

**UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
DE LILLE FLANDRE ARTOIS**

---

Année Universitaire 1994-1995

**THESE DE DOCTORAT D'UNIVERSITE**

présentée à l'Université de Lille 1  
pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE**

par

**Eric FOURMAINTRAUX**

**CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE LIGANDS  
AGONISTES ET ANTAGONISTES  
DES RECEPTEURS DE LA MELATONINE**

**JURY**

Président :	Mr. D. COUTURIER
Rapporteurs :	Mr. J. POUPAERT D.H. CAIGNARD
Membres :	Mr. P. DEPREUX D. LESIEUR P. RENARD

**Monsieur Daniel LESIEUR,**

Nous vous sommes infiniment reconnaissant de nous avoir accordé votre confiance en nous proposant de travailler sous votre direction et de nous avoir fait profiter de votre savoir et de votre expérience. Nous avons également été très sensible à la confiance que vous nous avez témoigné en nous proposant le poste d'Attaché temporaire d'Enseignement et de Recherche dans votre laboratoire.

Les cours du Mastère de Drug Design, dont vous êtes responsable, nous ont passionné. Les connaissances que nous y avons acquises, nous ont été très profitables et nous ont permis de mieux appréhender notre travail.

La très bonne ambiance que vous avez su générer dans le laboratoire nous a également été très profitable dans l'élaboration de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre très grand respect.

**Monsieur D. COUTURIER,**

Nous vous sommes particulièrement reconnaissant du très grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi nos Juges.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profond respect.

**Monsieur Patrick DEPREUX,**

C'est avec un très grand plaisir que nous vous comptons parmi nos Juges.

A cette occasion, nous sommes heureux de vous témoigner toute notre reconnaissance pour l'intérêt que vous nous avez toujours porté, pour votre aide et vos conseils qui nous ont été si précieux et pour votre patience.

Soyez assuré de notre attachement et de notre profonde gratitude.

**Monsieur Pierre RENARD,**

C'est avec un très grand plaisir que nous vous comptons aujourd'hui parmi nos Juges.

Nous sommes heureux de vous témoigner toute notre reconnaissance pour l'intérêt que vous nous avez toujours porté et pour vos conseils qui nous ont été si précieux.

**Monsieur Daniel-Henri CAIGNARD,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de siéger dans  
notre Jury de Thèse.

Nous sommes heureux de vous témoigner toute notre reconnaissance pour  
l'intérêt que vous avez toujours porté et pour vos conseils qui nous ont été si précieux.

**Monsieur Jacques POUPAERT,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de siéger dans  
notre Jury de Thèse.

Nous tenons à vous exprimer notre respectueuse gratitude.

## PREFACE

*Les recherches présentées dans ce mémoire ont été réalisées au sein du Département Pharmacochimie de l'institut de Chimie Pharmaceutique de l'université de Lille II, sous la direction de Mr. D. Lesieur, professeur, et Mr. P. Depreux, maître de conférences. Elles appartiennent au domaine de la chimie thérapeutique, c'est à dire qu'elles avaient pour objectif la conception et la préparation de molécules originales en vue de leur étude sur le plan pharmacotoxicologique.*

*En ce qui nous concerne, nous nous sommes préoccupé essentiellement de la conception et de la synthèse. Les études pharmacotoxicologiques ont été réalisées par un partenaire industriel, la Société ADIR, filiale des Laboratoires Servier, à qui nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée dans la valorisation de nos travaux.*

# GENERALITES SUR LA MELATONINE

<b>A- La mélatonine :</b>	p. 2
<b>A.1- Structure et biosynthèse de la mélatonine :</b>	p. 2
<b>A.2- Facteurs de régulation de la synthèse de mélatonine :</b>	p. 3
a- La sécrétion de la mélatonine est dépendante du cycle lumière-obscurité :	p. 3
b- Régulation par l'oscillateur endogène :	p. 5
c- Régulation neuro-hormonale :	p. 5
d- La sécrétion de mélatonine varie avec l'âge :	p. 5
<b>A.3- Pharmacocinétique de la mélatonine :</b>	p. 5
<b>B- Les récepteurs mélatoninergiques :</b>	p. 7
<b>B.1- Répartition des sites de liaison de la mélatonine :</b>	p. 7
<b>B.2- Les récepteurs mélatoninergiques :</b>	p. 8
<b>B.3- Localisation intracellulaire de la mélatonine :</b>	p. 9
<b>C- Rôles de la mélatonine et implications thérapeutiques :</b>	p. 10
<b>C.1- Utilisations actuelles chez les animaux :</b>	p. 10
<b>C.2- Perspectives thérapeutiques chez l'homme :</b>	p. 10
a- La mélatonine et les troubles des rythmes biologiques :	p. 10
<i>a.1- Les troubles du sommeil :</i>	p. 10
<i>a.2- Les désordres affectifs saisonniers :</i>	p. 11
b- Incidence de la mélatonine sur les troubles du système nerveux central :	p. 11
<i>b.1- L'anxiété :</i>	p. 11
<i>b.2- La dépression :</i>	p. 12
<i>b.3- Les maladies psychotiques :</i>	p. 12
<i>b.4- L'épilepsie :</i>	p. 12
c- La mélatonine et le système endocrine :	p. 13
<i>c.1- La mélatonine joue un rôle dans la maturation sexuelle :</i>	p. 13
<i>c.2- La mélatonine, hormone antigonadotrope :</i>	p. 13

<i>c.3- La mélatonine et la sécrétion de prolactine :</i>	p. 13
<i>c.4- Interaction de la mélatonine avec la glande thyroïde :</i>	p. 13
d- Le système immunitaire :	p. 13
e- Utilisation de la mélatonine en cancérologie :	p. 14
f- La mélatonine et le système cardio-vasculaire :	p. 14
g- Intervention de la mélatonine dans les troubles métaboliques :	p. 15
<i>g.1- La mélatonine et l'obésité :</i>	p. 15
<i>g.2- La mélatonine, hormone antidiabétique ?:</i>	p. 15
h- La mélatonine et le vieillissement :	p. 15
<b>D- Conclusion :</b>	p. 16

## JUSTIFICATION DU PROJET

<b>A- Eléments de réflexion pour un Drug Design :</b>	p. 18
<b>A.1- La mélatonine est un modèle imparfait :</b>	p. 18
<b>A.2- Modulations sur la mélatonine :</b>	p. 18
a- Application du principe de bioisostérie sur le noyau indole :	p. 18
b- Modulations autour du cycle indolique :	p. 19
<i>b.1- Position 2 :</i>	p. 19
<i>b.2- Position 6 :</i>	p. 20
c- Pharmacomodulations sur la fonction amide :	p. 20
<i>c.1- Hydrolyse de l'amide :</i>	p. 20
<i>c.2- Modulation du groupement acétyle :</i>	p. 20
<i>c.3- Substitution de l'hydrogène par un méthyle :</i>	p. 22
d- Pharmacomodulations sur le groupement méthoxy :	p. 22
<b>A.3- Relations structure-activité et modèle hypothétique de récepteur :</b>	p. 23
<b>B-Travaux personnels : Design de ligands agonistes ou antagonistes pour les récepteurs de la mélatonine :</b>	p. 25
<b>B.1- Conception de nouveaux ligands agonistes :</b>	p. 25

<b>B.2- Conception de ligands antagonistes :</b>	p. 26
a- Modulations sur le groupement méthoxy :	p. 26
<i>a.1- Remplacement du méthoxy par un éthyle :</i>	p. 26
<i>a.2- Allongement de la chaîne carbonnée au niveau du groupement méthoxy :</i>	p. 27
b- Propylation de l'azote de la fonction amide :	p. 28

## PARTIE THEORIQUE

<b>A- Synthèse des ligands benzo[b]thiophéniques :</b>	p. 30
A.1- Préparation des matières premières :	p. 31
A.2- Synthèse des 2-(benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamines :	p. 32
A.3- Obtention des dérivés amidés :	p. 34
A.4- Obtention des urées N-N'-disubstituées :	p. 35
<b>B- Synthèse des ligands benzimidazoliques :</b>	p. 36
B.1- Synthèse régiosélective de la 2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthylamine :	p. 36
B.2- Obtention des dérivés amidés :	p. 40
<b>C- Synthèse des ligands 1,2,3,4-tétrahydronaphtaléniques :</b>	p. 41
C.1- Préparation des matières premières :	p. 41
C.2- Synthèse des 2-(1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamines :	p. 43
a- Essais d'obtention du 1-éthoxycarbonylméthylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydro naphthalène :	p. 43
b- Synthèse des 1-cyanométhylène-1,2,3,4-tétrahydronaphtalènes :	p. 44
c- Réduction en 2-(1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamine :	p. 48
d- Tentatives de séparation des énantiomères :	p. 48
C.3- Obtention des dérivés amidés :	p. 49
<b>D- Essais d'obtention des ligands 7-éthyl naphthaléniques :</b>	p. 50
D.1- Tentatives d'aromatisation du cycle tétrahydronaphtalénique :	p. 50
a- Essais d'aromatisation du 1-cyanométhylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène :	p. 50

<i>a.1- Tentatives d'aromatisation au soufre :</i>	p. 50
<i>a.2- Essais d'aromatisation en présence de quinones :</i>	p. 50
<b>b- Obtention du (7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) acétonitrile et essais d'aromatisation :</b>	p. 51
<i>b.1- Réduction sélective de la double liaison exocyclique :</i>	p. 51
<i>b.2- Essais d'aromatisation du (7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) acétonitrile:</i>	p. 51
<b>c- Tentatives d'aromatisation du 2-(7-éthyl -1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthyl acétamide :</b>	p. 53
<i>c.1- En présence de D.D.Q. :</i>	p. 53
<i>c.2- Par action du triacétate de manganèse :</i>	p. 54
<b>D.2-Tentative de synthèse de la 2-(7-éthyl napht-1-yl) éthylamine:</b>	p. 54
<b>E- Synthèse des éthers naphthaléniques :</b>	p. 59
<b>F- Synthèse du N-propyl-2-(7-méthoxy napht-1-yl) éthyl acétamide :</b>	p. 63
<b>F.1- Synthèse de la N-propyl-2-(7-méthoxy napht-1-yl) éthylamine :</b>	p. 63
a- Voie 1 :	p. 63
b- Voie 2 :	p. 64
<b>F.2- Acétylation de la fonction amine :</b>	p. 64

## PARTIE EXPERIMENTALE

### REMARQUES GENERALES

<b>A- Synthèse des ligands benzo[b]thiophéniques :</b>	p. 67
<b>A.1- Synthèse des N-acyl-2-(5-méthoxy benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamines :</b>	p. 67
<b>A.2- Synthèse des N-acyl-2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamines :</b>	p. 69
<b>A.3- Synthèse des urées N-N' disubstituées :</b>	p. 85
<b>B- Synthèse des ligands benzimidazoliques :</b>	p. 88

<b>C- Synthèse des ligands 1,2,3,4-tétrahydronaphtaléniques :</b>	p. 99
<b>C.1- Obtention des (R,S) N-acyl-2-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro naph-1-yl) éthylamines :</b>	p. 99
<b>C.2- Obtention des (R,S) N-acyl-2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydro naph-1-yl) éthylamines :</b>	p. 104
<b>D- Produits obtenus lors des essais d'obtention des ligands 7-éthyl naphthaléniques :</b>	p. 120
<b>D.1- Réduction sélective de la double liaison exocyclique :</b>	p. 120
<b>D.2- Tentative de synthèse de la 2-(7-éthyl naph-1-yl) éthylamine :</b>	p. 121
<b>E- Synthèse des éthers naphthaléniques :</b>	p. 126
<b>E.1- Déméthylation du chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine :</b>	p. 126
<b>E.2- Obtention des N-acyl-2-(7-hydroxy naph-1-yl) éthylamines :</b>	p. 127
<b>E.3- Synthèse des éthers :</b>	p. 133
<b>F- Synthèse du N-propyl-2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl acétamide :</b>	p. 160

## **RESULTATS PHARMACOLOGIQUES**

### **CONCLUSION**

### **BIBLIOGRAPHIE**

## **GENERALITES SUR LA MELATONINE**

L'existence de rythmes circadiens et de rythmes circannuels implique la prise en compte des phénomènes périodiques de l'environnement liés à la rotation de la Terre autour de son axe d'une part et autour du Soleil d'autre part.

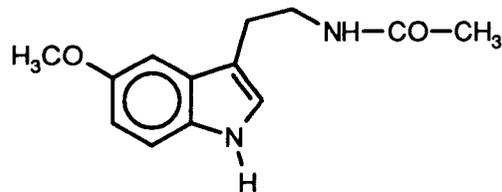
S'il est vrai que les rythmes biologiques sont décrits depuis l'antiquité, la recherche scientifique dans ce domaine est récente. Mais il semble que la sécrétion de mélatonine soit, chez les vertébrés, un intermédiaire privilégié entre le synchroniseur (ou zeitgeber) lumière-obscurité et un certain nombre de rythmes biologiques (Reinberg 1993).

## A- La mélatonine :

### A.1- Structure et biosynthèse de la mélatonine :

La mélatonine, ou N-acétyl-5-méthoxy tryptamine, est une neurohormone synthétisée principalement dans la glande pinéale (ou épiphyse) située à la partie postérieure du troisième ventricule du cerveau (Quay 1964).

Sa structure fut décrite en 1959 par Lerner (Lerner 1959) :

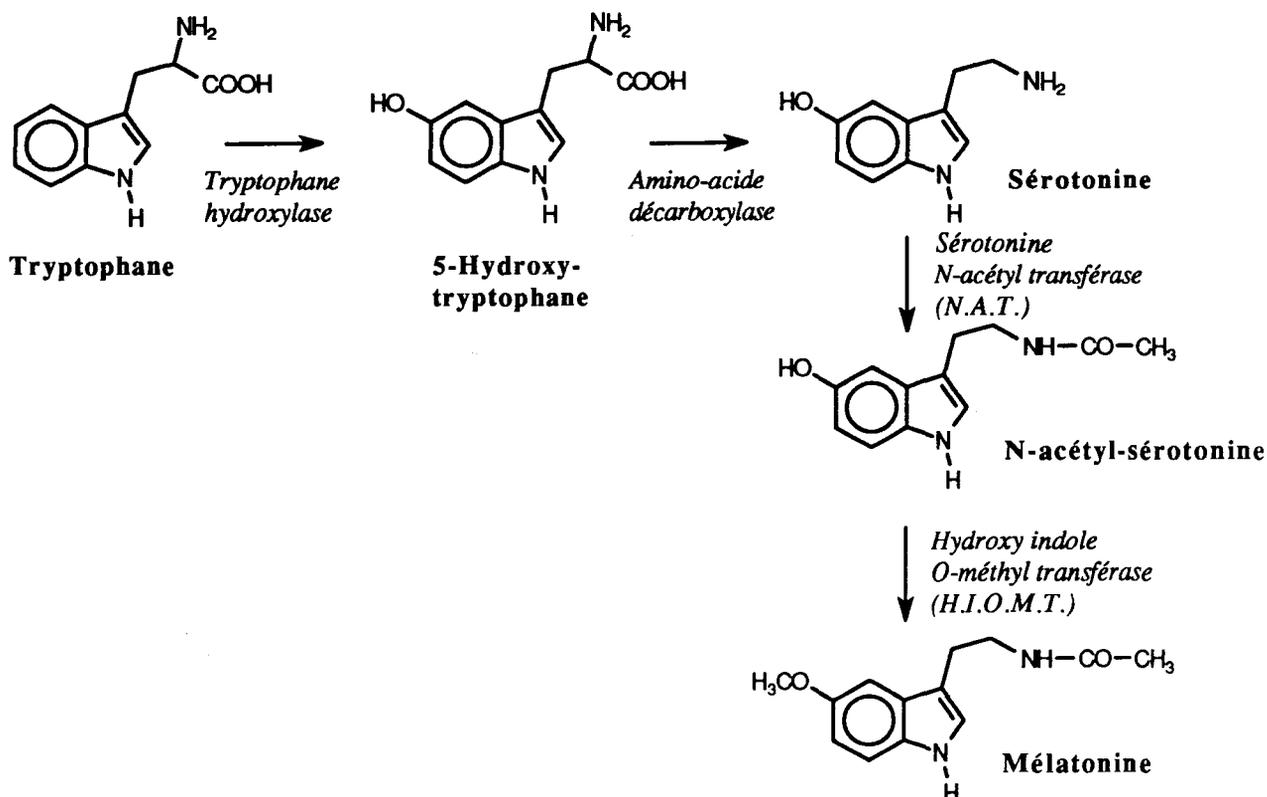


**Mélatonine**

La sécrétion de la mélatonine est étroitement dépendante du cycle lumière-obscurité, la synthèse augmente dès le début de l'obscurité et reste élevée jusqu'au début de la lumière (Miles 1988).

