C'est une synthèse qui s'effectue à la température ambiante, et qui dure plusieurs jours.

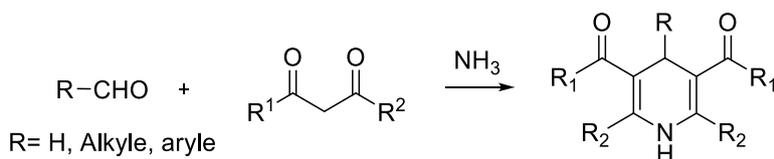


Schéma 2.25

Depuis, quelques modifications ont été apportées dont l'utilisation de catalyseurs, mais la réaction est toujours d'actualité.¹⁸⁹

Dans le but d'améliorer le profil pharmacologique de cette importante classe de molécules bioactives, un certain nombre d'investigations a été mené consistant en un remplacement isostérique du substituant 4-aryle par divers hétérocycles.¹⁹⁰

Plusieurs variantes ont été développées pour la préparation de dérivés de 1,4-dihydropyridine symétriques et dissymétriques. Par exemple, la réaction entre un aldéhyde aromatique, un dérivé de l'aniline, et le 3,3-diéthoxypropionate d'éthyle en présence de

¹⁸⁸ (a) Hantzsch, A. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-83; (b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474-1476.

¹⁸⁹ (a) Wang, H. J.; Lu, J.; Zhang, Z. H. *Monatsh. Chem.* **2010**, 141, 1107-1112; (b) Rahmati, A.; Khalesi, Z. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, 1, 15-19; (c) Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1754-1756.

¹⁹⁰ Miri, R.; Javidnia, K.; Sarkarzadeh, H.; Hemmateenejada, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4842-4849; (b) Navidpour, L.; Miri, R.; Shafiee, A. *Arzneimittelforschung*, **2004**, 54, 499-504.

Yb(OTf)₃ dans le 1,4-dioxane, décrite dans le schéma ci-dessous, conduit à une *N*-aryl-1,4-dihydropyridine non substituée en position 2 et 6.¹⁹¹

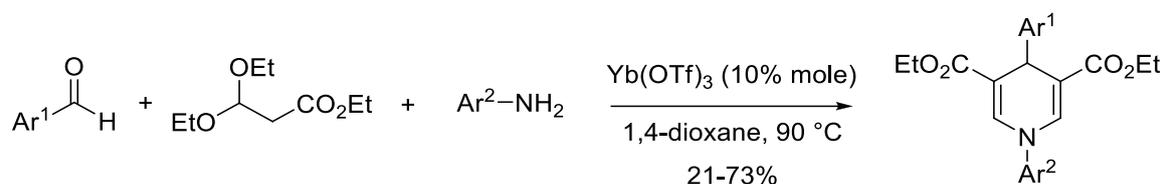


Schéma 2.26

A l'instar de composés β -dicarbonylés, des cétones α,β -insaturées ont été aussi utilisées. La réaction entre le 4-méthoxybut-3-én-2-one, un aldéhyde et une amine primaire catalysée par Sc(OTf)₃ (triflate de scandium), conduit au dérivé de la 1,4-dihydropyridine correspondant.¹⁹² La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

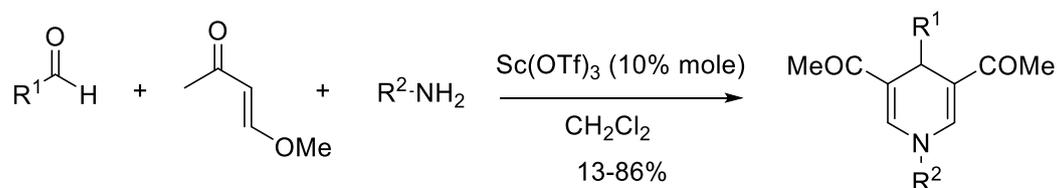


Schéma 2.27

Dans un passé récent, des catalyseurs nouveaux tels l'acide phénylboronique¹⁹³ ou la triphénylphosphine,¹⁹⁴ ont été utilisés avec succès dans la réaction à trois composants (aldéhyde aromatique, acétoacétate d'éthyle, et NH₄OAc) dans notre laboratoire. Cela a permis la préparation de dérivés de 4-aryl-1,4-dihydropyridine avec de très bons rendements (schéma 2.28).

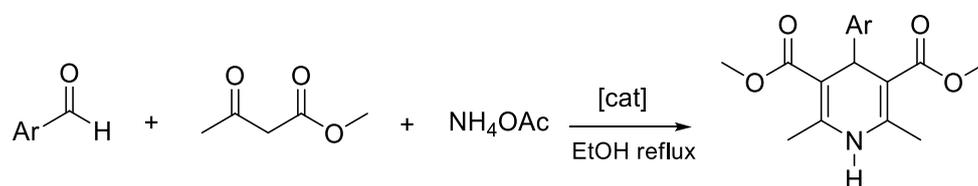


Schéma 2.28

¹⁹¹ Sueki, S.; Takei, R.; Abe, J.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4473-4477.

¹⁹² Girling, P.R.; Batsanov, A.S.; Shenb, H.C.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4893-4895.

¹⁹³ Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett.* **2008**, *4*, 509-512

¹⁹⁴ Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248-5250.

Pour la préparation des composés hybrides 1,4-dihydropyridine-imidazole, nous avons choisi d'exploiter la réaction «one pot» à trois composants de *Hantzsch*. Un mélange constitué de 1.0 équivalent d'aldéhyde imidazolique **12**, 2 équivalents de composé 1,3-dicarbonylé et d'acétate d'ammonium en excès, au reflux de l'éthanol, conduit aux dérivés racémiques de la 1,4-dihydropyridine symétriquement substitués correspondants. Comme dans le cas de réactions précédentes, la présence de catalyseur additionnel n'est pas nécessaire, le dérivé imidzolique jouant ce rôle. La réaction se déroule correctement durant un temps relativement court (2 heures) et donne des rendements satisfaisants (65-80%) (Schéma 2.29).

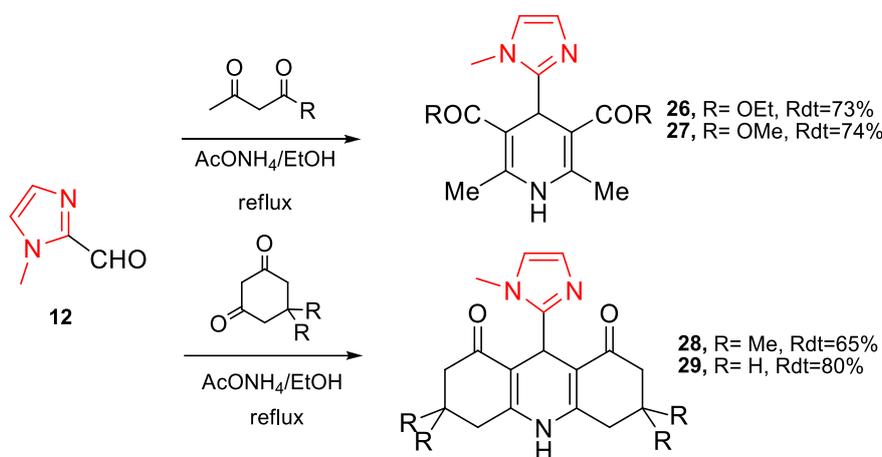


Schéma 2.2

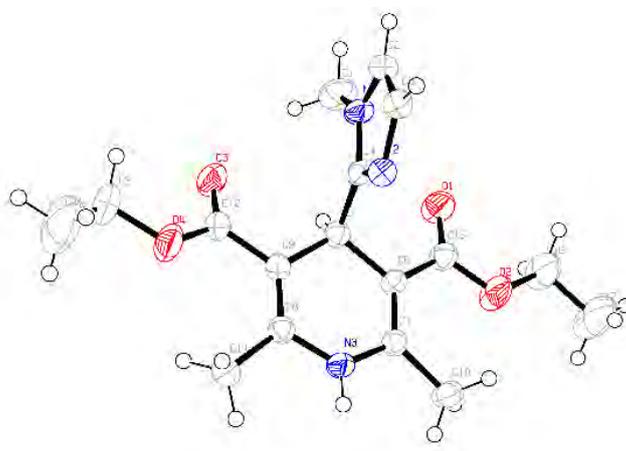
Les structures des composés **26-29** ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, RMN ¹³C et I.R), et sont conformes à celles proposées.

L'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire du proton à haut champ du composé **26** par exemple, montre l'apparition d'un singulet à 9.19 ppm d'intégration 1H attribué au proton porté par l'atome d'azote du noyau 1,4-dihydropyridine, deux signaux singulet d'intégration 1H correspondants aux deux protons aromatiques du noyau imidazole H₄ et H₅ à respectivement 6.84 et 6.64 ppm, le proton H_{4'} du noyau 1,4-dihydropyridine apparaissant sous forme de singulet à 4.87 ppm d'intégration 1H. Les protons des deux groupements CH₂ des fonctions esters résonnent à 4.00 ppm sous forme d'un signal quadruplet d'intégration 4H avec une constante de couplage $J = 7.1$ Hz, accompagné d'un triplet à 1.12 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 6H) assigné aux deux groupements méthyles adjacents. Les protons du méthyle porté par l'azote du noyau imidazole résonnent sous forme d'un singulet à 3.72 ppm,

tandis que les deux méthyles en position *ortho* du noyau 1,4-dihydropyridine résonnent à 2.18 ppm sous forme d'un signal singulet d'intégration 6H.

Le spectre RMN du carbone 13 du composé **26** présente entre autres, un signal à 30.9 ppm attribué au carbone tertiaire hybridé sp^3 du cycle pyridinique, accompagné des signaux des carbones du groupement ester (59.1 pour OCH_2CH_3 et 14.3 pour OCH_2CH_3), le carbone des méthyles résonne à 18.3 ppm, et celui du carbone du carbonyle de la fonction ester à 166.9 ppm.

La structure du composé **26**, a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline est illustrée dans la figure ci-dessous.



II.2.4 Synthèse de dérivé hybride 1-méthylimidazole-pyridine

Le cycle pyridinique est un motif structural présent dans de nombreux produits naturels et autres synthétiques, et dont un bon nombre possèdent une activité biologique démontrée.¹⁹⁵ Les pyridines poly-fonctionnalisées sont des composés bien connus et leur réactivité a été largement explorée.¹⁹⁶ La synthèse pyridinique de *Hantzsch* représente une méthode classique efficace et très utilisée pour la préparation de dérivés de la pyridine fonctionnalisés. Cette réaction donne dans un premier temps une 1,4-dihydropyridine substituée, laquelle est ensuite oxydée en système aromatique sous l'action d'un oxydant (schéma 2.30).

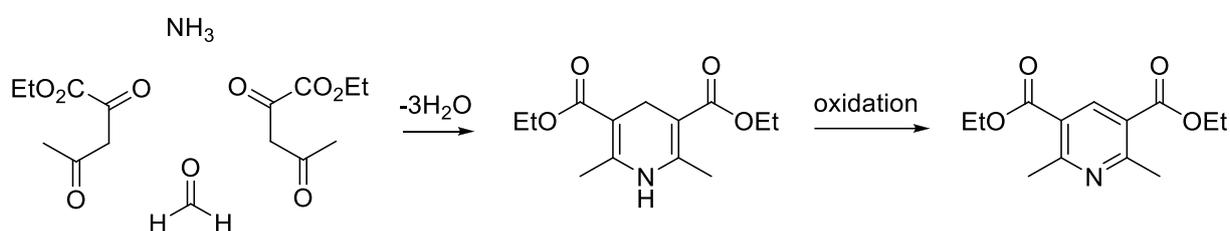


Schéma 2.30

Depuis, plusieurs synthèses et autres variantes ont été développées pour préparer des dérivés de la pyridine hautement substitués.

Des dérivés de 2-amino-3-cyanopyridine différemment substitués ont été préparés par *Kambe, et coll.*¹⁹⁷ Ainsi un mélange d'aldéhyde aromatique, de malononitrile, d'un composé carbonylé possédant en α un hydrogène mobile, et en présence d'acétate d'ammonium dans le benzène, fournit les dérivés de la pyridine poly-substitués. La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous :

¹⁹⁵ (a) Nissen, F.; Detert, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 62, 2845-2853; (b) Hassani, M.; Cai, W.; Koelsch, K. H.; Holley, D. C.; Rose, A. S.; Olang, F.; Lineswala, J. P.; Holloway, W. G.; Gerdes, J. M.; Behforouz, M.; Beall, H. D. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3104-3115; (c) Bringmann, G.; Reichert, Y.; Kane, V. V. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3539-3574; (d) Brown, T.; Holt, H.; Lee, M. "In *Topics in Heterocyclic Chemistry*"; Gupta, R. R., Ed.; Springer-Verlag Berlin-Hedelberg, **2006**, pp 1-51; (e) Liu, W. C.; Barbacid, M.; Bulgar, M.; Clark, J. M.; Gosswell, A. R.; Dean, L.; Doyle, W. T.; Fernande, P. B.; Huang, S.; Manne, V.; Pirniketal, D. M. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 454.

¹⁹⁶ (a) Lednicer, D. "The *Organic Chemistry of Drug Synthesis*". Ed. John Wiley & Sons, Inc., Eds. Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey (USA) **2008**, Vol.7, pp.115-121; (b) Chan, B. K.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8489-8495; (c) Parsons, M. E.; Ganellin, C. R. *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, 147, S127-S135;

¹⁹⁷ Kambe, S.; Saito, K.; Sakurai, A.; Midorikawa, H. *Synthesis*, **1980**, 366-368.

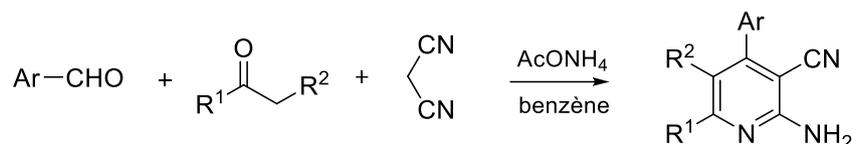


Schéma 2.31

Le même procédé a été utilisé pour la préparation des dérivés de 3-cyanopyridine diversement fonctionnalisés. De la même manière, un mélange de quantité équimolaire d'aldéhyde aromatique, de dérivé de l'acétophénone et de composé à méthylène activé (malononitrile ou cyanoacétate d'éthyle) en présence d'acétate d'ammonium, porté au reflux de l'éthanol, conduit aux dérivés de 2-amino-3-pyridine ou de 3-cyanopyridone.¹⁹⁸ Cette réaction est illustrée dans le schéma suivant :

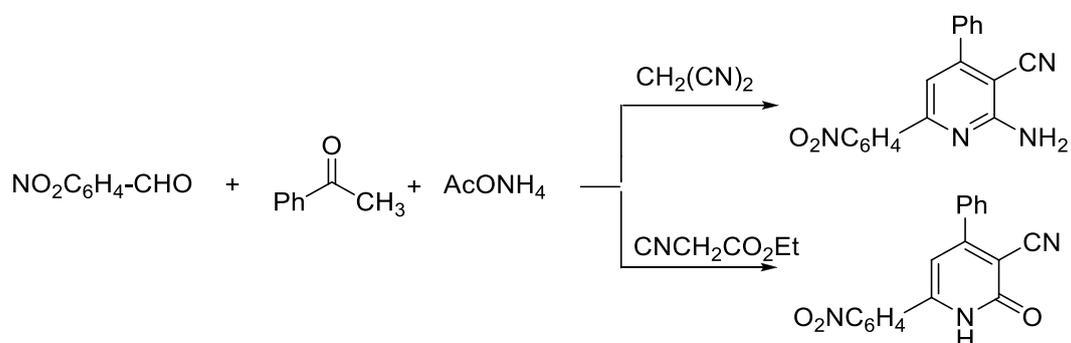


Schéma 2.32

Un procédé similaire mais sur support solide a été développé par *Shintani*, et *coll.*¹⁹⁹ L'addition d'aldéhyde aromatique, de malononitrile et de NH_4OAc à des dérivés de 2-hydroxyacétophénone greffés sur résine de *Wang*, fournit après traitement avec l'acide trifluoroacétique (TFA), les dérivés de 2-amino-3-cyano-6-(2-hydroxyphényl) pyridine avec de très bons rendements. La réaction est décrite dans le schéma qui suit :

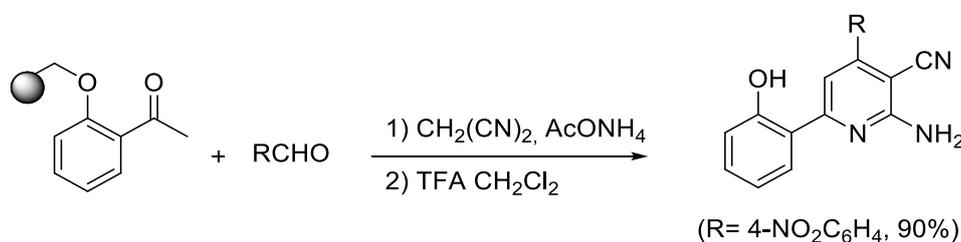


Schéma 2.33

¹⁹⁸ Zayed, S. M. D.; Attia, A. J. *Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 129-131.

¹⁹⁹ Shintani, T.; Kadono, H.; Kikuchi, T.; Schubert, T.; Shogase, Y.; Shimazaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6567-6569.

On soulignera également l'utilisation de l'irradiation micro-onde,²⁰⁰ de la catalyse acide,²⁰¹ ou de catalyseurs métalliques dans la préparation de dérivés de 2-amino-3-cyanopyridines. Cette réaction sans solvant donne de très bons rendements (> 88%).²⁰²

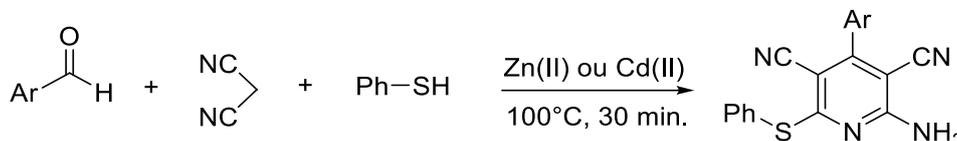


Schéma 2.34

On notera également que notre équipe de recherche a procédé très récemment, à la préparation de composés polycycliques ayant une ossature analogue à celle de composés bioactifs (structure en forme d'anneaux de type ABCD) articulés autour de dérivés de 3-cyanopyridine hautement fonctionnalisés, à la température ambiante dans l'éthanol en présence de triphénylphosphine comme catalyseur (Schéma 2.35).²⁰³

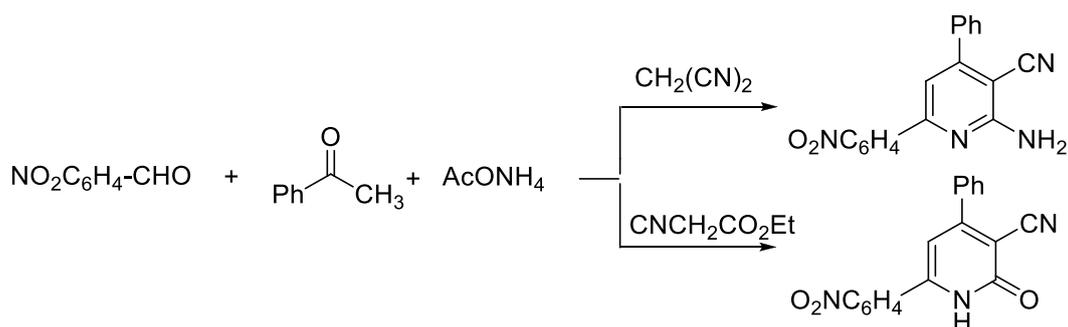


Schéma 2.35

Ayant en notre possession l'intermédiaire-clé, le 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylène) malononitrile **14**, nous avons procédé à la préparation de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine hautement fonctionnalisés.

Dans un premier lieu, nous avons utilisé le protocole suivant : un mélange équimolaire du produit de *Knoevenagel* **14**, d'acétate d'ammonium, et de dérivé de méthylcétone dans le toluène, est placé dans un tube hermétiquement fermé, puis chauffé à 120°C durant une nuit. Après traitement de la réaction et purification par chromatographie sur gel de silice, on obtient

²⁰⁰ Balalaie, S.; Kowsari, E.; Hashtroudi, M. S. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 453-456.

²⁰¹ Rahmati, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2967-2970.

²⁰² Thimmaiah, M.; Li, P.; Regati, S.; Chen, B.; Zhao, C-G. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4870-4872.

²⁰³ Ladraa, S. *Thèse de doctorat*, université Constantine 1, **2014**.

bien les dérivés de 2-amino-3-cyano-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) pyridines attendus, mais avec la formation concomitante de dérivés de 2-(2,6-dicyanoanilin-3-yl)-1-méthylimidazole correspondants. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

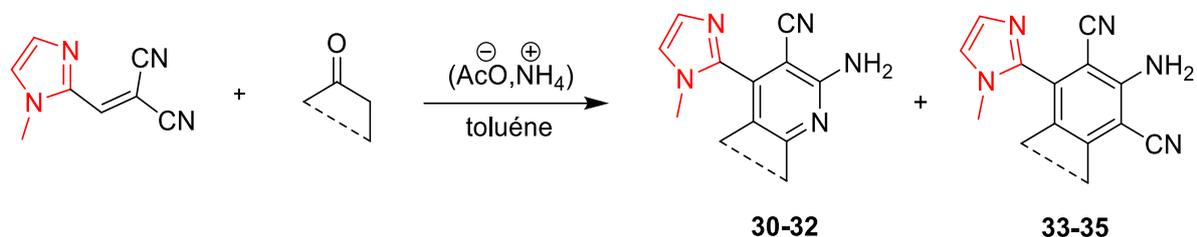
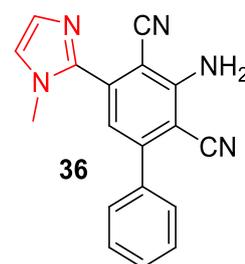


Schéma 2.36

L'utilisation de cétones cycliques ou acycliques (cyclohexanone, cycloheptanone ou acétone) conduit à la formation du dérivé de la pyridine **30-32** avec un rendement relativement faible (21-30%), accompagnée du composé de 2,6-dicyanoaniline correspondant **33-35** à l'état pratiquement de traces (4-6%).

En revanche, dans le cas de l'utilisation de l'acétophénone (méthylcétone aromatique) dans des conditions identiques aux précédentes, la réaction conduit exclusivement aux dérivés de dicyanoanilines correspondants (**36**) avec un rendement maximum de 30%, et ce quelle que soit la quantité de d'acétate d'ammonium ajoutée (jusqu'à 10 eq.) et le temps de réaction (12, 24 et 48 heures). Afin d'augmenter les rendements, d'améliorer la sélectivité et de diminuer le temps de la réaction, une étude bibliographique plus approfondie a été entreprise.



P. Millard et *J. Sepiol* ont préparé avec succès des 2,6-dicyanoanilines à partir d'arylidemalonodinitriles (1-arylethylidenemalonodinitriles) en présence de pipéridine.²⁰⁴ L'utilisation de réaction à multicomposants mettant en jeu des aldéhydes, des cétones, et le malononitrile, donne également accès aux 2,6-dicyanoanilines.²⁰⁵

²⁰⁴ Sepiol, J.; Milart, P. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5261 -5265.

²⁰⁵ (a) Adib, M.; Mohammadi, B.; Mahdavi, M.; Abbasi, A.; Kesheh, M. R. *Synlett*, **2007**, *16*, 2497-2500; (b) Cui, S. L.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2866-2869; (c) Rong, L.; Han, H.; Yang, F.; Yao, H.; Jiang, H.; Tu, S. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 3767-3772; (d) Milart, P.; Sepiol, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2735-2738.

De même, l'addition de cétones α - β -insaturées au propanedinitrile conduit également aux 2,6-dicyanoanilines correspondantes.²⁰⁶

Cui et coll.²⁰⁷ ont procédé à la synthèse de 2,6-dicyanoanilines 3,4,5-trisubstituées et 3,5-disubstituées en utilisant différentes conditions réactionnelles. L'addition de malononitrile à un aldéhyde (cétone) en présence de base (acétate d'ammonium ou triéthylamine) en solution, en utilisant un support polymère ou sous irradiation par micro-ondes, conduit à la formation des produits recherchés, les 2,6-dicyanoanilines avec d'excellents rendements. La réaction est reproduite dans le schéma qui suit :

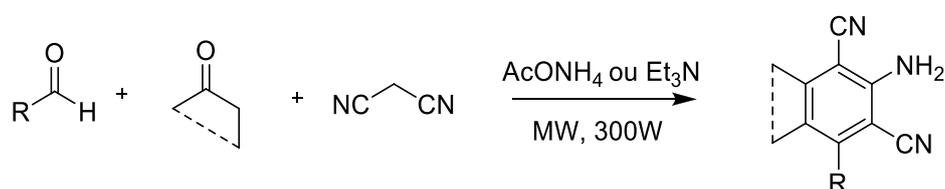


Schéma 2.37

Des dérivés de 2,6-dicyanoanilines hautement fonctionnalisés tels des 4-Amino-6-aryl-3,5-dicyano-1,2-dicarboxylates ont été synthétisés avec d'excellents rendements, par Adib, et coll.^{205a} L'addition à la température ambiante de malononitrile à un mélange constitué d'éthyne-1,2-dicarboxylate et d'arylméthylidenemalononitrile dans le dichlorométhane, en présence d'une quantité catalytique de 1-méthylimidazole comme base, fournit les dérivés de 2,6-dicyanoaniline correspondants. La réaction est décrite dans le schéma ci-dessous :

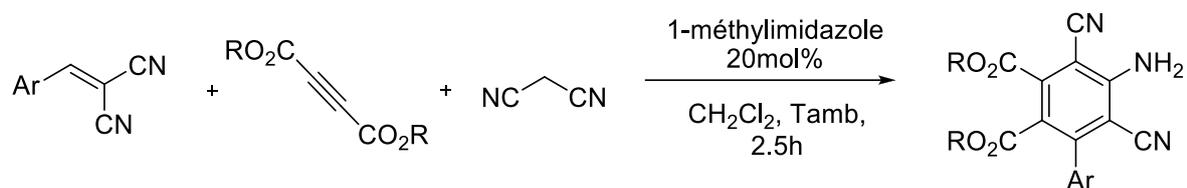


Schéma 2.38

²⁰⁶ (a) Victory, P.; Borrell, J. I.; Vidal-Ferran, A. *Heterocycles* **1993**, *36*, 769-776; (b) Victory, P.; Borrell, J. I.; Vidal-Ferran, A.; Seoane, C.; Soto, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5375-5378; (c) Victory, P.; Borrell, J. I.; Vidal-Ferran, A.; Montenegro, E.; Jimeno, M. L. *Heterocycles*, **1993**, *36*, 2273-2279; (d) Kandeel, K. A.; Vernon, J. M.; Dransfield, T. A.; Fouli, F. A.; Youssef, A. S. A. *J. Chem. Res.* **1990**, 276-277; (e) Tu, S.; Jiang, B.; Zhang, Y.; Jia, R.; Zhang, J.; Yao, C.; Shi, F. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 355-359; (f) Raghukumar, V.; Thirumalai, D.; Ramakrishnan, V. T.; Karunakara, V.; Ramamurthy, P. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3761-3768.

²⁰⁷ Cui, S. L.; Lin X. F.; Wang, Y. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2866.

L'analyse des différents protocoles rapportés montre que la réaction se déroule favorablement et conduit sélectivement aux 2,6-dicyanoanilines par l'ajout d'un équivalent de malononitrile au mélange réactionnel constitué de l'arylméthylènemalononitrile, du dérivé carbonyle et de la base. En nous inspirant de cette observation, nous avons appliqué cette approche en utilisant le protocole suivant : dans un tube, on introduit un équivalent du dérivé 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14**, un équivalent de méthylcétone et un équivalent de malonitrile. Le tube est hermétiquement fermé puis le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile à 120°C pendant 1h, ou placé sous irradiation micro-onde pendant une minute (P= 300W).

Nous avons utilisé comme dérivé de la méthylcétone, des cétones aliphatiques (cyclohexanone, cycloheptanone, acétone) et l'acétophénone. La réaction se déroule correctement et conduit sélectivement au dérivé de 2,6-dicyanoaniline correspondant avec des rendements en produits purs satisfaisants pour la plupart (45-67%) et sans ajout de base ni de catalyseur additionnel (le mécanisme plausible de la réaction est décrit dans le schéma 2.43). Les meilleurs rendements sont obtenus avec les cétones cycliques (67% et 64% pour respectivement les composés **33** et **34**), l'acétone donne un rendement de 50% (**35**), alors que l'acétophénone (composé **36**) ne fournit que 45% de rendement. La réaction est décrite dans le schéma qui suit, et les résultats dans le tableau ci-dessous :

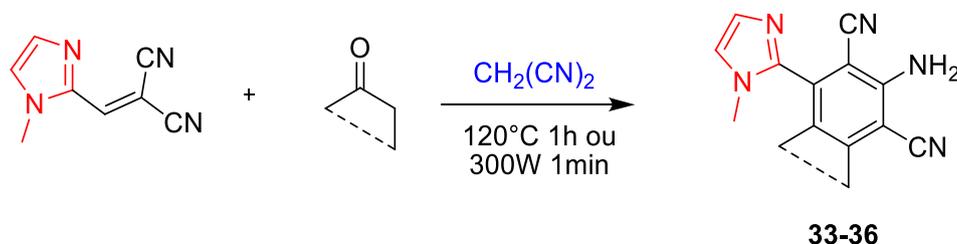


Schéma 2.39

Tableau 2.2 : Dérivés hybrides imidazole-2,6-dicyanoanilines préparés.

Composé	méthylcétone	Rdt*(%)	T.fus °C
33	cyclohexanone	67	>260
34	cycloheptanone	64	250-52
35	acétone	50	>260
36	acétophénone	45	206-8

*Rendements en produit isolé

Pour confirmer le rôle du motif 1-méthylimidazole comme base et catalyseur à la fois, nous avons réalisé la même réaction en utilisant le 2-benzylidenemalononitrile comme substrat dans les mêmes conditions réactionnelles. Nous avons constaté que la réaction sans catalyseur n'évolue pas, et ne conduit pas aux 2,6-dicyanoanilines attendues.

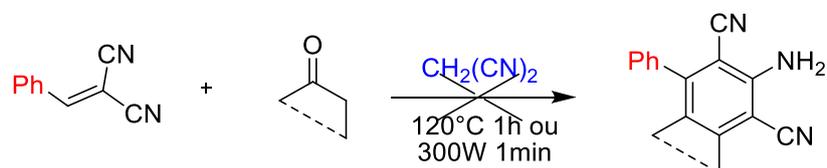


Schéma 2.40

Tu, S. et coll.²⁰⁸ ont rapporté que la réaction équimolaire des chalcones avec le malononitrile et des amines aliphatiques dans un mélange de solvants (DMF:HOAc, 1:4) conduit à une 2-aminopyridine-*N*-substituée comme produit principal, accompagné du dérivé de 2,6-dicyananiline correspondant à l'état de traces (schéma 2.41).

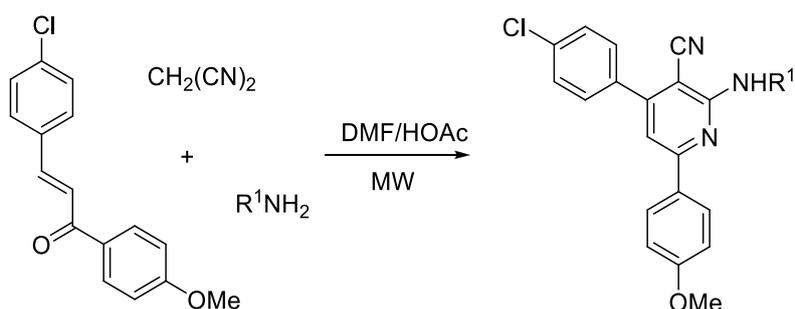


Schéma 2.41

En nous inspirant de ces travaux, et dans l'objectif d'améliorer les rendements en produits pyridiniques, nous avons opté pour la mise au point de conditions opératoires adéquates. Pour ce faire nous avons utilisé deux protocoles : la réaction classique (chauffage) et l'irradiation micro-onde. Nous avons procédé comme suit : dans un tube rodé muni d'un barreau magnétique, on place un mélange équimolaire du composé **14** et de méthylcétone et 4 équivalents d'acétate d'ammonium en présence de 4éq. d'acide acétique. Une fois le tube hermétiquement fermé on chauffe le mélange réactionnel à 120°C pendant une 1h, ou on le soumet à une irradiation micro-onde pendant une minute à 300W. La réaction est illustrée dans le schéma 2.42 et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2.3.

²⁰⁸ Tu, S.; Jiang, B.; Zhang, Y.; Jia, R.; Zhang, J.; Yao, C.; Shi, F. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 355-359.

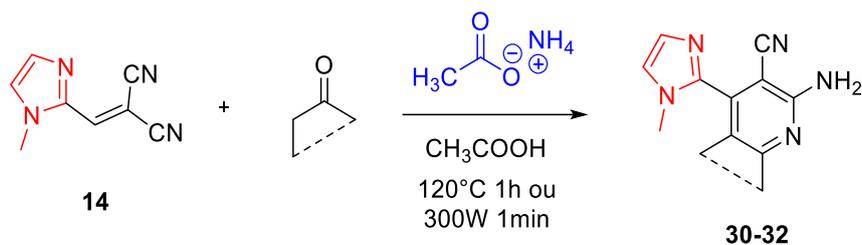


Tableau 2.3 : Dérivés hybrides imidazole-pyridine préparés.

Composé	méthylcétone	Rdt*(%)	T.fus °C
30	cyclohexanone	64	210-12
31	cycloheptanone	55	224-6
32	acétone	45	229-31

*Rendement en produit pur

On observe que les rendements en produit pur des dérivés de 2-aminonicotinonitriles **30-32** ont largement augmentés (45-64%) par rapport à la réaction initiale (21 à 30%).

Mécanisme plausible proposé

La première étape implique une addition de Michael de la méthylcétone au 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14**, imidazole-catalysée qui conduit à la formation de l'intermédiaire **I**. L'attaque nucléophile de l'anion méthylène nitrile conduit, au cyclohexadiène hautement substitué, l'intermédiaire **II** par une réaction de cyclisation de type Thorpe-Ziegler. L'élimination d'une molécule de HCN qui s'en suit conduit au dérivé de 2,6-dicyanoaniline. Dans le cas de la formation des dérivés de 2-aminonicotinonitrile, la présence de l'acide acétique fait que la basicité du catalyseur est trop faible pour déprotoner le malononitrile, de sorte que la réaction de condensation de Knoevenagel de malononitrile et **I** devient très peu probable. Par conséquent, l'intermédiaire **I** peut subir une attaque nucléophile de l'amine (ammoniac) pour donner l'intermédiaire **III**, qui se cyclise pour finalement aboutir au dérivé pyridinique, probablement après une oxydation par l'air.

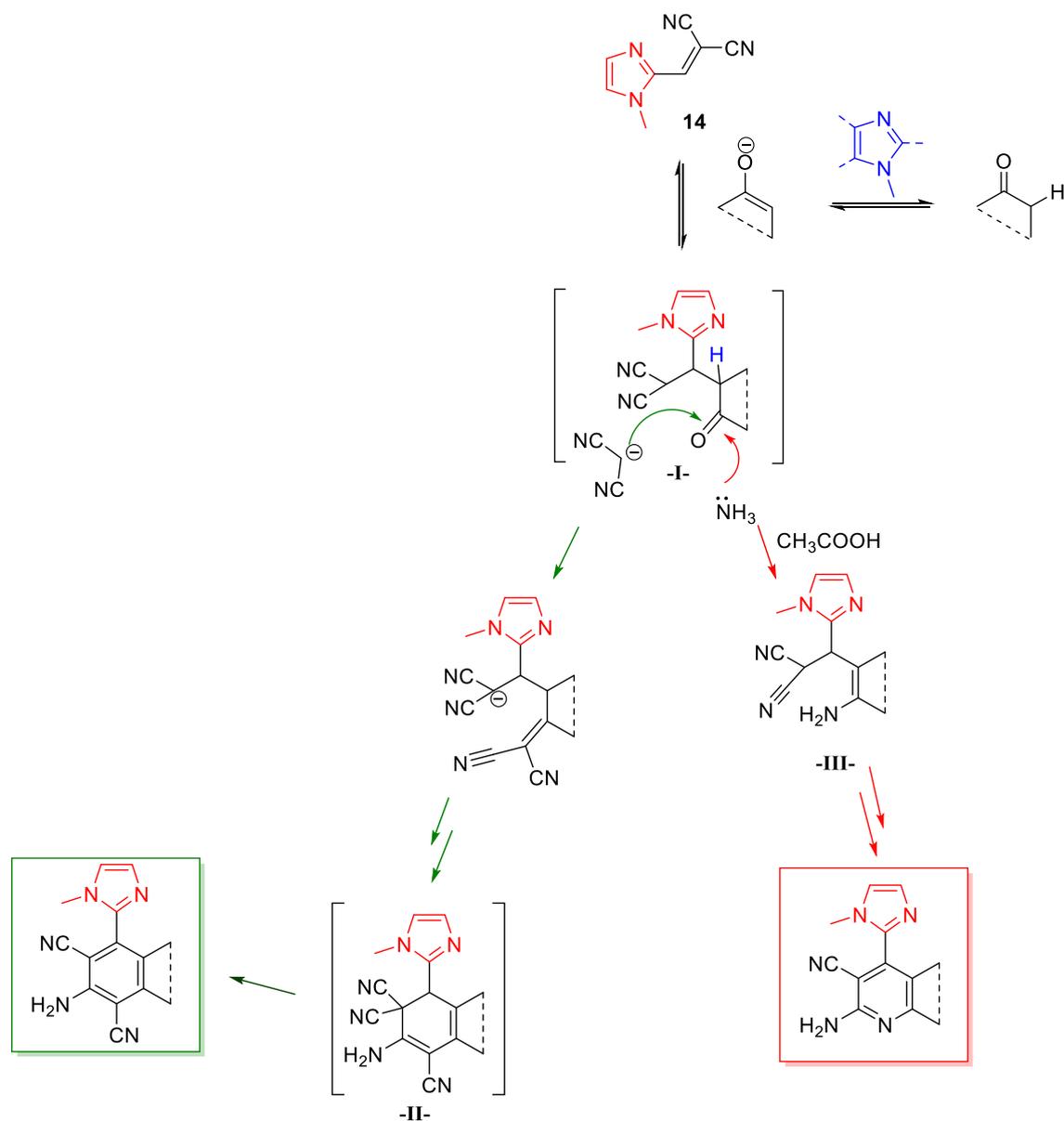


Schéma 2.43

Ce mécanisme est en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature qui mettent en évidence le rôle double du noyau imidazole comme catalyseur et base à la fois²⁰⁹.

L'analyse des résultats obtenus montre que dans le cas des cycloalcanones (cyclohexanone, cycloheptanone) et cétone aliphatique (acétone), la réaction donne les dérivés pyridiniques correspondants avec un rendement variant entre 45 et 64%, accompagnés de traces de 2,6-dicyanoanilines. Tandis que l'addition de l'acétophénone conduit à la formation d'un seul et unique produit, le 2-(2,6-dicyano-5-phénylanilin-3-yl)-1-méthyl-1*H*-imidazole **36**.

²⁰⁹ (a) Khan, M. N.; Pal, S.; Karamthulla, S.; Choudhury, L. H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3732-3741; (b) Hagiwara, H.; Inoguchi, H.; Fukushima, M.; Hoshib, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5371-5373.

En conclusion, nous pouvons affirmer que la réaction d'addition de méthylcétone au 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14** peut être orientée sélectivement vers la formation de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine ou celle de 2,6-dicyanoanilines correspondantes.

L'analyse des résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone 13), montre que ces derniers sont en parfait accord avec les structures proposées.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale du composé **30** en RMN ^1H montre, outre les signaux attendus assignés aux protons du motif 1-méthylimidazole, la présence d'un signal singulet large d'intégration 2H attribué au groupement amine (NH_2) à 5.55 ppm, un triplet à 2.78 ppm (t, $J= 6.4$ Hz, 2H) assigné aux deux protons en position 8', un triplet dédoublé à 2.61 ppm d'intégration 1H attribué à l'un des proton en position 5' avec une constante de couplage géminale $J(\text{H}_5\text{-H}_5)= 16.8$ Hz et vicinale $J(\text{H}_5\text{-H}_6)= 6.0$ Hz, ainsi qu'un second triplet dédoublé à 2.09 ppm (td, $J= 16.9$ et 5.8 Hz, 1H) attribué à l'autre proton en position 5'. Les quatre autres protons du cyclohexyle en position 6' et 7', résonnent sous forme de deux multiplets d'intégration 2H dans l'intervalle [1.86-1.73] et [1.71-1.61] ppm, respectivement.

Pour le composé **31**, on ne remarque pas de changements notables sur le spectre, hormis la présence d'un groupement méthylène supplémentaire.

L'analyse des spectres du carbone 13 des composés **30** et **31**, montre en particulier la présence de signaux attribués aux carbones hybridés sp^3 du cycloalcane accolé au cycle pyridinique dans l'intervalle [33.3-22.3] ppm.

L'analyse par diffraction des rayons X du composé **31** confirme la structure proposée.

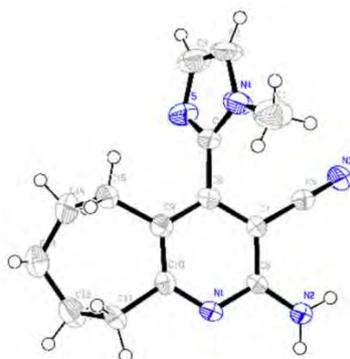
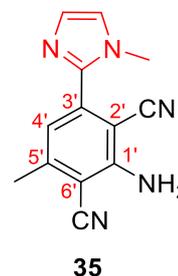


Figure 2.26 : Représentations ORTEP du composé **31**.

L'analyse des spectres RMN et IR des dérivés de 2,6-dicyanoanilines **33-36** montre que les structures respectives de ces composés sont en accord avec celles proposées (voir partie expérimentale).

Pour le composé **35** par exemple, on observe sur le spectre RMN ^1H en particulier, l'apparition d'un signal singulet à 6.63 ppm attribué au proton aromatique $\text{H}_{4'}$, un singulet large d'intégration 2H à 5.11 ppm assigné aux protons du groupement amine, suivi d'un signal à 2.31 ppm (s, 3H) attribué au méthyle en position 5 du noyau phényle.



L'analyse de spectre du carbone du composé **35** montre en particulier la présence d'un signal attribué au carbone hybridé sp^3 porté par le phényle à 21.0 ppm, les carbones des groupements nitriles résonnent à respectivement 116.4 et 117 ppm.

La structure des composés **33** et **36** a été confirmée par diffraction des rayons X. Les représentations ORTEP-Plot des structures cristallines de ces composés sont représentées dans la figure ci-dessous.

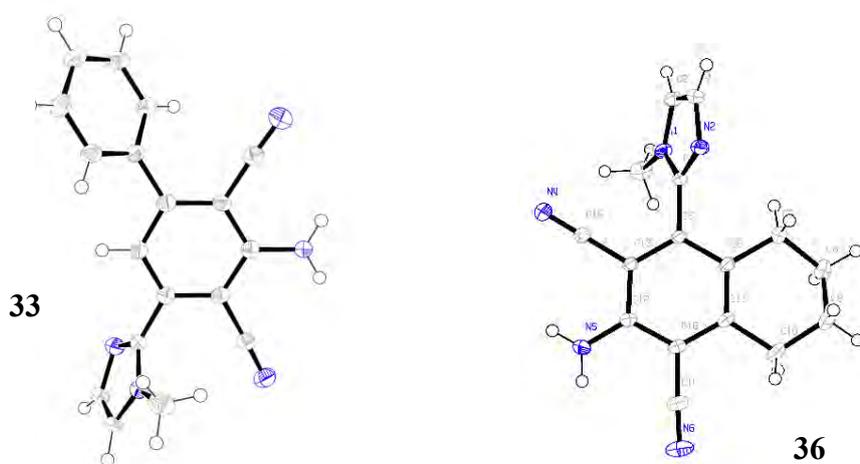


Figure 2.27 : Représentations ORTEP des composés **33** et **36**

Au cours de nos différents essais portant sur la réaction d'addition de cétones au 2-((1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14**, nous avons observé que certains produits issus de la réaction, et notamment les composés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine **30-32** et 1-méthylimidazole-2,6-dicyanoaniline **33-35**, réagissaient à la lumière émise par la lampe UV ($\lambda=254$ ou 365 nm) en émettant une coloration bleue intense. Nous avons décidé de soumettre ces composés hautement riches en électrons à une étude de leur comportement optique par la mesure de la fluorescence.

II.2.4.1 Etude des propriétés optiques (fluorescence)

La fluorescence d'un composé (fluorophore ou fluorochrome) se traduit par sa capacité d'absorption de l'énergie lumineuse (lumière d'excitation) et de sa restitution rapide sous forme de lumière fluorescente (lumière d'émission). Une fois l'énergie du photon absorbée, la molécule se retrouve dans un état électroniquement excité, généralement dans un état singulet, que l'on note S_1^* , le retour à l'état fondamental peut alors se faire de différentes manières. L'une d'elles est l'émission d'un photon, c'est le phénomène de fluorescence. La longueur d'onde émise par la molécule excitée peut être la longueur d'onde absorbée (fluorescence de résonance) ou une longueur d'onde plus grande.

Un fluorophore peut être caractérisé par :

- **Longueur d'onde** : correspondant aux pics des spectres d'excitation et d'émission.
- **Coefficient d'extinction** (ou absorption molaire) : il relie la quantité de lumière absorbée pour une longueur d'onde donnée, à la concentration du fluorophore en solution ($M^{-1} cm^{-1}$).
- **Rendement quantique** : représente l'efficacité relative de la fluorescence comparée aux autres voies de désexcitation (nombre de photons émis/nombre de photons absorbés)
- **Durée de vie à l'état excité** : c'est la durée caractéristique pendant laquelle la molécule reste à l'état excité avant de retourner à son état fondamental. Cette durée est assimilable à la demi-vie de l'état excité.
- **Photoblanchiment** (photobleaching) : lorsque la molécule est à l'état excité, il existe une certaine probabilité pour qu'elle participe à des réactions chimiques (on parle alors de réactions photochimiques), en particulier avec l'oxygène sous forme de radicaux libres, le fluorochrome perd alors ses propriétés de fluorescence. Autrement dit, quand on excite une solution de molécules fluorescentes, une certaine proportion d'entre elles est détruite à chaque instant, et par conséquent l'intensité de fluorescence décroît au cours du temps. Ce phénomène peut être gênant, notamment en microscopie de fluorescence, mais il peut également être mis à profit pour mesurer la mobilité moléculaire par la méthode de redistribution de fluorescence après photo-blanchiment (FRAP) ou de FLIP (perte de fluorescence au cours d'un photo-blanchiment local).

Trois caractéristiques ont été déterminées dans l'étude des propriétés optiques des composés sélectionnés : la longueur d'onde (excitation et émission), le coefficient d'extinction molaire ϵ et le rendement quantique (Φ_F).

Les données spectrales d'absorption et d'émission des dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine **30-32** et 1-méthylimidazole-2,6-dicyanoaniline **33-35** sont réunis dans le tableau 2.4. Les valeurs relevées ont été mesurés à 298 °K en milieu CH_2Cl_2 (solvant), en utilisant une longueur d'excitation unique ($\lambda = 260$ nm). Les spectres d'absorption et d'émission des composés testés **30-35** sont illustrés dans les figures 2.28-2.30.

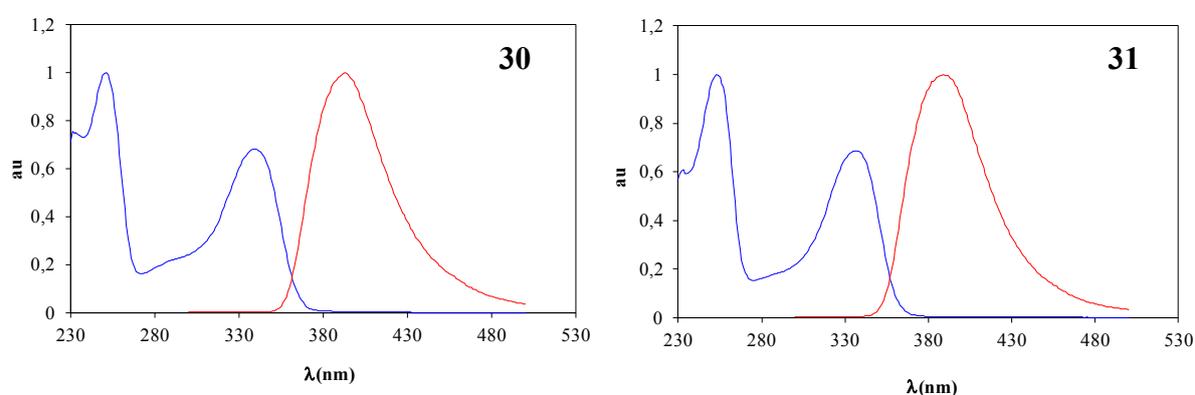


Figure 2.28 : Le spectre d'absorption (bleu) et d'émission (rouge) du 2-amino-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoline-3-carbonitrile (**30**) (à droite) et du 2-amino-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine-3-carbonitrile (**31**) (à gauche) réalisé dans le CH_2Cl_2 à 298K.

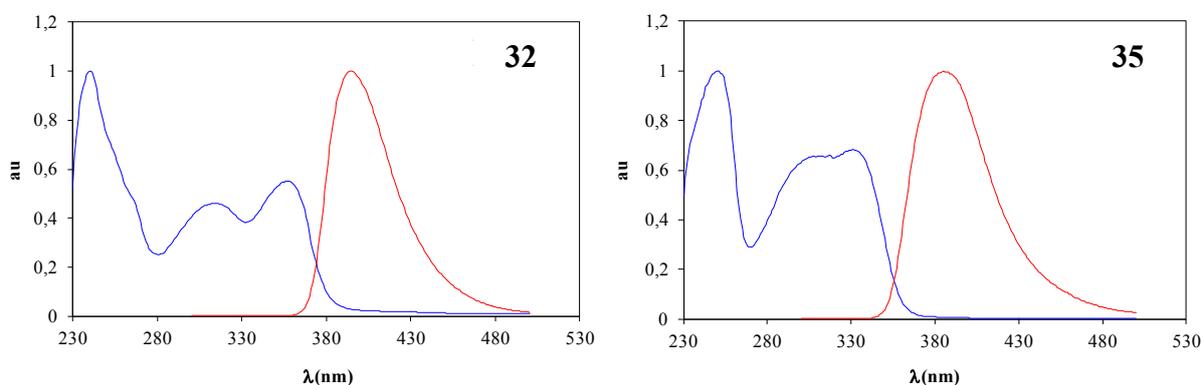


Figure 2.29 : Le spectre d'absorption (bleu) et d'émission (rouge) du 2,6-dicyano-5-méthyl-3-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) aniline (**32**) (à droite) et du 2-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-nicotinonitrile (**35**) (à gauche) réalisé dans le CH_2Cl_2 à 298K.

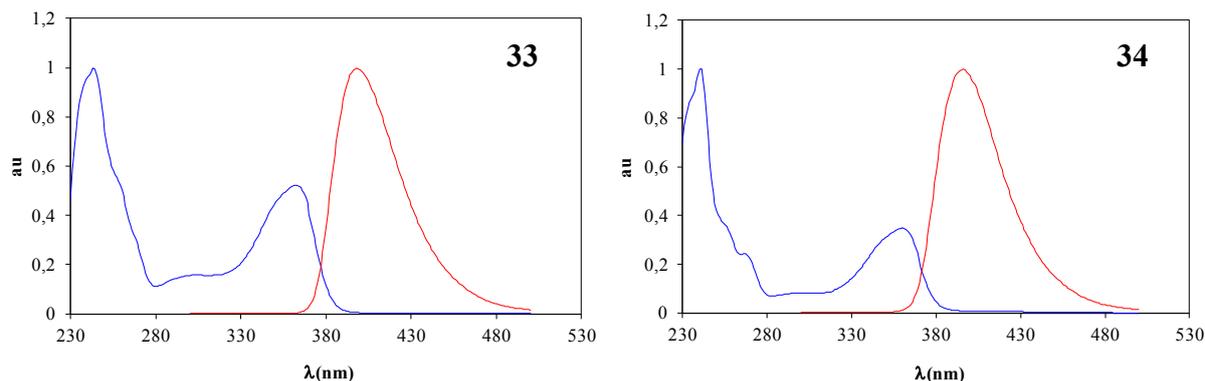


Figure 2.30 : Le spectre d'absorption (bleu) et d'émission (rouge) du 2-amino-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydronaphthalène-1,3-dicarbonitrile (**33**) (à droite) et du 2-amino-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-benzo[7]annulène-1,3-dicarbonitrile (**34**) (à gauche) réalisé dans le CH_2Cl_2 à 298K.

Les spectres d'absorption de ces composés montrent en général une large bande de forte intensité avec un maximum entre 230 et 280 nanomètre attribuée aux transitions π, π^* , et une bande de basse intensité entre 280 à 380 nanomètre assignée aux transitions n, π^* pour les deux familles de composés. L'attribution des transitions n, π^* pour les bandes de plus basse énergie est basée sur le fait qu'elles sont sensibles au changement de la polarité du solvant. Les spectres d'absorption de deux exemples représentatifs, le 2,6-dicyano-5-méthyl-3-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) aniline (**32**) et le 2-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-nicotinonitrile (**35**) sont représentés dans la figure 2.31 :

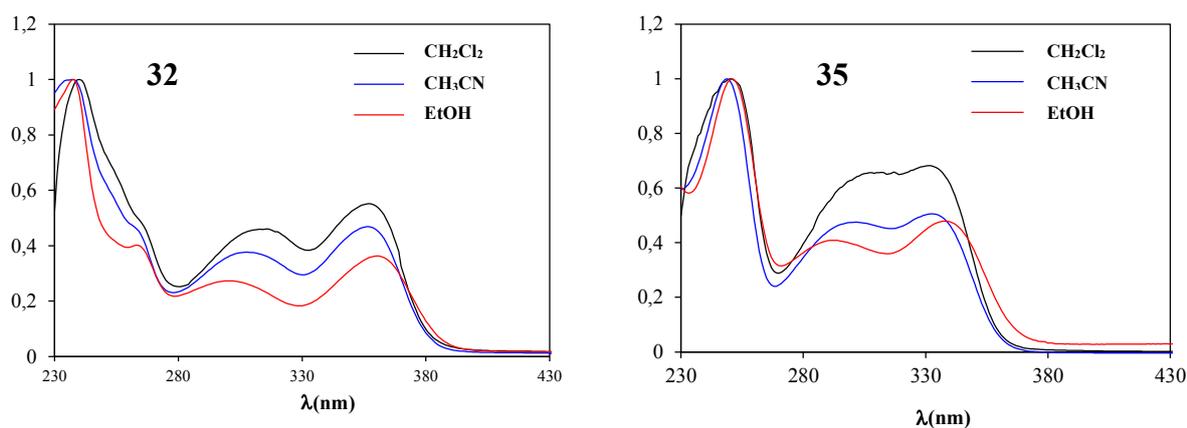
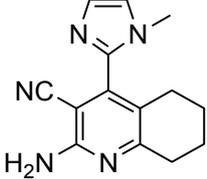
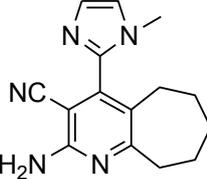
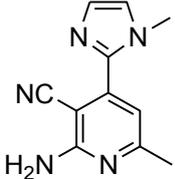
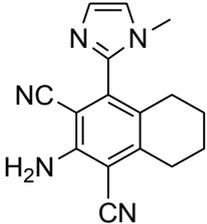
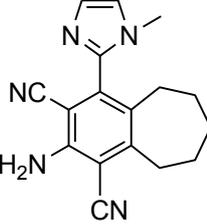
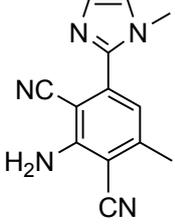


Figure 2.31 : Spectre d'absorption enregistré dans CH_2Cl_2 (noir), CH_3CN (bleu), et EtOH (rouge) du composé **32** (à gauche) et **35** (à droite).

Tableau 2.4 : Résultats de la fluorescence (CH_2Cl_2 à $25^\circ C$, $\lambda_{excit.} = 260$ nm).

Composé	Structure	Absorption	Emission	
		λ nm ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em} (nm) [$\lambda_{excit} = 260$ nm]	Φ_F ($\pm 8\%$)
30		232 (16.0), 251 (21.5), 340 (14.6)	393	0.19
31		233 (12.9), 253 (21.1), 337 (14.5)	389	0.15
32		250 (21.1), 306 (13.7), 331 (14.4)	385	0.22
33		243 (19.5), 303 (3.0), 362 (10.0)	398	0.13
34		241 (28.2), 300 (2.3), 360 (9.8)	396	0.12
35		240 (17.6), 313 (8.0), 357 (9.7)	394	0.15

Après une excitation à 260 nanomètres, tous les composés testés émettent une lumière bleue intense (fluorescence) avec des maximums entre 369 et 401 nanomètres (Figure 2.28, 2.29 et 2.30). Ces bandes de fluorescence peuvent être assignées à la transition S1→S0 correspondant à l'état singulet de plus basse énergie. Ces bandes de plus basse énergie sont attribuées à un transfert de charge du groupe amine vers le nitrile et sont liées à la polarité du solvant utilisé.

Cette sensibilité liée à la nature du solvant se retrouve également dans la valeur atteinte par la longueur d'onde émise (λ_{max} = 385 (CH₂Cl₂), 413 (EtOH) et 400 nm (MeCN) pour le composé **32**, et λ_{max} = 394 (CH₂Cl₂), 405 (EtOH) et 398 nm (MeCN) pour le composé **35**). La figure 2.32 ci-dessous représente la variation de la longueur d'onde émise en fonction de la polarité du solvant.

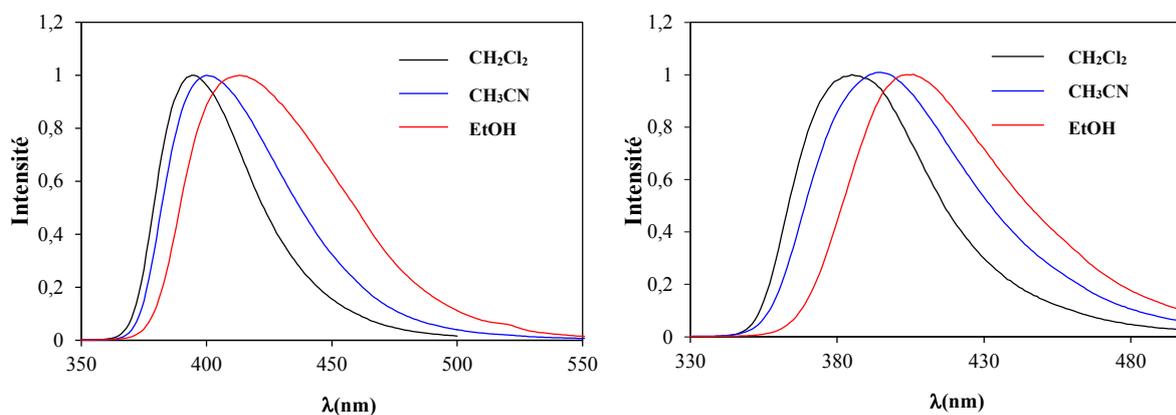


Figure 2.32 : Le spectre d'émission enregistré dans CH₂Cl₂ (noir), CH₃CN (bleu), et EtOH (rouge) pour le composé **32** (à gauche) et **35** (à droite).

Les rendements quantiques de la fluorescence Φ_F des dérivés de 2-aminonicotinonitriles **30-32** (0.15 à 0.22) et des 2,6-dicyanoanilines **33-35** (0.12 à 0.15) sont déterminés en utilisant l'anthracène ($\Phi_F = 0.27$) comme standard, ce dernier exhibant une émission de fluorescence dans la même gamme que nos échantillons.²¹⁰ Les valeurs mesurées sont comparables à celles décrites dans la littérature pour des dicyanoanilines²¹¹ et tétraarylimidazoles.²¹² En résumé l'étude des propriétés optiques des composés de ces deux familles montre que ces derniers présentent une fluorescence intense à la température ambiante. Cette étude a également révélé

²¹⁰ Melhuish, H. W. *J. Phys. Chem.* **1961**, *65*, 229-235.

