

# Table des matières

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>5</b>
<b>Chapitre I : Synthèse de nouveaux hétérocycles à motif imidazo[4,5-b]pyridine.....</b>	<b>8</b>
I- Méthodes de synthèse des imidazo[4,5-b]pyridines .....	9
A- Synthèse à partir des dérivés de la pyridine .....	9
B- Synthèse à partir des dérivés de l'imidazole .....	12
II- Synthèse d'hétérocycles à motif imidazo[4,5-b]pyridine.....	14
III- Réactivité des dérivés de l'imidazo[4,5-b]pyridine.....	17
A- Réactions de N-alkylation sur le noyau imidazopyridine.....	17
B- Activité de réversion de la résistance aux anticancéreux .....	22
1- Chimiorésistance.....	22
2- Test de rétention à la rhodamine 123 .....	22
3- Résultats et discussion .....	23
<b>Chapitre II : Glycosylation des dérivés de l'imidazo[4,5-b]pyridine .....</b>	<b>24</b>
I- Activation du L-sorbose .....	27
A- Activation par tosylation .....	30
B- Activation par bromation.....	32
II- Couplage avec des noyaux imidazo[4,5-b]pyridines.....	33
A- Action du 2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose tosylé.....	33
B- Action du 1-bromo-2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose .....	34
<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>35</b>
I- Synthèse du noyau imidazo[4,5-b]pyridine .....	37
II- Alkylation de la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine.....	38
A- Action du bromure d'allyle.....	38
B- Action du bromure de propargyle.....	39
III- Protection et activation du L-Sorbose .....	39
A- Protection du L-sorbose.....	39
1- Préparation du 2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose .....	39
2- Préparation du composé 2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose .....	40
B- Activation du L-sorbose protégé .....	41
1- Activation par tosylation.....	41
2- Activation par chloration .....	41
3- Activation par bromation .....	41
IV- Couplage du noyau imidazo[4,5-b]pyridine avec le L-sorbose activé par glycosylation .....	42

A- Glycosylation du 6-bromo-2-(4'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine .....	42
B- Glycosylation du 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine.....	43
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>44</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>46</b>

## Liste des abréviations

$\Delta$	Chauffage
$^{\circ}\text{C}$	Degré Celcius
AcOH	Acide acétique
Ar	Aromatique
Atm	Atmosphère
BTBA	Bromure de tétrabutyle ammonium
CCM	Chromatographie sur couche mince
$\text{CDCl}_3$	Chloroforme deutéré
Cq	Carbone quaternaire
CTP	Catalyse par transfert de phase
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
DCM	Dichlorométhane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
F( $^{\circ}\text{C}$ )	Point de fusion
h	Heure
J	Constante de couplage
m	Multiplet
<i>o</i>	Ortho
Pd/C	Palladium / Charbon
P-gp	Glycoprotéine P
$\text{PPh}_3$	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
q	Quadruplet
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
$\text{RMN}^{13}\text{C}$	Résonance magnétique nucléaire de carbone 13
$\text{RMN}^1\text{H}$	Résonance magnétique nucléaire du proton
s	Singulet
t	Triplet
td	Triplet de doublets
T.A.	Température ambiante

# **Introduction générale**

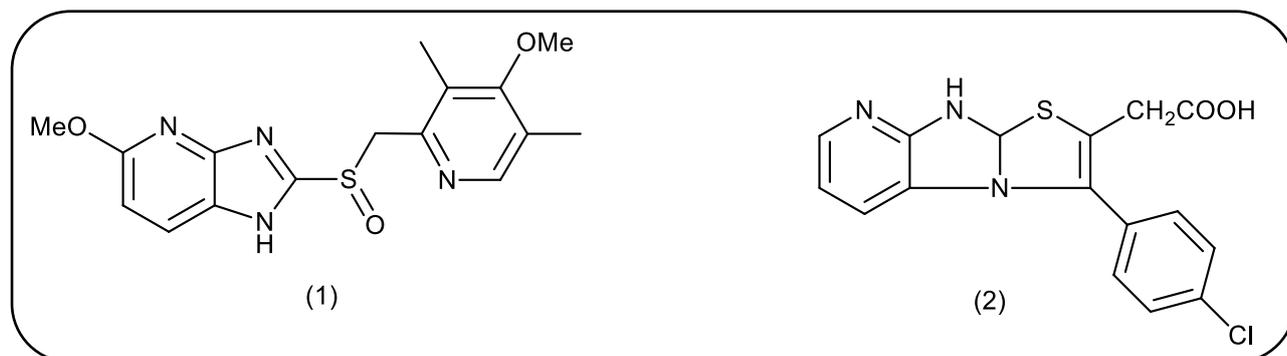
La chimie hétérocyclique n'a pas cessé d'évoluer depuis des décennies, elle représente de ce fait une classe très importante de la chimie organique. Il faut noter également que plus des deux tiers des composés organiques sont des hétérocycles <sup>[1]</sup>: ils présentent, de ce fait, une grande distribution dans les produits naturels dans la mesure où ils constituent les principaux composants de bon nombre d'entre eux tels que l'ADN et l'ARN.

L'importance des molécules hétérocycliques réside dans le fait que ce type de composés constitue le squelette de base d'une grande variété de produits d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel <sup>[2-4]</sup>.

La synthèse de certains composés hétérocycliques a largement contribué positivement dans l'amélioration des conditions de la vie humaine. L'exploitation de la chimie hétérocyclique a touché, par conséquent, des domaines très variés en partant de l'agrochimie et la biologie jusqu'à la médecine et la thérapie. Elle occupe, par ailleurs, une place prédominante dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques et son rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques ainsi que d'autres secteurs vitaux.

Par ailleurs, la chimie des hétérocycles azotés reste la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'études dans les laboratoires, en particulier le développement des dérivés de l'imidazopyridine et du benzimidazole. La synthèse de ce type de composés a connu ces dernières années un essor considérable suite aux activités biologiques qu'ils ont présentées.

Il est à noter que la classe des imidazo[4,5-b]pyridines, en particulier, présente des activités aussi importantes que variées dans le domaine de la santé, à titre d'exemple on peut citer l'activité antibactérienne <sup>[5,6]</sup>, notamment contre les *Pseudomonas Aeruginosa* et autres pathogènes gram-négatifs <sup>[7]</sup>, anti-neuroinflammatoires<sup>[8]</sup>. L'exemple le plus connu de cette famille est le ténatoprazole (1) utilisé pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux grâce à son activité inhibitrice de la pompe à protons <sup>[9]</sup>. Ce même composé a été utilisé comme agent immunomodulateur <sup>[10]</sup>. Le composé (2), quant à lui, présente des effets tuberculostatiques remarquables <sup>[11]</sup>.



Compte tenu des activités pharmacologiques multiples et importantes que présentent ces hétérocycles, et dans le but de contribuer au développement de la chimie des imidazopyridines, nous nous sommes fixé comme objectif au cours du présent travail la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels dérivés de l'imidazo[4,5-b]pyridine, en faisant appel à des réactions d'alkylation et de glycosylation.

Le présent manuscrit est divisé en deux chapitres :

Le premier chapitre portera sur la synthèse de nouveaux hétérocycles renfermant le motif imidazo[4,5-b]pyridine, ainsi que la modification des hétérocycles synthétisés notamment par alkylation et le deuxième chapitre sera axé sur l'activation des glucides suivie des réactions de glycosylation aboutissant à des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines glycosylées. Enfin, une partie expérimentale viendra terminer ce mémoire avant une conclusion générale et perspective.

Rapport-Gratuit.com

## **Chapitre I**

### **Synthèse de nouveaux hétérocycles à motif imidazo[4,5-b]pyridine**

La molécule imidazopyridine est connue comme étant la fusion de deux cycles : imidazole et pyridine, chaque liaison de l'hétérocycle pyridine est alors désignée par une lettre en partant de "a" pour la liaison azote-carbone la plus proche du cycle imidazole. Le nom est donc précédé du préfixe "imidazo" suivi (entre crochets) des chiffres des carbones de l'imidazole liés à la pyridine suivi d'une lettre qui désigne la liaison commune aux deux cycles et enfin le suffixe "pyridine", ou encore "pyridin-2-one" voir "pyridin-2-thione" pour les imidazopyridines fonctionnalisées en position 2 (figure 1).

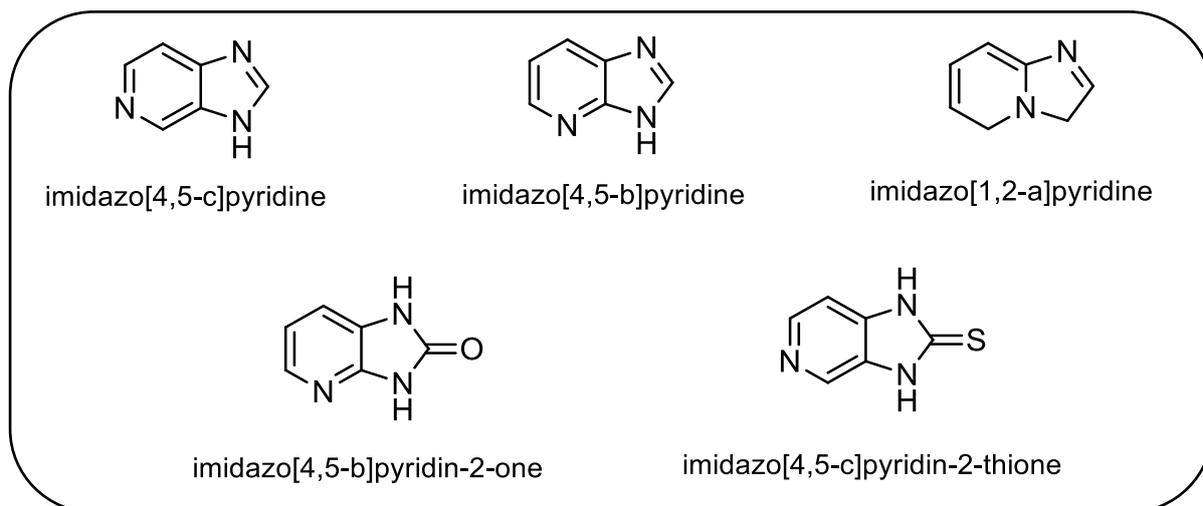


Figure 1 : types d'imidazopyridine

## I- Méthodes de synthèse des imidazo[4,5-b]pyridines

Les imidazo[4,5-b]pyridines peuvent être préparées à partir des dérivés de l'imidazole ou de la pyridine, en formant un second cycle ou encore par transformation des cycles d'autres composés hétérocycliques. La plupart des méthodes font appel aux dérivés aminés de la pyridine notamment l'*o*-diaminopyridine et ses dérivés.

### A- Synthèse à partir des dérivés de la pyridine

Parmi les premières synthèses à partir d'un dérivé de la pyridine on trouve celle décrite par schwoch et col. dans laquelle la condensation de la 2,3- diaminopyridine avec la cyclohexanone au reflux mène à la formation de la spiro [cyclohexane-1,2'(3')-1'H-imidazo[4,5-b]pyridine] (1) <sup>[12]</sup> (schéma 1).

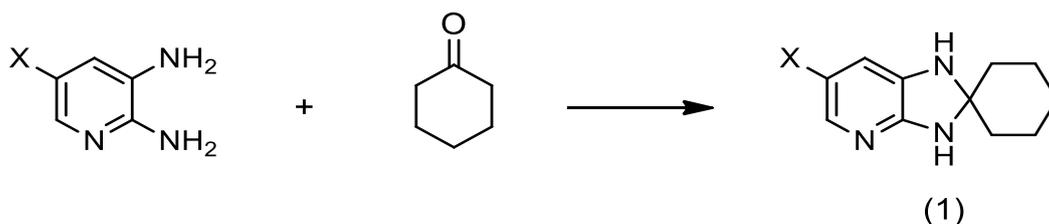


Schéma 1

Plus récemment, un produit terminal de la glycation utilisé comme biomarqueur dans le traitement du diabète : la pentosidine (2), a été préparé à partir de la 2,3-diaminopyridine <sup>[13]</sup> (schéma 2).

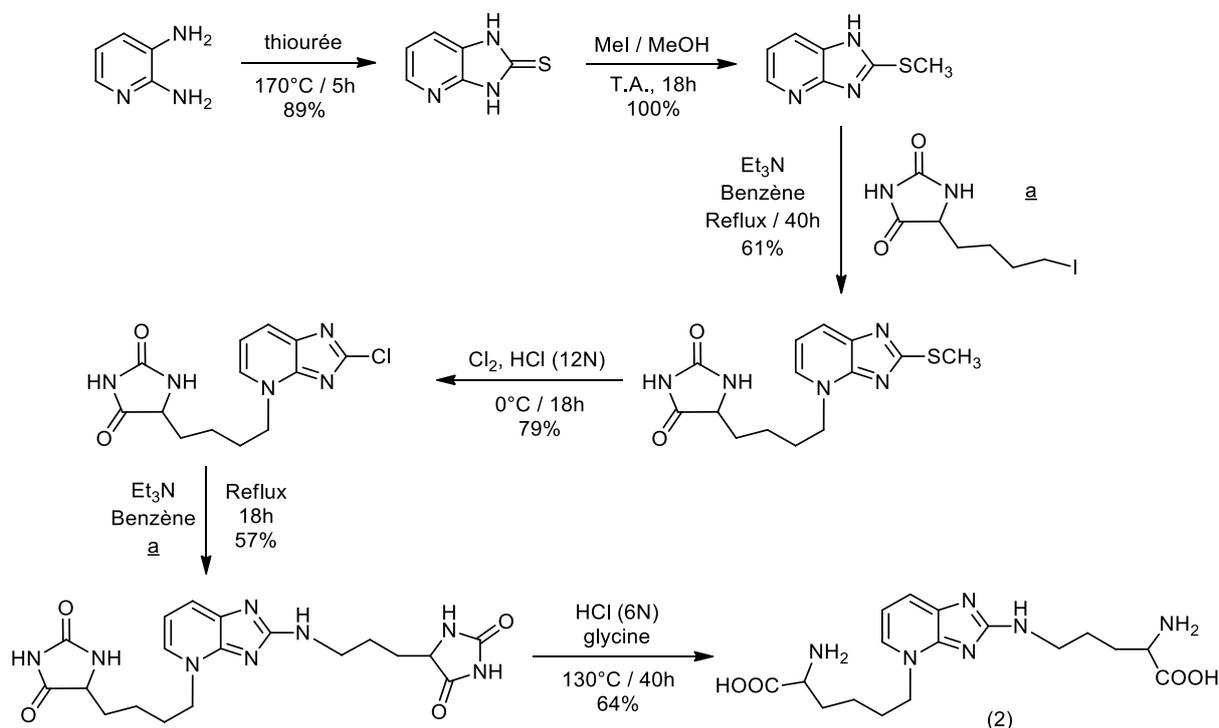
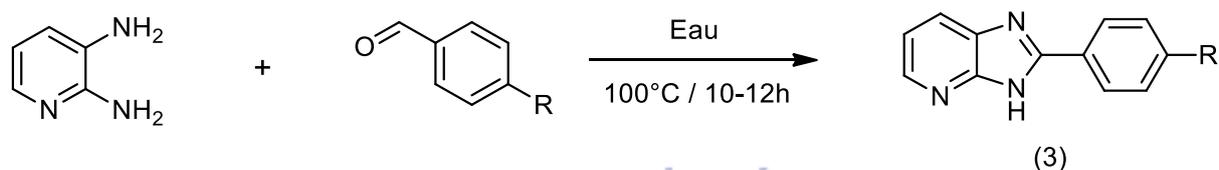
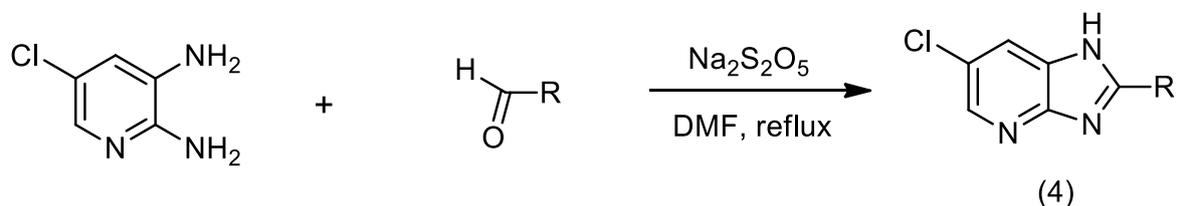


Schéma 2

Par ailleurs, kale et col. ont développé une nouvelle méthode de synthèse des 1H-imidazo[4,5-b]pyridines substituées en position 2 (3), en une seule étape, par la réaction de la 2,3-diaminopyridine avec des benzaldéhydes aromatiques para substitués. La réaction se déroule dans l'eau à 100°C <sup>[14]</sup> (schéma 3).