La sécrétion de mélatonine n'est cependant pas spécifique de la glande pinéale. Elle est également synthétisée, mais en proportions très minimes, au niveau de la rétine (Quay 1966), du tractus gastro intestinal (Quay 1976), du globule rouge (Rosengarten 1972), des plaquettes sanguines (Launay 1993).

La mélatonine est synthétisée à partir du tryptophane, selon le schéma ci-après (Miles 1988) :



Le tryptophane est tout d'abord transformé en 5-hydroxy-tryptophane par une hydroxylase puis en sérotonine par une décarboxylase. La concentration en sérotonine est élevée pendant la journée et chute après le début de la phase d'obscurité en raison de sa transformation rapide en N-acétyl-sérotonine par une sérotonine N-acétyl transférase (N.A.T.) puis en mélatonine par une hydroxy indole O-méthyl transférase (H.I.O.M.T.).

## A.2- Facteurs de régulation de la synthèse de mélatonine :

La synthèse de mélatonine semble liée à de nombreux facteurs, le plus important étant le cycle lumière-obscurité.

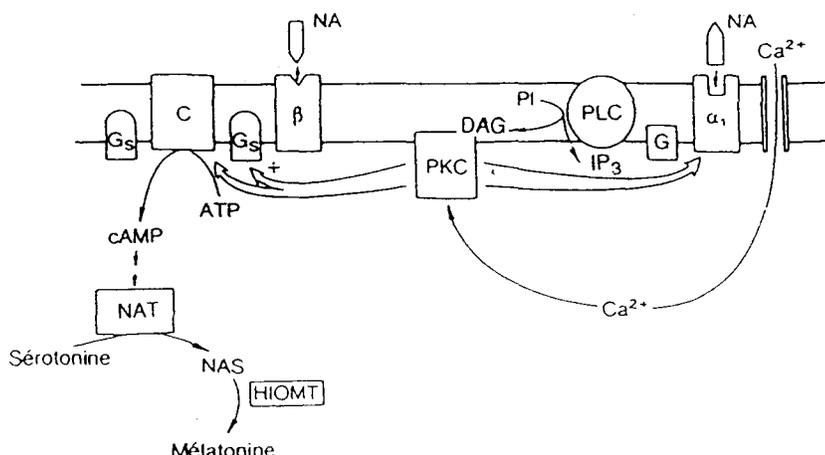
a- La sécrétion de la mélatonine est dépendante du cycle lumière-obscurité :

La lumière, via le nerf optique, inhibe la sécrétion de noradrénaline par le système sympathique. Au début de l'obscurité, la libération de noradrénaline active les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques situés dans la membrane du pinéalo-cyte. L'augmentation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui en résulte stimule la N.A.T., par un mécanisme de régulation génomique, et par conséquent induit une augmentation de la synthèse de la mélatonine (Vanecek 1985 ; Takahashi 1994 ; Arendt 1995).

L'activation des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques par la noradrénaline exerce un effet synergique sur la stimulation de l'activité enzymatique (Vaughan 1984 ; Arendt 1995). Deux seconds messagers semblent impliqués dans ce cas. En effet, la stimulation de la phospholipase C entraîne la formation d'une part de diacylglycérol et d'autre part d'inositol triphosphate qui induit une entrée de calcium par ouverture de canaux calciques.

Ces deux messagers stimulent une protéine kinase C qui à son tour potentialise l'augmentation d'AMPC induite par les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

Par ailleurs, il semblerait que le calcium produise, en synergie avec l'AMPc, une action directe sur l'activation de la N.A.T. (Arendt 1995).



#### Mécanismes de transduction entraînant la biosynthèse de mélatonine (Arendt 1995)

##### Abréviations utilisées

NA	Noradrénaline	$\alpha_1$	récepteur $\alpha_1$ -adrénergique
$\beta$	récepteur $\beta$ -adrénergique	C	adénylate cyclase
G	protéine G	Gs	protéine G stimulant
ATP	adénosine triphosphate	AMPc	adénosine monophosphate cyclique
NAT	sérotonine N-acétyl transférase	HIOMT	hydroxy indole O-méthyl transférase
PLC	Phospholipase C	PKC	protéine kinase C
PI	Phosphatidyl inositol	IP <sub>3</sub>	Inositol triphosphate
DAG	diacyl glycérol		

La lumière exerce un double rôle. D'une part, une lumière d'intensité suffisante entraîne une inhibition de la N.A.T. et donc de la synthèse de la mélatonine. D'autre part, elle synchronise le rythme pinéal avec l'environnement, par l'intermédiaire du système nerveux central. Ces deux effets vont déterminer non seulement la durée de la période pendant laquelle la mélatonine est synthétisée, mais aussi le moment de sa synthèse.

Par ailleurs, le rythme de la sécrétion de mélatonine reflète les changements de photopériode ou d'intensité moyenne lumineuse du jour tels qu'ils existent de façon saisonnière, sans modification dans la périodicité de 24 heures du cycle lumière-obscurité (Miles 1988). En effet, l'hiver, les nuits sont longues et la quantité de mélatonine sécrétée est importante en comparaison avec l'été pendant lequel les nuits sont courtes.

Le cycle annuel de la mélatonine est remarquablement régulé chez l'animal et est connu pour gouverner la reproduction saisonnière de plusieurs espèces de mammifères (Miles 1988).

La mélatonine joue donc un rôle essentiel dans la chronobiologie et en particulier dans tous les processus en relation avec la photopériode.

#### b- Régulation par l'oscillateur endogène :

L'augmentation du taux de mélatonine plasmatique n'est pas uniquement une conséquence de l'obscurité. Le rythme de sécrétion persiste en présence d'une obscurité permanente et semblerait dépendre en partie de l'oscillateur endogène situé dans le noyau suprachiasmatique. Celui-ci agit comme le pacemaker de l'organisme et participe à la régulation de multiples rythmes circadiens, y compris celui de la mélatonine (Miles 1988).

#### c- Régulation neuro-hormonale :

La membrane du pinéaloocyte présente de nombreux récepteurs hormonaux ou neuronaux qui semblent participer à la régulation de la sécrétion de mélatonine (Arendt 1995).

Certains médiateurs semblent stimuler l'activité de la N.A.T., tels que la sérotonine (récepteur 5-HT<sub>1P</sub> (Arendt 1995)), l'adénosine (récepteur A<sub>2</sub>) ou le Vasoactive Intestinal Peptide (V.I.P.). D'autres présentent au contraire un effet modulateur sur la synthèse de mélatonine : l'acétylcholine (récepteurs muscarinique et nicotinique), la dopamine (récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>4</sub>) ou le neuropeptide Y.

Il semble également exister une régulation centrale. Les neurotransmetteurs concernés seraient un grand nombre de peptides, parmi lesquels le P.H.I. (Peptide Histidine Isoleucine), l'A.V.P. (Arginine Vasopressine), l'A.V.T (Arginine Vasotocine), l'ocytocine. Mais leur rôle reste à définir.

#### d- La sécrétion de mélatonine varie avec l'âge :

Enfin, le modèle sécrétoire varie au cours de la maturation chez l'homme (Miles 1988). Dans les premiers mois de la vie, les taux de mélatonine nocturnes sont bas, puis ils grimpent à des valeurs de pics jusqu'à l'âge de 3 ans. Ensuite, la synthèse de mélatonine décroît avec l'âge.

### A.3- Pharmacocinétique de la mélatonine :

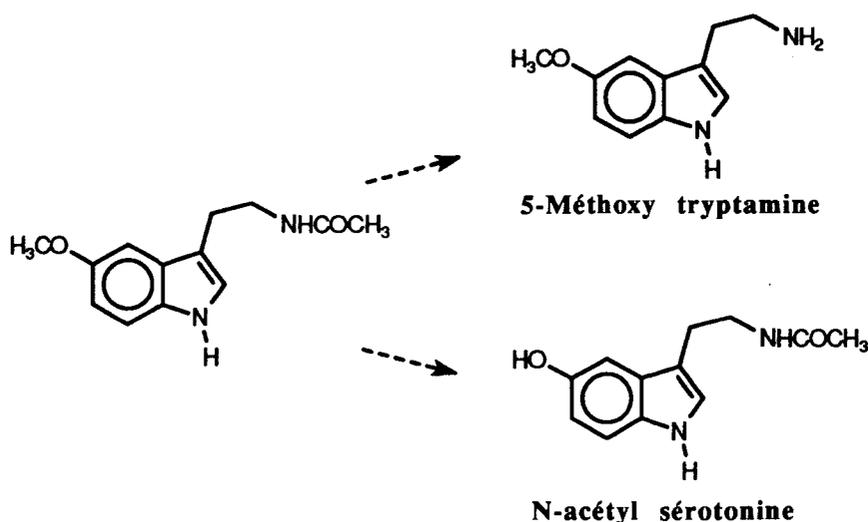
Sécrétée par le pinéaloocyte, la mélatonine est directement libérée dans le système vasculaire (Mattheuws 1981). Elle circule dans le sang liée aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine.

Soumise à un premier passage hépatique important, elle est rapidement métabolisée, principalement en 6-hydroxy mélatonine, mais aussi en 2-hydroxy mélatonine (Hirata 1974). Ceci pourrait expliquer sa demi-vie très brève, de l'ordre de 15 à 20 minutes.

Récemment a été mis en évidence un nouveau métabolite résultant d'une cyclisation de la 2-hydroxy mélatonine (Arendt 1995).

Ces métabolites, dépourvus d'activité, sont rapidement excrétés dans les urines sous forme libre ou conjuguée avec les acides sulfurique ou glucuronique.





## B- Les récepteurs mélatoninergiques :

### B.1- Répartition des sites de liaison de la mélatonine :

L'utilisation du ligand radioactif 2- $[^{125}\text{I}]$ -mélatonine a permis la mise en évidence, chez les mammifères, de sites de liaison de la mélatonine dans de nombreux tissus (Stankov 1991 ; Bittman 1993 ; Morgan 1994). On trouve en effet de nombreux sites de fixation au niveau cérébral et notamment dans le cortex, le noyau suprachiasmatique, l'aire préoptique, l'hypophyse et l'hypothalamus, ainsi qu'au niveau périphérique dans la rétine, le tissu cardiovasculaire, le muscle, le foie, le rein, l'intestin et le colon, la rate, les gonades et l'utérus.

Ces études avaient également permis la mise en évidence de deux types de récepteurs nommés ML-1 et ML-2 (Dubocovitch 1988a).

Le site ML-1 présente une affinité pour la mélatonine de l'ordre de la picomole. Il appartient à la superfamille des récepteurs à 7 hélices  $\alpha$  transmembranaires et est couplé à une protéine  $G_i$  (Duncan 1989). Le mécanisme de transduction s'effectue par le biais de l'AMPC qui joue le rôle de second messager.

Le site ML-1 présente une haute affinité pour les molécules ayant des groupements méthoxy et N-acétamide en bonne position.

Le site ML-2 présente une affinité micromolaire pour la mélatonine. Sa structure et sa fonction sont encore inconnues à ce jour.

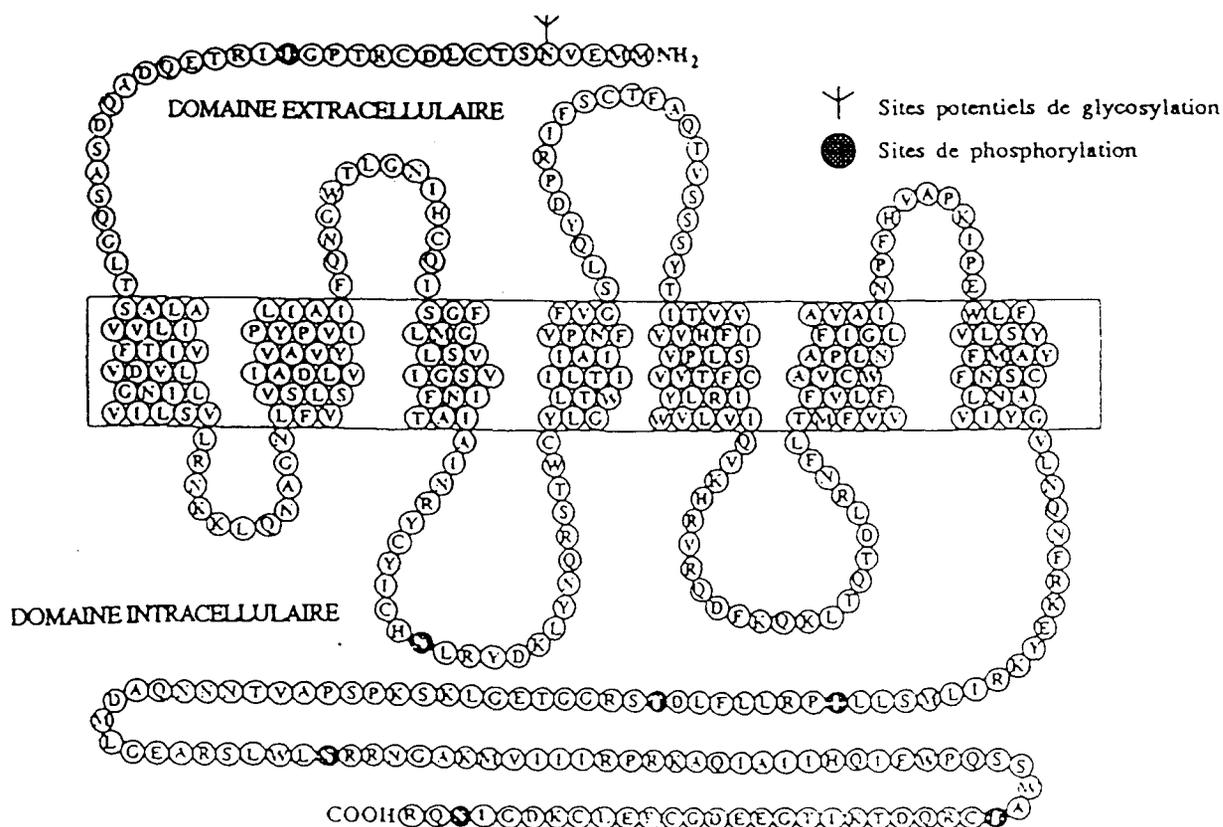
Cependant, Popova et Dubocovitch ont récemment mis en évidence un nouveau type de récepteur à haute affinité, différent du type ML-1. Ces récepteurs seraient quant à eux, couplés à une phospholipase C, le mécanisme de transduction étant l'augmentation intracellulaire d'inositol triphosphate (Popova 1995).

La classification ML-1 / ML-2 est donc à reconsidérer, mais il faudra vraisemblablement attendre la mise en évidence et le clonage de nouveaux récepteurs avant de proposer une nouvelle classification.

## B.2- Les récepteurs mélatoninergiques :

C'est dans le mélanophore d'une variété de grenouille, le *Xenopus laevis*, qu'a été cloné le premier récepteur mélatoninergique (Ebisawa 1994).

Il présente une séquence de 420 acides aminés.



### Structure membranaire du récepteur de la mélatonine chez le *Xenopus laevis* (Ebisawa 1994)

#### Abréviations utilisées

G glycine	A alanine	V valine	L leucine
I isoleucine	S sérine	T thréonine	C cystéine
M méthionine	P proline	F phénylalanine	W tryptophane
Y tyrosine	D acide aspartique	E acide glutamique	N asparagine
Q glutamine	K lysine	R arginine	H histidine

Il appartient à la superfamille des récepteurs à 7 hélices  $\alpha$  transmembranaires et est couplé à une protéine inhibitrice  $G_i$ . Le mécanisme de transduction s'effectue par inhibition de la synthèse d'AMPc.

Ce récepteur présente une affinité importante pour la mélatonine ( $K_D = 6.10^{-11}$  mole / l) et pourrait correspondre au type ML-1 précédemment décrit.

D'autres récepteurs ont ensuite été clonés, chez d'autres espèces animales (le mouton, le hamster et le rat) et chez l'homme (Reppert 1994).



Les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque, de l'hormone thyroïdienne, de la vitamine D<sub>3</sub> et de nombreux stéroïdes forment une superfamille de facteurs de transcription. Cependant, la majorité des membres de cette famille sont dits récepteurs orphelins car on ne leur connaît pas encore de ligands.

Le Retinoïd Z Receptor  $\beta$  (RZR  $\beta$ ) est un récepteur nucléaire orphelin récemment cloné (Carlberg 1994) sur lequel se lie la mélatonine.