²¹¹ (a) Oshima, J.; Yoshihara, T.; Tobita, S.; *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *423*, 306-311; (b) Ramulu, B. J.; Chanda, T.; Chowdhury, S.; Nandi, G. C.; Singh, M. S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5345-5349.

²¹² Jeżewski, A.; Hammann, T.; Cywiński, P. J.; Gryko, D. T. *J. Phys. Chem. B.* **2015**, *119*, 2507-2514.

que les longueurs d'onde des bandes d'émission sont indépendantes de la longueur d'onde d'excitation.

II.2.5 Synthèse de dérivé hybride 1-méthylimidazole-quinazoline

Toute une variété de procédures invoquant l'utilisation de réaction à multi-composants dans la préparation de dérivés de la quinazoline, ont été rapportées dans la littérature. L'avantage de l'utilisation de la réaction à multi-composants (MCRs) est qu'elle tient compte de l'aspect environnemental et écologique, occasionne une économie d'atomes (one-pot), fournit une certaine sélectivité, et possède la capacité de générer de grandes bibliothèques de composés à haute complexité moléculaire en une ou deux étapes.²¹³

Plusieurs types de catalyseurs ont été utilisés dans la réaction à multi-composants pour la préparation de dérivés de la quinazoline.

Yan, *et coll.*²¹⁴ utilisent la *N*-iodosuccinimide (NIS) comme catalyseur, le *tert*-butylhydroperoxyde (TBHP) comme oxydant, le *N,N*-diméthylacétamide (DMA) et le NH₃ comme source d'azote, dans la préparation de dérivés de la quinazoline à partir d'anilines substituées porteuses en position *ortho* d'un groupement carbonyle. Les meilleurs résultats ont été obtenus lors du chauffage à 120°C durant 4h, de l'*ortho*.aminobenzophénone en présence de NIS (20% mole), TBHP 70% dans l'eau (4.0 éq.), NH₃ 25% H₂O (2.0 éq.) dans le DMA.

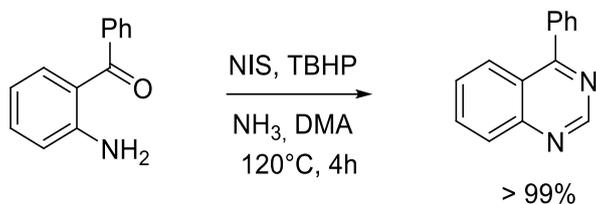


Schéma 2.44

Des dérivés de cétone et d'aldéhyde aromatiques ou d'alcool benzylique *ortho*.bromés, soumis à l'action d'un aldéhyde aromatique en présence de CuCl comme catalyseur, de NH₃ et de *N*-méthylpipéridone (NMP), conduisent aux dérivés de la quinazoline correspondants avec des rendements satisfaisants. La réaction est représentée dans ce qui suit :

²¹³ (a) Saha, M.; Pal, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4872-4877; (b) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 463-472; (c) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210; (d) Zhu, J.; Bienayme, L. "Multicomponent Reactions". Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; (e) Dowling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.

²¹⁴ Yan, Y.; Zhang, Y.; Feng, C.; Zha, Z.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 8077-8081.

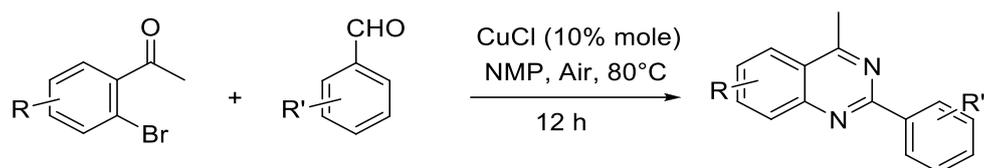


Schéma 2.45

Lors de l'utilisation de dérivés de l'alcool benzylique *ortho*.bromé, il est nécessaire d'ajouter le di-*tert*.butylpéroxyde (DTBP) comme oxydant.²¹⁵

Toh, *et coll.*²¹⁶ ont développé une méthode de préparation d'hétérocycles aza aromatiques incluant les quinazolines, qui utilise le cuivre II comme catalyseur, dans le DMF. L'oxydation sous pression atmosphérique à l'aide de l'oxygène qui s'en suit, donne le dérivé de la quinazoline.

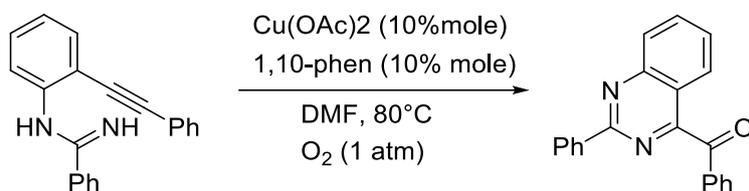


Schéma 2.46

Une autre synthèse de quinazolines catalysée par le cuivre a été rapportée par Han, *et coll.*²¹⁷ Cette approche utilise des aldéhydes et des 2-aminobenzylamines comme substrats de départ, en présence de catalyseur et co-catalyseurs (chlorure de cuivre (I), DABCO, et TEMPO), et l'oxygène comme oxydant. La réaction conduite au reflux de l'acétonitrile fournit des quinazolines substituées en position 2 (Schéma 2.47).

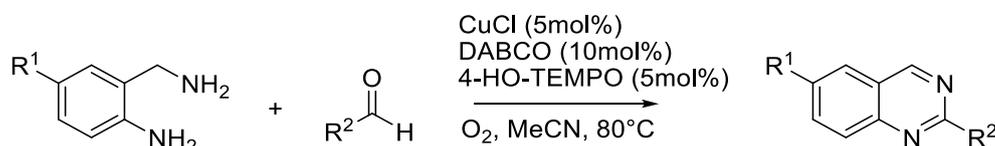


Schéma 2.47

²¹⁵ Ju, J.; Hua, R.; Su, J. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 9364-9372.

²¹⁶ Toh, K. K.; Sanjaya, S.; Sahnoun, S.; Chong, S. Y.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2290-2292.

²¹⁷ Han, B.; Yang, X. L.; Wang, C.; Bai, Y. W.; Pan, T. C.; Chen, X.; Yu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1136-1142.

Similairement *Saha, et coll.*²¹⁸ ont rapporté la préparation de dérivés de la quinazoline avec de très bons rendements, en utilisant l'iode moléculaire comme catalyseur et oxydant à la fois. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

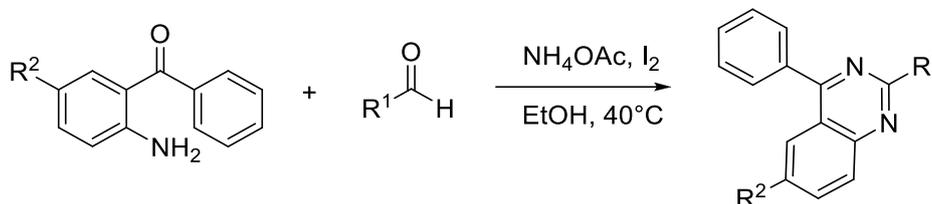


Schéma 2.48

Pour notre part, nous avons choisi cette méthode de par sa simplicité, sa mise en œuvre facile et qui ne demande de conditions particulières.

L'agitation, à 40°C durant 3h, d'un mélange équimolaire d'*ortho*.aminobenzophénone et de 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12**, et de 2.5 équivalents d'acétate d'ammonium en présence de 0.05 éq. d'iode moléculaire (I₂) dans l'éthanol, donne accès au dérivé 2-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-phénylquinazoline **37** avec un rendement en produit isolé de 53%. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

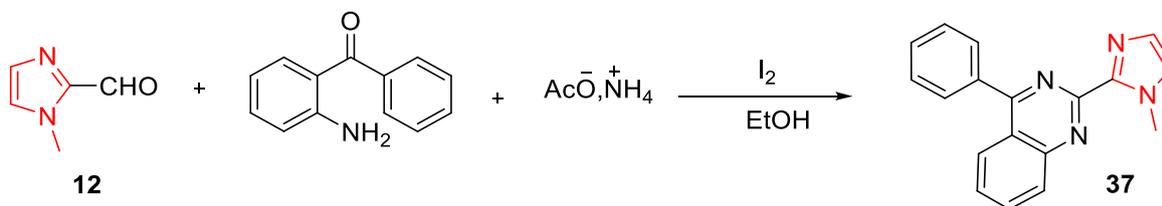


Schéma 2.49

Le mécanisme détaillé de la réaction est décrit dans ce qui suit ²¹⁹ :

²¹⁸ Panja, S.K.; Dwivedi, N.; Saha, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6167-6172.

²¹⁹ Parveen, A.; Rafi Sk, Md. A.; Shaikh, K. A.; Deshmukh, S. P.; Pawar, P. R. *ARKIVOC*, **2007**, *xvi*, 12-18.

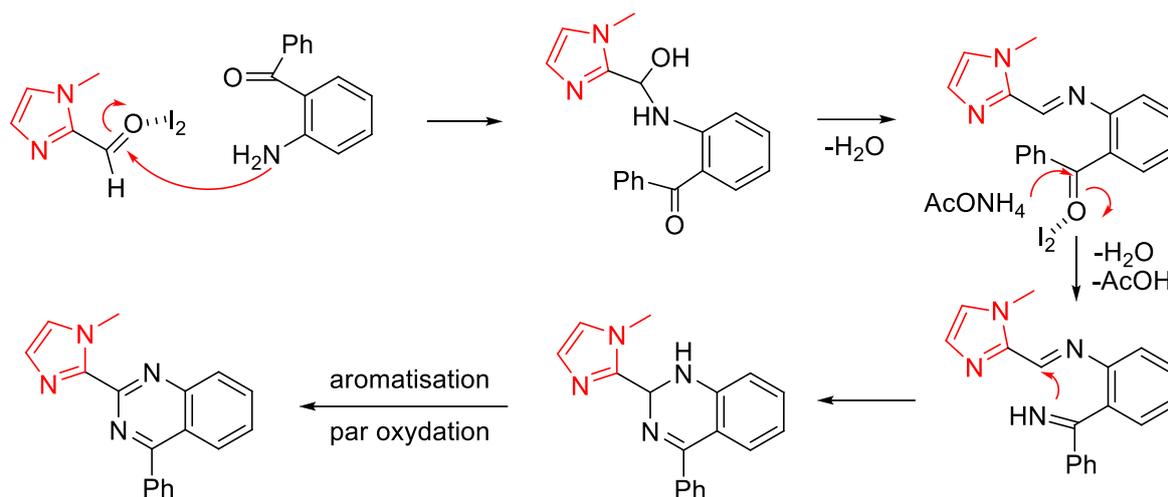
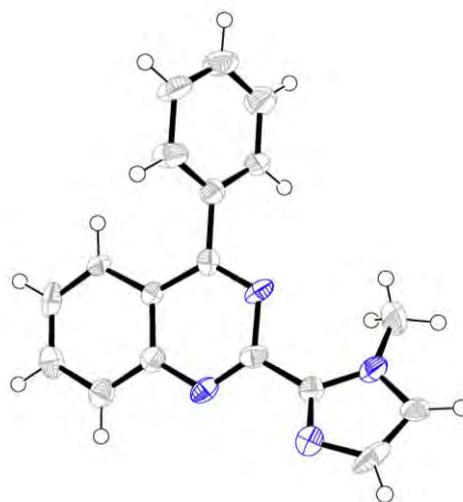


Schéma 2.50

Les résultats spectroscopiques en RMN du composé **37** sont en bon accord avec la structure proposée. Les protons aromatiques résonnent dans la zone habituelle [8.18-7.57] ppm et les trois protons du groupement méthyle apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 4.24 ppm.

Pour confirmer la structure proposée, ce composé a été soumis à une analyse par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP-Plot est illustrée ci-dessous.

Figure 2.33 : Représentation ORTEP du composé **37**.

II.2.6 Synthèse de dérivé hybride 1-méthylimidazole-pyrrolidine

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire représente l'une des méthodes des plus efficaces et des plus utilisées pour la construction d'hétérocycles à cinq chaînons de structure

diversifiée de manière convergente et stéréocontrôlée. Depuis la découverte par R. Huisgen des dipôles de type-1,3, précurseurs indispensables de ces cycloadditions, de nombreux travaux et études ont été consacrés à ce type de réaction, et qui se sont concrétisés par l'établissement de ses principes généraux.²²⁰

Ainsi, l'addition de dipôles 1,3 tels que les ylures d'azométhine (entité instable le plus souvent générée *in situ*), dans la réaction de cycloaddition à des alcènes ou des alcynes, représente une méthode efficace et des plus utilisées pour accéder, par la création de deux liaisons carbone-carbone nouvelles, à des hétérocycles à cinq chaînons tels les pyrrolidines, et autres pyrrolines précurseurs de systèmes pyrroliques, avec une grande simplicité.²²¹ Cette réaction concertée reste le moyen le plus efficace pour la création de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques, souvent de manière stéréospécifique. On notera que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire se fait toujours avec conservation de la stéréochimie de l'alcène de départ.²²²

L'ylure d'azométhine peut être décrit comme une entité chimique qui possède quatre électrons π répartis sur les trois atomes de l'unité C-N-C qu'on peut représenter sous la forme de zwitterions (quatre formes ont été proposées, voir schéma ci-dessous) ou de di-radical. La représentation la plus communément admise est celle qui localise la charge positive sur l'atome d'azote et la charge négative répartie sur les deux atomes de carbones.²²³

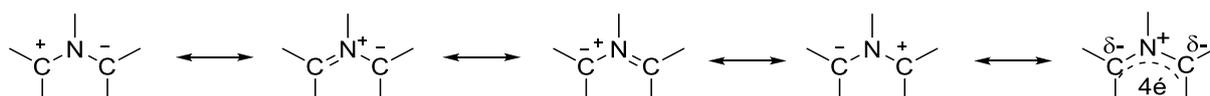


Figure 2.34 : les formes zwitterionique de l'ylure d'azométhine.

²²⁰ Huisgen, R. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry: Introduction, Survey, Mechanism"; Ed. Padwa, A. eds.; Wiley, New York, **1984**, Vol 1, p.1.

²²¹ Padwa, A. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry"; Eds.; Wiley-Intersciences, New York, **1984**. Vol. 1 & 2.

²²² (a) Gothelf, K. V. "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis"; Ed. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Chap. 6; (b) Denmark, S. E. Gomez, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8015-8024.

²²³ Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2810.

Différentes méthodes de génération des ylures d'azométhine sont décrites dans la littérature. Parmi celles-ci on citera l'ouverture thermique d'aziridine,²²⁴ la tautomérie thermique d' α -iminoester (α -iminonitrile),²²⁵ à partir d' α -aminoester²²⁶, etc.

L'utilisation d' α -aminoacides comme précurseurs d'ylures permet d'éviter l'apparition d'une fonction acide apparentée (ester par exemple), dans la structure des pyrrolidines préparées. La condensation d' α -aminoacides avec le *para*.formaldéhyde conduit à une 5-oxazolidinone qui par une réaction de décarboxylation thermique conduit à l'ylure d'azométhine correspondant, lequel réagit *in situ* avec le dipolarophile pour donner la pyrrolidine *N*-protégée et non substituée en position 2 et 5.²²⁷ La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous :

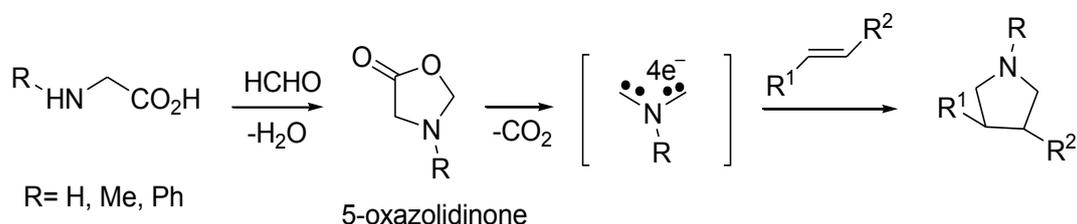


Schéma 2.51

Cette réaction a été largement exploitée notamment par Grigg, et coll.,²²⁸ ainsi que par notre équipe de recherche dans la préparation de dérivés de la quinoléine associés à une pyrrolidine *N*-protégée.^{2g,229} En effet, le chauffage de cétones et d'esters quinoléiques α,β -insaturés (dipolarophiles) avec la *N*-phénylglycine ou la *N*-méthylglycine (sarcosine), en présence de *para*.formaldéhyde dans le toluène, conduit aux cycloadduits attendus sous forme d'un seul isomère (la géométrie de l'alcène de départ est toujours conservée) et avec de bons rendements (Schéma 2.52).

²²⁴ Huisgen, R.; Scheer, W.; Mäder, H.; Brunn, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 604-606; (b) Caruthers, T. N. "Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis"; eds.; Pergamon, Oxford, U. K. **1990**, pp.209-231; (c) Lown, J. W. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry"; Ed. Padwa A. eds.; John Wiley & Sons, New-York, **1984**, Vol 1, p.653.

²²⁵ Joucla, M.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2885-2888; (b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yurisu, K. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1986**, *59*, 1809-1824.

²²⁶ Baldwin, J. E.; Mc Kenzie-Turner, S. C.; Maloney, M. G. *Synlett.* **1994**, 925-928; (b) Witland, C.; Arend, M.; Oishi, N. *Synthesis*, **1996**, 367-371.

²²⁷ (a) Belfaitah, A.; Isly, M.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1969-1972; (b) Joucla, M.; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *125*, 579-583; (c) Tsuge, O.; Mortier, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *45*, 231-249.

²²⁸ (a) Grigg, R.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 180-181; (b) Grigg, R.; Aly, M. F.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 182-183; (c) Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4953-4966.

²²⁹ S. Benzerka, A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, *18*(1), 71-90.

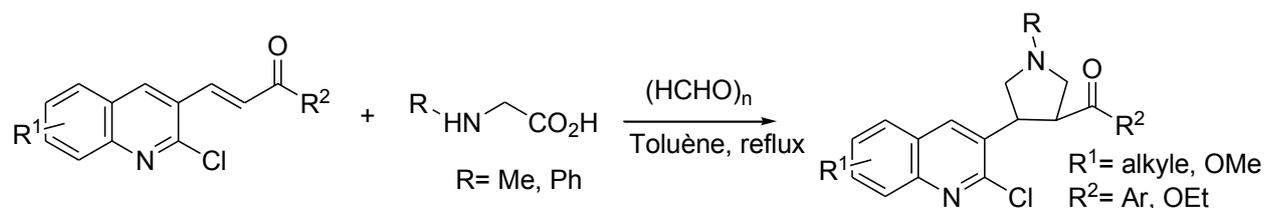


Schéma 2.52

En nous basant sur notre expérience dans le domaine, nous avons exploré le comportement de composés dérivés du 1-méthylimidazole vis-à-vis de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine non stabilisé. L'objectif recherché est la préparation de dérivés hétérocycliques possédant le motif 1-méthylimidazole associé à une pyrrolidine.

Pour ce faire, deux voies de génération d'ylure d'azométhine (dipôle 1,3) ont été exploitées. La première consiste en l'addition de 2.5 équivalents de sarcosine (précurseur de l'ylure d'azométhine) et 7 équivalents de *para*.formaldéhyde $(\text{CH}_2\text{O})_n$ au dipolarophile activé (porteur de groupement électroattracteur). La réaction portée au reflux du toluène anhydre, conduit aux dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyrrolidines correspondants **38-42** avec un rendement en produit pur satisfaisant (60-82%). Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2.4.

Trois types de dipolarophiles ont été utilisés dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine non stabilisé, l'ester imidazolique α,β -insaturés **18**, le 2-benzoyl-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) acrylate d'éthyle **13**, le 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14** et les dérivés d'imidazolylarylcétone α,β -insaturés (chalcones) **15-17**.

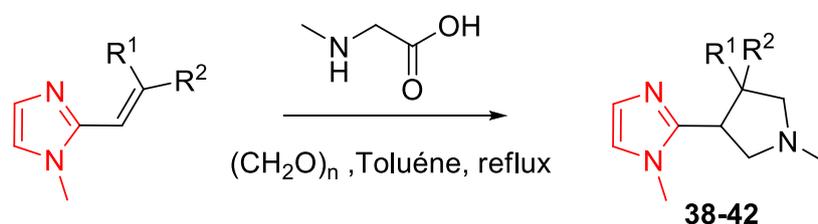


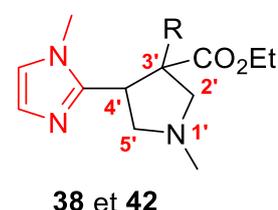
Schéma 2.53

Tableau 2.5 : Dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyrrolidine préparés.

R^1	R^2	Composé	Rdt%*	Tf °C
<i>COPh</i>	CO ₂ Et	38	79	huile
<i>CN</i>	CN	39	82	huile
<i>H</i>	4-OMeC ₆ H ₄ -CO-	40	68	96-8
<i>H</i>	3,4-di.OMeC ₆ H ₃ -CO-	41	62	60
<i>H</i>	CO ₂ Et	42	60	128-30

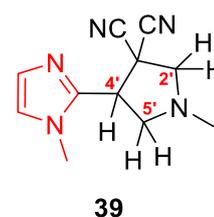
*Rendements en produit pur

L'analyse des spectres RMN ¹H du composé **38** (R=COPh), montre en particulier pour la structure pyrrolidine un multiplet dans l'intervalle [3.23-3.16] ppm attribué au proton H₄' d'intégration 1H, les deux protons en position 2' donnent un multiplet d'intégration 2H entre 3.41 et 3.33 ppm, tandis que les deux protons H₅' moins déblindés, résonnent sous forme de multiplet entre 3.09 et 2.94 ppm. Les protons du méthyle porté par l'azote donnent un signal singulet d'intégration 3H à 2.50 ppm. Les signaux des protons du groupement éthyle sont également détectés.



Pour le composé **42** (R= H), les protons du cycle pyrrolidine sortent pour la plupart sous forme de multiplet dans la zone attendue entre 3.38 et 2.45 ppm (voir partie expérimentale).

Les résultats spectroscopiques du composé **39** confirment la structure attendue. L'analyse du spectre de résonance magnétique du proton (RMN ¹H) montre que les protons du noyau imidazole H₄ et H₅ résonnent à respectivement 7.20 ppm (s, 1H) et 6.97 ppm (s, 1H). Les deux groupements méthyles : le méthyle imidazolique, et le méthyle porté par l'azote de la pyrrolidine, résonnent à 3.73 ppm et 2.48 ppm respectivement (s, 3H). Le proton H₄' du noyau pyrrolidine apparaît à 4.59 ppm sous forme d'un triplet d'intégration 1H avec une constante de couplage $J=7.9$ Hz, ses deux protons vicinaux en position 5' donnent un signal sous forme d'un multiplet d'intégration 2H entre 3.40 et 3.20 ppm, tandis que les deux protons géminaux en position 2' (m, 2H) sortent dans l'intervalle [3.66-3.63] ppm.



Nous avons étendu également la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine non stabilisé aux chalcones imidazoliques. Les dérivés hybrides imidazole-

singulet, tandis que le signal des protons du groupement méthyle porté par l'atome d'azote du cycle pyrrolidine, il apparaît à environ 3.70 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 3H.

Enfin pour clore nos investigations sur l'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine dans la préparation de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyrrolidine, nous avons exploité une autre variante de l'activation des imines pour la formation d'ylures d'azométhine stabilisés, l'addition d'un sel métallique de type M^+X^- .²³⁰ Une imine possédant un groupement électroattracteur en position α de l'azote, traitée avec un sel métallique tel le bromure de lithium (LiBr) ou l'acétate d'argent par exemple, donne en présence de la triéthylamine dans un solvant polaire et aprotique, l'ylure d'azométhine correspondant.²³¹

L'utilisation d'un ylure d'azométhine *N*-métallé a été rapportée pour la première fois par Grigg, et coll.²³² Le traitement à la température ambiante d'imine avec l'acétate d'argent en présence de triéthylamine, donne la pyrrolidine *N*-hydrogénée correspondante avec un bon rendement. La réaction de cycloaddition est décrite dans le schéma qui suit :

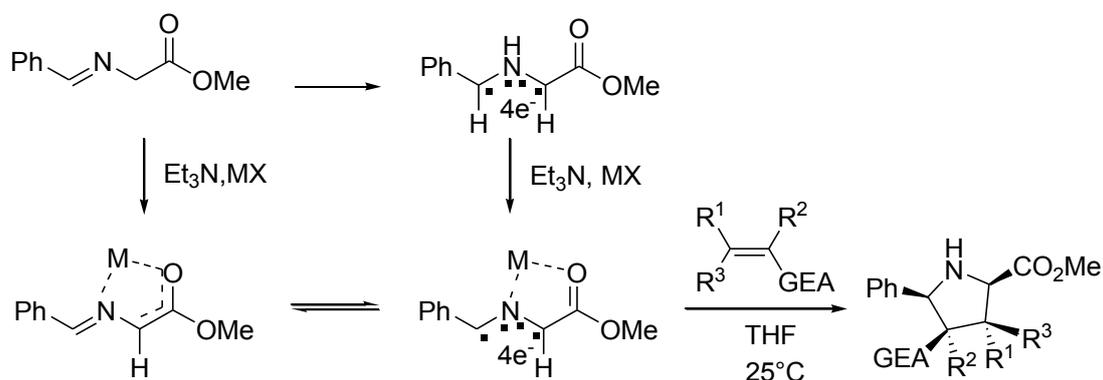


Schéma 2.55

²³⁰ Kanemasa, S.; Tsuge, O. "Advances in Cycloaddition"; Ed. Curran, D. Eds.; JAI Press: Greenwich", **1993**, Vol. 3, pp 99-159.

²³¹ Siek, C.; Nyerges, P.M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20, 633-635.

²³² (a) Grigg, R.; Hargreaves, S.; Redpath, J.; Turchi, S.; Yoganathan, G. *Synthesis*, **1999**, 441-446; (b) Grigg, R.; Lansdell, M. I.; Thornthorn-Pett, M. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 2025-2044.

Depuis, d'autres sels métalliques tels que le bromure de lithium ou à base de cuivre II ont été utilisés dans la réaction de cycloaddition d'ylures d'azométhine stabilisés.²³³

Cette réaction a été également exploitée par notre équipe de recherche dans la préparation de dérivés de 3-pyrrolidinyloquinoléines poly-fonctionnalisées.^{2f}

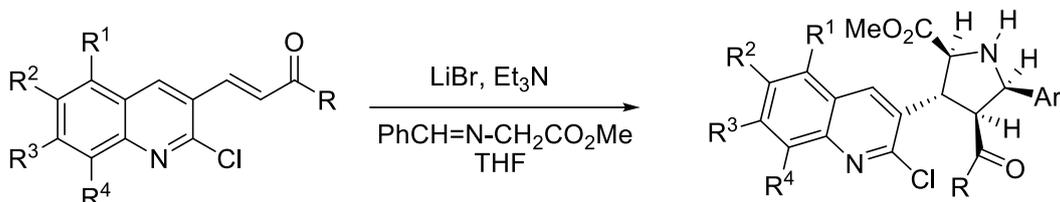


Schéma 2.56

Les ylures d'azométhine stabilisés sont obtenus en deux étapes à partir de la glycine. Parmi les quelques méthodes décrites, nous avons choisi la plus simple et la plus efficace qui consiste à ajouter, à la température ambiante, de la triéthylamine au mélange constitué de benzaldéhyde et de chlorhydrate du glycinate de méthyle en présence du $MgSO_4$.²³⁴

Le chlorhydrate de l'ester du glycinate de méthyle est préparé selon la procédure classique (Schéma 2.57), par action du chlorure de thionyle (1.2-1.5 éq.) sur la glycine au reflux du méthanol anhydre.

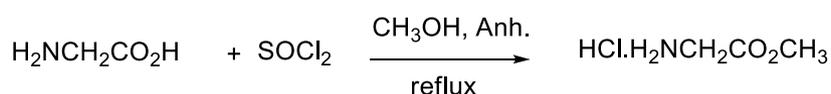


Schéma 2.57

L'addition à 0°C en présence de $MgSO_4$ anhydre et de triéthylamine fraîchement distillée sous CaH_2 , à un mélange de benzaldéhyde et de chlorhydrate de glycinate de méthyle, dans le dichlorométhane anhydre, conduit à la formation de l'imine correspondante sous forme d'une huile blanche pratiquement pure avec un rendement de 66%. Le composé obtenu est

²³³ (a) Tsuge, O.; Kanemassa, S.; Yorusu, K.; Takenada, S.; Ueno, K. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1987**, *60*, 3359; (b) Tsuge, O.; Kanemassa, S.; Yoshika, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384-1391; (c) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cossi, F.; Raimondi, L.; Pilari, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 1329; (d) Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043-5046.

²³⁴ Stork, G.; Leong, A. W.; Touzin, A. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3491-3493.

directement engagé dans l'étape suivant sans autre forme de purification. La réaction est reproduite dans le schéma ci-après :

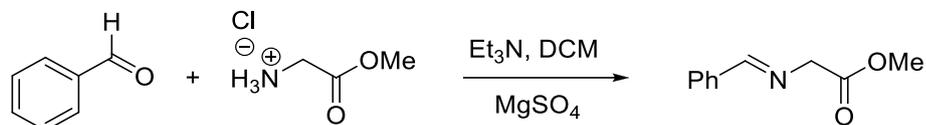


Schéma 2.58

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de l'ylure d'azométhine *N*-métallé formé *in situ* à des dipolarophiles actifs, se déroule avec une grande régio- et stéréosélectivité, et avec conservation de la stéréochimie de l'alcène.²³⁵

Pour notre part, nous avons utilisé comme dipolarophile le 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14**. En effet, la réaction de ce composé avec le benzydèneaminoacétate de méthyle dans le THF anhydre à la température ambiante, en présence du couple Et₃N-LiBr, conduit à un mélange de dérivés de la pyrrolidine *N*-hydrogénée polysubstituée correspondante **45** et **45'**. La réaction est illustrée dans le schéma suivant :

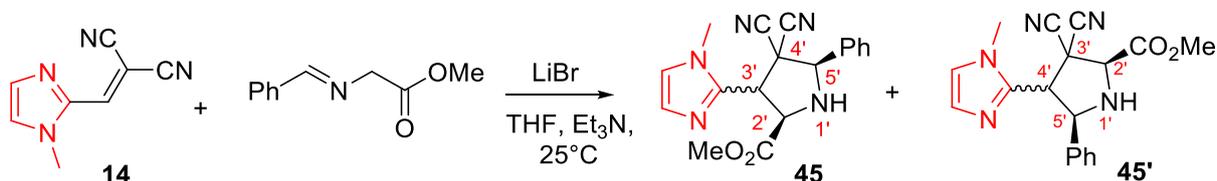


Schéma 2.59

Les résultats spectroscopiques du mélange montrent la présence de deux régioisomères **45** et **45'**, qui sont dans un rapport 1/3 (déterminé sur le spectre RMN ¹H, Figure 2.35),

²³⁵ (a) Ahrendt, K. A. ; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2004**, *69*, 8537-8540. (b) Gu, Y. G. ; Zhang, X. R.; Clark, F. ; Djuric, S. W. ; Ma, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3051-3053. (c) Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135-3137. (d) Ruano, J. L. G.; Tito, A.; Peromingo, T. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013-10019. (e) Karlsson, S.; Hoegberg, H. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1076-1082. (f) Patzel, M.; Galley, G. ; Jones, P. G. ; Chrapkovsky, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5707-5710. (g) Waldman, H.; Blaser, E.; Jansen, M.; Letschert, H. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 150-154. (h) Keller, E.; deLange, B.; Rispens, M. T.; Feringa, B. L.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8899-8910. (i) Kim, B. H.; Curran, D. P. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 293-318.

confirmés par le dédoublement des signaux des trois protons pyrrolidiniques, ainsi que du signal attribué au groupement méthoxyle qui sort à 3.80 et 3.77 ppm (rapport 1/3).

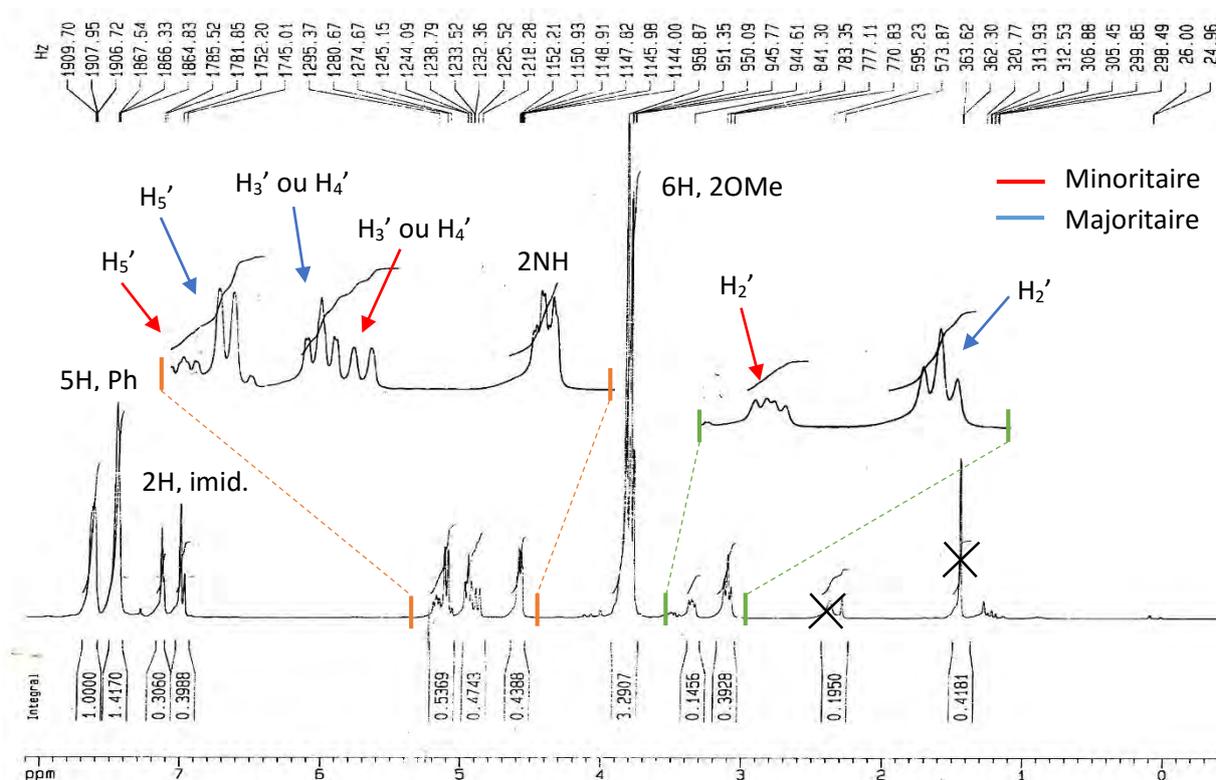


Figure 2.35 : Spectre RMN ^1H du mélange isomérique

L'analyse du spectre de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) montre que pour le premier isomère minoritaire, le proton H_5' résonne sous forme de multiplet dans l'intervalle [5.20-5.15] ppm, H_3' (ou H_4') donne un doublet d'intégration 1H à 4.88 ppm avec une constante de couplage $J=7.3$ Hz, tandis que le proton H_2' (m, 1H) résonne à 3.38-3.34 ppm. L'isomère majoritaire présente un signal doublet ($J=6.0$ Hz) à 5.10 ppm attribué à H_4' (ou H_3'), suivi d'un multiplet dans l'intervalle [4.97-4.93] ppm attribué à H_5' , et d'un second signal multiplet dans l'intervalle [3.13-3.08] ppm assigné au proton au pied de l'ester H_2' . Le proton porté par l'atome d'azote résonne entre 4.60 et 4.57 ppm (m, 1H), les protons du noyau phényle apparaissent sous forme de deux multiplets dans les intervalles [7.69-7.62] ppm et [7.46-7.45] ppm, d'intégration 2H et 3H respectivement, tandis que les protons du noyau imidazole H_4 et H_5 résonnent à respectivement 7.13 ppm (s_L , 1H) et 6.97 ppm (s_L , 1H), et ce pour chacun des deux isomères. Une étude plus approfondie en RMN bidimensionnelle (COSY, HMBC, HSQC et autres NOESY, etc.) reste nécessaire pour une identification adéquate de chacun de ces deux composés. Une étude par diffraction des rayons X devrait permettre la détermination des configurations relatives et absolues des différents carbones du cycle pyrrolidinique.

L'analyse de spectre du carbone 13 confirme la présence des deux régioisomères par le dédoublement des signaux. En effet, on observe par exemple deux pics attribués au carbone de la fonction carbonyle à 172.6 et 170.8 ppm, ainsi que ceux des deux carbones des groupements nitrile qui résonnent à respectivement 113.6 et 110.7 ppm.

II.2.7 Synthèse de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyrazoline

Le motif pyrazoline constitue le squelette de base d'une large variété de composés hétérocycliques naturels ou synthétiques à utilité thérapeutique avérée, et dont certains ont prouvé leur efficacité dans le traitement de différentes maladies.²³⁶

*Chimenti, et coll.*²³⁷ ont montré que des dérivés de 3,5-diaryl-1*H*-2-pyrazoline possèdent un pouvoir bactéricide envers certaines souches bactériennes, et notamment un effet sélectif *in vitro* envers les bactéries *Helicobacter pylori*. Les dérivés de 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline possèdent également une activité antibactérienne.²³⁸

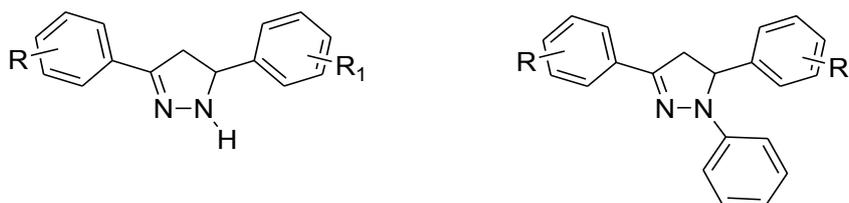


Figure 2.36 : Dérivés 3,5-diaryl-1*H*-2-pyrazoline à activité bactéricide.

Des β -alkyle pyrazolines telles que les 5-akyl-3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazoles (Figure 2.37) synthétisés par *Cox, et coll.*²³⁹ présentent des propriétés inhibitrices de kinases mitotiques qui sont essentielles à la formation du fuseau mitotique.

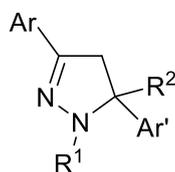


Figure 2.37 : Dérivés de pyrazoline à activité inhibitrice de kinases mitotiques.

²³⁶ Nimavat, K. S., Popat, K. H., Joshi, H. S. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 225-228; (b) Bharmal, F.; Kaneriya, D.; Parekh, H. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *12*, 21-24.

²³⁷ Chimenti, F., Bizzarri, B., Manna, F., Bolasco, A., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A., Rivanera, D., Lilli, D., Scaltrito, M. M., Brenciaglia, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 603-607

²³⁸ Rahman, M. A.; Siddiqui, A. A. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2010**, *2*, 165-175.

²³⁹ Cox, C. D.; Breslin, M. J.; Mariano, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1489-1493.

Nimavat, et coll.²⁴⁰ ont procédé à la synthèse et à l'évaluation de l'activité antimicrobienne, anti-cancer et anti-tuberculose, de nouvelles séries de 1-substitué-3,5-diaryl-2-pyrazoline. Les composés les plus actifs sont le 1-acétyl-3-aryl-5-(3-bromophényl)-2-pyrazoline et le 1-acétamido-3-aryl-5-(3-bromophényl)-2-pyrazoline (Figure 2.38).

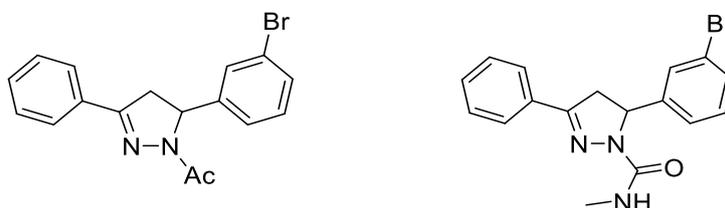


Figure 2.38 : Dérivés de pyrazoline à activité biologique démontrée.

Azarifar, et coll.²⁴¹ ont synthétisé et évalué l'activité antimicrobienne de dérivés de pyrazoline substitués en position 3 et 5 par un groupement naphthyle (Figure 2.39).

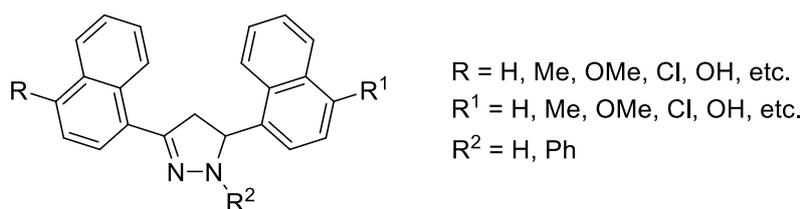


Figure 2.39 : 1-substitué-3,5-diaryl-2-pyrazoline à activité antimicrobienne.

Des dérivés de 3-aryl-5-(5'-arylfur-2'-yl)-1H-2-pyrazoline, représentés dans la figure ci-dessous, ont montré diverses activités biologiques. En plus de leur pouvoir antimicrobien, ces composés possèdent une activité anthelminthique et également une action analgésique.²⁴²

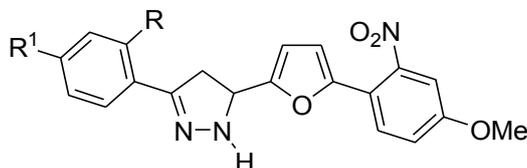


Figure 2.40 : 3-aryl-5-(5'-arylfur-2'-yl)-1H-2-pyrazolines à activité antimicrobienne.

²⁴⁰ Nimavat, K. S.; Popat, K. H.; Joshi, H. S. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 225-228.

²⁴¹ Azarifar, D.; Shaebanzadeh, M. *Molecules*, **2002**, *7*, 885-895.

²⁴² B. Shivarama.; Holla, M.; Mahalinga, B.; Poojary, M.; Ashok, P.; M. Akberali, *Indian J. Chem.* **2006**, *45*, 568-571.

La méthode la plus fréquemment utilisée pour la préparation de 1,3-diaryl-2-pyrazolines est la réaction de condensation de dérivés de l'hydrazine avec des chalcones (cétones α,β -insaturées). Ces cétones α -éthyléniques réagissent avec l'hydrazine (arylhidrazine) au reflux de l'éthanol pour donner des 3,5-diaryl-1*H*-2-pyrazolines (1,3,5-triaryl-2-pyrazolines) correspondants avec de bons rendements.²⁴³

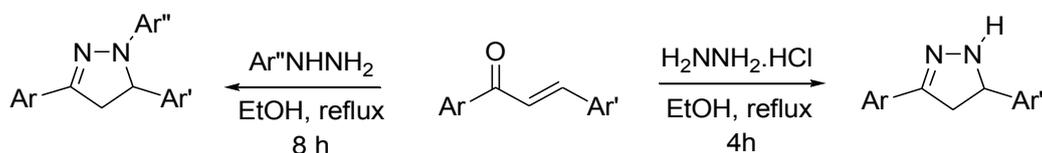


Schéma 2.60

Cependant, quelques méthodes de synthèse des 2-pyrazolines ne faisant pas intervenir des cétones α,β -insaturées ou des chalcones ont été rapportées. Parmi celles-ci, on citera la méthode adoptée par *Abunada, et coll.*²⁴⁴ qui consiste en l'addition de l'acrylate de méthyle (ou d'éthyle) au bromure d'hydrazonoyle en présence de triéthylamine (Schéma 2.61).

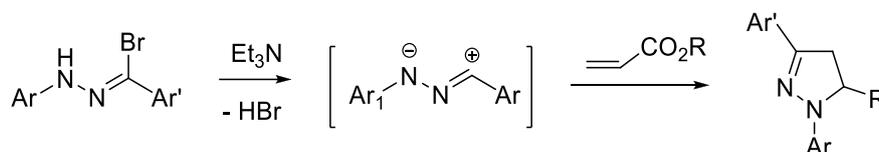


Schéma 2.61

Une synthèse efficace de 3,5-diarylpyrazolines, selon une séquence domino aza-Michaël-cyclocondensation,²⁴⁵ a été réalisée en présence de base forte de type guanidine. Cette méthodologie a également été développée en version énantiosélective sous catalyse par transfert de phase.²⁴⁶ La réaction est décrite dans le schéma ci-après :

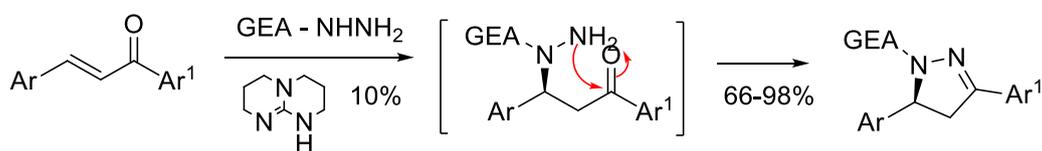


Schéma 2.62

²⁴³ (a) Patel, V. M.; Desai, K. R. *ARKIVOC*, **2004**, 1,123-129; (b) Lu, Z. Y.; Zhu, W. G.; Jiang, Q.; Xie, M. G.; *Chinese Chem. Lett.* **1999**, 10, 679-682.

²⁴⁴ Abunada, N. M.; Hassaneen, H. M.; Kandile, N. G.; Miqdad, O. A. *Molecules*, **2008**, 13, 1011-1024.

²⁴⁵ Brière, J. F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3648-3651.

²⁴⁶ Brière, J. F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, 49, 7072-7075.

Récemment *Srinath, et coll.*²⁴⁷ ont préparé une série hybride 3-aryl-2-pyrazoline-5-hétérocycle par condensation de systèmes arylhétérocycle- α,β -insaturés (chalcones) avec la phénylhydrazine au reflux de l'éthanol (Schéma 2.61).

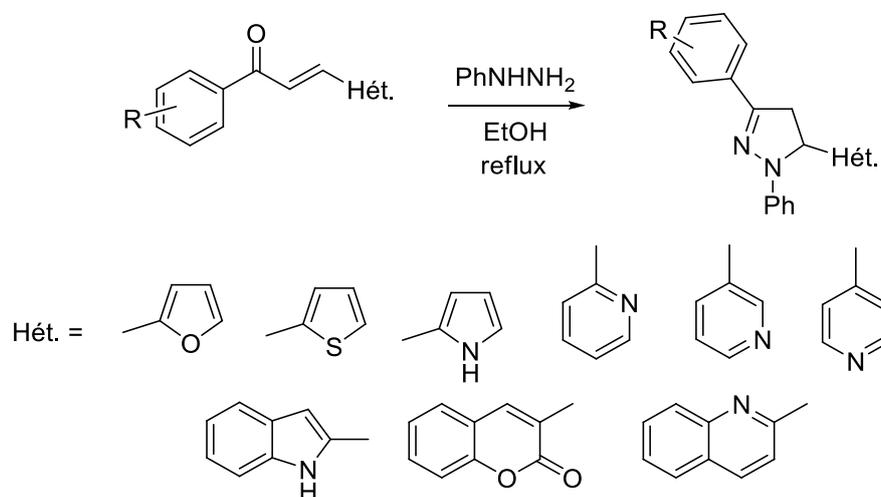


Schéma 2.63

Le dérivé de l'imidazole-5-carbaldéhyde polysubstitué réagit avec la phénylhydrazine selon la procédure rapportée par *Lokanathrarai, et coll.*²⁴⁸ pour former la phénylhydrazone correspondante. La réaction d'addition-cyclisation de dérivés vinyliques qui s'en suit, conduit au reflux de l'éthanol, à la formation du dérivé tétracyclique, le 4,5-dihydro-3-(imidazole substitué)-5-disubstitué-1-phényl-1*H*-pyrazoline avec de bons rendements (Schéma 2.64).

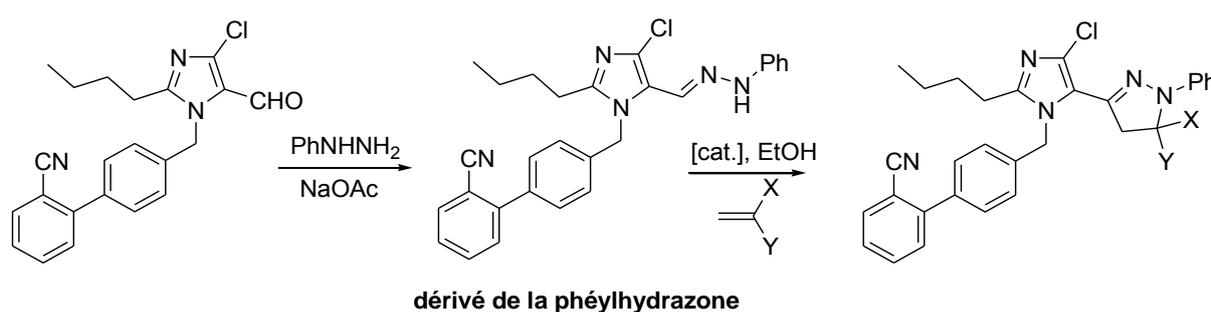


Schéma 2.64

²⁴⁷ Srinath, N.; Prasad, Y. R.; Mukkanti, K. *Int. J. Current Pharm. Res.* **2011**, 3, 1.

²⁴⁸ Jayashankara, B.; Lokanathrarai, K. M. *E-J. Chem.* **2008**, 5, 309-315.

Nous terminerons cet aperçu par la préparation de 2-pyrazolines associées à un motif 2-chloroquinoléine réalisée dans notre laboratoire d'une part,²⁴⁹ et par d'autres équipes de recherche d'autre part,²⁵⁰ qui consiste en une condensation de l'hydrazine avec les chalcones quinoléiniques au reflux de l'éthanol (Schéma 2.65).

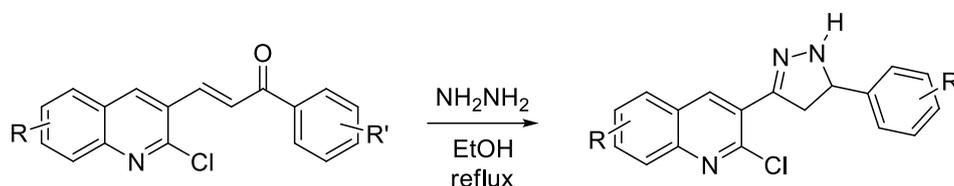


Schéma 2.65

Ayant à notre disposition quelques chalcones imidazoliques, nous avons choisi fortuitement le (*E*)-1-(4-méthoxyphényl)-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)prop-2-èn-1-one (composé **15**), et le (*E*)-1-(3,4-diméthoxyphényl)-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) prop-2-èn-1-one **16**, pour préparer quelques dérivés hybrides 1-méthylimidazole-2-pyrazoline.

La condensation des chalcones **15** et **16** avec l'hydrazine monohydrate au reflux de l'éthanol pendant 30 minutes en présence de NaOH, conduit aux dérivés de 3-aryl-5-(1-méthylimidazole-2-yl)-2-pyrazoline **46** et **47** correspondants avec des rendements respectifs de 85% et 71%. La même réaction a été appliquée aux dérivés **15** et **16**, mais en utilisant la semi-carbazide $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ en remplacement de l'hydrazine monohydrate, conduit également aux pyrazolines correspondantes **48** et **49** avec de très bons rendements.

Enfin, nous terminerons cette étude sur la préparation de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyrazoline par la réaction d'arylimidazole cétones α,β -insaturées (chalcones) **15** et **16** avec l'hydrazine monohydrate au reflux de l'acide acétique. La réaction arrive à son terme au bout de 6h, et les dérivés de la pyrazoline *N*-acylé **50** et **51** sont obtenus par précipitation dans un mélange glace/eau, puis filtration.

L'ensemble des réactions de préparation des hybrides 1-méthylimidazole-pyrazoline est illustré dans le schéma suivant, et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2.6.

²⁴⁹ Kedjadja, A.; Moussaoui, F.; Debache, A.; Rhouati, S.; Belfaitah, A. *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, *14*, 225-233.

²⁵⁰ (a) Al-Issa, S. A.; Al Andis, N. *J. Saudi. Chem. Soc.* **2005**, *9*, 687-692; (b) Kalirajan, R.; Sivakumar, S.U.; Jubie, S.; Gowramma, B.; Suresh, B. *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2009**, *1*, 27-34; (c) Mokle, S. S.; Vibhute, A. Y.; Khansole, S. V.; Zangade, S. B.; Vibhute, Y. B. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2010**, *1*, 631.

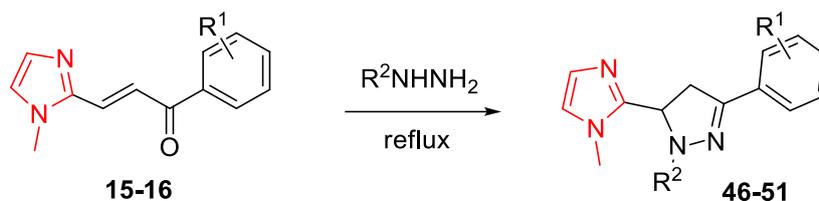


Schéma 2.66

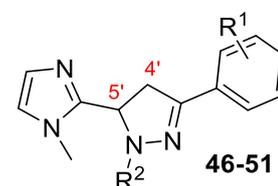
Tableau 2.6 : Dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyrazolines préparés.

R ¹	R ²	Composé	Rdt%	Tf °C
4-OMe	H	46	85	160-62
3,4-diOMe	H	47	71	190-92
4-OMe	CONH ₂	48	87	>260
3,4-diOMe	CONH ₂	49	95	216-18
4-OMe	COCH ₃	50	65	210-12
3,4-diOMe	COCH ₃	51	72	226-28

*Rendement en produits pur

Les résultats spectroscopiques (IR, RMN ¹H et RMN ¹³C) sont en bon accord avec les structures proposées.

L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus montre, outre les signaux attendus assignés aux protons du motif 1-méthylimidazole et aux protons du noyau benzénique, la présence d'un triplet d'intégration 1H attribué au proton en position 5' du



noyau pyrazoline dans l'intervalle [5.13-6.35] ppm, avec une constante de couplage de l'ordre de 9.5 Hz. Les deux protons en position 4' sortent sous forme de multiplet d'intégration 2H dans la zone [4.5-5.7] ppm. Les composés **46** et **47** montrent en particulier un signal singulet large d'intégration 1H dans l'intervalle [7.30-7.34] ppm attribué au groupement NH du noyau pyrazoline. Le groupement NH₂ de la fonction amide des composés **48** et **49** apparaît à environ 2.05 ppm (s_L, 2H), alors que les protons du groupement méthyle de l'acétyle des composés **50** et **51** résonnent à respectivement à 2.83 et 2.27 ppm (s, 3H).

II. 3 Conclusion

Un certain nombre de composés hybrides hétérocycliques originaux possédant comme sous structure un noyau 1-méthylimidazole a été préparé, à partir de matériaux de départ et

autres intermédiaires-clé aisément accessibles. Des hétérocycles hautement fonctionnalisés tels que les 4*H*-pyranes, pyridines, 1,4-dihydropyridines, 4*H*-(benzo)chroméne, quinazolines, pyrrolidines et autres pyrazolines ont été associés au motif 1-méthylimidazole.

Dans une approche parallèle nous avons montré que la réaction d'addition de méthylcétones au 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile (**14**) peut être orientée sélectivement vers la formation de dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine ou celle de 2,6-dicyanoanilines correspondantes. Une étude de détermination des propriétés optiques (fluorescence) de ces composés a été également réalisée.

Le second objectif visé est une valorisation des composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles hautement fonctionnalisés préparés. Ainsi l'association d'entité hétérocyclique hautement fonctionnalisée avec le noyau 1-méthylimidazole peut être envisagée comme un échafaudage hybride de molécules susceptibles de présenter certaines activités biologiques. Certains de ces dérivés peuvent être également utilisés comme intermédiaires-clé dans la synthèse de nouveaux composés, analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs, d'importance médicale et/ou thérapeutique. Ceci fera l'objet des deux prochains chapitres.

Tous les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et ¹³C) et pour certains d'entre eux des analyses complémentaires ont été effectuées (analyse élémentaire et/ou diffraction des rayons X).

III. Partie expérimentale

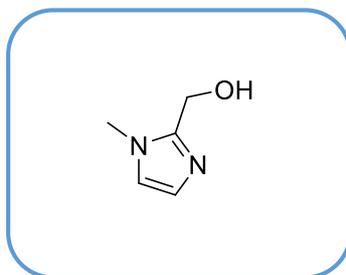
III. 1 Préparation de la matière première

a. Préparation du (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanol **11**

Dans un ballon de 250 mL surmonté d'un réfrigérant, on place 27 g (328 mmol.) de 1-méthylimidazole, 100 mL (933 mmol.) de formaldéhyde aqueux (35%) et 100 mL de DMSO. Le mélange est chauffé à 110°C pendant 48h. Après évaporation du DMSO sous vide, le 1-méthyl-2-hydroxyméthylimidazole précipite. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'acétone puis recristallisés dans le méthanol.

(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol

11



Rdt= 83% ; **T.fusion**= 114°C ; **Rf**= 0.3 (acétone).

IR (KBr) : ν_{\max} 1635 (C=N) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₄), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₅), 4.77 (s, 2H, CH₂O), 3.66 (s, 3H, NCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 145.3 (C₂), 123.6 (C₄), 117.9 (C₅), 53.3 (CH₂O), 33.8 (CH₃).

b. Préparation du 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12**

Deux méthodes ont été utilisées pour la préparation de ce composé :

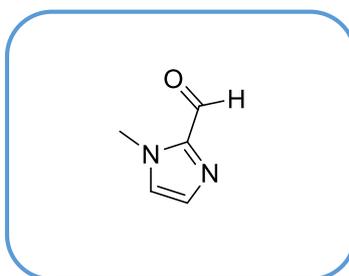
Méthode 1 : Dans un ballon de 100 mL muni d'un réfrigérant, on place 30 mmoles de (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol **11** et 1.1 éq. (33 mmol.) de dioxyde de sélénium, puis on chauffe le mélange à 140°C pendant 5 minutes. On laisse revenir le résidu à la température ambiante, puis on extrait le produit avec de l'éther diéthylique. La phase étherée est filtrée à travers une colonne remplie d'un mélange de gel de silice (6 cm de hauteur) et de célite (2 cm

de hauteur) en utilisant l'éther diéthylique comme éluant. Après évaporation du solvant, le 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **2** est obtenu sous forme d'un liquide jaune visqueux (traces d'impuretés).

Méthode 2 : A une solution de 4 g (48 mmol.) de 1-méthylimidazole dans 80 mL de THF anhydre, refroidie à -15°C et maintenue sous atmosphère d'azote, on additionne goutte à goutte 32 mL d'une solution de *n*-BuLi 1,6M dans l'hexane. Le mélange réactionnel est agité à -15°C pendant 30 minutes, puis on ajoute goutte à goutte 11.2 mL de DMF (la température est maintenue à -15°C durant l'ajout). Après une nuit d'agitation à température ambiante, on ajoute au mélange réactionnel 100 mL d'eau, on abandonne le mélange sous agitation à température ambiante durant 15 minutes, puis on extrait au CHCl₃ (3×80 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre, et le solvant éliminé sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : Et₂O).

1-Méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde

12



Méthode 1 : **Rdt**= 33% ; Méthode 2 : **Rdt**= 75% ; **Rf**= 0.5 (Et₂O).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 9.75 (s, 1H, CHO), 7.21 (s, 1H, H₄), 7.08 (s, 1H, H₅), 3.96 (s, 3H, NCH₃).

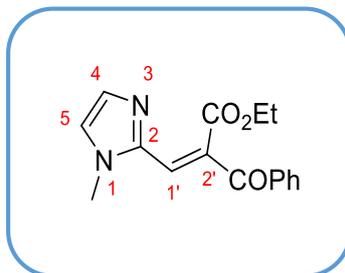
III.2 Préparation des intermédiaires-clé

a. Préparation des produits issus de la condensation de *Knoevenagel* 13-14

Mode opératoire général : Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau magnétique, 1.0 équivalent de 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** est dissous dans la quantité appropriée d'EtOH, puis on ajoute 1.1 eq. du composé à méthylène activé. Le mélange est agité à la température ambiante pendant une nuit, le précipité formé est filtré puis lavé à l'éthanol glacé.