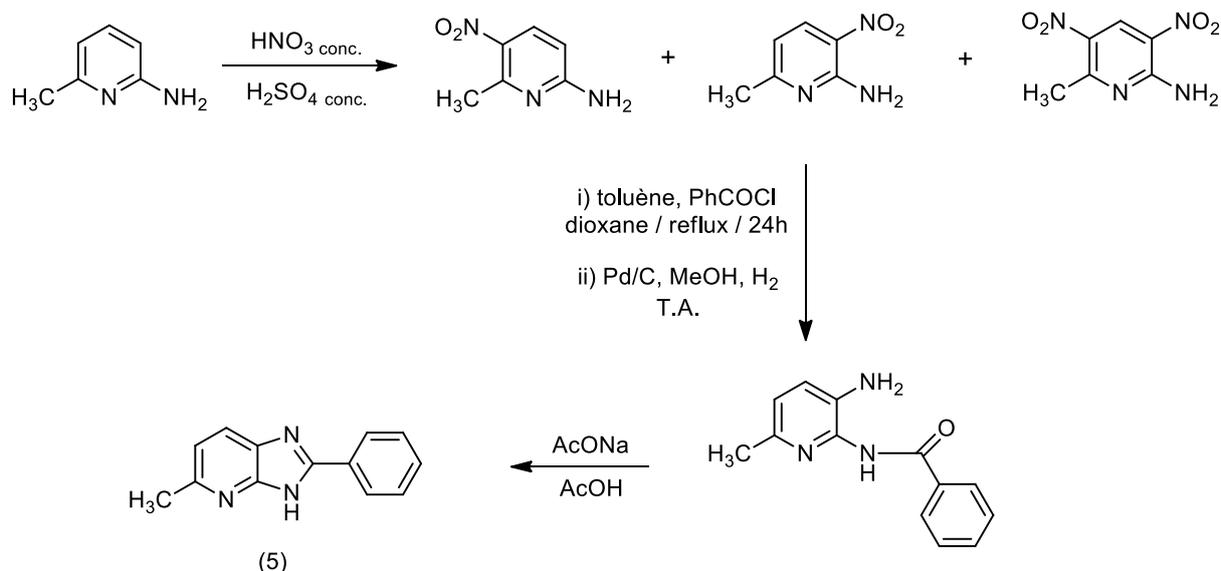


D'une façon similaire, Taha et col. ont pu synthétiser une série de 6-chloro-2-1H-imidazo[4,5-b]pyridine (4) par la condensation de la 5-chloropyridin-2,3-diamine avec des aldéhydes aromatiques en présence du métabisulfite de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) au reflux de la N,N-diméthylformamide (DMF) <sup>[15]</sup> (schéma 4).



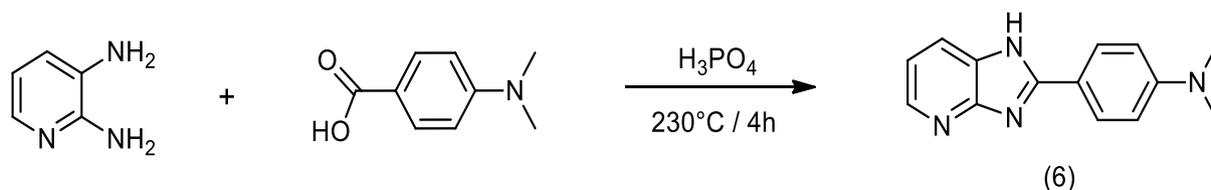
**Schéma 4**

D'un autre côté, la 2-amino-méthylpyridine a été utilisé également comme précurseur de départ pour aboutir à l'imidazopyridine correspondante (5) après nitration suivie d'un traitement par le chlorure de benzoyle puis cyclisation <sup>[16]</sup> (schéma 5).



**Schéma 5**

De son côté, l'équipe de Dash et col. <sup>[17]</sup> a pu obtenir la 2-(4'-N,N-diméthyl-amino-phényl)imidazo[4,5-b]pyridine (6), considéré comme un puissant inhibiteur des protéines aurora kinases A,B et C <sup>[18]</sup> impliquées dans l'initiation et la progression du cancer <sup>[19]</sup>. La condensation équimolaire de la 2,3-diaminopyridine avec l'acide 4-méthylaminobenzoïque permet d'accéder à l'imidazo[4,5-b]pyridine (6) (schéma 6).

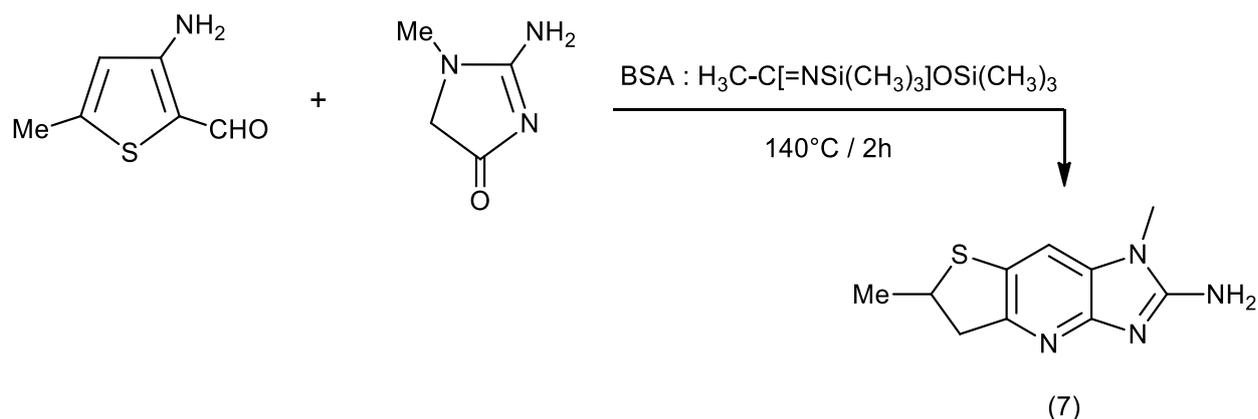


**Schéma 6**

## B- Synthèse à partir des dérivés de l'imidazole

Les méthodes de synthèse des imidazo[4,5-b]pyridines à partir de l'imidazole ont été très peu décrites dans la littérature, mais c'est une voie qui reste intéressante compte tenu de la simplicité des réactions mises au point dans ce volet.

A titre d'exemple nous citerons la synthèse de la 2-amino-1,6-diméthylimidazo[4,5-b]thieno[2,3-e]pyridine (7) par traitement de la 3-amino-5-méthylthiophène-2-carbaldéhyde avec la créatinine dans le BSA (N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide) <sup>[20]</sup> (schéma 7).



**Schéma 7**

Une année plus tard, Zaki et Proença ont synthétisé une série de dérivés d'imidazo[4,5-b]pyridine (8) par condensation des dérivés de l'imidazole substitués avec différents groupes. Plusieurs conditions de réactions ont été utilisées : les solvants (éthanol, éthanol/acétonitrile, éthanol/DMF ...), avec ou sans base (DBU) ou encore à température ambiante, à reflux ou à 0°C <sup>[21]</sup> (schéma 8).

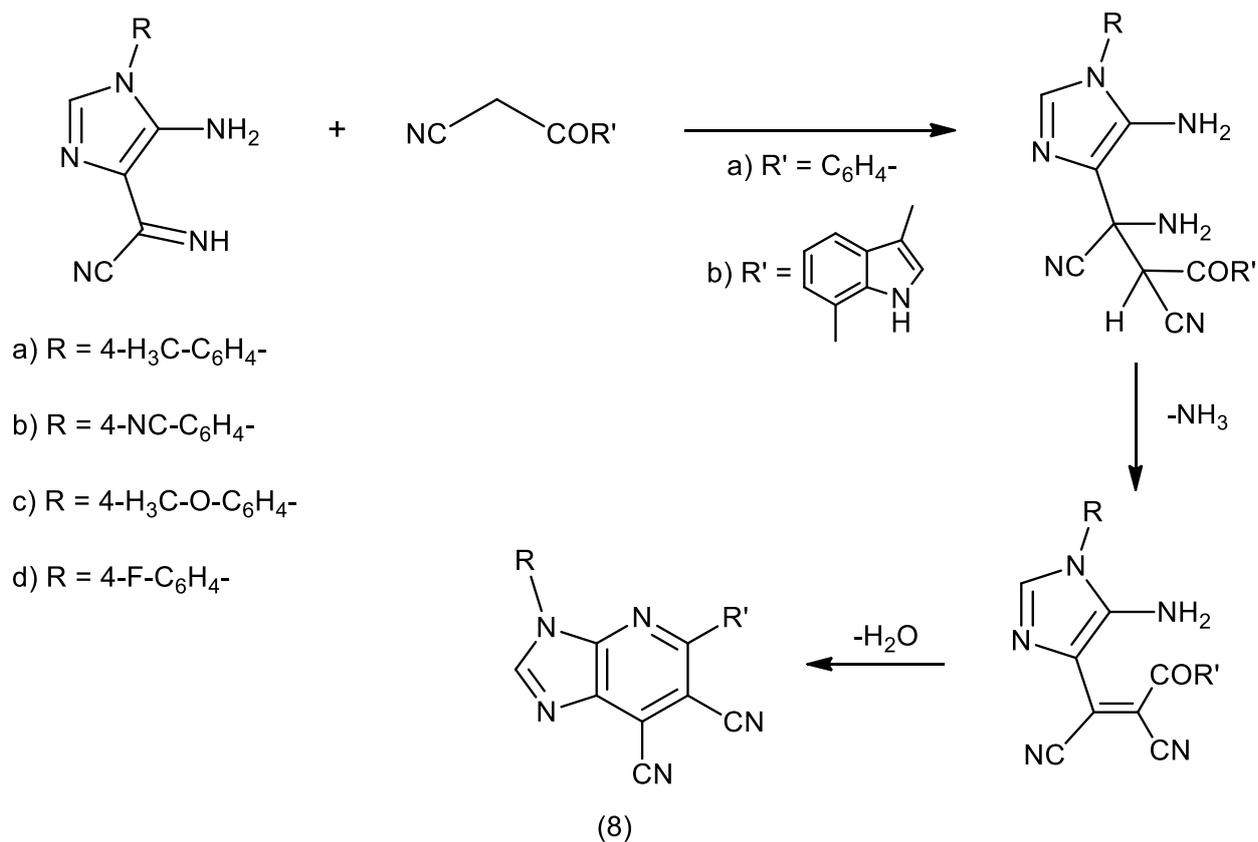


Schéma 8

Dans le même contexte, les mêmes auteurs ont pu obtenir un nouveau dérivé de l'imidazo[4,5-b]pyridine (9) substitué par réaction d'un dérivé de l'imidazole avec le 3-oxo-3-benzyl-propionitrile <sup>[21]</sup>(schéma 9).

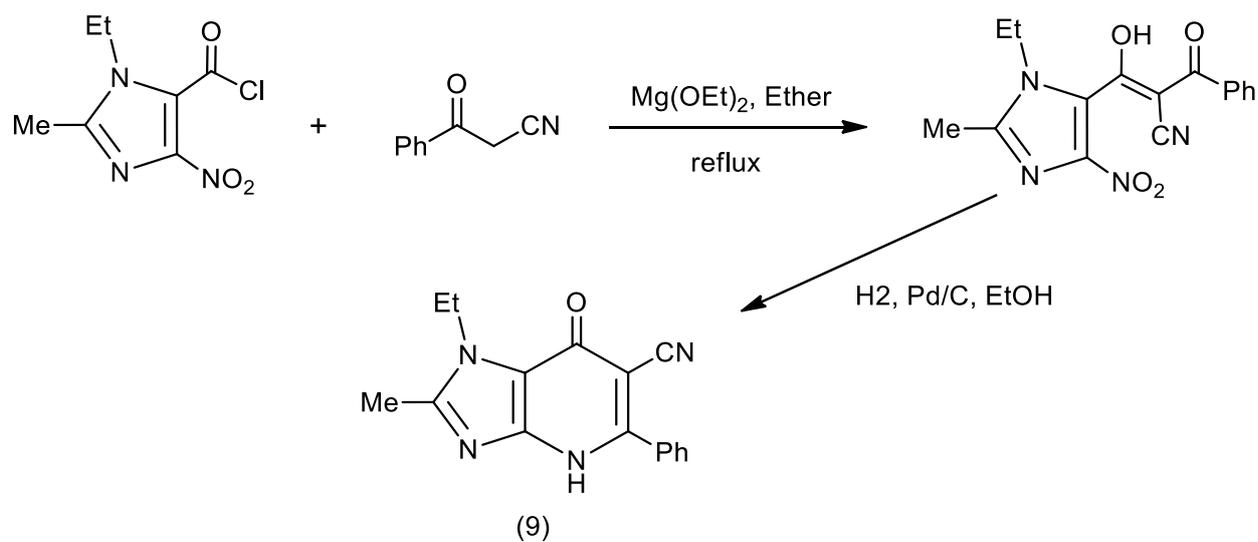


Schéma 9

## II- Synthèse d'hétérocycles à motif imidazo[4,5-b]pyridine

Afin de pouvoir accéder à des dérivés hétérocycliques présentant des noyaux imidazo[4,5-b]pyridine, nous nous sommes principalement inspirés des travaux de Kale Rajesh et col. <sup>[14]</sup> ainsi que des travaux antérieurs de notre laboratoire <sup>[22,23]</sup>.

La méthode adoptée semble très intéressante de plusieurs points de vue :

- Le solvant est écologique (eau)
- L'exécution semble plus facile
- et les produits sont obtenus avec de bons rendements

Le schéma général de cette approche synthétique peut être représenté comme suit :

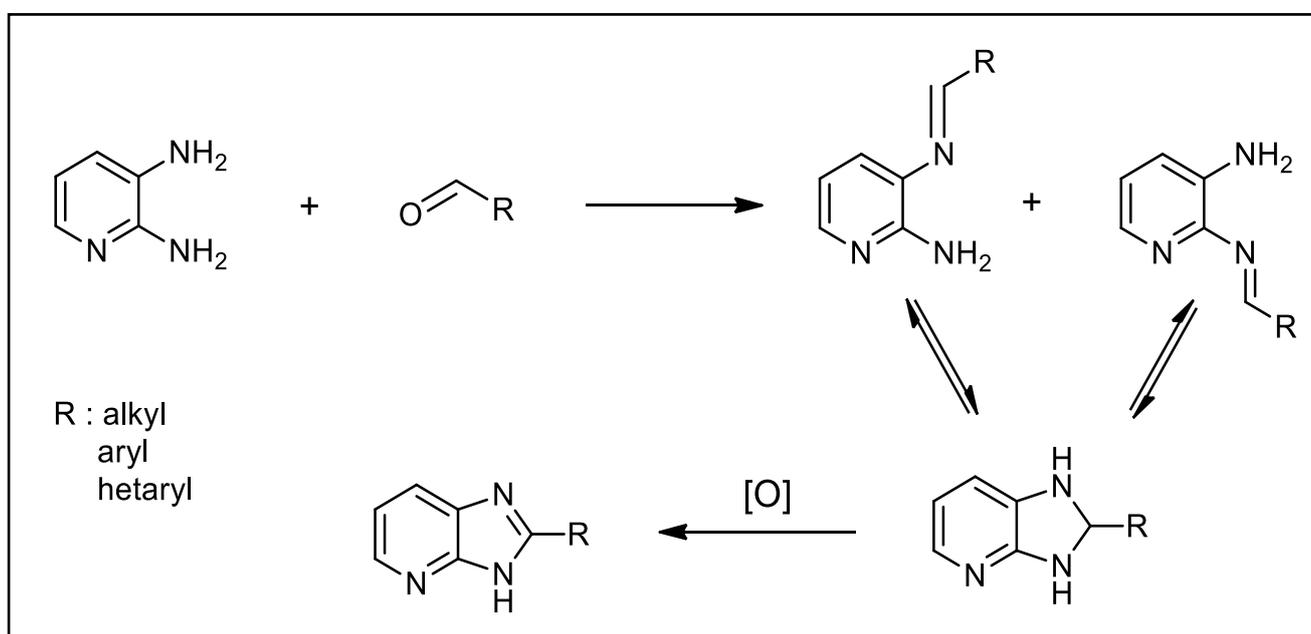


Schéma 10

Parmi les dérivés de la diaminopyridine, la 5-bromo-2,3-diaminopyridine (10) semble être un synthon de choix pour la synthèse des imidazo[4,5-b]pyridines, c'est un composé qui pourrait présenter une activité pharmacologique potentielle.

Ainsi, la condensation de la 5-bromo-2,3-diaminopyridine (10) avec un aldéhyde approprié dans l'eau en présence d'iode moléculaire à 100°C permet d'accéder au bout de 48h aux dérivés imidazo[4,5-b]pyridines correspondants. La réaction a été appliquée avec succès à trois aldéhydes aromatiques (11-13) aboutissant à la formation des imidazopyridines (14-16) (schéma 11).

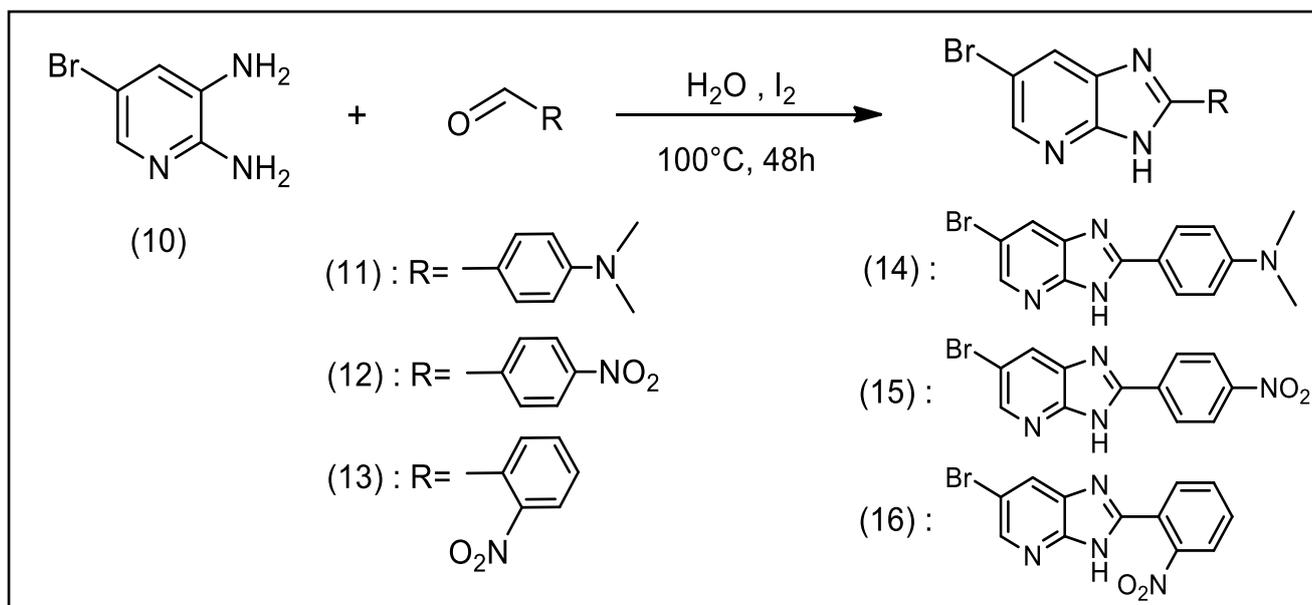


Schéma 11

Composé	R	Rdt (%)	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ(ppm) NH
14		75 %	13,70(s,1H,NH)
15		82 %	13,80 (s,1H,NH)
16		56 %	13,89 (s,1H,NH)

Tableau 1 : rendement et données spectrales des imidazopyridines (14-16)

Les structures des imidazopyridines (14-16) ont été déterminées par les méthodes spectroscopiques usuelles. Ainsi, on peut noter sur le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé (14) (figure1), par exemple, la présence d'un signal déblindé à 13,7 ppm correspondant au proton (NH) du groupement amine de l'imidazole, deux doublets vers 8,81 et 8,60 ppm attribuables aux deux protons de la pyridine et deux autres à 8,45 et 7,26 ppm attribuables aux quatre protons aromatiques.