L'activité induite par la fixation de la mélatonine reste à déterminer. Cependant, il semblerait que ce RZR  $\beta$  forme un nouveau sous-groupe de la superfamille des récepteurs nucléaires.

## **C- Rôles de la mélatonine et implications thérapeutiques :**

### **C.1- Utilisations actuelles chez les animaux :**

On sait maintenant que chez les animaux à caractère saisonnier, la mélatonine intervient dans le métabolisme, le processus de reproduction, l'hibernation, les variations de poids et de couleur.

Ces connaissances ont déjà permis l'utilisation de la mélatonine chez l'animal sous forme d'implants, commercialisés dans certains pays sous le nom de Régulin<sup>®</sup>. Ces implants sont utilisés soit pour stimuler la pousse du poil chez le vison (Colling 1988), soit pour contrôler et améliorer la reproduction chez les ovins et en particulier chez le mouton (Malpaux 1993).

La stimulation de la pousse du poil est aujourd'hui envisagée chez d'autres espèces, en particulier chez le mouton, le renard et les chèvres du Cachemire. Par ailleurs, le contrôle de la reproduction est actuellement étudié chez le porc et le cerf (Mc Cloghry 1992 ; Paterson 1994).

Si l'utilisation de la mélatonine chez les animaux d'élevage n'en est qu'à son début, elle représente déjà un potentiel économique non négligeable.

### **C.2- Perspectives thérapeutiques chez l'homme :**

#### **a- La mélatonine et les troubles des rythmes biologiques :**

##### *a.1- Les troubles du sommeil :*

Dans les pays industrialisés, près d'un tiers de la population souffre de troubles du sommeil.

Le sommeil et le taux de mélatonine semblent être en étroite relation, celui-ci augmentant avant le début du sommeil et diminuant avant le réveil.

Des doses pharmacologiques de mélatonine ont engendré, chez des volontaires sains, une induction du sommeil ou de la somnolence (Miles 1988).

L'insomnie est souvent la conséquence d'un retard de phase de sommeil (Miles 1988).

Chez les personnes âgées, on observe fréquemment des dérèglements du cycle éveil-sommeil qui se traduisent par des réveils fréquents la nuit et des problèmes de vigilance le jour. Ces troubles sont dus à une diminution de la sécrétion nocturne de la mélatonine et à des taux plasmatiques insuffisants (Van Someren 1993).

Les travailleurs de nuit ou postés, exposés à une lumière vive qui leur permet de rester vigilants, présentent une désynchronisation du cycle éveil-sommeil (Miles 1988).

Les vols transméridiens occasionnent des troubles dus au décalage horaire (jet-lag) par désynchronisation des rythmes biologiques endogènes chez l'homme (Miles 1988).

Enfin, certains médicaments, comme les  $\beta$ -bloquants (Rommel 1994) ou les benzodiazépines (Dawson 1993), peuvent induire des troubles du sommeil, par inhibition de la synthèse de mélatonine.

Dans tous ces cas, un traitement à base de mélatonine ou d'un agoniste mélatoninergique permet de resynchroniser les rythmes et de diminuer voir supprimer plus rapidement les troubles.

Une approche chronobiologique dans le traitement des troubles du sommeil apparaît donc comme une voie prometteuse dans l'amélioration de la qualité de la vie.

#### *a.2- Les désordres affectifs saisonniers :*

Les désordres affectifs saisonniers (S.A.D.) constituent une pathologie caractérisée par l'alternance d'états dépressifs en hiver et de rémissions au printemps et en été.

Contrairement à la dépression, ces désordres ne semblent pas dus à une déficience des systèmes aminergiques (Oren 1994).

Par contre, il existe une relation entre ce syndrome et le profil sécrétoire de la mélatonine. En effet, chez les sujets atteints de cette pathologie, on constate à la fois un retard et une diminution d'amplitude du pic de la sécrétion nocturne (Miles 1988).

Le traitement de ces désordres par photothérapie matinale s'est révélé être un succès. En effet, l'exposition à la lumière, surtout le matin, supprime d'une part la synthèse diurne de mélatonine et d'autre part accroît l'amplitude et induit une avance du pic nocturne (Partonen 1994 ; Wetterberg 1994).

On pourrait donc, parallèlement, envisager, dans le traitement de ce syndrome, l'utilisation d'un antagoniste mélatoninergique qui serait administré le matin.

Nous savons que la synthèse de mélatonine est sous contrôle adrénérgique. Par ailleurs, l'administration le matin d'un  $\beta$ -bloquant (le propranolol) à des patients souffrant de dépression saisonnière permet la rémission des symptômes (Arendt 1995).

L'utilisation simultanée d'un antagoniste mélatoninergique et d'un  $\beta$ -bloquant ou d'un ligand mixte antagoniste mélatoninergique /  $\beta$ -bloquant pourrait être envisagée dans le traitement des désordres affectifs saisonniers.

#### b- Incidence de la mélatonine sur les troubles du système nerveux central :

##### *b.1- L'anxiété :*

Le rôle de la mélatonine dans les troubles de l'anxiété est peu connu.

Elle présenterait, à faibles doses (0,5 à 5 mg/kg), un effet anxiolytique chez la souris. Des doses plus importantes (50 mg/kg) induiraient une activité sédatrice et hypnotique (Pierrefiche 1993).

Ces propriétés ne seraient pas dues à la mélatonine seule. En effet, il semble que celle-ci induise la synthèse de l'acide  $\gamma$ -amino butyrique (GABA) et facilite sa fixation sur le récepteur GABA<sub>A</sub>. Le mécanisme d'action au niveau de ce récepteur reste à déterminer.

Par ailleurs, la mélatonine potentialise l'action des benzodiazépines sur ce même récepteur, vraisemblablement par un mécanisme similaire (Guardiola-Lemaitre 1992 ; Pierrefiche 1993).

L'utilisation combinée de la mélatonine et d'une benzodiazépine, dans le traitement de l'anxiété, s'avère donc intéressante. L'effet synergique permettrait de diminuer la posologie des benzodiazépines et donc de limiter certains effets secondaires, notamment ceux observés au réveil. D'autre part, la mélatonine permettrait également, dans ce traitement, d'améliorer la qualité du sommeil (Férinistrambi 1993).

### *b.2- La dépression :*

Les états dépressifs sont souvent caractérisés par une altération de la sécrétion de mélatonine. Ceci pourrait traduire une baisse du taux de noradrénaline au niveau de la jonction sympathico-pinéale.

Les connaissances actuelles ne permettent pas de déterminer le rôle exact de la mélatonine dans la dépression, mais il semblerait que cette dernière inhibe la libération de dopamine.

Cette inhibition pourrait mettre en jeu le système sérotoninergique. En effet, la mélatonine pourrait agir comme un agoniste 5-HT<sub>2</sub>, l'activation de ces récepteurs entraînant la modulation de la synthèse de dopamine (Sandyk 1992).

Cette inhibition pourrait également se faire par l'intermédiaire du système GABAergique (Boatright 1994), mais le mécanisme d'action reste à définir.

Enfin, l'administration répétée d'antidépresseurs, diminuerait la sécrétion nocturne de mélatonine (Durlach-Misteli 1992).

La mélatonine est-elle un marqueur biologique de l'humeur dépressive, et dans ce cas elle pourrait jouer un rôle diagnostique et thérapeutique, ou bien est-elle un marqueur de la prédisposition à la dépression, et elle jouerait alors un rôle préventif.

### *b.3- Les maladies psychotiques :*

Il semble exister une relation entre la mélatonine et les maladies psychotiques.

Des rythmes circadiens anormaux ont été observés dans le cas de psychoses maniaco-dépressives. D'autre part, des patients atteints de schizophrénie présentent une avance de phase dans la sécrétion de nombreuses hormones et en particulier la sérotonine et la mélatonine (Sandyk 1992 ; Rao 1994).

Cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de dire si ces troubles sont une cause ou une conséquence de ces pathologies.

### *b.4- L'épilepsie :*

Une injection intraveineuse de mélatonine chez un patient souffrant d'épilepsie provoque une diminution de l'activité électroencéphalique du lobe temporal (Miles 1988).

Chez l'homme, la mélatonine possède des propriétés anticonvulsivantes et constituerait un espoir dans le traitement de l'épilepsie. Cette action pourrait être due soit à un effet de la mélatonine sur l'activité des cellules nerveuses, soit à son catabolisme en agents anticonvulsivants ressemblant aux kynurénines (Champney 1992).

### c- La mélatonine et le système endocrine :

La mélatonine intervient sur la sécrétion de nombreuses hormones, notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la glande thyroïde.

#### *c.1- La mélatonine joue un rôle dans la maturation sexuelle :*

Le modèle sécrétoire de la mélatonine varie au cours de la maturation chez l'homme (Miles 1988). Au moment de la puberté, les taux plasmatiques diminuent. L'activation de la LHRH qui s'ensuit activerait le système endocrine et entraînerait la maturation sexuelle.

#### *c.2- La mélatonine, hormone antigonadotrope :*

La mélatonine présente une activité antigonadotrope en inhibant au niveau hypothalamique la libération de LHRH (Klein 1992) et par conséquent la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH). Par ailleurs, son administration inhiberait l'ovulation (Voordoow 1992).

La mélatonine ne semble pas posséder une action directe mais pourrait agir en augmentant le rétrocontrôle négatif de la testostérone sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Anderson 1993)

A l'heure actuelle, de nombreuses recherches tentent d'utiliser la mélatonine en tant que régulateur de la fertilité chez l'homme. Le remplacement des œstrogènes par la mélatonine dans les combinaisons contraceptives orales semble très prometteur d'autant plus que cette dernière est très bien tolérée et qu'elle est dénuée des effets secondaires des œstrogènes (Voordoow 1992). De plus, la mélatonine présente un effet protecteur dans le cancer du sein (Cohen 1978).

#### *c.3- La mélatonine et la sécrétion de prolactine :*

La sécrétion de la prolactine par l'hypophyse présente un profil circadien parallèle à celui de la mélatonine. De plus, cette dernière peut stimuler la sécrétion de prolactine (Okatani 1993).

Pourrait-on envisager l'utilisation de mélatonine exogène, juste après l'accouchement, chez les femmes dont les taux de prolactine trop faibles ne permettent pas l'allaitement ?

#### *c.4- Interaction de la mélatonine avec la glande thyroïde :*

Chez l'animal, l'administration de mélatonine inhibe l'hypertrophie thyroïdienne provoquée par pinéalectomie (Miles 1988).

La mélatonine pourrait-elle être utilisée dans les cas d'hypertrophie thyroïdienne ?

### d- Le système immunitaire :

La mélatonine possède une action stimulante sur la réponse immunitaire, ces effets étant plus évidents en cas de déficience immunitaire (Maestroni 1988a).

Des malades atteints du SIDA, traités par une lumière vive (45 minutes, 10 000 lux) le matin, ont présenté une augmentation significative des taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> (Rosenthal 1994).

La mélatonine ne présente cependant aucune action directe sur le système immunitaire cellulaire ou humoral.

Les peptides opioïdes endogènes sont régulateurs potentiels des réponses immunitaires. La mélatonine agirait, probablement via des récepteurs, sur les lymphocytes T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> pour induire la synthèse des peptides opioïdes, ce qui entraîne une immunostimulation (Maestroni 1988 b ; Ganza 1993). Cependant, le mécanisme de cette régulation reste encore obscur.

Par ailleurs, l'interleukine-2 intervient dans la prolifération des lymphocytes T, favorise la maturation des lymphocytes B, stimule les cellules NK (Natural Killer) et leur maturation en cellules LAK (Lymphokine Activated Killer).

La mélatonine augmente la sécrétion de l'interleukine-2 par les lymphocytes T-helper (Maestroni 1993), ce qui entraîne une restauration de l'immunocompétence.

Le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) joue un rôle prépondérant dans différentes fonctions immunitaires chez l'homme, telles que la prolifération des lymphocytes T et la synthèse d'immunoglobulines.

Aux doses physiologiques, la mélatonine semble exercer un effet synergique avec le VIP sur le système immunitaire (Guerrero 1981).

Enfin, il a été démontré que la mélatonine inhibe l'agrégation plaquettaire (Leach 1980 ; Kornbliht 1993) vraisemblablement à un stade précédant la voie de la cyclooxygénase, mais le mécanisme d'action reste encore à déterminer.

Ces propriétés laissent envisager une utilisation de la mélatonine dans la restauration de l'immunocompétence, en particulier chez les malades atteints du SIDA.

#### e- Utilisation de la mélatonine en cancérologie :

Des injections quotidiennes de mélatonine inhibent le développement de l'adénocarcinome mammaire. De plus, la mélatonine présente une action oncostatique sur les cancers hormono-dépendants (cancer du sein, de la prostate) (Miles 1988). D'une part, elle posséderait des propriétés antagonistes vis à vis de facteurs de croissance endogènes synthétisés par la cellule tumorale. D'autre part, elle stimulerait la production d'un facteur inhibant la croissance cellulaire. Enfin, elle activerait la réponse immunitaire à la présence d'une tumeur maligne.

Il a été récemment montré l'existence d'une relation entre la mélatonine et l'interleukine-2, permettant d'envisager une nouvelle stratégie anticancéreuse, l'interleukine-2 activant les réponses immunitaires anticancéreuses.

Des essais d'immunothérapie utilisant de faibles doses d'interleukine-2 et de mélatonine ont permis la régression de cancers non hormonaux dépendants (Lissoni 1992 ; Lissoni 1993 ; Lissoni 1994 ; Aldeghi 1994).

#### f- La mélatonine et le système cardio-vasculaire :

Il semble exister des interactions entre la glande pinéale et le coeur, la physiologie cardiaque présentant une certaine rythmicité circadienne (Reiter 1993b).

D'autre part, la mélatonine est impliquée dans le contrôle du flux de calcium dans de nombreux tissus. Une nouvelle voie de recherche tente d'utiliser cette dernière en tant qu'inhibiteur calcique dans certaines pathologies cardiaques (Reiter 1993b ; Chen 1994).

Par ailleurs, des récepteurs mélatoninergiques ont été localisés dans de nombreux vaisseaux tels que l'artère caudale, l'artère basilaire, la carotide et les vaisseaux cérébraux. Il semblerait que l'hormone présente des propriétés hypertensives (Chuang 1994).

Un antagoniste mélatoninergique pourrait donc être envisagé dans le traitement de l'hypertension.

Enfin, certains auteurs pensent que la mélatonine serait impliquée dans le processus de certaines migraines (Reiter 1993b ; Leone 1993 ; Leone 1994).

#### g- Intervention de la mélatonine dans les troubles métaboliques :

##### *g.1- La mélatonine et l'obésité :*

Le rythme de la sécrétion de mélatonine reflète les changements de photopériode ou d'intensité moyenne lumineuse du jour tels qu'ils existent saisonnièrement, sans modification dans la périodicité de 24 heures du cycle lumière-obscurité (Vaughan 1984). Au début de l'automne, les nuits sont plus longues et la sécrétion nocturne de mélatonine augmente.

Chez les animaux qui hibernent, ce signal entraîne une prise de poids qui n'est plus observée après pinéalectomie.

Cette propriété implique un effet secondaire éventuel important lors de traitements potentiels utilisant l'hormone pinéale. En effet, l'administration de mélatonine exogène pourrait s'accompagner d'une prise de poids.

Par ailleurs, l'utilisation d'un antagoniste mélatoninergique pourrait être envisagée pour freiner l'augmentation pondérale chez les personnes souffrant d'obésité.

##### *g.2- La mélatonine, hormone antidiabétique ?:*

Actuellement, les relations entre la mélatonine et le diabète sont assez peu connues. Cependant, chez des animaux pinéalectomisés, l'augmentation de la glycémie, du glucagon et l'hypoinsulinémie observées peuvent être ramenées à l'état physiologique normal par administration de mélatonine (Petterborg 1989 ; Rodriguez 1989).

Il semble que la mélatonine présenterait une action potentielle régulatrice du diabète et constituerait une voie d'approche dans son traitement.

#### h- La mélatonine et le vieillissement :

La synthèse de mélatonine décroît avec l'âge. Cette diminution pourrait être due à une baisse de la densité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans la membrane du pinéaloocyte (Miles 1988). De plus, on observe une calcification de la glande pinéale avec l'âge, le calcium précipitant vraisemblablement avec les esters de phosphates intracellulaires (phospholipides membranaires, protéines dénaturées, ATP et GTP et leurs dérivés, phosphatidyl inositol, ...) (Schmid 1993). Or, de nombreux phénomènes intracellulaires, dans le pinéaloocyte, sont dépendants du calcium (activation du récepteur  $\beta$  adrénergique par le récepteur  $\alpha$ , activation de la NAT, ...). Cette altération de la régulation calcique pourrait être une expression directe de l'atténuation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques en fonction de l'âge.