2-Benzoyl-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)acrylate d'éthyle

13



Rdt= 77% ; **T.fusion**= 150-2°C ; **Rf**=0.7 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 1739 (COOEt), 1604 (COPh) cm^{-1} .

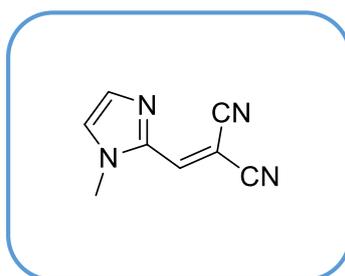
RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.73 (s, 1H, H_{1'}), 7.98-7.94 (m, 2H, H_{Ph}), 7.57-7.51 (m, 1H, H_{Ph}), 7.46-7.93 (m, 2H, H_{Ph}), 7.01 (s, 1H, H₄), 6.88 (s, 1H, H₅), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.78 (s, 3H, NCH₃), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 194.6, 165.0, 141.2, 126.8, 133.1, 131.5, 131.4, 128.9, 128.5, 125.1, 123.6, 61.7, 33.1, 14.0.

2-((1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile

14

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre olivâtre, selon le même protocole général, mais après une heure d'agitation seulement.



Rdt= 94% ; **T.fusion**= 200-202°C ; **Rf**=0.7 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{\max} 2210 (CN) cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO-*d*₆, 250 MHz) : δ 8.15 (s, 1H, H_{1'}), 7.58 (s, 1H, H₄), 7.40 (s, 1H, H₅), 3.79 (s, 3H, CH₃).

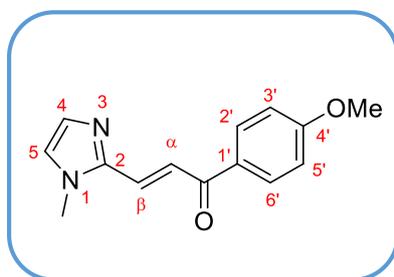
RMN ^{13}C (CD₃CN, 62.9 MHz) : δ 142.7, 141.1, 134.0, 129.2, 115.8, 114.1, 79.3, 34.1.

b. Synthèse des chalcones imidazoliques

Mode opératoire général : Dans un ballon de 100 mL, on place 5 mL d'éthanol et 2 mL d'une solution aqueuse de NaOH 10%. On ajoute successivement 2.61 mmoles (0.287g) de 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** et 1.0 éq. (2.61mmole) du dérivé de l'acétophénone, puis le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée, le précipité formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice s'il y a lieu.

(*E*)-1-(4-Méthoxyphényl)-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one

15



Rdt=76% ; **T.fusion**=110-12°C ; **Rf**=0.45 (acétone/*n*-hékane 1:1).

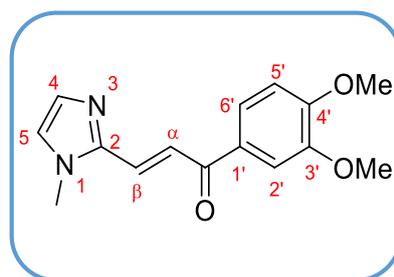
IR (KBr) : ν_{\max} 1654 (CO), 1600 (C=C) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 8.10 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 8.02 (d, $J=14.9$ Hz, 1H, H _{β}), 7.67 (d, $J=14.9$ Hz, 1H, H _{α}), 7.18 (s, 1H, H₄), 7.01 (s, 1H, H₅), 6.96 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, NCH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 187.8 (CO), 163.7 (C_{4'}), 144.0, 131.0, 130.8, 130.4, 126.9, 123.8, 123.4, 113.9, 55.5 (OCH₃), 33.0 (NCH₃).

(*E*)-1-(3,4-Diméthoxyphényl)-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one

16



Rdt=49% ; **T.fusion**=176-78°C; **Rf**=0.25 (éther diéthylique).

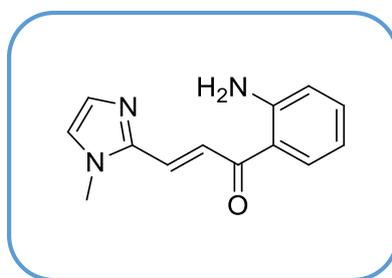
IR (KBr) : ν_{\max} 1665 (CO), 1615 (C=C) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 8.05 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, H_β), 7.80 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H, H_6), 7.67 (d, $J=13.9$ Hz, 1H, H_α), 7.65 (s, 1H, H_4), 7.20 (s, 1H, H_5), 7.02 (s, 1H, H_2), 6.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H_3), 3.97 (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, NCH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 187.7 (CO), 153.5 (C_4), 149.2 (C_3), 144.0, 130.9, 130.3, 126.8, 123.8, 123.6, 123.3, 110.6, 110.1, 56.2 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 33.1 (NCH_3).

(*E*)-1-(2-Aminophényl)-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one

17



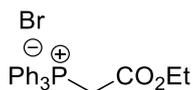
Rdt= 51% ; **T.fusion**= 128-30°C ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3360 (NH_2), 1665 (CO), 1615 (C=C) cm^{-1} .

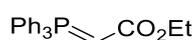
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 8.17 (d, $J=14.9$ Hz, 1H, H_β), 8.01 (dd, $J=8.4$ et 1.2, 1H, H_{arom}), 7.67 (d, $J=14.9$ Hz, 1H, H_α), 7.35-7.28 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 (s, 1H, H_4), 7.03 (s, 1H, H_5), 6.73-6.68 (m, 1H, H_{arom}), 6.46 (s_L , 2H, NH_2), 3.82 (s, 3H, NCH_3).

c. Préparation de l'ester imidazolique α , β -insaturés

Préparation du sel de phosphonium : Dans 30 mL de toluène anhydre, on dissout 1.0 éq. (13.10 g, 0.05 mol) de triphényl phosphine, puis on ajoute 1.0 éq. de bromoacétate d'éthyle, puis le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1h. On laisse le mélange revenir à la température ambiante, un précipité se forme. Le solide est filtré sur Büchner, séché à l'air libre puis recristallisé dans le dichlorométhane. Le composé est obtenu avec un rendement est de 92%.



Préparation de l'ylure de phosphonium : A 25 mmoles de sel de phosphonium dissous dans 90 mL d'eau, on ajoute lentement 1.5 mL d'une solution aqueuse de KOH 30%, le phosphonate précipite. Il est filtré sur Büchner, séché puis recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle éther de pétrole. Ce composé est obtenu avec 97% de rendement.



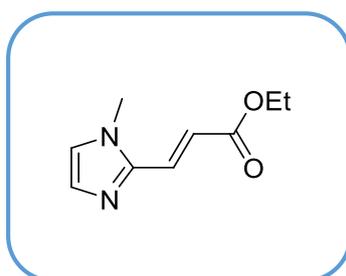
(E)-3-(1-Méthyl-1H-imidazol-2-yl)acrylate d'éthyle

18

Deux protocoles ont été utilisés pour préparer ce composé.

Protocole 1 : à une solution contenant 1 équivalent de 1-méthyl-1H-imidazole-2-carbaldéhyde **12** dissous dans la quantité appropriée de DME, on additionne 1.1 équivalent d'ylure de phosphonium. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de DME pendant une nuit.

Protocole 2 : à 1.18 g (53 mmol.) de diéthoxyphosphonoacétate d'éthyle, on ajoute à 0°C une suspension contenant 20 mg de NaH dans 5mL de THF sur une durée de 20 minutes, le mélange est laissé sous agitation pendant 30 minutes, puis on additionne 0.58g (52 mmol) de 1-méthyl-1H-imidazole-2-carbaldéhyde **12**. Le mélange est ensuite abandonné sous agitation magnétique à la température ambiante pendant une nuit. On ajoute une petite quantité d'eau puis on extrait le produit organique avec le CHCl₃ (3×20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre et le solvant éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'éther diéthylique.



Protocole 1 : **Rdt**= 57% ; Protocole 2 : **Rdt**= 85% ; **Rf**= 0.45 (CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.54 (d, *J*=15.4 Hz, 1H, H_β), 7.13 (s, 1H, H₄), 7.07 (s, 1H, H₅), 6.66 (d, *J*=15.4 Hz, 1H, H_α), 4.27 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 1.31 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 167.5 (CO), 143.8, 130.6, 130.1, 125.3, 120.1, 61.3 (OCH₂), 33.5 (NCH₃), 14.6 (CH₃).

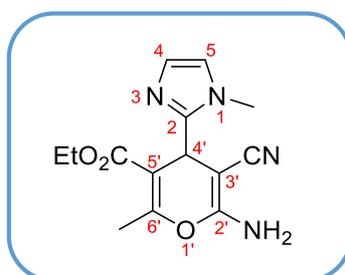
III.3 Synthèse des dérivés hybrides imidazole-hétérocycle

a. Synthèse de 4*H*-pyranes liés au 1-méthylimidazole

Mode opératoire général : Dans un ballon de 50 mL, 400 mg (2.5 mmol.) du 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylène)malononitrile **14** sont mis en suspension dans 5 mL d'EtOH. On ajoute 1.2 éq. de composé 1,3-dicarbonylé dilué dans 3 mL d'EtOH, puis le mélange réactionnel est abandonné sous agitation magnétique à la température ambiante pendant 2 heures. Le solide obtenu est ensuite isolé par filtration puis lavé à l'éthanol glacé.

6-Amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyran-3-carboxylate d'éthyle

19



Rdt= 92% ; **T.fusion**= 230°C ; **Rf**= 0.2 (acétate d'éthyle/*n*-hexane 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3390 (NH₂), 2318 (CN), 1689 (CO) cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 6.96-6.94 (m, 3H, H₄ et NH₂), 6.69 (s, 1H, H₅), 4.59 (s, 1H, H_{4'}), 3.99-3.87 (m, 2H, OCH₂), 3.65 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 0.97 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃).

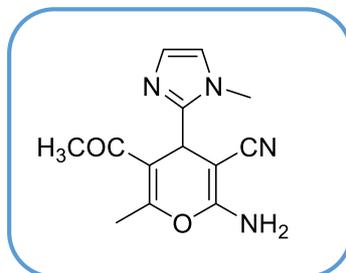
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 74 MHz) : δ 165.2 (CO), 158.7, 157.6, 149.6, 126.6, 120.7, 119.8, 105.0, 60.0, 54.5, 32.1, 30.1, 18.2, 13.8.

Microanalyse (CHN) : Calculé pour C₁₄H₁₆N₄O₃ : C, 58.32 ; H, 5.59 ; N, 19.43. Trouvé : C,

58.09 ; H, 5.49 ; N, 19.32.

5-Acétyl-2-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyran-3-carbonitrile

20



Rdt= 90% ; **T.fusion**= 220°C ; **Rf**= 0.2 (acétate d'éthyle/*n*-hexane 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3394 (NH₂), 2218 (CN), 1616 (CO) cm⁻¹.

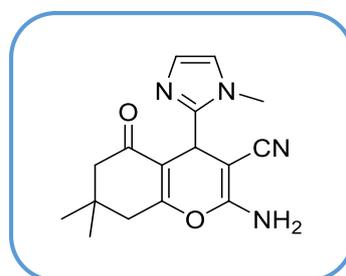
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 7.00-6.96 (s, 3H, H₄ et NH₂), 6.71 (s, 1H, H₅), 4.76 (s, 1H, H₄'), 3.66 (s, 3H, NCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 74.5 MHz) : δ 197.5, 159.0, 155.9, 148.8, 126.7, 121.6, 119.9, 113.2, 54.2, 32.3, 30.9, 29.6, 18.8.

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₁₃H₁₄N₄O₂ : C, 60.45 ; H, 5.46 ; N, 21.69. Trouvé : C, 60.23 ; H, 4.42 ; N, 21.55.

2-Amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromène-3-carbonitrile

21



Rdt= 69 % ; **T.fusion**= 192°C ; **Rf**= 0.2 (acétate d'éthyle/*n*-hexane 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3367 (NH₂), 2183 (CN), 1689 (CO) cm⁻¹.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ 7.01 (s, 2H, NH_2), 6.92 (s, 1H, H_4), 6.66 (s, 1H, H_5), 4.44 (s, 1H, H_4'), 3.70 (s, 3H, NCH_3), 2.56 et 2.37 (ABq, $J=17,6$ Hz, 2H, CH_2), 2.25 et 2.15 (ABq, $J=16,0$ Hz, 2H, CH_2), 1.03 (s, 3H, CH_3), 0.99 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 74.5 MHz) : δ 196.0 (CO), 162.6, 158.9, 149.3, 126.5, 120.6, 119.9, 111.3, 55.5, 49.8, 32.3, 32.1, 25.5, 26.9, 26.5.

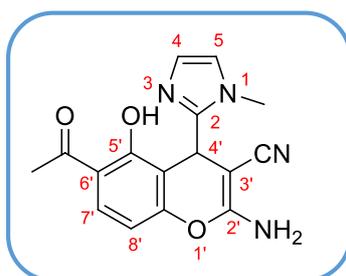
Microanalyse (CHN) : Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 64.41 ; H, 6.08 ; N, 18.78. Trouvé : C, 61.50 ; H, 6.02 ; N, 17.94.

b. Synthèse de dérivés hybrides 4*H*-(benzo)chromène -1-méthylimidazole

Mode opératoire de préparation d'hybride 4*H*-chromène -imidazole : A 1.1 éq. (80 mmol.) de 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14** dissous dans le méthanol, on ajoute sous agitation magnétique 1.0 éq. (164 mg) de 2,4-dihydroxyacétophénone et 1.0 éq. (80 mg) de $\text{Ca}(\text{OH})_2$, puis le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante durant le temps nécessaire à la consommation du produit de départ (jugé par CCM). Le solide obtenu est filtré, lavé avec un minimum de solution acétate d'éthyle/ CH_2Cl_2 (1:1), puis le filtrat est concentré sous vide. Le précipité qui est formé est ensuite filtré puis lavé avec l'acétate d'éthyle.

6-Acétyl-2-amino-5-hydroxy-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*- chromène-3-carbonitrile

22



Rdt= 40% ; **T.fusion**> 260°C ; **Rf**=0.2 (acétate d'éthyle).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 7.88 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H_7'), 7.13 (s, 2H, NH_2), 6.99 (s, 1H, H_4), 6.69-6.66 (m, 2H, H_5 , H_8'), 4.98 (s, 1H, H_4'), 3.76 (s, 3H, NCH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3).

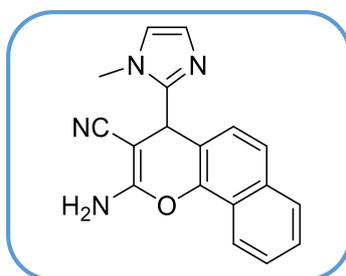
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 204.6, 159.9, 159.8, 154.1, 149.4, 131.9, 126.6, 120.7, 120.2, 112.7, 110.1, 107.5, 54.3, 32.5, 27.6, 26.6.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $C_{16}H_{14}N_4O_3$: C, 61.93 ; H, 4.55 ; N, 18.06. Trouvé : C, 61.77 ; H, 4.60 ; N, 17.92.

Mode opératoire général de préparation d'hybrides 4H-(benzo)chroméne-imidazole : Dans un ballon de 50 mL, on introduit 200 mg (1.2 mmol) du 2-((1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14** dissous dans 3 mL d'EtOH, puis on additionne 1.0 éq. de dérivé de naphтол (α ou β) (1.2 mmol.). Le mélange est porté au reflux pendant une nuit. Le précipité formé est filtré puis lavé avec l'éthanol glacé.

2-Amino-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-4H-benzo[h]chroméne-3-carbonitrile

23



Rdt= 75% ; **T.fusion**> 260 °C ; **Rf**=0.45 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3433 (NH₂), 2376 (CN) cm⁻¹.

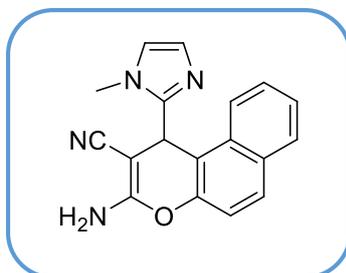
RMN ¹H (CD₃CN, 250 MHz) : δ 7.95-7.90 (m, 2H, H_{naph}), 7.78-7.75 (m, 1H, H_{naph}), 7.53-7.43 (m, 2H, H_{naph}), 7.30 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H_{naph}), 7.15 (s_L, 2H, NH₂), 6.98 (s_L, 1H, H₄), 6.67 (s_L, 1H, H₅), 5.56 (s, 1H, H_{4'}), 3.65 (s, 3H, NCH₃).

RMN ¹³C (CD₃CN, 62.9 MHz) : δ 160.4, 148.9, 146.8, 130.7, 130.6, 129.8, 128.5, 127.3, 126.6, 125.1, 123.2, 121.9, 120.5, 116.8, 113.1, 53.7, 32.4, 31.5.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $C_{18}H_{14}N_4O$: C, 71.51 ; H, 4.67 ; N, 18.53. Trouvé : C, 71.28 ; H, 4.51 ; N, 18.46.

2-Amino-1-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-benzo[*f*]chromène-3-carbonitrile

24



Rdt= 72% ; **T.fusion**> 260 °C ; **Rf**=0.4 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3440 (NH₂), 2183 (CN) cm⁻¹.

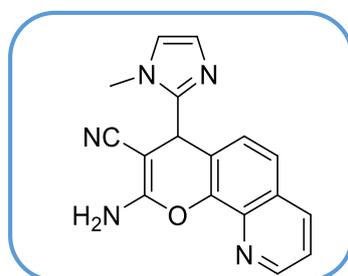
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz) : δ 7.96-7.92 (m, 2H, H_{naph}), 7.78-7.75 (m, 1H, H_{naph}), 7.51-7.43 (m, 2H, H_{naph}), 7.30 (d, *J*=8.9 Hz, 1H, H_{naph}), 7.15 (s_L, 2H, NH₂), 6.99 (d, *J*=0.9 Hz, 1H, H₄), 6.67 (d, *J*=0.9 Hz, 1H, H₅), 5.67 (s, 1H, H_{4'}), 3.66 (s, 3H, NCH₃).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9MHz) : δ 160.4, 148.9, 146.8, 130.7, 130.4, 129.7, 128.5, 127.3, 126.6, 125.0, 123.2, 121.9, 120.5, 116.8, 113.1, 53.7, 32.4, 31.4.

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₁₈H₁₄N₄O : C, 71.51 ; H, 4.67 ; N, 18.53. Trouvé : C, 71.28 ; H, 4.50 ; N, 18.82.

2-Amino-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyrano[3,2-*h*]quinoléin-3-carbonitrile

25



Rdt= 47% ; **T.fusion**= 245°C ; **Rf**=0.15 (acétone).

IR (KBr) : ν_{\max} 3398 (NH₂), 2191 (CN) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 8.93-8.91 (m, 1H, H_{naph}), 8.22 (dd, $J=8.4$, et 1.6 Hz, 1H, H_{naph}), 7.59-7.51 (m, 2H, H_{naph}), 7.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H_{naph}), 6.90-6.84 (m, 4H, H_4 , H_5 , NH_2), 5.83 (s, 1H, H_4'), 3.56 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9) : δ 159.4, 148.9, 146.7, 142.3, 136.5, 134.9, 127.1, 125.7, 124.9, 122.6, 121.3, 120.9, 115.8, 117.1, 52.0, 33.9, 31.7.

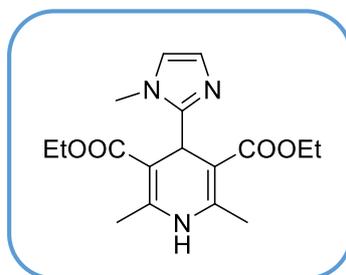
Microanalyse (CHN) : calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$: C, 67.32 ; H, 4.32 ; N, 23.09. Trouvé : C, 62.04 ; H, 3.71 ; N, 23.80.

c. Synthèse de 1,4-dihydropyridines liées au 1-méthylimidazole

Mode opératoire général : Dans un ballon de 50 mL, on place 1.0 éq. du 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** dissous 3 mL d'EtOH. On additionne 2.2 éq. du composé à méthylène activé et 4 éq. de NH_4OAc , puis on porte le mélange à reflux pendant 2 heures. On laisse revenir à la température ambiante, puis le résidu est versé dans un béccher contenant de l'eau glacée. Le précipité formé est ensuite filtré puis lavé avec l'éthanol glacé.

2,6-Diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

26



Rdt= 73% ; **T.fusion**= 230-1°C ; **Rf**= 0.2 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{max} 1670 (CO) cm^{-1} .

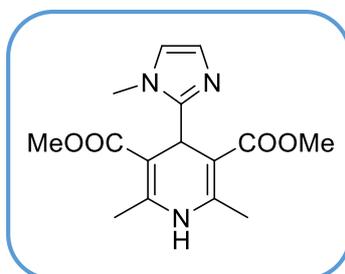
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) : δ 9.19 (s, 1H, NH), 6.84 (s, 1H, H_4), 6.64 (s, 1H, H_5), 4.87 (s, 1H, H_4'), 4.00 (q, $J=7.1$ Hz, 4H, OCH_2), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 2.18 (s, 6H, CH_3), 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75.4 MHz) : δ 166.9, 152.6, 146.2, 125.9, 120.0, 99.6, 59.1, 32.5, 30.9, 18.3, 14.3.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $C_{17}H_{23}N_3O_4$: C, 61.25 ; H, 6.95 ; N, 12.60. Trouvé : C, 61.08 ; H, 7.02 ; N, 12.41.

2,6-Diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle

27



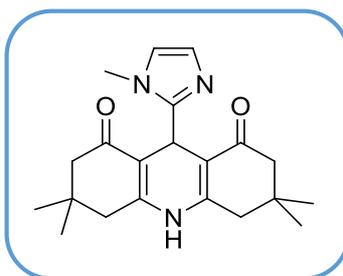
Rdt= 74% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.2 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 1674 (CO) cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ 8.92 (s, 1H, NH), 6.76 (s, 1H, H₄), 6.66 (s, 1H, H₅), 4.84 (s, 1H, H_{4'}), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 3.48 (s, 6H, OCH₃), 2.15 (s, 6H, CH₃).

3,3,6,6-Tétraméthyl-9-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3,4,6,7,9,10-héxahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*)-dione

28



Rdt= 80% ; **T.fusion**= 228-30°C ; **Rf**=0.3 (Acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 1654 (CO) cm^{-1} .

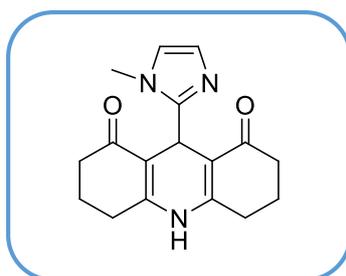
RMN ^1H (C_6D_5N , 250 MHz) : δ 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H₄), 6.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H₅), 5.10 (s_L, 1H, NH), 4.94 (s, 1H, H_{4'}), 4.17 (s, 3H, NCH₃), 2.40 (s, 4H, CH₂), 2.22 et 2.08 (ABq, J = 16.0 Hz, 4H, CH₂), 0.94 (s, 12H, CH₃).

RMN ^{13}C ($\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$, 62.9MHz) : δ 197.4, 163.6, 127.8, 120.7, 114.3, 50.9, 40.9, 33.4, 32.6, 29.2, 27.3, 24.9.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 71.36 ; H, 7.70 ; N, 11.89. Trouvé : C, 71.20 ; H, 7.80 ; N, 11.77.

9-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*,9*H*,10*H*)-dione

29



Rdt= 65% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**=0.3 (Acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{max} 1657 (CO) cm^{-1} .

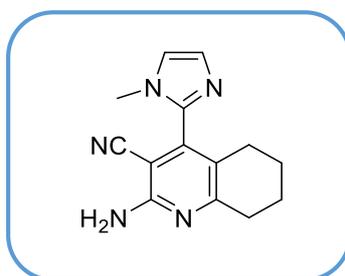
RMN ^1H (DMSO-*d*₆, 250 MHz) : δ 9.65 (s, 1H, NH), 6.88 (s, 1H, H₄), 6.76 (s, 1H, H₅), 4.84 (s, 1H, H_{4'}), 3.95 (s, 3H, NCH₃), 3.44-3.35 (m, 4H, CH₂), 2.51-1.88 (m, 8H, CH₂).

d. Synthèse de pyridines ou 2.6-dicyanoaniline liées au 1-méthylimidazole

Protocole général pour la synthèse des composés pyridiniques 30-32 : Dans un tube, on introduit 1.0 éq. du dérivé 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14**, 1.0 éq. de la méthylcétone 4.0 éq. d'acétate d'ammonium et 4éq. d'acide acétique. Le tube est hermétiquement fermé puis le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile à 120°C pendant 1h, ou irradié sous micro-onde pendant une minute à 300W. Une fois revenu à la température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un erlenmeyer contenant 30 mL d'eau, puis la phase aqueuse est extraite au chloroforme. Les phases organiques sont réunies, séchées, filtrées, et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle/*n*.hexane (1:1).

2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydro quinoléine-3-carbonitrile

30



Rdt= 64% ; **T.fusion**= 210-2°C ; **Rf**= 0.6 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3413 (NH₂), 2214 (CN) cm⁻¹.

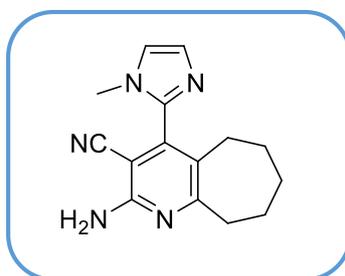
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.03 (s, 1H, H₄), 7.18 (s, 1H, H₅), 5.55 (s_L, 2H, NH₂), 3.55 (s, 3H, NCH₃), 2.78 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH₂), 2.61 (td, $J=16.9$ et 6.0 Hz, 1H, CH), 2.09 (td, $J=16.9$ et 5.9 Hz, 1H, CH), 1.86-1.73 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.61 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9MHz) : δ 162.6, 157.2, 143.1, 141.8, 129.4, 123.2, 121.7, 115.9, 90.3, 33.3, 33.1, 25.6, 22.4, 22.3.

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₁₄H₁₅N₅ : C, 66.38 ; H, 5.97 ; N, 27.65. Trouvé : C, 66.35 ; H, 5.80 ; N, 27.54.

2-Amino-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridine-3-carbonitrile

31



Rdt= 55% ; **T.fusion**= 224-6°C ; **Rf**=0.7 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3394 (NH₂), 2214 (CN) cm⁻¹.

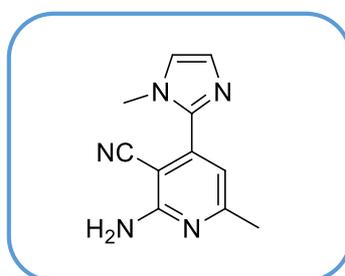
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.20 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H_4), 7.04 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H_5), 5.32 (s_L , 2H, NH_2), 3.54 (s, 3H, NCH_3), 2.96-2.91 (m, 2H, CH_2), 2.46-2.41 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.25 (m, 6H, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9MHz) : δ 168.9, 157.4, 142.4, 141.8, 129.4, 128.9, 121.6, 116.0, 89.5, 39.8, 33.3, 32.0, 29.4, 27.8, 26.1.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5$: C, 67.60 ; H, 6.41 ; N, 26.20. Trouvé : C, 67.60 ; H, 6.40 ; N, 26.19.

2-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)nicotinonitrile

32



Rdt= 45% ; **T.fusion=** 229-31°C ; **Rf=** 0.5 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{max} 3440 (NH_2), 2210 (CN) cm^{-1} .

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 250 MHz) : δ 7.36 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H_4), 7.06 (d, $J=1.1$ Hz, 1H, H_5), 6.90 (s_L , 2H, NH_2), 6.69 (s, 1H, H_5'), 3.67 (s, 3H, NCH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 62.9MHz) : δ 162.2, 160.8, 142.7, 142.5, 128.4, 124.3, 116.7, 112.2, 85.9, 34.0, 24.4.

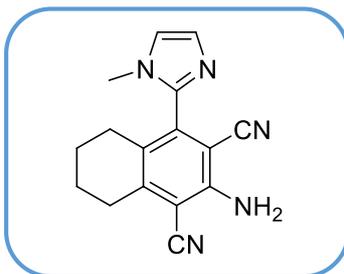
Microanalyse (CHN) : calculée pour : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5$: C, 61.96 ; H, 5.20 ; N, 32.84. Trouvé : C, 61.85 ; H, 5.33 ; N, 32.78.

Protocole général pour la synthèse des 2,6-dicyanoanilines : Dans un tube on introduit 1.0 éq. du dérivé 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylène) malononitrile **14**, 1.0 éq. de la méthylcétone et 1.0 éq. de malononitrile. Le tube est hermétiquement fermé puis le mélange réactionnel est chauffé dans un bain d'huile à 120°C pendant 1h ou irradié sous micro-onde pendant une minute à 300W. Une fois revenu à la température ambiante, le mélange

réactionnel est versé dans un erlenmeyer contenant 30 mL d'eau, puis la phase aqueuse est extraite au chloroforme. Les phases organiques sont réunies, séchées, filtrées, et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle/*n*.hexane (1:1).

2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalène-1,3-dicarbonitrile

33



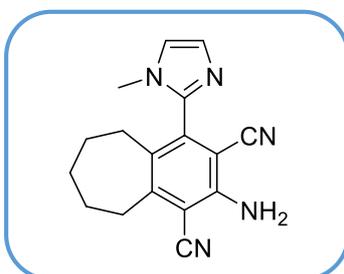
Rdt= 67% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.8 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3386 (NH₂), 2210 (CN) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.23 (s, 1H, H₄), 7.07 (s, 1H, H₅), 4.98 (s_L, 2H, NH₂), 3.56 (s, 3H, NCH₃), 2.98 (t, *J*=6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.61 (td, *J*=16.5 et 6.2 Hz, 1H, CH), 2.09 (td, *J*=16.5 et 6.2 Hz, 1H, CH), 1.86-1.73 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.61 (m, 2H, CH₂).

2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulène-1,3-dicarbonitrile

34



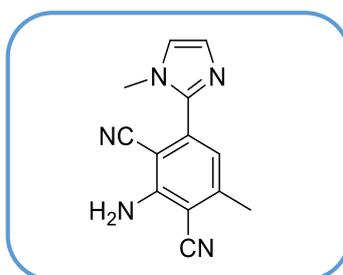
Rdt= 64% ; **T.fusion**= 250-52°C ; **Rf**= 0.8 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3384 (NH₂), 2209 (CN) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.29 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H_4), 7.06 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, H_5), 5.16 (s_L , 2H, NH_2), 3.53 (s, 3H, NCH_3), 2.95-2.91 (m, 2H, CH_2), 2.47-2.42 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.25 (m, 6H, CH_2).

2,6-Dicyano-5-méthyl-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) aniline

35



Rdt= 50% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.8 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{max} 3402 (NH_2), 2218 (CN) cm^{-1} .

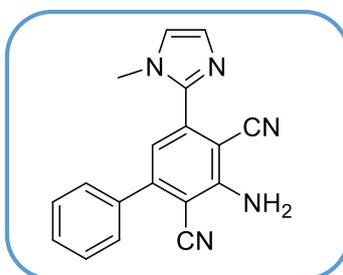
RMN ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 250 MHz) : δ 7.55 (s, 1H, H_4), 7.40 (s, 1H, H_5), 6.63 (s, 1H, H_{arom}), 5.11 (s_L , 2H, NH_2), 3.61 (s, 3H, NCH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 62.9MHz) : δ 154.7, 148.4, 144.6, 139.4, 135.5, 130.0, 120.4, 120.1, 117.0, 116.4, 95.9, 34.3, 21.0.

2,6-Dicyano-5-phényl-3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) aniline

36

A partir de 0.320 g de 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14**, 0.242 g d'acétophénone, et 1.247 g d'acétate d'ammonium, on obtient 0.250 g du composé **36**.



Rdt= 45% ; **T.fusion**= 206-208°C ; **Rf**=0.6 (acétate d'éthyle/*n*-hexane 1:1).

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{max} 3409 (NH_2), 2218 (CN) cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO, 300 MHz) : δ 8.07-7.15 (m, 8H, H_4 , H_5 , H_{arom}), 5.70 (s, 2H, NH_2), 3.91 (s, 3H, NCH_3).

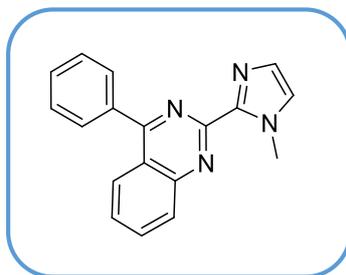
RMN ^{13}C ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 62.9MHz) : δ 161.2, 158.8, 154.3, 150.0, 144.0, 138.8, 137.6, 130.0, 129.9, 129.0, 128.8, 124.6, 118.9, 116.9, 109.5, 95.5, 88.0, 34.4.

e. Synthèse de quinazoline liées au 1-méthylimidazole

Mode opératoire : Dans un ballon de 100 mL, on introduit 0.39 g du 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12** dissous dans 3 mL d'EtOH, puis on ajoute successivement 0.702 g (1.0 éq.) de 2-aminobenzophénone, 0.682g (2.5 éq.) d'acétate d'ammonium et 0.05 éq. d'iode moléculaire (I_2). Après 3h d'agitation à 40°C, le mélange est refroidi durant une nuit, le solide obtenu est filtré, lavé avec de l'éthanol glacé, puis recristallisé dans le 2-propanol.

2-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-phénylquinazoline

37



Rdt= 53% ; **T.fusion**= 112°C ; **Rf**= 0.7 (acétate d'éthyle).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 8.18-7.57 (m, 9H, H_{arom}), 7.27 (s, 1H, H_4), 7.06 (s, 1H, H_5), 4.24 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 153.8, 151.6, 144.2, 137.2, 133.9, 130.2, 130.0, 129.3, 128.5, 127.6, 127.0, 125.2, 121.5, 37.0.

f. Synthèse de pyrrolidines liées au 1-méthylimidazole

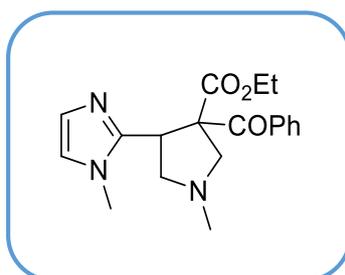
Préparation de pyrrolidines non substitués en position 2 et 5

Mode opératoire général : A 1.0 éq. (455 mg, 1.8 mmol.) de dipolarophile (ester, oléfine ou cétone α,β -insaturé) dissous dans le toluène anhydre (15 mL), on ajoute 2.5 éq. (418

mg) de sarcosine (*N*-méthylglycine), et 7 éq. (394 mg) de *para*.formaldéhyde. Le mélange réactionnel est porté au reflux du toluène durant le temps nécessaire à la consommation du produit de départ (suivi par CCM), puis on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un résidu huileux dont les composants sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant MeOH.

3-Benzoyl-1-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) pyrrolidin-3-carboxylate d'éthyle

38

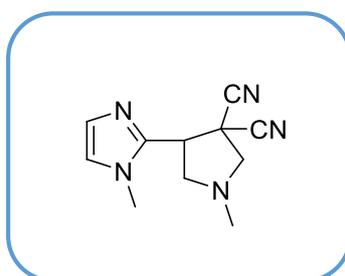


Rdt= 79% ; huile jaune ; **Rf**= 0.5 (MeOH)

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz) : δ 7.93 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.50 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.42 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.04 (s, 1H, H₄), 6.74 (s, 1H, H₅), 3.96 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, OCH₂), 3.66 (s, 3H, NCH₃), 3.41-3.33 (m, 2H, H_{pyrro}), 3.23-3.16 (m, 1H, H_{pyrro}), 3.09-2.94 (m, 2H, H_{pyrro}), 2.50 (s, 3H, NCH₃), 1.16 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH₃).

1-Méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) pyrrolidin-3,3-dicarbonitrile

39



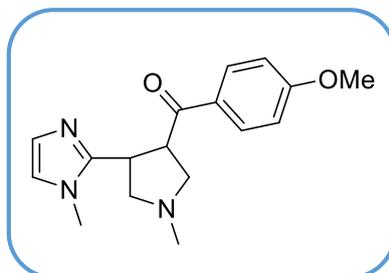
Rdt= 82% ; huile jaune ; **Rf**= 0.5 (MeOH)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.20 (s, 1H, H₄), 6.97 (s, 1H, H₅), 4.59 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{pyrro}), 3.76 (s, 3H, NCH₃), 3.66-3.63 (m, 2H, H_{pyrro}), 3.40-3.20 (m, 2H, H_{pyrro}), 2.48 (s, 3H, NCH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 142.0, 128.5, 123.1, 116.6, 112.5, 64.5, 58.4, 46.5, 40.5, 38.5, 33.1.

(4-Méthoxyphényl)(1-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) pyrrolidin-3-yl)
méthanone

40



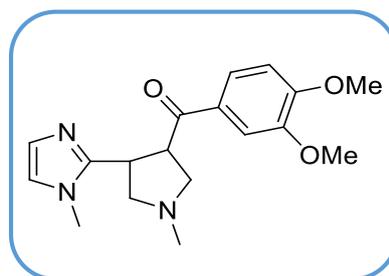
Rdt= 68% ; T.fusion=96-8°C ; Rf= 0.1 (acétate d'éthyle).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.94 (s, 1H, H₄), 7.89 (s, 1H, H₅), 7.06-6.84 (m, 4H, H_{arom}), 4.47-4.43 (m, 1H, H_{pyrro}), 4.17-4.14 (m, 1H, H_{pyrro}), 3.86 (s, 3H, NCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.22-3.04 (m, 2H, H_{pyrro}), 2.87-2.80 (m, 2H, H_{pyrro}), 2.41 (s, 3H, NCH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9MHz) : δ 197.9, 163.7, 148.9, 131.1, 129.0, 127.4, 120.8, 113.8, 61.9, 59.7, 55.6, 52.2, 41.8, 36.9, 32.7.

(3,4-Diméthoxyphényl)(1-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) pyrrolidin-3-yl)
méthanone

41

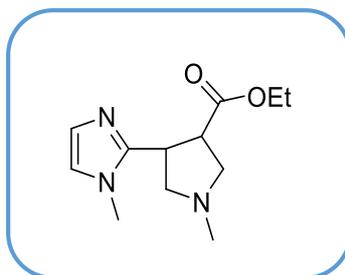


Rdt= 72% ; T.fusion= 60-2°C ; Rf= 0.1 (acétate d'éthyle).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.55-7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.94 (s, 1H, H₄), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.72 (s, 1H, H₅), 4.50-4.44 (m, 1H, H_{pyrro}), 4.07 (m, 1H, H_{pyrro}), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.49 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{pyrro}), 3.03-3.00 (m, 2H, H_{pyrro}), 2.75 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{pyrro}), 2.41 (s, 3H, NCH₃).

1-Méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) pyrrolidin-3-carboxylate d'éthyle

42



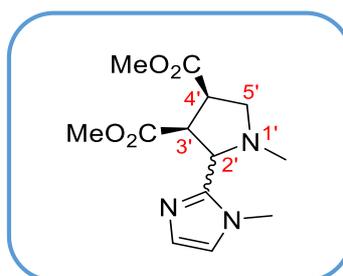
Rdt= 60% ; **T.fusion**= 128-30 °C ; **Rf**= 0.5 (MeOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.75 (s, 1H, H₄), 6.62 (s, 1H, H₅), 3.97 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.79-3.76 (m, 1H, H_{pyrro}), 3.48 (s, 3H, NCH₃), 3.38-3.34 (m, 1H, H_{pyrro}), 3.05-2.99 (m, 2H, H_{pyrro}), 2.80-2.68 (m, 1H, H_{pyrro}), 2.59-2.45 (m, 1H, H_{pyrro}), 2.23 (s, 3H, NCH₃), 1.08 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃).

1-Méthyl-2-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) pyrrolidin-3,4-dicarboxylate de diméthyle

43

Ce composé est préparé par la réaction de 1.0 éq. de maléate de diméthyle avec 1.0 éq. de 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12**, dans les mêmes conditions (sarcosine, toluène, reflux).



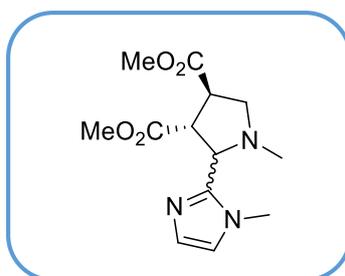
Rdt= 72% ; huile jaune ; **Rf**= 0.3 (acétate d'éthyle/MeOH 2:1).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.74 (s, 1H, H₄), 6.67 (s, 1H, H₅), 4.07 (d, *J*=9.6 Hz, 1H, H₂'), 3.88-3.73 (m, 1H, H₃'), 3.64 (s, 3H, NCH₃), 3.60 (s, 6H, OCH₃), 3.42-3.32 (m, 2H, H₅'), 2.60-2.50 (m, 1H, H₄'), 2.12 (s, 3H, NCH₃).

1-Méthyl-2-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) pyrrolidin-3,4-dicarboxylate de diméthyle

44

Ce composé est préparé par la réaction de 1.0 éq. de fumarate de diméthyle avec 1.0 éq. de 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12**, dans les mêmes conditions (sarcosine, toluène, reflux).



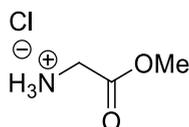
Rdt= 63% ; huile jaune ; **Rf**= 0.3 (acétate d'éthyle : MeOH/ 2:1).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.82 (s, 1H, H₄), 6.75 (s, 1H, H₅), 4.16 (d, *J*=9.6 Hz, 1H, H₂'), 3.90-3.79 (m, 1H, H₃'), 3.73 (s, 3H, NCH₃), 3.69 (s, 6H, OCH₃), 3.51-3.41 (m, 2H, H₅'), 2.69-2.58 (m, 1H, H₄''), 2.21 (s, 3H, NCH₃).

Préparation de pyrrolidines *N-H* polysubstituées

Préparation du chlorhydrate de glycinate de méthyle

Mode opératoire : A 50 mmoles de glycine dissous dans 25 mL de méthanol anhydre, on ajoute à 0°C et goutte à goutte, 1.2 eq. (60 mmol) de SOCl₂. Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant durant 1heure, puis l'alcool est éliminé sous pression réduite. Le chlorhydrate du glycinate de méthyle cristallise, il est lavé à l'éther, puis séché sous vide poussé durant 2 à 3 heures.

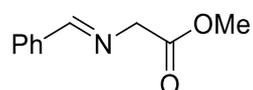


Rdt= 98% ; **T.fusion**= 175°C ;

RMN ¹H (D₂O, 250 MHz) : δ 8.14 (s_L, 3H, NH₃), 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃).

Préparation du benzylidèneaminoacétate de méthyle

Mode opératoire : 1.2 eq. de triéthylamine sont ajoutés, à 0°C et goutte à goutte, à une solution de CH₂Cl₂ anhydre contenant 1.0 eq. de benzaldéhyde, 1.5 eq. de chlorohydrate du glycinate de méthyle et du MgSO₄ anhydre. On abandonne sous agitation et à la température ambiante, le milieu réactionnel durant 5 heures. On filtre sur Büchner le précipité formé et concentre le filtrat sous pression réduite sans chauffer. On reprend par l'éther et filtre rapidement le solide formé qui est lavé avec 2×5 mL d'Et₂O. La phase étherée est lavée ensuite avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif. On obtient l'imine recherchée pratiquement pure.

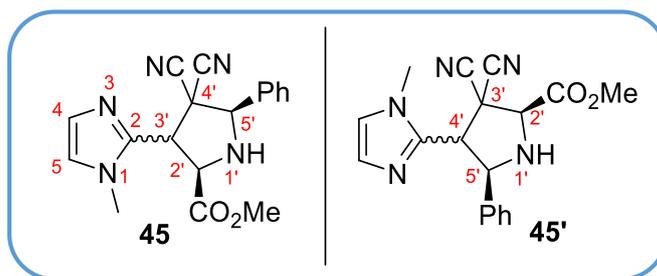


Rdt= 66% ; Une huile blanche.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 8.35 (s, 1H, CH=N), 7.42-7.31 (m, 5H, H_{arom}), 4.35 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃).

(2R,5R)-methyl 4,4-dicyano-3-(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate/ (2S,5R)-methyl 3,3-dicyano-4-(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate	45/45'
---	--------

Mode opératoire : A 1.5 eq. de bromure de lithium (LiBr) dissous dans le THF anhydre (0.5 g dans 40 mL par exemple) est ajouté, sous agitation magnétique et à la température ambiante, 1.0 eq. de benzylidèneimine du glycinate de méthyle, 1.0 eq. de 2-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **14** et 1.2 eq. de Et₃N anhydre, puis le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante (le développement de la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition du produit de départ). Le mélange est ensuite dilué avec de l'éther diéthylique (15 mL) puis traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 mL). La phase organique est séparée puis séchée sur MgSO₄ anhydre. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif, et le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant CHCl₃.



Rdt= 40% ; **T.fusion**=168-70°C ; **Rf**= 0.6 (acétate/hexane 1:1).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.69-7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.46-7.45 (m, 3H, H_{arom}), 7.13 (s_L, 1H, H₄), 6.97 (s_L, 1H, H₅), [5.20-5.15] 4.97-4.93 (m, 1H, H_{5'}), 5.10 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, H_{4'} ou H_{3'}), [4.88] (d, *J*=7.3 Hz, 1H, H_{3'} ou H_{4'}), 4.60-4.57 (m, 1H, NH), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 3.80 [3.77] (s, 3H, OCH₃), 3.13-3.08 [3.38-3.34] (m, 1H, H_{2'}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ [172.0] 170.8, 142.3 [140.5], 132.9, 130.0, 129.0, 128.9, 128.2, 127.3, 127.2, 123.3, 113.6, 110.7, 77.1, 69.5, 62.1, 53.2, 46.3, 33.1 [30.3].

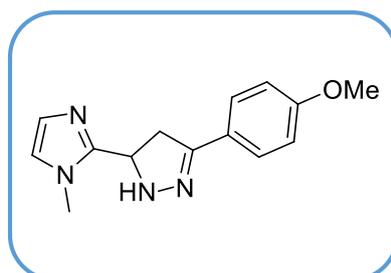
Les caractéristiques RMN du second isomère minoritaire sont indiqués entre [] lorsqu'elles sont différentes.

g. Synthèse de pyrazole liées au 1-méthylimidazole

Protocole général 1 : Dans un ballon de 100 mL, on place 2.0 mmoles de la chalcone **15** (**16**) dissous dans 3 mL d'EtOH, on ajoute 2.0 éq. de KOH, et 2.0 eq. d'hydrazine monohydrate, puis le mélange est porté à reflux pendant 30 minutes. Une fois revenu à la température ambiante le produit recherché précipite, il est ensuite filtré, puis lavé à l'éthanol glacé.

2-(3-(4-Méthoxyphényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-1-méthyl-1H-imidazole

46



Rdt= 85% ; **T.fusion**=160-62°C, **Rf**= 0.2 (acétone/hexane 1:1).

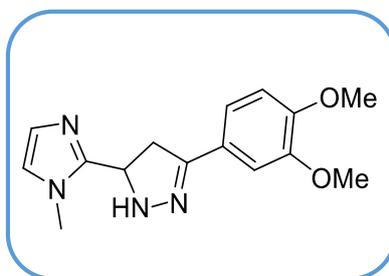
IR (KBr) : ν_{\max} 3425 (NH).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 8.89 (s, 1H, H₄), 8.88 (s, 1H, H₅), 8.19-8.13 (m, 4H, H_{arom}), 7.34 (s_L, 1H, NH), 6.35 (dd, $J=10.6$ et 9.7 Hz 1H, H_{pyra}), 5.08 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, NCH₃), 4.71-4.65 (m, 2H, H_{pyra}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 160.4, 152.1, 146.9, 127.7, 127.4, 125.1, 124.7, 122.5, 114.0, 56.5, 55.4, 38.3, 33.3.

2-(3-(3,4-diméthoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-1-méthyl-1H-imidazole

47



Rdt= 71% ; **T.fusion**= 190-92°C; **Rf**= 0.2 (acétone : hexane / 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3460 (NH).

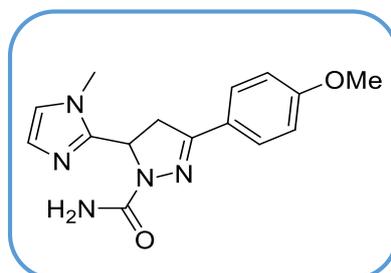
RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.44 (s, 1H, H₄), 7.08-6.84 (m, 5H, H₅, H_{arom}, NH), 5.13 (dd, $J=10.6$ et 9.5 Hz, 1H, H_{pyra}), 3.90 (s, 6H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, NCH₃), 3.48-3.39 (m, 2H, H_{pyra}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 152.2, 150.1, 149.1, 146.9, 127.3, 125.4, 122.5, 119.7, 110.5, 108.3, 56.5, 55.9, 38.3, 33.3.

Protocole général 2 : Dans un ballon de 100 mL, on place 2 mmoles de la chalcone **15** (**16**) dans 3 mL d'EtOH, on ajoute 2.0 éq. de KOH, puis 2.0 éq. de semicarbazide chlorhydrate, ensuite le mélange est porté à reflux pendant une heure. Une fois revenu à la température ambiante le produit recherché précipite, il est ensuite filtré, puis lavé à l'éthanol glacé.

3-(4-Méthoxyphenyl)-5-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4,5-dihydropyrazole-1-carboxamide

48



Rdt= 87% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.1 (2x acétate d'éthyle).

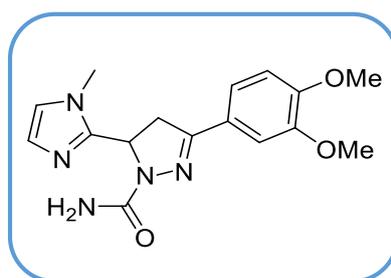
IR (KBr): ν_{\max} 3475 (NH₂), 1685 (CO) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.40 (s, 1H, H₄), 7.32 (s, 1H, H₅), 7.06-6.84 (m, 4H, H_{arom}), 5.66 (t, $J=10$ Hz, 1H, H_{pyra}), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, NCH₃), 3.70-3.63 (m, 2H, H_{pyra}), 2.02 (s_L, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 155.4, 152.5, 151.0, 149.1, 147.2, 128.0, 124.2, 121.3, 120.6, 110.6, 108.8, 56.1, 51.3, 40.5, 33.3.

3-(3,4-Diméthoxyphenyl)-5-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4,5-dihydropyrazole-1-carboxamide

49



Rdt= 95% ; **T.fusion**= 216-18°C ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3485 (NH₂), 1682 (CO) cm⁻¹.

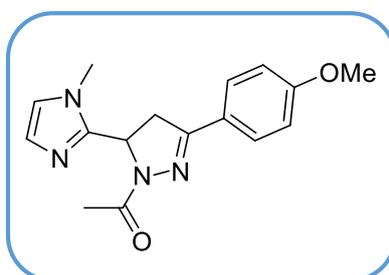
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.41 (s, 1H, H₄), 7.17-6.80 (m, 4H, H₅, H_{arom}), 5.52 (t, $J=10$ Hz, 1H, H_{pyra}), 3.93 (s, 6H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 3.72-3.61 (m, 2H, H_{pyra}), 2.05 (s_L, 2H, NH₂).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 155.4, 152.5, 150.9, 149.0, 147.1, 127.9, 124.1, 121.3, 120.5, 110.6, 108.7, 56.0, 55.1, 51.2, 40.5, 33.2.

Protocole général 3 : Dans un ballon de 100 mL, on place 2 mmoles de la chalcone **15 (16)** dans 3 mL d'acide acétique, on ajoute 1.0 eq. d'hydrazine monohydrate, puis on chauffe à reflux pendant 6 heures. On laisse revenir à la température ambiante, puis le mélange réactionnel est versé dans un mélange de glace/eau. Le précipité formé est filtré, séché puis recristallisé dans l'éthanol.

1-(3-(4-Méthoxyphényl)-5-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl) éthanone

50



Rdt= 65% ; **T.fusion**= 210-12°C ; **Rf**= 0.2 (acétate d'éthyle).

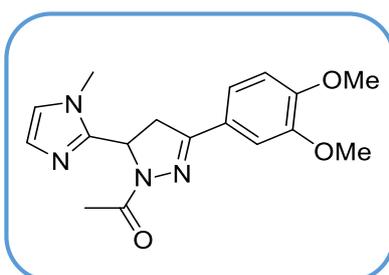
IR (KBr) : ν_{max} 1647 (CO) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.75 (s, 1H, H_4), 7.72 (s, 1H, H_5), 6.90-6.80 (m, 4H, H_{arom}), 5.53 (dd, $J=11.3$ et 6.5 Hz, 1H, H_{pyra}), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, NCH_3), 3.75-3.65 (m, 2H, H_{pyra}), 2.37 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 167.2, 153.9, 151.2, 149.1, 146.8, 132.9, 125.0, 122.4, 121.3, 117.6, 108.9, 57.0, 52.0, 41.0, 32.3, 21.0.

1-(3-(3,4-Diméthoxyphényl)-5-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl) éthanone

51



Rdt= 72% ; **T.fusion**= 226-8°C; **Rf**= 0.2 (acétate d'éthyle, double élution).

IR (KBr) : ν_{\max} 1642 (CO) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.47 (s, 1H, H₄), 7.19 (s, 1H, H₅), 6.99-6.79 (m, 3H, H_{arom}), 5.57-5.50 (m, 1H, H_{pyra}), 3.92 (s, 6H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, NCH₃), 3.76-3.65 (m, 2H, H_{pyra}), 2.38 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 169.1, 154.4, 151.1, 149.1, 146.8, 128.0, 124.2, 121.1, 120.8, 119.6, 110.5, 56.7, 55.2, 51.0, 40.0, 33.3, 22.0.

III.4 Etude cristallographique :

Le même appareillage, les mêmes programmes et autres logiciels que ceux décrits précédemment ont été utilisés. Les données collectées sont illustrées dans les tableaux qui suivent :

a. données cristallographique du composé 20 :

Formule brute	C₁₃H₁₄N₄O₂
M_r	258.28
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Temperature (K)	296
a, b, c (Å)	6.8620 (4), 22.6860 (11), 8.9857 (4)
β (°)	107.126 (2)
V (Å³)	1336.79 (12)
Z	4
Radiation-type	Mo K α
μ (mm⁻¹)	0.09
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	9164, 2625, 1910
R_{int}	0.035
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.621
R[<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)], <i>w</i>R(<i>F</i>²), <i>S</i>	0.047, 0.125, 1.01
Nombre de reflexions	2625
Nombre de paramètres	181
Nombre de restrictions	3
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å⁻³)	0.23, -0.21

b. données cristallographique du composé 21 :

Formule brute	C₁₂H₁₆N₇O₂
M_r	290.32
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P1₂1/n1</i>
Temperature (K)	273
a, b, c (Å)	8.7769 (12), 12.3092 (16), 13.4760 (17)
β (°)	102.547 (9)
V (Å³)	1421.1 (3)
Z	4
Radiation-type	Mo Kα
μ (mm⁻¹)	0.10
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	8178, 2518, 1894
R_{int}	0.043
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.597
R[<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)], wR(<i>F</i>²), S	0.055, 0.137, 1.26
Nombre de reflexions	2518
Nombre de paramètres	193
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)	0.22, -0.48

c. données cristallographique du composé 22 :

Formule brute	C₂₂H₂₂N₄O₃
M_r	386.41
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P-1</i>
Temperature (K)	296
a, b, c (Å)	7.4134 (15), 10.487 (2), 12.743 (3)
α, β, γ (°)	68.453 (10), 80.199 (14), 86.464 (14)
V (Å³)	908.0 (3)
Z	2
Radiation-type	Mo Kα
μ (mm⁻¹)	0.10
Dimensions du crystal (mm)	0.12 × 0.07 × 0.05
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	7846, 3202, 2607
R_{int}	0.042
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.599
R[<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)], wR(<i>F</i>²), S	0.069, 0.207, 1.16
Nombre de reflexions	3202
Nombre de paramètres	266
Nombre de restrictions	3
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)	0.48, -0.34

d. données cristallographique du composé 26 :

Formule brute	C₁₇H₂₃N₃O₄
M_r	333.38
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> -1
Temperature (K)	293
<i>a</i>, <i>b</i>, <i>c</i> (Å)	7.580 (4), 10.596 (5), 11.213 (6)
<i>α</i>, <i>β</i>, <i>γ</i> (°)	77.59 (2), 87.44 (2), 82.18 (2)
<i>V</i> (Å³)	871.3 (8)
<i>Z</i>	2
Radiation-type	Mo <i>Kα</i>
μ (mm⁻¹)	0.09
Dimensions du crystal (mm)	0.18 × 0.09 × 0.06
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	6445, 3245, 2248
<i>R</i>_{int}	0.026
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.621
<i>R</i>[<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)], <i>wR</i>(<i>F</i>²), <i>S</i>	0.049, 0.146, 1.03
Nombre de reflexions	3245
Nombre de paramètres	222
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)	0.26, -0.20

e. données cristallographique du composé 31 :

Formule brute	C₁₅H₁₇N₅
M_r	267.34
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Temperature (K)	293
<i>a</i>, <i>b</i>, <i>c</i> (Å)	9.7533 (2), 15.1613 (4), 11.3541 (4)
β (°)	94.482 (2)
<i>V</i> (Å³)	1673.83 (8)
<i>Z</i>	4
Radiation-type	Mo <i>Kα</i>
μ (mm⁻¹)	0.07
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	13738, 3464, 2022
<i>R</i>_{int}	0.045
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.628
<i>R</i>[<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)], <i>wR</i>(<i>F</i>²), <i>S</i>	0.173, 0.527, 2.00
Nombre de reflexions	3464
Nombre de paramètres	182
(Δ/σ)_{max}	0.453
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)	2.74, -0.46

f. données cristallographique du composé 33 :

Formule brute	C₁₄H₁₀N₅
M_r	277.33
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> -1
Temperature (K)	293
<i>a</i>, <i>b</i>, <i>c</i> (Å)	8.3199 (8), 8.8161 (8), 10.3364 (10)
α, β, γ (°)	73.472 (5), 70.719 (5), 87.385 (5)
<i>V</i> (Å³)	685.09 (11)
<i>Z</i>	2
Radiation-type	Mo <i>K</i> α
μ (mm⁻¹)	0.09
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	15831, 5773, 4447
<i>R</i>_{int}	0.024
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.802
<i>R</i>[<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)], <i>wR</i>(<i>F</i>²), <i>S</i>	0.06, 0.186, 1.02
Nombre de reflexions	5773
Nombre de paramètres	191
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å⁻³)	0.55, -0.68

g. données cristallographique du composé 36 :

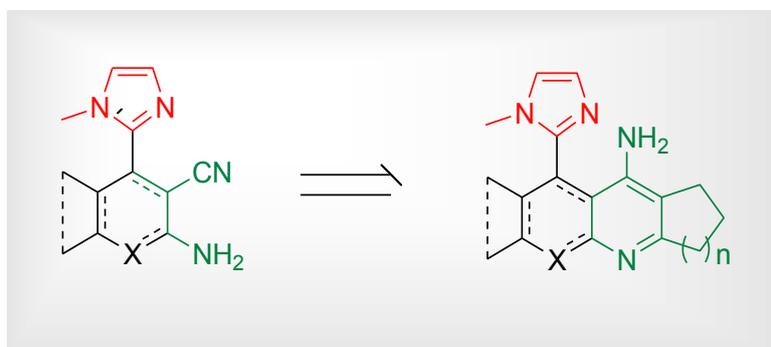
Formule brute	C₁₆H₁₃N₅
M_r	299.33
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Temperature (K)	293
<i>a</i>, <i>b</i>, <i>c</i> (Å)	7.5683 (16), 21.479 (4), 9.1102 (19)
β (°)	92.812 (16)
<i>V</i> (Å³)	1479.2 (5)
<i>Z</i>	4
Radiation-type	Mo <i>K</i> α
μ (mm⁻¹)	0.09
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	8563, 2615, 1833
<i>R</i>_{int}	0.061
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.597
<i>R</i>[<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)], <i>wR</i>(<i>F</i>²), <i>S</i>	0.049, 0.135, 1.03
Nombre de reflexions	2615
Nombre de paramètres	208
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å⁻³)	0.38, -0.33

h. données cristallographique du composé 37 :

Formule brute	C₁₈H₁₄N₄
M_r	303.84
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>Fdd2</i>
Temperature (K)	293
a, b, c (Å)	12.2794 (19), 40.738 (6), 11.959 (2)
V (Å³)	5982.5 (16)
Z	16
Radiation-type	Mo Kα
μ (mm⁻¹)	0.09
Dimensions du crystal (mm)	0.15 × 0.13 × 0.10
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	8368, 2655, 2268
R_{int}	0.042
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.597
R[<i>F</i>² > 2σ(<i>F</i>²)], wR(<i>F</i>²), S	0.135, 0.357, 3.77
Nombre de reflexions	2655
Nombre de paramètres	204
Nombre de restrictions	1
(Δ/σ)_{max}	2.362
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)	3.32, -0.48

PARTIE II

Chapitre II : Synthèse des analogues structuraux de la Tacrine.