Le spectre RMN<sup>13</sup>C (figure 2) du même composé (14) révèle le signal relatif au deux carbones primaires du groupement amine à 40,53 ppm, deux signaux correspondants aux carbones du groupement phényle vers 112,63 et 129,54 ppm et un carbone pyridinique à 114 ppm, alors que le carbone quaternaire du motif imidazole résonne à 155,34 ppm.

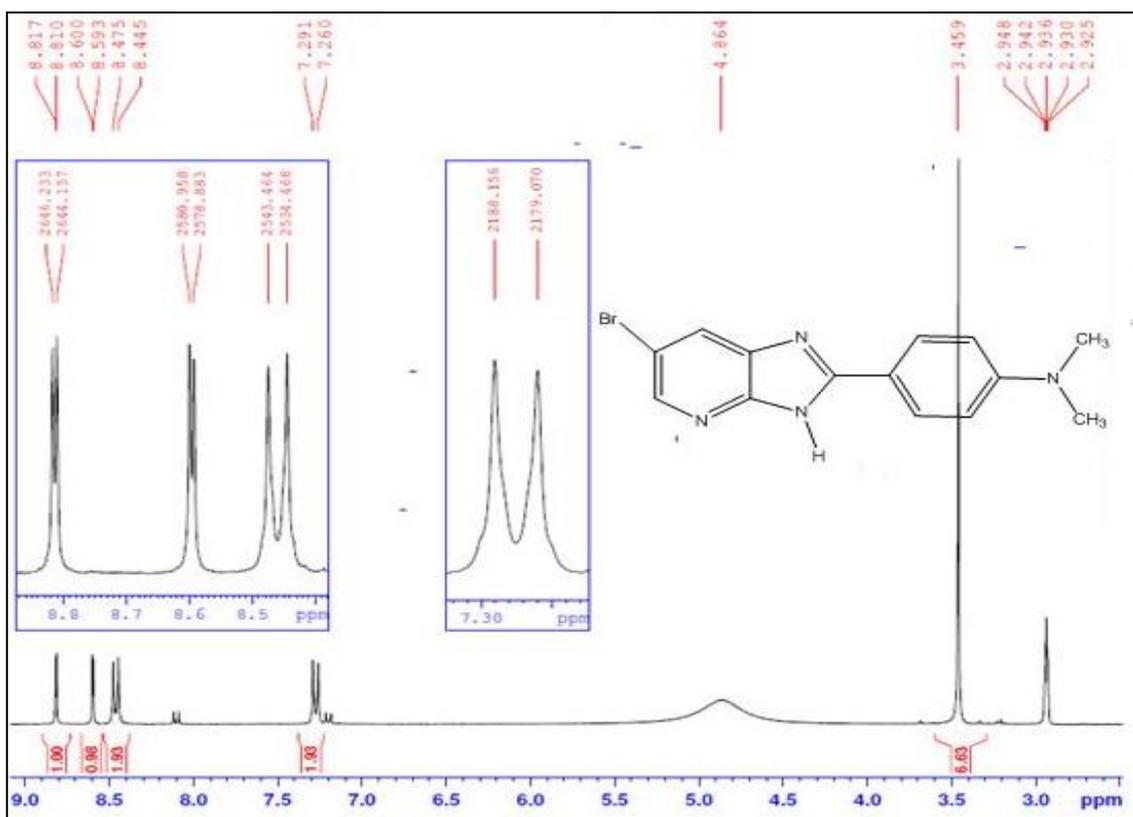


Figure 1 : spectre RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> ; 300 MHz) du composé 14

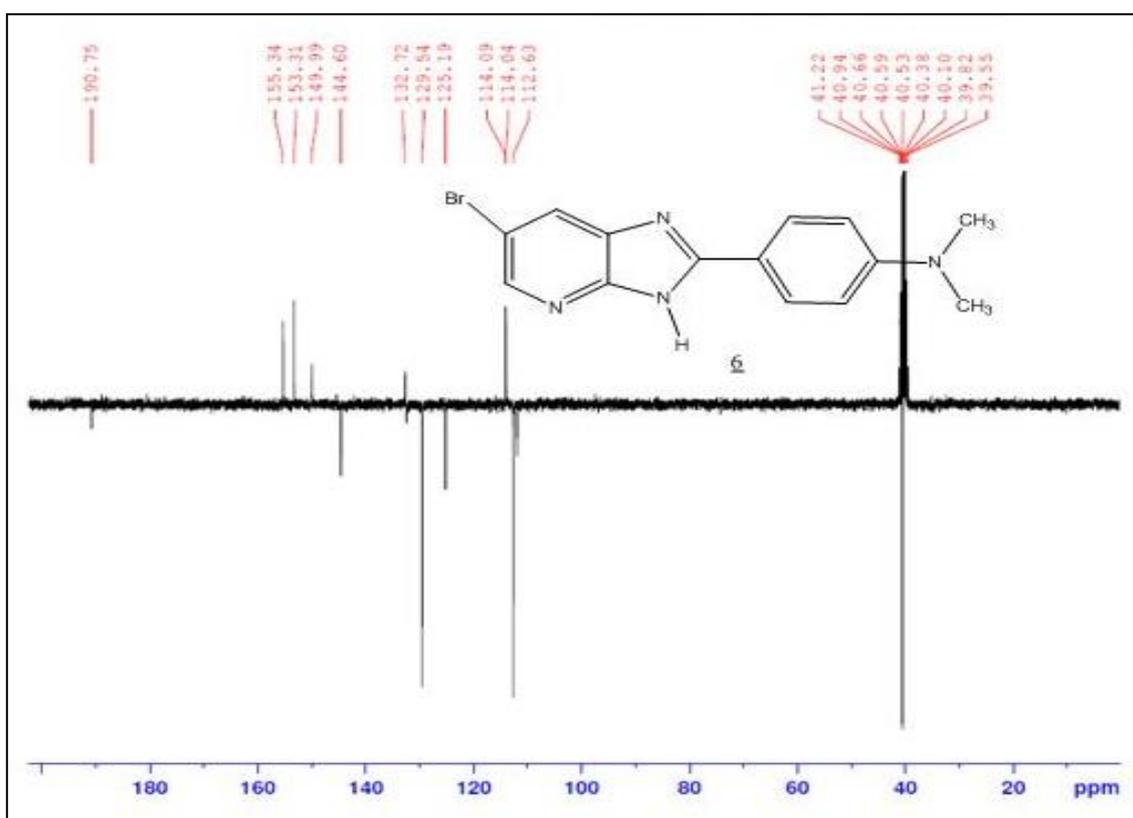


Figure 2 : spectre RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub> ; 300 MHz) du composé 14

### III- Réactivité des dérivés de l'imidazo[4,5-b]pyridine

Les études bibliographiques ont montré que tous les atomes du squelette imidazo[4,5-b]pyridine constituent des sites réactionnels intéressants à l'exception des deux carbones responsables de l'association des deux cycles imidazole et pyridine. En conséquence, ces différents sites ont été impliqués dans différentes réactions telles que, la N-alkylation, la nitration et l'halogénéation des position 5, 6 et 7 ou encore la quaternisation de l'un des atomes d'azote (imidazolique ou pyridinique) (schéma 12).

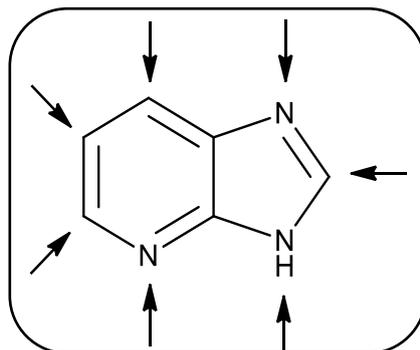


Schéma 12 : Sites actifs du squelette imidazo[4,5-b]pyridine

Pour notre part, nous nous sommes principalement intéressés aux réactions de N-alkylation.

#### A- Réactions de N-alkylation sur le noyau imidazopyridine

La littérature a largement décrit les réactions de N-alkylation des imidazo[4,5-b]pyridines, le plus grand nombre de produits résulte de l'alkylation de l'azote imidazolique<sup>[24-27]</sup>. Par ailleurs, certains auteurs ont réussi, quant à eux, à alkyler l'azote pyridinique (N<sub>4</sub>).

Dans ce contexte, Elguero et col. ont réalisé la méthylation d'un noyau imidazo[4,5-b]pyridine par le sulfate de diméthyle<sup>[28]</sup>. La réaction permet d'accéder majoritairement au composé issu de l'alkylation de l'atome N<sub>4</sub> (pyridinique) accompagné de deux produits résultant de la modification des deux azotes imidazoliques (schéma 13).

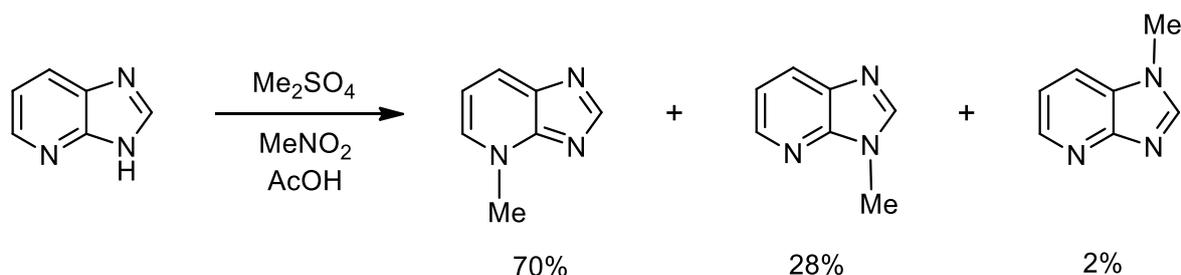
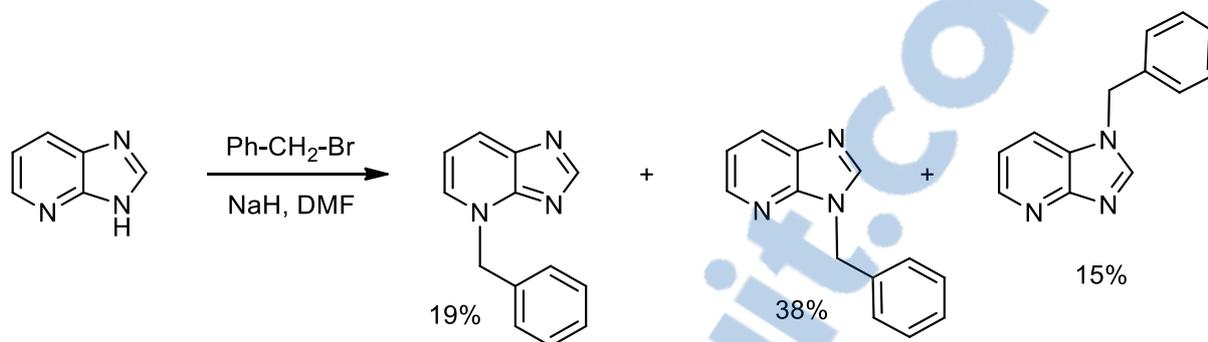


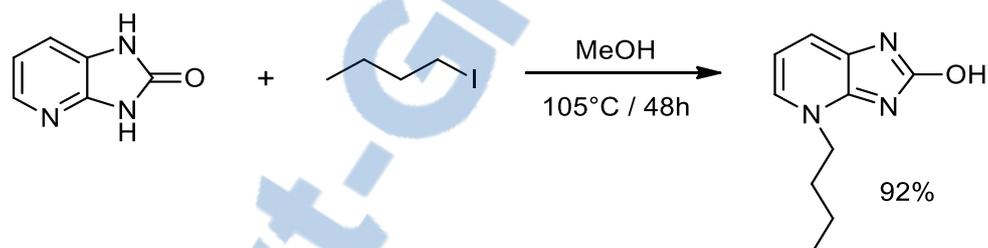
Schéma 13

De leur côté, Khanna et col. ont mis au point une alkylation des trois azotes du noyau imidazo[4,5-b]pyridine <sup>[29]</sup>. La réaction est conduite avec le bromure de benzyle dans la DMF en présence de NaH comme base (schéma 14).



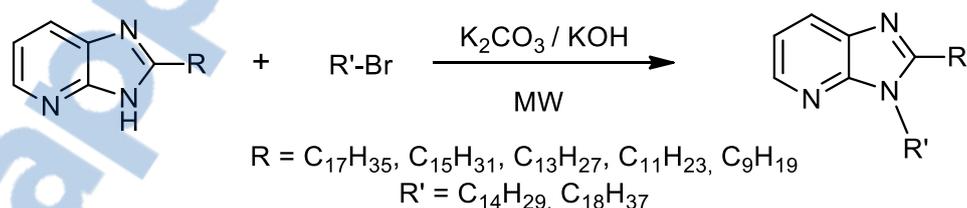
**Schéma 14**

Plus récemment, Liu et col. ont réussi à alkyler sélectivement l'azote pyridinique de la 1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-one par action de l'iodure de n-butyle dans le méthanol à 105°C <sup>[30]</sup> (schéma 15).



**Schéma 15**

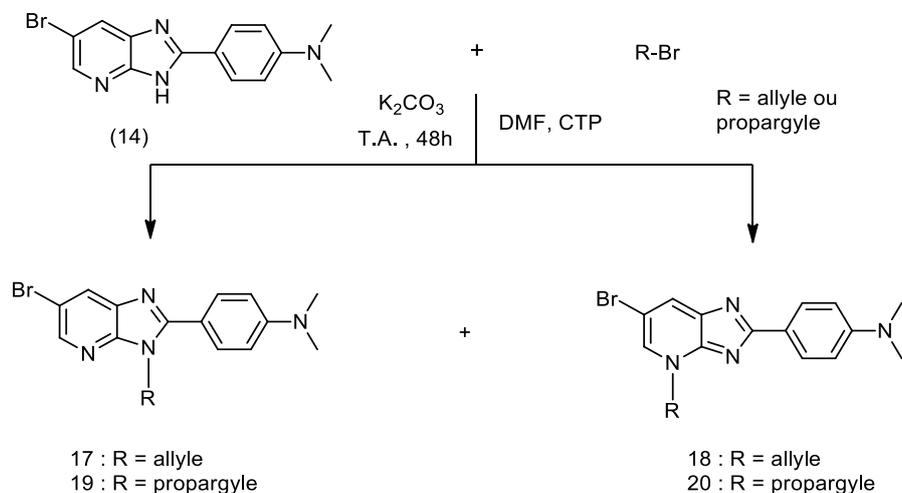
Par ailleurs, la modification de l'azote (N<sub>3</sub>) de l'imidazole a été largement décrite dans la littérature <sup>[31,32]</sup>. En effet, Martinez-Palou et col. ont pu isoler des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines N-alkylés en position 3 conformément au schéma réactionnel suivant :



**Schéma 16**

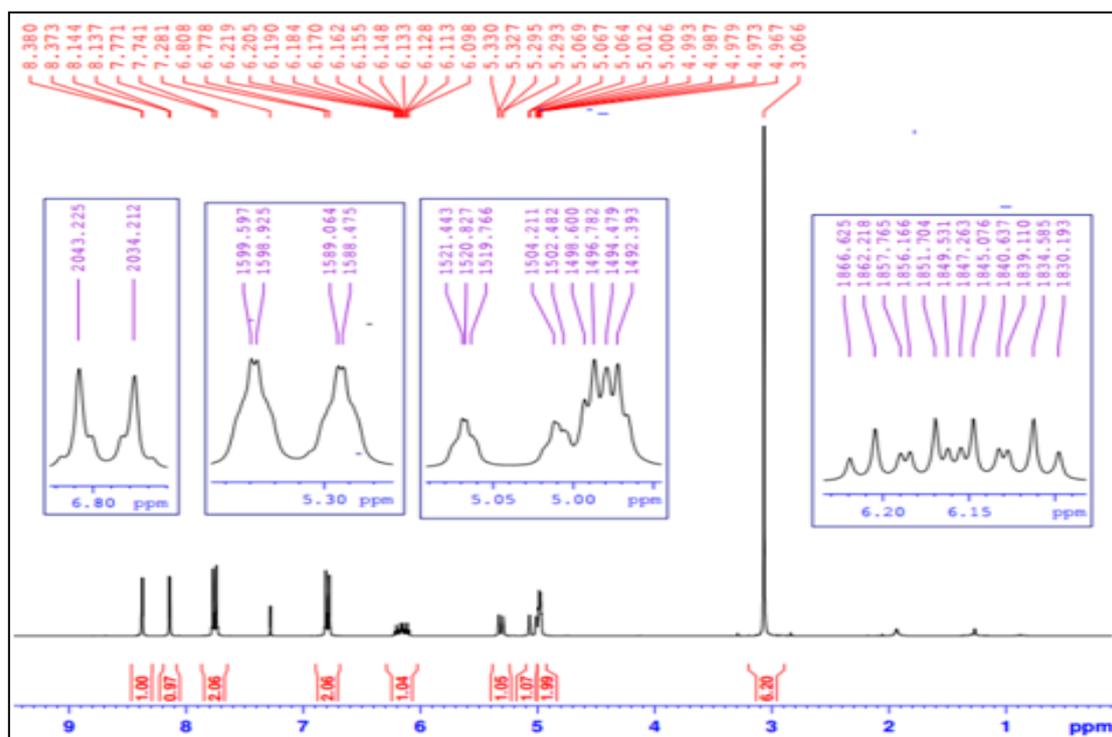
Il est désormais bien établi que les réactions de N-alkylation des imidazo[4,5-b]pyridines constituent un thème de recherche important dans la synthèse hétérocyclique. Dans ce contexte et au vu de développer de nouveaux dérivés imidazo[4,5-b]pyridines, nous avons opté pour des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. En effet, la condensation de la 6-bromo-2-phényl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (14) avec un bromure d'alkyle en utilisant le bromure de tétrabutylammonium (BTBA) comme catalyseur

et le carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) comme base. La réaction est conduite dans la diméthylformamide (DMF) à température ambiante pendant 48h pour aboutir aux composés (17-20) (schéma 17).