D'autre part, la mélatonine possède la propriété de piéger les radicaux libres. Son efficacité *in vitro* serait au moins égale à celle de certains scavengers endogènes tels que le glutathion (Reiter 1993a ; Pieri 1994 ; Reiter 1994).

La mélatonine agirait de façon spécifique sur le radical le plus toxique : OH $\cdot$ . Les produits résultant de cette interaction seraient la 5-méthoxy-N-acétyl-N-formyl kynurénamine, la 2-hydroxy mélatonine et la 6-hydroxy mélatonine, déjà décrits comme métabolites de la mélatonine.

La diminution de la sécrétion de mélatonine avec l'âge pourrait donc être impliquée dans certaines maladies, liées à des processus oxydatifs, que l'on rencontre chez les personnes âgées telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la cataracte (Reiter 1993a ; Reiter 1994 ; Abe 1994).

L'administration de mélatonine chez des personnes âgées pourrait permettre de réduire la fréquence de ces pathologies.

Les propriétés antioxydantes de la mélatonine sont d'autant plus importantes que d'une part l'hormone présente une très large distribution et d'autre part cette action est indépendante des récepteurs mélatoninergiques, sa haute lipophilie lui permettant de traverser les membranes et d'agir directement à l'intérieur de la cellule.

#### **D- Conclusion :**

L'action ubiquitaire de la mélatonine et son implication dans de nombreux phénomènes physiopathologiques en font un axe privilégié de recherche, même s'il ne s'agit dans ce que l'on vient de citer, que de perspectives thérapeutiques qui laissent cependant présager des développements importants.

## **JUSTIFICATION DU PROJET**

## A- Eléments de réflexion pour un Drug Design :

### A.1- La mélatonine est un modèle imparfait :

Bien que son affinité pour son récepteur soit très importante ( $IC_{50} = 1,6 \cdot 10^{-10}$  mole / l), l'utilisation thérapeutique de la mélatonine pose de nombreux problèmes.

L'un des obstacles majeurs réside dans sa faible biodisponibilité par voie orale, surtout liée au phénomène de premier passage hépatique.

De plus, sa demi-vie plasmatique très brève (20 à 30 minutes), due à un métabolisme rapide, limite sa durée d'action.

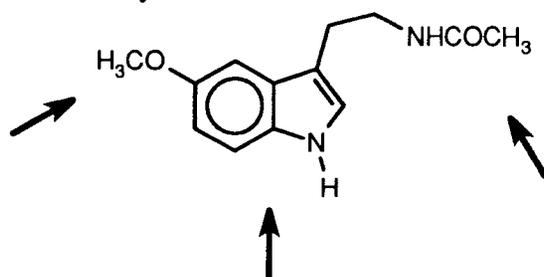
Enfin, du fait de son fort potentiel hydrophobe, elle présente une distribution très large, et agit aussi bien au niveau central que périphérique, au niveau extracellulaire que dans le cytoplasme ou le noyau.

Ces inconvénients ont engendré de nombreux travaux dont l'objectif était de concevoir des ligands, agonistes ou antagonistes, plus stables des récepteurs de la mélatonine.

### A.2- Modulations sur la mélatonine :

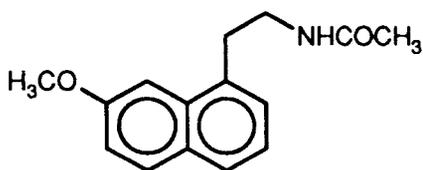
La mélatonine présente trois sites essentiels qui peuvent être des cibles pour des modifications :

- le noyau indole
- la fonction acétamide
- le groupement méthoxy



#### a- Application du principe de bioisostérie sur le noyau indole :

Les premiers travaux réalisés au sein de notre laboratoire avaient conduit à la synthèse de l'analogue naphthalénique de la mélatonine (Yous 1992a) : le N-2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl acétamide (M.N.E.A.).



M.N.E.A.

$IC_{50} = 7,6 \cdot 10^{-11}$  mole / l  
agoniste

Ce dérivé présente une affinité et une activité agoniste comparables à celles de la mélatonine.

Une étude préliminaire de modélisation moléculaire avait permis de déterminer les positions optimales des 2 pharmacophores sur le cycle naphthalénique qui offrent la meilleure similitude avec le modèle naturel. Le dérivé M.N.E.A., qui présente le groupement méthoxy en position 7 et la chaîne latérale en position 1, était celui qui se superposait le mieux sur la mélatonine (Chavatte 1992).

Ces résultats indiquent donc que le cycle indolique ne semble pas essentiel pour conserver une bonne affinité et une bonne activité.

#### b- Modulations autour du cycle indolique :

Les positions 2 et 6 sur le cycle indolique sont des points d'impact métabolique. C'est donc en ces positions qu'ont été effectuées la majorité des modulations.

##### b.1- Position 2 :

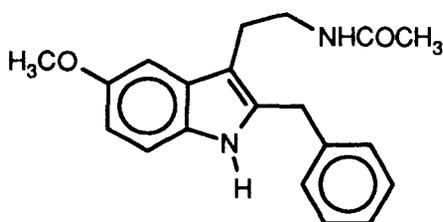
Un groupement hydrophobe (halogène,  $\text{CH}_3$ ) en position 2 conduit à des produits plus affins (Dubocovitch 1987 ; Spadoni 1993).

D'où l'hypothèse d'une poche hydrophobe restreinte, à proximité du carbone 2, dans laquelle se trouverait une charge localement polarisable, ce qui explique que les dérivés 2-halogénés soient très affins et très puissants (Spadoni 1993).

L'introduction d'un substituant aromatique en position 2 ferait, quant à elle, apparaître des propriétés antagonistes.

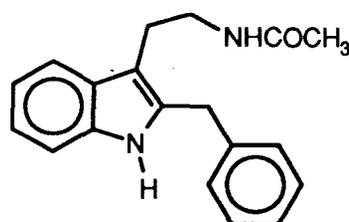
La 2-benzyl mélatonine possède en effet des propriétés antagonistes partielles.

D'autre part, le luzindole, qui présente à la fois un groupement benzyle en position 2 et un H en position 3, serait un antagoniste mélatoninergique (Dubocovitch 1988b ; Krause 1991 ; Stankov 1991).



**2-Benzyl mélatonine**

antagoniste partiel

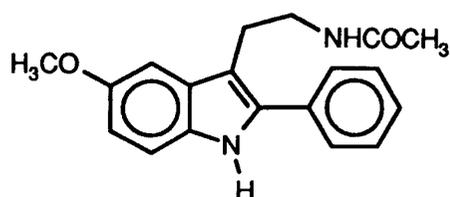


**Luzindole**

antagoniste

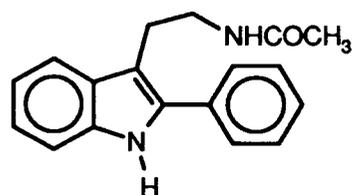
Des dérivés 2-phényl indoliques semblent présenter également des propriétés antagonistes. La 2-phényl mélatonine est en effet décrite comme antagoniste sur des récepteurs de hamster et comme antagoniste partiel sur des récepteurs de lapin (Spadoni 1993).

Par contre, contrairement à ce que l'on aurait pu supposer, la 2-phényl-N-acétyl tryptamine est décrite comme agoniste sur des récepteurs du mélanophore de grenouille : le *Xenopus laevis* (Garrat 1994).



**2-Phényl mélatonine**

antagoniste (hamster)  
antagoniste partiel (lapin)



**2-Phényl-N-acétyl tryptamine**

agoniste (grenouille)

Ces résultats inattendus et parfois contradictoires pourraient s'expliquer par l'existence de plusieurs sous types de récepteurs.

### *b.2- Position 6 :*

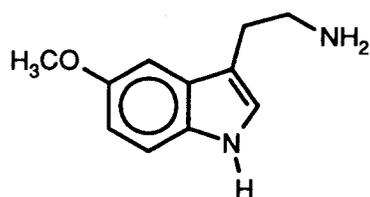
L'introduction d'un groupement hydrophile en position 6, tel que OH (métabolite inactif) ou OCH<sub>3</sub>, fait chuter l'affinité. Par contre, un groupement hydrophobe (halogène, CH<sub>3</sub>) augmente l'affinité (Dubocovitch 1984 ; Spadoni 1993).

La disubstitution par des halogènes en position 2 et 6 conduit à des dérivés très affins et pour la plupart agonistes.

### *c- Pharmacomodulations sur la fonction amide :*

#### *c.1- Hydrolyse de l'amide :*

L'hydrolyse de cette fonction en amine conduit à des produits inactifs (Dubocovitch 1988a).



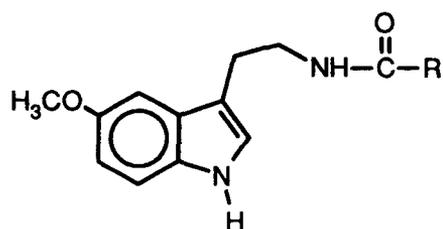
**5-Méthoxy tryptamine**

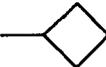
#### *c.2- Modulation du groupement acétyl :*

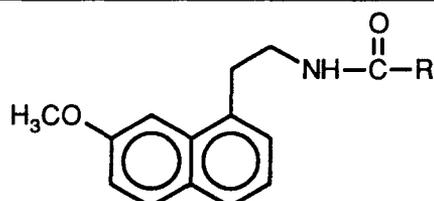
Que ce soit en série indolique ou en série naphthalénique, le remplacement du méthyle par des homologues linéaires supérieurs se traduit par une augmentation de l'affinité qui devient optimale pour le N-butyl (affinité 100 fois supérieure à la mélatonine). Si l'on continue d'augmenter la longueur de la chaîne, on observe un effondrement de l'affinité (Yous 1992a ; Sugden 1991).

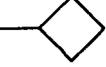
Le dérivé cyclopropyle présente également une affinité 100 fois supérieure à celle de la mélatonine. Dès l'instant où l'on prend des cycles de dimension supérieure, l'affinité diminue.

Dans les tableaux suivants, les affinités sont exprimées soit en IC<sub>50</sub> si le ligand présente une courbe de liaison monophasique, soit en K<sub>H</sub> si cette courbe est biphasique.



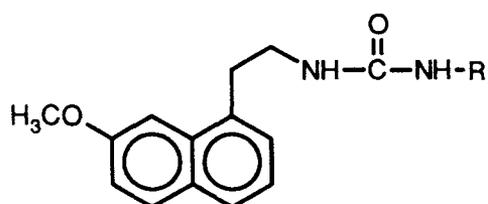
R	IC <sub>50</sub> ou K <sub>H</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
	5,0 10 <sup>-14</sup>	agoniste	Mono
	4,2 10 <sup>-11</sup>	agoniste	Bi



R	K <sub>H</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6,0 10 <sup>-12</sup>	agoniste	Bi
-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	8,1 10 <sup>-12</sup>	agoniste	Bi
	8,1 10 <sup>-14</sup>	agoniste	Bi
	4,2 10 <sup>-13</sup>	agoniste partiel	Bi

Le remplacement du méthyle par un groupement cyclobutyle fait, quant à lui, apparaître un caractère agoniste partiel, en série naphthalénique.

En application du principe d'isostérie entre un groupement CH<sub>2</sub> et un groupement NH, les urées ont également été étudiées.



R	IC <sub>50</sub> ou K <sub>H</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
-H	3,9 10 <sup>-9</sup>	agoniste	Mono
-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,1 10 <sup>-14</sup>	agoniste	Bi
-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6,4 10 <sup>-6</sup>	agoniste	Mono

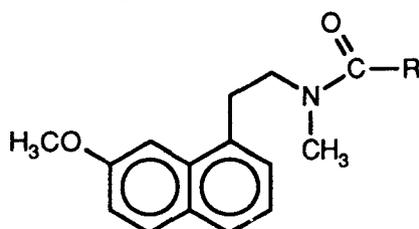
On retrouve, pour ces ligands, des propriétés similaires. En effet, le groupement n-propyl urée, isostère du groupement n-butylcarboxamide, présente l'affinité la plus importante. Si l'on passe à l'homologue supérieur, la n-butyl urée, l'affinité chute.

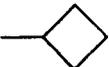
Ces résultats laissent supposer l'existence, au niveau du récepteur, d'une poche hydrophobe de taille relativement restreinte, dans laquelle se logerait la fonction amide.

La fonction amide semblerait donc responsable de l'affinité du ligand pour son récepteur

### c.3- Substitution de l'hydrogène par un méthyle :

Des dérivés N-méthylés ont fait également l'objet d'études de liaison (Depreux 1994a) afin de vérifier l'importance de l'hydrogène de la fonction amide.



R	IC <sub>50</sub> (mole/l)	Activité	Courbe
-CH <sub>3</sub>	2,6 10 <sup>-8</sup>	agoniste partiel	Mono
	1,3 10 <sup>-6</sup>	antagoniste	Mono

Bien que ces ligands soient beaucoup moins affins, ils font néanmoins apparaître des propriétés antagonistes.

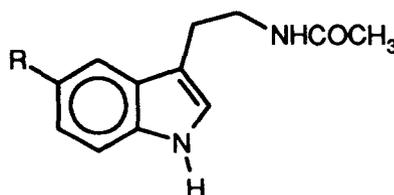
L'hydrogène de la fonction amide semble donc important pour la liaison avec le récepteur. De plus, il semblerait jouer un rôle dans l'activité du ligand.

### d- Pharmacomodulations sur le groupement méthoxy :

Les divers essais de remplacement de ce groupement conduisent à une chute importante de l'activité (Sugden 1991)

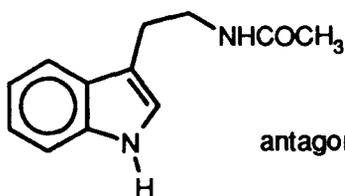


↘ activité



Cependant, le remplacement du méthoxy par un atome d'hydrogène (N-acétyl tryptamine) ferait apparaître des propriétés antagonistes, vraisemblablement par disparition d'une liaison hydrogène entre l'oxygène du méthoxy et le récepteur (Dubocovitch 1984).

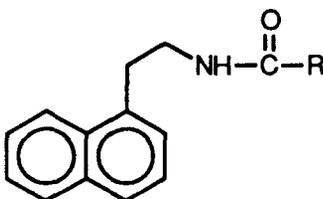
Cette liaison hydrogène semblerait donc importante dans l'activation du récepteur.

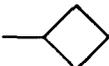


antagoniste partiel

**N-acétyl tryptamine**

Différents ligands naphthaléniques préparés au laboratoire et non substitués en position 7 ont également montré des propriétés antagonistes.



R	IC <sub>50</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
—CH <sub>3</sub>	2,0 10 <sup>-8</sup>	antagoniste partiel	Mono
	8,4 10 <sup>-8</sup>	antagoniste	Mono
	9,8 10 <sup>-7</sup>	antagoniste	Mono

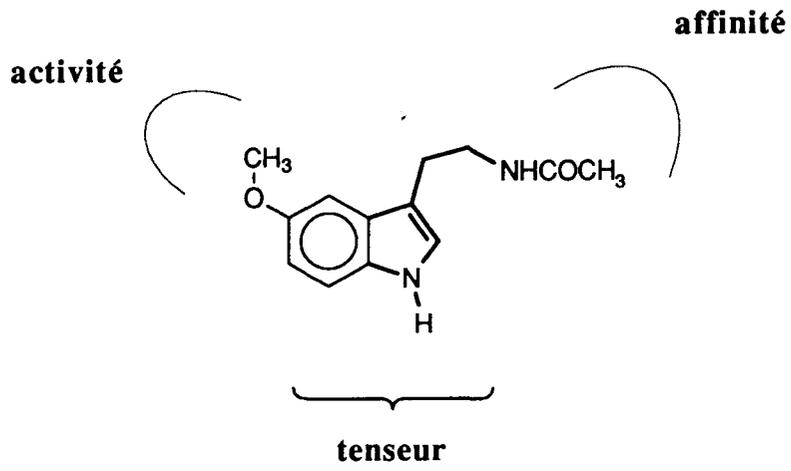
Ces dérivés présentent une faible affinité. L'atome d'oxygène représente donc un point d'ancrage important pour la liaison avec le récepteur. Cependant, l'apparition de propriétés antagonistes que l'on observe lorsque l'on supprime le groupement méthoxy, semble confirmer que ce groupement serait responsable de l'activité de la mélatonine, vraisemblablement par établissement d'une liaison hydrogène avec le récepteur.