Une étude de la littérature montre que des aryles et autres hétérocycles tel les 4*H*-pyrane, les 1,4-dihydropyridines ou les dérivés de la pyridine porteurs d'un groupement amine libre en 2 et en position 3 d'une fonction nitrile, sont des précurseurs très efficaces pour la préparation d'analogues structuraux de la Tacrine, médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. La réaction envisagée est décrite dans le schéma qui suit :

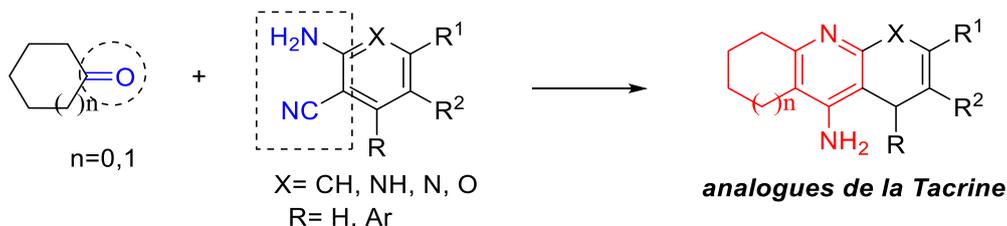


Schéma 2.67

Dans le cadre des travaux réalisés, trois séries de composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles précurseurs préparés qui réunissent cette condition ont été sélectionnées. L'addition de dérivés de cycloalcanone devrait conduire à des analogues structuraux de la Tacrine.

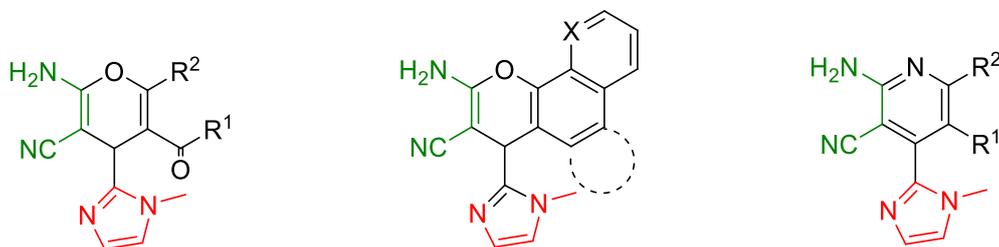


Figure 2.41 : Précurseurs potentiels d'analogues de la Tacrine.

I. La maladie d'Alzheimer

I.1 Introduction

La maladie d'Alzheimer MA (AD), identifiée aux environs de 1906 par un médecin allemand le Dr Aloïs Alzheimer, est une maladie neuro-dégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales.²⁵¹ C'est la principale cause de démence chez les personnes âgées, touchant environ 24 millions de malades à travers le monde.

²⁵¹ Signoret, J. L.; Hauw, J. J. "Maladie d'Alzheimer et autres démences"; eds. Médecine sciences, Flammarion, Paris (France), 1983

Une maladie neurodégénérative affecte le fonctionnement du cerveau ou plus généralement le système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Celle-ci peut être plus ou moins longue (de quelques semaines à plusieurs années). Le processus en cause consiste généralement en une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, voire à leur mort cellulaire. La conséquence pour le malade est donc une altération progressive souvent irréversible des fonctions nerveuses qui peut conduire à son décès.

En fonction des régions du système nerveux atteintes par la maladie, les troubles pourront affecter la motricité, le langage, la mémoire, la perception, la cognition, etc. On distingue donc les maladies atteignant le système nerveux central de celles touchant le système nerveux périphérique, voire le système nerveux autonome. Une autre distinction porte sur l'étiologie suivant la pathologie qu'elle soit génétique ou non, Toutefois, dans de nombreux cas, les causes exactes du déclenchement de la maladie restent inconnues.

Comme dans les autres maladies neuro-dégénératives (maladie de *Parkinson*, *Huntington* ou maladies liées aux prions par exemple), la pathologie est associée à un repliement toxique d'une protéine qui conduit à l'agrégation de celle-ci. Dans le cas de la maladie d'*Alzheimer*, c'est le peptide β -amyloïde ($A\beta$) qui s'agrège dans le cerveau sous forme de plaques amyloïdes. L'atrophie neuronale résultante touche dans un premier temps le lobe temporal interne (et notamment l'hippocampe), puis à un stade plus avancé, les cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux.

I.2 Manifestations cliniques de la maladie d'*Alzheimer*

Les manifestations cliniques de la maladie d'*Alzheimer* incluent des troubles importants de la mémoire, particulièrement des événements récents (mémoire épisodique) dans les stades initiaux de la maladie, les faits anciens restant en mémoire jusqu'à un stade avancé de la maladie.²⁵² L'aggravation des troubles conduit à une perte de cohérence dans le discours et une inintelligibilité de l'expression écrite, ainsi qu'à des détériorations dans d'autres domaines cognitifs interférant avec l'humeur, la raison ou le jugement. Il en découle une altération de la personnalité, des troubles neurologiques (aphasie, crises épileptiques) entraînant une démence prononcée. En phase finale, même des tâches simples comme le maintien de l'hygiène ne peuvent plus être accomplies par le patient qui devient totalement dépendant. Ajouter à cela,

²⁵² Vandenberghe, R.; Tournoy, J. *Postgrad. Med. J.* **2005**, *81*, 343–352.

l'agitation et les comportements délirants compliquent la prise en charge du malade par son entourage, ce qui rend la phase terminale de la maladie particulièrement difficile. Une fois le diagnostic établi et la prescription de médicaments adéquats, l'espérance de vie peut atteindre 20 ans, même si la durée moyenne de survie se situe entre 5 et 10 ans

I.3 Les neurones et la transmission neuronale

Les neurones sont les principales cellules du système nerveux, dont le rôle est d'acheminer et traiter les informations dans l'organisme, et il en existe des milliards dans notre corps. Ils sont composés d'un noyau entouré de structures qui partent en étoile, appelées les dendrites, et d'un long prolongement pouvant mesurer plusieurs dizaines de centimètres, appelé l'axone (Figure 2.42). Parmi les neurones, certains ont un rôle dans les mouvements, d'autres dans la perception des sensations, d'autres encore appartiennent au système nerveux végétatif, responsable des fonctions automatiques.

La caractéristique d'un neurone est son excitabilité, c'est-à-dire sa capacité de générer et de conduire rapidement un influx électrique des dendrites ou du corps cellulaire le long de l'axone jusqu'aux synapses. Cette capacité d'accepter et de relayer de l'information résulte en premier lieu, de différences dans la distribution des ions de part et d'autre de la membrane, ce qui crée une différence de potentiel électrique entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule au repos (on dit que la membrane est polarisée au repos, ce qui est propre à toute cellule vivante et pas seulement aux neurones). Les modifications momentanées de la perméabilité de cette membrane à certains ions, engendrent dans un second temps une dépolarisation de la membrane, c'est-à-dire une inversion du potentiel électrique qui se transmet de proche en proche le long de l'axone, entraînant une perturbation de la transmission de l'information.

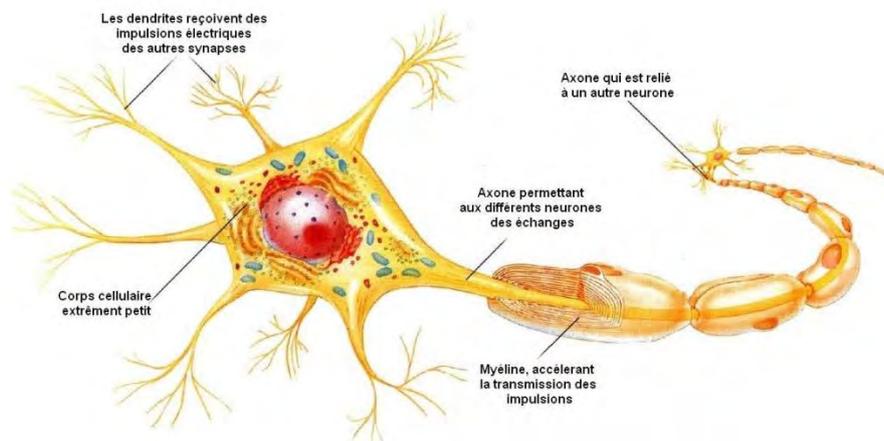


Figure 2.42 : Représentation schématique d'un neurone.

L'influx nerveux doit fréquemment se transmettre d'un neurone à un autre, cette transmission se faisant au niveau d'une synapse ou jonction synaptique (Figure 2.43), c'est-à-dire là où un bouton terminal se fixe sur la membrane d'une dendrite, du péricaryon ou du cône d'implantation de l'axone du neurone suivant. Les boutons d'un seul neurone pré-synaptique peuvent faire synapse avec plusieurs neurones post-synaptiques (phénomène de divergence), ou inversement les boutons de plusieurs neurones pré-synaptiques peuvent faire synapse avec un seul neurone post-synaptique (phénomène de convergence). Dans les boutons terminaux se trouvent de petites vésicules synaptiques contenant des neurotransmetteurs ou neuromédiateurs, substances synthétisées par le neurone. Lorsque l'influx nerveux atteint le bouton synaptique, il engendre la libération des neurotransmetteurs dans un espace infime de 20 à 50 nm séparant les neurones pré- et post-synaptiques (fente synaptique). Arrivés à ce niveau, ces neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs de la membrane du neurone post-synaptique et induisent, selon leur nature chimique, plusieurs réactions.

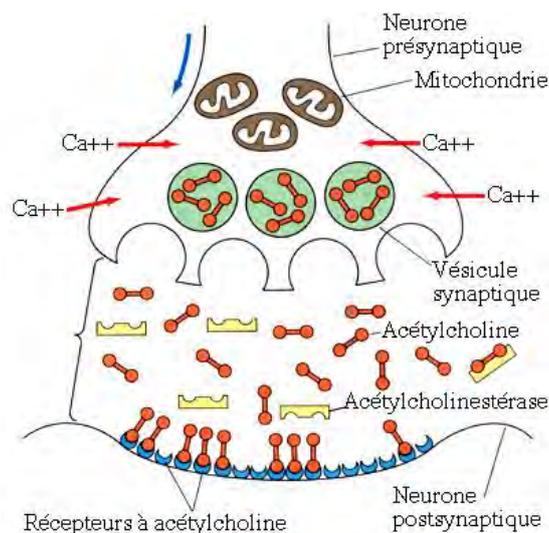


Figure 2.43 : Mécanisme de la transmission synaptique de l'influx nerveux.

La fixation du neurotransmetteur sur le récepteur a pour conséquence une modification de la perméabilité dépolarisante, c'est-à-dire la création d'un nouvel influx nerveux. La synapse excitatrice a ainsi transmis l'influx nerveux membranaire aux ions en rendant le potentiel membranaire moins négatif, plusieurs boutons terminaux libérant simultanément leurs neurotransmetteurs peuvent exciter la membrane du neurone postsynaptique en la dépolarisant, c'est-à-dire en créant un nouvel influx nerveux. La synapse excitatrice a ainsi transmis l'influx nerveux.

Très rapidement, le neurotransmetteur fixé au récepteur est rendu inactif. Par exemple, le neurotransmetteur "acétylcholine" est très rapidement détruit par une enzyme qui le scinde en "acétate" et en "choline" ; ces deux constituants retournent dans les boutons terminaux où ils sont à nouveau associés en "acétylcholine" emmagasinée dans des vésicules synaptiques prêtes à fonctionner.

I.4 L'acétylcholine et la maladie d'Alzheimer

L'acétylcholine ou ACh, est un neurotransmetteur qui joue un rôle important aussi bien dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, que dans le système nerveux autonome et notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives. Le taux de l'acétylcholine est régulé par deux enzymes : la *choline acétyltransférase* (ChAT) pour sa synthèse à partir de la choline, et l'*acétylcholine estérase* (AChE) pour son hydrolyse (Schéma 2.68).

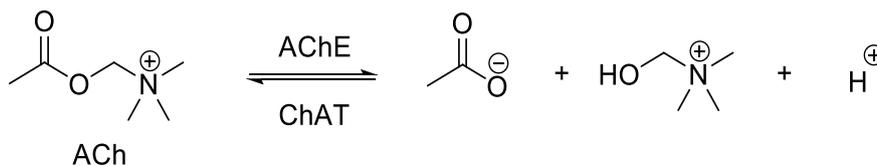


Schéma 2.68

Dans les parties endommagées du cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, on observe une perte importante de neurones cholinergiques avec de faibles niveaux d'acétylcholine dans l'espace inter-synaptique. En effet, lors de la progression de la maladie, l'activité de l'*acétylcholine estérase* diminue, ce qui devrait entraîner une augmentation du taux d'acétylcholine, mais il existe une autre enzyme de la même famille, la *butyrylcholine estérase* (BuChE), qui reconnaît également l'acétylcholine comme substrat.²⁵³ L'activité de cette enzyme croît au cours de la maladie (cela étant dû probablement à une prolifération des cellules gliales) entraînant des changements de ratios AChE/BuChE,²⁵⁴ ce qui se traduit par une diminution des fonctions cognitives, suite à une diminution de l'activation des récepteurs cholinergiques muscariniques (type M) et nicotiques (type N) (Figure 2.44).

²⁵³ Scarpini, E.; Scheltens, P.; Feldman, H. *Lancet Neurol.* **2003**, *2*, 539–547.

²⁵⁴ Arendt, T.; Brückner, M. K. *Neurosci. Lett.* **1992**, *148*, 63–66.

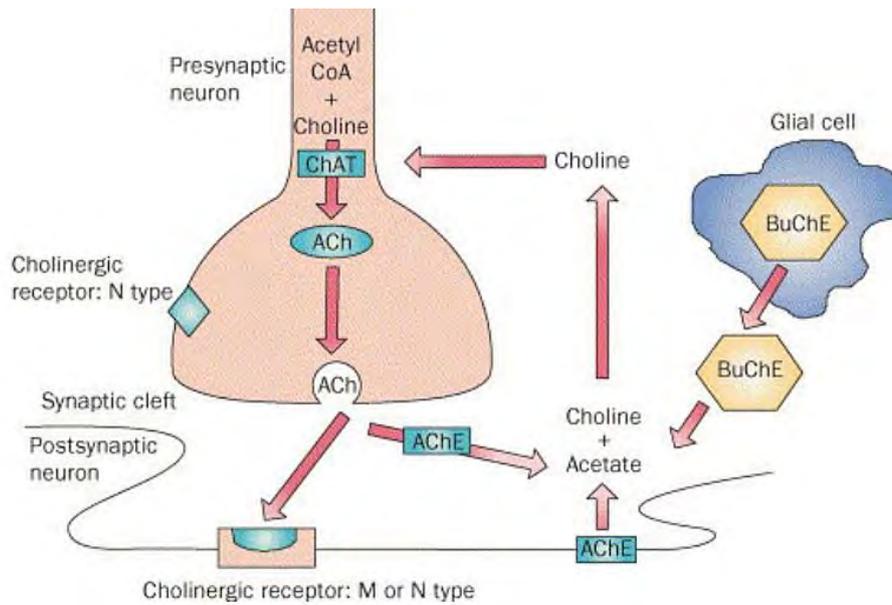


Figure 2.44 : Représentation schématique du système cholinergique.

1.5 La thérapeutique et la maladie d'Alzheimer

Plusieurs revues spécialisées permettent de faire le point sur les différentes approches thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer.²⁵⁵ Les seuls traitements administrés aux patients actuellement agissent sur les symptômes de la maladie mais non sur les causes de son développement, c'est pourquoi les axes de recherche sont orientés vers cet objectif et font l'objet d'un intérêt croissant.

Le but du traitement médicamenteux spécifique est double : stabiliser ou au moins freiner la progression de la maladie et améliorer les troubles psycho-comportementaux souvent associés à cette pathologie. Ces traitements symptomatiques sont prescrits pour limiter le déficit en neurotransmetteurs et améliorer ainsi la sémiologie clinique ou retarder la progression des déficits observés, et ils traitent les conséquences des lésions, mais non sur leurs causes. Le gain thérapeutique obtenu disparaît après arrêt du traitement.

Les *anti-cholinestérases* sont les premiers médicaments ayant une action démontrée dans la maladie d'Alzheimer. Ils augmentent la quantité d'acétylcholine (ACh) dans la synapse, en bloquant l'*acétylcholinestérase* (AChE) qui dégrade l'ACh dans la fente synaptique. Les

²⁵⁵ (a) Klafki, H. W.; Staufenbiel, M.; Kornhuber, J.; Wiltfang, J. *Brain*, **2006**, *129*, 2840-2855; (b) Saito, S.; Ihara M. *Front Aging Neurosci.* **2014**, *6*, 290.

effets indésirables sont des effets cholinomimétiques (nausées, vomissements, diarrhées, agitation, et confusion).

Actuellement, seuls quatre médicaments sont commercialisés (Figure 2.45) : la *Tacrine* (Cognex®) ; l'*Huperzine A* ou *Donépézyl* (Aricept®) ; la *Rivastigmine* (Exelon®) et la *Galanthamine* (Reminyl®) (2001).²⁵⁶

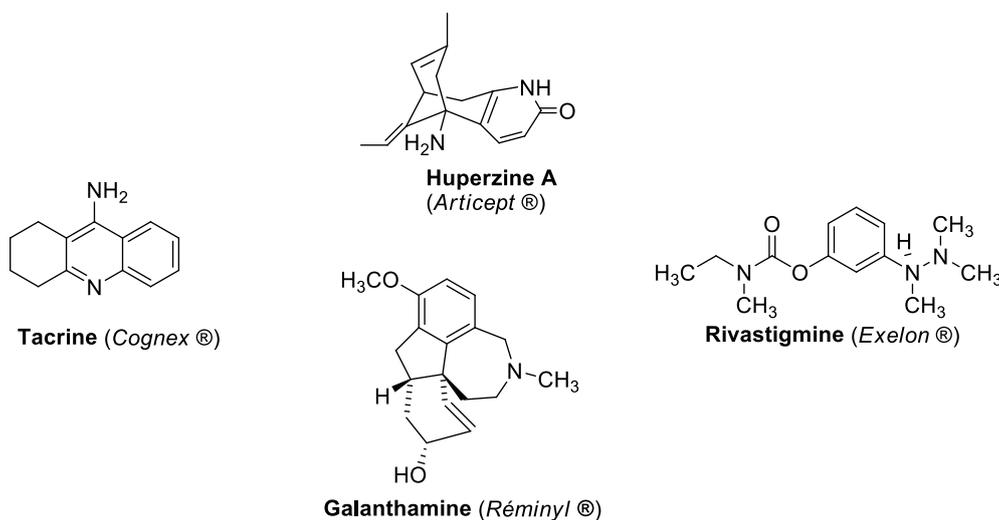


Figure 2.45 : Médicaments anti-Alzheimer commercialisés.

La Tacrine, première molécule ayant été proposée dans le traitement symptomatique des démences de type Alzheimer, elle agit principalement en inhibant l'activité de l'*acétylcholinestérase (AChE)*, mais aussi celle de la *butyrylcholinestérase*. Malheureusement comme toute prescription médicale, l'absorption de ce médicament commercialisé sous le nom de *Cognex®*, est très souvent accompagnée d'effets secondaires. L'effet indésirable majeur de la Tacrine est son hépatotoxicité qui se traduit par l'élévation réversible des transaminases hépatiques sanguines, en particulier celle de l'*alanine aminotransférase (ALAT)*, la faible sélectivité des effets cholinergiques périphériques,²⁵⁷ ainsi que l'inhibition des canaux à sodium et potassium. Les propriétés pharmacologiques de la Tacrine engendrent d'autres effets indésirables et très incommodes tels les nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux

²⁵⁶ Bachurin, S. O. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23(1), 48-88.

²⁵⁷ Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, 271, 992-998.

et neurologiques, etc.), font que ce médicament a été récemment proscrit et même retiré du marché aux USA, en faveur d'inhibiteurs de seconde génération.²⁵⁸

Ces composés, tels que le donepezil (*Aricept*®) et la galantamine (*Reminyl*®), ciblent l'*acétylcholinestérase* et l'inhibent de façon compétitive. Ils semblent également avoir une fonction agoniste sur les récepteurs cholinergiques nicotiques,²⁵⁹ et pallient ainsi efficacement les déficits en acétylcholine. Enfin, la rivastigmine (*Exelon*®), de la famille des carbamates, est un inhibiteur de type "slow-binding" des deux formes *acétylcholine* et *butylcholine estérases*. Cette capacité à inhiber deux enzymes impliquées dans la maladie est probablement responsable de sa meilleure efficacité pour augmenter les taux d'acétylcholine, comparée au donepezil et à la Galanthamine (qui n'en inhibent qu'une seule).

Pour pallier à la dégradation de l'acétylcholine, la préparation d'inhibiteurs plus efficaces, moins toxiques et présentant une diminution, voire une suppression, de certains effets secondaires incommodes, la mise au point de nouveaux agents anti-*Alzheimer*, dont celle portant sur des modifications de la structure de la Tacrine elle-même, représente une approche intéressante pour de nombreux chercheurs.^{260,261}

Nous exposerons dans ce qui suit de façon succincte l'essentiel des travaux réalisés dans la préparation d'analogues de la Tacrine rapportés dans la littérature, ainsi que les progrès enregistrés dans le domaine biologique (inhibition d'enzymes et sélectivité, hépatotoxicité, etc.), suite à l'introduction de modifications structurales.

I.6 La Tacrine et les modifications structurales

La 9-amino-5,6,7,8-tétrahydroacridine ou *Tacrine* est une molécule composée de trois cycles accolés, un noyau benzénique (noyau **a**), un cycle pyridinique (noyau **b**) porteur d'une fonction amine, et un cyclohexane (noyau **c**). Dans la préparation des analogues de la Tacrine rapportés dans la littérature, les modifications structurales introduites ont lieu essentiellement sur les deux cycles accolés le noyau benzénique **a** et le cycle insaturé **c**, le noyau central (cycle pyridinique **b**) étant essentiel pour l'activité demeure intact.

²⁵⁸ O'Brien, P. J.; Irwin, W.; Diaz, D.; Howard-Cofield, E.; Krejsa, C. M.; Slaughter, R.; Gao, B.; Kaludercic, N.; Angeline, A.; Bernardi, P.; Brain, P.; Hougham, C. *Arch Toxicol.* **2006**, *80*, 580-604.

²⁵⁹ Arias, E.; Gallego-Sandín, S.; Villarroya, M.; García, A. G.; López, M. G. *J. Pharm.* **2005**, *315*, 1346-1353.

²⁶⁰ Decker, M. *Recent Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 221-229.

²⁶¹ Youdim, M. B. H.; Buccafusco, J. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 27-35.

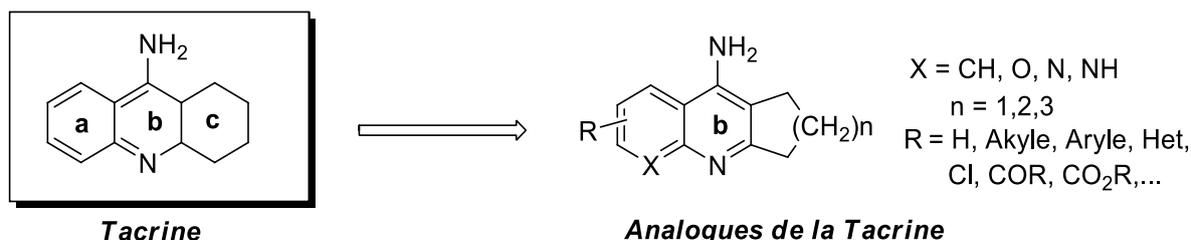


Figure 2.46 : La Tacrine et les modifications structurales.

Quelques modifications de la structure de la Tacrine ont porté sur le cycle benzénique (cycle a). Certains composés hybrides Tacrine-1,4-dihydropyridine (les Tacripyrimedones) ont montré une activité inhibitrice envers l'*acétylcholinestérase* modérée et sont inactifs envers la *butyrylcholinestérase*. Ce qui représente, selon les auteurs, une famille nouvelle d'analogues de Tacrine à application thérapeutique potentielle dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.²⁶²

Marco-Contelles, et son équipe ont échangé le cycle benzénique dans la structure de la Tacrine par un cycle furanique (pyrrolique) ou 1,3-thiazole, diversement substitué.²⁶³ Très récemment, la même équipe a préparé une série de dérivés hybrides chromène-tacrine dont l'un des composés, le 11-amino-12-(3,4,5-triméthoxyphényl)-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-chroméno [2,3-*b*]quinolin-3-ol présente une bonne inhibition de l'*AChE*, il est non toxique et n'exerce pas d'inhibition de la *BuChE*. De plus, c'est un anti-oxydant de la LPO (peroxydation des lipides) et possède de bonnes propriétés neuro-protectrices. Ce composé est l'agent le plus prometteur pour le traitement de la maladie d'*Alzheimer* (Figure 2.47).²⁶⁴

Une étude approfondie de la littérature montre également que quelques tentatives de préparation de nouveaux inhibiteurs plus efficaces, moins toxiques et plus sélectifs procédant à l'introduction de modifications du cycle (c) de la structure de la Tacrine, ont été réalisées.

²⁶² León R.; de los Ríos, C.; Marco-Contelles, J. L.; Huertas, O.; Barrile, X.; Luque, J. F.; López, M. G.; Garciab, A. G.; Villarroja, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7759-7769.

²⁶³ Martins, C.; Carreiras, C. M.; León, R.; de los Ríos, C.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Iriepa, I.; Moraleda, I.; Gálvez, E.; García, M.; Egea, J.; Samadi, A.; Chioua, M.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6119-6130.

²⁶⁴ Oset-Gasque, M. J.; Pilar González, M.; Pérez-Peña, J.; García-Font, N.; Romero, A.; del Pino, J.; Ramos, E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Soriano, E.; Chioua, M.; Samadi, A.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 491-501.

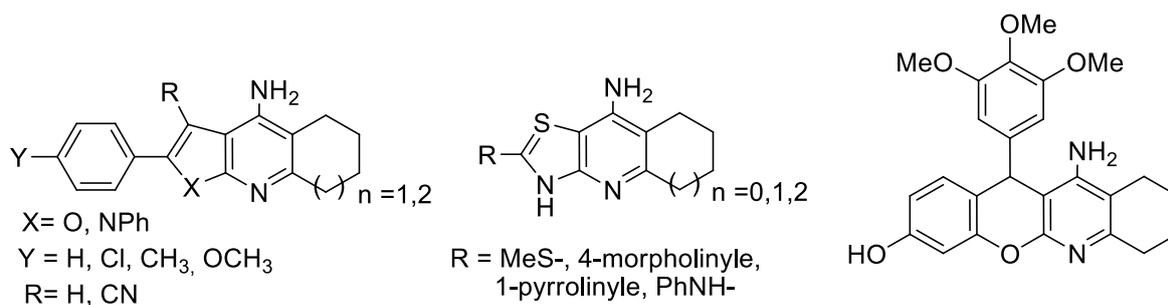
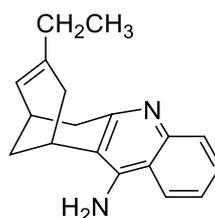


Figure 2.47 : Exemples de modifications structurales du noyau (a) de la Tacrine.

Badia, et coll.²⁶⁵ ont réalisé une pharmaco-modulation convergente de l'Huperzine A et de la Tacrine, et préparé toute une série de composés hybrides. Parmi les composés préparés, celui porteur d'un substituant éthylidène (double liaison intra-cyclique) s'est avéré un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE) plus puissant que la Tacrine.



Hybride tacrine-Huperzine A

Figure 2.48 : Autre exemple de modification structurale du noyau (a) de la Tacrine.

Des dérivés de la Velnacrine (9-amino-8-hydroxy-5,6,7-trihydroacridine) dont le cycle saturé contient un atome de soufre en position 3, préparés par Tabbarini, et coll.²⁶⁶ sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase moins toxiques que la Tacrine. L'utilisation de l'irradiation micro-onde dans les conditions de la réaction de Friedländer par Samadi, et Coll.²⁶⁷, a permis de préparer différents analogues de la Tacrine, à partir de 2-aminopyridine-

²⁶⁵ Badia, A.; Banos, J. E.; Camps, P.; Contreras, J.; Gorbis, D. M.; Munoz-Torrero, D.; Simon, M.; Vivas, M. N. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 427-440.

²⁶⁶ Schutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Kapples, K. J.; Cornfeldt, M. L.; Szewczak, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1805-1813.

²⁶⁷ Samadi, A.; Valderasa, C.; de los Ríos, C.; Bastida, A.; Chioua, M.; González-Lafuente, L.; Colmena, I.; Luis Gandiab, L.; Romero, A.; del Barrio, L.; Martín-de-Saavedra, M. D.; López, G.M.; Villarroya, M.; Marco-Contelles, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 122-133.

3,5-dicarbonitriles et du 1-benzyl-4-pipéridone. La majorité des composés préparés ont montré une bonne inhibition de l'*AChE*, et une sélectivité remarquable par rapport à la *BuChEI*.



Figure 2.49 : Exemples de modifications structurales du cycle (c) de la Tacrine.

On signalera également que des réactions de couplage avec d'autres entités, sans changement de la structure acridine, sont également rapportées.

Dans ce contexte, Fang, et Coll.²⁶⁸ ont montré que des hybrides tacrine-acide férulique possèdent une activité inhibitrice de l'*acétylcholinestérase* supérieure à celle de la Tacrine. L'un des composés préparés (représenté ci-dessous) a montré une action inhibitrice réversible et non-compétitive pour l'*acétylcholinestérase* indiquant une interaction avec le site anionique périphérique, mais une action compétitive inhibitrice réversible pour la *butyrylcholinestérase*. L'étude a également révélé que certains composés préparés ont une grande capacité à absorber les espèces réactives de l'oxygène (antioxydants).

Minarini, et coll.²⁶⁹ ont montré que l'hybride cystamine-tacrine dimère (la connexion entre les fonctions amines de la bis-tacrine (pont heptaméthylène) est remplacé par la cystamine) est moins toxique que son congénère bis-tacrine qui est mille fois plus puissant que la Tacrine,²⁷⁰ qu'il inhibe l'*AChE* et la *BuChE* (*butyrylcholinestérase*), que l'inhibition des activités de la β -amyloïde (A β) (auto et agrégation induite) est comparable, et qu'il possède une action neuro-protectrice sur les lignées cellulaires SH-SY5Y contre les lésions oxydatives générés par H₂O₂, et ce par activation des *kinases* 1 et 2 (ERK1/2) et de la *protéine kinase B* (PKB).

²⁶⁸ Fang, L.; Kraus, B.; Lehmann, J.; Heilmann, J.; Zhang, Y.; Decker, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2905-2909.

²⁶⁹ Minarini, A.; Milelli, A.; Tumiatti, V.; Rosini, M.; Simoni, E.; Bolognesi, M. L.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Motori, E.; Angeloni, C.; Hrelia, S. *Neuropharmacology*, **2012**, *62*, 997-1003.

²⁷⁰ Pang, Y. P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 236-246.

Récemment, *da Costa*, et *coll.*²⁷¹ ont montré que certains composés hybrides tacrine-lophine, sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de l'*acétylcholinestérase* et de la *butyrylcholinestérase* à de très faibles concentrations ($IC_{50} \approx 10^{-9}$ M).

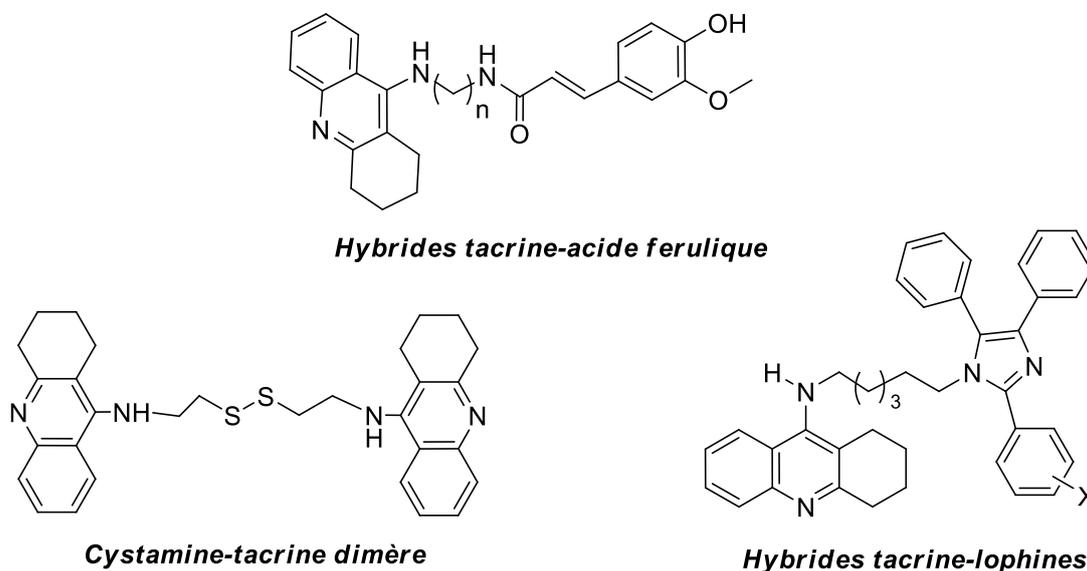


Figure 2.50 : Quelques hybrides de Tacrine modifiés sur le groupement amine.

I.7 Préparation des analogues de la Tacrine : la réaction de *Friedländer*

Cette réaction consiste en une addition-cyclo-déshydratation de l'antranilonitrile à la cyclohexanone catalysée par un acide de Lewis au reflux du solvant. Deux modes opératoires sont les plus utilisés : $BF_3 \cdot Et_2O$ /toluène,²⁷² ou $AlCl_3$ /1,2-dichloroéthane (ou dioxane), le second tandem étant le plus souvent utilisé.²⁷³

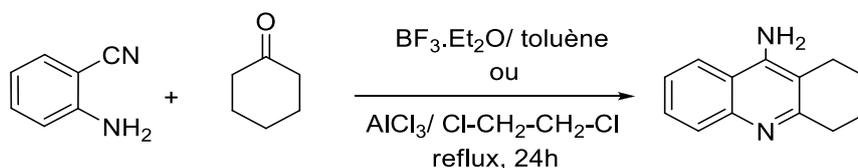


Schéma 2.69

²⁷¹ da Costa, J. S.; Bizarro-Lopes, J. P.; Russowsky, D.; Petzhold, C. L.; de Amorim-Borges, A. C.; Ceschi, M. A.; Konrath, E.; Batassini, C.; Santana-Lunardi, P.; Saraiva-Gonçalves, C. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 556-563.

²⁷² Mc Kenna, M. T.; Proctor, G. R.; Young, L. C.; Harvey, A. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516-3523.

²⁷³ (a) Kuthan, J. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1995**, *62*, 20-98; (b) Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Temperini, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M. G.; Fravolini, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921-2928; (c) Wang, X. S.; Shi, D. Q.; Tu, S. J.; Yao, C. S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 119-126; (d) Bergauer, M.; Gmeiner, P. *Synthesis*, **2001**, 2281-2288.

Toute une série de dérivés analogues de la Tacrine a été préparée par addition de dérivés de cycloalcanone dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer* (AlCl_3 au reflux du 1,2-dichloroéthane ou dioxane), à des précurseurs tel le 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4*H*-pyrane (1,4-dihydropyridine ou pyridine)-3-carboxylate d'éthyle associés en position 4 à divers hétérocycles et autres aryles.²⁷⁴ Le pouvoir inhibiteur envers l'*acétylcholinestérase* (*AChEI*) de ces composés ainsi que leur activité neuro-protectrice ont été également évalués.²⁷⁵

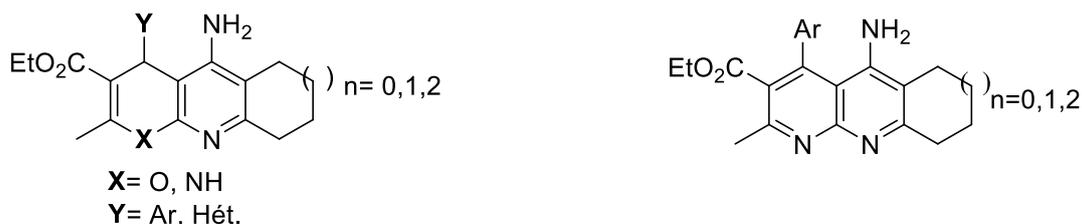


Figure 2.51 : Autres exemples de dérivés hybrides de Tacrine fonctionnalisés.

II. Résultats et discussion

Dans le cadre des investigations entreprises ayant pour objectif la préparation d'analogues structuraux de la Tacrine porteurs du motif 1-méthylimidazole, nous avons opté pour l'utilisation comme précurseurs, les composés hybrides 1-méthylimidazole-4*H*-pyrane, -4*H*-(benzo)chromène, et -pyridine précédemment préparés (Figure 2.52). Notre choix est basé principalement sur la présence de sites favorables aux transformations chimiques envisagées, et sur la variété structurale des composés en notre possession.

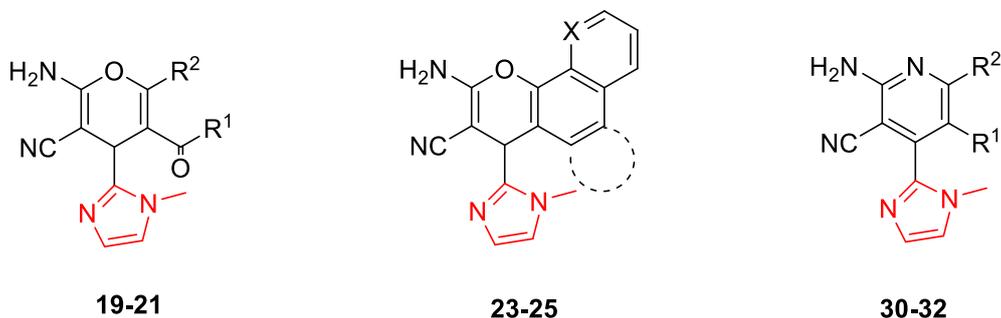


Figure 2.52 : Précurseurs potentiels d'analogues de la Tacrine.

²⁷⁴ (a) Shestopalov, A. M.; Niazimbetova, Z. I.; Evans, D. H.; Niyazymbetov, M. *Heterocycles*, **1999**, *51*, 1101-1107; (b) Abdel-Latif, F. F.; Shaker, R. M. *Ind. J. Chem.* **1990**, *29B*, 322-325; (c) Elgemeie, G. E. H.; Gohar, A.-El.-K. M.; Regalia, H. A.; Elfahram, H. A. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 131-133.

²⁷⁵ Martinez-Grau, A.; Marco-Contelles, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3165-3170.

Les dérivés hybrides 1-méthylimidazole-4*H*-pyrane **19-21**, 1-méthylimidazole-4*H*-(benzo)chroméne **23-25** et 1-méthylimidazole-pyridine **30-32**, porteurs d'une fonction amine libre et d'un nitrile vicinal, ont été soumis à l'action de cycloalcanone en présence d' AlCl_3 comme catalyseur.

L'addition de cycloalcanones aux dérivés de 6-amino-5-cyano-2-méthyl-3-substitué-4*H*-(1-méthylimidazol-2-yl)pyrane **19-21**, conduit dans les conditions standards de *Friedländer* (AlCl_3 , reflux du 1,2-dichloroéthane), aux analogues de la Tacrine correspondants avec des rendements globalement satisfaisants, après traitement et séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice. La réaction est représentée dans le schéma qui suit, et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2.70.

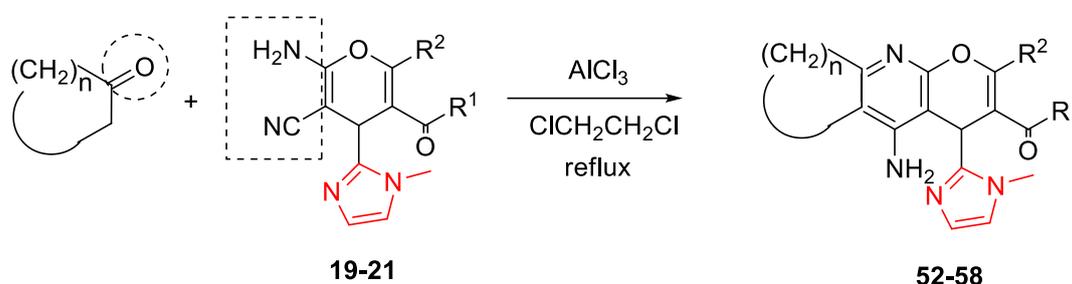


Schéma 2.70

Tableau 2.7 : Dérivés hybrides 4*H*-pyrane -tacrine préparés

Composé	R ¹	R ²	n	Rdt*(%)	T.fus °C
52	OEt	CH ₃	0	54	160-1
53	OEt	CH ₃	1	72	222-4
54	OEt	CH ₃	2	74	198
55	CH ₃	CH ₃	1	52	243-5
56	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂		0	51	>260
57	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂		1	35	>260
58	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂		2	60	>260

*Rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques (IR, RMN ¹H et RMN ¹³C) sont en bon accord avec les structures proposées.

L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus montre, outre les signaux attendus, la présence d'un singulet large d'intégration 2H attribué aux protons du groupement amine, ainsi que les signaux des protons du motif cycloalcanone qui résonnent à champ fort dans l'intervalle [3-1] ppm.

Le spectre RMN ^{13}C de ces composés présentent à champ fort les signaux correspondant aux carbones hybridés sp^3 tertiaires entre 34 et 14 ppm.

La réaction de cycloalcanones avec les dérivés de 4*H*-(benzo)chroméne **23-25** associés au motif 1-méthylimidazole catalysée par AlCl_3 , conduit, au reflux du dioxane, à la formation des dérivés hybrides de la Tacrine correspondants avec des rendements variables (38-70%). La réaction est représentée ci-dessous et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau qui suit :

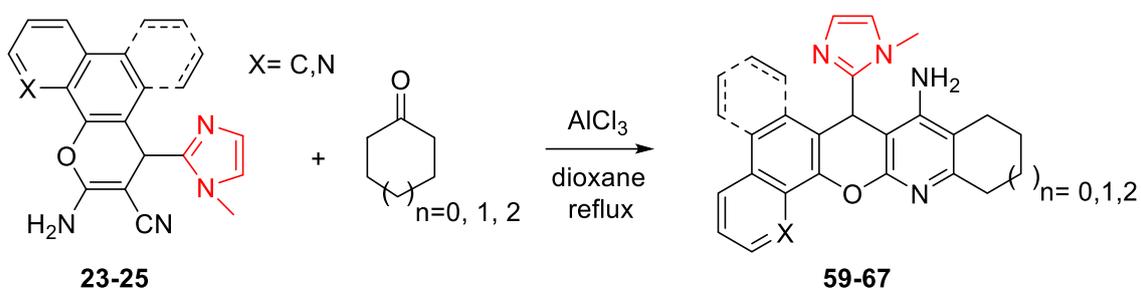


Schéma 2.71

Tableau 2.8 : Dérivés hybrides 4*H*-(benzo)chroméne -tacrine préparés.

Entrée	Substrat	n	Produits	Rdt*(%)	T.fus °C
1	23	0	59	70	>260
2	23	1	60	52	>260
3	23	2	61	62	>260
4	24	0	62	55	>260
5	24	1	63	59	>260
6	24	2	64	60	>260
7	25	0	65	65	>260
8	25	1	66	38	>260
9	25	2	67	40	206-7

*Rendement en produit pur

L'analyse des résultats montre que les rendements en produits purs des dérivés de naphtho-4*H*-pyrane **59-64** (entrées 1-6) sont satisfaisants dans les trois cas de fusion de cycloalcanes (52-70%). Pour les dérivés de la benzopyridine-4*H*-pyrane **65-67** (entrées 7-9), on observe un rendement satisfaisant lorsqu'on additionne la cyclopentanone (**65**, 65%), et une chute dramatique de ce dernier lors de la réaction d'addition-hétérocyclisation de la cyclohexanone (38%) ou de la cycloheptanone (40%), cela étant probablement lié à la taille du cycloalcane fusionné (6 et 7 chaînons).

Les résultats spectroscopiques (IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C) sont en bon accord avec les structures proposées. L'analyse de spectre RMN du proton des composés obtenus montre, outre les signaux attendus assignés aux protons du motif 4*H*-pyrane, et aux protons du noyau imidazole, la présence d'un singulet large d'intégration 2H attribué aux protons du groupement amine, ainsi que les protons de cycloalcanone qui sortent dans la région des champs forts dans l'intervalle [3-1] ppm. Le spectre RMN ^{13}C de ces composés présentent à champ fort les signaux correspondant aux carbones hybridés sp^3 entre 34 et 14 ppm,

La structure de composé **63** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline de ce composé est représentée dans la figure ci-dessous.

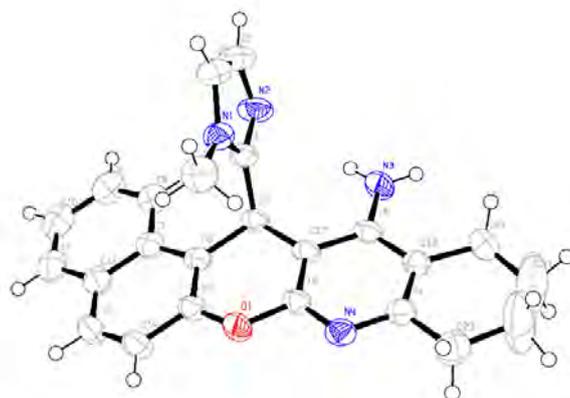


Figure 2.53 : Représentation ORTEP du composé **63**.

Au final, la réaction de cycloalcanones (cyclohexanone et cycloheptanone) avec les dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyridines **30-32** conduit dans les conditions standards de *Friedländer* (AlCl_3 , reflux du 1,2-dichloroéthane), aux analogues de la Tacrine correspondants avec de très bons rendements, après traitement et séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice. La réaction est représentée dans le schéma qui suit, et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2.9.

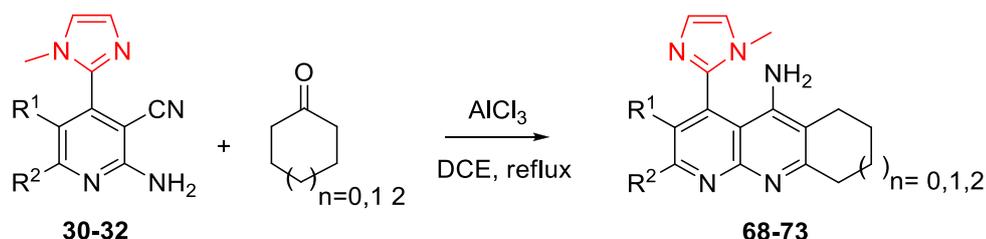


Tableau 2.9 : Dérivés hybrides pyridino-tacrine préparés.

Composé	substrat	n	Rdt(%)	T.fus °C
68	30	0	85	240-2
69	30	1	90	174-6
70	30	2	93	206-8
71	31	1	82	232-4
72	31	2	95	190-2
73	32	2	84	214-6

Les résultats spectroscopiques (IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C) sont en bon accord avec les structures proposées. L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus montre, outre les signaux attendus assignés aux protons du motif 1-méthylimidazole, la présence d'un singulet large dans l'intervalle [4.67-3.28] ppm d'intégration 2H attribué aux protons du groupement amine, les protons de cycloalcanone sortent à champ fort dans l'intervalle [3.24-1.18] ppm. Les spectres RMN ^{13}C présentent entre autres les signaux attribués aux carbones hybridés sp^3 entre 39.4 et 22.1 ppm.

Le mécanisme réactionnel est décrit dans le schéma 2.73. La première étape est la formation de l'imine, qui est en équilibre avec l'énamine. Celle-ci permet la cyclisation par le déplacement du doublet non liant de l'azote. L'hydrolyse en milieu basique conduit au composé analogue de la tacrine correspondant.

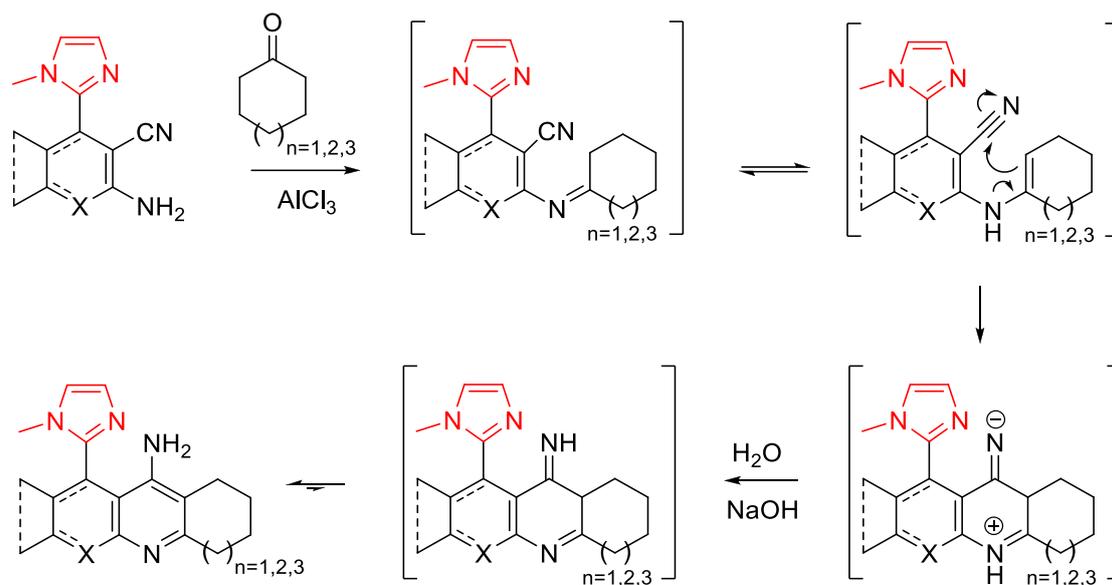


Schéma 2.73

III. Partie expérimentale

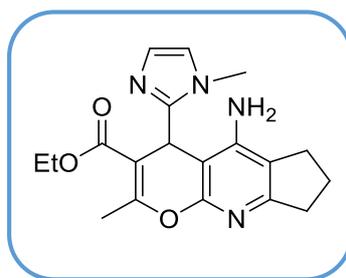
III.1 Préparation des analogues de la Tacrine

Mode opératoire : Dans un ballon de 50 mL, on place 1.0 éq. du dérivé de 1-méthylimidazole-4*H*-pyrane **19-21** -4*H*-(benzo)chroméne **23-25** ou -pyridine **30-32**), dissous dans une quantité de DCE (ou de dioxane), on additionne 1,5 éq. du cycloalcanone et 1.5eq de AlCl₃, puis on chauffe le mélange à 80°C pendant une nuit. On laisse revenir à la température ambiante, on évapore le solvant puis on ajoute de l'eau glacé (dans le cas du dioxane on concentre la solution, puis le résidu est versé dans un bécher contenant de l'eau glacée). Après basification avec une solution de NaOH 10%, le précipité formé est filtré. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant l'acétate d'éthyle (dans le cas des dérivés de la pyridine on utilise un mélange acétate d'éthyle/MeOH 1:1).

- a. A partir de 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyran-3-carboxylate d'éthyle **19**

5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4,6,7,8-tétrahydrocyclopenta[*e*]pyrano[2,3-*b*] pyridin-3-carboxylate d'éthyle

52



Rdt= 54% ; **T.fusion**=160-1°C ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3344 (NH₂), 1704 (CO) cm⁻¹.

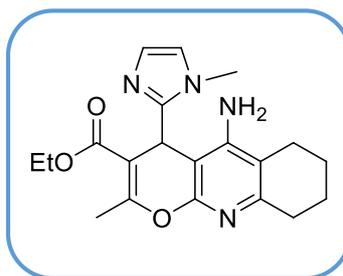
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.85 (s, 1H, H₄), 6.66 (s, 1H, H₅), 5.43 (s, 1H, H_{4'}), 5.11 (s, 2H, NH₂), 4.14-4.02 (m, 2H, CH₂), 3.42 (s, 1H, NCH₃), 2.87-2.77 (m, 2H, CH₂), 2.65-2.59 (m, 2H, CH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.05-2.02 (m, 2H, CH₂), 2.05-1.14 (m, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 166.4, 162.4, 161.3, 155.6, 150.1, 147.0, 126.2, 122.6, 118.1, 101.6, 94.5, 60.4, 34.4, 34.3, 32.9, 27.0, 22.1, 19.3, 14.1.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 64.39; H, 6.26; N, 15.81. Trouvé : C, 64.16; H, 6.37; N, 15.77.

5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléin-3-carboxylate d'éthyle

53



Rdt= 72% ; **T.fusion**=222-4°C ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{max} 3343 (NH_2), 1701(CO) cm^{-1} .

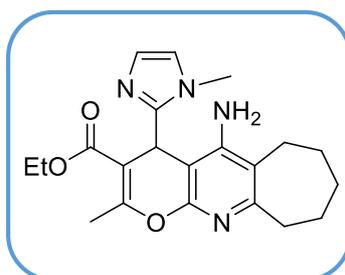
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 6.86 (s, 1H, H_4), 6.67 (s, 1H, H_5), 5.42 (s, 1H, H_4'), 5.15 (s, 2H, NH_2), 4.22-3.99 (m, 2H, CH_2), 3.43 (s, 1H, NCH_3), 2.70-2.68 (m, 2H, CH_2), 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.35-2.17 (m, 2H, CH_2), 1.73-1.15 (m, 4H, CH_2), 1.13-1.10 (m, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9MHz) : δ 166.5, 161.4, 154.3, 153.4, 152.1, 147.0, 126.2, 122.6, 113.6, 101.7, 94.3, 60.5, 34.5, 33.0, 32.5, 22.8, 22.5, 22.3, 19.4, 14.2.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 65.20 ; H, 6.57 ; N, 15.21. Trouvé : C, 65.41 ; H, 6.33 ; N, 15.02.

5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4,6,7,8,9,10-héxahydrocyclohepta[*e*]pyrano [2,3-*b*]pyridin-3-carboxylate d'éthyle

54



Rdt= 74% ; **T.fusion**= 198°C ; Rf= 0.4 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3343 (NH₂), 1701 (CO) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.82 (s, 1H, H₄), 6.65 (s, 1H, H₅), 5.35 (s, 1H, H₄'), 5.19 (s_L, 2H, NH₂), 4.16-4.01 (m, 2H, CH₂), 3.40 (s, 3H, NCH₃), 2.81-2.77 (m, 2H, CH₂), 2.45-2.40 (m, 5H, CH₂, CH₃), 1.79-1.42 (m, 6H, CH₂), 1.12-1.14 (m, 3H, CH₃).

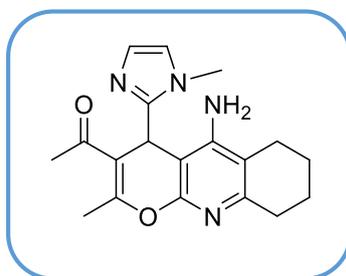
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 166.3, 161.2, 160.8, 152.9, 151.1, 146.8, 126.1, 122.6, 118.8, 101.7, 95.1, 60.3, 38.5, 34.5, 32.9, 32.0, 29.6, 26.6, 26.0, 25.5, 19.2, 14.1.

Microanalyse(CHN) : calculé pour C₂₁H₂₆N₄O₃ : C, 65.95 ; H, 6.85 ; N, 14.65. Trouvé : C, 66.01 ; H, 6.66 ; N, 14.84.

b. A partir du 5-acétyl-2-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-4H-pyran-3-carbonitrile 20

1-(5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano[2,3-b]quinoléin-3-yl) éthanone

55



Rdt= 52% ; **T.fusion**=243-5°C ; Rf= 0.4 (acétate d'éthyle).

IR (KBr) : ν_{\max} 3359 (NH₂), 1689 (CO) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.84 (s, 1H, H₄), 6.68 (s, 1H, H₅), 5.39 (s, 1H, H₄'), 5.07 (s_L, 2H, NH₂), 3.37 (s, 1H, NCH₃), 2.65-2.49 (m, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.23-2.15 (m, 5H, CH₂, CH₃), 1.75-1.67 (m, 4H, CH₂).

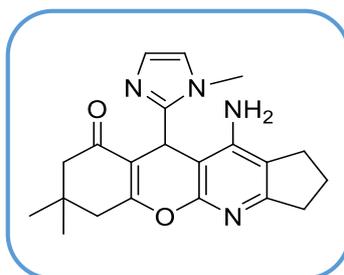
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 199.1, 159.2, 154.5, 153.2, 151.9, 146.2, 126.3, 123.3, 113.5, 109.4, 93.9, 35.2, 33.0, 32.4, 29.7, 22.7, 22.4, 22.2, 19.6.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $C_{19}H_{22}N_4O_2$: C, 67.44 ; H, 6.55 ; N, 16.56. Trouvé : C, 67.31; H, 6.63 ; N, 16.44.

c. A partir du 2-amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromène-3-carbonitrile 21

11-Amino-7,7-diméthyl-10-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3,6,7,8,10-hexahydrochroméno[2,3-*b*] cyclopenta[*e*]pyridin-9(1*H*)-one

56



Rdt= 51% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle, 5 éluions).

IR (KBr) : ν_{\max} 3442 (NH₂), 1643 (CO) cm⁻¹.

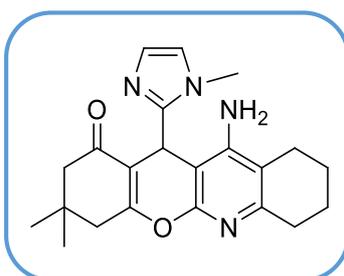
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.80 (s, 1H, H₄), 6.67 (s, 1H, H₅), 5.29 (s, 1H, H_{4'}), 4.98 (s, 2H, NH₂), 3.41 (s, 1H, NCH₃), 2.60-2.57 (m, 2H, CH₂), 2.43-2.22 (m, 4H, CH₂), 2.15-2.06 (m, 2H, CH₂), 1.96-1.04 (m, 2H, CH₂), 0.99 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 196.0, 165.7, 162.0, 155.4, 150.2, 146.7, 126.6, 122.0, 118.4, 109.0, 95.4, 50.5, 41.2, 34.0, 32.7, 31.8, 30.3, 28.3, 28.2, 26.9, 22.0.

Microanalyse(CHN) : calculé pour $C_{21}H_{24}N_4O_4$: C, 69.21 ; H, 6.64 ; N, 15.37. Trouvé : C, 69.01 ; H, 6.44 ; N, 15.55.

11-Amino-3,3-diméthyl-12-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,12-octahydro-1*H*-chroméno[2,3-*b*]quinoléin-1-one

57



Rdt= 35% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle, 5 éluions).

IR (KBr) : ν_{\max} 3341 (NH₂), 1702 (CO) cm⁻¹.

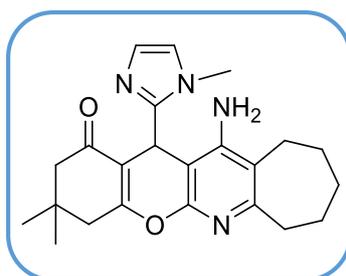
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.94 (s, 1H, H₄), 6.69 (s, 1H, H₅), 5.36 (s, 1H, H₄'), 4.99 (s_L, 2H, NH₂), 3.49 (s, 1H, NCH₃), 2.75-2.61 (m, 4H, CH₂), 2.40-2.20 (m, 4H, CH₂), 1.83-1.31 (m, 4H, CH₂), 1.14 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 196.3, 166.0, 161.2, 154.4, 152.4, 146.9, 127.1, 122.3, 114.1, 109.4, 95.4, 50.8, 41.6, 33.0, 32.5, 32.2, 30.8, 28.6, 22.9, 22.6, 22.4.