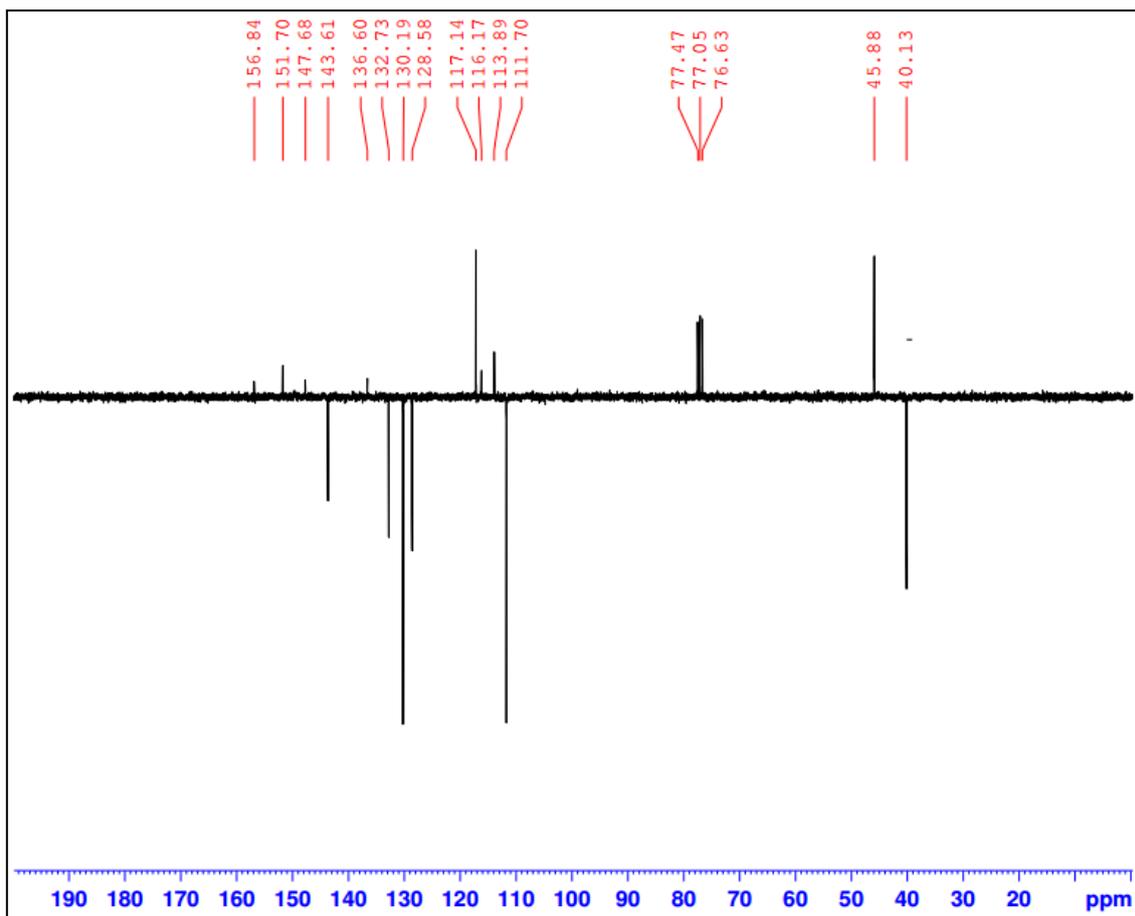


**Schéma 17**

Comme le montre le schéma ci-dessus, la réaction d'alkylation permet d'accéder à deux régioisomères résultant de l'attaque respectivement des azotes  $N_3$  et  $N_4$ . De tels résultats ont déjà été rapportés par la littérature [22]. Le rendement global de la réaction reste très intéressant. Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN  $^1H$  et  $^{13}C$ .



**Figure 3 : spectre RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_6$  ; 300 MHz) du composé 17**



**Figure 4 : spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$  ; 300 MHz) du composé 17**

Le spectre de RMN $^1\text{H}$  (figure 3) révèle principalement le signal du proton vinylique (-CH=) sous forme d'un multiplet entre 6,14 et 6,22 ppm et un autre entre 4,95 et 4,99 ppm correspondant aux protons allyliques (-CH $_2$ -).

Pour le spectre RMN $^{13}\text{C}$  (figure 4) on peut aisément attribuer les 2 signaux à 130,19 et 117,14 ppm aux deux carbones vinyliques (-CH=CH $_2$ ). On note aussi la présence d'un signal correspondant au groupe méthylène (-CH $_2$ -) adjacent à l'atome d'azote à 45,88 ppm.

La structure du composé (19) est parfaitement caractérisée par les méthodes spectroscopiques de base (RMN $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ).

En effet, le spectre RMN $^1\text{H}$  (figure 5) pris dans le  $\text{CDCl}_3$  révèle les signaux du groupe propargyle : un doublet à 5,08 ppm intégrant les deux protons méthyléniques et un triplet centré à 2,4 ppm attestant la présence du proton acétylénique.

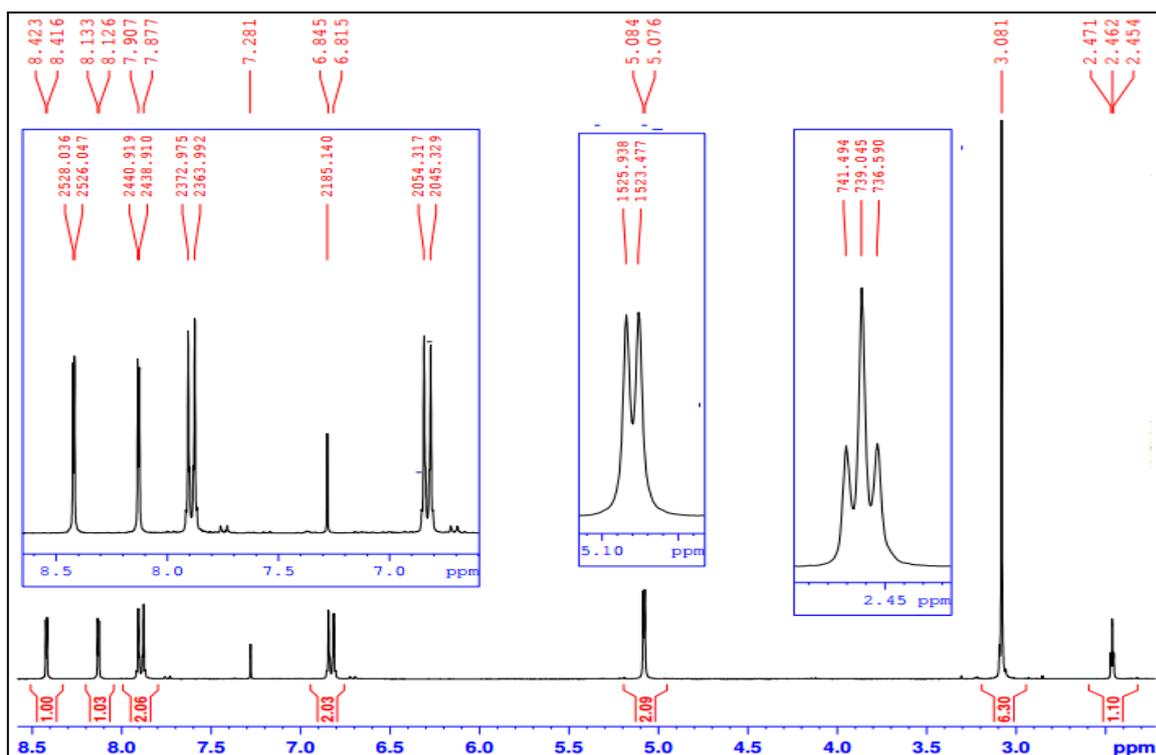


Figure 5 : spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$  ; 300 MHz) du composé 19

Le même composé présente un spectre RMN $^{13}\text{C}$  (figure 6) caractérisé par la présence d'un signal vers 73,37 ppm relatif au carbone tertiaire ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) du groupe propargyle, tandis que le carbone secondaire ( $-\text{CH}_2$ ) résonne à 33,53 ppm.

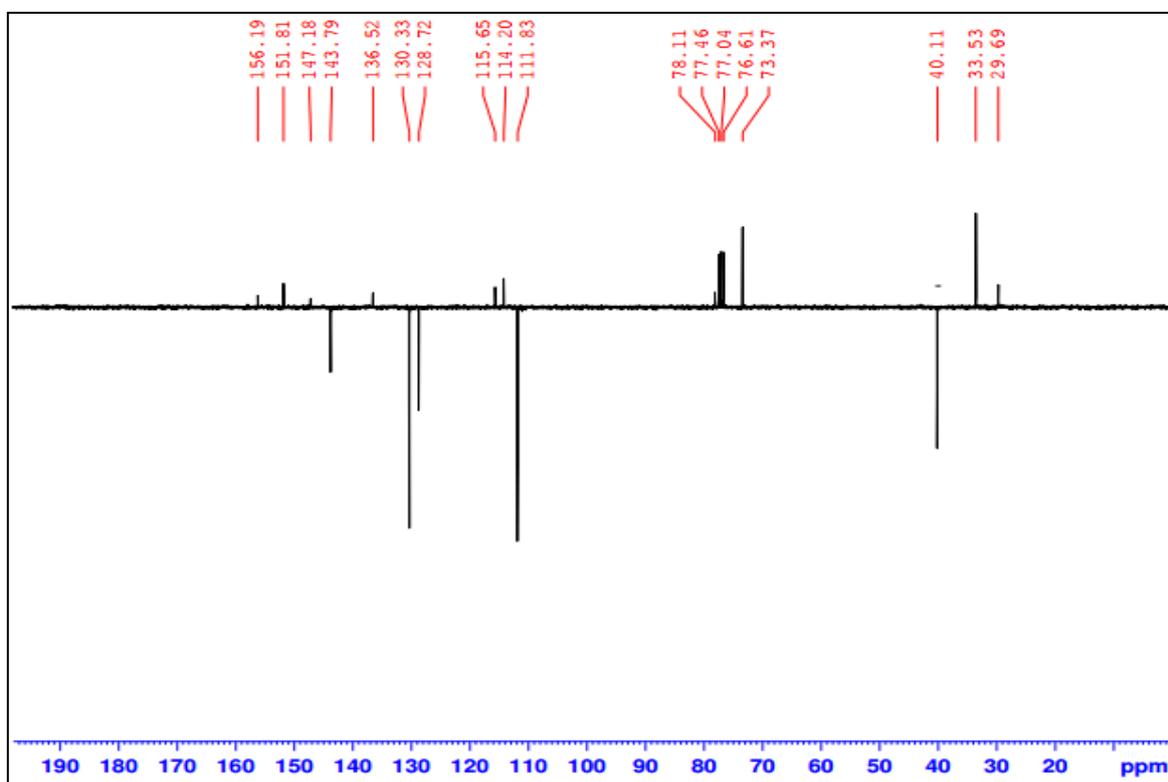


Figure 6 : spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$  ; 300 MHz) du composé 19

## **B- Activité de réversion de la résistance aux anticancéreux**

### **1- Chimiorésistance**

L'efficacité d'une chimiothérapie est souvent limitée par la résistance cellulaire aux cytotoxiques. La plupart des cancers métastasés soit sont d'emblée résistants à la chimiothérapie (résistance intrinsèque), soit répondent au traitement dans un premier temps puis récidivent et deviennent résistants (résistance acquise).

Parmi tous les mécanismes de résistance opposés par les cellules aux cytotoxiques, il en est un qui leur est commun : il s'agit d'une augmentation de l'efflux actif des médicaments qui induit la diminution de leur concentration intracellulaire.

Ce phénomène d'efflux est étroitement lié à des protéines transmembranaires énergie-dépendantes appartenant à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette) dont le chef de file est la P-gp 170 (P glycoprotéine). Sa surexpression chez les cellules cancéreuses est à l'origine de l'échec de plusieurs chimiothérapies <sup>[33]</sup>.

Des screening, ont montré que des molécules appartenant à des familles chimiques et thérapeutiques très diverses peuvent moduler la chimiorésistance liée à la surexpression de la P-gp <sup>[34]</sup>. Néanmoins, la toxicité reste un problème majeur pour leur application thérapeutique en raison des doses élevées nécessaires.

Face à ce problème et à la difficulté de trouver de nouveaux anticancéreux non concernés par la MDR, la recherche de produits capables à faibles doses de restaurer l'efficacité des traitements actuels, devient une piste intéressante dans la lutte contre le cancer.

A cette fin, nous avons testés trois de nos produits (14-16) sur des cellules murines du lymphome T surexprimant la P-gp 170.

### **2- Test de rétention à la rhodamine 123**

Pour évaluer l'activité réversante de nos produits, nous avons utilisé le test à la rhodamine 123 qui est un substrat fluorescent de la P-gp <sup>[35]</sup>.

Comme produit de référence nous avons utilisé le vérapamil, premier produit testé avec succès sur cette protéine <sup>[36]</sup>.

### 3- Résultats et discussion

L'accumulation de la rhodamine dans les cellules surexprimant la P-gp a été évaluée par le calcul d'un rapport de fluorescence des cellules traitées par nos produits et des cellules non traitées.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2 :

Produits	Concentration	Rapport de fluorescence
14	20 $\mu$ M	4,98
15	20 $\mu$ M	2,43
16	20 $\mu$ M	6,92
Vérapamil	20 $\mu$ M	14,16

**Tableau 2 : Accumulation de la rhodamine dans les cellules traitées par les dérivés de l'imidazopyridine**

On remarque que les produits (14) et (16) ont montré une activité de réversion de la P-gp intéressante avec des rapports de fluorescence respectifs 4,98 et 6,92. En effet, les cellules traitées par (14) accumulent 5 fois plus de rhodamine que les cellules non traitées et celles traitées par (16) accumulent 7 fois plus de rhodamine.

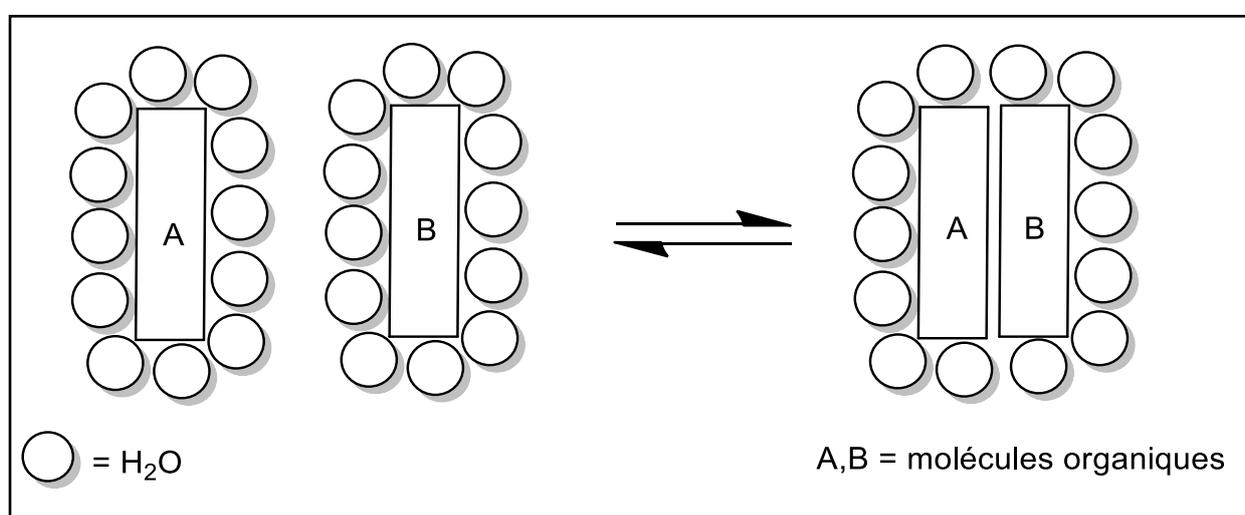
Toutefois, le produit (15) donne une activité très moyenne avec un rapport de fluorescence de 2,43.

Cette observation nous mène à conclure que la nitration en position ortho permettrait d'avoir une meilleure activité de réversion de la P-gp que la position para. De même, la présence d'une amine aliphatique en position para serait favorable à l'activité biologique étudiée.

**Chapitre II**  
**Glycosylation des dérivés de l'imidazo[4,5-**  
**b]pyridine**

L'importance biologique des molécules hétérocycliques à base imidazo[4,5-b]pyridine étant bien établie et surtout en tenant compte des résultats des tests préliminaires présentés dans le chapitre précédent, nous nous sommes fixés comme objectif d'essayer d'augmenter la solubilité de nos hétérocycles dans l'eau. Les milieux biologiques étant principalement aqueux, il serait très intéressant de pouvoir exalter la solubilité des molécules organiques dans l'eau qui reste un solvant de choix étant donné que c'est le liquide le plus abondant, il est bon marché et surtout non toxique.