### A.3- Relations structure-activité et modèle hypothétique de récepteur :

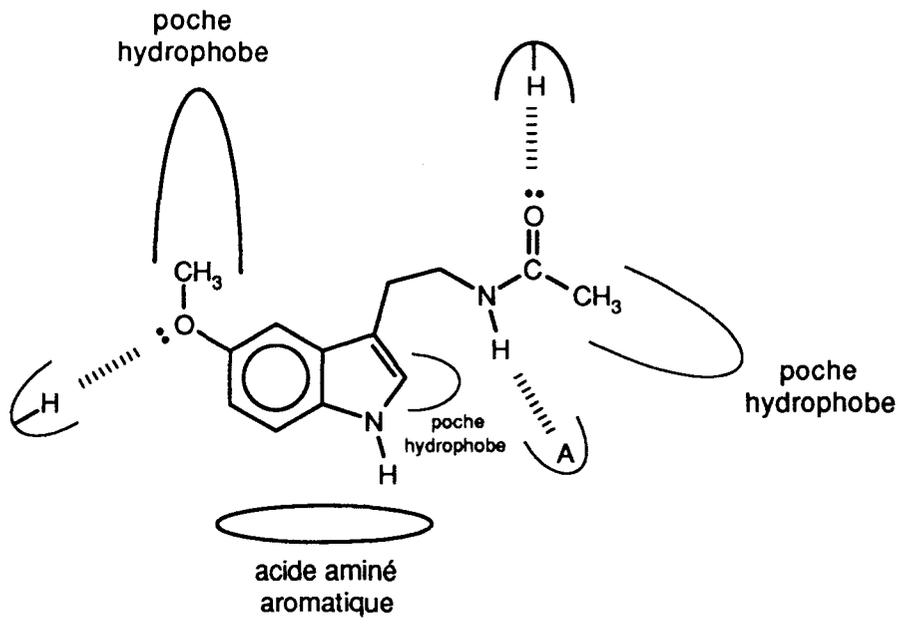
Il apparaît que les groupements amides et méthoxy semblent importants pour l'activité de la mélatonine.

Le groupement acétamide interviendrait dans l'affinité du ligand pour son récepteur (adresse). Le substituant méthoxy, s'il joue également un rôle important dans l'affinité, serait le déterminant de l'activité (message).

Entre ces deux pharmacophores, le noyau indolique et la chaîne latérale joueraient le rôle de tenseur.



Nous pouvons également proposer un modèle hypothétique d'interaction entre la mélatonine et son récepteur :



## B- Travaux personnels : Design de ligands agonistes ou antagonistes pour les récepteurs de la mélatonine :

### B.1- Conception de nouveaux ligands agonistes :

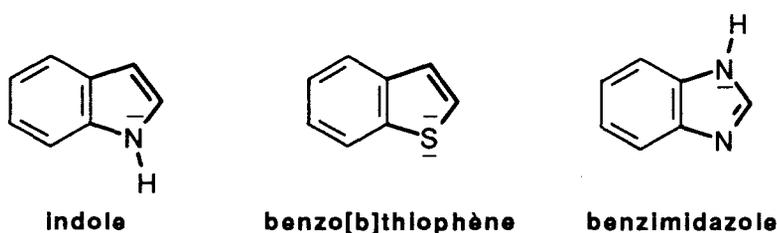
L'utilisation thérapeutique de la mélatonine est rendue difficile par sa très faible biodisponibilité et son inactivation métabolique très rapide.

L'obtention de composés agonistes, métaboliquement plus stables, s'avère donc très intéressante aussi bien d'un point de vue thérapeutique que d'un point de vue fondamental car ils permettraient également d'améliorer les connaissances actuelles concernant les relations structure-affinité-activité.

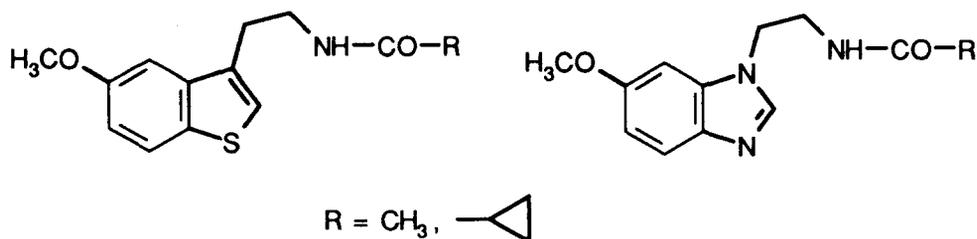
La métabolisation de la mélatonine est principalement due à une hydroxylation du cycle indolique.

Le remplacement de ce cycle par un noyau naphthalénique isostère avait conduit à des composés présentant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Nous avons envisagé de remplacer le noyau indolique par d'autres hétérocycles : le benzothiophène et le benzimidazole, isostères de l'indole.



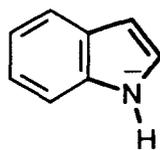
Nous avons donc réalisé la synthèse des dérivés suivants :



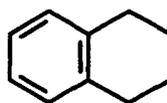
Le benzothiophène était susceptible de présenter un intérêt sur le plan métabolique, aussi bien par rapport à l'indole qu'au naphthalène.

En série benzimidazolique, la chaîne latérale, branchée sur un atome  $sp^3$  et non plus  $sp^2$ , n'est plus située dans le plan du cycle. Nous voulions ainsi vérifier si l'introduction d'un angle important entre la chaîne latérale et le cycle était importante pour l'affinité et / ou l'activité.

Le noyau tétrahydronaphtalénique, quant à lui, n'est pas isostère de l'indole.

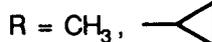
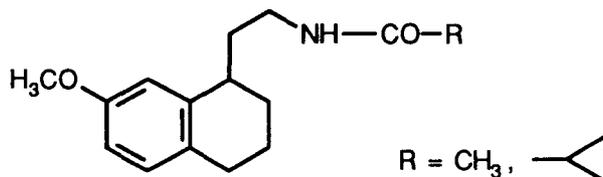


indole



tétrahydronaphtalène

Nous avons néanmoins synthétisé des dérivés tétrahydronaphtaléniques dans le but de vérifier si la nature aromatique du cycle porteur de la chaîne éthylamine était essentielle :



Dans ces trois séries, nous avons préparé le dérivé acétamide, analogue direct de la mélatonine, mais également le dérivé cyclopropylcarboxamide car ce groupement permet d'augmenter l'affinité des composés, dans les séries indoliques et naphthaléniques.

## B.2- Conception de ligands antagonistes :

La recherche de ligands antagonistes se justifie à la fois par leur intérêt thérapeutique et pharmacologique.

L'augmentation des taux nocturnes de mélatonine à l'arrivée de l'automne semble être responsable de la prise de poids chez les animaux qui hibernent. L'utilisation d'un antagoniste mélatoninergique pourrait donc être envisagé pour freiner l'augmentation pondérale chez les personnes obèses.

Par ailleurs, l'administration matinale d'un antagoniste mélatoninergique pourrait permettre de diminuer les symptômes de la dépression saisonnière.

Enfin, l'étude pharmacologique de ligands antagonistes devrait permettre d'améliorer les connaissances actuelles concernant entre autre, les sites actifs, les relations structure-activité et les mécanismes d'action de la mélatonine. Ceci d'autant plus que les différents ligands antagonistes synthétisés jusqu'alors présentent une affinité relativement faible, comparée à celle de la mélatonine.

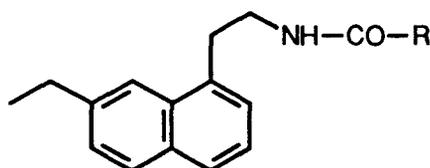
### a- Modulations sur le groupement méthoxy :

L'activation du récepteur de la mélatonine serait essentiellement due à la fonction méthoxy située en position 5 sur l'hétérocycle indolique, par l'établissement d'une liaison hydrogène entre l'oxygène et un résidu acide-aminé. La suppression de cette fonction méthoxy fait en effet apparaître une activité antagoniste.

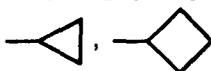
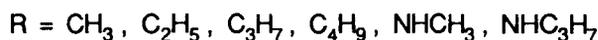
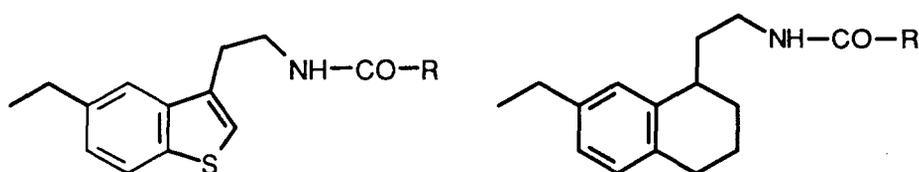
#### a.1- Remplacement du méthoxy par un éthyle :

Nous avons, dans un premier temps, envisagé de remplacer l'atome d'oxygène du méthoxy par un groupement isostère n'offrant pas la possibilité d'une liaison hydrogène : le groupement méthylène.

Etant donné que le cycle indolique est le siège d'une métabolisation rapide et que des ligands 7-méthoxy naphthaléniques avaient montré des propriétés pharmacologiques intéressantes, nous avons envisagé, dans un premier temps, de préparer les ligands 7-éthyl naphthaléniques.



Les échecs rencontrés dans cette voie nous ont conduit à la synthèse de dérivés 5-éthyl benzo[b]thiophéniques et 7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtaléniques, dont les propriétés pharmacologiques ont été comparées à celles de leurs analogues méthoxylés :



Les modulations que nous avons par ailleurs apportées au niveau de la fonction amide visaient d'une part à obtenir des ligands plus affins, par l'allongement de la chaîne carbonée, et d'autre part à augmenter le caractère antagoniste potentiel, par le biais des substituants cyclobutyles.

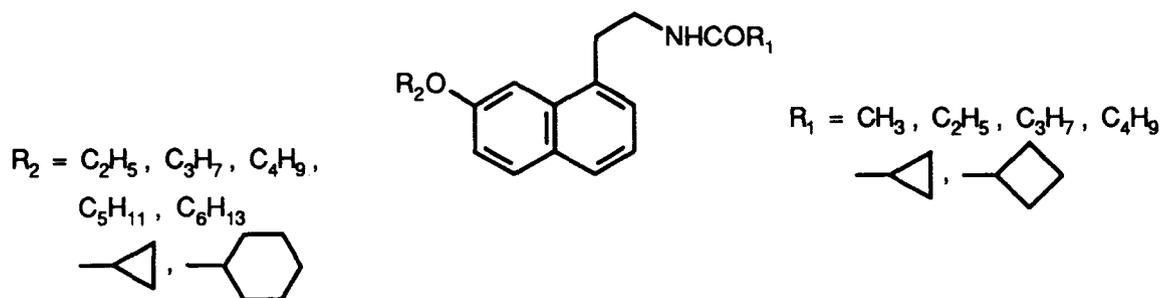
#### *a.2- Allongement de la chaîne carbonée au niveau du groupement méthoxy :*

Le deuxième concept que nous avons envisagé pour l'obtention d'antagonistes consistait à allonger la longueur de la chaîne carbonée au niveau du groupement méthoxy.

En parallèle, nous avons réalisé une modulation au niveau de la fonction amide qui cherchait d'une part à augmenter l'affinité des ligands et d'autre part à renforcer le caractère antagoniste avec les substituants cyclobutylcarboxamides.

La série naphthalénique avait été bien étudiée au laboratoire. De plus, la matière première, la 2-(7-méthoxy naphth-1yl) éthylamine, nous était fournie par notre partenaire industriel. C'est donc dans cette série que nous avons réalisé ces différentes modulations.

Nous avons ainsi synthétisé les ligands suivants :



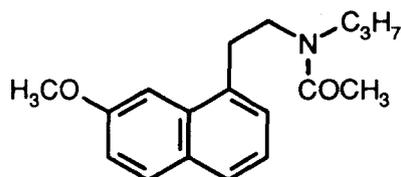
b- Propylation de l'azote de la fonction amide :

La méthylation de l'azote de la fonction amide avait fait apparaître des propriétés antagonistes, même si l'affinité des composés restait relativement faible.

Par ailleurs, le remplacement de la fonction acétamide par des homologues supérieurs conduit à une augmentation de l'affinité.

Nous avons donc envisagé de substituer l'azote par un groupement plus volumineux, tel que le groupement propyle.

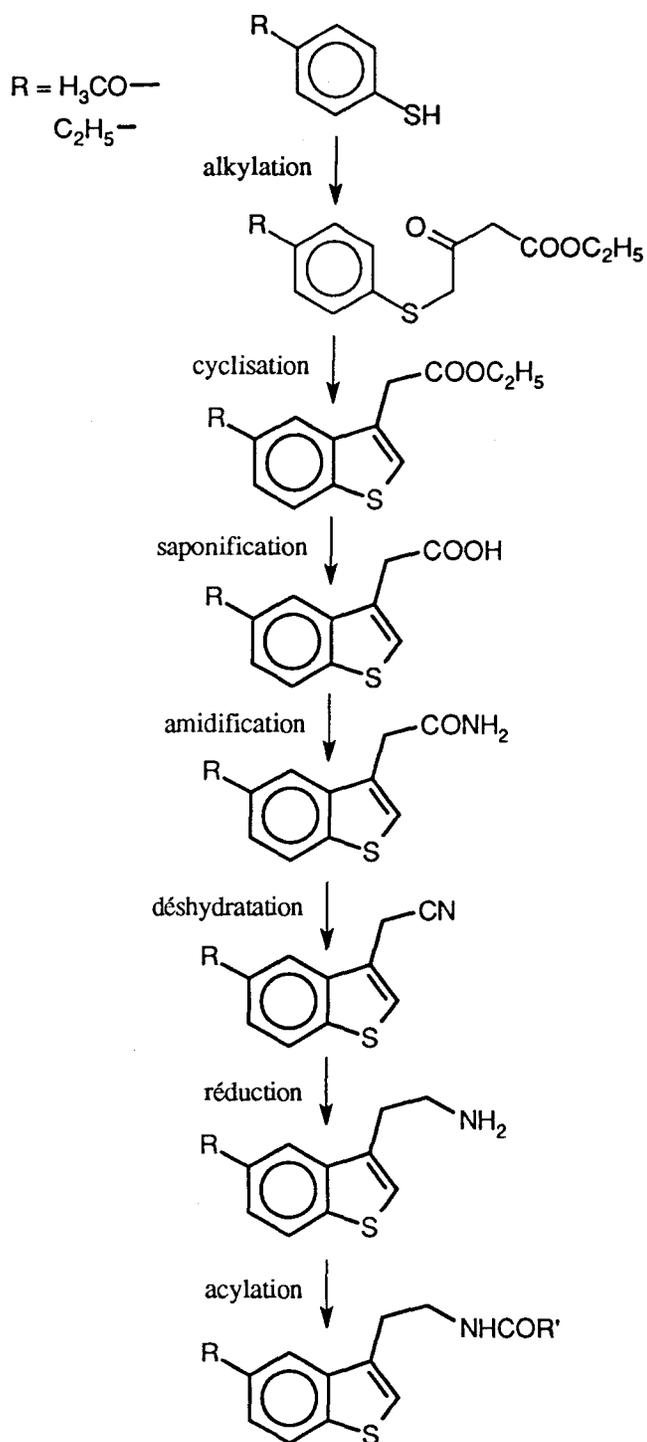
Nous avons ainsi réalisé la synthèse du dérivé naphthalénique N-propylé suivant :



## **PARTIE THEORIQUE**

## A- Synthèse des ligands benzo[b]thiophéniques :

Pour accéder aux dérivés benzothiophéniques, nous avons utilisé, en la modifiant, la voie de synthèse décrite par E. Campaigne (Campaigne 1983) :



### A.1- Préparation des matières premières :

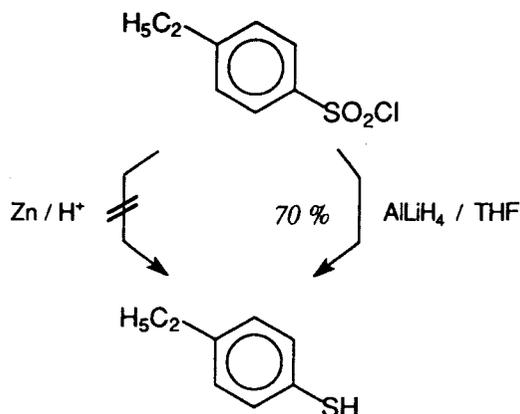
Le 4-méthoxy benzène thiol est commercial et relativement bon marché.

Bien que son analogue 4-éthylé soit également commercialisé, nous avons préféré, pour des raisons économiques, le synthétiser par réduction du chlorure de l'acide 4-éthyl benzène sulfonique.