Microanalyse(CHN) : calculé pour C₂₂H₂₆N₄O₂ : C, 69.82; H, 6.92 ; N, 14.80. Trouvé : C, 69.66 ; H, 6.78; N, 14.67.

12-Amino-3,3-diméthyl-13-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3,4,7,8,9,10,11,13-octahydrochroméno[2,3-*b*]cyclohepta[*e*]pyridin-1(2*H*)-one

58



Rdt= 60% ; **T.fusion**>260°C; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle, 5 éluions).

IR (KBr) : ν_{\max} 3340 (NH₂), 1695 (CO) cm⁻¹.

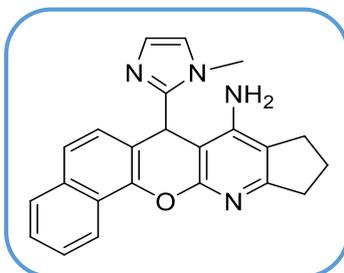
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 6.91 (s, 1H, H₄), 6.67 (s, 1H, H₅), 5.36 (s, 1H, H₄'), 5.04 (s_L, 2H, NH₂), 3.39 (s, 1H, NCH₃), 2.87-2.83 (m, 2H, CH₂), 2.59 (s, 2H, CH₂), 2.48-2.44 (m, 2H, CH₂), 2.30 (s, 2H, CH₂), 1.85-1.45 (m, 6H, CH₂), 1.11 (m, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 196.2, 165.9, 160.9, 153.1, 151.4, 146.8, 127.0, 122.3, 119.3, 109.4, 96.3, 50.8, 41.5, 38.7, 32.9, 32.1, 31.0, 28.6, 28.5, 26.7, 26.1, 25.7.

d. A partir du 2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile 23

7-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-7,9,10,11-tétrahydrobenzo[7,8]chroméno[2,3-*b*]cyclopenta[*e*]pyridin-8-amine

59



Rdt= 70% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.3 (acétate d'éthyle/n-hexane 1:1).

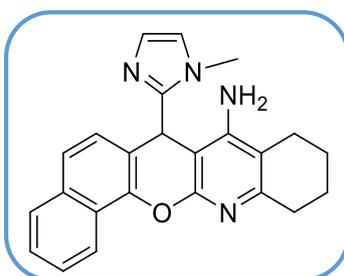
IR (KBr) : ν_{\max} 3352 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 8.19 (d, J = 8.4Hz, 1H, H_{naph}), 7.85-7.81 (m, 2H, H_{naph}), 7.53-7.39 (m, 3H, H_{naph}), 6.95 (s, 1H, H₄), 6.58 (s, 1H, H₅), 6.28 (s, 1H, H_{4'}), 5.32 (s_L, 2H, NH₂), 3.09 (s, 1H, NCH₃), 3.02-2.90 (m, 2H, CH₂), 2.73-2.63 (m, 2H, CH₂), 2.18-2.08 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 162.7, 156.7, 150.7, 149.5, 147.8, 131.7, 130.8, 130.3, 128.5, 127.5, 126.2, 124.7, 123.5, 123.0, 118.0, 117.6, 110.5, 94.7, 34.8, 34.5, 32.8, 27.2, 22.3.

7-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9,10,11,12-tétrahydro-7*H*-benzo[7,8]chroméno[2,3-*b*]quinoléin-8-amine

60



Rdt= 52% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.3 (acétate d'éthyle/n-hexane 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3355 (NH₂) cm⁻¹.

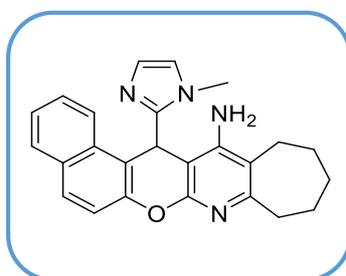
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 8.27 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, H_{naph}), 7.85-7.81 (m, 2H, H_{naph}), 7.50-7.40 (m, 3H, H_{naph}), 6.95 (s, 1H, H_4), 6.58 (s, 1H, H_5), 6.26 (s, 1H, H_4'), 5.32 (s, 2H, NH_2), 3.09 (s, 1H, NCH_3), 2.81-2.80 (m, 2H, CH_2), 2.45-2.25 (m, 2H, CH_2), 1.86-1.78 (m, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 154.6, 154.5, 152.6, 149.5, 147.7, 131.7, 130.7, 130.3, 128.5, 127.5, 126.1, 124.7, 123.5, 122.9, 118.0, 113.0, 110.6, 94.5, 34.8, 32.8, 32.7, 22.9, 22.7, 22.5.

Microanalyse (CHN) : calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: C, 75.37 ; H, 5.80 ; N, 14.65. Trouvé : C, 75.12 ; H, 5.75 ; N, 14.58.

7-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-7,9,10,11,12,13-hexahydrobenzo[7,8]chroméno[2,3-b]cyclohepta[e]pyridin-8-amine

61



Rdt= 62% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf=** 0.3 (acétate d'éthyle / n-hexane 1:1).

IR (KBr) : ν_{max} 3350 (NH_2) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 8.21 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, H_{naph}), 7.84-7.80 (m, 2H, H_{naph}), 7.51-7.42 (m, 3H, H_{naph}), 6.99 (s, 1H, H_4), 6.58 (s, 1H, H_5), 6.25 (s, 1H, H_4'), 5.43 (s, 2H, NH_2), 3.00 (s, 1H, NCH_3), 2.96-2.92 (m, 2H, CH_2), 2.57-2.52 (m, 2H, CH_2), 1.88-1.27 (m, 6H, CH_2).

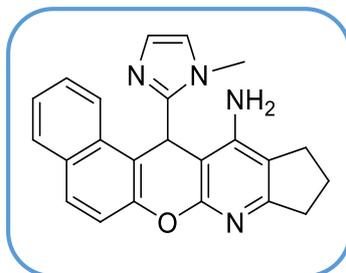
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 161.1, 154.1, 151.7, 149.5, 147.6, 131.6, 130.7, 130.3, 128.5, 127.4, 126.1, 124.7, 123.4, 123.0, 118.3, 117.9, 110.6, 95.3, 38.9, 34.9, 32.8, 32.3, 26.9, 26.5, 25.7.

Microanalyse(CHN) : calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: C, 75.73 ; H, 6.10 ; N, 14.13. Trouvé : C, 75.88 ; H, 6.02 ; N, 14.25.

e. A partir du 3-amino-1-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-benzo[*f*] chromène-2-carbonitrile 24

13-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9,10,11,13-tétrahydrobenzo[5,6]chroméno[2,3-*b*] cyclopenta[*e*]pyridin-12-amine

62



Rdt= 55% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.3 (acétate d'éthyle / n-hexane 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3352 (NH₂) cm⁻¹.

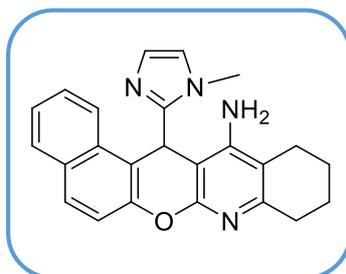
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 8.20 (d, J = 8.4Hz, 1H, H_{naph}), 7.86-7.82 (m, 2H, H_{naph}), 7.50-7.39 (m, 3H, H_{naph}), 6.96 (s, 1H, H₄), 6.59 (s, 1H, H₅), 6.29 (s, 1H, H_{4'}), 5.32 (s_L, 2H, NH₂), 3.08 (s, 1H, NCH₃), 2.99-2.91 (m, 2H, CH₂), 2.77-2.64 (m, 2H, CH₂), 2.21-2.09 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 162.8, 156.6, 150.6, 149.5, 147.8, 131.7, 130.8, 130.3, 128.5, 127.5, 126.3, 124.7, 123.5, 123.1, 118.0, 117.6, 110.5, 94.7, 34.8, 34.4, 32.9, 27.3, 22.1.

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₂₃H₂₀N₄O : C, 74.98 ; H, 5.47 ; N, 15.21. Trouvé : C, 75.01 ; H, 5.51 ; N, 15.02.

14-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9,11,12,14-tétrahydro-10*H*-benzo[5,6]chroméno[2,3-*b*] quinoléin-13-amine

63



Rdt= 59% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.3 (acétate d'éthyle/n-hexane 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3351 (NH₂) cm⁻¹.

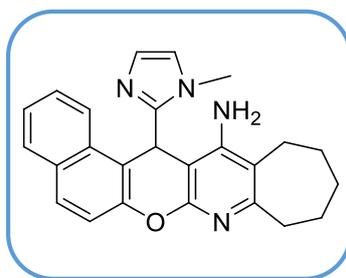
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 8.20 (d, J = 8.3Hz, 1H, H_{naph}), 7.84-7.80 (m, 2H, H_{naph}), 7.52-7.37 (m, 3H, H_{naph}), 6.94 (s, 1H, H₄), 6.56 (s, 1H, H₅), 6.25 (s, 1H, H_{4'}), 5.37 (s_L, 2H, NH₂), 3.08 (s, 1H, NCH₃), 2.88-2.72 (m, 2H, CH₂), 2.44-2.26 (m, 2H, CH₂), 1.85-1.77 (m, 4H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9MHz) : δ 154.5, 154.4, 152.6, 149.5, 147.6, 131.7, 130.7, 130.3, 128.5, 127.4, 126.1, 124.6, 123.4, 122.9, 118.0, 112.9, 110.5, 94.4, 34.7, 32.8, 32.6, 22.9, 22.7, 22.5.

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₂₄H₂₂N₄O : C, 75.37 ; H, 5.80 ; N, 14.65. Trouvé : C, 75.30 ; H, 5.82 ; N, 14.38.

15-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9,10,11,12,13,15-hexahydrobenzo[5,6]chroméno[2,3-*b*] cyclohepta[*e*]pyridin-14-amine

64



Rdt= 60% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.3 (acétate d'éthyle/n-hexane 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3355 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 8.21 (d, J = 8.2Hz, 1H, H_{naph}), 7.84-7.80 (m, 2H, H_{naph}), 7.52-7.37 (m, 3H, H_{naph}), 6.95 (s, 1H, H₄), 6.57 (s, 1H, H₅), 6.32 (s, 1H, H_{4'}), 5.43 (s_L, 2H, NH₂), 3.09 (s, 1H, NCH₃), 2.96-2.92 (m, 2H, CH₂), 2.57-2.53 (m, 2H, CH₂), 1.87-1.53 (m, 6H, CH₂).

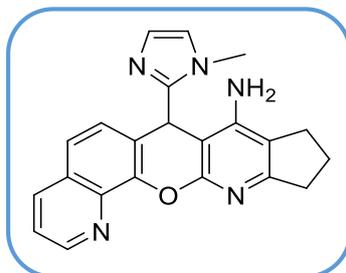
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 161.1, 154.1, 151.7, 149.5, 147.6, 131.7, 130.7, 130.3, 128.5, 127.4, 126.2, 124.6, 123.4, 123.0, 118.3, 117.9, 110.6, 95.4, 38.9, 35.0, 32.8, 32.3, 26.9, 26.2, 25.7.

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₂₅H₂₄N₄O : C, 75.73 ; H, 6.10 ; N, 14.13. Trouvé : C, 75.66 ; H, 6.23 ; N, 14.01.

f. A partir de 2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyrano [3,2-*h*]quinoléin-3-carbonitrile 25

7-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-7,9,10,11-tétrahydrocyclopenta[5',6']pyrido[3',2':5,6] pyrano[3,2-*h*]quinoléin-8-amine

65



Rdt= 65% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle/MeOH 2:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3349 (NH₂) cm⁻¹.

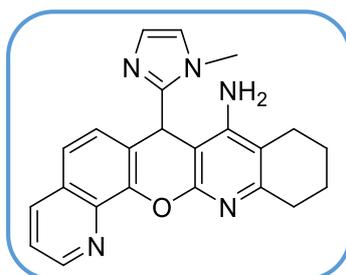
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 9.00-8.98 (m, 1H, H_{naph}), 8.11-8.07 (m, 1H, H_{naph}), 7.47-7.44 (m, 2H, H_{naph}), 7.34-7.23 (m, 1H, H_{naph}), 6.94 (s, 1H, H₄), 6.71 (s, 1H, H₅), 5.89 (s, 1H, H₄'), 4.92 (s_L, 2H, NH₂), 3.10 (s, 1H, NCH₃), 2.95-2.87 (m, 2H, CH₂), 2.70-2.59 (m, 2H, CH₂), 2.15-2.04 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 163.1, 156.7, 150.4, 150.2, 147.8, 146.1, 138.5, 135.6, 128.6, 126.4, 126.3, 123.3, 122.5, 122.1, 117.5, 116.3, 93.5, 36.9, 34.3, 33.0, 27.1, 22.2.

Microanalyse(CHN) : calculé pour C₂₂H₁₉N₅O : C, 71.53 ; H, 5.18 ; N, 18.96. Trouvé : C, 71.48 ; H, 5.33 ; N, 19.01.

7-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-7,9,10,11,12-pentahydrocyclohexa[5',6']pyrido[3',2':5,6] pyrano[3,2-*h*]quinoléin-8-amine

66



Rdt= 38% ; **T.fusion**>260°C ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle/MeOH 2:1).

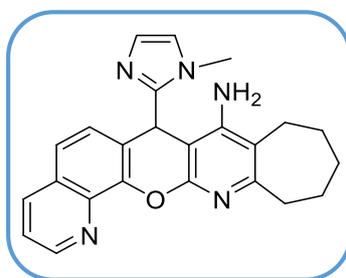
IR (KBr) : ν_{\max} 3347 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 9.09-9.07 (m, 1H, H_{naph}), 8.13-8.10 (m, 1H, H_{naph}), 7.50-7.45 (m, 2H, H_{naph}), 7.30-7.26 (m, 1H, H_{naph}), 6.98 (s, 1H, H₄), 6.71 (s, 1H, H₅), 5.88 (s, 1H, H₄'), 4.93 (s_L, 2H, NH₂), 3.12 (s, 1H, NCH₃), 2.90-2.82 (m, 2H, CH₂), 2.40-2.31 (m, 2H, CH₂), 1.83 (s, 4H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 155.2, 154.4, 152.1, 150.5, 147.9, 146.2, 138.6, 135.6, 128.6, 126.6, 126.5, 123.3, 122.4, 122.2, 116.4, 112.8, 93.4, 37.1, 33.0, 32.5, 22.9, 22.6, 22.5.

7-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-7,9,10,11,12,13-hexahydrocyclohepta[5',6']pyrido
[3',2':5,6] pyrano[3,2-*h*]quinoléin-8-amine

67



Rdt= 40% ; **T.fusion**=206-7°C (décomposition) ; **Rf**= 0.4 (acétate d'éthyle/MeOH 2:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3429 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 9.00-8.98 (m, 1H, H_{naph}), 8.06-8.03 (m, 1H, H_{naph}), 7.43-7.36 (m, 2H, H_{naph}), 7.28-7.21 (m, 1H, H_{naph}), 6.89 (s, 1H, H₄), 6.65 (s, 1H, H₅), 5.77 (s, 1H, H₄'), 4.99 (s_L, 2H, NH₂), 3.04 (s, 1H, NCH₃), 2.90-2.76 (m, 2H, CH₂), 2.63-2.47 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.46 (m, 6H, CH₂).

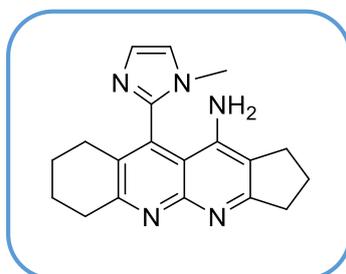
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 161.5, 153.9, 151.1, 150.3, 147.6, 145.9, 138.3, 135.5, 128.4, 126.4, 126.3, 123.2, 122.3, 122.0, 118.1, 116.4, 94.2, 38.4, 37.1, 32.8, 32.1, 26.8, 26.1, 25.5.

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₂₄H₂₃N₅O : C, 72.52 ; H, 5.83 ; N, 17.62. Trouvé : C, 72.67 ; H, 5.85 ; N, 17.41.

g. A partir de 2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydro quinoléine-3-carbonitrile 30

10-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1*H*-benzo[*b*] cyclopenta[*g*][1,8]naphthyridin-11-amine

68



Rdt= 85% ; **T.fusion**=240-2°C ; **Rf**= 0.4 (MeOH/AcOEt 1:1).

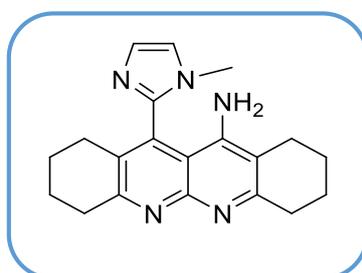
IR (KBr) : ν_{\max} 3367 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.21 (s, 1H, H₄), 7.09 (s, 1H, H₅), 4.00 (s_L, 2H, NH₂), 3.24 (s, 1H, NCH₃), 3.14-2.95 (m, 4H, CH₂), 2.73-2.62 (m, 4H, CH₂), 2.25-1.92 (m, 6H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 169.8, 160.4, 155.7, 145.9, 144.8, 133.3, 130.2, 128.9, 121.7, 116.8, 109.8, 35.2, 33.7, 33.0, 27.4, 26.3, 22.7, 22.6, 22.1.

12-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydrodibenzo[*b,g*][1,8]naphthyridin-11-amine

69



Rdt= 90% ; **T.fusion**=174-6°C ; **Rf**= 0.4 (MeOH/AcOEt 1:1).

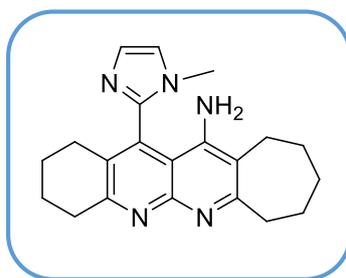
IR (KBr) : ν_{\max} 3224 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.11-7.02 (m, 2H, H₄, H₅), 4.28 (s_L, 2H, NH₂), 3.14 (s, 1H, NCH₃), 3.09-2.89 (m, 4H, CH₂), 2.54-2.52 (m, 1H, CH), 2.29 (s_L, 2H, CH₂), 2.13-2.04 (m, 1H, CH), 1.81-1.67 (m, 8H, CH₂).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 160.8, 160.2, 125.7, 148.3, 144.3, 132.8, 130.2, 128.7, 121.7, 111.4, 108.8, 33.5, 32.8, 26.1, 23.3, 22.4, 22.3, 22.2.

13-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11-octahydro-1*H*-benzo[*b*]cyclohepta[*g*][1,8]naphthyridin-12-amine

70



Rdt= 93% ; **T.fusion**=206-8°C ; **Rf**= 0.4 (MeOH/AcOEt 1:1).

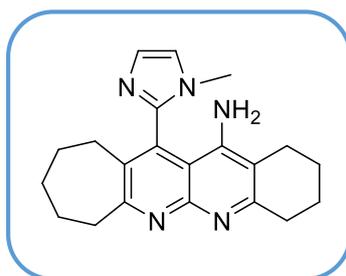
IR (KBr) : ν_{max} 3159 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.20 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, H₄), 7.16 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, H₅), 4.30 (s_L, 2H, NH₂), 3.22 (s, 3H, NCH₃), 3.15-3.09 (m, 4H, CH₂), 2.61-2.44 (m, 4H, CH₂), 1.81-1.16 (m, 10H, CH₂).

h. amino- 4 - (1- méthyl -1*H*- imidazol -2- yl)- 6,7,8,9 –tétrahydro -5*H* -cyclohepta[*b*] pyridine -3- carbonitrile 31

12-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11-octahydro-1*H*-benzo[*g*]cyclohepta[*b*] [1,8]naphthyridin-13-amine

71



Rdt= 82% ; **T.fusion**=232-4°C ; **Rf**= 0.4 (MeOH/AcOEt 1:1).

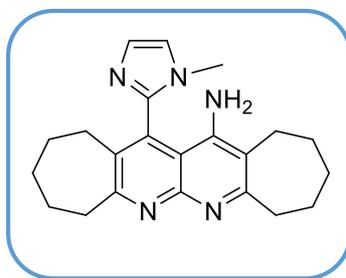
IR (KBr) : ν_{\max} 3362 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.22 (s, 1H, H₄), 7.13 (s, 1H, H₅), 4.71 (s_L, 2H, NH₂), 3.24 (s, 1H, NCH₃), 3.16-3.07 (m, 4H, CH₂), 2.45-2.26 (m, 4H, CH₂), 1.85-1.61 (m, 10H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 167.5, 158.8, 151.4, 150.2, 144.6, 131.6, 131.9, 129.0, 122.1, 112.2, 108.3, 40.0, 33.3, 32.6, 31.9, 30.2, 28.2, 26.6, 23.6, 22.4, 22.1.

14-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12-décahydrocyclohepta[*b,g*]
[1,8]naphthyridin-13-amine

72



Rdt= 95% ; **T.fusion**=190-2°C; **Rf**= 0.4 (MeOH/AcOEt 1:1).

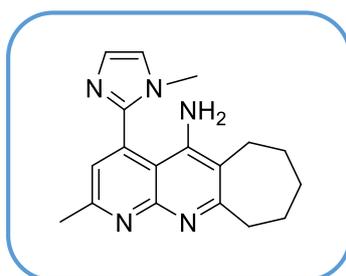
IR (KBr) : ν_{\max} 3452 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.28 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, H₄), 7.13 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, H₅), 4.26 (s_L, 2H, NH₂), 3.16 (s, 3H, NCH₃), 3.10-3.05 (m, 4H, CH₂), 2.57-2.40 (m, 4H, CH₂), 1.74-1.18 (m, 12H, CH₂).

i. 2-amino-6-methyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)nicotinonitrile 32

2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-
cyclohepta[*b*][1,8]naphthyridin-5-amine

73



Rdt= 84% ; **T.fusion**=214-6°C ; **Rf**= 0.4 (MeOH/AcOEt 1:1).

IR (KBr) : ν_{\max} 3317 (NH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.30-7.06 (m, 3H, H₄, H₅, H₅'), 4.67 (s_L, 2H, NH₂), 3.32 (s, 1H, NCH₃), 3.24-3.13 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 2.62-2.58 (m, 2H, CH₂), 1.78-1.36 (m, 6H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 167.5, 160.2, 154.9, 147.5, 145.5, 135.1, 128.4, 123.2, 122.2, 117.4, 108.9, 39.4, 33.6, 31.8, 27.1, 26.3, 25.9, 24.8.

III.2 Etude cristallographique :

Le même appareillage, les mêmes programmes et autres logiciels que ceux décrits précédemment ont été utilisés. Les données collectées sont illustrées dans le tableau qui suit :

a. Données cristallographique du composé 63 :

Formule brute	C₂₅H₂₀N₄O
M_r	381.45
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, C2/c
Température (°K)	293
a, b, c (Å)	16.6168 (2), 17.9982 (3), 13.7944 (2)
β (°)	108.368 (1)
V (Å³)	3915.34 (10)
Z	8
Radiation-type	Mo Kα
μ (mm⁻¹)	0.08
Dimensions du crystal (mm)	0.1 × 0.1 × 0.1
Nombre de reflexions indépendantes observées et mesurées [I > 2σ(I)]	26727, 6955, 3897
R_{int}	0.038
(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹)	0.752
R [F² > 2σ(F²)], wR(F²), S	0.067, 0.228, 1.03
Nombre de reflexions	6955
Nombre de paramètres	263
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)	0.80, -0.39

PARTIE II

Chapitre III : Evaluation biologique.



I. Evaluation biologique des composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycle

I.1 Evaluation de l'activité antimicrobienne

Les microbes sont des micro-organismes indispensables à l'homme et à l'environnement, car ils accomplissent un rôle vital dans presque tous les écosystèmes, mais ils peuvent aussi être la cause de nombreuses maladies infectieuses. Certains micro-organismes tels que les bactéries et les levures peuvent être pathogènes et causer des maladies chez l'homme, les plantes ou les animaux. Les bactéries pathogènes sont responsables de plusieurs maladies épidémiques et pandémiques, dès lors la quête de substance anti-infectieuse est devenue un problème de santé publique. A partir d'une succession d'observations et de travaux de nombreux chercheurs dont *Pasteur*, *Joubert*, *Duchesne* puis *Fleming*, cette quête a abouti à la découverte des antibiotiques.²⁷⁶

L'avènement de ces nouvelles molécules au lendemain de la seconde guerre mondiale fut un avantage important pour l'homme dans sa lutte contre les maladies infectieuses car elles ont permis de sauver de nombreuses vies. Ainsi l'introduction des antibiotiques dans le domaine thérapeutique a fait progresser l'espérance de vie de l'homme de plus de dix années, sans doute plus qu'aucun autre traitement médical.²⁷⁷ Après moins d'un demi-siècle d'existence, ce brillant tableau affiché par ces anti-infectieux s'est assombri progressivement. Du fait de l'apparition progressive des bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques durant ces 30 dernières années, les infections microbiennes sont devenues récurrentes. De même, la consommation non contrôlée et exagérée des antibiotiques a aidé ces bactéries, dotées d'un incroyable pouvoir d'adaptation, à prendre progressivement le dessus sur les antibiotiques. Dès lors, en plus des mesures de surveillance des résistances bactériennes, le renouvellement de l'arsenal des molécules anti-infectieux est devenu une des priorités pour faire face à ce problème de santé publique émergent.

²⁷⁶ (a) Pasteur, L. ; Joubert, J. “*Charbon et septicémie*” Les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, **1877**, 85, 101-105; (b) Duchesne, E. “*Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes ; antagonisme entre les moisissures et les microbes*”, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon. France. Thèse de doctorat, **1897**, p.64; (c) Fleming, A. *British Journal of Experimental Pathology*. **1929**, 10, 229-236; (d) Rosset, R. “*Pasteur et les vétérinaires*” Bulletin de la société Française d'histoire de la Médecine et des Sciences Vétérinaires, **2003**, vol 2, pp.1-25.

²⁷⁷ McDermott, W.; Rogers, D. E. *The Johns Hopkins Medical Journal*, **1982**, 151, 302-312.

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse, et la recherche de nouvelles molécules à activité thérapeutique potentielle constitue une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs.²⁷⁸

Dans ce contexte, nous avons procédé à l'évaluation préliminaire de l'activité antimicrobienne de quelques composés originaux que nous avons préparés, et sélectionnés arbitrairement (Figure 2.54), vis-à-vis d'une variété de micro-organismes.

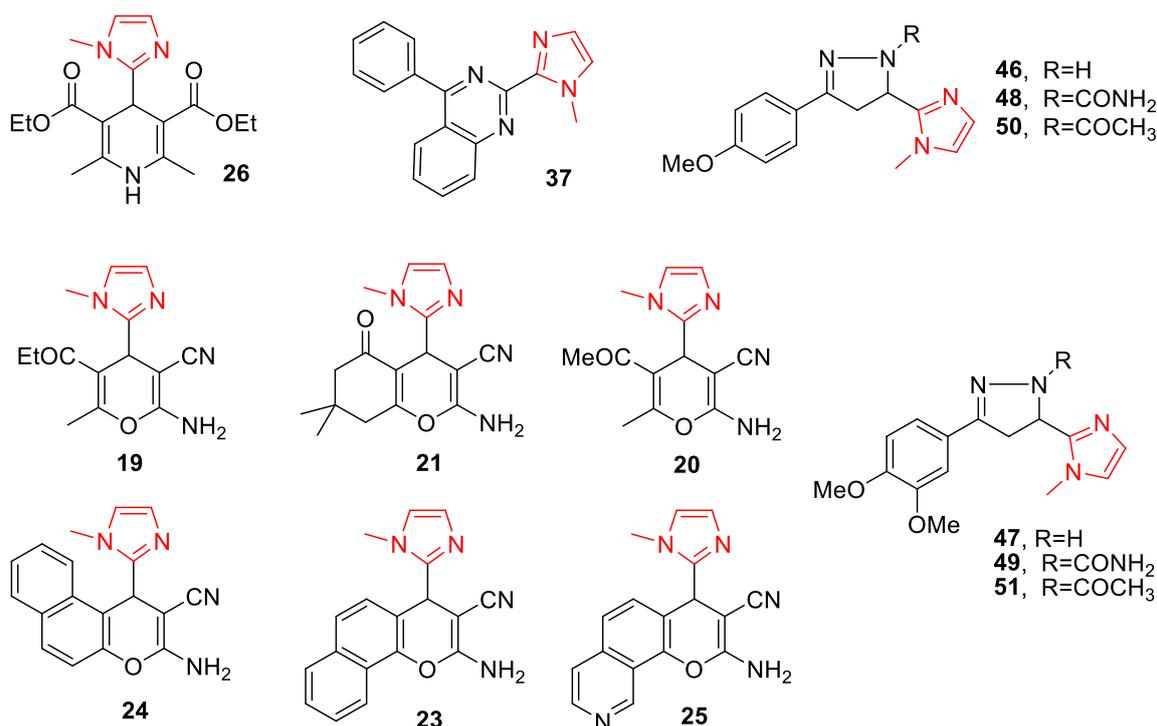


Figure 2.54 : Molécules sélectionnées pour l'évaluation antimicrobienne.

I.1.1 Micro-organismes étudiés

Afin de donner une vision large sur l'étendue du champ d'activité biologique de nos produits, une variété de micro-organismes a été sélectionnée dont trois (03) bactéries pathogènes pour l'être humain, une bactérie phytopathogène et une levure. Les souches utilisées sont les suivantes :

²⁷⁸ (a) Di Santo, R.; Costi, R.; Forte, M.; Galeffi, C. *Arkivok*, **2004**, (v), 181-195; (b) Velker, J.; Roblin, J. P.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J. S.; Neier, R. *Synlett*, **1999**, 925-929.

I.1.1.1 Les bactéries pathogènes pour l'être humain

Escherichia coli (*E. coli*) : c'est une bactérie colibacille à Gram négatif de la famille des entérobactéries intestinales présente chez les mammifères et très commune chez l'être humain. Découverte en 1885 par *Théodore Escherich* dans des selles de nourrissons, c'est un coliforme fécal généralement commensal.

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) : est un bacille à Gram positif appartenant à la famille des *Staphylococcus*. C'est l'espèce la plus pathogène, elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémie.

Pseudomonas aeruginosa : est une bactérie à Gram négatif capable de produire des pigments qui appartient à la famille des *Pseudomonaceae*. Elle est souvent rencontrée dans les sols, les végétaux et surtout dans les eaux douces et marines. Cette bactérie pathogène peut causer des infections de l'œil et des poumons, des brûlures, etc. sa capacité à résister à de nombreux antibiotiques et antiseptiques explique sa présence de plus en plus fréquente en milieu hospitalier (infections nosocomiales).

I.1.1.2 Les bactéries phytopathogènes

Pseudomonas syringae : c'est une bactérie du genre *Pseudomonas* qui est capable de se multiplier sur des milieux variés. C'est une souche «opportuniste», qui infecte les plantes déjà affaiblies par la pollution ou de mauvaises conditions de plantation.

I.1.1.3 Les levures

Candida : *Candida* est un genre de levures fréquemment rencontré, et qui forme un large groupe d'espèces possédant différentes caractéristiques physiologiques. Cette levure devient pathogène et provoque parfois des mycoses (*candidiase* ou *candidose*) chez l'être humain et autres animaux. L'espèce de *candida* utilisée dans cette étude est : *Pichia caribbica*.

I.1.2 Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne

Selon la souche microbienne, les composés testés et l'application choisie, divers milieux de culture peuvent être mis en œuvre. Les différents protocoles sont classés selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé. Les différentes méthodes d'évaluation de l'activité antimicrobienne sont indirectement liées entre eux.

Les techniques d'études *in vitro* que nous avons utilisées pour la détermination du pouvoir antibactérien/antifongique de quelques composés préparés (préparation des suspensions de

micro-organismes, ensemencement, ainsi que les protocoles utilisés dans la méthode de diffusion sur disque et la méthode des puits) sont décrites dans la partie expérimentale.

La technique d'ensemencement ainsi que le protocole de détermination des zones d'inhibition sont résumés dans les figures 2.55 et 2.56.



Figure 2.55 : *Technique d'ensemencement dans les boîtes de Pétri.*

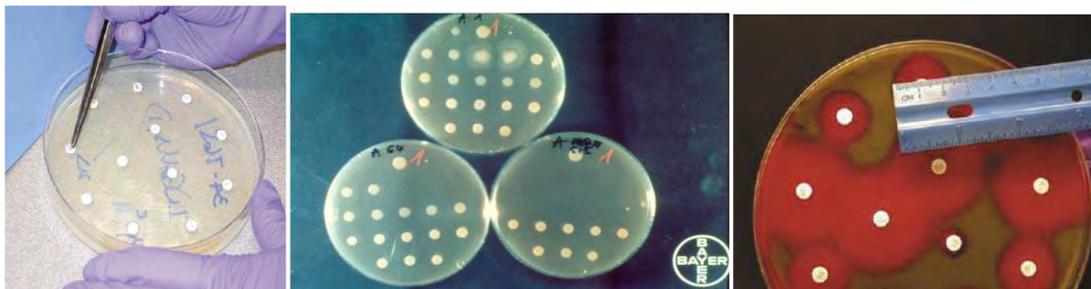


Figure 2.56 : *Protocole de détermination de la zone d'inhibition en milieu solide (par disques).*

I.1.3 Tests antimicrobiens : résultats et discussion

Les espèces bactériennes à Gram négatif *Escherichia coli* (ATTC-25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), et à Gram positif *Staphylococcus aureus* (ATTC-25923) nous ont été fournies par le Laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire Dr. BenBadis de Constantine. La bactérie phytopathogène à Gram positif *Pseudomonas syringae* (Kc 311253) et la levure *Pichia caribbica* (Kc 977491) nous ont été fournies par le laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de l'Activité Microbienne de l'université des frères Mentouri-Constantine. Ces espèces conservées sur gélose nutritive, sont réactivées sur milieu gélosé 24 heures avant la réalisation des tests antimicrobiens.

En première approche, nous avons utilisé la méthode classique de diffusion sur disque en papier Wattman n°3 de 6 mm de diamètre, imprégné de solutions des produits à tester de concentration bien définie (20mg de produit dans 1mL de DMSO). L'ensemble des résultats de cette étude sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2.10 : Résultats des tests *in vitro* de l'activité antimicrobienne.

Composés	Diamètre des zones d'inhibition (mm)				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Pseudomonas syringae</i>	<i>Pichia caribbica</i>
19	r	r	r	r	r
20	r	r	r	r	r
21	r	r	r	r	r
23	r	r	r	r	r
24	r	r	r	r	r
25	r	r	r	r	r
26	r	r	r	r	r
37	r	r	r	r	r
46	9	14	8	5	7
47	11	13	6	6	9
48	r	r	r	r	r
49	r	r	r	r	r
50	r	r	r	r	r
51	r	r	r	r	r
DMSO*	r	r	r	r	r

r = résistant (pas d'inhibition).

L'analyse des résultats montre que pratiquement aucune zone d'inhibition des microorganismes testés n'a été observée (pas de zone d'inhibition) pour les dérivés racémiques hybrides 1-méthylimidazole-4*H*-pyrane (**19-21**), -4*H*-(benzo)chroméne (**23-25**), -1,4-dihydropyridine **26**, -quinazoline **37**, et -pyrazole *N* substitué (**48-51**). En revanche, les deux dérivés 1-méthylimidazole-pyrazole *N*-H **46** et **47** présentent une zone d'inhibition relativement variable (5-14 mm) selon la souche utilisée traduisant une activité antibactérienne relativement modérée, et ce pour toutes les souches sélectionnées, avec les zones d'inhibition les plus élevées (13 et 14 mm) pour *Staphylococcus aureus*. Pratiquement aucun changement

du diamètre de la zone d'inhibition n'est relevé lors de l'utilisation d'une charge de disque double (5 mg/mL). L'utilisation de la méthode des puits conduit aux mêmes résultats.

I.2 Evaluation *in vitro* de l'activité antioxydante

Nos cellules et tissus peuvent être soumis à une grande variété d'agression physiques (traumatisme, irradiation, hyper ou hypothermique), chimiques (acidose, toxines) et métaboliques (exposition à des xénobiotiques, privation d'un facteur hormonal ou facteur de croissance). La plupart de ces agressions débouchent sur une expression commune appelée stress oxydatif, dû à l'exagération d'un phénomène physiologique normalement très contrôlé, la production de radicaux dérivés de l'oxygène (DRO).²⁷⁹

Un radical libre est une espèce chimique, molécule, morceau de molécule ou simple atome, capable d'avoir une existence indépendante «libre» contenant un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié dans une ou plusieurs orbitales). Cela lui confère une grande réactivité donc une période de demi-vie très courte. En effet, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc se réduire en oxydant un autre composé.²⁸⁰

Parmi toutes les espèces réactives oxygénées (ERO), on distingue un ensemble restreint de ces composés qui jouent un rôle particulier en physiologie appelés les radicaux primaires à savoir : l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le radical hydroxyle ($\bullet OH$), le monoxyde d'azote (NO^{\bullet}), le radical peroxy (ROO^{\bullet}) et le radical alkoxy (RO^{\bullet}). Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires tels que l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le nitroperoxyde ($ONOOH$), se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule.²⁸¹

Le maintien d'un niveau non cytotoxique des ERO est assuré par des systèmes d'antioxydants. Un antioxydant peut être défini comme toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats.²⁸² Les cellules utilisent de nombreuses stratégies antioxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leurs niveaux d'espèces réactives

²⁷⁹ Walker, J.E.; Saraste, M.; Runswick M. J.; Gay, N. J. *Embo. J.* **1982**, 1(8), 945-951.

²⁸⁰ Goudable, J. ; Favier, A. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, **1997**, 11, 115-120.

²⁸¹ Favier, A. *L'actualité chimique*, **2003**, 108-115.

²⁸² Berger, M.M. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, **2006**, 20, 48-53.

de l'oxygène. La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires, selon qu'on se trouve dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire.

Pour mesurer l'activité anti-oxydante d'une substance, plusieurs méthodes sont disponibles.^{283,284} Elles peuvent être classées en deux groupes selon deux mécanismes : soit par le transfert d'atome d'hydrogène, soit par le transfert d'un simple électron.²⁸⁵ Les techniques du premier groupe sont employées pour évaluer la peroxydation des lipides en utilisant un substrat lipidique ou lipoprotéique. La quantification de cette propriété est exprimée par la mesure du degré d'inhibition de l'oxydation.²⁸⁶ Les méthodes du deuxième groupe sont celles qui interviennent dans la mesure de l'habileté du piégeage des radicaux libres. Elles comportent le balayage du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), de l'acide hypochloreux (HOCl), de l'hydroxyle (•OH), des anions superoxyde (O₂•⁻), du peroxyde (ROO•) et de l'oxyde nitrique (NO•).²⁸⁷ Parmi ces techniques, nous citerons :

- la méthode TRAP (Paramètre du piégeage du radical total)²⁸⁸
- la méthode photochimi-luminescence (PCL)²⁸⁹
- la méthode d'ORAC (capacité d'absorbance du radical oxygène)²⁹⁰
- la méthode d'ABTS (2,2-azinobis-(3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate) ou TEAC (capacité anti-oxydante équivalente de Trolox)²⁹¹
- la méthode DMPD (Balayage du radical cation *N,N*-diméthyl-*p*-phénylènediamine)²⁹²
- la méthode du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)²⁹³
- la méthode FRAP (capacités réductrices ferriques d'antioxydants)²⁹⁴
- la méthode TOSC (capacité du piégeage des oxy-radicaux totaux)²⁹⁵

²⁸³ Ali, S. S.; Kasoju, N.; Luthra, A.; Singh, A.; Sharanabasava, H.; Sahu, A.; Bora, U. *Food Res. Int.* **2008**, *41*, 1-15.

²⁸⁴ Scherer, R.; Godoy, H.T. *Food Chem.* **2009**, *112*, 654-658.

²⁸⁵ Huang, D.; Ou, B.; Prior, R.I. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 1841-1856.

²⁸⁶ Sanchez-Moreno, C.; Larrauri, J. A. *Food Sci. Technol. Int.* **1998**, *4*, 391-399.

²⁸⁷ Sanchez-Moreno, C. *Food Sci. Technol. Int.* **2002**, *8*(3), 121-137.

²⁸⁸ Wayner, D. D. M.; Burton, G. W.; Ingold, K. U.; Locke, S. *FEBS Letters*, **1985**, *187*, 33-37.

²⁸⁹ Popov, I.; Lewin, G.; Baehr, R. *Biomed. Biochim. Acta*, **1987**, *46*, 775-779.

²⁹⁰ Cao, G.H.; Alessio, H.M.; Cutler, R.G. *Free Radical Biol. Med.* **1993**, *14*, 303-311.

²⁹¹ Miller, N. J.; Rice-Evans, C.; Davies, M. J.; Gopinathan, V.; Milner, A. *Clin. Sci.* **1993**, *84*, 407-412.

²⁹² Li, C.; Oldham, C.D.; May, S.W.N. *Biochem. J.* **1994**, *300*, 31-36

²⁹³ Brand-Williams, W.; Cuvelier, M. E.; Berset, C. *Food. Sci. Technol.* **1995**, *28*, 25-30.

²⁹⁴ Benzie, I. F. F.; Strain, J. J. *Anal. Biochem.* **1996**, *239*, 70-76.

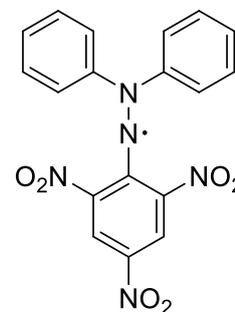
²⁹⁵ Winston, G.W.; Regoli, F.; Dugas, A. J.; Fong, J. H.; Blanchard, K. A. *Free Radical Biol. Med.* **1998**, *24*, 480-493.

I.2.1 Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antioxydante

Les composés représentés dans la figure 2.57 ci-après, ont été soumis à une évaluation de leur activité anti-oxydante en utilisant le test DPPH.

I.2.1.1 Le radical DPPH

Le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle ou DPPH est un radical libre de couleur violacée qui absorbe dans l'UV-visible à la longueur d'onde de 517 nm.²⁹⁶ Il fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation structure-activité anti-oxydante des composés phénoliques. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas de dimères.



Le radical DPPH reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire.²⁹⁷

I.2.1.2 Principe de la méthode : réaction entre le radical DPPH et l'antioxydant

Cette méthode est basée sur la mesure de la capacité des antioxydants à piéger le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH). Ce substrat stable qui réagit avec une molécule anti-oxydante, se transforme en DPPH-H (2,2-diphényl-1-picrylhydrazine) avec perte de son absorbance caractéristique à 517 nm.

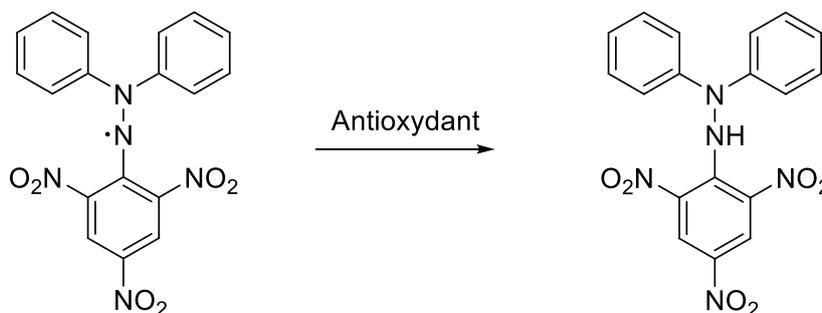


Schéma 2.72

I.2.2 Evaluation *in vitro* du pouvoir antioxydant : résultats et discussion

L'activité anti-oxydante de quelques dérivés hybrides 1-méthyl-1*H*-imidazol-hétérocycle et autres précurseurs, sélectionnés arbitrairement (Figure 2.57) vis-à-vis du radical

²⁹⁶ Wootton-Beard, P. C.; Moran, A.; Ryan, L. *Food Res. Int.* **2011**, *44*, 217–224.

²⁹⁷ Popovici, C.; Saykova, I.; Tylkowski, B. *Revue de Génie Industriel*, **2009**, *4*, 25-39.

DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par *Vijesh A.M. et coll*²⁹⁸, en utilisant l'acide ascorbique ou vitamine C (Asc) comme contrôle (référence standard) pour la comparaison.

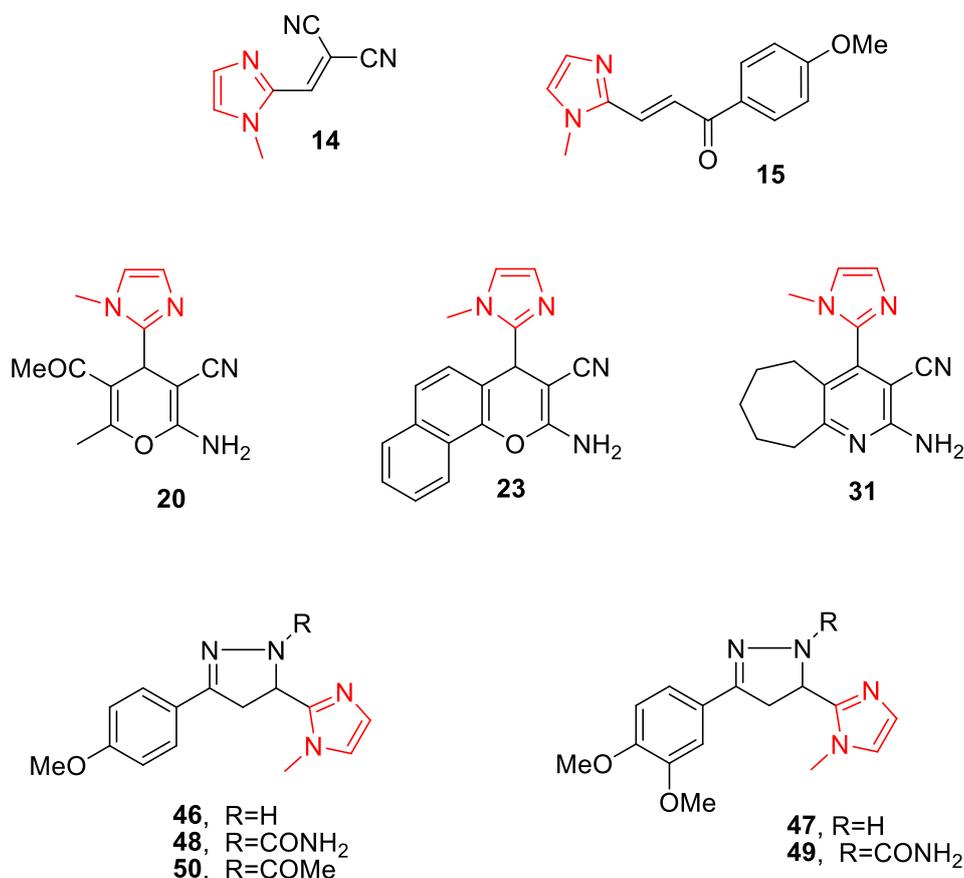


Figure 2.57 : Molécules sélectionnées pour l'évaluation du pouvoir antioxydant.

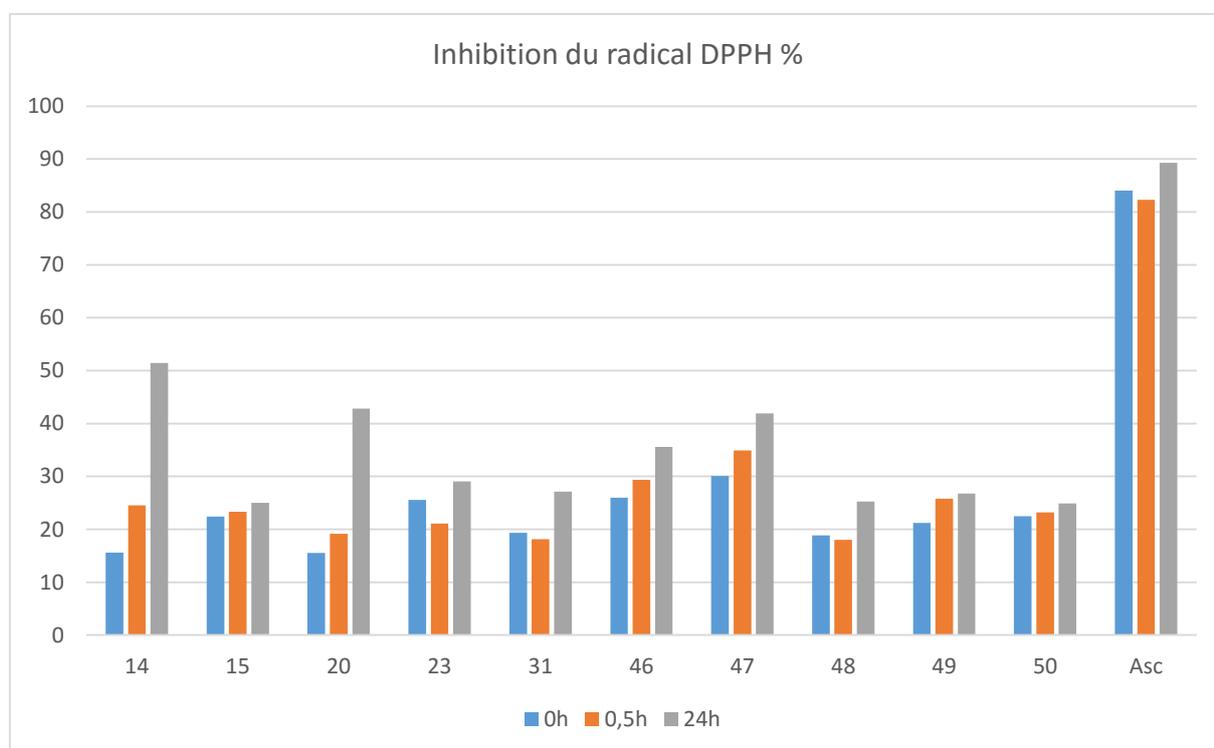
La réduction du radical libre DPPH par l'antioxydant a été suivie par spectrophotométrie UV-visible. Le DPPH initialement de coloration violet qui absorbe à 517 nm, se décolore lorsque l'électron célibataire incident est piégé (s'apparie). Cette décoloration est représentative de la capacité des molécules à piéger ces radicaux. Les réactions ont lieu à température ambiante et en milieu méthanolique, ce qui permet une bonne solubilisation des molécules testées. Le tableau 2.11 et la figure 2.58 regroupent l'ensemble des résultats obtenus (pourcentage d'inhibition du radical DPPH) pour les molécules testées à t=0, 30 min et 24 heures.

²⁹⁸ Vijesha, A. M.; Isloor, Arun M.; Peethambar, S. K.; Shivanandad, K. N.; Arulmolli, T.; Isloor, Nishitha A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5591-5597.

Tableau 2.11 : *Activité antiradicalaire de quelques composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycle et précurseurs.*

composé	Inhibition du radical DPPH %		
	0h	0.5h	24h
14	15,60 ±1.07	24,55 ±1.02	51,46 ±0,26
15	22,44 ±1.48	23,30 ±0.69	24,99 ±0,34
20	15,52 ±0.62	19,17 ±0.69	42,84 ±0,09
23	25,55 ±0.98	21,07 ±3.15	29,08 ±0,04
31	19,35 ±0.57	18,14 ±0.45	27,14 ±0,12
46	25,95 ±1.60	29,35 ±2.15	35,58 ±0,41
47	30,11 ±1.00	34,88 ±2.67	41,89 ±0,17
48	18,88 ±1.09	18,03 ±0.90	25,27 ±0,07
49	21,18 ±1.79	25,81 ±1.57	26,78 ±0,86
50	22,47 ±0.45	23,22 ±0.78	24,92 ±0,16
Asc	84,01 ±1.62	82,26 ±1.00	89,29 ±0,56

Les valeurs représentent la moyenne de trois essais ± écart type.

**Figure 2.58** : *Pourcentage d'inhibition du radical DPPH à 0 min, 30 min et 24 heures.*

L'analyse des résultats montre que :

- Tous les composés testés ont montré une activité antioxydante instantanée ($t=0$) et qui évolue au cours du temps en particulier pour les composés **14** et **20** et à un degré moindre pour les composés **31**, **46**, **47** et **48**.
- L'activité antioxydante des composés **15** et **50** n'évolue pratiquement pas au cours du temps et celle des autres composés de manière non significative (4-12%) sur 24h.
- Le composé **14** présente le meilleur résultat ($51,46 \pm 0,26\%$) après 24h d'incubation.
- Après un temps d'incubation de 24h, on observe un effet significatif sur le pourcentage d'inhibition du radical DPPH pour les composés **14**, **20** et **47** qui est de $51,46 \pm 0,26\%$, $42,84 \pm 0,09\%$ et $41,89 \pm 0,17\%$ respectivement.
- Le dérivé du 4*H*-pyrane porteur d'un groupement acétyle (**20**) possède le pouvoir antioxydant le plus élevé des hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazole)-hétérocycles.
- Parmi les hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyrazoline, la pyrazoline NH liée au 3,4-diméthoxybenzène (**47**) montre le meilleur pourcentage d'inhibition.
- Les composés **20** et **47** ont une activité antioxydante similaire (42,84 % et 41,89 %), comparable à celle de l'acide ascorbique (89,29%).
- Les composés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyrazole porteurs de groupement ester ou amide sur l'atome d'azote du cycle pyrazolique (**48**, **49** et **50**) montrent une activité inférieure à celle de leurs analogues non substitués (**46** et **47**).
- La chalcone **15** avec le composé **50** montrent le plus faible pourcentage d'inhibition (de l'ordre de 25% environ).

Conclusion : Tous les composés testés sont des inhibiteurs du radical DPPH. Le composé le plus performant est le composé **14** porteur de groupement nitriles conjugués (51.46%). Dans la série des hétérocycles porteurs de groupement amine et nitrile en C2/C3, le dérivé du 4*H*-pyrane porteur du groupement acétyle en 5 (composé **20**) est le plus performant (42.84%). Pour les hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyrazoline, les dérivés non substitués sur l'azote de la pyrazoline **47** et **46** sont les plus performants, et la présence de groupement méthoxyle supplémentaire sur le phényle du motif pyrazoline affecte positivement l'activité antioxydante (42.84% vs 35.58%). En résumé les composés **14** et **20** sont les plus intéressants, et pour les pyrazolines NH, la présence de fonctions éthers affecte positivement l'inhibition du radical DDPH. Des investigations supplémentaires sont à envisager, ce qui nous permettrait d'établir sans ambiguïté une éventuelle relation structure-activité.

I.3 Evaluation *in vitro* de la toxicité envers les cellules hépatiques HepG2

Ayant en notre possession des composés hybrides hautement fonctionnalisés de structure diversifiée, nous avons choisi de sélectionner un certain nombre d'entre eux, et de les soumettre à une évaluation de leur toxicité envers des cellules hépatiques HepG2, puis de déterminer, s'il y a lieu, la relation structure-activité (SAR).

On rappellera que l'hépatotoxicité d'un médicament est considérée comme un facteur très important et parfois crucial dans la mise sur le marché de ce dernier.²⁹⁹ Le criblage anti-hépatotoxicité *in vitro* (screening), a été effectué sur une souche de cellules bien connue et largement utilisée, les cellules hépatiques HepG2 à différentes concentrations.³⁰⁰ Les procédures et autres techniques utilisées (culture et ensemencement des cellules hépatiques, mesure de l'hépatotoxicité, etc.) sont décrites dans la partie expérimentale.

Les cellules viables sont déterminées par l'activité mitochondriale des cellules vivantes, par analyse colorimétrique quantitative avec le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium (MTT).³⁰¹ Les cellules actives métabolisent le composé jaune de tétrazolium du MTT en produit formazan pourpre (l'anneau de tétrazolium est réduit par la *succinate deshydrogénase* mitochondriale des cellules vivantes, en formazan de couleur pourpre). La procédure est décrite dans la partie expérimentale.

Les colorants de formazan sont des chromogènes artificiels issus de la réduction de sels de tétrazolium par les *déshydrogénases* ou les *réductases*. Ils ont une gamme de couleurs allant du bleu foncé au rouge foncé et à l'orangé, en fonction du sel de tétrazolium d'origine utilisé comme substrat pour la réaction. Ils peuvent former des sels insolubles dans l'eau (MTT, MTS, TTC et INT) ou hydrosoluble (XTT).³⁰² Ces colorants de formazan sont couramment utilisés dans la détermination de la prolifération cellulaire et les essais de toxicité de cellules métaboliquement actives.³⁰³ La réaction de réduction est reproduite dans la figure qui suit :

²⁹⁹ O'Brien, P. J.; Irwin, W.; Díaz, D.; Howard-Cofield, E.; Krejsa, C. M.; Slaughter, R.; Gao, B.; Kaludercic, N.; Angeline, A.; Bernardi, P.; Brain, P.; Hougham, C. *Arch Toxicol.* **2006**, *80*, 580-604.

³⁰⁰(a) Schoonen, W. G. E. J.; Westerink, W. M. A.; de Roos, J. A. D. M.; Debiton, E. *Toxicol. in Vitro*, **2005**, *19*, 505; (b) Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andrés, V. Jr. *Biochem. Pharm.* **1961**, *7*, 88-95.

³⁰¹ Denizot, F.; Lang, R. *J. Immunol. Methods*, **1986**, *89*, 271-277.

³⁰² Altman, F. P. *Prog. Histochem. Cytochem.* **1976**, *9*, 1-56

³⁰³(a) Marshall, N. J.; Goodwin, C. J.; Holt, S. J. *Growth Regul.* **1995**, *5*, 69-84; (b) Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827-4833.

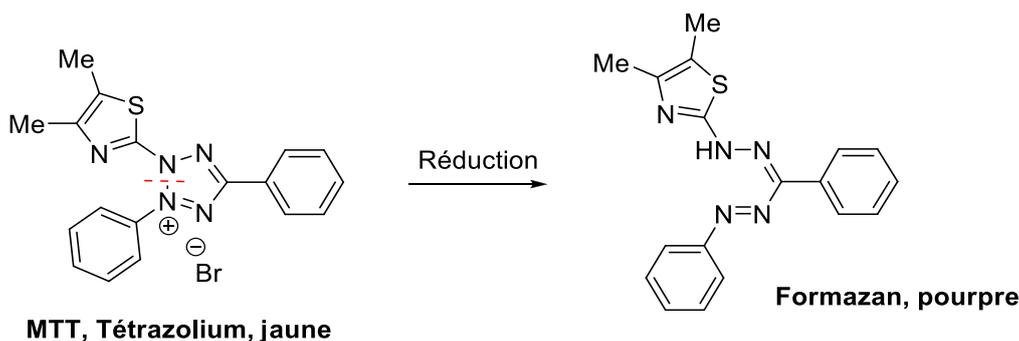


Figure 2.59 : Réduction de sels de tétrazolium en formazan.

La viabilité des cellules hépatiques de chaque composé a été mesurée en tant que réduction du MTT en utilisant la Tacrine comme contrôle (référence standard). Les données sont exprimées comme la moyenne \pm s.e.m. de trois essais d'au moins trois cultures différentes. Tous les composés ont été testés à des concentrations croissantes (1-300 μ M). Les analyses statistiques ont été effectuées par ANOVA suivie par le test de Newman-Keuls. La précision des mesures est effectuée par rapport au groupe témoin et varie selon les cas, de 1% à 5%.

Pour réaliser une étude cohérente de la relation structure-activité, nous avons regroupé les différents composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycle synthétisés par groupe de structure similaire. Cette homogénéité structurale devrait nous permettre d'établir une comparaison valable de l'influence de la nature du substituant sur la viabilité des cellules hépatiques.

Dans un premier temps, l'évaluation de l'hépatotoxicité envers les cellules HepG2 des substrats de la série 1, les imidazolopyranes I (composés **19-21**) a été réalisée. Ces composés, de structure similaire, se différencient entre eux par la nature du groupement électroattracteur introduit : fonction ester (acétate) ou cétone (acétyle et cyclohexanone). Le but recherché dans ce cas est de déterminer quelle serait l'influence de la nature du groupement électroattracteur sur l'hépatotoxicité.

Les structures des composés soumis à l'évaluation sont représentées dans la figure ci-dessous (figure 2.60), les résultats du screening anti-hépatotoxicité envers les cellules hépatiques HepG2 sont rassemblés dans le tableau 2.12, et la représentation graphique dans la figure 2.61.