L'eau est un liquide structuré source d'effets spéciaux, les effets hydrophobes [37]. En effet, les composés organiques sont très peu solubles dans l'eau et leur enthalpie de dissolution est négative ( $\Delta H < 0$ ). Il y a organisation des molécules d'eau autour des molécules organiques (schéma 18).



**Schéma 18**

Une tendance des molécules organiques à s'associer entre elles est observée en milieu aqueux afin de minimiser les interactions défavorables avec l'eau. Cette association provoque l'expulsion de molécules d'eau de la couche de solvation : c'est l'effet hydrophobe. Ainsi, dans les réactions en milieu aqueux, les molécules organiques (non solubles) subissent dans l'eau une pression externe considérable (environ 2270 atm.). La cohésion de l'eau agit donc de façon analogue à une pression externe.

Il est à noter que pour profiter de l'effet hydrophobe, il faut que les réactifs soient ou moins partiellement solubles dans l'eau. Il s'agit donc essentiellement de petites molécules sur lesquelles sont greffés des groupements favorisant la solubilité dans l'eau. Il peut alors s'agir de groupement carboxylate, ammonium ou bien encore d'un résidu polyhydroxylé tel qu'un sucre imitant en cela la nature qui solubilise certains substrats par glycosylation.

Les sucres se sont vus attribuer pendant longtemps un rôle structurant ou de réserve énergétique et constituent de ce fait des biomolécules beaucoup moins nobles que les protéines notamment.

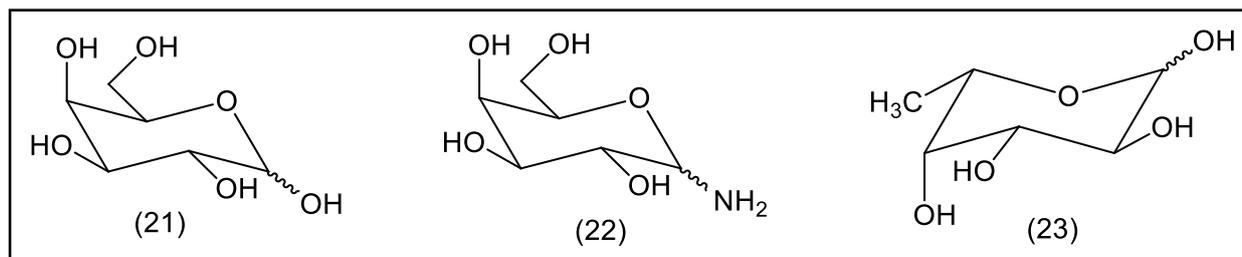
L'importance biologique des sucres est apparue plus tardivement et constitue un thème fondamental de recherche en chimie, biologie et pharmacologie. Il est en effet désormais bien établi que les sucres interviennent au niveau de processus aussi complexes que la protection immunologique, la transmission cellulaire, l'activité hormonale et surtout la reconnaissance cellulaire.

Les études mécanistiques de ces phénomènes biologiques ont permis de mettre en évidence un point essentiel : l'interaction entre une molécule biologiquement active et son récepteur, n'est pas uniquement due à la complémentarité de leur géométrie tridimensionnelle ou à la conformité électrique de leurs charges mais également aux interactions hydrophobes entre leurs surfaces de contact <sup>[38,39]</sup>.

Les hydrates de carbone ont été considérés jusqu'à une période récente comme étant des composés essentiellement hydrophiles. Cependant, l'étude structurale des cyclodextrines a montré que ces oligomères cycliques présentent une cavité interne hydrophobe <sup>[40]</sup>.

D'une façon similaire, il a été rapporté que des oligomères tels que les cyclodextrines dont tous les hydroxyles sont orientés sur la face externe de la chaîne, délimitant ainsi une face hydrophile alors que les groupes méthines définissent une face hydrophobe, permettent d'exalter la solubilité des composés lipophiles dans l'eau <sup>[41]</sup>.

Lemieux et col. <sup>[42]</sup> ont montré que le caractère amphiphile des monosaccharides notamment le D-galactose (21), la D-galactosamine (22) et le L-fucose (23) est souvent impliqué dans les phénomènes de reconnaissance oligosaccharides-protéines. Il en résulte que des structures saccharidiques comportant en périphérie des unités galactose, galactosamine et/ou fucose peuvent être impliquées non seulement dans des interactions polaires mais également hydrophobes.



Au vu des pressions auxquelles sont soumises les molécules organiques dans les milieux biologiques aqueux, il est plus logique de penser à une agrégation entre les substrats organiques et les faces hydrophobes de ces sucres (21-23), dont les arrangements des groupes hydrophiles "OH" et hydrophobes "CH" divisent la molécule en deux sections (schéma 19), constituent de meilleurs récepteurs hydrophobes comparés à des sucres tels que le glucose ou le mannose.

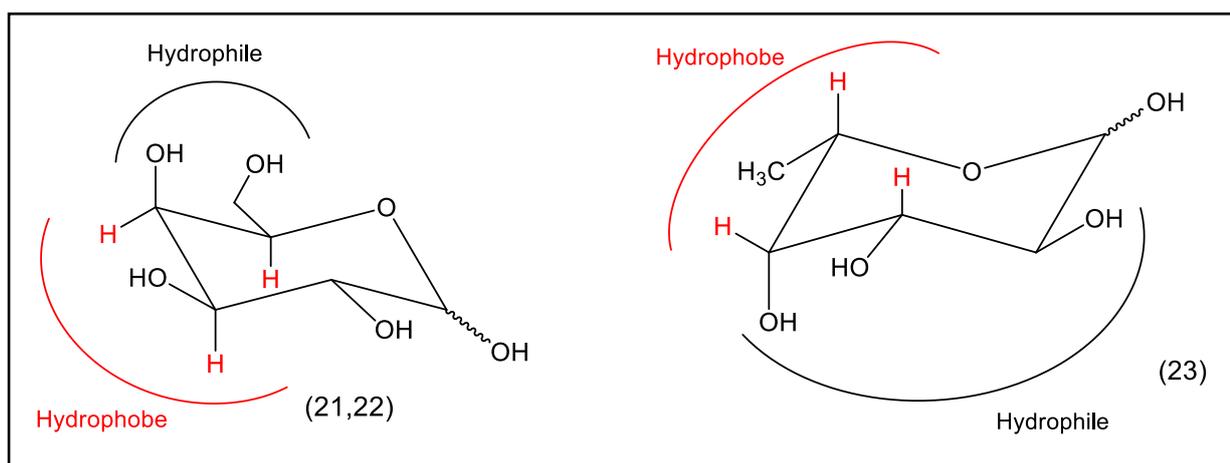
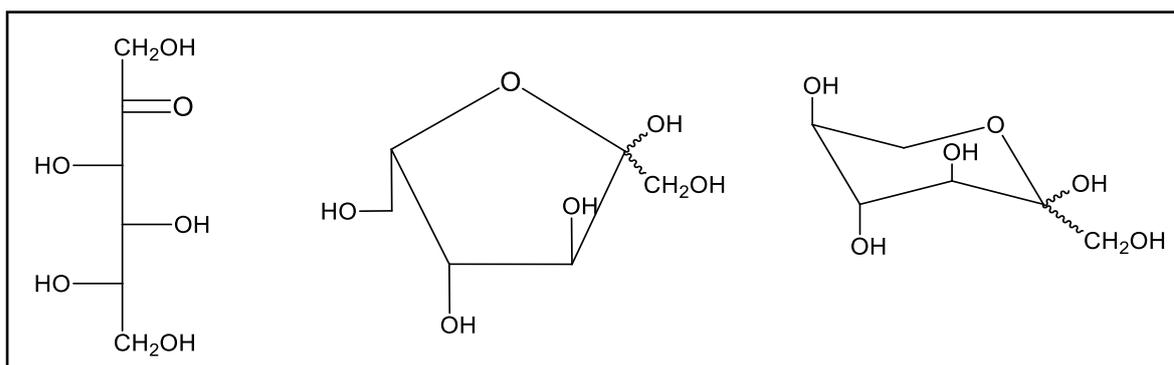


Schéma 19

Sur le modèle de ces phénomènes de reconnaissance moléculaire, nous nous sommes proposés de tirer avantage de ces interactions sucres amphiphiles - molécules bioactives organiques. Une telle association devrait avoir un intérêt multiple (i) exalter la solubilité des substrats organiques (ii) les orienter et les localiser suite aux interactions hydrophobes dans l'eau et (iii) donner à la molécule préparée des propriétés amphiphiles conduisant à un système moléculaire organisé.

## I- Activation du L-sorbose

Le L-sorbose est un monosaccharide généralement préparé par oxydation du D-glucitol (ou sorbitol). En solution, ce sucre peut exister sous plusieurs formes en équilibre : une forme acyclique, deux formes furanosiques et deux formes pyranosiques.

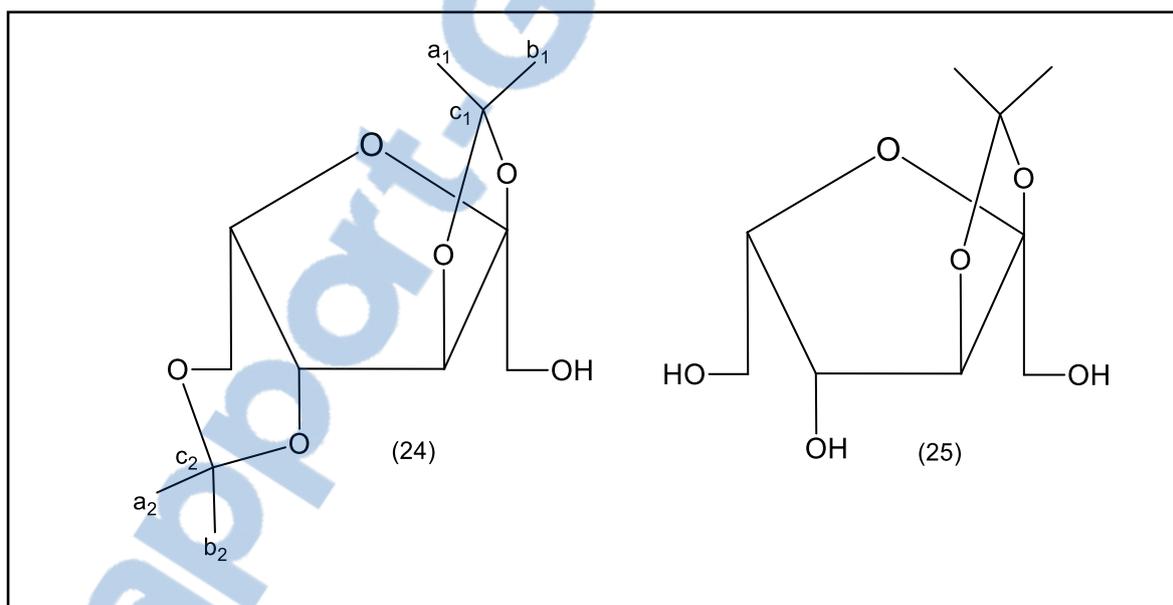


D'après la littérature <sup>[43,44]</sup> cet équilibre se montre généralement très favorable aux formes cycliques et en particulier à la forme furanosique.

Les quatre formes cycliques du L-sorbose comportant un hydroxyle primaire à caractère néopentylique (OH-1), il est alors intéressant de pouvoir comparer sa réactivité, dans des réactions de N-alkylation sur des noyaux imidazo[4,5-b]pyridine, par rapport aux autres hydroxyles, notamment dans le cas des formes furanosiques où l'on note la présence d'un deuxième hydroxyle primaire.

Afin d'étudier les réactivités relatives des différents groupements hydroxyles du L-sorbose, nous avons procédé à une protection partielle du substrat à l'instar de la méthode décrite dans la littérature par Misbahi et col. <sup>[45]</sup>.

La réaction du L-sorbose avec l'acétone en milieu acide conduit, suivant les conditions opératoires, au 2,3:4,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose (24) ou au 2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose (25) <sup>[45]</sup>.



Ces composés ont été identifiés par RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. Sur le spectre RMN<sup>1</sup>H (figure 7) les protons méthyliques (a<sub>1</sub>, b<sub>1</sub>, a<sub>2</sub>, b<sub>2</sub>) correspondants aux deux groupements fonctionnels acétonide résonnent entre 1,7 et 1,1 ppm sous forme de quatre singulets, alors que sur le spectre RMN<sup>13</sup>C (figure 8), ces groupements méthyle présentent des signaux à 18,53- 26,45- 27,31 et 28,86 ppm. On note aussi la présence des deux signaux relatifs aux deux carbones quaternaires (c<sub>1</sub>, c<sub>2</sub>) à 60,21 et 63,41 ppm.

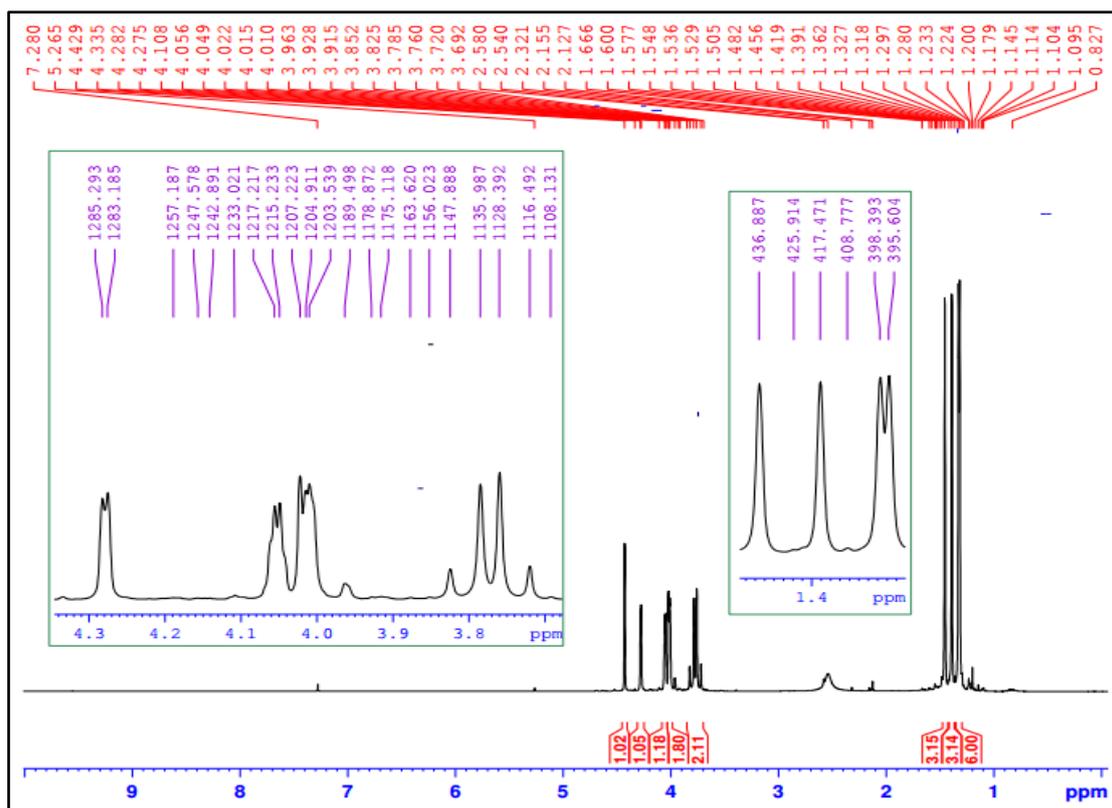


Figure 7 : spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$  ; 300 MHz) du composé 24

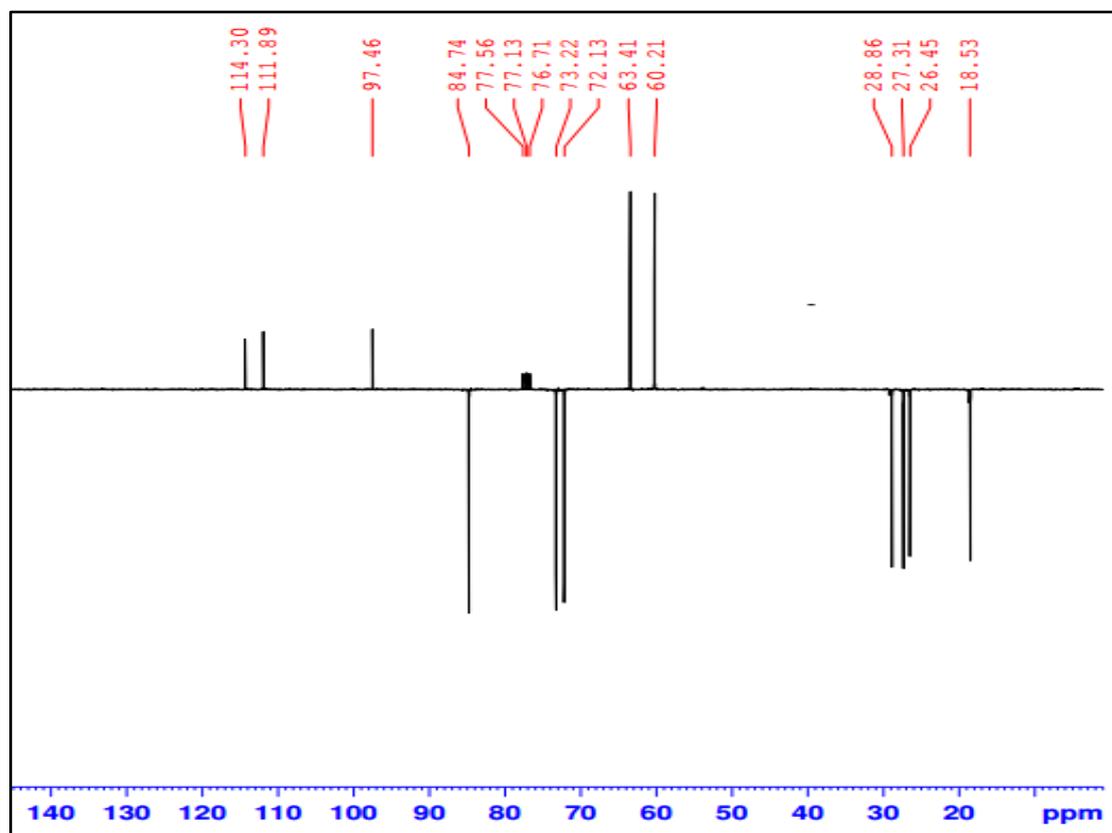


Figure 8 : spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$  ; 300 MHz) du composé 24

Les dérivés du L-sorbofuranose (24) et (25) ainsi préparés, nous avons procédé, par la suite, à leur activation afin de pouvoir les associer avec des noyaux imidazo[4,5-b]pyridiniques. Cette activation a été réalisée selon deux voies différentes :

### A- Activation par tosylation

Martin. et col. <sup>[46]</sup> ont rapporté récemment la glycosylation de quelques dérivés de la benzodiazépin-5,11-dione en faisant réagir la (11a*S*)-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazépin-5,11-dione (26) avec le 1,2 : 3,4-di-*O*-isopropylidène-6-*O*-tosyl- $\alpha$ -D-galactopyranose (27) (schéma 20).