Dans un premier temps, nous avons envisagé cette réduction par la méthode de Clemensen utilisant le zinc en présence d'un acide fort (acide chlorhydrique ou acide sulfurique) (Adams 1941 ; Caesar 1960).

Cependant, les différents essais que nous avons réalisés ne nous ont pas permis d'obtenir le 4-éthyl benzène thiol.

Le chlorure d'acide a donc été réduit dans le tétrahydrofurane à froid en présence d'hydrure de lithium et d'aluminium.



\* Du fait de sa faible stabilité et de son oxydation rapide en disulfure, le 4-éthyl benzène thiol a été rapidement mis en jeu dans la réaction suivante.

### A.2- Synthèse des 2-(benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamines :

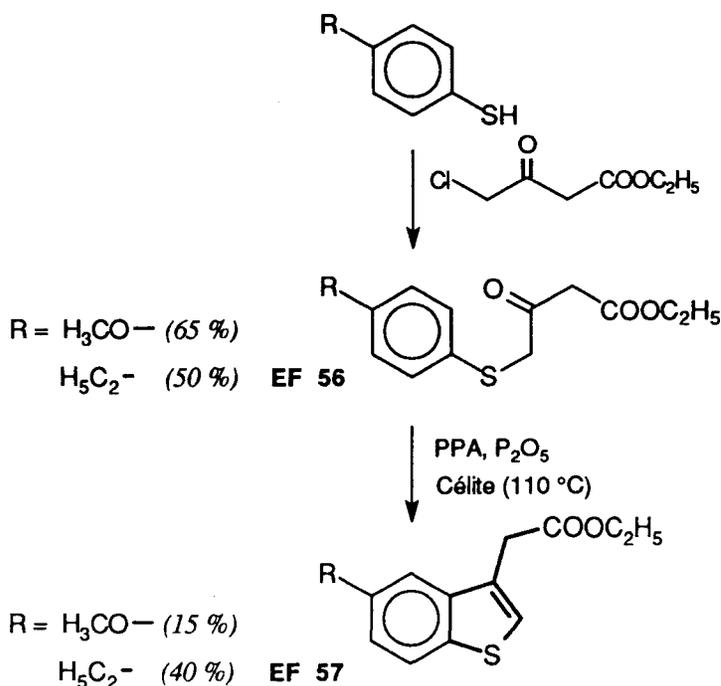
Les (benzo[b]thiophèn-3-yl) acétates d'éthyle ont été obtenus en deux étapes.

Le thiophénol a tout d'abord été condensé avec le 4-chloro acétoacétate d'éthyle.

Les esters  $\beta$ -cétoniques sont peu stables et se décarboxylent facilement (March 1985a). Nous n'avons donc pas purifié ces composés intermédiaires et les avons engagés rapidement dans la réaction suivante, après avoir confirmé leur structure grâce aux analyses de spectroscopie infrarouge et de R.M.N..

La cyclisation en benzothiophène a été ensuite réalisée sous catalyse acide hétérogène. Le catalyseur, sous forme de fins granules, a été préparé en mélangeant à chaud l'acide polyphosphorique, le pentaoxyde de phosphore et un agent de filtration (Filter agent, Céliste R 521 commercialisé par Aldrich Chemical Co. Ltd.). Les esters ont été ensuite ajoutés en solution dans le toluène.

La présence de pentaoxyde de phosphore permet de piéger l'eau dans le milieu et donc d'éviter l'hydrolyse de l'ester en acide, ce qui limite la formation de produits secondaires. En effet, dans l'acide polyphosphorique à chaud, les cycles aromatiques sont facilement acylés en présence d'un acide.



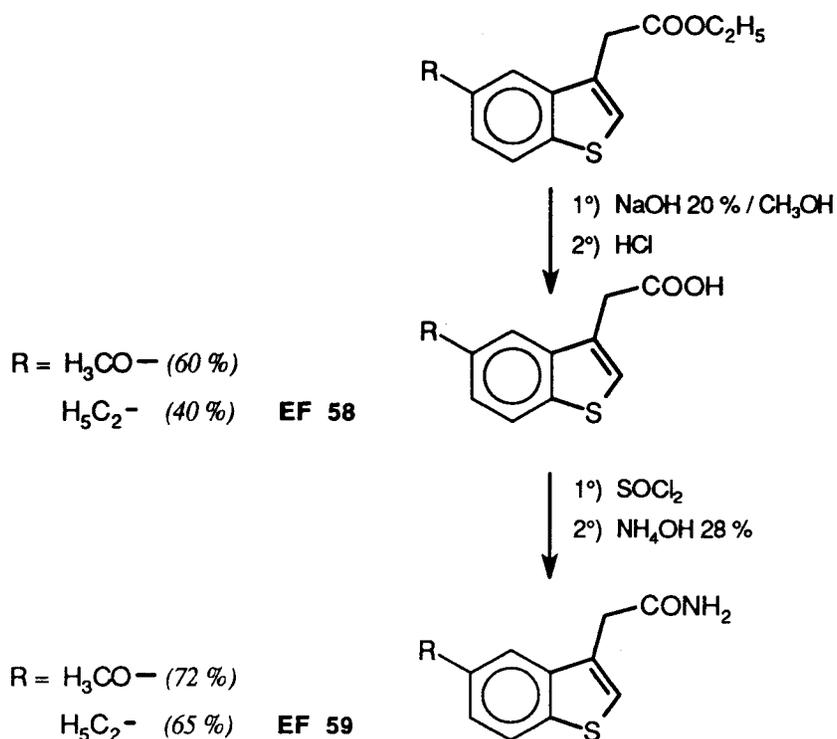
Le principal inconvénient de cette cyclisation réside dans le traitement de la réaction rendu difficile par la présence de la phase solide. Par ailleurs, la température élevée de la réaction (110 °C) semble défavorable.

Nous avons donc, dans un deuxième temps, pour le dérivé 5-éthylé, envisagé la réaction de cyclisation en supprimant l'agent de filtration et en travaillant à une température inférieure.

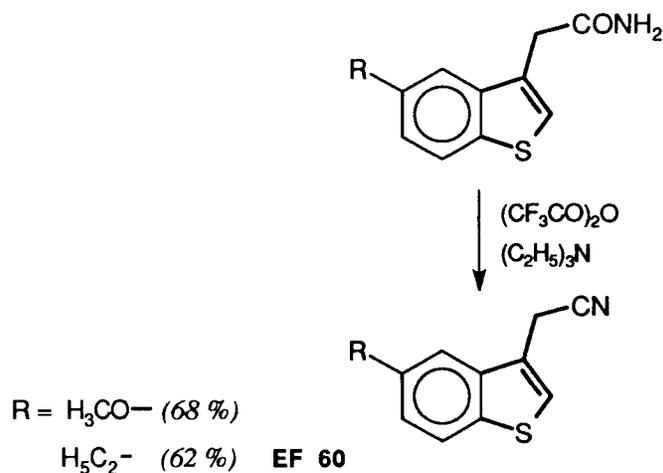
L'acide polyphosphorique et le pentaoxyde de phosphore ont été mélangés à chaud (50 °C). Le 4-(4-éthyl phényl thio) acétoacétate d'éthyle a ensuite été ajouté en solution dans le toluène. Cette méthode nous a permis d'améliorer le rendement de la réaction qui est ainsi passé de 40 à 55 %.

Des essais d'ammoniolysse des (benzo[b]thiophèn-3-yl) acétates d'éthyle précédents, dans l'éthanol absolu saturé en ammoniac gazeux, ne nous ont pas permis d'obtenir l'amide primaire désiré.

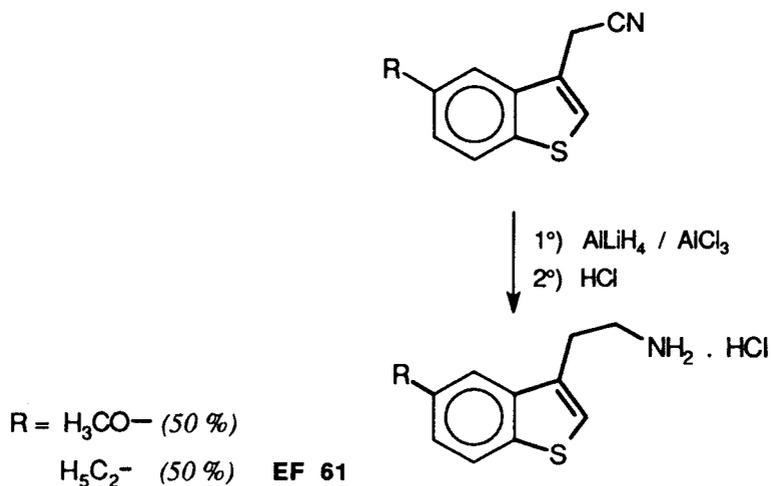
Cet amide primaire a donc été obtenu en deux étapes. La fonction ester a tout d'abord été saponifiée. Dans le dichlorométhane à chaud, en présence de chlorure de thionyle, l'acide obtenu a été transformé en son chlorure d'acide qui n'a pas été isolé mais mis en jeu rapidement avec une solution d'ammoniaque à 28 % pour conduire à l'amide primaire (Yous 1992a).



Dans le tétrahydrofurane anhydre, en présence d'anhydride trifluoroacétique et de triéthylamine, nous avons déshydraté l'amide primaire en nitrile correspondant (Houssin 1988).



Le groupement nitrile a été réduit par action de l'hydruire mixte d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofurane anhydre, en présence de chlorure d'aluminium. Les amines obtenues ont été purifiées sous forme de chlorhydrate.

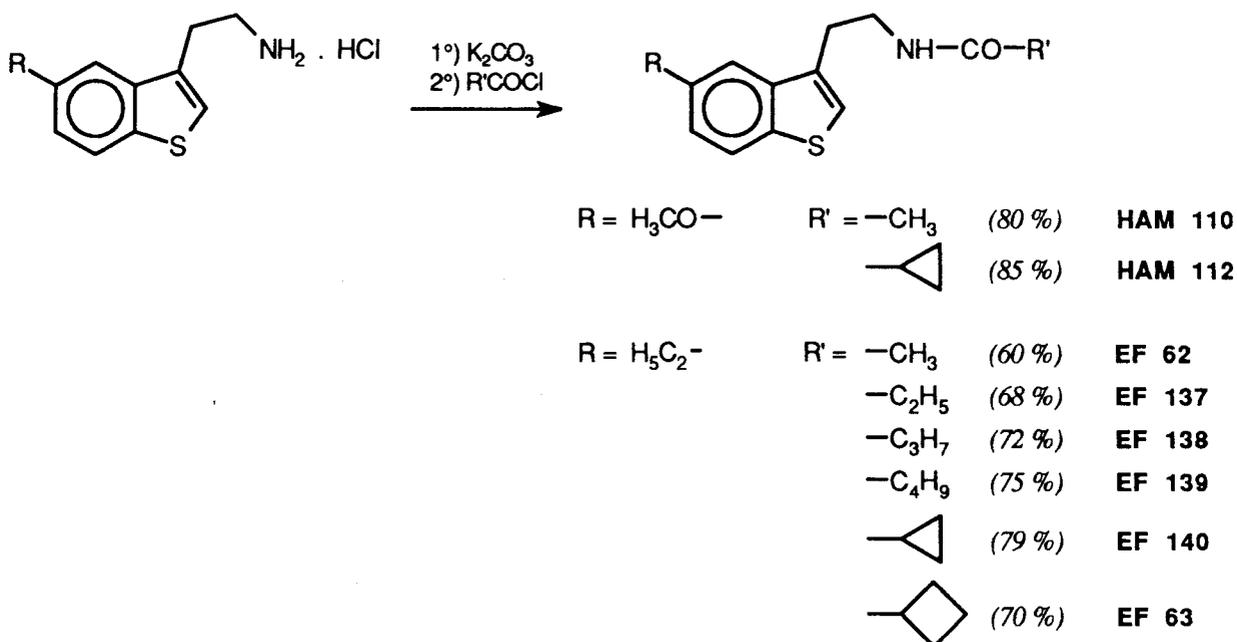


Le traitement difficile de la réaction, dû à la présence d'un important précipité d'hydroxyde d'aluminium qui se forme lors de l'hydrolyse, semble être une cause du rendement moyen (50 %) que nous avons obtenu.

En série 5-éthylée, l'amine primaire a ensuite été obtenue par une réduction qui utilise le diborane dans le diéthylsulfure (Brown 1981). Nous avons ainsi amélioré le rendement de la réaction qui est passé de 50 à 60 %.

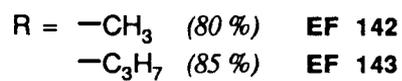
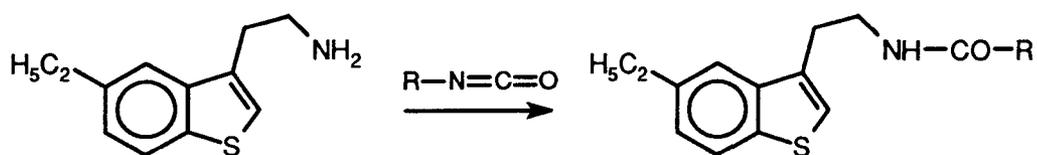
### A.3- Obtention des dérivés amidés :

L'amidification a été réalisée en traitant le chlorhydrate de l'amine choisie, dans un mélange eau-chloroforme et en présence de carbonate de potassium, par le chlorure d'acide approprié (Yous 1992a).



#### A.4- Obtention des urées N-N'-disubstituées :

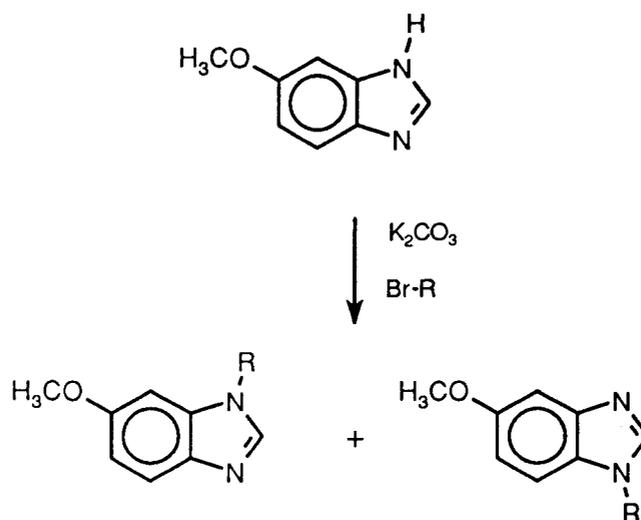
Les urées ont été obtenues en traitant dans l'éther la 2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl)éthylamine par l'isocyanate d'akyle approprié.



## B- Synthèse des ligands benzimidazoliques :

Le 5-méthoxy benzimidazole n'est pas un produit commercial.

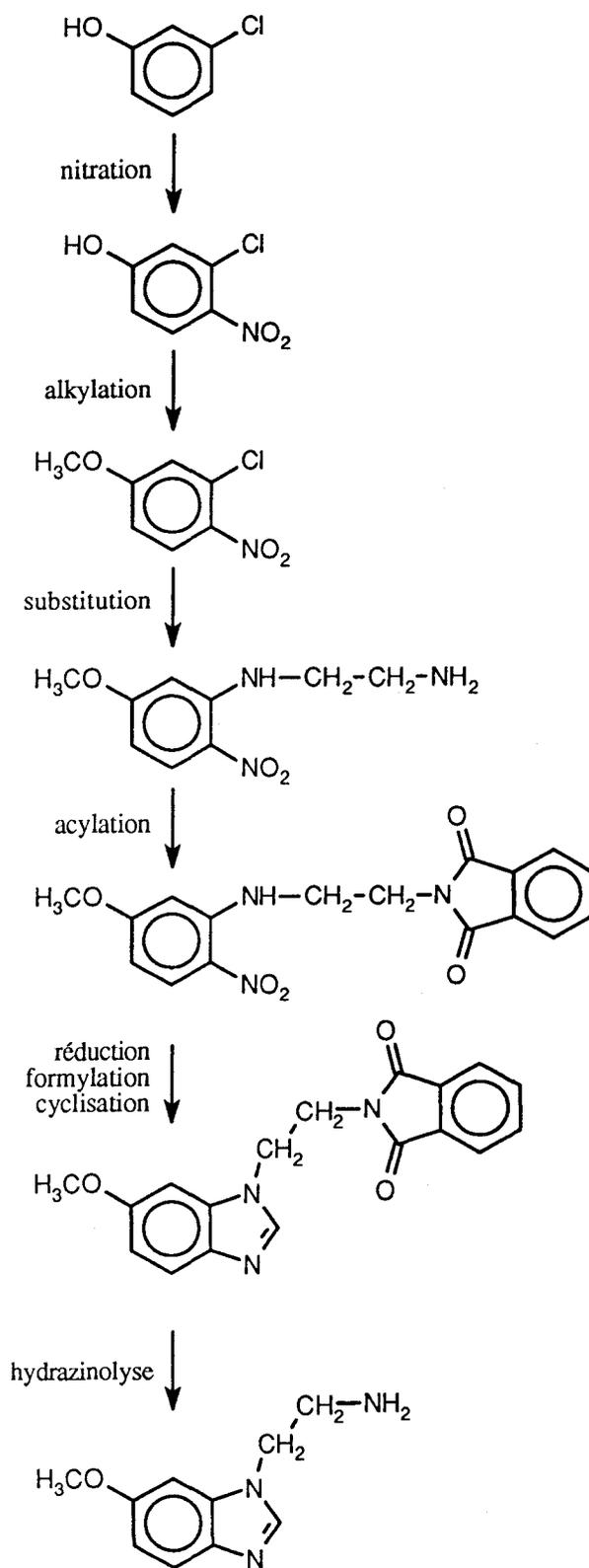
Par ailleurs, des alkylations de dérivés benzimidazoliques ont été décrites (Foster 1957 ; Tanaka 1982 ; Katritzky 1994) et conduisent à un mélange de deux régioisomères.