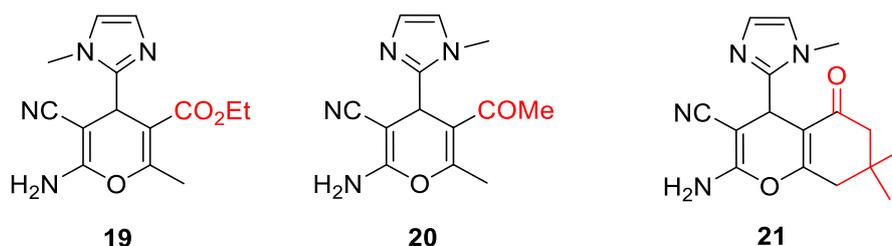


Figure 2.60 : Structures des imidazo-4H-pyranes testés.

Tableau 2.12 : Screening anti-hépatotoxicité des hybrides 19-21.

% Viabilité des cellules HepG2						
Composé	1 μ M	3 μ M	10 μ M	30 μ M	100 μ M	300 μ M
19	99.9 \pm 1.47 ^{ns}	92.5 \pm 0.95 ^{**}	81.8 \pm 1.40 ^{***}	76.4 \pm 1.32 ^{***}	76.8 \pm 1.75 ^{***}	72.6 \pm 0.33 ^{***}
20	95.4 \pm 1.51 ^{ns}	91.5 \pm 2.00 [*]	85.0 \pm 0.62 ^{***}	83.7 \pm 0.49 ^{***}	83.3 \pm 0.72 ^{***}	80.8 \pm 1.41 ^{***}
21	99.3 \pm 1.77 ^{ns}	94.3 \pm 1.06 ^{ns}	89.8 \pm 0.54 [*]	87.0 \pm 1.23 ^{**}	82.2 \pm 0.91 ^{***}	71.7 \pm 3.71 ^{***}
Tacrine	93.4 \pm 4.69 ^{ns}	90 \pm 2.95 ^{ns}	88.7 \pm 3.42 ^{ns}	81.6 \pm 4.88 [*]	64.3 \pm 4.54 ^{***}	40 \pm 2.20 ^{***}

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05 et ns non significatif par rapport au groupe témoin.

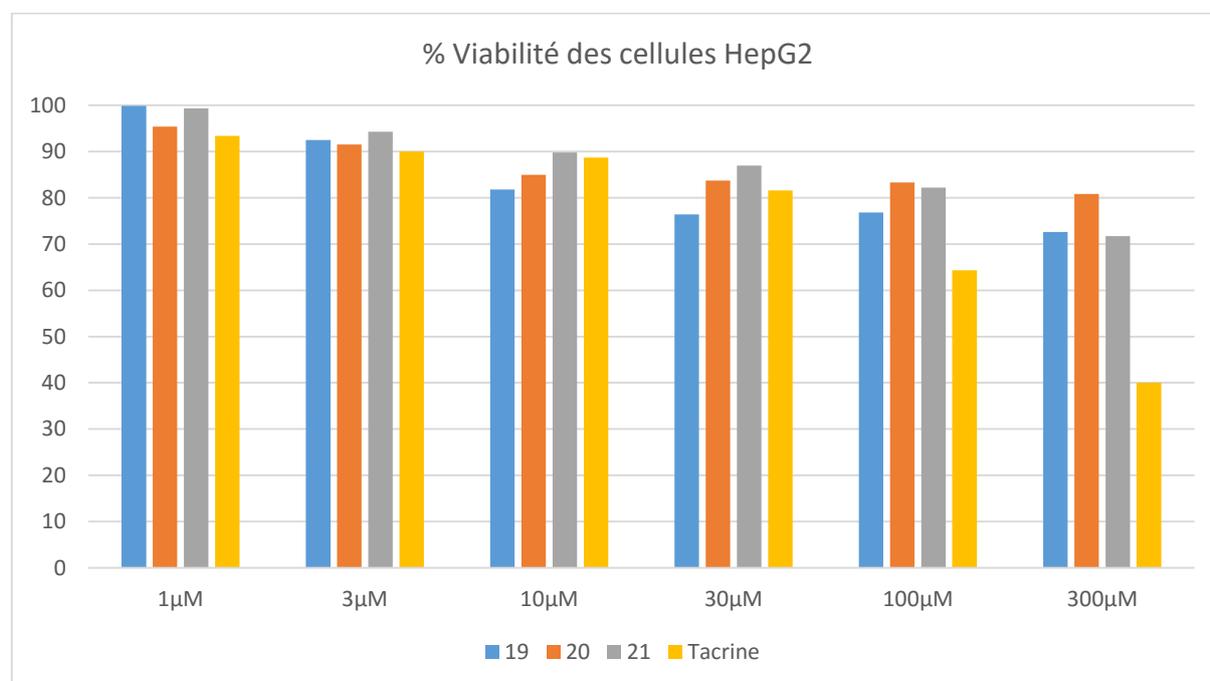


Figure 2.61 : Représentation graphique du screening anti-hépatotoxicité des hybrides imidazole-4H-pyran 19-21.

L'analyse des résultats de l'évaluation *in vitro* de l'hépatotoxicité en fonction de la concentration envers des cellules HepG2 montre que :

- Les dérivés hybrides 1-méthylimidazole-4H-pyrane porteur d'un groupement électroattracteur préparés (**19-21**) sont moins hépatotoxiques dans la majorité des cas que la *Tacrine* aux différentes concentrations utilisées.
- La viabilité des cellules hépatiques HepG2 diminue quand la concentration augmente, en d'autres termes l'hépatotoxicité augmente avec la concentration.
- Une étude détaillée du **tableau 2.11** montre que les composés **19** et **21** sont pratiquement non hépatotoxiques à une concentration de μM (viabilité des cellules hépatiques G2 >99.3%) alors que la viabilité des cellules HepG2 du composé **20** est de 95.4% à la même concentration. Une augmentation de concentration de 3.10^2 ($300\mu\text{M}$) montre une diminution de la viabilité des cellules de l'ordre de 20% pour le composé **20** (80.8%) et qui atteint les 28% environ pour les composés **19** et **21** (72.6% et 71.7% respectivement), alors que pour la *Tacrine*, la diminution est plus grande (60%).
- Le composé porteur du groupement acétyle (**20**) possède le meilleur profil non hépatotoxique en particulier aux fortes concentrations (100 et 300 μM), et une augmentation de concentration d'un facteur multiplicatif de 3, n'entraîne pas de changement significatif de la viabilité des cellules hépatiques HepG2, on constate une diminution d'environ 3% seulement (de 83.6% à 80.8%).

En résumé, le composé porteur de la fonction acétyle (**20**) est moins hépatotoxique que ses congénères porteurs de la fonction ester et cétone cyclique.

La même démarche a été utilisée pour les dérivés de naphtho-4H-pyrane **23** et **24**, qui pourront être non seulement comparés entre eux mais aussi avec le dérivé du 4H-chroméne **22** (groupe des imidazolo-4H-(benzo)chroméne II).

Les structures des composés soumis à l'évaluation sont représentées dans la figure ci-dessous (figure 2.62), les résultats du screening anti-hépatotoxicité envers les cellules hépatiques HepG2 sont rassemblés dans le tableau 2.13, et la représentation graphique dans la figure 2.63.

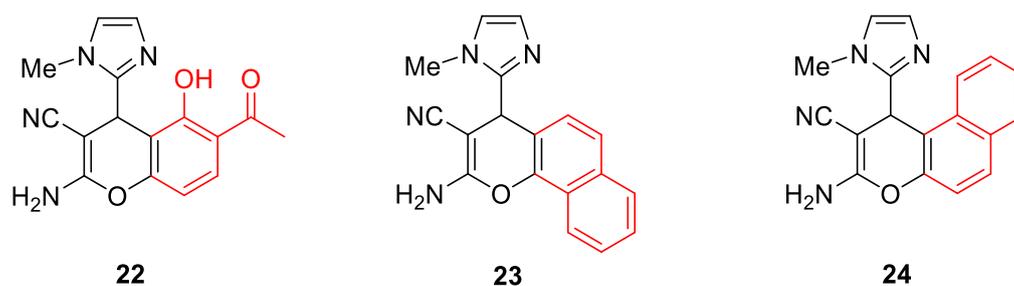


Figure 2.62 : Structures des 4*H*-(benzo)chromène-imidazole testés.

Tableau 2.13 : Screening anti-hépatotoxicité des hybrides 22-24.

% Viabilité des cellules HepG2						
Composé	1 μ M	3 μ M	10 μ M	30 μ M	100 μ M	300 μ M
22	96.6 \pm 1.33 ^{ns}	88 \pm 1.55 ^{ns}	84.8 \pm 1.08 ^{ns}	82.3 \pm 1.81 [*]	71.1 \pm 1.64 ^{***}	67.4 \pm 1.42 ^{***}
23	97.1\pm0.70^{ns}	95\pm0.83^{ns}	93.2\pm0.54^{ns}	86.6\pm0.32[*]	85.7\pm1.86^{***}	78.0\pm0.62^{***}
24	98.6 \pm 0.97 ^{ns}	93.5 \pm 1.47 ^{ns}	91.7 \pm 2.08 ^{ns}	78.8 \pm 3.66 [*]	77 \pm 3.36 ^{***}	70.5 \pm 2.97 ^{***}
Tacrine	93.4 \pm 4.69 ^{ns}	90 \pm 2.95 ^{ns}	88.7 \pm 3.42 ^{ns}	81.6 \pm 4.88 [*]	64.3 \pm 4.54 ^{***}	40 \pm 2.20 ^{***}

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05 et ns non significatif par rapport au groupe témoin.

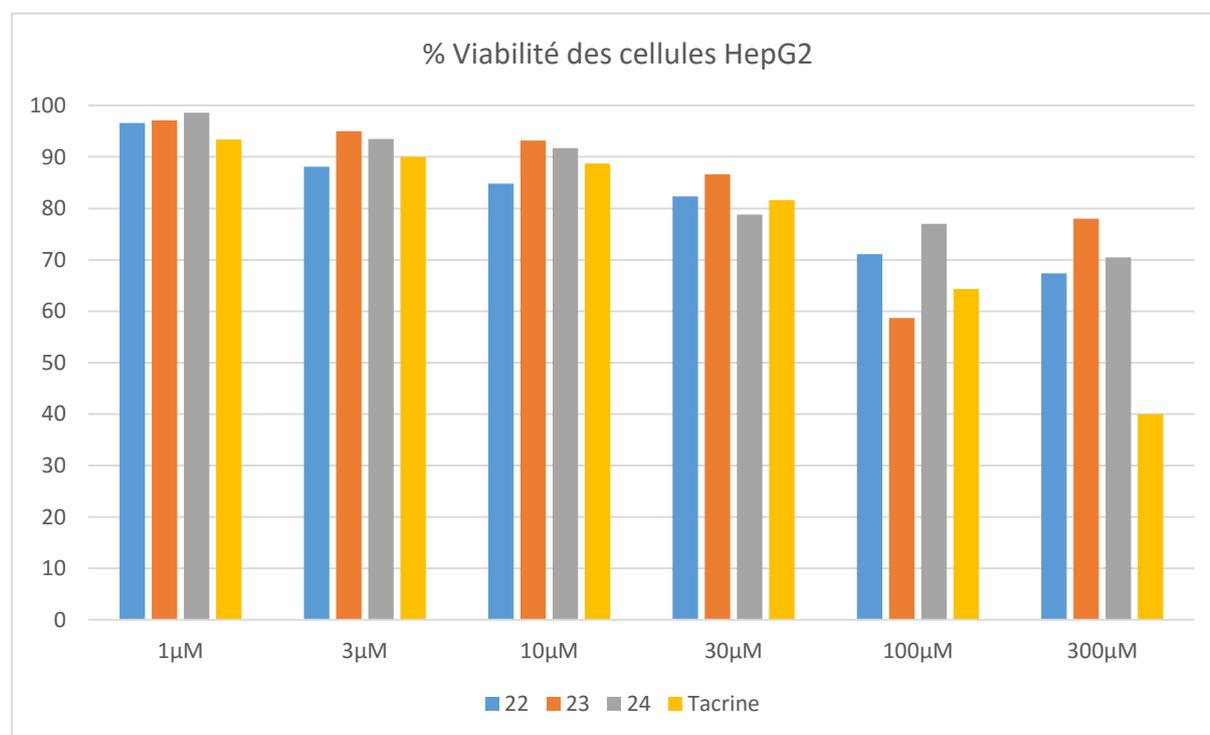


Figure 2.63 : Représentation graphique du screening anti-hépatotoxicité des hybrides 22-24.

L'analyse des résultats de l'évaluation *in vitro* de l'hépatotoxicité en fonction de la concentration envers des cellules HepG2 montre que :

- Les dérivés hybrides **22**, **23** et **24** sont moins hépatotoxiques dans la majorité des cas que la **Tacrine** aux différentes concentrations utilisées.
- Une étude détaillée du tableau 2.12 montre que les dérivés de naphthopyranes **23** et **24** présentent une viabilité des cellules HPG2 supérieure au composé **22** à $c \geq \mu\text{M}$.
- Si les composés **23** et **24** sont de structure similaire, néanmoins leur hépatotoxicité est différente, le dérivé **23** est relativement plus performant que son isomère **24** à $c \geq 3 \mu\text{M}$. A une concentration de μM , la viabilité des cellules hépatiques HpG2 est de 95% pour le composé **23**, et de 93.5% pour **24**. Cette différence de la viabilité cellulaire est accentuée pour une concentration 10 fois supérieure (86.6 contre 78.8%), et reste remarquable à une concentration 100 fois plus grande ($c = 300 \mu\text{M}$, 78.0 % pour **23** et 70.5% pour le composé **24**).

En résumé, La viabilité des cellules hépatiques semble être liée d'une part à la nature du cycle accolé au noyau pyranique, et que d'autre part la disposition dans l'espace de l'entité naphtyle influe également sur l'hépatotoxicité.

Une démarche identique a été effectuée pour l'évaluation de l'hépatotoxicité envers les cellules HepG2 d'un groupe de substrats hybrides porteurs d'un noyau pyridine, les imidazolopyrines I (composés **30**, **31** et **32**). Les composés **30** et **31** diffèrent entre eux par la taille du cycle saturé accolé au motif pyridine, le composé **32** comportant un groupement méthyle à la place du cycle. Le but recherché dans ce cas est de déterminer quelle serait l'influence de la présence d'une structure cyclique (et éventuellement de sa taille) sur l'hépatotoxicité.

Les composés soumis à une évaluation de leur toxicité envers les cellules hépatiques HepG2 sont représentés dans la figure 2.64, les résultats du screening anti-hépatotoxicité envers les cellules hépatiques HepG2 sont rassemblés dans le tableau 2.14, et la représentation graphique dans la figure 2.65.

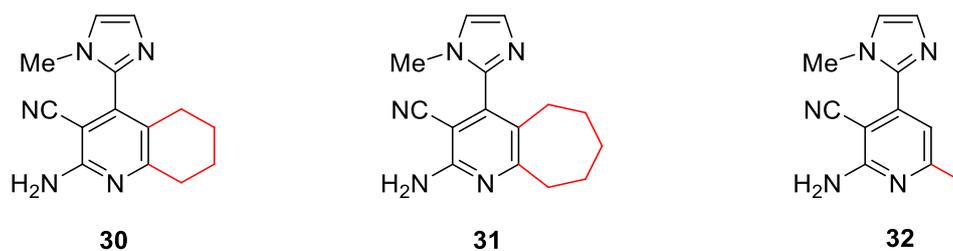


Figure 2.64 : Structures des dérivés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine testés

Tableau 2.14 : Screening anti-hépatotoxicité des hybrides 1-méthylimidazole-pyridine.

% Viabilité des cellules HepG2						
Composé	1 μ M	3 μ M	10 μ M	30 μ M	100 μ M	300 μ M
30	96.0 \pm 1.41 ^{ns}	91.6 \pm 1.23 [*]	90.0 \pm 1.37 ^{**}	87.4 \pm 1.21 ^{***}	84.7 \pm 1.06 ^{***}	80.3 \pm 0.76 ^{***}
31	99.1\pm0.57^{ns}	95.9\pm1.55^{ns}	91.6\pm0.88^{**}	86.1\pm1.51^{***}	82.7\pm0.20^{***}	81.4\pm1.30^{***}
32	97.5 \pm 1.43 ^{ns}	94.6 \pm 1.33 ^{ns}	84.9 \pm 0.40 ^{***}	81.3 \pm 0.90 ^{***}	79.9 \pm 1.20 ^{***}	79.4 \pm 1.60 ^{***}
Tacrine	93.4 \pm 4.69 ^{ns}	90 \pm 2.95 ^{ns}	88.7 \pm 3.42 ^{ns}	81.6 \pm 4.88 [*]	64.3 \pm 4.54 ^{***}	40 \pm 2.20 ^{***}

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05 et ns non significatif par rapport au groupe témoin.

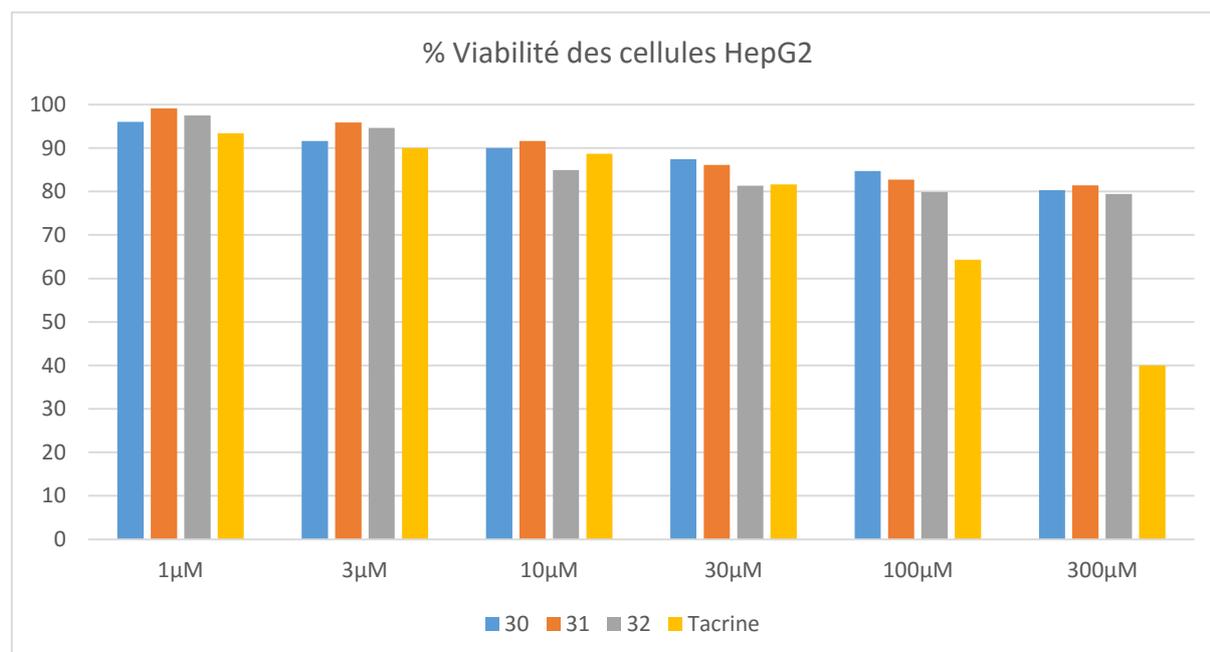


Figure 2.65 : Représentation graphique du criblage anti-hépatotoxicité des hybrides 1-méthylimidazole-pyridine.

L'analyse des résultats de l'évaluation *in vitro* de l'hépatotoxicité en fonction de la concentration envers des cellules HepG2 montre que :

- Les dérivés hybrides évalués sont moins hépatotoxiques dans tous les cas que la *Tacrine* dans le gradient de concentration utilisé [1-300 μM].
- Les dérivés hybrides **30** et **31** présentent une viabilité cellulaire similaire aux différentes concentrations, avec une légère supériorité pour le composé **31** (de l'ordre 3% à $c=1\mu\text{M}$, et de 1% à $c=300\mu\text{M}$).
- Le composé **32** est le moins performant, mais présente une hépatotoxicité comparable à $c=300\mu\text{M}$ (79.4%, contre 80.3 et 81.4% pour les composés **30** et **31** respectivement).

En résumé, la nature du substituant alkyle porté par le noyau *4H*-pyrane ne semble pas affecter la viabilité cellulaire, néanmoins les composés porteurs d'un cycloalcane (**31** et **30**) sont moins hépatotoxiques que leur congénère porteur d'un méthyle en position 6 (**32**).

Conclusion : l'analyse des résultats de cette étude de cytotoxicité de dérivés précurseurs d'analogues de la *Tacrine* envers les cellules hépatiques HpG2, ne nous a pas permis de déterminer de façon rigoureuse et générale, une relation structure-activité de par la diversité des structures liées au motif imidazolo-*4H*-pyrane, néanmoins une corrélation peut être mise en évidence, et nous pouvons affirmer que :

- 1- La majorité des composés testés sont nettement moins toxiques que la *Tacrine*, la diminution pouvant aller jusqu'à 50% à $c=300\mu\text{M}$ (composés **20**, **23** et **31**)
- 2- la nature du groupement lié au noyau *4H*-pyrane influe sur l'hépatotoxicité, le composé **20** porteur d'un groupement acétyle est le plus performant à $c \geq 100\mu\text{M}$.
- 3- Pour les dérivés issus de l'addition d'alcools aromatiques, la nature du cycle aromatique accolé au motif *4H*-pyrane, ainsi que sa position dans l'espace ont un effet sur la viabilité des cellules hépatiques.
- 4- Pour les imidazolopyrines, la taille du cycle saturé accolé au noyau pyridine ainsi que sa substitution par un groupement méthyle, ne présentent pas de différences notables de la viabilité cellulaire.

Dans le même contexte, nous avons également procédé à l'évaluation de l'activité hépatotoxique de dérivés non précurseurs d'analogues de la *Tacrine*, les hybrides 1-méthylimidazole-1,4-dihydropyridine symétriquement substitués (imidazolopyrines II).

Les structures des composés soumis à l'évaluation sont représentées dans la figure ci-dessous, les résultats du screening anti-hépatotoxicité envers les cellules hépatiques HepG2 sont rassemblés dans le tableau 2.15, et la représentation graphique dans la figure 2.67.

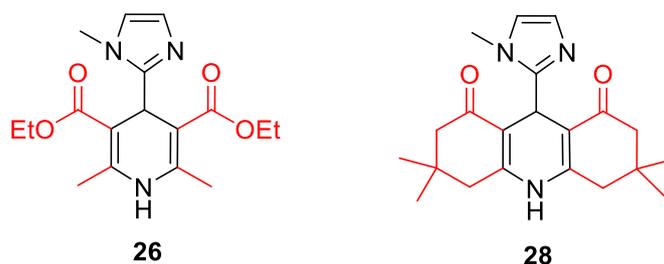


Figure 2.66 : Structures des hybrides 1-méthylimidazole-1,4-DHP testés.

Tableau 2.15 : Screening anti-hépto-toxicité des dérivés de 1,4-dihydropyridine.

% Viabilité des cellules HepG2						
Composé	1 μ M	3 μ M	10 μ M	30 μ M	100 μ M	300 μ M
26	95.1 \pm 2.89 ^{ns}	87.7 \pm 0.99 ^{**}	81.5 \pm 1.90 ^{***}	82.1 \pm 2.12 ^{***}	76.1 \pm 1.55 ^{***}	73.0 \pm 0.51 ^{***}
28	97.5\pm0.88^{ns}	91.0\pm2.30^{**}	87.7\pm1.34^{***}	81.4\pm1.22^{***}	80.7\pm0.68^{***}	78.2\pm1.23^{***}
Tacrine	93.4 \pm 4.69 ^{ns}	90 \pm 2.95 ^{ns}	88.7 \pm 3.42 ^{ns}	81.6 \pm 4.88 [*]	64.3 \pm 4.54 ^{***}	40 \pm 2.20 ^{***}

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05 et ns non significatif par rapport au groupe témoin.

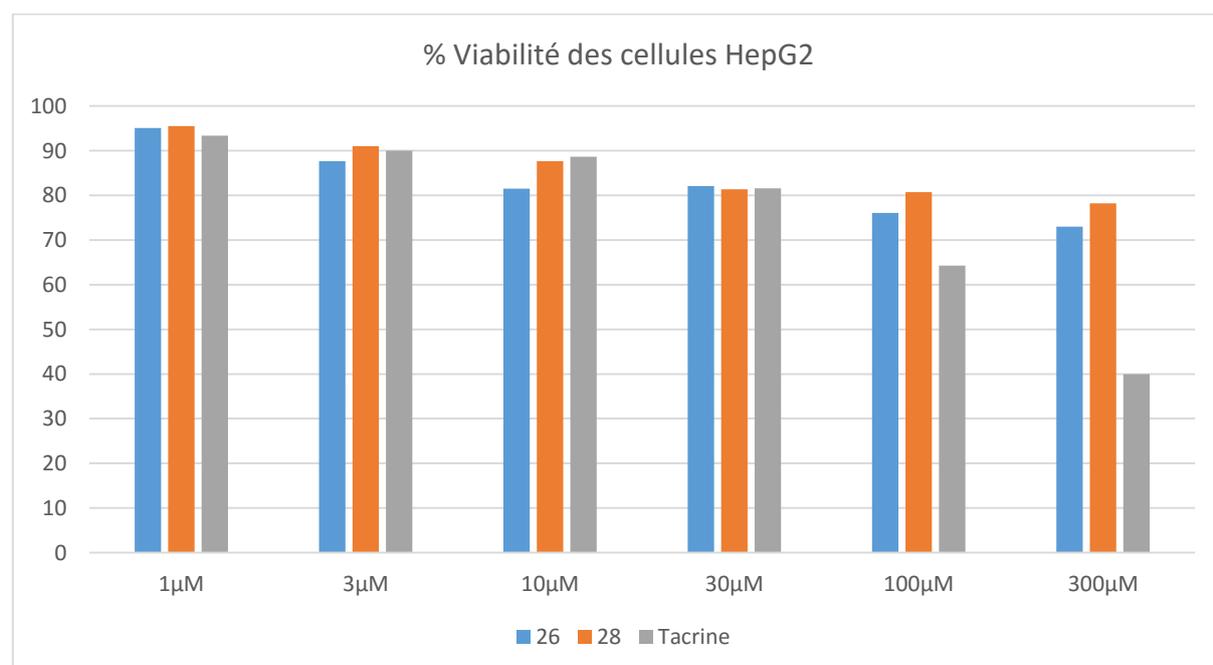


Figure 2.67 : Représentation graphique du criblage anti-hépatotoxicité des hybrides imidazole-1,4-DHP.

L'analyse des résultats montre que :

- Les deux dérivés hybrides de 1,4-dihydropyridine symétriquement substitués évalués sont moins hépatotoxiques dans la majorité des cas que la Tacrine dans le gradient de concentration utilisé [1-300 μM].
- Les dérivé hybride **28**, porteur de fonction cétone cyclique, est nettement plus performant que son homologue porteur de fonction ester **26**. Cette différence du pourcentage de viabilité cellulaire est remarquable à $c \geq 100 \mu\text{M}$ (la différence est de l'ordre de 5.5%).

En résumé, le composé porteur de fonctions cétones cycliques (**28**) est moins hépatotoxique que son homologue porteur de fonctions esters.

Enfin nous avons clôturé cette étude préliminaire portant sur l'évaluation de la cytotoxicité des composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles envers les cellules hépatiques HepG2 par un composé de structure totalement différente des précédentes, le 1-méthylimidazole-quinazoline.

La structure de ce composé est représentée ci-dessous, les résultats du screening anti-hépatotoxicité sont rassemblés dans le tableau ci-après, et la représentation graphique dans la figure 2.69.

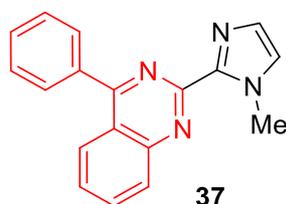


Figure 2.68 : Structure du dérivé hybride 1-méthylimidazole-quinazoline.

Tableau 2.15 : Screening anti-hépatotoxicité de l'hybride 1-méthylimidazole-quinazoline.

Composé	% Viabilité des cellules HepG2					
	1 μM	3 μM	10 μM	30 μM	100 μM	300 μM
37	95.6 \pm 1.19 ^{ns}	92.8 \pm 1.40 [*]	89.3 \pm 1.38 ^{***}	85.2 \pm 1.46 ^{***}	77.1 \pm 1.47 ^{***}	61.5 \pm 2.11 ^{***}
Tacrine	93.4 \pm 4.69 ^{ns}	90 \pm 2.95 ^{ns}	88.7 \pm 3.42 ^{ns}	81.6 \pm 4.88 [*]	64.3 \pm 4.54 ^{***}	40 \pm 2.20 ^{***}

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05 et ns non significatif par rapport au groupe témoin.

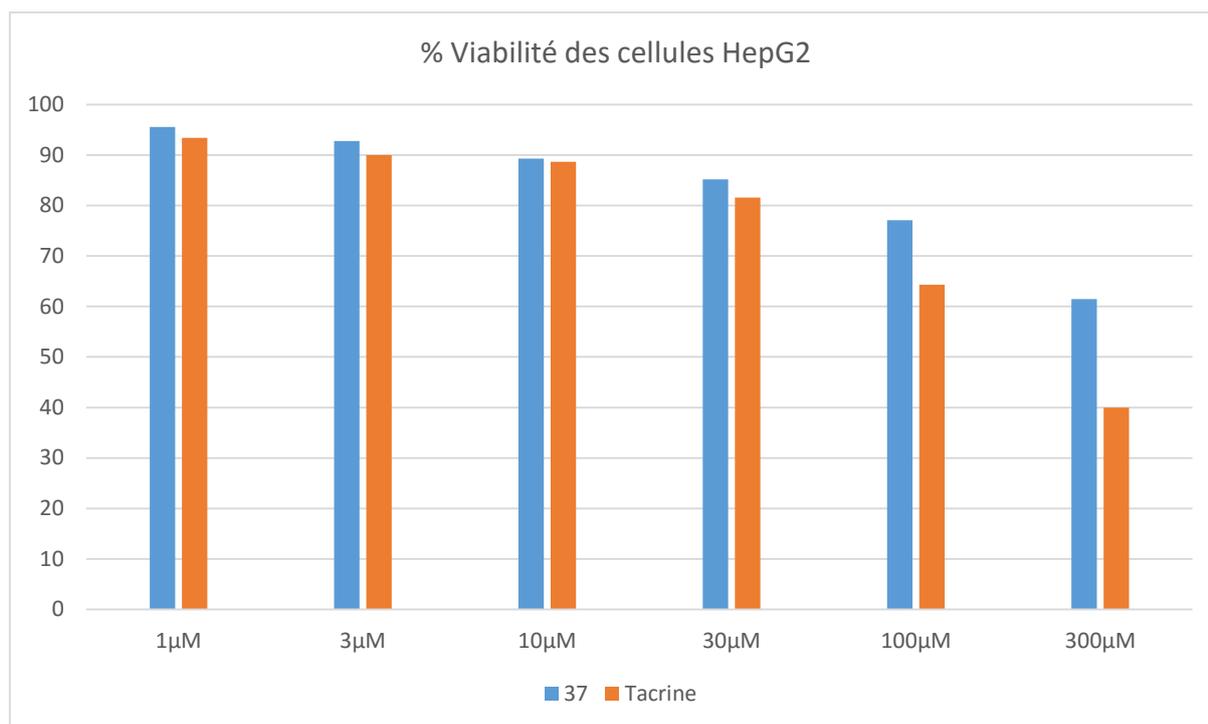


Figure 2.69 : Représentation graphique du criblage anti-hépatotoxicité de l'hybride 1-méthylimidazole-quinazoline.

L'analyse des résultats de l'évaluation *in vitro* de l'hépatotoxicité en fonction de la concentration envers des cellules HepG2 montre que :

- Le composé testé présente dans tous les cas une hépatotoxicité moindre que la Tacrine dans le gradient de concentrations (1-300 μM).
- A une concentration de 100 μM, on mesure une viabilité des cellules hépatiques HepG2 de 77.1%, et c= 300 μM la viabilité est 61.5%. Elle demeure nettement supérieure à celle de la Tacrine aux mêmes concentrations (64.3 et 40.2% respectivement).

Conclusion : les composés hybrides non précurseurs d'analogues structuraux de la Tacrine, les dérivés de 1,4-dihydropyridine symétriquement substitués, ainsi que le composé hybride 1-méthyl-1*H*-imidazole-quinazoline, présentent une hépatotoxicité moindre que celle de la Tacrine dans la majorité des tests effectués dans le gradient de concentration [1-300 μM], et qu'à c= 300 μM la diminution de l'hépatotoxicité peut aller jusqu'à 38%.

II. Evaluation *anti-Alzheimer* des analogues de la Tacrine

Afin de compenser le déficit du neurotransmetteur acétylcholine observé dans la maladie d'*Alzheimer*, une voie thérapeutique intéressante consiste à utiliser des inhibiteurs des cholinestérases. Leur rôle est d'augmenter la concentration et la durée d'action de l'acétylcholine dans la fente synaptique et donc d'améliorer l'activation des récepteurs cholinergiques, améliorant ainsi les fonctions cognitives.

La Tacrine a été une des premières molécules utilisées dans le traitement des patients atteints de la maladie d'*Alzheimer*. C'est un inhibiteur non compétitif de l'*acétylcholine estérase* mais aussi de la *butyrylcholine estérase*. Cependant, sa faible organo-spécificité, ses effets secondaires néfastes (hépatotoxicité) et incommodes (nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux et neurologiques),³⁰⁴ font qu'elle a été abandonnée en faveur d'inhibiteurs de seconde génération.

Pourtant, différents laboratoires dont celui du professeur *J. L. Marco-Contelles* (CSIC de Madrid) et nous y compris, pensons et croyons aux possibilités thérapeutiques de Tacrines modifiées, non-hépatotoxiques et à cibles multi-centriques, pour le traitement de la MA.

Dans ce contexte, nous avons donc envisagé de procéder à la préparation de nouveaux analogues comportant un noyau imidazole associés à un hétérocycle *4H*-pyrane, *4H*-benzochromène, ou pyridine hautement substitué (Figure 2.70), puis à l'évaluation biologique dont le criblage (screening) *in vitro* de cellules hépatiques HepG2 (hépatotoxicité), la détermination du pouvoir inhibiteur envers l'*acétylcholine estérase* (*AChE*) et la *butyrylcholine estérase* (*BuChE*), et le pouvoir antioxydant.

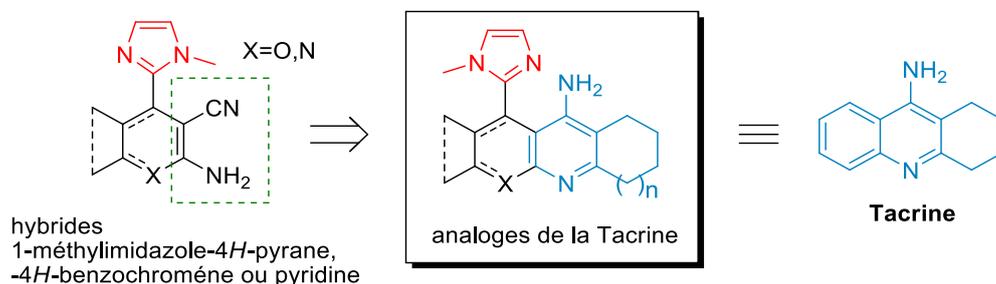


Figure 2.70 : Analogues de tacrine préparés.

³⁰⁴ Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, 271, 992-998.

Ayant en notre possession quelques analogues structuraux de la Tacrine, nous avons choisi pour notre évaluation *in vitro* de l'activité biologique, les hybrides 1-méthylimidazole-pyranotacrine **52-57** et **60-67** (Figure 2.71). Cette approche nous permettrait de procéder à une étude de la relation structure-activité (SAR), du fait que ces composés se différencient entre eux par la taille du cycle saturé présent dans l'architecture de ces molécules pour les composés de la même série, et par la nature du groupement fonctionnel porté par le noyau 4*H*-pyrane.

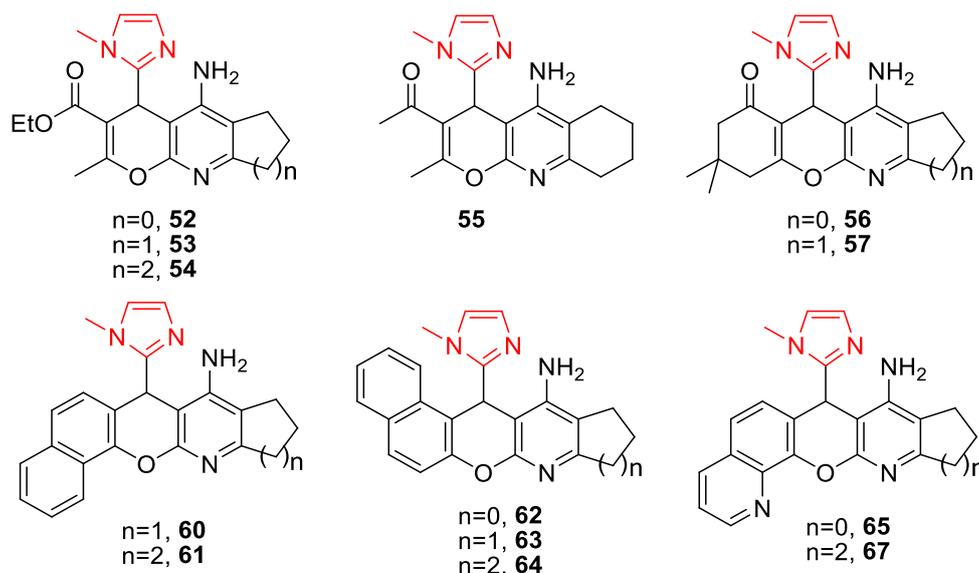


Figure 2.71 : Analogues structuraux de la tacrine soumis à l'évaluation biologique.

II.1 Evaluation *in vitro* de la toxicité envers les cellules hépatiques HepG2

La méthode utilisée est identique à celle décrite dans la détermination de la viabilité des cellules hépatiques des hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles. Les composés sélectionnés porteurs d'un cyclohexane (figure 2.72) ont été testés à des concentrations croissantes (1-1000 μM). La précision des mesures est effectuée par rapport au groupe témoin et varie selon les cas, de 1% à 5%. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2.16, et la représentation graphique dans la figure 2.73.

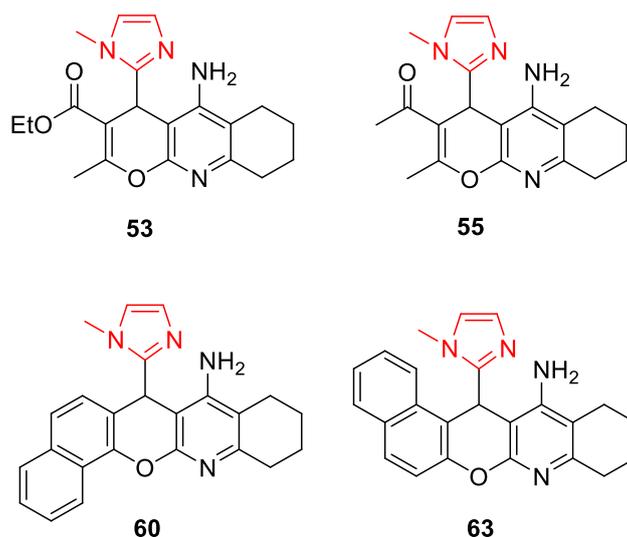


Figure 2.72 : Analogues de la tacrine soumis au test d'hépatotoxicité.

Tableau 2.16 : Criblage anti- hépatotoxicité des analogues de la Tacrine sélectionnés (% Viabilité des cellules HepG2).

Composé	53	55	60	63	Tacrine
1 μ M	102.7 \pm 3.7	107.7 \pm 5.1	101.8 \pm 4.2	108.1 \pm 5.4	95.8 \pm 2.2
3 μ M	103.2 \pm 4.4	105.3 \pm 2.9	100.7 \pm 2.6	101.3 \pm 10.8	100.4 \pm 2.2
10 μ M	101.3 \pm 3.9	102.1 \pm 2.9	100.5 \pm 1.9	79.0 \pm 9.1	96.9 \pm 3.9
30 μ M	99.2 \pm 2.6	98.0 \pm 3.1	71.4 \pm 7.4*	57.6 \pm 4.2**	97.7 \pm 3.9
100 μ M	93.0 \pm 4.7	104.6 \pm 4.5	63.5 \pm 6.2*	52.7 \pm 3.3**	98.6 \pm 3.8
300 μ M	87.5 \pm 3.2	97.1 \pm 3.0	64.8 \pm 5.7*	51.2 \pm 2.8**	39.2 \pm 4.7***
1000 μ M	58.8 \pm 2.1*	96.8 \pm 1.5	66.8 \pm 4.1*	66.2 \pm 6.8*	20.0 \pm 2.1***

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05, ns : non significatif par rapport au groupe témoin,

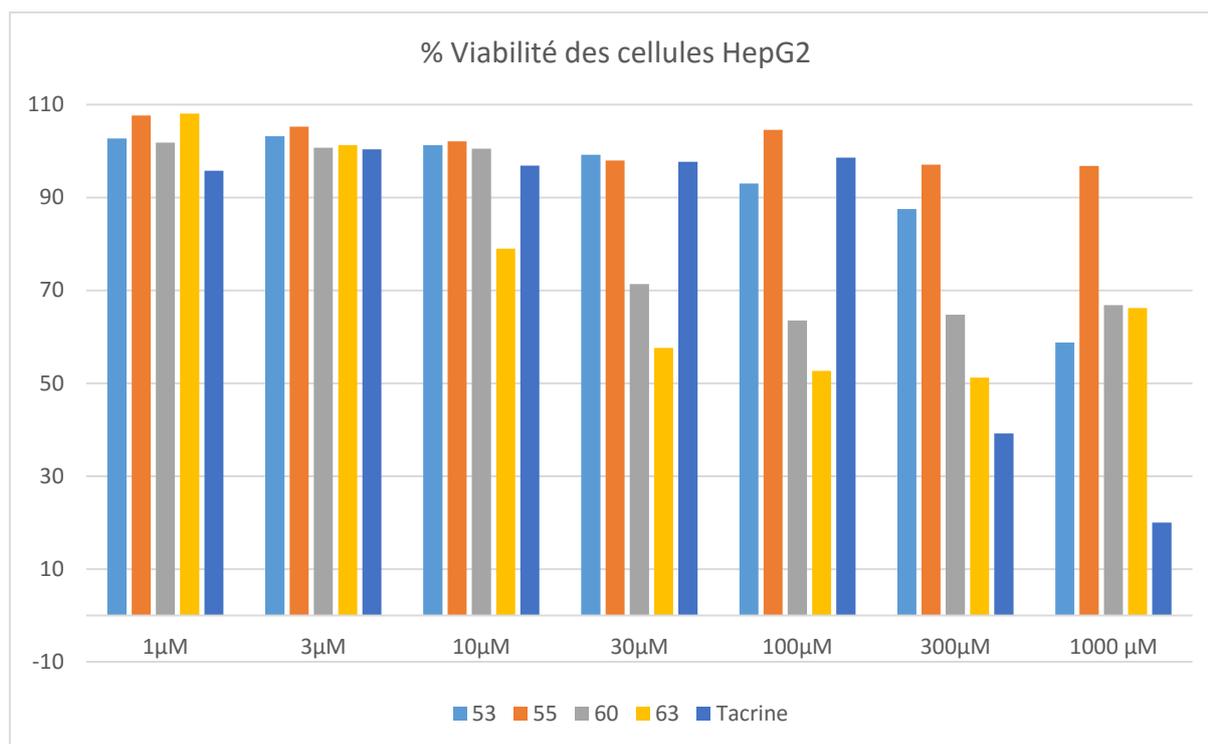


Figure 2.73 : Représentation graphique du criblage anti-hépatotoxicité.

L'analyse des résultats montre que :

- Tous les composés testés sont moins hépatotoxiques que la tacrine à des concentrations faibles ($c = 1 \mu\text{M}$ et $3 \mu\text{M}$), avec une viabilité des cellules hépatiques HepG2 $> 100\%$.
- A $c = 1 \mu\text{M}$, tous les composés sont non hépatotoxiques ($101.8 \pm 4.2\%$ à $108.1 \pm 5.4\%$), la viabilité des cellules HepG2 en présence de la tacrine est $95.8 \pm 2.2\%$.
- Aux concentrations intermédiaires ($c = 3-100 \mu\text{M}$), la viabilité cellulaire est comparable à celle de la tacrine pour les composés **53** et **55**.
- La viabilité des cellules HepG2 est fluctuante dans cette plage de concentrations pour les composés **60** et **63** ($101.3 \pm 10.8\%$ à $52.7 \pm 3.3\%$).
- A des concentrations fortes ($300-1000 \mu\text{M}$), les composés testés sont nettement moins hépatotoxiques que la Tacrine.
- Le composé **53** est le moins performant à $c = 1000 \mu\text{M}$ (viabilité = $58.8 \pm 2.1\%$), néanmoins il est près de 3 fois moins toxique que la tacrine (viabilité = $20.0 \pm 2.1\%$).
- Le composé **55** porteur d'un groupement acétyle est le plus puissant à $c = 300-1000 \mu\text{M}$, il est pratiquement non hépatotoxique envers les cellules hépatiques HepG2 (viabilité des cellules hépatiques HepG2 $97.1 \pm 3.0\%$ et $96.8 \pm 1.5\%$), il est de 3 à 5 fois moins toxique que la Tacrine ($39.2 \pm 4.7\%$ à $c = 300 \mu\text{M}$ et $20.0 \pm 2.1\%$ à $c = 1000 \mu\text{M}$).

Conclusions

- ✓ En résumé, tous les analogues de la Tacrine porteurs d'un cycle à six chaînons sont non hépatotoxiques à des concentrations faibles ($c = 1-10 \mu\text{M}$) et sont comparables à la Tacrine.
- ✓ Les composés testés sont, particulièrement aux concentrations fortes ($c \geq 300 \mu\text{M}$), sont beaucoup moins hépatotoxiques que la Tacrine.
- ✓ Le composé le plus performant qui exhibe la toxicité envers les cellules hépatiques HepG2 la plus faible aux différentes concentrations ($c = 1-1000 \mu\text{M}$) est le composé **55**, il est pratiquement non hépatotoxique.
- ✓ La variation de la viabilité des cellules hépatique est pratiquement insignifiante de 107.7 ± 5.1 à $96.8 \pm 1.5\%$ pour une augmentation de la concentration de 10^3 . Le composé est particulièrement le plus efficace car il est nettement moins cytotoxique envers les cellules hépatiques HepG2 que la Tacrine (3 à 5 fois moins toxique aux concentrations fortes ($c \geq 300 \mu\text{M}$)).

II.2 Mesure de la capacité inhibitrice des analogues de la Tacrine vis-à-vis de *AChEs* et la *BuChE*

Après avoir évalué l'hépatotoxicité des analogues structuraux de la Tacrine sélectionnés, nous avons examiné la capacité de ces composés à inhiber l'*acétylcholinestérase* (*AChE*) et la *butyrylcholinestérase* (*BuChE*).

Pour ce faire nous avons soumis les composés préparés à une détermination de leur pouvoir inhibiteur *in vitro* envers l'*AChE* et la *BuChE*. On a utilisé la méthode la plus appropriée et la plus utilisée actuellement, celle d'*Ellman*³⁰⁵ qui utilise pour l'*AChEs* l'enzyme du poisson *Electrophorus electricus* (*EeAChE*) et humaine (*hAChE*), et pour la *BuChE*, celle du cheval (*EqBuChE*). Les échantillons ont été testés à une concentration de 1 à 10 μM .

Les résultats de l'évaluation des hybrides 1-méthylimidazole-pyranotacrines vis-à-vis de *EeAChE*, *EqBuChE* et *hAChE* (*acétylcholinestérase* humaine) sont réunis dans le tableau 2.17.

³⁰⁵ Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andrés, V. J.; Featherstone, R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88-95.

Tableau 2.17 : Mesure de la capacité inhibitrice des pyranotacrines.

Composé	<i>EeAChE</i> IC ₅₀ (μM)	<i>eqBuChE</i> IC ₅₀ (μM)	Sélectivité ^e	<i>hAChE</i> IC ₅₀ (μM)
52	1.52 ± 0.07	nd ^b	-	nd
53	0.78 ± 0.05	nd ^b	-	159 ± 3
54	nd ^a	nd ^b	-	nd
55	0.56 ± 0.03	nd ^b	-	415 ± 57
56	nd ^a	nd ^b	-	nd
57	2.58 ± 0.4	nd ^b	-	nd
60	0.09 ± 0.02	nd ^b	-	39.5 ± 2.4
61	nd ^d	nd ^b	-	nd
62	0.31 ± 0.03	50.47 ± 7,35 ^c	-	nd
63	0.13 ± 0.02	51.56 ± 0.55 ^c	-	19.1 ± 1.5
64	nd ^d	nd ^b	-	nd
65	1.85 ± 0.25	nd ^b	-	nd
67	3.96 ± 0.61	13.14 ± 0.55	3.32	nd
Tacrine	0.044 ± 0.015	0.005 ± 0.001	8.74	

^a Non déterminé; % inhibition à 10 μM < 50%.

^b Non déterminé; % inhibition à 10 μM < 30%.

^c % Inhibition à 5 μM, insoluble à c > 10 μM.

^d Non déterminé: % inhibition à 1 μM < 50% ; insoluble à c > 5 μM.

^e Ratio IC₅₀ (*eqBuChE*)/IC₅₀ (*EeAChE*).

Une analyse sommaire des résultats du tableau 2.17 montre, que les mélanges racémiques des composés testés dans une plage de concentration de l'ordre du micromolaire, sont des inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase*.

Les composés **52** (IC₅₀=1.52 ± 0.07), **65** (IC₅₀= 1.85 ± 0.25), **57** (IC₅₀= 2.58 ± 0.4) et **67** (IC₅₀= 3.96 ± 0.61) présentent des IC₅₀ nettement supérieurs à celle de la Tacrine. Les autres composés testés, les *AChE*s **60** (IC₅₀= 0.09 ± 0.02 μM), **63** (IC₅₀= 0.13 ± 0.02 μM), **62** (IC₅₀= 0.31 ± 0.03 μM), **55** (IC₅₀= 0.56 ± 0.03 μM) et **53** (IC₅₀= 0.78 ± 0.05 μM), possèdent un profil d'inhibition de l'*acétylcholinestérase* (*eEACHe*) comparable à celui de la Tacrine, et sont les plus puissants malgré leur diversité structurale. Pour l'inhibition de la *butyrylcholinestérase* (*eqBuCHE*), le composé **67** (IC₅₀= 13.14 ± 0.55 μM) est le plus intéressant, alors que pour l'inhibition de la *hAChE* (*acétylcholinestérase humaine*) c'est le composé **63** ((IC₅₀= 19.1 ± 1.5 μM).

Ceci signifie que le site actif catalytique enzymatique est suffisamment souple pour se lier et à accepter des motifs fonctionnels et structurels de nature diverse sans perte de l'activité

inhibitrice. Cependant, des relations structure-activité (SAR) très intéressantes ont pu être observées après analyse des données présentées dans le tableau 2.17.

Pour une plus grande cohérence de l'étude SAR, nous avons dans un premier temps, subdiviser les analogues de la Tacrine préparés en deux groupes : 1-méthylimidazole-pyranotacrine I et II.

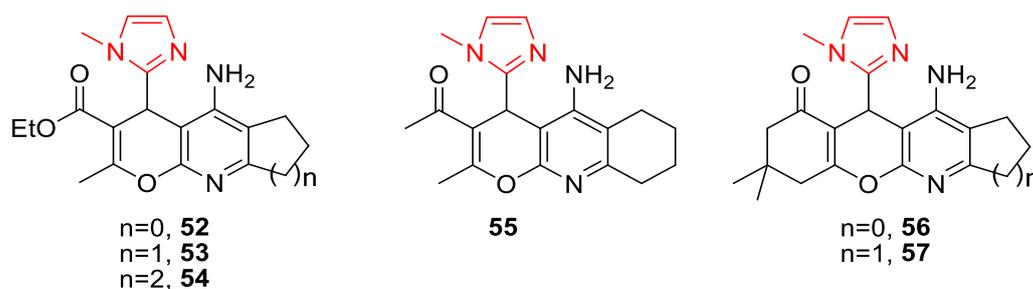


Figure 2.74 : Groupe des 1-méthylimidazole-pyranotacrines I.

Pour le groupe hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyranotacrine I, composés **52-54**, **55**, et **56-57** qui diffèrent par la taille du cycle saturé ($n=0,1,2$) et la nature du substituant porté par le cycle pyranique, on remarque que le composé **55** ($IC_{50}= 0.56 \pm 0.03 \mu M$), qui porte un cycle à 6 chaînons est une fonction acétyle sur le cycle pyranique, est l'inhibiteur de l'*acétylcholinestérase* (*eEAcHE*) le plus puissant. Le moins performant est le composé **57** ($IC_{50}= 2.58 \pm 0.40 \mu M$) qui porte une fonction cétone cyclique (dimédone).

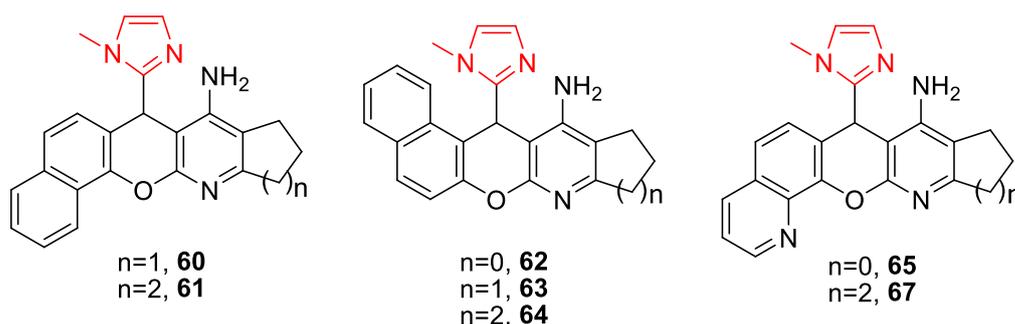


Figure 2.75 : Groupe des 1-méthylimidazole-pyranotacrines II.

Dans le groupe des (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyranotacrines II, les composés qui portent un noyau naphthyle **60-64** ou azanaphthyle **65** et **67** sur le cycle 4*H*-pyrane ((1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyranotacrine II), possèdent globalement un profil d'inhibition comparable à celui de la Tacrine. Le composé **60** ($IC_{50}= 0.09 \pm 0.02 \mu M$), porteur d'un anneau cyclohexane ($n=1$)

est le plus puissant d'entre eux et à un degré légèrement moindre les composés **63** ($n=1$, $IC_{50}=0.13 \pm 0.02 \mu\text{M}$) et **62** ($n=0$, $IC_{50}=0.31 \pm 0.03 \mu\text{M}$). Le composé **67** qui porte un motif quinoléine accolé au cycle 4*H*-pyrane, et un anneau cycloheptane ($n=2$), est le moins performant de ces séries ($IC_{50}=3.96 \pm 0.61 \mu\text{M}$).

Les résultats des tests d'inhibition d'*eqBuChE* par les (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyranotacrines préparés en utilisant la méthode d'*Ellman*, montrent que ce sont des inhibiteurs de la *BuChE* relativement faibles, la plupart d'entre eux présentent un $IC_{50} < 30\%$ à $c=10 \mu\text{M}$, et que pour les composés **62** ($IC_{50}=50.47 \pm 7.35 \mu\text{M}$), **63** ($IC_{50}=51.56 \pm 0.55 \mu\text{M}$) et **67** ($IC_{50}=13.14 \pm 0.55 \mu\text{M}$) le plus puissant d'entre eux, le pourcentage d'inhibition a été mesuré à $c=5 \mu\text{M}$, ces composés étant insolubles à $c > 10 \mu\text{M}$.

Pour le test vis-à-vis de l'*acétylcholinestérase humaine (hAChE)* le composé **63** confirme sa position de leader ($IC_{50}=19.1 \pm 1.5 \mu\text{M}$) dans l'inhibition de l'*acétylcholine estérase*, il est le plus puissant des composés testés (pyranotacrines I et II).

Seul le composé **67**, le moins performant des composés testés vis-à-vis de *EeAChE*, mais le plus puissant vis-à-vis de la *EqBuChE*, présente un ratio $IC_{50}(eqBuChE) / IC_{50}(EeAChE) = 3.32$, donc une certaine sélectivité, celui de la Tacrine étant de 8.74.

Conclusions

On peut affirmer que la comparaison des valeurs de l' IC_{50} des composés testés, montre que les composés porteurs d'un cycle à six chaînons ($n=1$) sont de puissants inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase (eEAChE)*, et que les dérivés de naphthopyranes ((1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyranotacrines II) sont les plus performants. Les composés **60** ($IC_{50}=0.09 \pm 0.02 \mu\text{M}$) et **63** ($IC_{50}=0.13 \pm 0.02 \mu\text{M}$) sont les plus puissants, alors que le composé **67** ($IC_{50}=3.96 \pm 0.61 \mu\text{M}$) ($n=2$) est le moins efficace. Parmi les composés du groupe (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyranotacrine I, le composé **55** porteur d'un groupement acétyle en 5, d'un méthyle en position 6 et d'un cycle à chaînons en 2-3, reste néanmoins compétitif ($IC_{50}=0.56 \pm 0.3 \mu\text{M}$). Parmi les composés testés pour l'inhibition de l'*acétylcholinestérase humaine (hAChE)*, le composé **63** est le plus puissant d'entre eux. En revanche, les dérivés de 1-méthylimidazole-pyranotacrine testés ont montré une faible inhibition de la *butyrylcholinestérase*.

En résumé, l'analyse globale des résultats montre que les dérivés de (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyranotacrine II sont les plus performants (plus grande activité inhibitrice), et en

particulier le dérivé **63**, porteur d'un cycle à six chaînons et d'un motif naphthopyrane. Pour les dérivés du groupe (1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyranotacrine I, le composé **55** est le plus efficace.

II.3 Evaluation *in vitro* de l'activité antioxydante (ORAC)

Ensuite nous avons procédé à la détermination de l'effet antioxydant des analogues de la Tacrine en utilisant la technique ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity). C'est un procédé de mesure *in vitro* des capacités antioxydantes (absorbance du radical oxygène) d'échantillons biologiques.³⁰⁶

Le principe de la méthode consiste en la mesure de la fluorescence de sonde (bêta-phycoérythrine ou fluorescéine) qui s'oxyde sous l'effet de radicaux libres peroxydes ou hydroxydes, libérés par un générateur tels que des azo-composés qui produisent le radical peroxyde par chauffage, ce qui entraîne la perte de la fluorescence de la sonde. Les antioxydants bloquent dans une certaine mesure la dégénérescence de la sonde fluorescente. L'intensité de la fluorescence diminue lorsque la dégradation par oxydation se poursuit, et cette intensité est généralement enregistrée 35 minutes après l'addition de l'initiateur azoïque (générateur de radicaux libres), et quantifiée à l'aide d'un fluorimètre. On compare ensuite, grâce à une courbe, la capacité antioxydante de l'échantillon testé avec la courbe d'un antioxydant de référence (Trolox) ou d'un autre antioxydant. On lui attribue ensuite un nombre d'unités ORAC : plus le nombre est élevé, plus la molécule est considérée comme antioxydant et donc très utile à l'organisme.

Plusieurs méthodes ORAC modifiées ont été proposées. La plupart d'entre eux utilisent le même principe, c'est à dire la mesure de baisse de la quantité du radical AAPH (dichlorhydrate de 2,2'-azo-bis(2-amidinopropane) de la fluorescéine). Cependant, il existe une méthode basée sur la résonance paramagnétique électronique ORAC-EPR, qui permet de mesurer directement la baisse de niveau du radical AAPH de la substance antioxydante par balayage (scavenging). Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau qui suit et la représentation graphique dans la figure 2.76.

L'analyse des résultats montre que tous les composés testés possèdent un pouvoir antioxydant. Les dérivés de 1-méthylimidazole-benzochromène-Tacrine (groupe II), les composés **60** (2.75 ± 0.09), **61** (2.33 ± 0.13), **67** (2.25 ± 0.29) et les dérivés **57** (2.34 ± 0.31) et **55** (2.31 ± 0.29) du groupe I (1-méthylimidazole-pyranotacrine), montrent les meilleures

³⁰⁶ (a) Cao, G.; Alessio, H. M.; Cutler, R. G. *Free Radic. Biol. Med.* **1993**, *14*(3), 303-311; (b) Ou, B.; Hampsch-Woodill, M.; Prior, R. L. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*(10), 4619-4626.

capacités d'absorbance du radical oxygène (ORAC), le composé **60** étant le plus puissant antioxydant.