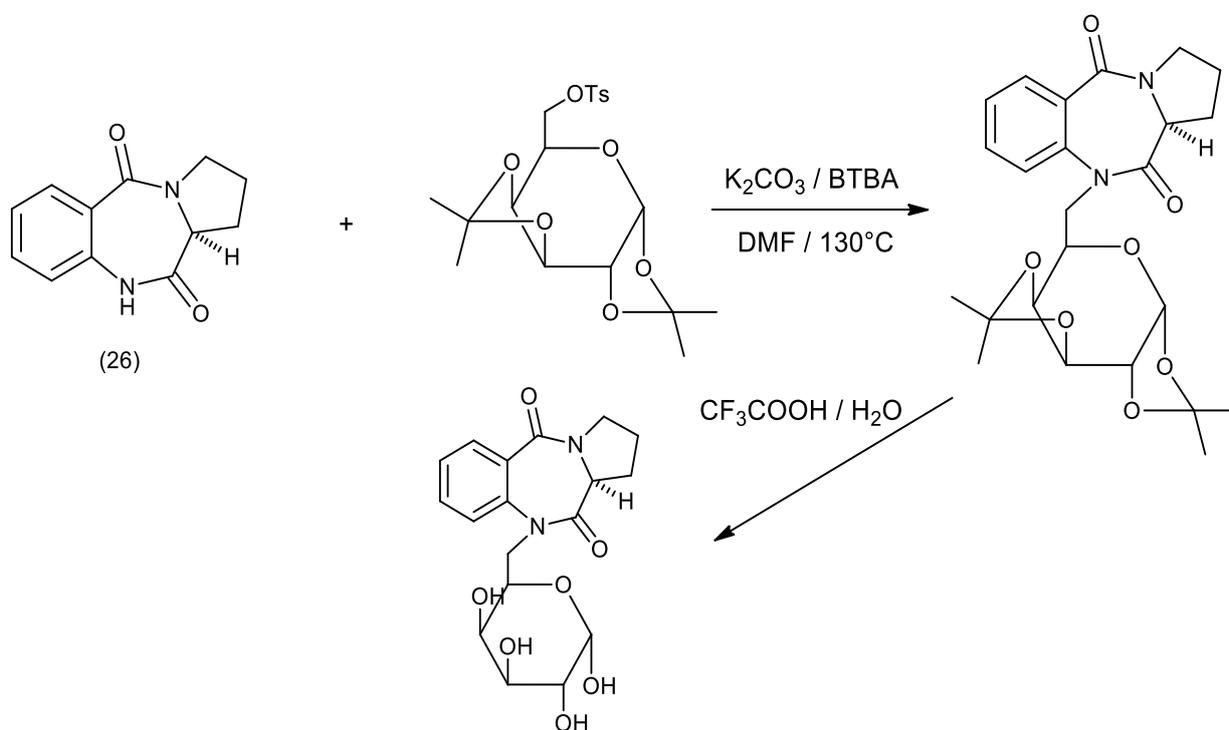


Schéma 20

Nous nous sommes inspirés du précédent travail pour activer le dérivé (24) du L-sorbose. En effet, la réaction du 2,3 : 4,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose (24), dans la pyridine, avec le chlorure de tosylé nous permet d'accéder au composé tosylé (27) correspondant (schéma 21).

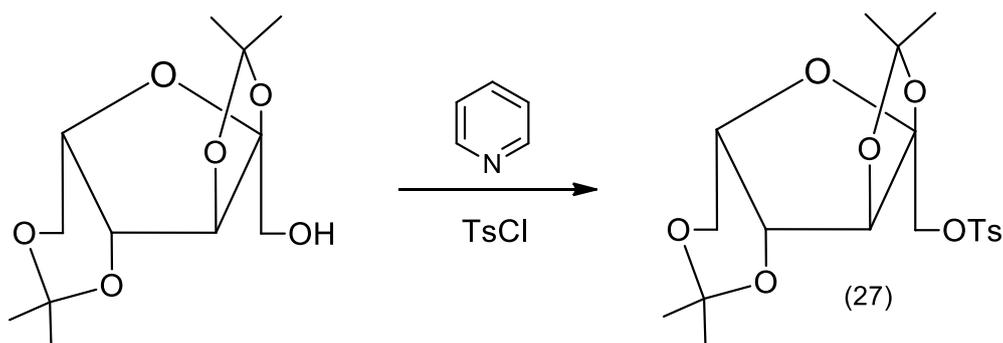


Schéma 21

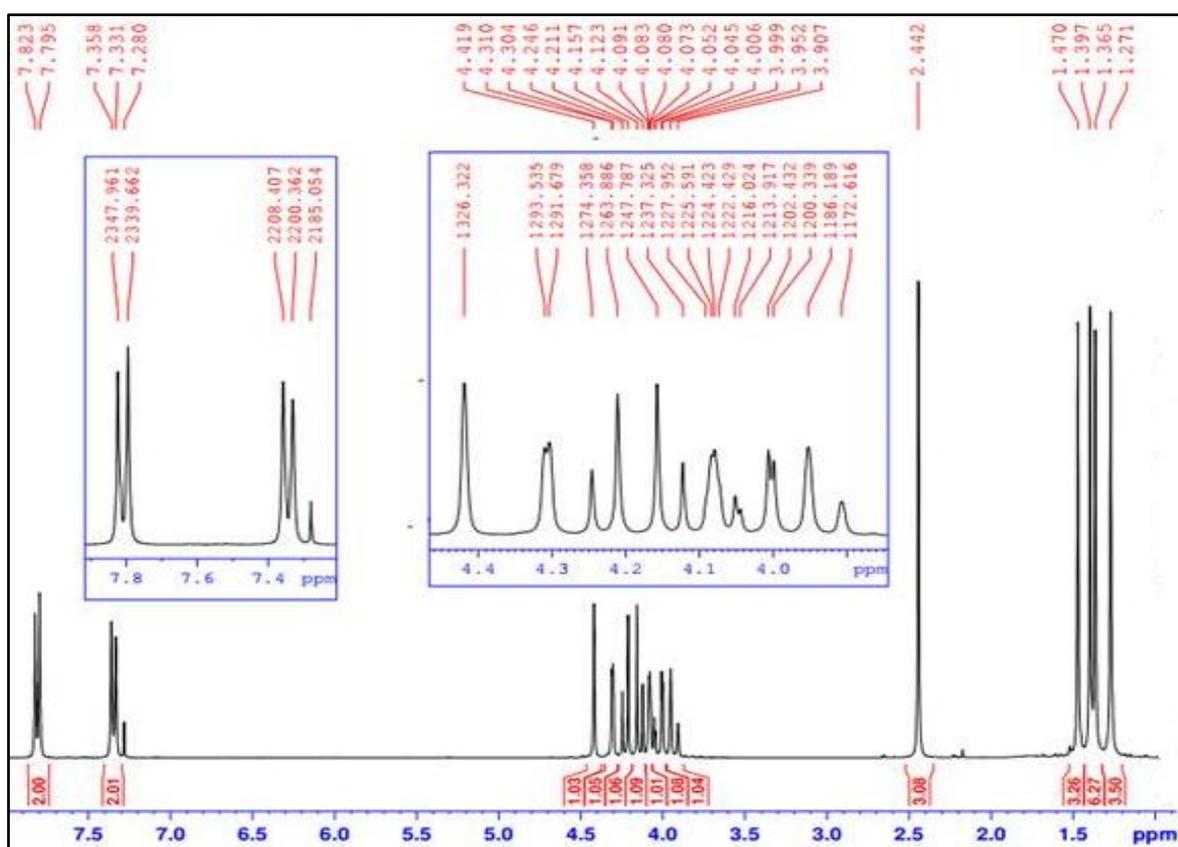


Figure 9 : spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$  ; 300 MHz) du composé 27

Sur le spectre RMN $^1\text{H}$  ci-dessus, nous pouvons noter, principalement la présence de deux doublets vers 7,8 et 7,4 ppm attribuables aux protons aromatiques du groupement tosylé, ainsi qu'un singlet à 2,45 ppm relatif aux protons méthyle ( $-\text{CH}_3$ ).

Le spectre RMN $^{13}\text{C}$  du même composé (27) ci-dessous est caractérisé par la présence de deux signaux à 129,86 et 128,16 ppm relatifs aux quatre carbones aromatique (CH), ainsi que des signaux correspondants aux groupements méthyles à 28,82 – 27,44 – 26,27 – 21,63 et 18,50 ppm.

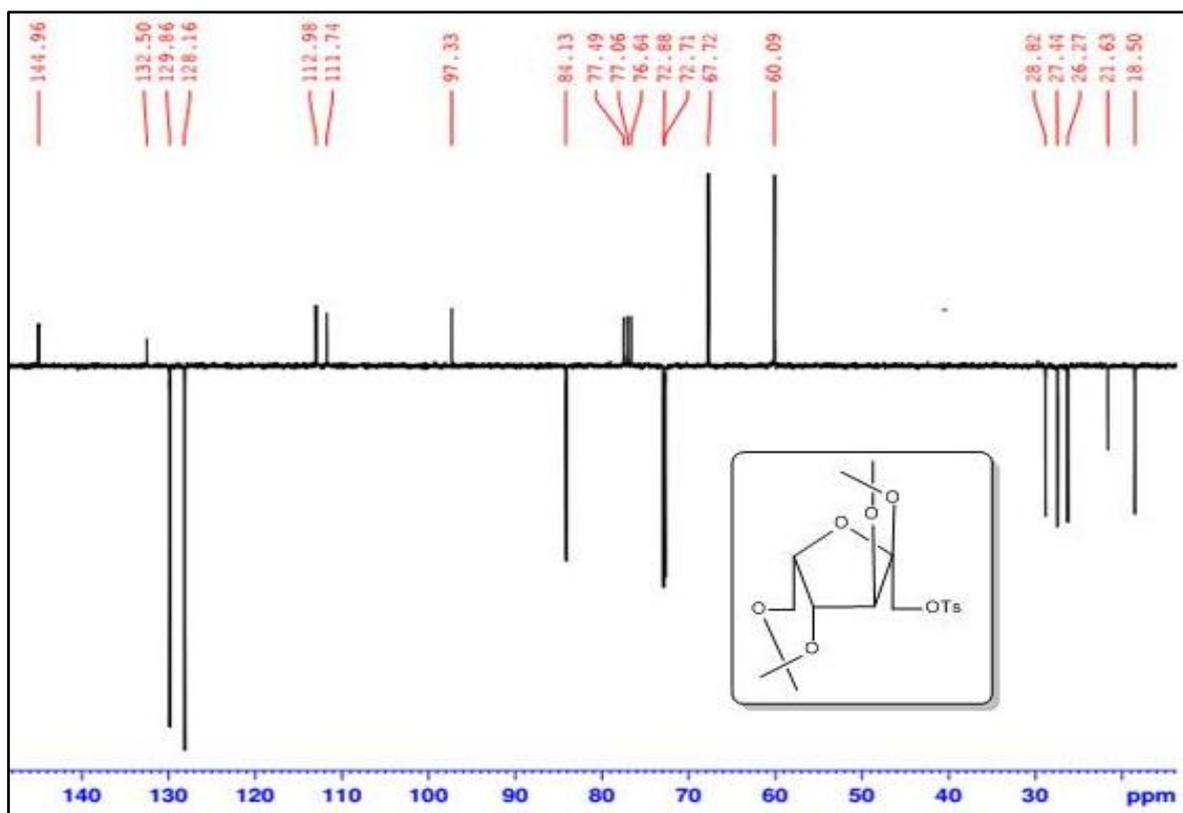


Figure 10 : spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$  ; 300 MHz) du composé 27

## B- Activation par bromation

Nous nous sommes aussi intéressés à l'halogénéation du composé (24) dans un but de le coupler avec les dérivés imidazo[4,5-b]pyridines (14-16). Ainsi, nous avons procédé à la bromation du composé (24), en utilisant le brome moléculaire  $\text{Br}_2$  comme agent de bromation en présence de  $\text{PPh}_3$  dans la DMF pour accéder au produit mono-bromé (28) avec un rendement satisfaisant (schéma 22).

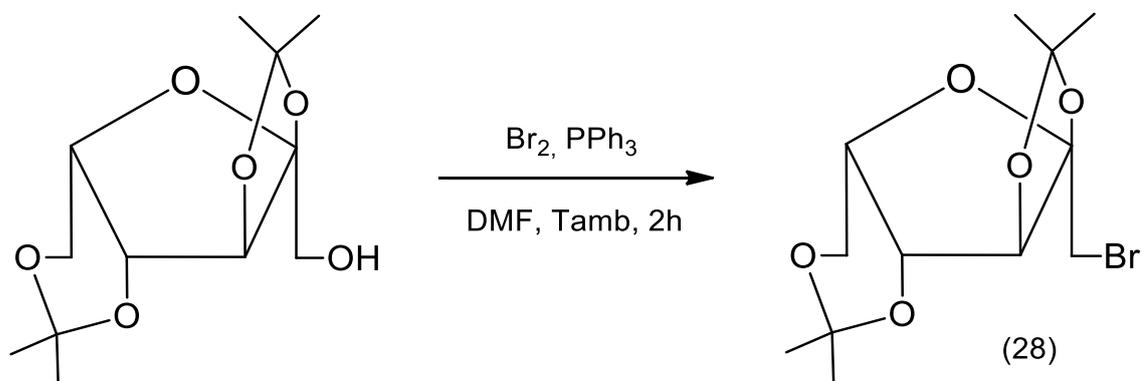


Schéma 22

Les dérivés glucidiques ainsi préparés et activés, il était intéressant de pouvoir les impliquer dans des réactions de glycosylation sur des noyaux imidazopyridines.

## II- Couplage avec des noyaux imidazo[4,5-b]pyridines

La stratégie que nous avons ainsi adoptée pour la préparation des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines glycosylés suggère dans un premier temps une protection adéquate du sucre (L-sorbose), une activation de ce dernier et enfin un couplage afin d'accéder au notre objectif à savoir essayer d'augmenter la solubilité de nos hétérocycles dans l'eau.

### A- Action du 2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose tosylé

Nous avons réalisé la condensation de la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (14) et du composé tosylé (27) dans les conditions de la catalyse par transfert de phase pour essayer d'orienter la réaction à la formation préférentielle des isomères N<sub>3</sub> et N<sub>4</sub>-glycosylés (schéma 23).

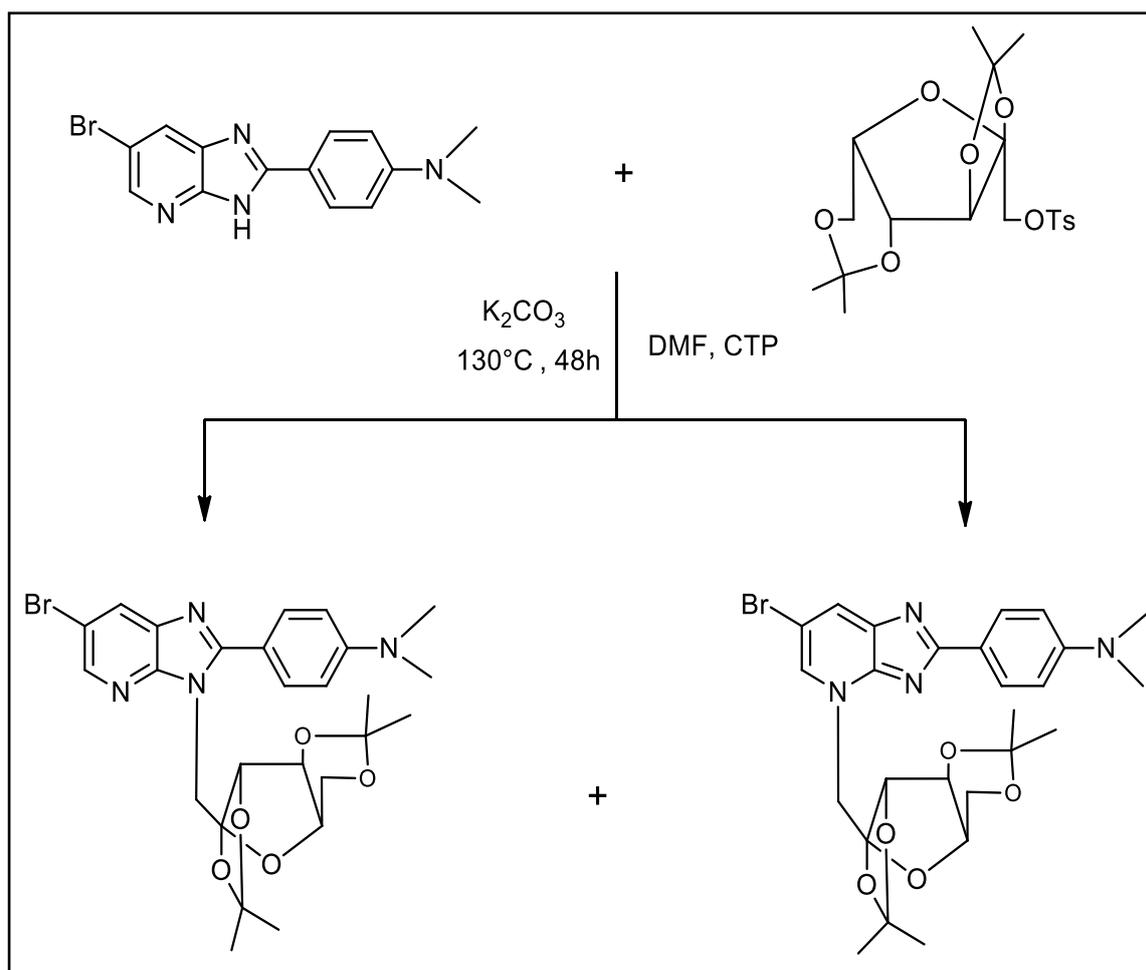


Schéma 23

## B- Action du 1-bromo-2,3 : 4,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose

D'une façon similaire nous avons essayé de faire réagir le dérivé bromé (28) sur le noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine (15) afin de pouvoir les coupler par glycosylation (schéma 24).