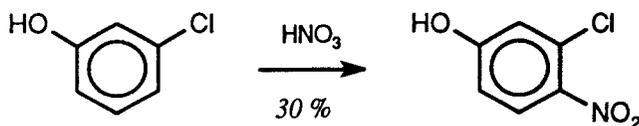
Nous avons donc envisagé une synthèse régiosélective.

### B.1- Synthèse régiosélective de la 2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl amine :

Nous avons utilisé le méta chloro phénol comme matière première, selon le schéma de synthèse ci-après (Depreux 1994b) :



La nitration du méta chloro phénol à froid (0°C), dans l'acide acétique glacial, par l'acide nitrique concentré (68 %) a conduit au 4-nitro-3-chloro phénol, avec un rendement de 30 % (Ungnade 1952).



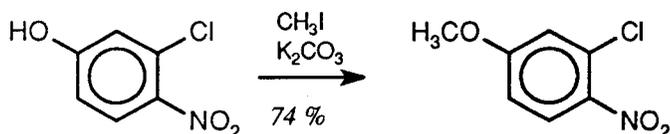
Une diminution de la température (-10 °C) n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction.

L'utilisation de l'acide nitrique dans l'anhydride acétique (Paul 1958) ne nous a conduit au dérivé attendu qu'avec un faible rendement (15 %).

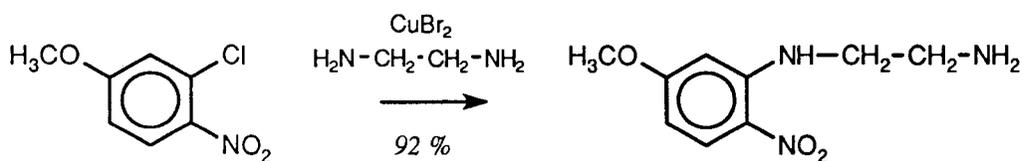
Des essais de nitration par un mélange sulfonitrique (Schofield 1980) ou en utilisant le nitrate de cuivre supporté sur argile (Laszlo 1987) n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

Pour la purification du 4-nitro-3-chloro phénol, deux recrystallisations ont été nécessaires, la première dans un mélange chloroforme-cyclohexane (1-5) et la seconde dans l'eau.

La méthylation du groupement phénolique a été réalisée dans l'acétonitrile à chaud en présence d'iodure de méthyle et de carbonate de potassium, selon une réaction de Williamson.



Nous ensuite avons accédé à la N-(5-méthoxy-2-nitro) phényl éthylène diamine par substitution nucléophile à chaud du chlore par l'éthylène diamine en présence de bromure cuivrique qui joue le rôle de catalyseur (Foster 1957).



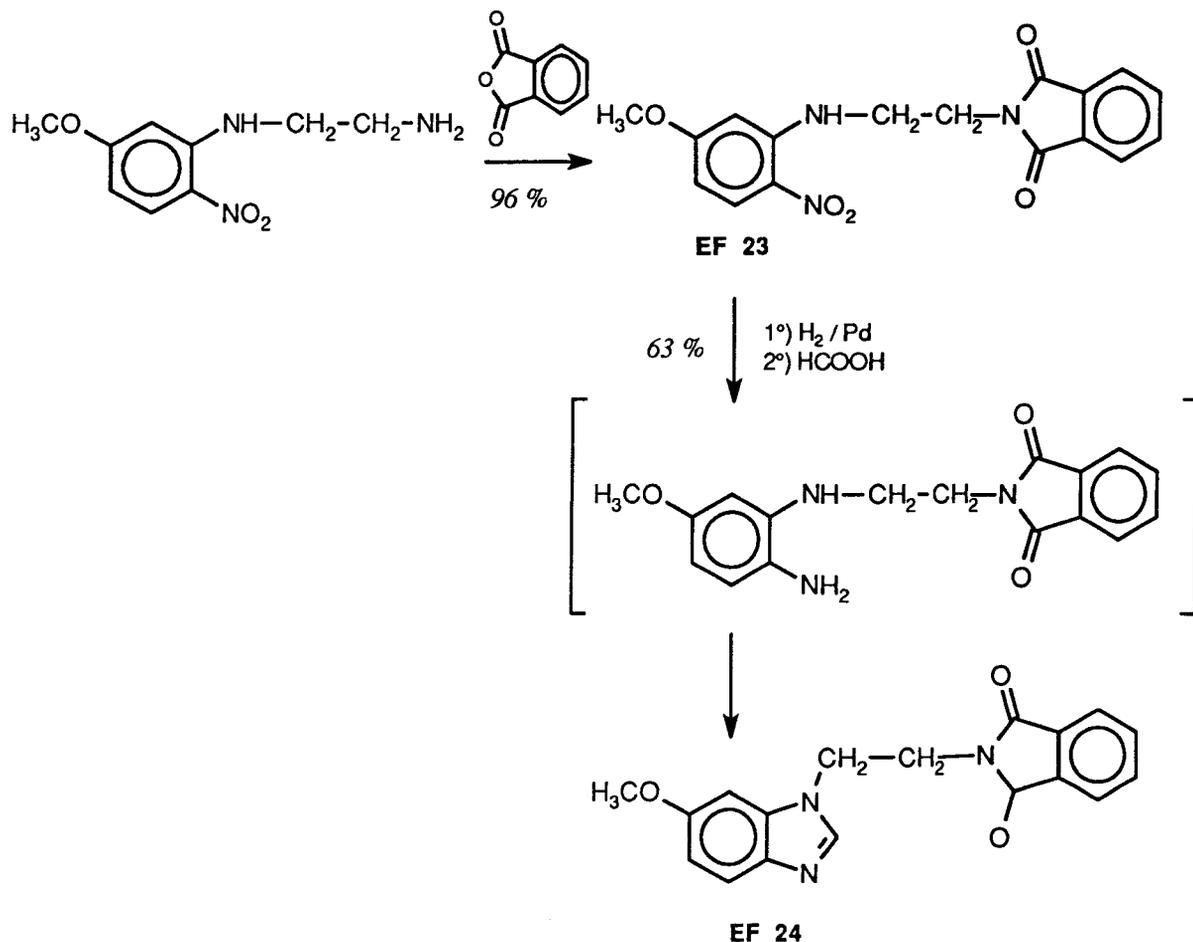
EF 22

L'amine a été purifiée sous forme de chlorhydrate par recrystallisation dans une solution d'acide chlorhydrique 0,5 N.

La cyclisation en benzimidazole a été réalisée en deux étapes.

Afin d'éviter une réaction de la fonction amine primaire avec l'agent cyclisant (l'acide formique), nous l'avons dans un premier temps protégée sous forme de phtalimide, par action de l'anhydride phtalique dans l'acide acétique glacial (Foster 1957).

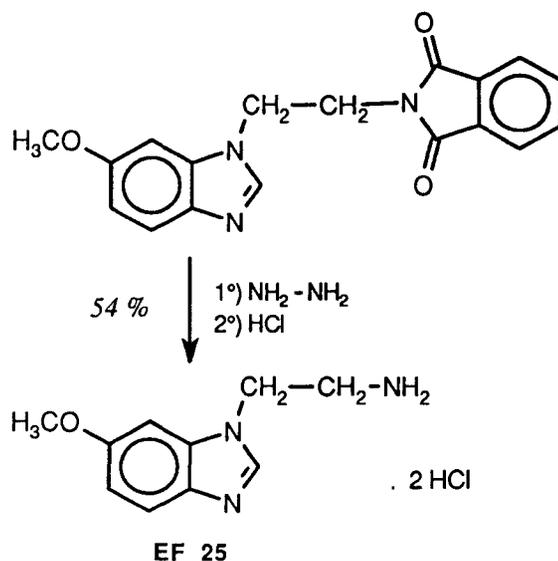
Le N-2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl phthalimide a ensuite été obtenu par réduction catalytique à chaud en présence de palladium sous une pression d'hydrogène de 35 bars, suivie d'une cyclisation par l'acide formique, sans que l'amine intermédiaire ait été isolée.



Une réduction à chaud (80 °C) par action du mélange poudre de fer-acide chlorhydrique dans l'acide formique (Foster 1957) nous a conduit au dérivé attendu mais avec un faible rendement (10 %).

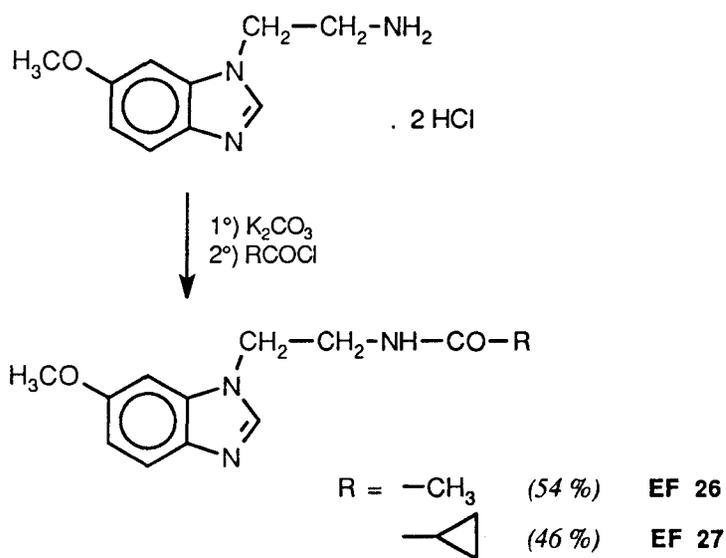
Des essais de réduction (sans cyclisation) par hydrogénation catalytique ou par action directe de l'hydrogène en présence d'un couple métal/acide (Fe/HCl ou SnCl<sub>2</sub>/HCl) n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

Le groupement phthalimide a été hydrolysé par action de l'hydrazine en solution éthanolique (Foster 1957). L'amine obtenue a été isolée sous forme de dichlorhydrate par agitation dans l'éthanol absolu saturé en acide chlorhydrique gazeux.



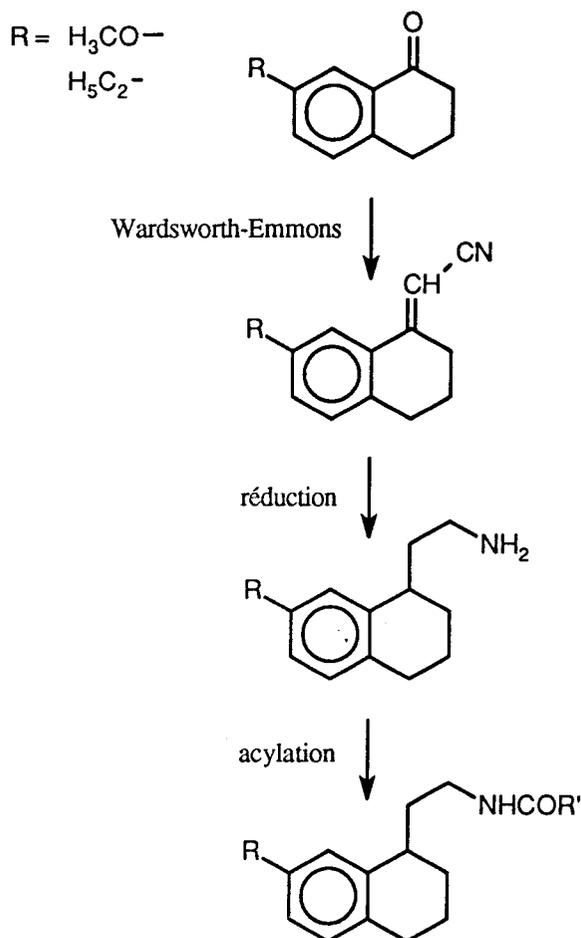
### B.2- Obtention des dérivés amidés :

Les amides ont été obtenus comme précédemment, par action d'un chlorure d'acide, en milieu biphasique et en présence de carbonate de potassium (Yous 1992a).



### C- Synthèse des ligands 1,2,3,4-tétrahydronaphtaléniques :

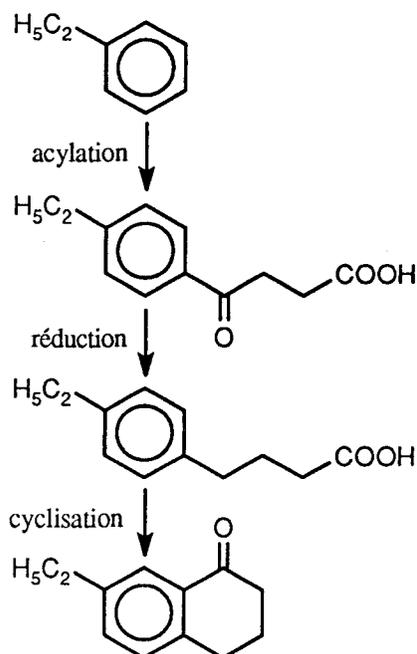
Ces dérivés ont été obtenus en trois étapes à partir du dérivé 1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalénique correspondant selon le schéma suivant :



#### C.1- Préparation des matières premières :

Si le 1-oxo-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène est un produit commercial, nous avons dû par contre réaliser la synthèse du dérivé 7-éthylé.

Cette synthèse s'effectue en trois étapes, à partir de l'éthyl benzène (Bachman 1940) selon le schéma ci-après :



Dans un premier temps, l'éthyl benzène est condensé avec l'anhydride succinique à froid, en présence de chlorure d'aluminium selon une réaction de type Friedel Craft (Bachman 1940), avec un rendement de 57 %.

Le produit que nous avons obtenu présente le même point de fusion que l'acide décrit par Bachman. Il se caractérise en spectroscopie infrarouge par l'apparition d'une bande CO cétonique et d'une bande CO acide.

Différents essais de réduction de la fonction cétone par la méthode de Clemensen ne nous ont jamais conduit à l'acide 4-(4-éthyl phényl) butyrique attendu. Le zinc était activé pendant 5 minutes dans une solution d'acide chlorhydrique à 20 %. Il était ensuite essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, à l'acétone et à l'éther anhydre. Il était ensuite séché 20 minutes à l'étuve à 100 °C et utilisé immédiatement. Pour fournir les protons nécessaires à la réaction, nous avons utilisé l'acide chlorhydrique (1N, 6N ou concentré), l'acide sulfurique ou l'acide acétique à 90 % (Martin 1936 ; Bachman 1940).

Nous avons finalement réduit la fonction cétone, à température ambiante, au moyen du triéthylsilane dans l'acide trifluoroacétique (West 1973), avec un rendement de 65 %.

Le point de fusion correspond à celui décrit par Bachman. L'acide 4-(4-éthyl phényl) butyrique se caractérise en spectroscopie infrarouge par la disparition de la bande CO cétonique.

Le passage au chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle suivi d'une cyclisation en présence de chlorure d'aluminium dans le diméthylformamide (Bachman 1940) ne nous a conduit au dérivé attendu qu'avec un faible rendement (10 %).

Le 1-oxo-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène a finalement été obtenu par cyclisation dans l'acide polyphosphorique à chaud (Newman 1973), avec un rendement de 60 %. Il se caractérise en spectroscopie infrarouge par la disparition des bandes OH et CO d'acide et l'apparition d'une bande CO cétonique.