Tableau 2.16 : *Mesure du pouvoir antioxydant (ORAC).*

Composé	ORAC*	Composé	ORAC*
52	0.34±0.03	60	2.75±0.09
53	1.79±0.17	61	2.33±0.13
54	1.99±0.23	62	1.47±0.13
55	2.31±0.29	63	1.88±0.01
56	1.70±0.33	64	1.35±0.13
57	2.34±0.31	65	1.88±0.07
		67	2.25±0.29

* Données exprimées en $\mu\text{mol trolox} / \mu\text{mol}$ de composé testé

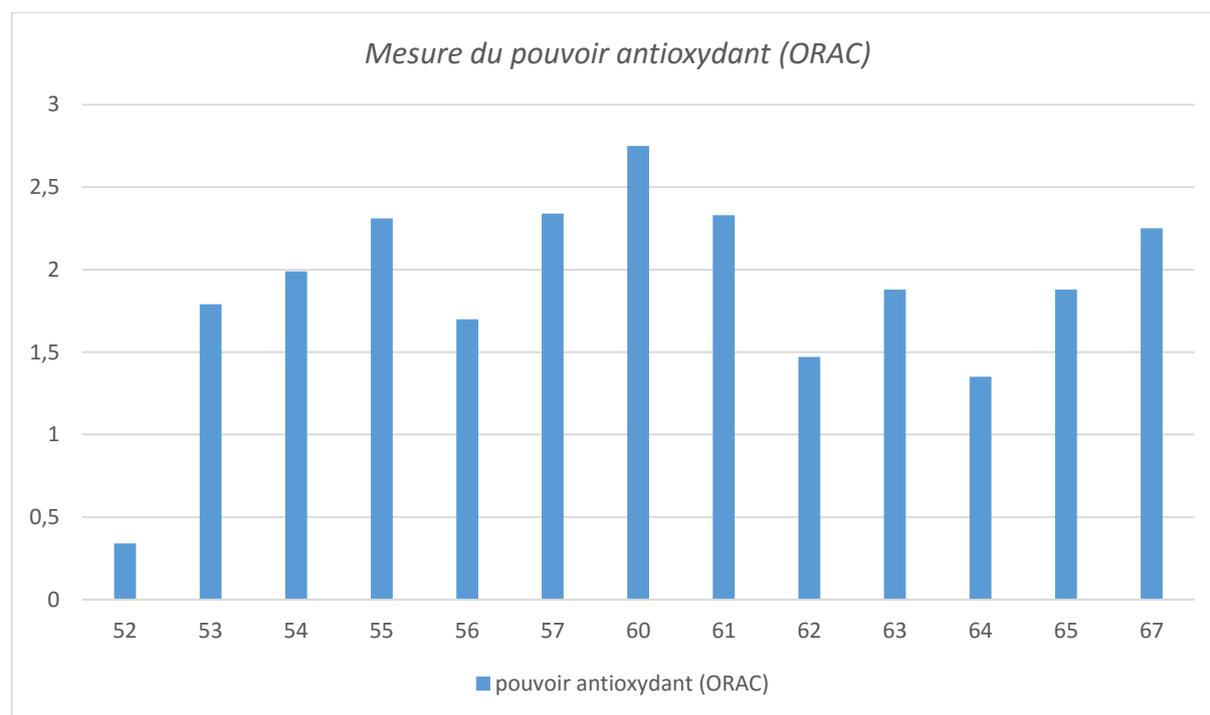


Figure 2.76 : *Représentation graphique du pouvoir antioxydant (ORAC).*

III. Conclusion

Dans cette partie réservée à l'évaluation biologique, nous avons rapporté les résultats de tests antimicrobiens de cinq souches standardisées sur toute une variété de dérivés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-hétérocycles (14 composés). Les deux méthodes standards utilisées, la méthode des disques et celle des puits, conduisent au même résultat, seuls les hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrazoline NH **46** et **47** sont sensibles, exhibant une zone d'inhibition relativement modérée (5-14 mm).

L'évaluation de l'activité antioxydante envers le radical DPPH en utilisant l'acide ascorbique comme contrôle pour la comparaison, a porté principalement sur deux séries. La première concerne les dérivés hydrides porteurs de groupement amine et nitrile en C2/C3 (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyrane **20** et **23** et -pyridine **31**, et toute une variété de composés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrazoline **46-50** composent la seconde. Tous les composés testés se sont avérés être des inhibiteurs du radical DPPH. Le composé **20** porteur d'une fonction acétyle en position 5 pour la première série, et le composé **47** (2-(3-(3,4-diméthoxyphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-méthyl-1*H*-imidazole) pour la seconde sont les plus performants.

Enfin, nous avons rapporté et commenté les résultats des tests anti-*Alzheimer* de treize analogues originaux de la Tacrine diversement substitués et fonctionnalisés, les dérivés racémiques de 4-(1-méthylimidazol-2-yl)-pyranotacrines, qui attestent que ces derniers s'illustrent, pour la plupart, comme des médicaments multi-puissants, non hépatotoxiques pour le traitement de la MA. Ces analogues sont beaucoup moins hépatotoxiques que la Tacrine, des inhibiteurs puissants et sélectifs de l'*acétylcholinestérase* (*AChE*), avec des valeurs IC₅₀ dans la gamme de μM, et présentent un bon profil antioxydant.

En résumé et dans l'ensemble, les propriétés pharmacologiques et les caractéristiques calculées pour les pyranotacrines comme médicament potentiel (drug-like), font de ces composés analogues de la Tacrine non-hépatotoxiques, des inhibiteurs sélectifs de l'*acétylcholine estérase* (*AChE*), possédant un bon profil antioxydant, et des substrats très prometteurs pour le développement de médicaments cliniquement sûrs pour le traitement de la maladie d'*Alzheimer*. Néanmoins d'autres travaux, dont certains sont en progression, restent à réaliser en particulier sur le composé **55** (analyse cinétique de l'inhibition des *AChEs*, étude de l'effet inhibiteur de **55** sur l'agrégation induite Aβ₁₋₄₀ par les *AChEs*, essais de neuroprotection et autre modélisation moléculaire, etc.

IV. Evaluation biologique : matériel et méthodes

IV.1 Tests antimicrobiens

IV.1.1 Préparation des suspensions de micro-organismes et ensemencement

Les suspensions microbiennes, préparées à partir de bouillons d'enrichissement (TCBS) des différentes souches d'espèces sélectionnées, sont repiquées par la méthode des stries dans des boîtes de Pétri contenant le milieu Mueller-Hinton-Agar (MHA) pour les bactéries humaines pathogènes, et dans le YPG (Yeast-Peptide-Glucose) pour la bactérie phytopathogène, puis incubées à respectivement 37°C et 30°C pendant 24 h, et 30°C pendant 48h pour la levure. Une ou plusieurs colonies de chaque culture pure sont prélevées et transférées dans l'eau physiologique dont la turbidité est ajustée à 0,5 McFarland (densitimètre) qui correspond à une densité microbienne de l'ordre de 10^6 cellules/mL. Un prélèvement à partir de cet inoculum (400 μ L) sert à ensemencer de nouvelles boîtes de Pétri (de diamètre 9 cm), contenant 18 mL du milieu de MHA par la technique d'écouvillonnage ou par la technique d'inondation avec étalement.

Un écouvillon stérile et sec est trempé dans la suspension bactérienne précédemment préparée et on essore l'écouvillon contre les parois de la boîte de pétri. On ensemence la boîte de pétri contenant le MHA à partir du point le plus éloigné du centre (au niveau de la bordure) en faisant déplacer l'écouvillon sur toute la surface de la boîte, de la gauche vers la droite tout le long de la boîte. On fait pivoter ensuite la boîte de 60° et on répète la même opération encore 3 fois. On laisse sécher les boîtes de Pétri pendant quelques minutes à la température ambiante (le couvercle doit être emboîté). L'épaisseur de la gélose doit être strictement de 4mm répartie uniformément sur toute la surface de la boîte de Pétri.

IV.1.1.1 Méthode des disques

Nous avons utilisé dans notre étude les disques de papier Wattman N° 3 de diamètre 6 mm, ces derniers doivent avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer. Les disques une fois stérilisés dans l'autoclave pendant 20 minutes à 120° C, les disques sont chargés de 10 μ L de composés solubilisés dans le DMSO prélevé d'une solution contenant 20 mg/mL, ce qui donne une charge du disque de 200 μ g, puis ils sont placés à la surface de ces boîtes préalablement ensemencée avec la suspension bactérienne. Les disques de contrôle négatif sont imprégnés de DMSO. Les boîtes de Pétri sont incubées à 37°C pour les

souches bactériennes et à 30°C pour les souches fongiques, pendant 24h. Les diamètres des zones d'inhibition produites autour des disques sont mesurés et exprimés en mm.

IV.1.1.2 Méthode des puits

Cette méthode est similaire à celle des disques sauf que le produit à tester n'est pas imprégné sur des disques en papier puis déposé sur la surface de la gélose préalablement ensemencée, mais la solution de concentration connue est versée dans un puits de diamètre 6 mm crée dans la gélose.

IV.2 Evaluation *in vitro* du pouvoir antioxydant par la méthode du radical DPPH

A 3 mL d'une solution 10^{-3} M de DPPH dans le méthanol (3,94 mg de DPPH dans 100 mL de méthanol), on ajoute 1 mL de l'échantillon contrôle (acide ascorbique) ou 1 mL de l'échantillon à tester (100 µg/mL), après incubation de 0 min, 30 min et 24h à l'obscurité et à température ambiante, on mesure les absorbances à 517 nm contre le blanc correspondant. Les résultats ont été exprimés comme la moyenne de trois mesures séparés \pm écart type. Le pouvoir d'inhibition exprimé en %, est calculé en appliquant la formule suivante :

$$\% \text{ d'activité anti-oxydante} = [\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon} / \text{Abs contrôle}] \times 100.$$

IV.3 Test d'hépatotoxicité

IV.3.1 Culture des cellules et traitement

Les cellules humaines hépatiques HepG2 (human hepatoma cell.) ont été cultivées dans le milieu EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) complété avec 15 acides aminés non essentiels, 1 mM de pyruvate de sodium, 10 % de sérum chaud-inactif de bovin foetal (FBS), 100 units/mL de pénicilline, et 100 µg/mL de streptomycine. Les cultures sont collectées dans des flacons contenant le milieu complet et maintenues à 37 °C dans une atmosphère humidifiée à 5% CO₂ et 95% d'air. Les milieux de culture sont changés tous les 2 jours. Les cellules ont été sub-cultivées après digestion partielle avec 0.25% trypsine-EDTA. Pour les analyses, les cellules HepG2 ont été sub-cultivées dans un plateau contenant 96 puits à une densité d'ensemencement des cellules 1×10^5 par puits. Quand les cellules HepG2 ont atteint le confluent de 80%, le milieu est remplacé par un milieu frais contenant les composés à tester à $c = 1-1000 \mu\text{M}$ et de 0.1% DMSO pour le milieu-témoin.

IV.3.2 Mesure de la viabilité de cellules

Les cellules viables sont déterminées par l'activité mitochondriale des cellules vivantes, par analyse colorimétrique quantitative avec le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium (MTT).³⁰⁷ Un volume de 50 µL du réactif MTT de concentration finale 0.5 mg/mL, est ajouté à chaque puits en fin de la période d'incubation, puis les boîtes sont incubées à 37 °C et humidifiées avec 5% CO₂ et 95% d'air (v/v) pendant une période de 2 heures. Métaboliquement les cellules actives convertissent le composé jaune de tétrazolium du MTT en produit formazan pourpre. L'anneau de tétrazolium qu'il contient est réduit par la *succinate deshydrogénase* mitochondriale des cellules vivantes actives, en colorant de formazan, donnant dans la mitochondrie un précipité de couleur pourpre. La quantité du précipité formé est proportionnelle à la quantité de cellules vivantes (mais également à l'activité métabolique de chaque cellule). Puis, le formazan insoluble dans l'eau est dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), et la détermination de la réduction de MTT est mesurée par dosage colorimétrique à l'aide d'un lecteur de micro-plateau d'ELISA à 540 nm. Les cellules de contrôle (témoin) traitées avec EMEM ont été considérées comme représentant 100 % de viabilité.

La viabilité cellulaire a été mesurée en tant que réduction du MTT, en utilisant la Tacrine comme contrôle. Les données sont exprimées comme la moyenne ± S.E.M. de quatre expériences faites en quatre exemplaires sur les cellules à partir de quatre cultures différentes. Les composés sélectionnés ont été testés à des concentrations croissantes (1-1000 µM). Les analyses statistiques ont été effectuées par une ANOVA suivie par le test de *Newman-Keuls*.

IV.4 Mesure de la capacité inhibitrice médiane (IC₅₀) des analogues de Tacrine vis-à-vis de AChEs et la BuChE.

L'IC₅₀ est déterminée en utilisant 5U d'*EeAChE*. L'activité enzymatique a été évaluée par la méthode d'*Ellman*³⁰⁵. La réaction est effectuée dans des boîtes de Pétri à multi-puits (48 puits) de volume total 500 µM. L'enzyme de 5 U est incubée dans une solution tampon phosphate 0.1 M pH 8, à 37°C pendant 15 minutes avec les composés à tester de différentes concentrations. Ensuite, on ajoute 1 µM d'acétylcholine et 0.35 µM de DTNB (acide 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoïque), puis on mesure l'absorbance à l'aide d'un spectrophotomètre BioTek Power Wave XS à 410 nm.

³⁰⁷ Denizot, F.; Lang, R. *J. Immunol. Methods*, **1986**, *89*, 271-277.

V.5. Mesure de la capacité d'absorbance du radical oxygène (ORAC)

L'activité antioxydante a été mesurée en utilisant la méthode de Ou, *et al.*³⁰⁸ modifiée par Davalos, *et coll.*³⁰⁹ La réaction est effectuée en milieu tampon phosphate de concentration 75 mM (pH 7.4) dans un micro-plateau à multi-puits (96 puits) pour un volume total de 200 µL. 50 µL d'une solution contenant la molécule à tester (antioxydant) et 120 µL de fluorescéine (FL) de concentration 70 mM, sont placés dans le micro-plateau puis incubés à 37 °C durant 15 minutes. Ensuite on ajoute rapidement dans chaque puits, à l'aide de pipette multi-canaux, 60 µL d'une solution de AAPH (dichlorhydrate de 2,2'-azobis(2-amidinopropane) de concentration 12 mM. Le micro-plateau est immédiatement placé dans le dispositif de mesure, et la fluorescence est enregistrée à chaque minute sur une période de 80 minutes. Pour la comparaison, on place dans les puits vides une solution tampon-phosphate de fluorescéine-APPH et huit (08) solutions calibrées (0.1-1 µM) de Trolox (acide (±)-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylique). Cette opération est reproduite pour chaque essai, et le micro-plateau contenant les différents échantillons est automatiquement agité avant chaque lecture.

Deux échantillons de chaque mélange à analyser sont préparés, et au moins trois mesures indépendantes sont effectuées pour chaque échantillon.

Les courbes fluorescence-temps d'exposition (mesure du pouvoir antioxydant), sont enregistrées pour chaque puits du même essai, et le domaine correspondant à la régression (dégradation) de la fluorescence est calculé par des méthodes appropriées (Fluostar Galaxy Software). Pour chaque échantillon testé, les valeurs ORAC-FL sont exprimées en équivalent-Trolox en utilisant la valeur ORAC-FL du Trolox comme standard de référence.

³⁰⁸ Ou, B.; Hampsch-Woodill, M.; Prior, R. L. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 4619-4626.

³⁰⁹ Davalos, A.; Gomez-Cordobes, C.; Bartolome, B. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 48-54.

Conclusion générale

L'objectif recherché à travers cette thèse s'intègre dans un cadre de continuité et de développement d'axe de recherche développé dans notre laboratoire relatif à la mise au point de méthodologies adéquates et appropriées dans la synthèse de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique, comportant le noyau imidazole comme structure de base, et à l'évaluation de leur activité biologique.

Le travail effectué au cours de cette thèse est subdivisé en deux parties :

Dans la première partie, nous avons procédé à l'halogénéation sélective (bromation, chloration et iodation) du 1-méthyl-1*H*-imidazole à l'aide de procédures adéquates et appropriées. L'addition de l' α -bromoacétophénone au 2-halogéno-1-méthyl-1*H*-imidazole nous a permis d'accéder aux sels d'imidazolium correspondants avec des rendements satisfaisants (X= Br, 60%, X=Cl, 47%, X=I, 65%). La réactivité du bromure de 2-halogéno-*N*-phényl-1-méthyl-1*H*-imidazolium vis-à-vis de composés à méthylène activé de structure diversifiée a été étudiée. Cette réaction d'addition-hétéro-cyclisation s'est déroulée dans l'acétonitrile (aprotique) à la température ambiante en présence d'un large excès de *di*.isopropyléthylamine, devant conduire à la formation de composés bi-cycliques, les pyrrolo-imidazoles, n'a pas eu lieu, et on obtient un produit inattendu correspondant à la substitution du halogène suivie d'une élimination de HCl, le dérivé de 3-méthyl-*N*-phényl-1-méthyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ylidène correspondant (**7-9**) avec des rendements variables (45-88%).

Un changement des conditions opératoires (milieu protique (EtOH), reflux du solvant, base Et₃N (NaH ou (*i*-Pr)₂NEt), et l'utilisation de composés à méthylène activé de structure variée (malononitrile, acétoacétate d'éthyle, cyanoacétate de méthyle, malonate de diéthyle et 2,4-pentanedione) n'a pas donné les résultats espérés, on obtient dans tous les cas un seul et unique composé le 1-(2,2-diéthoxy-2-phényléthyl)-3-méthyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-one **10**, avec des rendements jugés satisfaisants (58-88%).

La seconde partie comporte trois chapitres, les deux premiers réservés à la synthèse de dérivés hydrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-hétérocycles, et autres analogues de la Tacrine (composé bioactif utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*), et le troisième est dédiée à l'évaluation biologique.

Dans le premier volet, un certain nombre de composés hybrides hétérocycliques originaux possédant comme sous structure le noyau 1-méthyl-1*H*-imidazole ont été préparés, à partir de matériaux de départ et autres intermédiaires-clé aisément accessibles (1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **12**, dérivés de *Knoevenagel* **13-14**, chalcones imidazoliques **15-16**

et l'ester imidazolique α,β -insaturé **18**). Des composés hybrides constitués du 1-méthyl-1*H*-imidazole associé en position 2 à des hétérocycles hautement fonctionnalisés tels que des 4*H*-pyranes (**19-21**), 4*H*-chromènes (**22**), 4*H*-benzochromènes (**23-25**), 1,4-dihydropyridines (**26-29**), pyridines (**30-32**), quinazolines (**37**), pyrrolidines (**38-45**) et autres pyrazolines (**46-51**) ont été préparés.

On notera que lors de l'addition de dérivés de méthylcétone, les composés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine (**30-32**) obtenus sont accompagnés par la formation minoritaire de dérivés de 2,6-dicyanoaniline correspondants (**33-35**). L'adaptation des conditions opératoires nous a permis d'orienter sélectivement cette réaction vers la formation de dérivés de 2,6-dicyanoaniline avec de très bons rendements (62-70%) pour les dérivés de méthylcétone aliphatiques et avec un rendement de 45% pour l'acétophénone (composé **36**). Une étude de détermination des propriétés optiques (fluorescence) de ces composés a été réalisée.

Le second objectif visé est une « valorisation » des composés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles hautement fonctionnalisés synthétisés, par la préparation d'analogues structuraux de la Tacrine (médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*). L'addition de cycloalcanone dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer* aux dérivés hybrides 1-méthylimidazole-hétérocycles, préparés précédemment nous a permis d'accéder à toute une variété d'analogues de la Tacrine. Ainsi quelques séries de dérivés hybrides originaux hautement fonctionnalisés, les pyranotacrines (**52-67**), et les pyridotacrines ou tacripyrines (**68-70**), ont été préparés.

Tous les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H et ^{13}C) et pour certains d'entre eux des analyses complémentaires ont été effectuées (analyse élémentaire et/ou diffraction des rayons X).

Le troisième chapitre de cette partie concerne l'évaluation biologique (tests anti-hépatotoxicité, anti-microbiens, anti-oxydant et anti-*Alzheimer*) des composés préparés.

Des tests antimicrobiens impliquant des souches standardisées telles que des espèces bactériennes à Gram négatif (*Escherichia coli*) et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), à Gram positif (*Staphylococcus aureus*), une bactérie phytopathogène (*Pseudomonas syringae*) et une levure (*Pichia caribbica*) ont été réalisés sur toute une variété de dérivés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-hétérocycles, les (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyrane (**19-21**, et **23-25**), -1,4-DHP (**26**), -quinazoline (**37**) et autres -pyrazoline (**46-51**). Seuls les dérivés 1-

méthylimidazole-pyrazoline N-H **46** et **47** présentent une zone d'inhibition relativement variable (5-14 mm) pour les cinq souches sélectionnées.

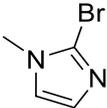
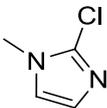
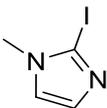
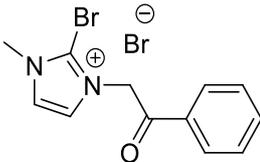
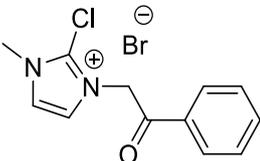
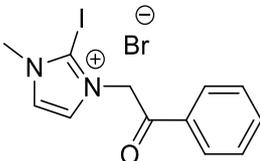
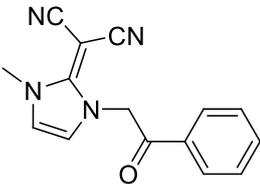
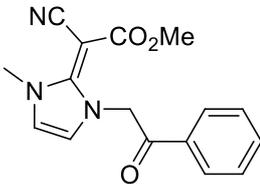
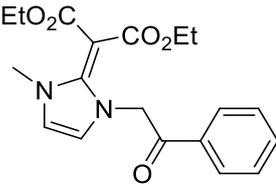
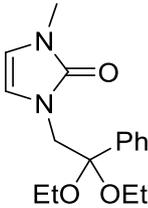
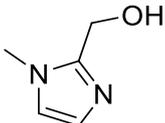
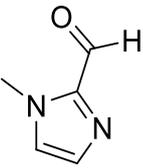
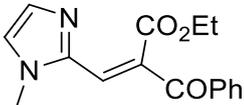
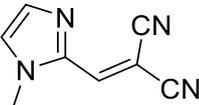
De même quelques séries de composés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyrane (**19-21**, **22**, **23-25**), -pyridine (série **30-32**), -1,4-dihydropyridine (**26** et **28**) et -quinazoline (**37**) ont été soumis à une évaluation *in vitro* de leur hépatotoxicité envers les cellules hépatiques HepG2 dans un gradient de concentration de 1 μM à 300 μM. L'analyse des résultats obtenus montre que tous les composés testés sont nettement moins toxiques que la Tacrine particulièrement à $c \geq 100 \mu\text{M}$, et qu'une relation structure activité a été mise en évidence pour chaque série.

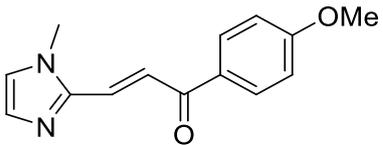
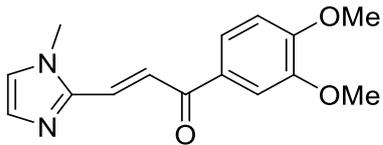
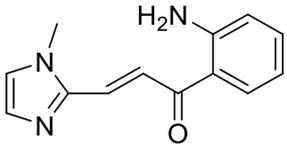
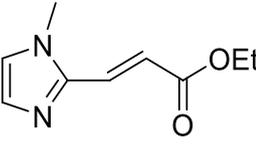
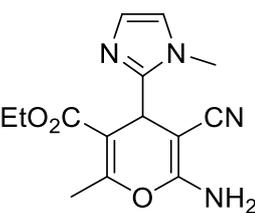
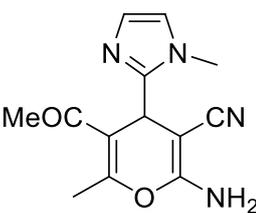
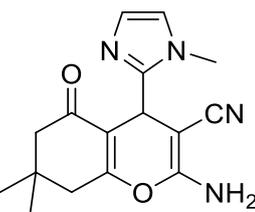
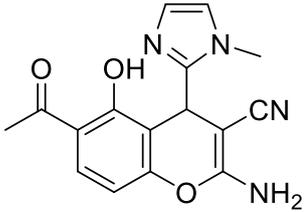
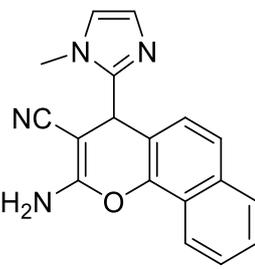
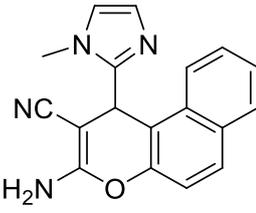
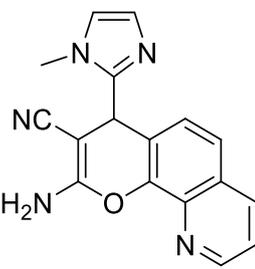
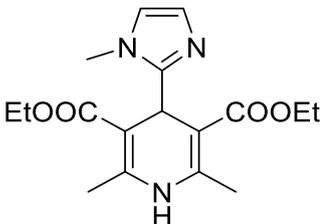
Enfin, quelques dérivés (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-hétérocycles ont été évalués pour leur activité anti-oxydante envers le radical DPPH. Pour ce faire deux séries de composés ont été sélectionnés, les dérivés porteurs de groupement amine et nitrile en C2/C3 **20** et **23** ((1-méthyl-1*H*-imidazole)-4*H*-pyrane), et **31** ((1-méthyl-1*H*-imidazole)-pyridine) pour la première. La seconde concerne toute une variété de composés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrazoline **46-50**. Tous les composés testés se sont avérés être des inhibiteurs du radical DPPH. Dans la première série, le composé **20** porteur d'une fonction acétyle en 5, et le composé **47** (2-(3-(3,4-diméthoxyphényl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-méthyl-1*H*-imidazole) pour la seconde, sont les plus performants.

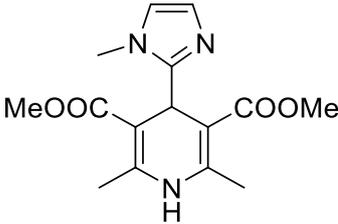
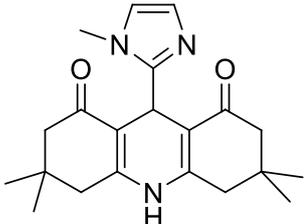
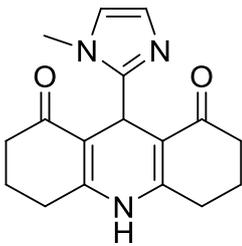
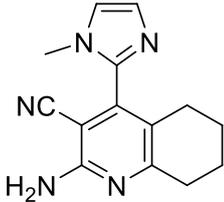
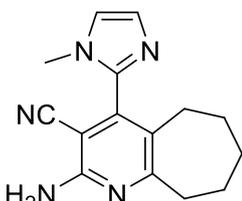
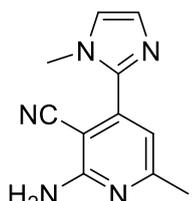
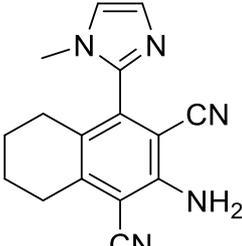
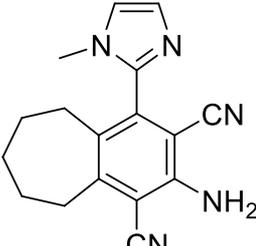
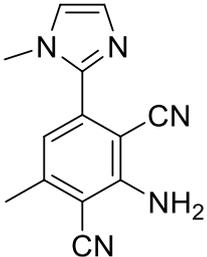
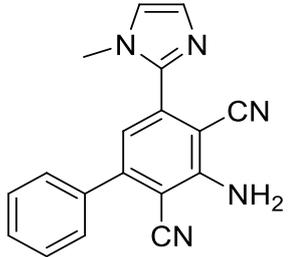
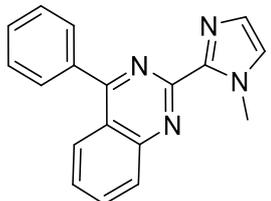
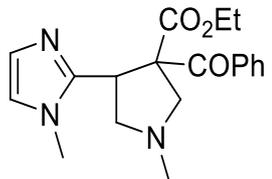
Nous avons clôturé notre évaluation biologique par les analogues de la Tacrine **52-57** et **60-67** (tests anti-*Alzheimer*). Ces tests *in vitro* ont concerné la détermination de la toxicité des produits préparés (hépatotoxicité), la mesure de la capacité inhibitrice envers l'*Acétylcholinestérase* et la *Butyrylcholinestérase* ainsi que le pouvoir antioxydant. L'analyse des résultats des tests préliminaires effectués montre que les analogues de la Tacrine testés, les (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyranotacrines, sont des agents non-hépatotoxiques, inhibiteurs sélectifs de l'*acétylcholinestérase*, possédant un pouvoir antioxydant remarquable. Le composé le plus prometteur pour le développement de médicaments cliniquement sûrs pour le traitement de la maladie d'*Alzheimer*, est le composé **55**. Cependant des travaux complémentaires tels que l'analyse cinétique de l'inhibition des *AChEs*, l'étude de l'effet inhibiteur de **55** sur l'agrégation induite $A\beta_{1-40}$ par les *AChEs*, essais de neuroprotection et autre modélisation moléculaire, etc. restent nécessaires.

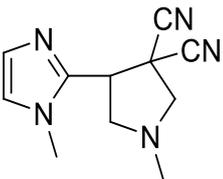
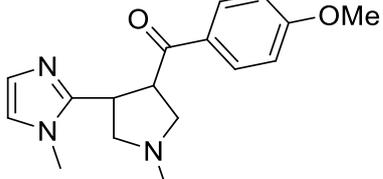
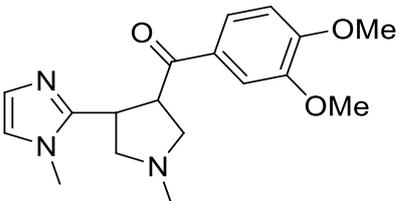
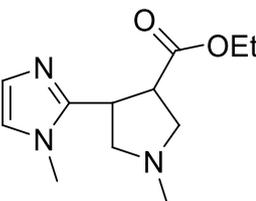
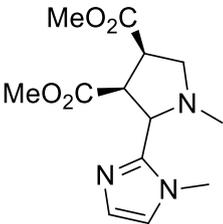
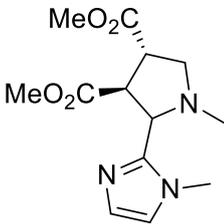
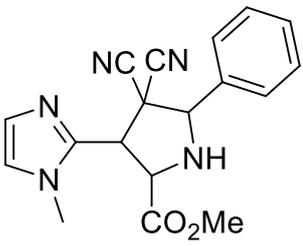
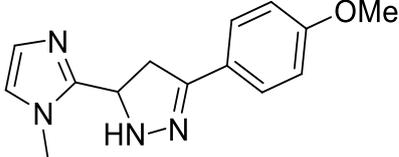
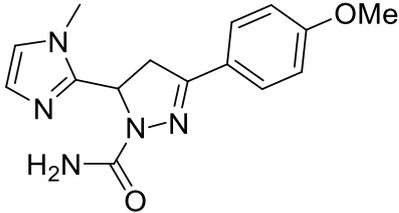
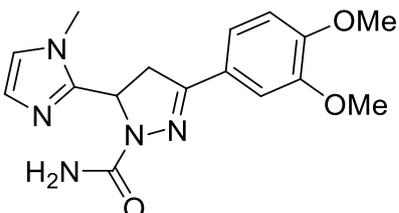
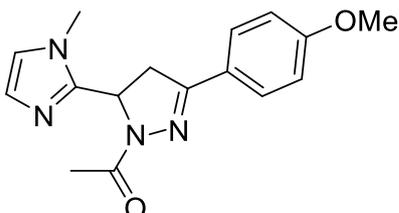
Annexes

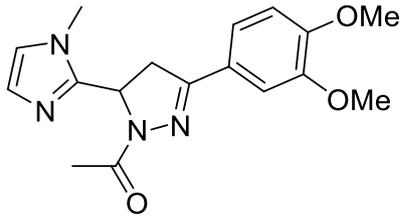
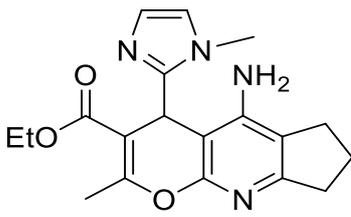
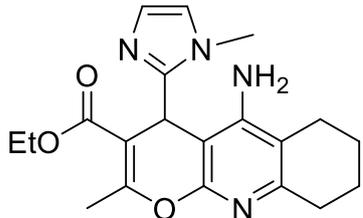
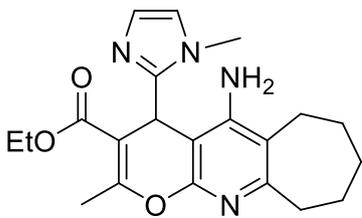
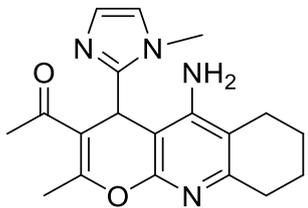
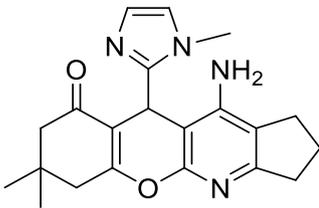
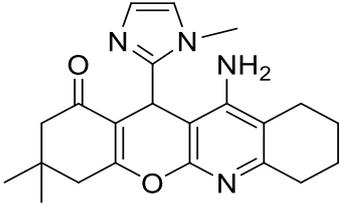
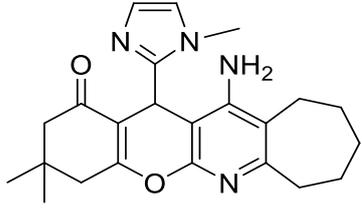
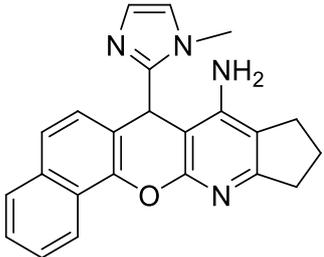
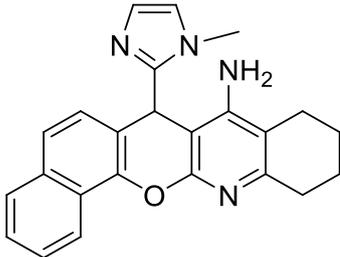
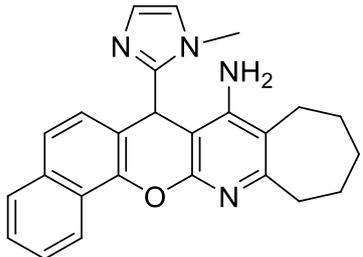
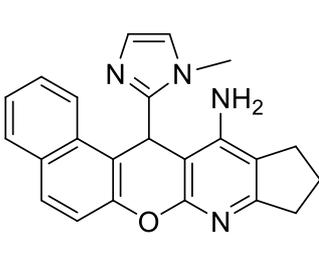
Formulaire

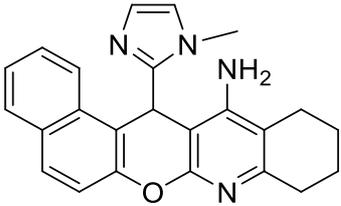
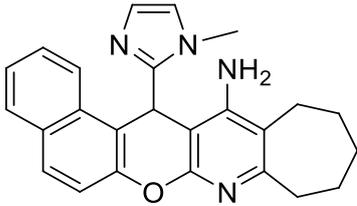
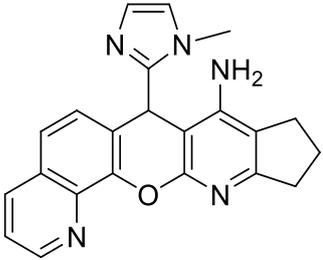
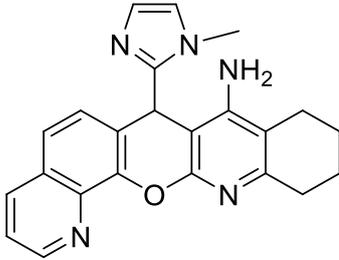
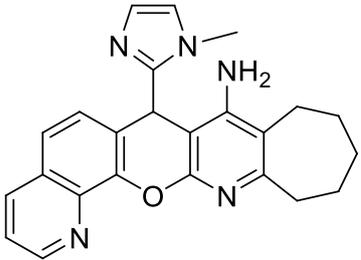
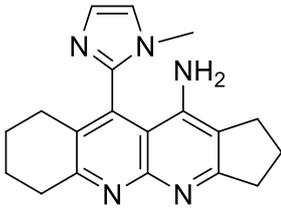
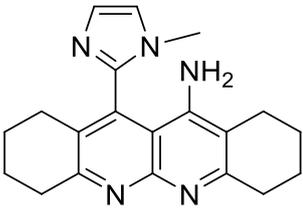
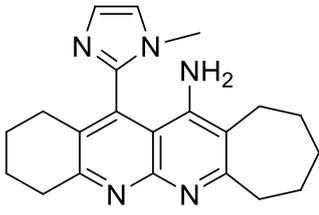
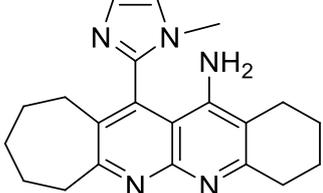
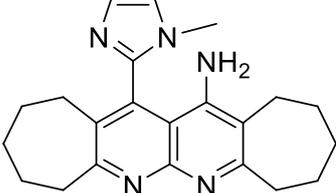
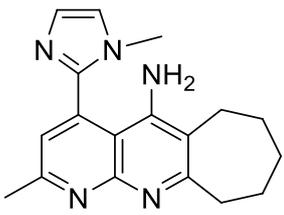
Structures	Numéro	Structures	Numéro
	<u>1</u>		<u>2</u>
	<u>3</u>		<u>4</u>
	<u>5</u>		<u>6</u>
	<u>7</u>		<u>8</u>
	<u>9</u>		<u>10</u>
	<u>11</u>		<u>12</u>
	<u>13</u>		<u>14</u>

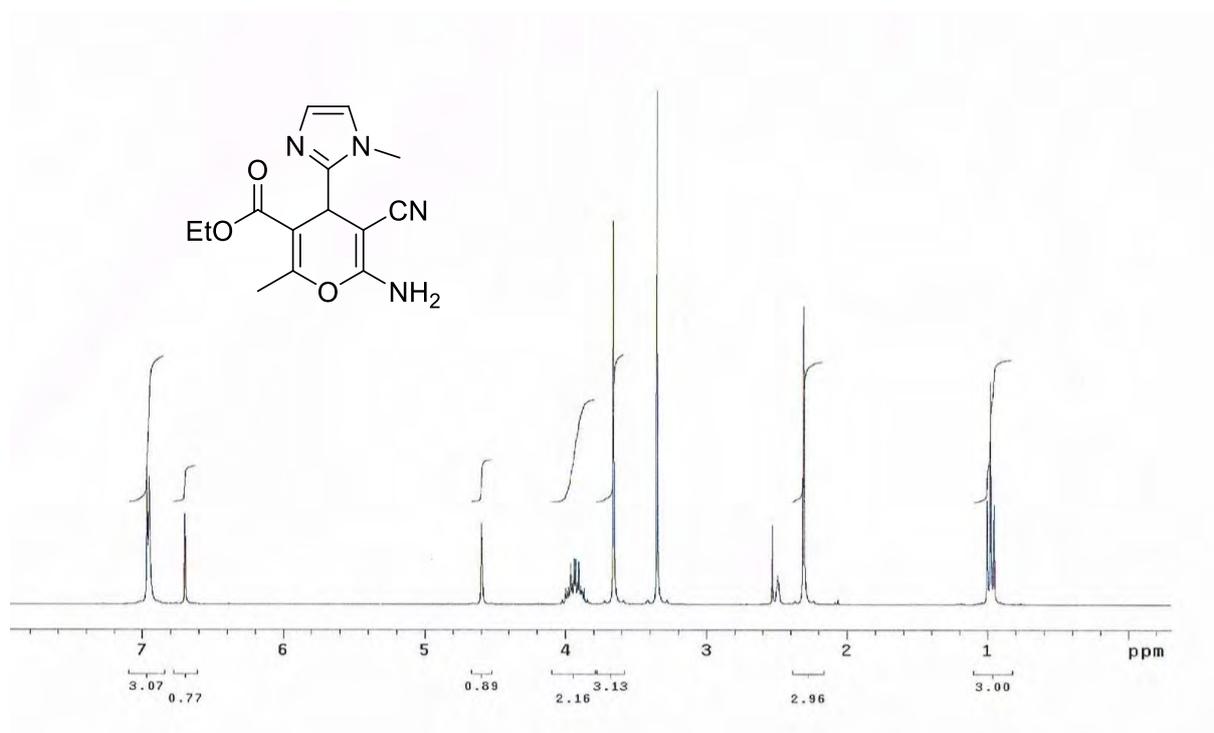
	<u>15</u>		<u>16</u>
	<u>17</u>		<u>18</u>
	<u>19</u>		<u>20</u>
	<u>21</u>		<u>22</u>
	<u>23</u>		<u>24</u>
	<u>25</u>		<u>26</u>

 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=C(C)C2)C(=O)OC</chem>	<u>27</u>	 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C(C)CC3=C2</chem>	<u>28</u>
 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>29</u>	 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>30</u>
 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>31</u>	 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>32</u>
 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>33</u>	 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>34</u>
 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>35</u>	 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>36</u>
 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>37</u>	 <chem>CN1C=CN=C1C2=C(C)C(=O)C3=CC(=O)C=C3=C2</chem>	<u>38</u>

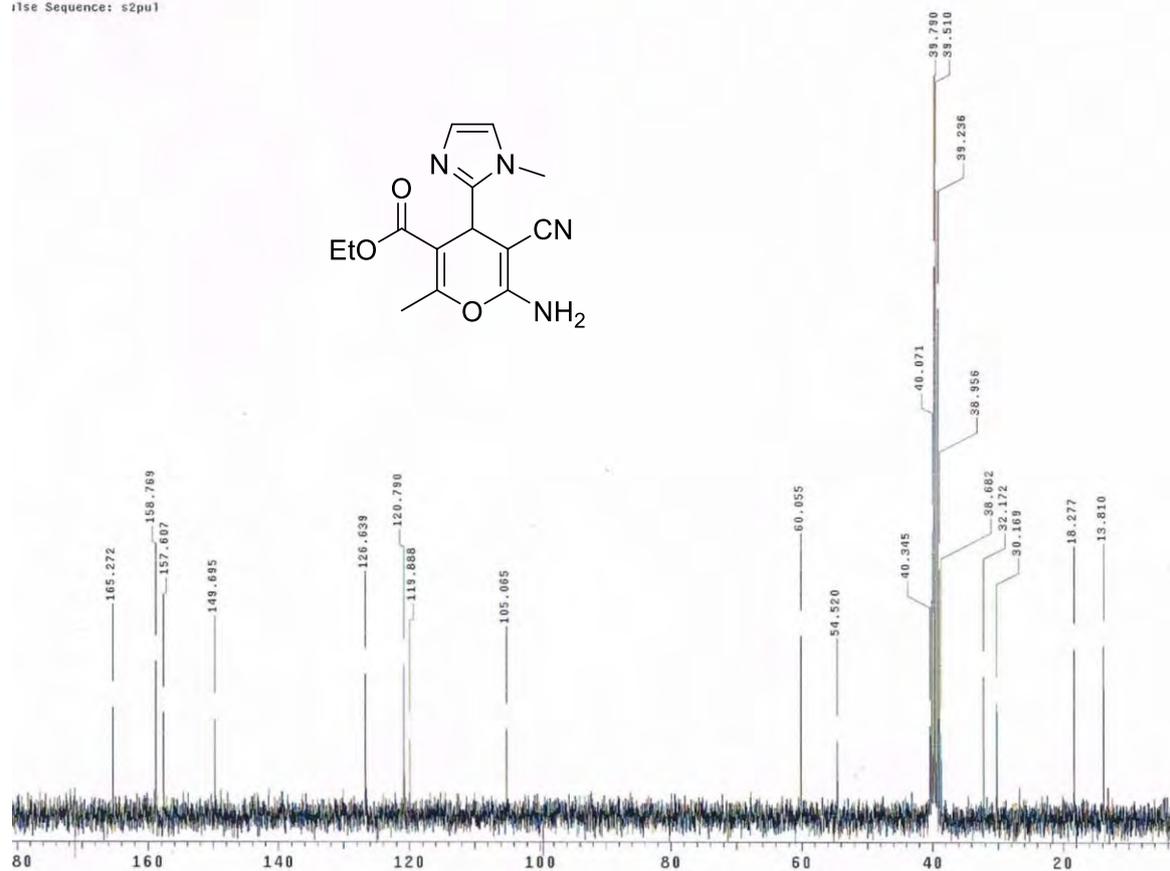
	<u>39</u>		<u>40</u>
	<u>41</u>		<u>42</u>
	<u>43</u>		<u>44</u>
	<u>45</u>		<u>46</u>
	<u>47</u>		<u>48</u>
	<u>49</u>		<u>50</u>

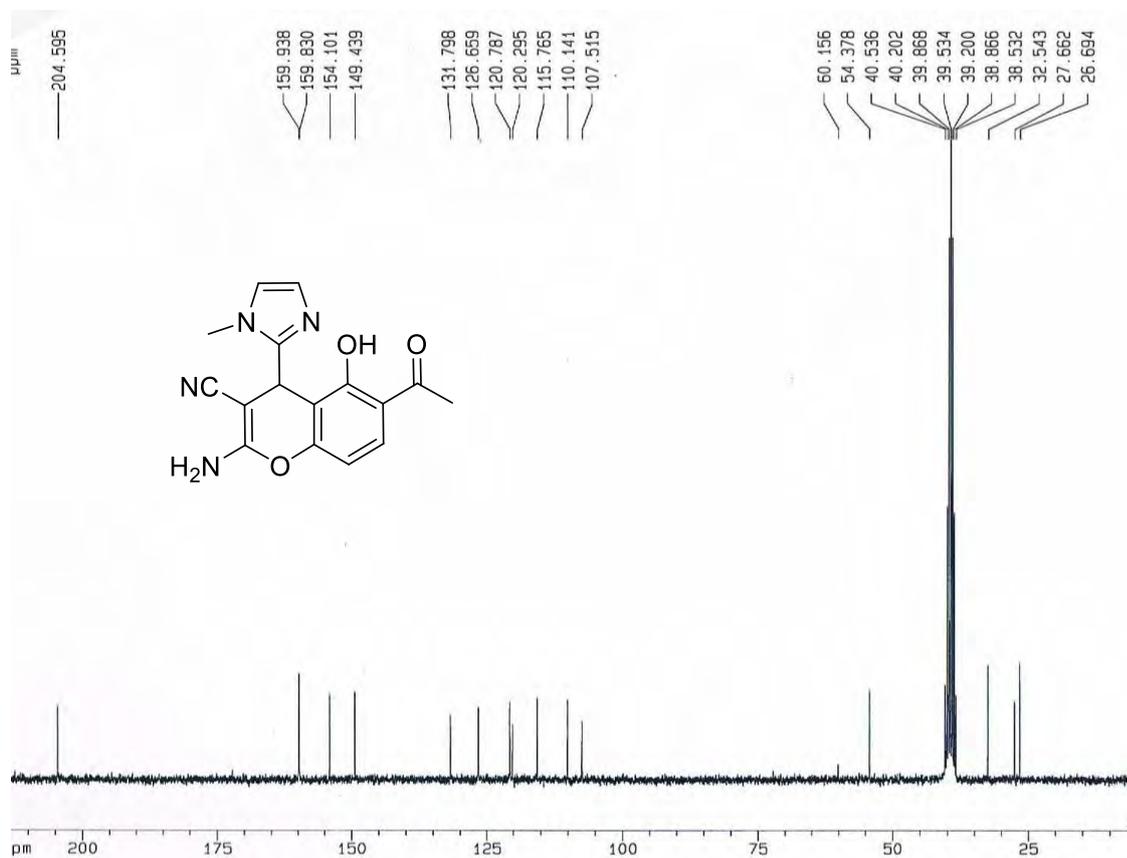
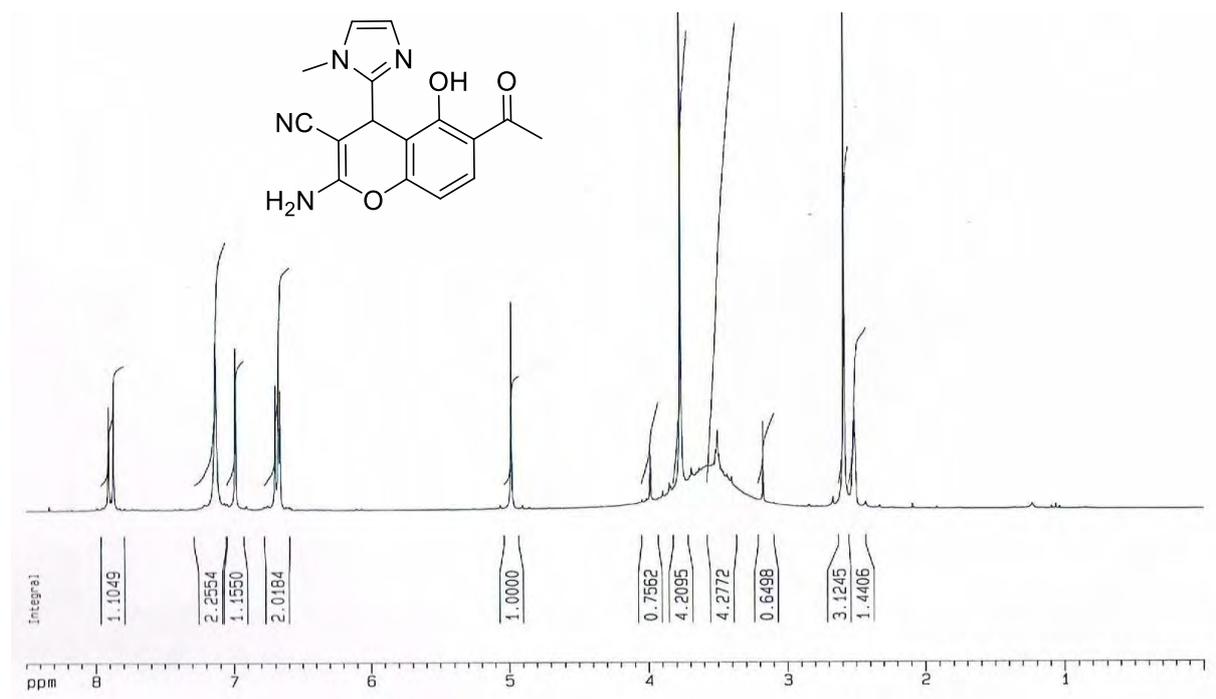
	<u>51</u>		<u>52</u>
	<u>53</u>		<u>54</u>
	<u>55</u>		<u>56</u>
	<u>57</u>		<u>58</u>
	<u>59</u>		<u>60</u>
	<u>61</u>		<u>62</u>

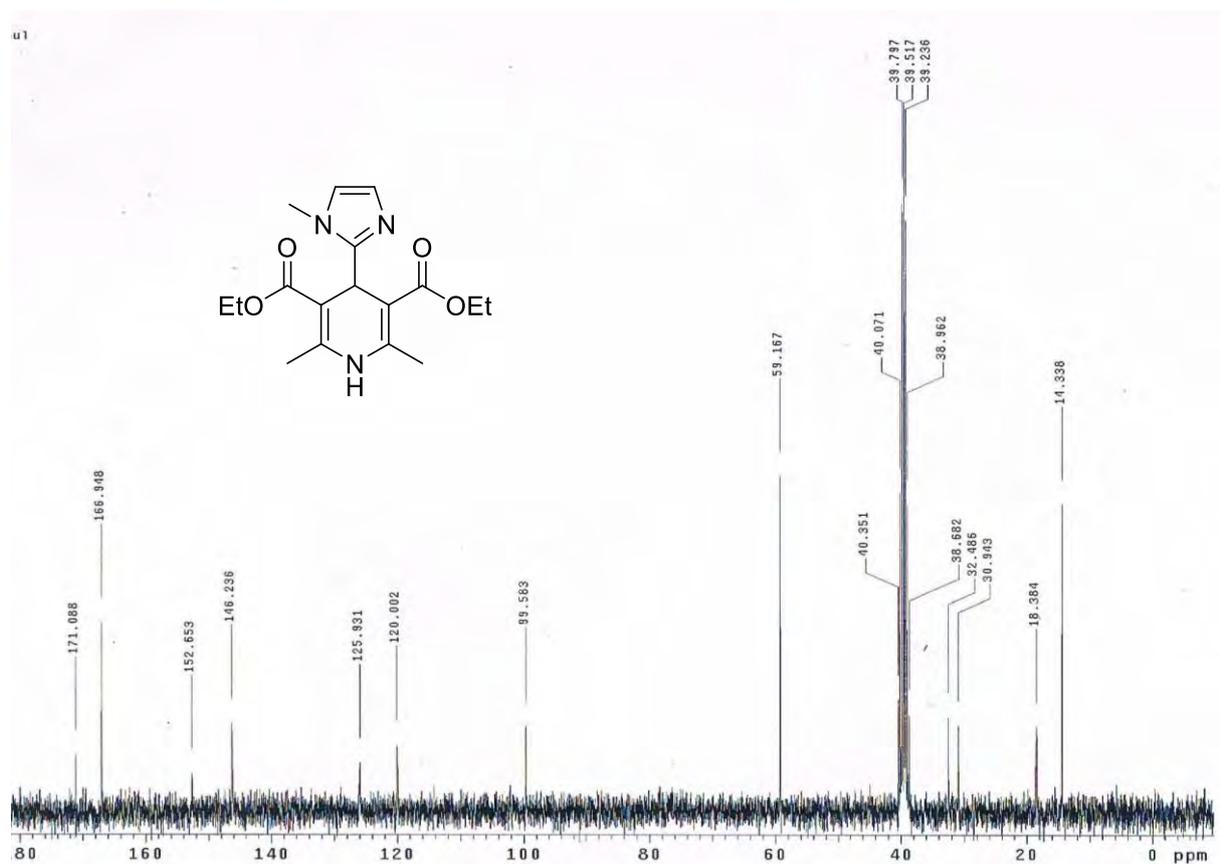
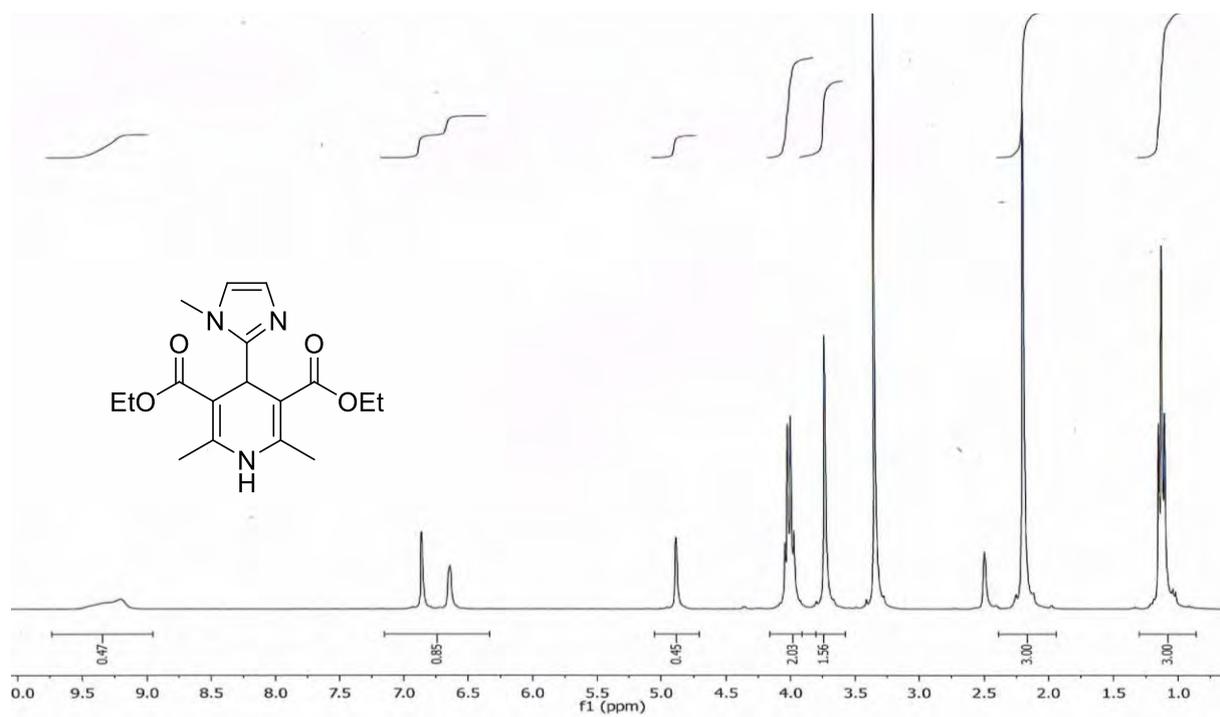
	<u>63</u>		<u>64</u>
	<u>65</u>		<u>66</u>
	<u>67</u>		<u>68</u>
	<u>69</u>		<u>70</u>
	<u>71</u>		<u>72</u>
	<u>73</u>		