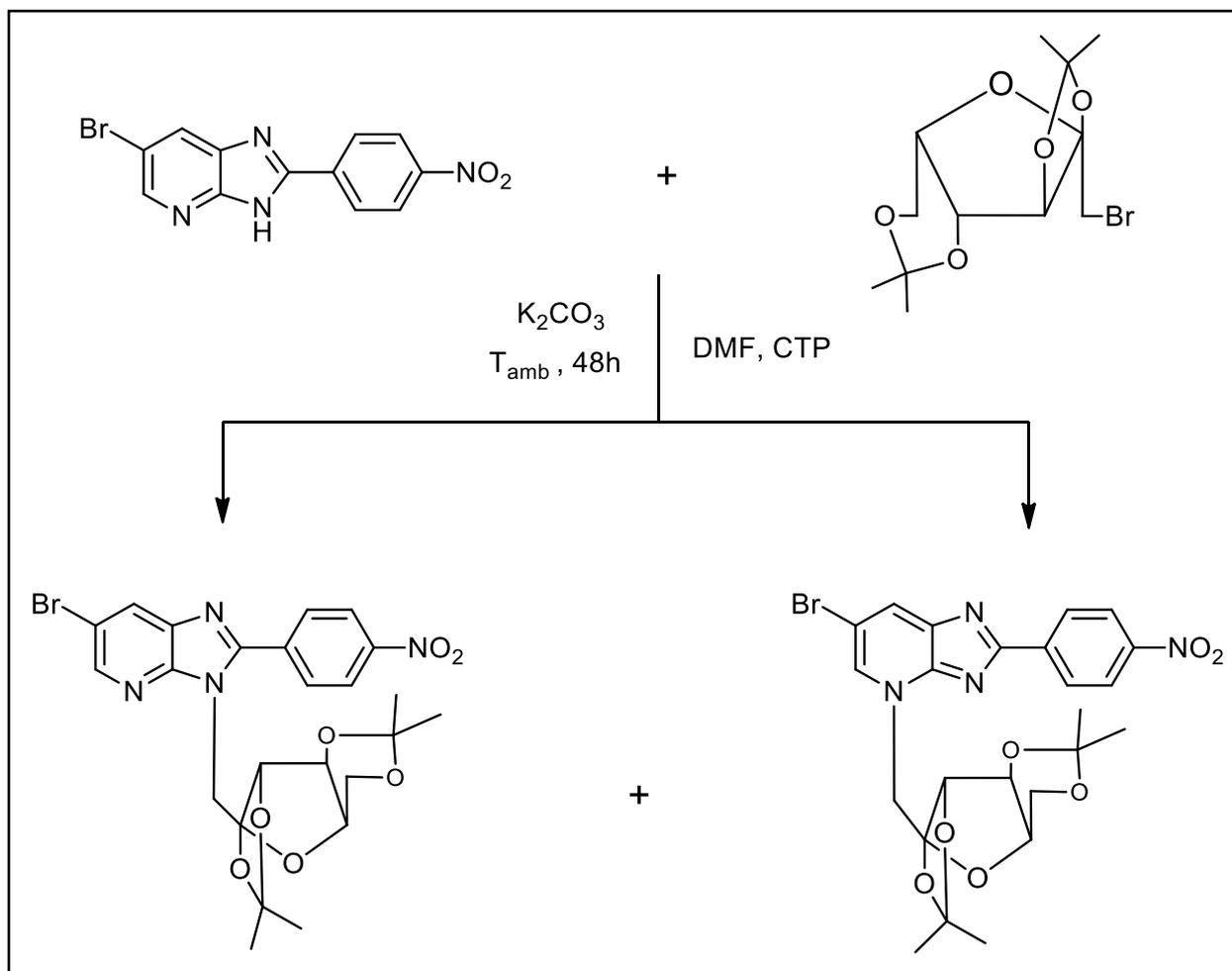


Schéma 24

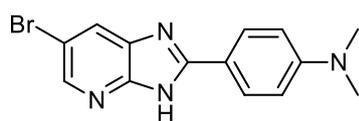
D'après la chromatographie sur couche mince, ces réactions de couplage répondent bien à nos attentes dans la mesure où elles conduisent à la formation d'un seul nouveau composé glucidique. Pour confirmer nos résultats et déterminer la structure exacte de nos produits, nous allons procéder à une étude structurale par les méthodes spectroscopiques classiques (RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C).

## **Partie expérimentale**

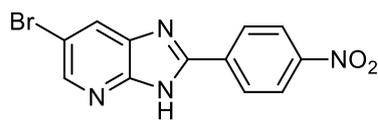
- L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254.
- La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 nm.
- La purification des bruts réactionnels a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice (40-70  $\mu\text{m}$ ).
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  sont réalisés sur un appareil Bruker AC 300 au Centre Universitaire Régional d'Interface à Fès. Les constantes de couplages (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), triplet de doublet (td), quadruplet (q), multiplet (m).
- Les points de fusion (F) ont été déterminés sur un appareil électrothermal.

## I- Synthèse du noyau imidazo[4,5-b]pyridine

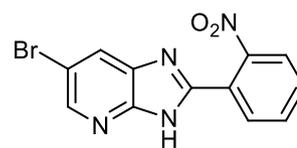
A 0,5 g (2,66 mmol) de la 5-bromo-2,3-diaminopyridine dissout dans 40 ml de l'eau, 1,7 équivalent de 4-[N,N-diméthylamino]benzaldéhyde, 4-nitrobenzaldéhyde ou de 2-nitrobenzaldéhyde est ajouté avec une petite portion d'iode moléculaire I<sub>2</sub>, la solution est portée sous agitation magnétique à 100°C pendant 48 heures. Le produit est ensuite isolé sous forme de poudre par simple filtration suivie d'un lavage avec le dichlorométhane.



(14)



(15)



(16)

Composés	Etat physique	Rdt (%)	F °C	Rf Hexane/ Acétate d'éthyle : 3/1
(14) : C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> Br [M= 317 g/mol]	Poudre marron foncé	75 %	270 °C	0,51
(15) : C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Br [M= 331 g/mol]	Poudre marron	82 %	348 °C	0,45
(16) : C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Br [M= 331 g/mol]	Poudre marron	56 %	214 °C	0,11

### Composé (14) : 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

- **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δppm** : 13.7 (1H, NH) ; 8.81 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2.1 Hz) ; 8.60 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2.1 Hz) ; 8.45 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, J=8.9 Hz) ; 7.28 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, J=9 Hz) ; 3.46 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- **RMN<sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO) δppm** : 155.34, 153.31 (C<sub>q</sub>) ; 149.99, 144.60 (CH<sub>Ar</sub>) ; 132.72(C<sub>q</sub>) ; 129.54 (CH<sub>Ar</sub>), 125.19, 114.09 (C<sub>q</sub>) ; 112.63 (CH<sub>Ar</sub>) ; 41.30 (C, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### Composé (15) : 6-bromo-2-(4'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

- **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δppm** : 13.8 (1H, NH) ; 8.46 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2.1 Hz) ; 8.35-8.44 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>) ; 8.31 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2 Hz).
- **RMN<sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO) δppm** : 152.25, 148.86 (C<sub>q</sub>) ; 145.64, 138.80 (CH<sub>Ar</sub>) ; 135.39, (C<sub>q</sub>) ; 128.42, 124.68 (CH<sub>Ar</sub>) ; 114.08 (C<sub>q</sub>).

### Composé (16) : 6-bromo-2-(2'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

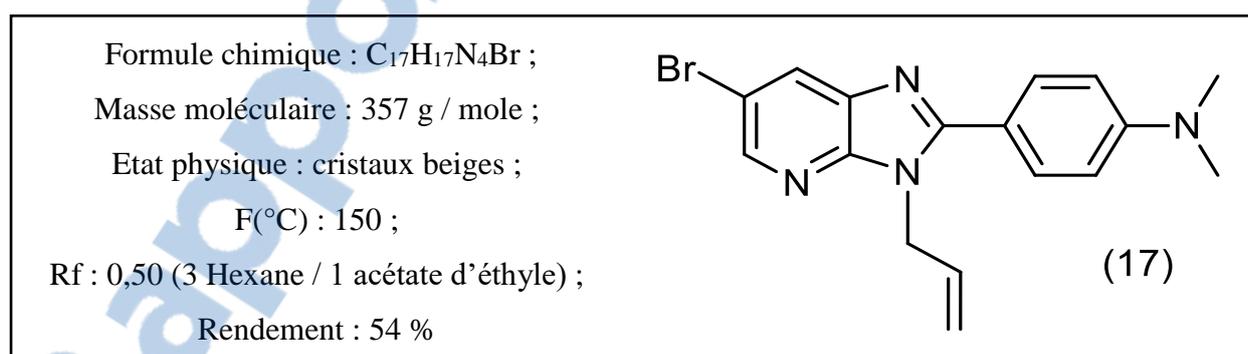
- **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δppm** : 13.9 (1H, NH) ; 8.49 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2.1 Hz) ; 8.37 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=1.8 Hz) ; 8.11 (dd, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=7.9 Hz, J=1.2 Hz) ; 8.01 (dd, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=7.6 Hz, J=1.4 Hz) ; 7.91 (td, 1H, J=7.5 Hz, J=1.4 Hz) ; 7.82 (td, 1H, J=7.8 Hz, J=1.5 Hz).
- **RMN<sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO) δppm** : 154.65, 151.22, 149.24 (C<sub>q</sub>) ; 145.23, 134.69, 132.23, 131.85 (CH<sub>Ar</sub>) ; 129.88 (C<sub>q</sub>) ; 125.03 (CH<sub>Ar</sub>) ; 124.10, 113.79 (C<sub>q</sub>).

## II- Alkylation de la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

### Mode opératoire générale :

A une solution de la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine 0,2g (0.63mmol), carbonate de potassium 1,5 équivalent (0.13 g, 0.95 mmol) et 0,2 équivalent de bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.04 g, 0.12 mmol) dans 20 ml de DMF on ajoute goutte à goutte 1.5 équivalent du réactif mono-halogéné, le mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h. Après élimination des sels et évaporation de DMF, le produit est soumis à une séparation sur colonne de gel de silice (1 Hexane / 1 Acétate d'éthyle).

### A- Action du bromure d'allyle

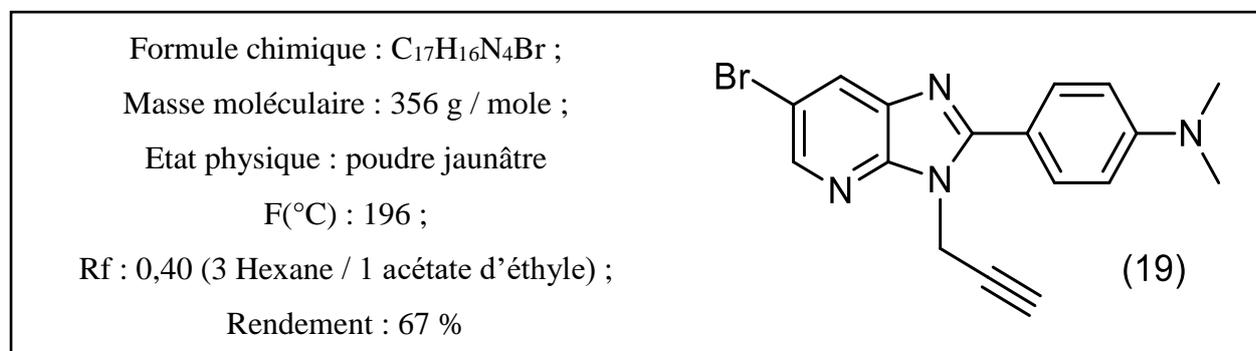


### Composé (17) : 3-allyl-6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

- **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm** : 8.39 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2.1 Hz) ; 8.12 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2.1 Hz) ; 7.8 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, J=9 Hz) ; 6.80 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, J=9 Hz) ; 6.14-6.22(m, 1H, CH=) ; 5.31 (dd, 1H, =CH<sub>2</sub>) ; 5.04 (dd, 1H, =CH<sub>2</sub>) ; 4.95-4.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3.08 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

- **RMN<sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm** : 156.84, 151.70, 147.68 (Cq) ; 143.61, 132.73 (CH<sub>Ar</sub>) ; 130.19 (CH=CH<sub>2</sub>) ; 128.58 (CH<sub>Ar</sub>) ; 117.14 (CH=CH<sub>2</sub>) ; 113.89 (Cq) ; 111.70 (CH<sub>Ar</sub>) ; 45.88 (CH<sub>2</sub>) ; 40.13 (C, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## B- Action du bromure de propargyle



### Composé (19) : 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3-(prop-2-ynyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

- **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm** : 8.43 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2 Hz) ; 8.12 (d, 1H, H<sub>Ar</sub>, J=2 Hz) ; 7.9 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, J=8.9 Hz) ; 6.81 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, J=9 Hz) ; 5.08 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J=2.5 Hz) ; 3.09 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2.46 (t, 1H, -C≡CH, J=2.4 Hz).
- **RMN<sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm** : 156.19, 151.81 (Cq) ; 147.18, 143.79 (CH<sub>Ar</sub>) ; 136.52, 130.33, 128.72 (Cq) ; 115.65 (Cq) ; 114.20, 111.83 (CH<sub>Ar</sub>) ; 73.37 (Ct, C≡CH) ; 40.11 (C, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 33.53 (-CH<sub>2</sub>).

## III- Protection et activation du L-Sorbose

### A- Protection du L-sorbose

#### 1- Préparation du 2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène-α-L-sorbofuranose

A une solution du L-sorbose (2.5 g, 9,6 mmol) dans l'acétone (50 ml) on ajoute goutte à goutte (2 ml, 37.51 mmol) de l'acide sulfurique, le mélange est mis sous agitation magnétique à T.A. pendant 24h heures. A la fin de réaction, une solution saturée de l'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée pour neutraliser le milieu réactionnel. Après l'élimination des sels par filtration et extraction avec de l'eau distillée, l'acétone est évaporée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

### *2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose*

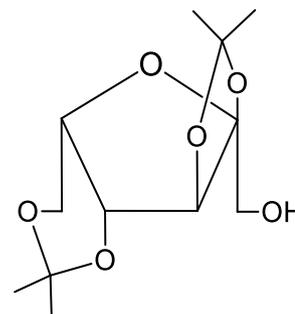
Formule Chimique : C<sub>12</sub> H<sub>20</sub> O<sub>6</sub> ;

Masse Moléculaire : 260 g/mol ;

Etat Physique : Huile jaune ;

Rf : 0,65 (1 Hexane/ 1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 82%.



## **2- Préparation du composé 2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose**

### Méthode A :

Dans un ballon, on dissout 2,5 g (mmol) du L-sorbose dans 50 ml de l'acétone puis on ajoute goutte à goutte 2 ml de l'acide sulfurique concentré. Après 15 min à température ambiante, on porte le mélange sous agitation à 50°C pendant une heure, la réaction est suivie par CCM. A la fin de réaction, une solution saturée de l'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée pour neutraliser le milieu réactionnel. Après l'élimination des sels par filtration et extraction avec de l'eau distillée, l'acétone est évaporée sous pression réduite et le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

### Méthode B :

Une solution de 2,5 g du sorbose di-protégé (24) dans 20 ml de AcOH / H<sub>2</sub>O (60 / 40) est maintenue sous agitation à température ambiante, la réaction est suivie par CCM, jusqu'à disparition totale du sorbose di-protégé, on ajoute une solution saturée du carbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (jusqu'à pH neutre), suivie d'une filtration et évaporation sous pression réduite. On purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

### *2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-sorbofuranose*

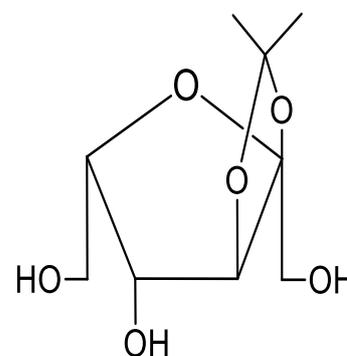
Formule Chimique : C<sub>9</sub> H<sub>16</sub> O<sub>6</sub> ;

Masse Moléculaire : 220 g/mol ;

Etat Physique : Huile jaune ;

Rf : 0,25 (1 Hexane/ 1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 18 %.



## B- Activation du L-sorbose protégé

### 1- Activation par tosylation

Dans un ballon de 150 ml, on met le sorbose di-protégé (5g, 20 mmol) dans 8 ml de pyridine à 0°C sous agitation magnétique, puis on ajoute 1 équivalent de chlorure de tosyloxy (20 mmol, 190.5 g/mole).