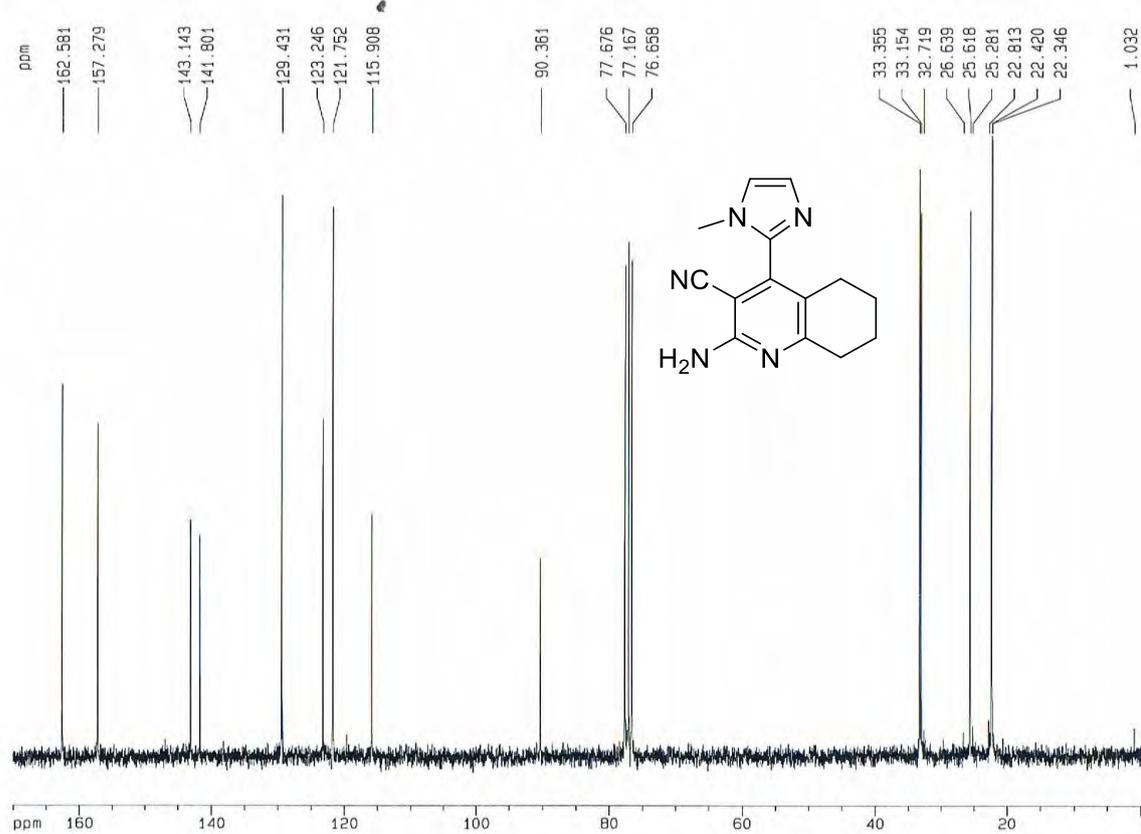
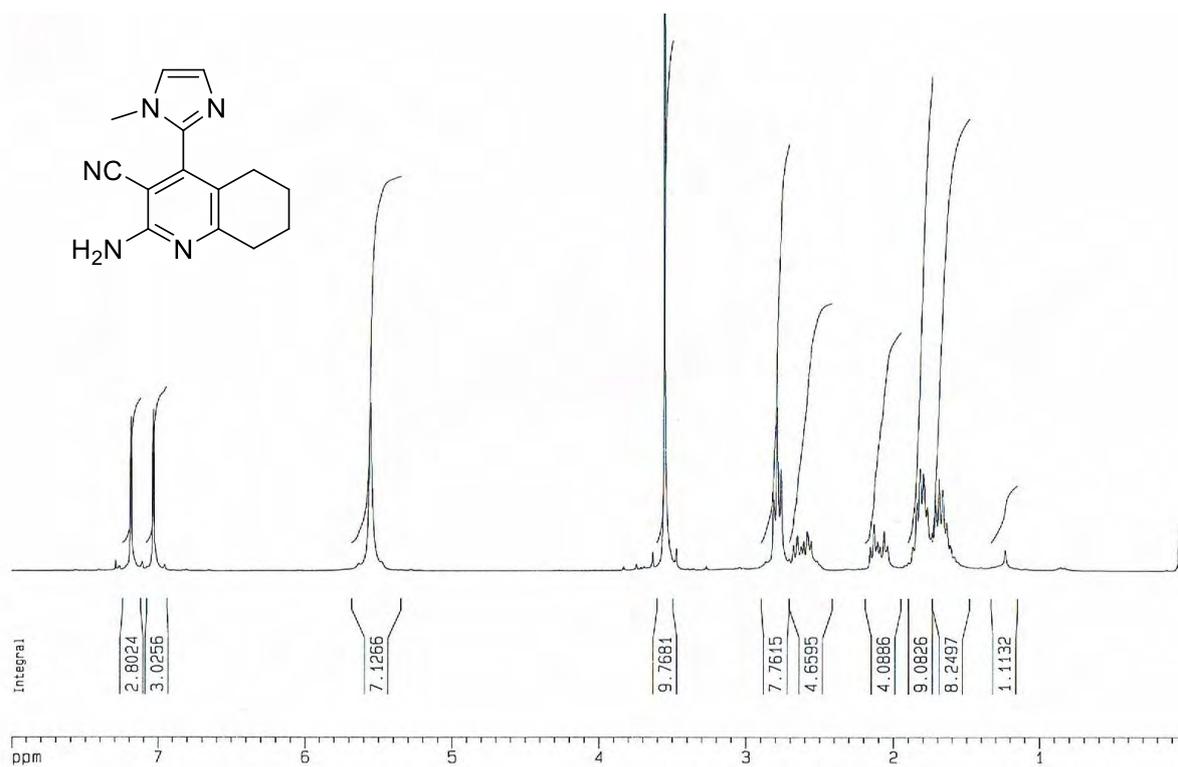


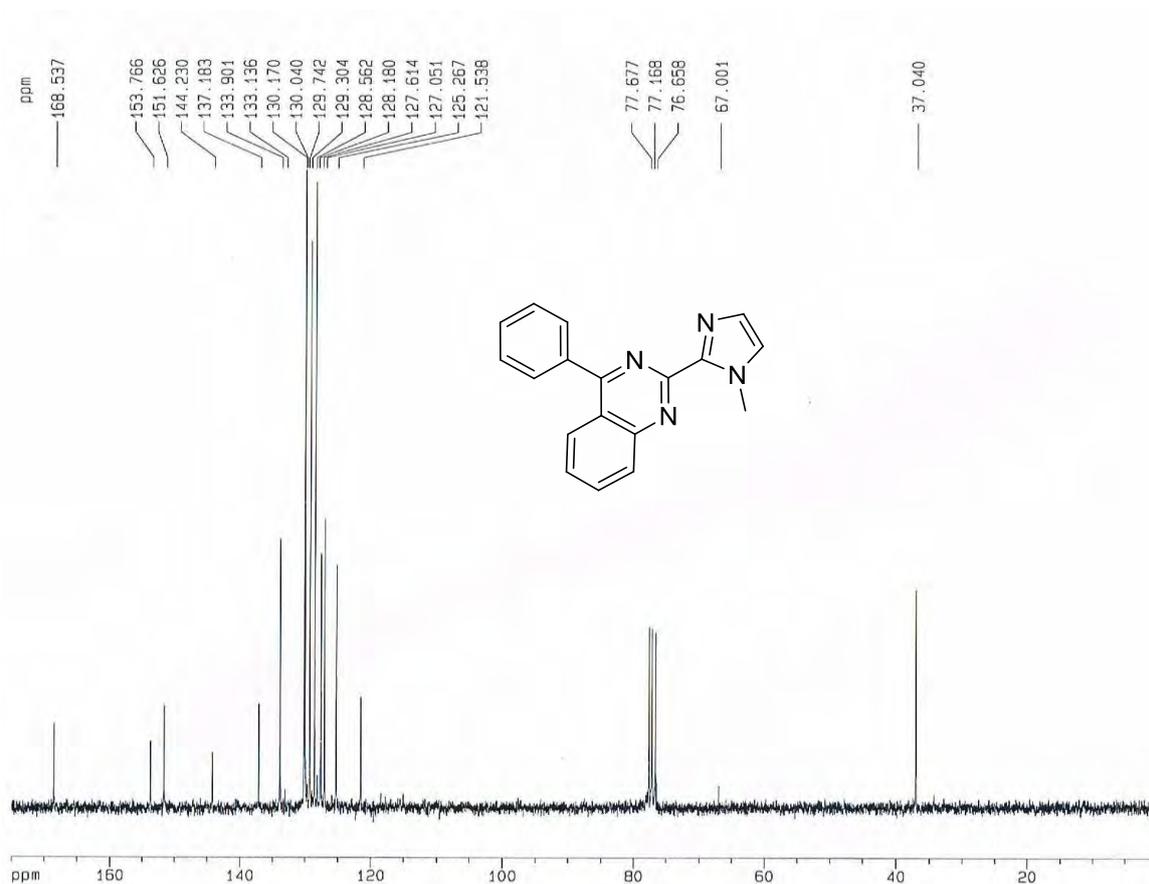
11se Sequence: s2pu1

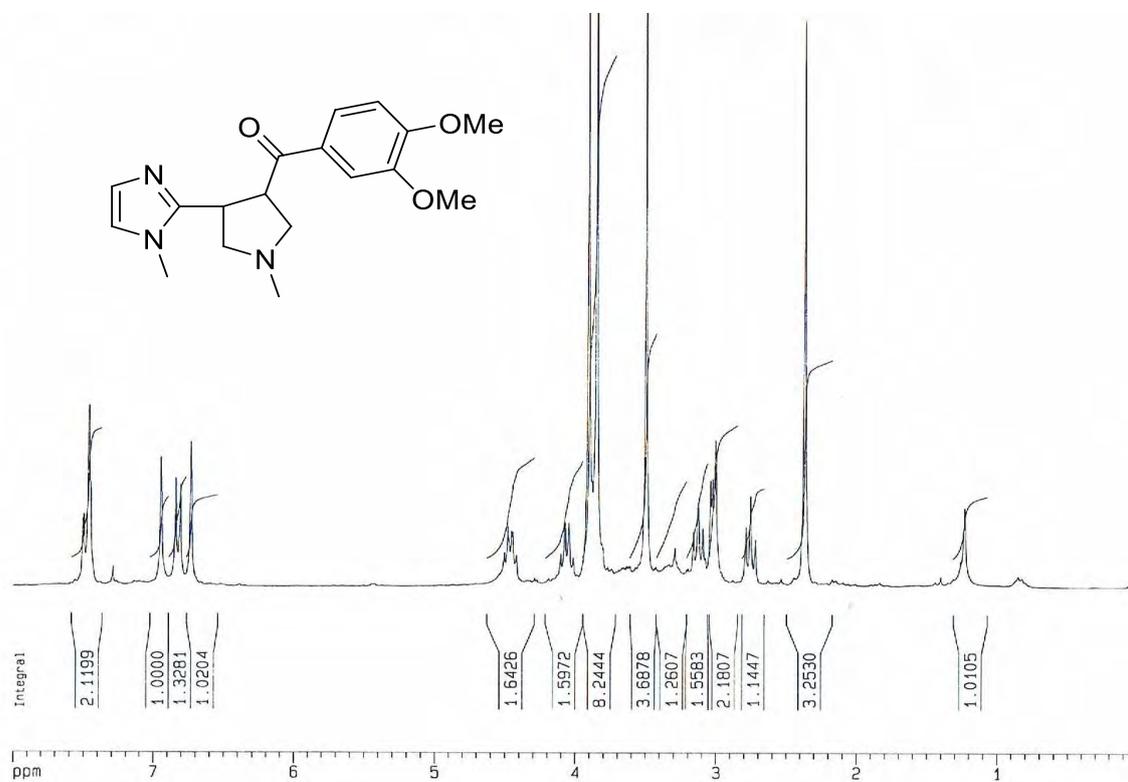
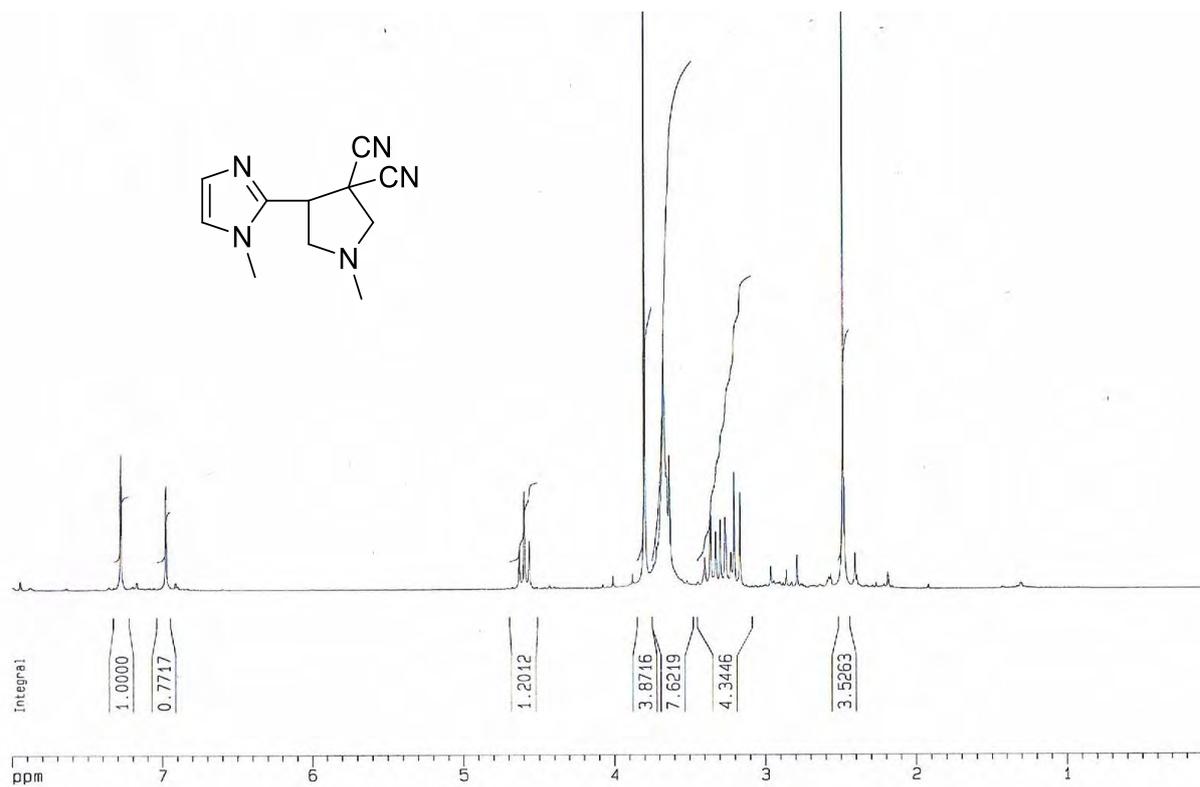


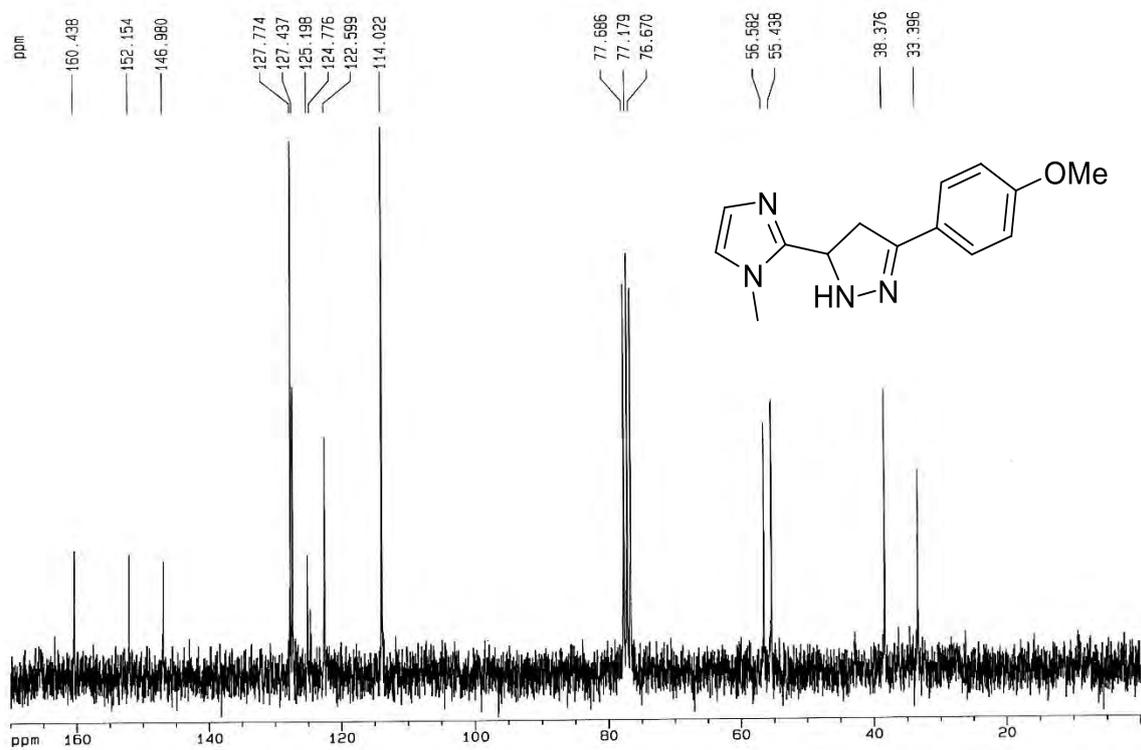
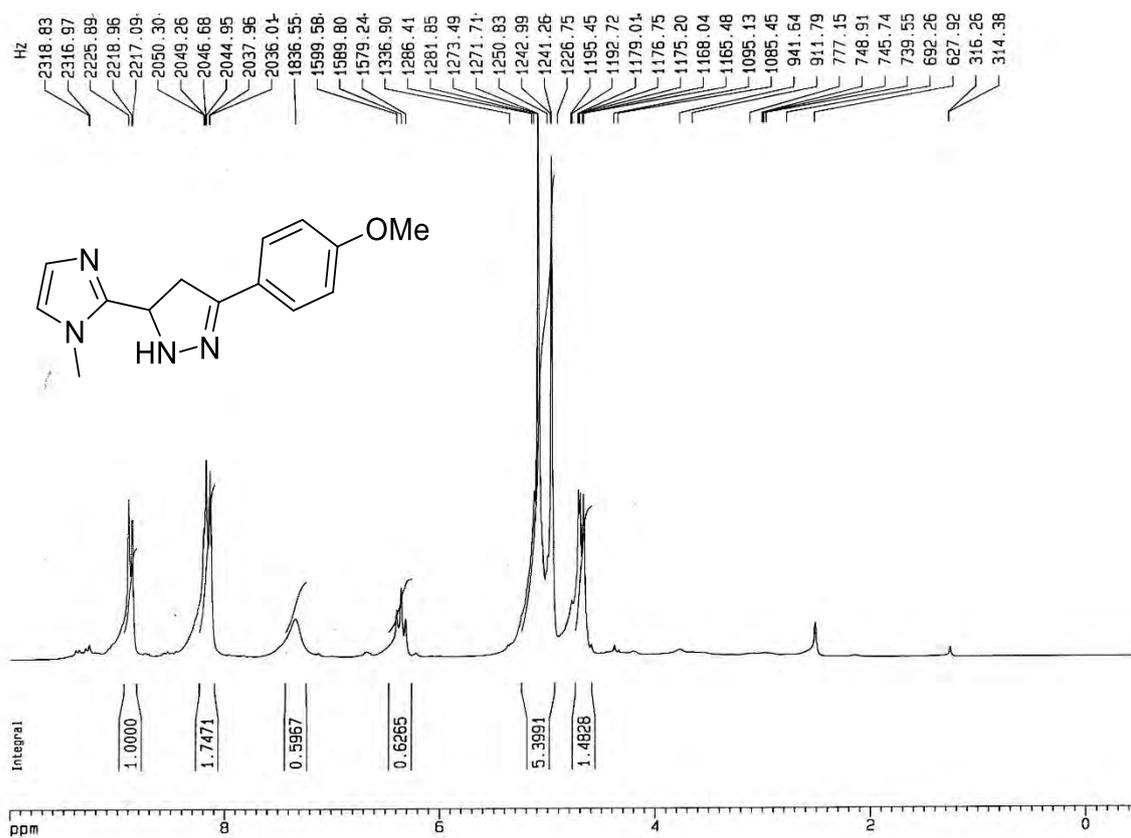


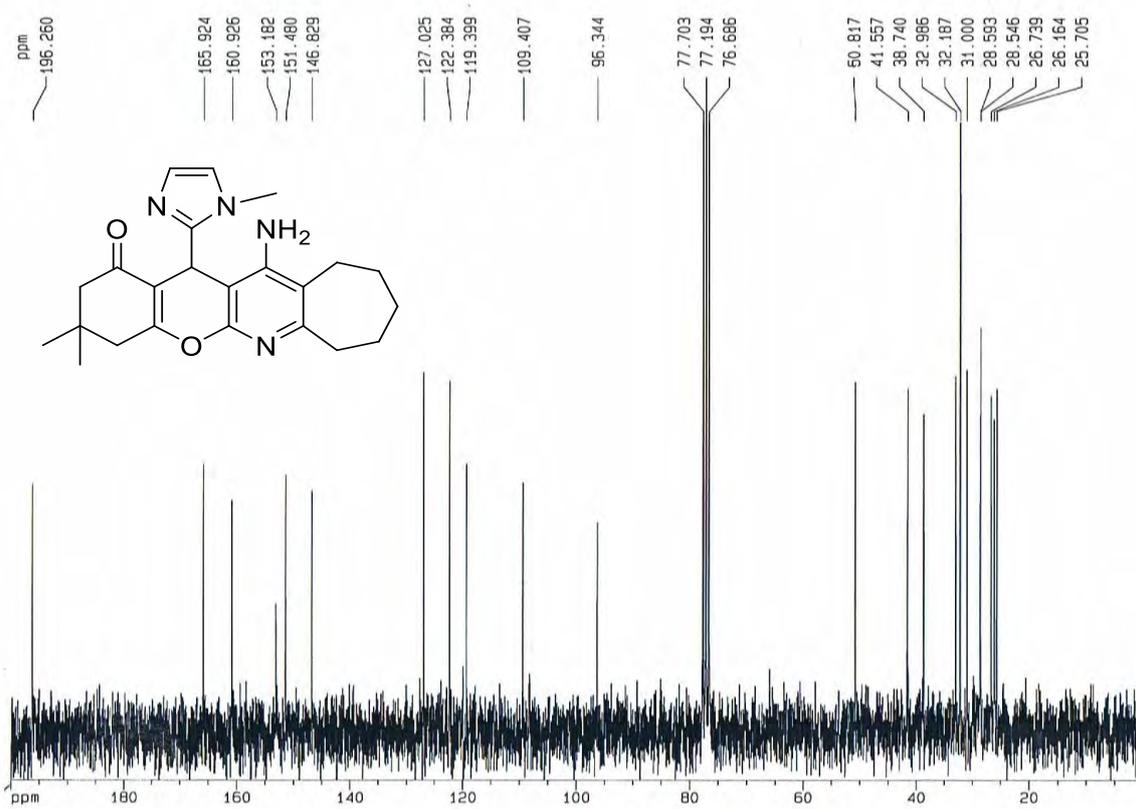
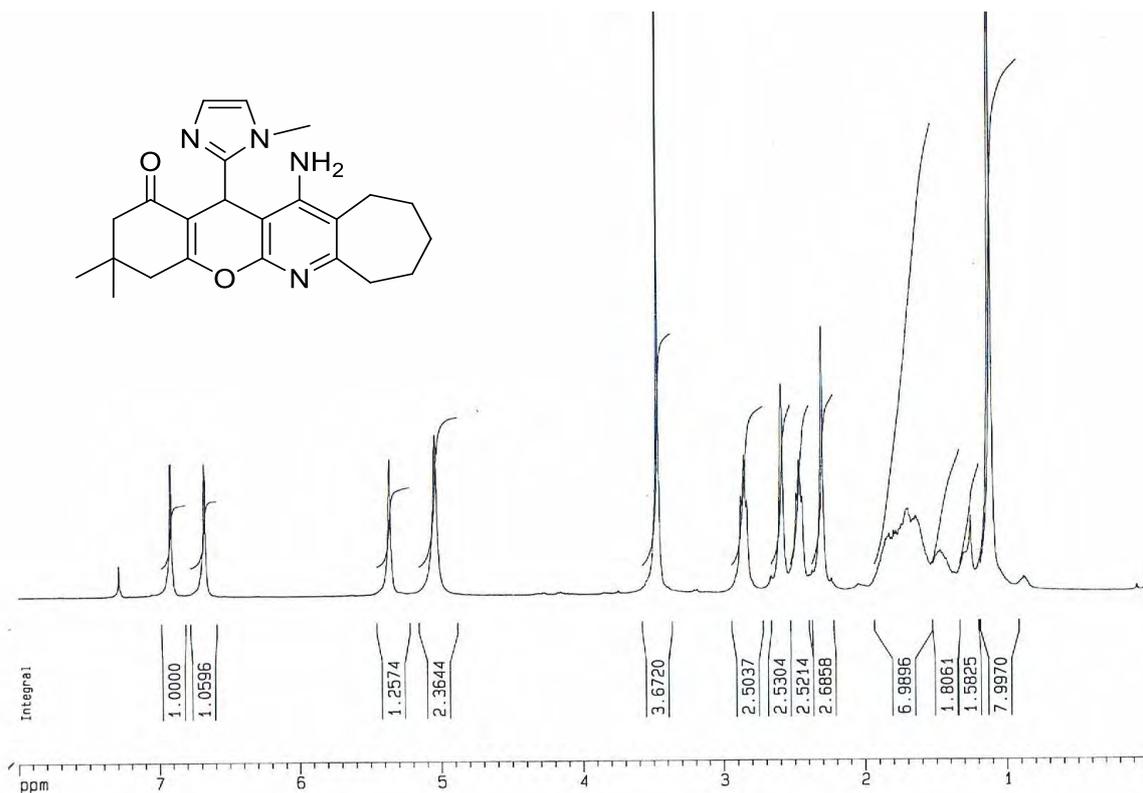


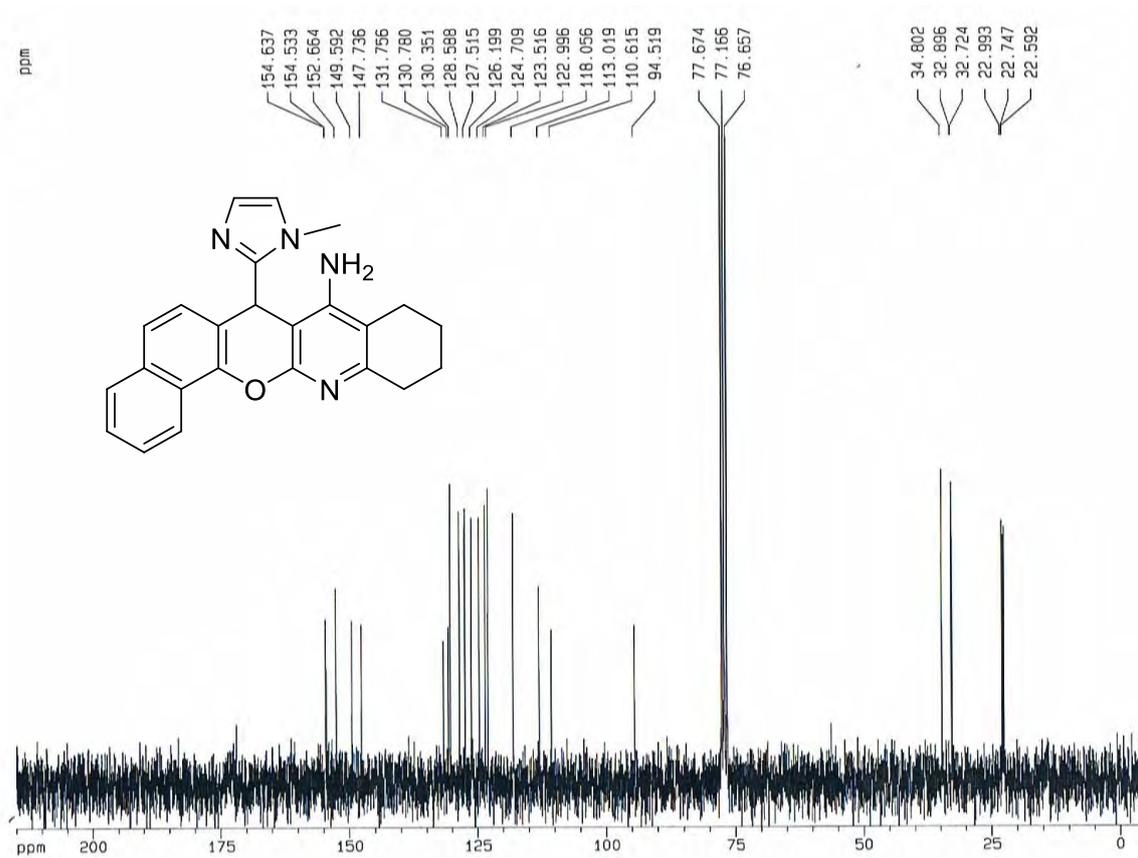
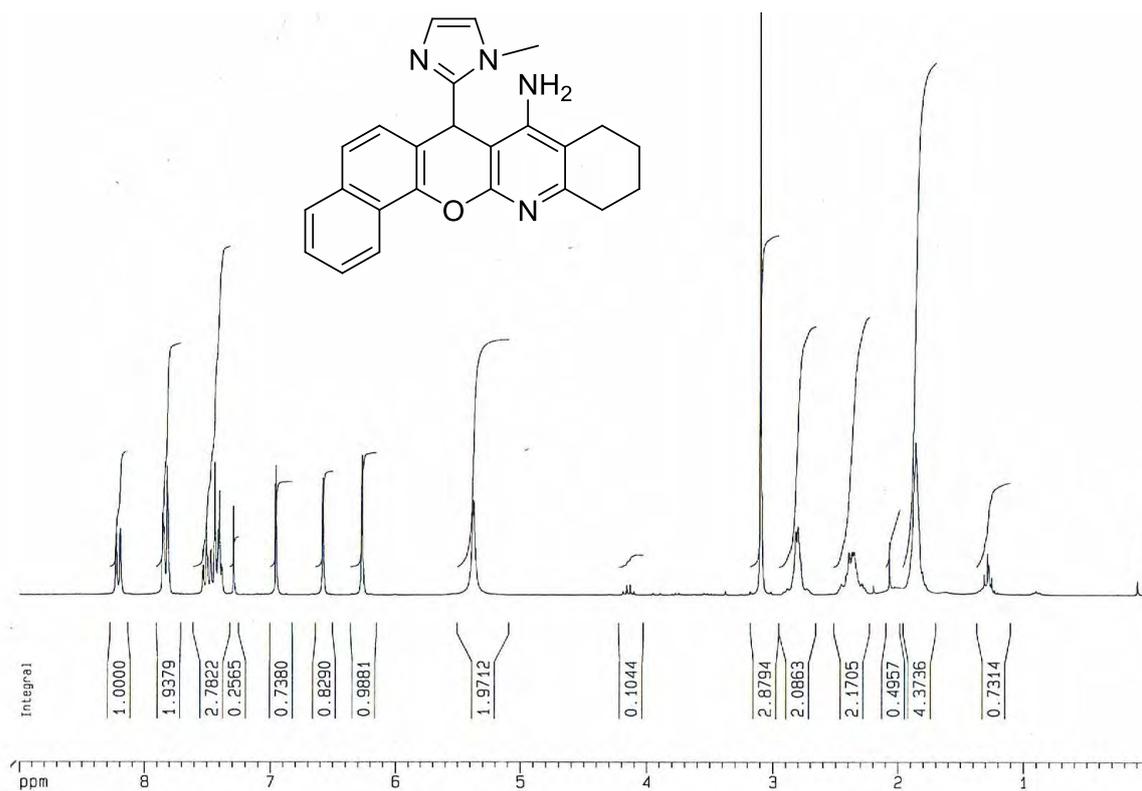


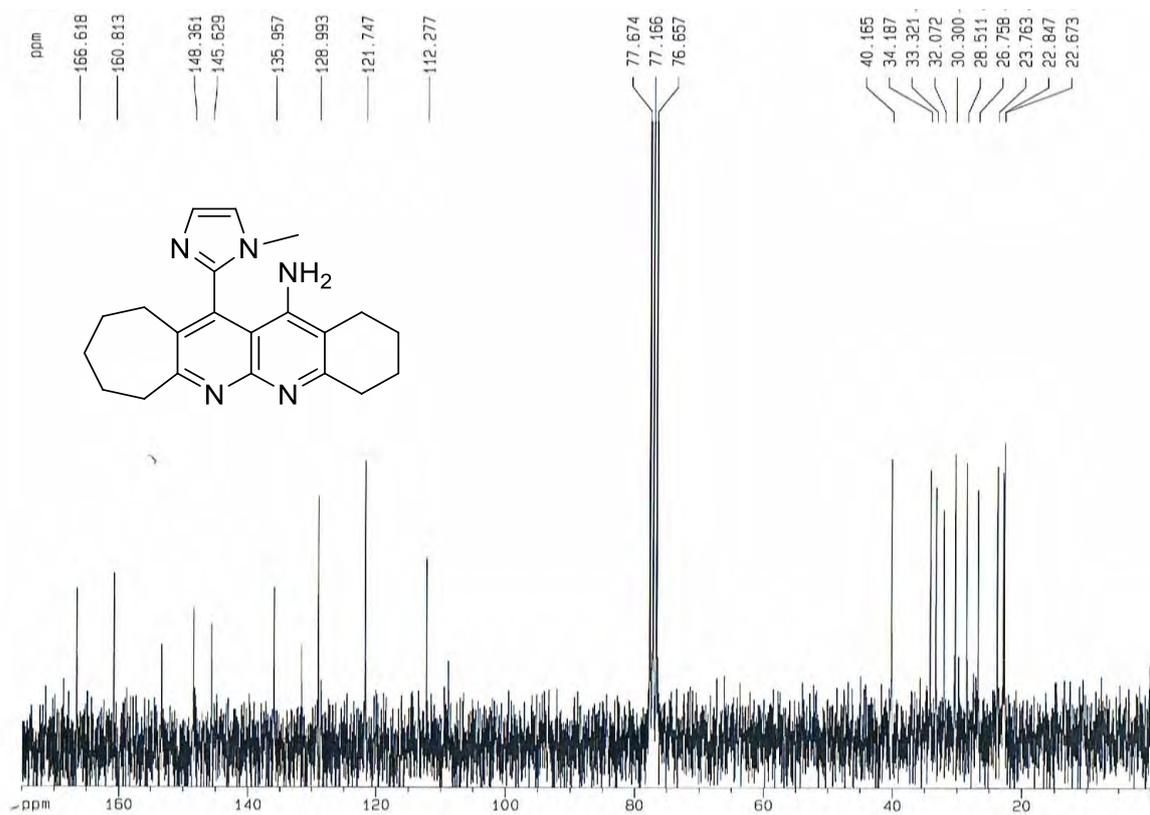
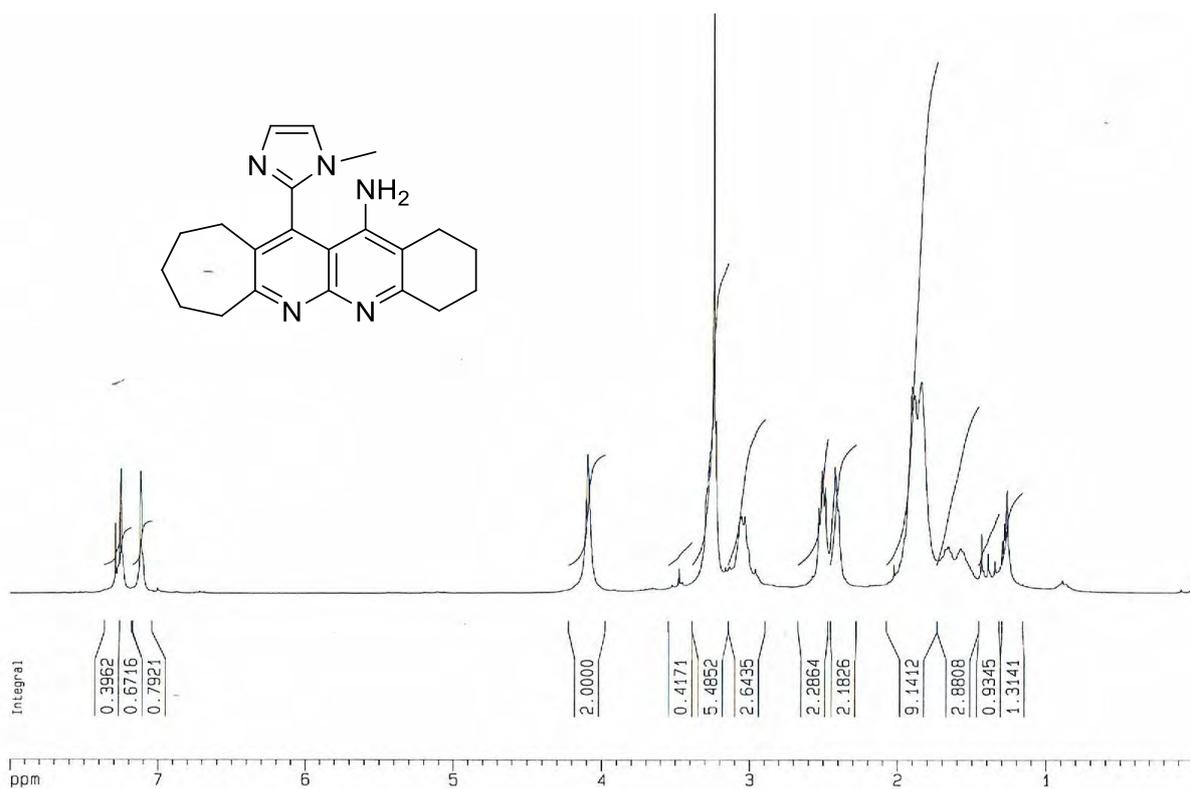












Résumé

Des dérivés de 2-halogéno-(1-méthyl-1*H*-imidazole) ont été préparés par une réaction d'halogénéation sélective (bromation, chloration et iodation). L'addition d' α -bromoacétophénone au 2-halogéno-1-méthyl-1*H*-imidazole nous a permis d'accéder aux sels d'imidazolium correspondants avec des rendements satisfaisants (47-64%). La réactivité du bromure de 2-halogéno-*N*-phénacyl-1-méthyl-1*H*-imidazolium vis-à-vis de composés à méthylène activé de structure diversifiée a été étudiée.

Des séries de composés hétérocycliques originaux constitués du noyau 1-méthyl-1*H*-imidazole associé en position 2 à des hétérocycles hautement fonctionnalisés tel que des 4*H*-pyranes, 4*H*-(benzo)(pyrido)chromènes, 1,4-dihydropyridines, pyridines, quinazoline, pyrrolidines et autres pyrazolines ont été préparés.

On notera que lors de l'addition de dérivés de la méthylcétone, les composés hybrides 1-méthylimidazole-pyridine obtenus sont accompagnés par la formation de dérivés de 2,6-dicyanoaniline correspondants avec des rendements faibles. L'adaptation des conditions opératoires nous a permis d'orienter sélectivement cette réaction vers la formation de dérivés de 2,6-dicyanoaniline nouveaux avec de très bons rendements (62-70%) pour les dérivés de méthylcétone aliphatique et avec un rendement de 45% pour l'acétophénone. Ces composés possèdent la propriété de fluorescence.

Quelques séries de composés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyrane, -pyridine, -1,4-dihydropyridine et -quinazoline ont été soumis à une évaluation *in vitro* de leur activité antimicrobienne, antioxydant (test DPPH), et de leur hépatotoxicité envers les cellules hépatiques HepG2 dans un gradient de concentration de 1 μ M à 300 μ M, et une relation structure-activité (SAR) a été mise en évidence.

Une « valorisation » des dérivés hybrides (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyrane a été entreprise et s'est traduite par la préparation de quelques séries de dérivés hybrides originaux hautement et diversement fonctionnalisés analogues de la Tacrine (médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*), les pyranotacrines. Ces nouveaux analogues racémiques de la Tacrine sont nettement moins hépatotoxiques que la Tacrine, des inhibiteurs puissants et sélectifs de l'*AChE* avec des valeurs CI_{50} dans la gamme du μ M, et présentent un pouvoir antioxydant remarquable.

Les rendements sont bons dans la plupart des cas. Tous les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN 1H et ^{13}C), et pour certains d'entre eux des analyses complémentaires ont été effectuées (analyse élémentaire et/ou diffraction des rayons X).

Mots-clé : Imidazole, halogénéation, poly-hétérocycles, Maladie d'*Alzheimer*, analogues de la Tacrine, hépatotoxicité, ORAC, activité biologique.

Abstract

Some 2-halo-(1-methyl-1*H*-imidazole) derivatives were prepared by selective halogenation reaction (bromination, chlorination and iodination). The addition of α -bromoacetophenone to 2-bromo(chloro)-1-methyl-1*H*-imidazole allowed us to access to corresponding imidazolium salts in satisfactory yields (47-64%). The reactivity of 2-halogeno-*N*-phenyl-1-methyl-1*H*-imidazolium bromide with activated methylene compounds of diverse structures has been studied.

A series of original heterocyclic products composed of a core 1-methyl-1*H*-imidazole associated at 2-position to highly functionalized heterocyclic compounds such as 4*H*-pyran, chromene, benzo (pyrido) chromenes, 1,4-dihydropyridine, pyridine, quinazoline, pyrrolidines and other pyrazolines have been prepared.

It will be noted that upon addition of methyl ketone derivatives, 1-methylimidazole-pyridine hybrid compounds obtained are accompanied by the formation of corresponding 2,6-dicyanoaniline derivatives in low yields. The adaptation of the operating conditions enabled us to selectively direct the reaction towards the formation of new 2,6-dicyanoaniline derivatives in good yields for aliphatic methyl ketone derivatives (62-70%), and in 45 % of yield for acetophenone. These compounds are also fluorescent.

Some series of hybrid compounds such as (1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4*H*-pyran, -pyridine, -1,4-dihydropyridine and -quinazoline have been subjected to an *in vitro* assessment of their antimicrobial, and antioxydante (DPPH) activities, and also for their hepatotoxicity towards liver cells HepG2 in a gradient concentration from 1 μ M to 300 μ M, and a structure-activity relationship (SAR) has been demonstrated.

A "valorization" of (1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-pyran hybrid derivatives was undertaken and resulted in the preparation of some original series of highly and diversely functionalized Tacrine analogues (Tacrine is a drug used in the treatment of Alzheimer's disease) as pyranotacrines. These novel racemic Tacrine analogues are significantly less hepatotoxic than Tacrine, retaining potent, and selective *Ee*AChE inhibition with IC₅₀ values in the μ M range, with a remarkable antioxydant effect.

Yields are good in most cases. All prepared compounds were identified by the usual spectroscopic methods (IR, ¹H NMR and ¹³C NMR), and for some of them additional analyzes were carried out (elemental analysis and / or X-ray diffraction).

Keywords : Imidazole, halogenation, poly-heterocyclic compounds, *Alzheimer's* disease tacrine analogues, hepatotoxicity, ORAC, biological activity.



2-Halogeno-*N*-phenacylimidazolium salts and their reactions with active methylene species, arylamines and thiocyanate ions



Housseem Boulebd^a, Sana Zama^a, Abdelmalek Bouraiou^a, Sofiane Bouacida^b, Hocine Merazig^b, Ali Belfaitah^{a,*}

^a Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Faculté des Sciences Exactes, Campus de Chaabat Ersas, Université Constantine 1, Constantine 25000, Algeria

^b Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université Constantine 1, Constantine 25000, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 January 2014

Revised 20 April 2014

Accepted 7 May 2014

Available online 21 May 2014

Keywords:

2-Halogeno-*N*-phenacylimidazolium salts

Anhydro base

Enol-betaines

Imidazolone

Imidazole-2-thione

ABSTRACT

This study describes the reactivity of 2-halogeno-*N*-phenacylimidazolium salts towards active methylene species, arylamines and thiocyanate ions. The 2-chloro-*N*-phenacylimidazolium salt undergoes unexpected reactions in the presence of active methylene species and a tertiary amine as the base. The reaction of 2-bromo-*N*-phenacylimidazolium salts with arylamines led to a mixture of the corresponding 2-(arylamino)-*N*-phenacylimidazolium salts and imidazolone. The reaction of 2-bromo-*N*-phenacylimidazolium bromide with KSCN led to the corresponding imidazole-2-thione. The crystal structures of five compounds are reported.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

2-Halogeno-*N*-phenacylpyridinium salts **I** are versatile intermediates, useful in heterocyclic synthesis.¹ These particular ionic structures have, in addition to the possibility of replacing the halogen atom via a nucleophilic substitution reaction, the ability to react with a wide range of binucleophilic reagents via an addition–cyclocondensation sequence, to afford bicyclic heterocycles with a bridgehead nitrogen atom that are difficult to access by other routes (Fig. 1).² The use of heteroanalogues of the salts **I**, with a different heterocyclic ring (thiazolium or isoquinolinium) and/or heteroatoms instead of halogen was successful.³

In previous work, we reported that *N*-phenacyl-2-bromoimidazolium salts were efficient precursors of bicyclic mesoionic thiazolo[3,2-*a*]imidazole derivatives, by the addition of carbon disulfide in the presence of Et₃N at room temperature (Fig. 2).⁴ In this context, we report our results concerning the reactivity of 2-halogeno-*N*-phenacylimidazolium salts **2a–b** as analogues of 2-halogeno-*N*-phenacylpyridinium salts **I**, towards active methylene species, arylamines; and the thiocyanate ion.

For this study, 2-halo-1-methylimidazoles were used. The known 2-chloro derivative **1a** was synthesized from 1-methylimidazole via the carbanion generated at C-2 using *n*-BuLi in the presence of CCl₄ according to a modified procedure of Todesco.⁵

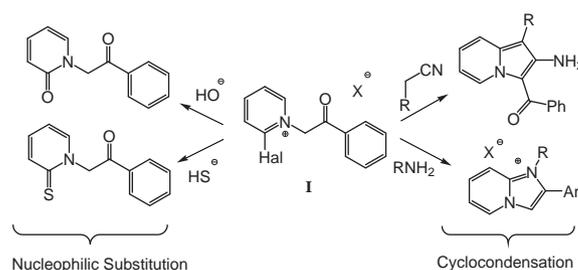


Figure 1. The chemistry of 2-halogeno-*N*-phenacylpyridinium salts **I**.

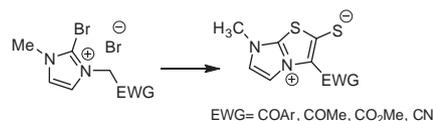
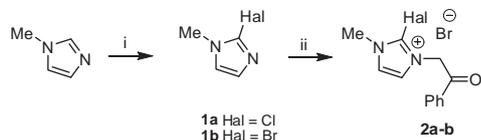


Figure 2. Reactions of carbon disulfide with 2-bromoimidazolium salts.

For the preparation of 2-bromo-1-methylimidazole **1b**, a novel approach was explored as shown in Scheme 1. 1-Methylimidazole was brominated at C-2 using *tert*-BuOK in the presence of CBr₄ at

* Corresponding author. Tel./fax: +213 031 811 113.
E-mail address: abelbelfaitah@yahoo.fr (A. Belfaitah).



Scheme 1. Reagents and conditions: (i) for **1a**: *n*-BuLi, THF, CCl₄, –15 °C (30%); For **1b**: CBr₄, *tert*-BuOK, THF, 0–60 °C; 20 h (45%). (ii) BrCH₂COPh (1.2–1.5 equiv), THF, reflux, 48 h (for **2a**: 60%; for **2b**: 47%).

0 °C in a 45% yield (Scheme 1).⁶ This protocol is significant because only simple conditions were required.

The haloimidazolium salts **2a–b** were prepared in good yields from the 2-bromo (2-chloro)-1-methylimidazole and 1.2–1.5 equiv of α -bromoacetophenones under reflux in THF for 48 h. The resulting suspensions were cooled and the solids were collected by simple filtration and recrystallized if necessary from acetonitrile/THF mixtures. The structure of compound **2a** was confirmed by X-ray data (see Fig. 3).⁷

Inspired by the works of Kröhnke⁸ and Babaev,¹ and also as an extension of our ongoing research on the reactivity of haloimidazoles,⁹ the action of active methylene species, arylamines; and thiocyanate was evaluated on the 2-halogeno-*N*-phenacylimidazolium salts.

Following the procedure published by Kröhnke,¹⁰ methyl 2-cyanoacetate or malononitrile was stirred with 2-chloro-*N*-phenacylimidazolium salt **2a** (Hal = Cl) in acetonitrile in the presence of (*i*-Pr)₂NEt (Scheme 2). It is well-known that the reaction between 2-halopyridinium salts and either malononitrile or ethyl cyanoacetate in the presence of an appropriate base yields 2-aminoindolizines.^{10,11} However, in our case, all attempts to

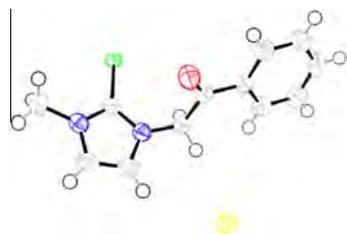
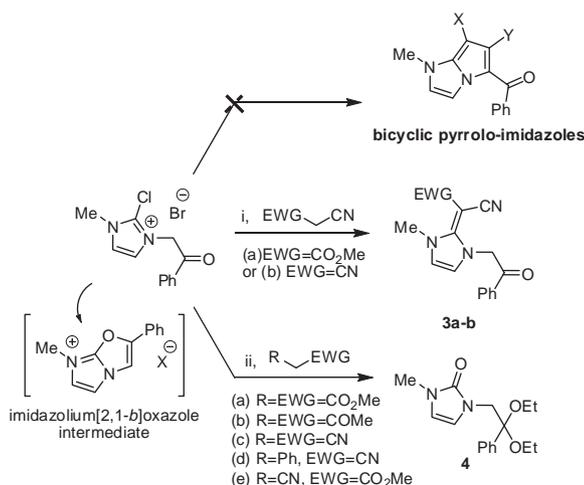


Figure 3. ORTEP plot of the X-ray crystal structure of **2a** (thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level).⁷



Scheme 2. Reagents and conditions: (i) (*i*-Pr)₂NEt, THF, rt 18 h; (ii) Et₃N, EtOH, rt, 18 h.

obtain the desired bicyclic pyrrolo-imidazole failed. The imidazolium ylide is attacked at the α -carbon atom by the active methylene anion, and elimination of HBr yields the anhydro bases **3a–b** in 45 and 88% yields, respectively. The structure of compound **3b** was confirmed by X-ray data (see Fig. 4).⁷

Next, we examined the consequence of changing bases, solvents and the active methylene species in this reaction. Different active methylene species and the salt **2a** (Hal = Cl) were stirred together in EtOH containing Et₃N for 18 h. Unfortunately, these conditions were unsuccessful for the preparation of bicyclic pyrrolo-imidazoles, and all the active methylene compounds used led to the same unwanted products **4** in 58–85% yields (Scheme 2, Fig. 5).⁷ Compounds **4** may be the result of transformation of salt **1a** into the corresponding oxazolo[2,1-*b*]imidazolium salt followed by C(2)–O bond cleavage with EtOH as observed by Babaev et al.¹²

Another reactivity pattern of salts **1** was displayed in their reactions with amines. Hough¹³ showed that the reaction of 2-bromo-1-phenacylpyridinium bromide with arylamines, acetylhydrazide or butylamine leads to 1-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridinium salts. In this context, the reaction of 2-bromo-*N*-phenacylimidazolium salts **2b** (Hal = Br) with arylamines at reflux in methanol, led to mixtures of the corresponding 2-(arylamino)-*N*-phenacylimidazolium salts **5a–d** (22–44%) and 1-phenacyl-2-imidazolone **6** ($\nu_{C=O}$ = 1670 cm⁻¹) in approximately 10% yield (Scheme 3). The crude products were purified by column chromatography on silica gel to afford the unexpected products **5** and **6**.

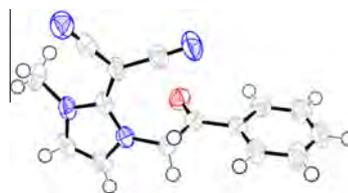


Figure 4. ORTEP plot of the X-ray crystal structure of **3b** (thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level).⁷

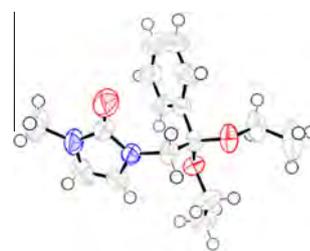
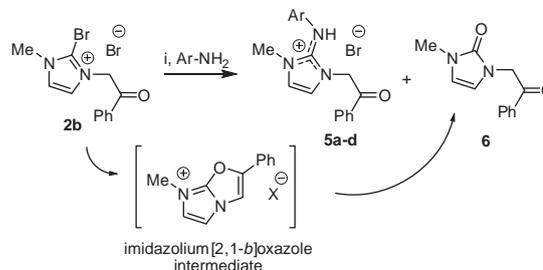


Figure 5. ORTEP plot of the X-ray crystal structure of **4** (thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level).⁷



Scheme 3. Reagents and conditions: (i) MeOH, reflux, 5 days [**5a**: Ar = C₆H₅ (44%); **5b**: Ar = 4-MeC₆H₄ (40%); **5c**: Ar = 3-MeOC₆H₄ (37%); **5d**: Ar = 4-MeOC₆H₄ (22%)].

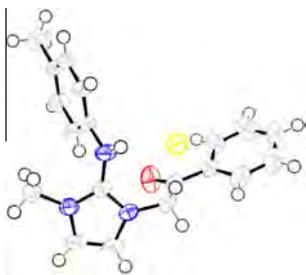


Figure 6. ORTEP plot of the X-ray crystal structures of **5b** (thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level).⁷

The structures of the compounds **5a–d** were confirmed by ¹H and ¹³C NMR¹⁴ and suitable crystals for X-ray study of **5b** were obtained and its structure is shown in Figure 6.⁷

In compound **5b**, the equality of the three C–N bonds lengths C2–N1 (1.338(2) Å), C2–N2 (1.339(2) Å) and the exocyclic C2–N3 bond (1.353(2) Å), indicates an electron delocalization over the N–C2–N fragments (Scheme 3).

The formation of the unwanted compound **6** can only be explained if we assume that 2-bromo-*N*-phenacylimidazolium salt **2b** was deprotonated giving an ylide in the presence of arylamine. The resulting enol-betaine would readily undergo ring closure to the oxazolo[2,1-*b*]imidazolium salt. The ring opening of the oxazole with residual water led to the *N*-phenacyl-2-imidazolone **6**. The clarification of this proposition and the confirmation of the identity of **6** were obtained through treatment of 2-bromo-*N*-phenacylimidazolium salt **2b** with aqueous NaOH. The isolated product is spectroscopically identical with the previously obtained product *N*-phenacyl-2-imidazolone **6**.¹⁴

Previously, Babaev et al.¹⁵ described an efficient route to fused thiazolo[3,2-*a*]pyridinium derivatives by the reaction of KSCN with 2-chloro-1-phenacylpyridinium bromide. Inspired by this work, the salt **2b** was subjected to the same reaction conditions (3 equiv of KSCN under reflux in acetonitrile; Scheme 4). Unfortunately, the desired addition–condensation sequence did not occur, and the *N*-phenacylimidazole-2-thione **7** was isolated in 25% yield. The structure of this compound was established by ¹H and ¹³C NMR analysis and was unambiguously confirmed by X-ray diffraction (see Fig. 7).⁷

According to the results of the X-ray diffraction study, the exocyclic S1–C2 bond has a short length (1.6789 (15) Å) and is, in fact, a double bond.

In summary, the reactivity of 2-halogeno-*N*-phenacyl imidazolium salts towards active methylene species, arylamines and thiocyanate is described. This study shows that 2-halogeno-*N*-phenacylimidazolium salts provide reactivity patterns distinct from



Scheme 4. Reagents and conditions: (i) CH₃CN, reflux, 72 h.



Figure 7. ORTEP plot of the X-ray crystal structure of **7** (thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level).⁷

those shown by the analogous 2-halogeno-*N*-phenacylpyridinium salts. In the presence of active methylene species, the products depend on the nature of the base and the solvent used. The reaction of 2-halogeno-*N*-phenacylimidazolium salts with arylamines gives mixtures of the corresponding 2-(arylamino)-*N*-phenacyl imidazolium salts and *N*-phenacyl-2-imidazolone. *N*-Phenacylimidazole-2-thione was isolated from the reactions of the 2-halogeno-*N*-phenacylimidazolium salts with KSCN.

Acknowledgments

We thank MESRS (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) and ATRST (Agence Thématique de Recherche en sciences et technologie), Algeria, for financial support.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.031>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

References and notes

- Babaev, E. V. *Rev. J. Chem.* **2011**, *1*, 161–191. and references cited therein.
- (a) Babaev, E. V.; Smirnov, G. A.; Rybakov, V. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1071; (b) Khoroshilov, G. E.; Demchak, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 109; (c) Babaev, E. V.; Rybakov, V. B.; Orlova, I. A.; Bush, A. A.; Maerle, K. V.; Nasonov, A. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 176; (d) Babaev, E. V.; Pasichnichenko, K. Yu.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1192; (e) Babaev, E. V.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G.; Orlova, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 479.
- (a) Duchardt, K. H.; Kröhnke, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1692; (b) Babaev, E. V.; Nasonov, A. F. *ARKIVOC* **2001**, ii, 139; (c) Liebscher, J.; Hassoun, A. *Synthesis* **1988**, 816.
- Zama, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5605.
- Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L.; Todesco, P. E. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *601*, 233.
- Procedure for the synthesis of 2-bromo-1-methylimidazole 1b*: To 1 equiv of 1-methylimidazole and 1.5 equiv of CBr₄ in anhydrous THF, was added, in small portions, 2 equiv of *tert*-BuOK at 0 °C. The temperature of the mixture must not exceed 5 °C during the addition. The mixture was then stirred at 60 °C for 20 h. The solution was diluted with water and then extracted twice with EtOAc. The organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and the solvent removed. The resultant residue was purified by column chromatography on silica gel using Et₂O as eluent to afford pure product (*R*_f = 0.5, Yield = 45%).
- Crystal structure analysis for 2a*: C₁₂H₁₂ClN₂OBr, H₂O, Mr = 333.61 g mol⁻¹, monoclinic, space group P21/c, *a* = 11.3749(13) Å, *b* = 7.5513(8) Å, *c* = 16.1843(19) Å, β = 99.002(7)°, *V* = 1373.0(3) Å³, *Z* = 4, ρ_c = 1.614 cm³, *F*(000) = 672, crystal size: 0.05 × 0.06 × 0.17 mm. *Crystal structure analysis for 3b*: C₁₅H₁₂N₄O, Mr = 264.29 g mol⁻¹, monoclinic, space group P 21, *a* = 5.3378(3) Å, *b* = 16.2177(8) Å, *c* = 7.7142(4) Å, β = 97.463(2)°, *V* = 662.14(6) Å³, *Z* = 2, ρ_c = 1.326 cm³, *F*(000) = 276, crystal size: 0.09 × 0.16 × 0.47 mm. *Crystal structure analysis for 4*: C₁₆H₂₂N₂O₃, Mr = 290.36 g mol⁻¹, orthorhombic, space group P cab, *a* = 9.1203(6) Å, *b* = 16.0318(7) Å, *c* = 22.0004(14) Å, α = β = γ = 90°, *V* = 3216.8(3) Å³, *Z* = 8, ρ_c = 1.199 cm³, *F*(000) = 1248, crystal size: 0.06 × 0.29 × 0.40 mm. *Crystal structure analysis for 5b*: C₁₉H₂₀N₃OBr, H₂O, Mr = 404.31 g mol⁻¹, triclinic, space group P-1, *a* = 8.8598(9) Å, *b* = 9.0765(10) Å, *c* = 12.3068(13) Å, α = 92.613(6)°, β = 97.107(6)°, γ = 100.633(6)°, *V* = 962.82(18) Å³, *Z* = 2, ρ_c = 1.395 cm³, *F*(000) = 416, crystal size: 0.09 × 0.12 × 0.13 mm. *Crystal structure analysis for 7*: C₁₂H₁₂N₂OS, Mr = 232.3 g mol⁻¹, orthorhombic, space group P cab, *a* = 7.8721(17) Å, *b* = 10.546(2) Å, *c* = 27.633(6) Å, α = β = γ = 90°, *V* = 2294.1(8) Å³, *Z* = 8, ρ_c = 1.345 cm³, *F*(000) = 976, crystal size: 0.10 × 0.13 × 0.15 mm. Crystallographic data (excluding structure factors) for compounds **2a**, **3b**, **4**, **5b** and **7** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre with supplementary publication numbers CCDC 981729, CCDC 981728, CCDC 981730, CCDC 981732 and CCDC 981731, respectively. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- Kröck, F. W.; Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 669.
- (a) Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Chelghoum, M.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Smati, F.; Bentchouala, C.; Gros, P. C.; Belfaitah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1274; (b) Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Acta Crystallogr.* **2012**, *E68*, o1391.

10. (a) Danis, I. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 1549; (b) Pauls, H.; Krohnke, F. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1294.
11. Nugent, R. A.; Murphy, M. J. *Org. Chem.* **1987**, *52*, 2206.
12. Babaev, E. V.; Bozhenko, S. V.; Maiboroda, D. A.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *11*, 631.
13. Bradsher, C. K.; Brandau, R. D.; Boliek, J. E.; Hough, T. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2129.
14. Selected data for compound **5a**: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ 7.97 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (m, 3H), 6.26 (s, 2H), 3.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ 190.5, 142.5, 138.8, 133.8, 133.2, 129.0, 129.0, 128.3, 128.3, 127.7, 127.7, 122.8, 119.7, 119.3, 117.6, 117.6, 54.5, 34.8. Selected data for compound **6**: IR cm^{-1} (KBr): 1670 (C=O). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ 7.65 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 7.64 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.55–7.48 (m, 2H), 6.30–6.27 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ 193.4, 153.5, 134.6, 134.1, 129.0, 129.0, 128.2, 128.2, 112.0, 111.1, 49.4, 30.7.
15. Babaev, E. V.; Alexander, A.; Bush, A. A.; Orlova, I. A.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7553.