Après 4h il y a la formation d'une solution pâteuse dans laquelle on ajoute l'eau acidifiée jusqu'à pH= 4-5.

#### *L-sorbose tosylé*

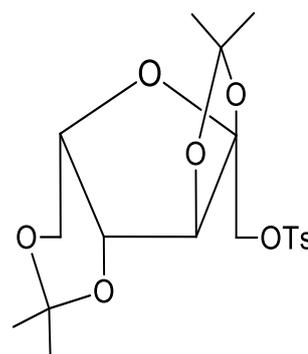
Formule Chimique : C<sub>19</sub> H<sub>26</sub> O<sub>10</sub> S ;

Masse Moléculaire : 414 g/mol ;

Etat Physique : cristaux blancs ;

Rf : 0,62 (3 Hexane/1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 13%.



- **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm :** 7,81 (d, 2H<sub>Ar</sub>, J=8.3 Hz) ; 7.35 (d, 2H<sub>Ar</sub>, J=8.1 Hz) ; 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub> tosylique) ; 1.47, 1.36, 1.32, 1.28 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>).
- **RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm :** 129.86, 128,16 (CH<sub>Ar</sub>) ; 28.82, 27.44, 26.27, 21.63, 18.50 (-CH<sub>3</sub>).

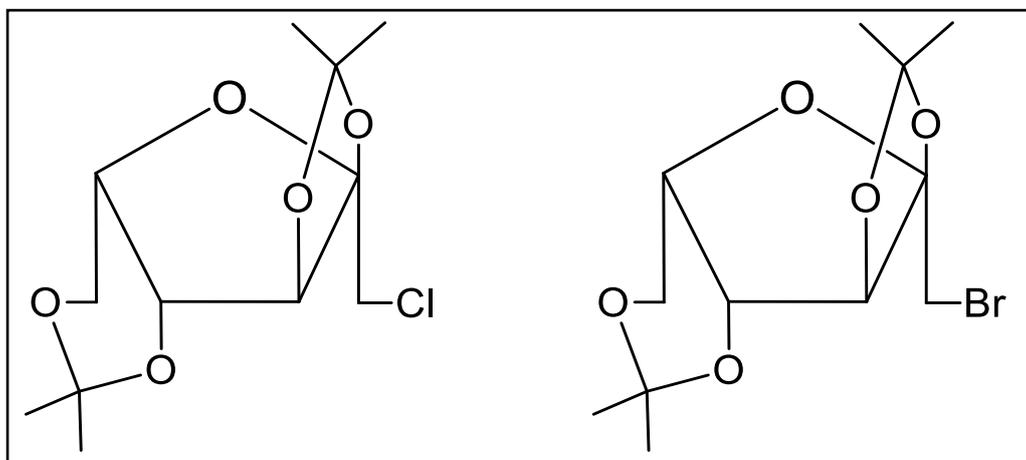
### 2- Activation par chloration

A une solution fraîchement préparée de chlorure de N,N-diméthylchloroforminium (N,N-diméthylformamide 0,64 ml, chlorure de thionyle 4 ml), on ajoute du 2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène-α-L-sorbofuranose (0.5 g, 2 mmol), le mélange réactionnel est agité à température ambiante et suivi par CCM. A la fin de la réaction, le solvant a été éliminé sous vide et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (acétate d'éthyle/hexane (1/2)) pour donner le produit 1-chloro-2,3,4,6-di-O-isopropylidène-α-L-sorbofuranose.

### 3- Activation par bromation

Dans un ballon de 150 ml, on met 1 équivalent du sorbose protégé (1g, 3.85 mmol), 2 équivalent de triphénylphosphine dans 15 ml de DMF à 0°C, puis on ajoute goutte à goutte 1,3 équivalent de Br<sub>2</sub> dilué dans le DCM, ensuite le mélange réactionnel est agité à

température ambiante pendant 2h. Après élimination du solvant, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).



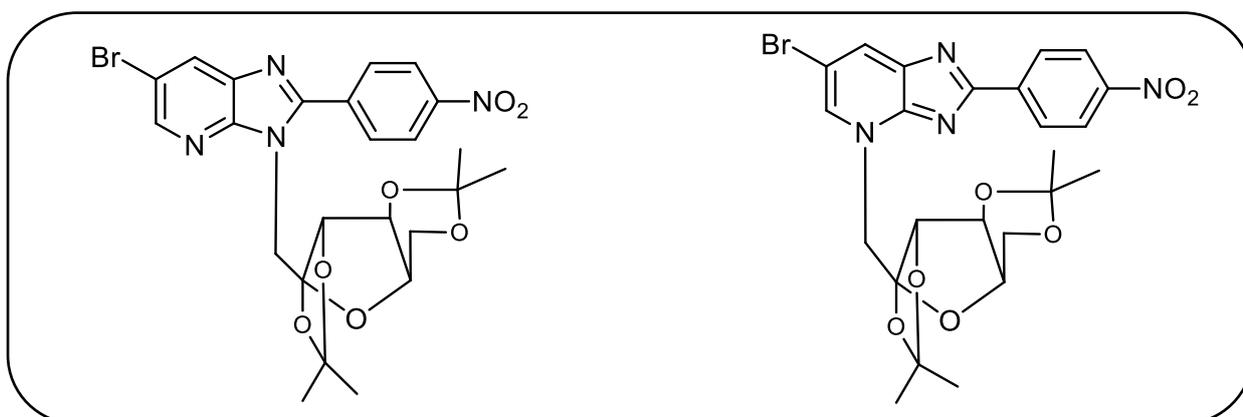
*1-chloro-2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène-α-L-sorbofuranose*

*1-bromo-2,3 : 4,6-di-O-isopropylidène-α-L-sorbofuranose*

#### IV- Couplage du noyau imidazo[4,5-b]pyridine avec le L-sorbose activé par glycosylation

##### A- Glycosylation du 6-bromo-2-(4'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

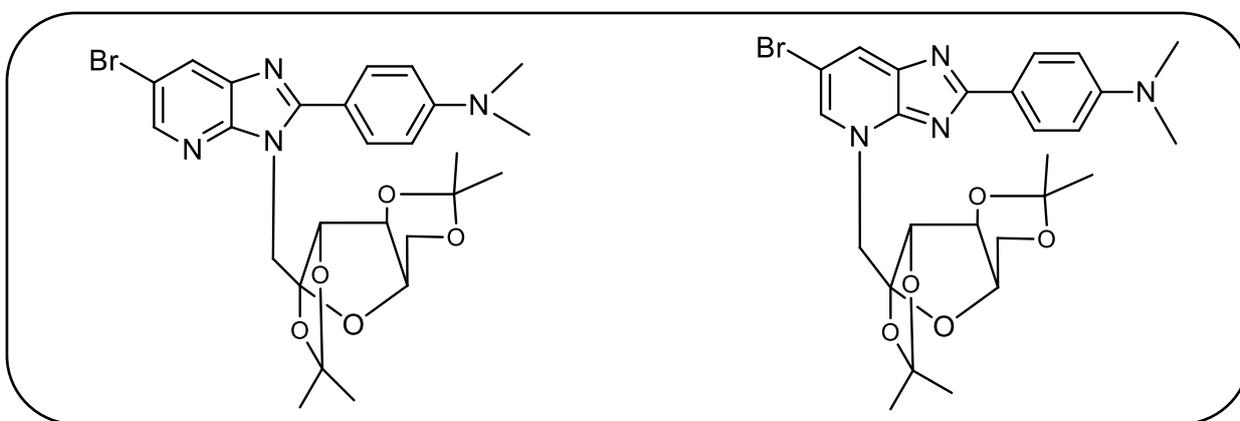
Nous avons réalisé la condensation d'un équivalent du 6-bromo-2-(4'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine et 1.5 équivalents de 1-bromo-2,3,4,6-di-O-isopropylidène-α-L-sorbofuranose déjà synthétisés dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Afin d'isoler les isomères N-glycosylés.



## B- Glycosylation du 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

A une solution de 1,5 équivalent de composé (14),  $K_2CO_3$  (0,5 équivalent) et  $Bu_4NBr$  (0,1 équivalent) dans le 15 ml du DMF à  $130^\circ C$ , on ajoute 0,4 g du L-sorbose tosylé.

La réaction a été mis sous agitation et suivie par CCM et quand les produits de départ sont consommés, le mélange est concentré à pression réduite, le résidu est extrait par éther-eau et la phase organique est ensuite lavée avec de l'eau, séchée sur  $Na_2SO_4$  puis concentrée. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice.



## **Conclusion générale**

Le travail présenté dans ce manuscrit concerne la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques en série des imidazo[4,5-b]pyridines qui présentent des activités biologiques très importantes. En effet, les dérivés imidazopyridines synthétisés (14-16) présentent des activités de réversion de la glycoprotéine P (P-gp) présente dans certaines cellules cancéreuses en tenant compte des résultats des tests préliminaires effectués.

Au niveau de la réactivité de ces dérivés (14-16), nous avons synthétisé différents produits par des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase avec différents agents alkylant.

Enfin, nous nous sommes intéressés à la préparation des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines glycosylés par couplage avec un sucre, le L-sorbose, après protection et activation de ce dernier, et ce dans un but d'essayer d'augmenter la solubilité de nos hétérocycles dans l'eau et par conséquent dans les milieux biologiques aqueux.

D'un point de vue perspective, nous pouvons envisager de :

Déprotéger le sucre (L-sorbose) afin d'accéder notre objectif à savoir essayer d'exalter la solubilité des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines synthétisés.

Modifier les différents substituants au noyau imidazopyridine comprenant le sucre.

Faire des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sur les dérivés alkylés par le bromure d'allyle ou de propargyle.

## Références bibliographiques

- [1] A. Brandi, S. Cicchi, F. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1213
- [2] I.W. Sounthan, J. Buckingham, *Chapman & Hall, New York, 1989*
- [3] K.V. Gotheff, K.A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 863
- [4] H. Komeilizadeh, *Iranian J. of pharm. Res.*, **2006**, *4*, 229
- [5] C.C. Cheng, G.W. Shipps, Z. Yang, B. Sun, N. Kawahata, K.A. Soucy, A. Soriano, P. Orth, L. Xiao, P. Mann, T. Black, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, *19*, 6507
- [6] F. Saczewski, A. Stencel, A.M. Bienczak, K.A. Langowska, M. Michaelis, W. Werel, R. Halska, P. Reszka, J. Bednarski, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, *43*, 1847
- [7] K. Yamawaki, T. Nomura, T. Yasukata, N. Tanimoto, K. Uotani, H. Miwa, Y. Yamano, K. Takeda, Y. Nishitani, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, *16*, 1632
- [8] M. Mader, A. de Dios, C. Shih, R. Bonjouklian, T. Li, W. Wihte, B. Lopez de Uralde, C. Sanchez-Martinez, M. del Prado, C. Jaramillo, E. de Diego, L.M. Martin Cabrejas, C. Dominguez, C. Montero, T. Shephered, R. Dally, J.E. Toth, A. Chatterjee, S. Pleite, J. Blanco-Urgoiti, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2008**, *18*, 179
- [9] F. Domagala, F. Herve, *Gastroenterology*, **2003**, *124*, 231
- [10] P.H.L. Wei, S.C. Bell, U.S. Pat, **1981**, *4*, 293, 696
- [11] L. Bukowski, M. Janowiec, *Pharmazie*, **1989**, *44*, 267
- [12] S. Schwoch, W. Kramer, R. Neidlein, *Helvetica Chimica Acta*, **1994**, *77*, 2175
- [13] Y. Liu, W. Zhang, L.M. Sayre, *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, *48*, 426
- [14] R.P. Kale, M.U. Shaikh, G.R. Jadhav, *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 1780
- [15] M. Taha, N.H. Ismail, S. Imran, H. Rashwan, W. Jamil, S. Ali, S.M. Kashif, F. Rahim, U. Salar, K.M. Khan, *Bioorganic Chemistry*, **2016**, *01*, 007
- [16] S. Kulkarni, A.H. Newman, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, *17*, 2987
- [17] N. Dash, F.A.S. Chipem, R. Swaminathan, G. Krishnamoorthy, *Chemical Physics Letters*, **2008**, *460*, 119
- [18] V. Bavetsias, C. Sun, N. Bouloc, J. Reynisson, P. Workman, S. Linardopoulos, E. McDonald, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, *17*, 6567
- [19] N. Matthews, C. Visintin, B. Hartzoulakis, A. Jarvis, D.L. Selwood, *Expert Rev. Anticancer*, **2006**, *6*, 109
- [20] M. Bjork, S. Grivas, *J. Heterocyclic chem*, **2006**, *43*, 101
- [21] M.E.A. Zaki, M.F. Proença, *Tetrahedron Letters*, **2007**, *63*, 3745

- [22] Y. Ouzidan, Y. KandriRodi, F. OuazzaniChahdi, A. Haoudi, M.K. Skalli, K. Misbahi, E.M. Essassi, *J. Mar. Chim. Hétérocycl.*, **2011**, *10*, 45
- [23] S. Bourichi, Y. KandriRodi, K. Misbahi, F. OuazzaniChahdi, M. Akhazzane, E.M. Essassi, *J. Mar. Chim. Hétérocycl.*, **2015**, *14*, 69
- [24] R. Volpini, S. Costanzi, S. Vittori, G. Cristalli, G. Lupidi, *Helvetica Chimica Acta*, **1999**, *82*, 2112
- [25] W. Zeinyeh, J. Pilmé, *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 1828
- [26] S. Dahmani, A. Haoudi, F. Capet, E.M. Essassi, S.W. Ng, *Acta Gyst*, **2010**, *E66*, O756
- [27] S. Dahmani, A. Haoudi, F. Capet, E.M. Essassi, S.W. Ng, *Acta Gyst*, **2010**, *E66*, O755
- [28] J. Elguero, A. Fruchier, S. Mignonac-Mondon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2916
- [29] I.K. Khanna, R.M. Weier, K.T. Lentz, L. Swenton, D.C. Lankin, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 960
- [30] Y. Liu, W. Zhang, L. Sayre, *J. Heterocyclic Chemistry*, **2010**, *47*, 683
- [31] N.B. Mantlo, P.K. Chakravarty, D.L. Ondeyka, P.K.S. Siegl, R.S. Chang, V.J. Lotti, K.A. Faust, T.B. Chen, T.W. Schorn, C.S. Sweet, S.E. Emert, A.A. Patchett, W.J. Greenlee, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2919
- [32] R. Martinez-Palou, L.G. Zepeda, H. Hopf, A. Montoya, D.J. Guzman-Lucero, *J. Molecular Diversity*, **2005**, *9*, 361
- [33] M.M. Gottesman, T. Fojo, S.E. Bates, *Multidrug Resistance in cancer: role of ATP-dependent transposters ; Nature Reviews ./ Cancer*, **2001**, *2*, 48-58
- [34] G. Spengler, D. Takacs, A. Horvath, and J. Molnar, *Multidrug Resistance Reversing Activity of Newly Developed Phenothiazines on P-glycoprotein (ABCB1)-related Resistance of Mouse T-Lymphoma Cells; Anticancer Res*, **2014**, *34*, 1737-1742
- [35] Y. Canitrot, D. Laurier, *Utilisation de la rhodamine 123 pour la détection de la résistance pléiotropique. Bull. Cancer*, **1995**, *88*, 687-697
- [36] T. Tsuruo, H. Iida, S. Tsukagoshi, Y. Sakurai, *Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil; Cancer Res.*, **1981**, *41*, 1967-72
- [37] M. Dack, *Chem. Soc. Rev.*, **1975**, *4*, 211
- [38] J.L. Fauchère, P. Quarendon, L. Kaetterer, *J. Mol. Graphics*, **1988**, *6*, 202
- [39] P. Fuget, A. Sele, N.C. Cohen, *J. Mol. Graphics*, **1988**, *6*, 182
- [40] R.J. Clarke, J.H. Coates, S.F. Lincoln, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem*, **1988**, *46*, 205
- [41] D. Balasubramanian, B. Raman, S.C. Swakan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 74
- [42] R.V. Lemineux, *J. Chem. Soc. Rev.*, **1989**, *18*, 347

[43] C.S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1925**, 47, 268

[44] Karbinos, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1952**, 7, 99

[45] K. Misbahi, S. Sabir, Y. KandriRodi, D. Plusquellec, *J. Mar. Chim. Hétérocycl.*, **2012**, 11, 01

[46] D. Bouhlal, P. Martin, M. Massoui, G. Nowogrocki, S. Pilard, P. Villa, G. Goethals, *TetrahedronAsymetry*, **2001**, 12, 1573

Rapport-Gratuit.com



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



**Nom et prénom: CHAAB Morad**

**Année Universitaire : 2016/2017**

**Titre: Synthèse de nouveaux hétérocycles à motif imidazo[4,5-b]pyridine : alkylation et glycosylation**

### Résumé

La recherche menée dans le cadre de ce stage concerne la synthèse de nouveaux hétérocycles en série des imidazo[4,5-b]pyridines qui pourraient avoir de nouvelles applications thérapeutiques ou biologiques.

Dans la première partie, nous avons réalisé la synthèse de trois dérivés de l'imidazo[4,5-b]pyridines avec d'excellents rendements, puis nous avons effectué des réactions de N-alkylations avec différents agents alkylants de choix en utilisant la catalyse par transfert de phase afin d'obtenir des dérivés mono et disubstitués susceptibles de présenter des activités biologique plus exaltées à l'instar des molécules mères.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à réaliser des réactions de glycosylation des dérivés imidazopyridines synthétisés dont un objectif d'augmenter leur solubilité dans les milieux aqueux en raison de l'importance biologique qu'ils présentent.

**Mots clés : Imidazo[4,5-b]pyridine / N-alkylation / CTP / Activité de réversion de la glycoprotéine P (P-gp) / Caractère amphiphile des monosaccharides / Glycosylation.**