## C.2- Synthèse des 2-(1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamines :

Nous avons, dans un premier temps, abordé la synthèse des dérivés 7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtaléniques.

a- Essais d'obtention du 1-éthoxycarbonylméthylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène :

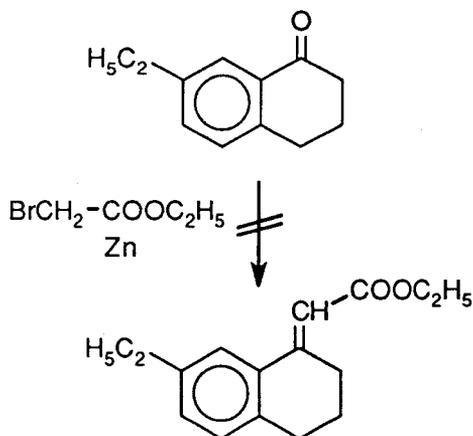
Dans un premier temps, nous avons essayé de condenser le bromoacétate d'éthyle sur le 1-oxo-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène selon la méthode de Reformatsky (Schriner 1942) qui consiste à transformer un groupement cétonique en un dérivé éthylénique. Cette réaction avait donné de bons rendements avec le dérivé 7-méthoxylé (Yous 1992b).

Le bromoacétate d'éthyle, en présence de zinc, réagit sur lui-même, mais en présence d'une cétone ou d'un aldéhyde, cette réaction devient peu importante (Schriner 1942).

Le zinc était activé dans l'acide chlorhydrique à 20 %, comme précédemment décrit lors des essais de réduction de l'acide 4-(4-éthyl phényl) butyrique (Martin 1936 ; Bachman 1940).

Par ailleurs, nous avons utilisé une deuxième méthode d'activation du zinc, sous agitation dans l'eau avec une trace de chlorure mercurique (Bogavac 1980). Cette activation permet, en théorie, d'augmenter la vitesse de la réaction.

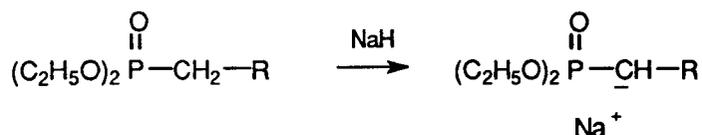
Cette méthode ne nous a jamais permis d'obtenir le 1-éthoxy carbonylméthylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène. La réaction de Reformatsky semble aisée avec les aldéhydes mais peu facile avec les composés cétoniques (Schriner 1942).



Nous avons alors envisagé une synthèse de Wittig utilisant l'hydrure de sodium et le triphényl phosphorane acétate d'éthyle (Wittig 1955).

Nous n'avons jamais obtenu par cette méthode le dérivé désiré, probablement en raison de la faible réactivité des phosphoranes avec les cétones (Trippett 1955).

Comparativement aux triaryl phosphoranes, les phosphonates présentent de nombreux avantages (Wardsworth 1961). Ils réagissent avec une variété plus large de cétones et d'aldéhydes, sous des conditions généralement plus douces. La réactivité supérieure des phosphonates reflète le fait qu'ils conduisent à des carbanions stables.

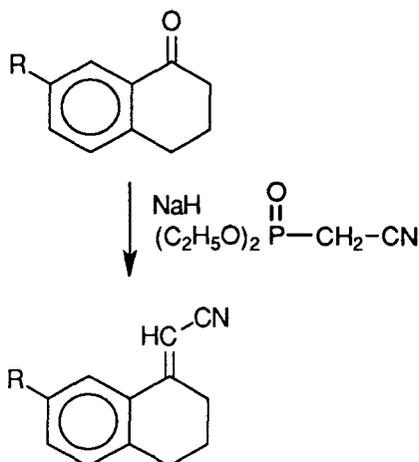


Cependant, les différents essais réalisés avec phosphonoacétate de triéthyle (Wardsworth 1961) ne nous ont pas conduit au composé souhaité.

#### b- Synthèse des 1-cyanométhylène-1,2,3,4-tétrahydronaphtalènes :

En présence d'hydrure de sodium et de cyanométhylène phosphonate de diéthyle (Wardsworth 1961), les deux 1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalènes nous ont conduit aux nitriles attendus.

Le phosphore possède la propriété de se lier avec 5 ligands homopolaires et présente une affinité importante pour l'oxygène (Wittig 1955). De ce fait, la réaction s'effectue dans un solvant anhydre, non alcoolique (le tétrahydrofurane) et sous courant d'azote.

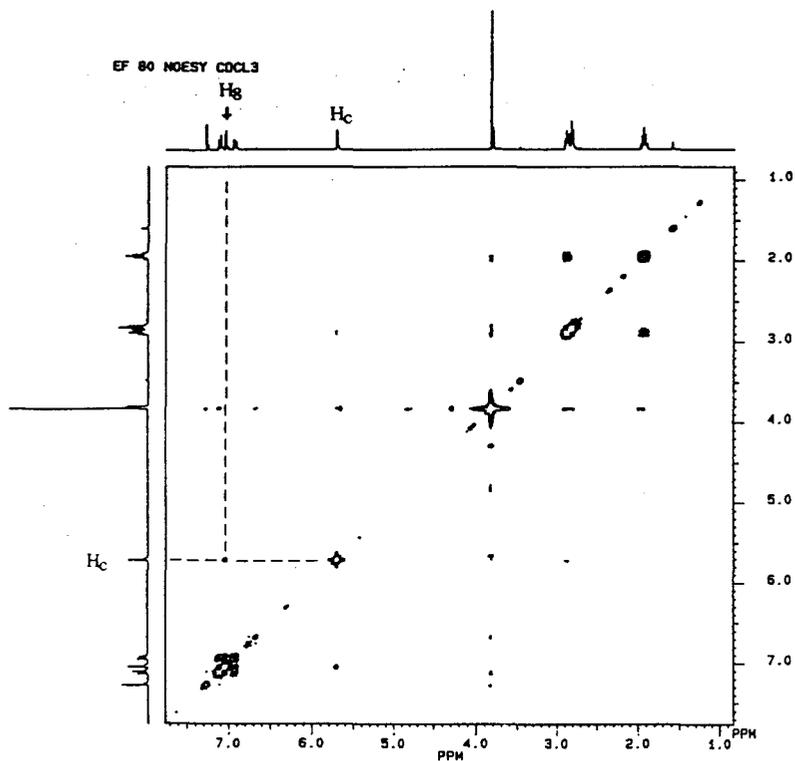
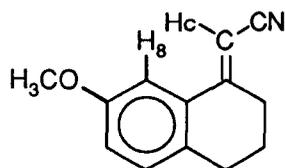


R = H<sub>3</sub>CO- (30 %) EF 80

H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>- (60 %) EF 47

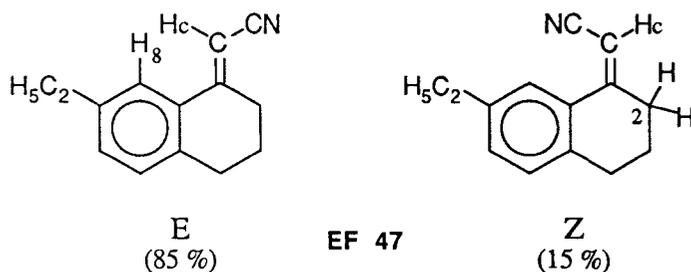
Le faible rendement (30 %) obtenu avec le dérivé 7-méthoxylé pourrait être expliqué par la présence de l'oxygène du groupement méthoxy.

De plus, nous n'avons observé, pour le dérivé EF 80, la formation que d'un seul isomère. Une étude NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) a confirmé la présence de l'isomère E seul :



Le proton éthylénique  $\text{H}_c$  ne présente en effet une tâche de corrélation qu'avec le proton aromatique  $\text{H}_8$ .

Par contre, dans le cas de EF 47, nous avons obtenu deux isomères.

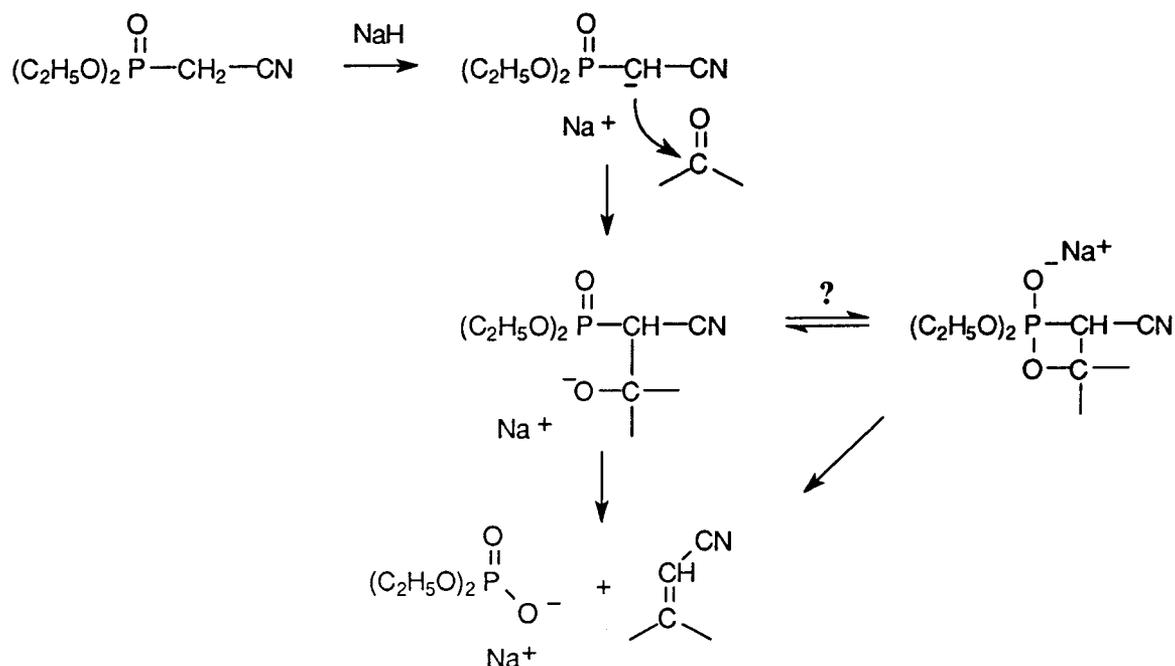


Ces deux isomères ont été identifiés par spectroscopie R.M.N. mais n'ont pas pu être séparés.

Leur structure a été confirmée par une étude NOESY :

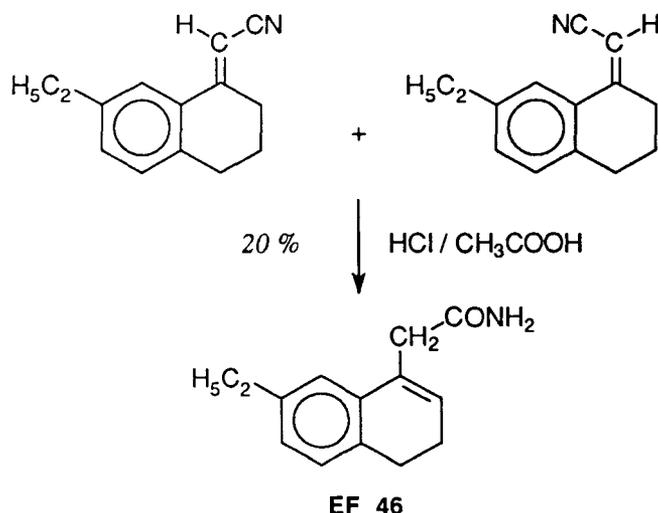


L'hydrure de sodium arrache un proton sur le carbone méthylénique du phosphonate. L'anion ainsi formé s'additionne sur le groupement carbonyle. Cet intermédiaire pourrait être en équilibre avec un composé cyclique à 4 chaînons, mais dans tous les cas, il conduit à la formation d'une oléfine et d'un phosphate (Wardsworth 1961).

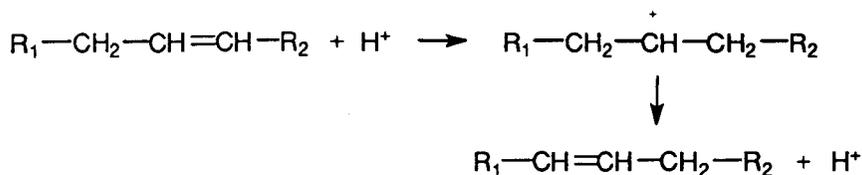


Un des avantages de la synthèse de Wardsworth et Emmons par rapport à la méthode de Reformatsky, est que la position de la double liaison est certaine (March 1985b). Dans notre cas, elle est exocyclique.

Le mélange de nitriles EF 47 est une huile. Son hydrolyse, dans un mélange acide chlorhydrique concentré-acide acétique à 98%, nous a fourni un seul amide primaire que nous avons pu analyser.

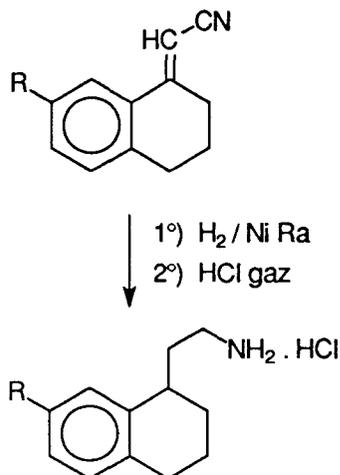


La migration de la double liaison exocyclique peut s'expliquer par le traitement acide. Un proton s'additionne sur un carbone insaturé, forme un carbocation qui va ensuite libérer un autre proton pour former un alcène thermodynamiquement plus stable (March 1985c).



c- Réduction en 2-(1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamine :

Dans l'éthanol à 95° en présence de Nickel de Raney, sous une pression d'hydrogène de 60 bars et à la température de 60 °C (Rylander 1985), les nitriles ont été réduits en l'amine correspondante que nous avons isolée sous forme de chlorhydrate.



R = H<sub>3</sub>CO- (58 %) EF 81

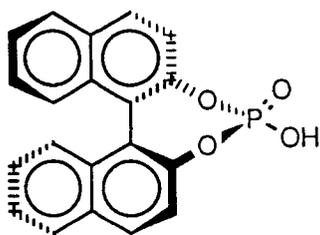
H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>- (49 %) EF 48

d- Tentatives de séparation des énantiomères :

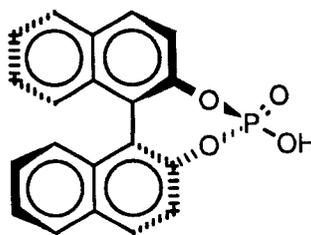
Nous avons essayé de séparer les deux énantiomères, des amines racémiques EF 48 et EF 81, afin de vérifier si l'une des deux configuration, R ou S, était plus active. Nous avons donc envisagé cette séparation par la formation d'un sel avec un acide optiquement actif.

Nous avons dans un premier temps utilisé l'acide L-tartrique (Ornstein 1992). Cependant, les différents essais de recristallisation fractionnée du sel obtenu ne nous ont pas permis de séparer les deux énantiomères.

La chiralité de l'acide bi-naphtyl phosphorique (BNPA) n'est pas due à un carbone asymétrique, mais à l'orientation des cycles naphthalènes l'un par rapport à l'autre.



S(+)-BNPA

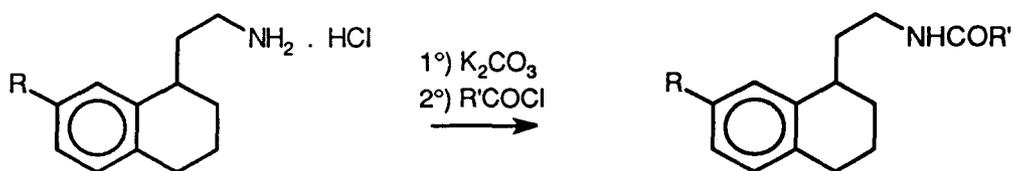


R(-)-BNPA

L'utilisation de 0,5 équivalent de l'un de ces deux acides devait en principe nous permettre d'obtenir un sel ne contenant qu'un seul énantiomère de l'amine choisie (Arnold 1983). Cependant, nous n'avons jamais réussi à purifier ce sel.

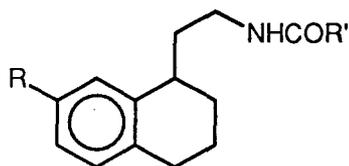
### C.3- Obtention des dérivés amidés :

Ces amides ont été obtenus par action du chlorure d'acide choisi en milieu biphasique et en présence de carbonate de potassium (Yous 1992a).



Le chlorure de trifluoroacétyl n'étant pas commercialisé, le 2-(-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthyl trifluoroacétamide a donc été obtenu par action de l'anhydride trifluoroacétique dans la pyridine (Yous 1992b).

Nous avons ainsi réalisé la synthèse des ligands suivants:



R = H<sub>3</sub>CO-

R' = -CH<sub>3</sub> (80 %) EF 82  
 (84 %) EF 83

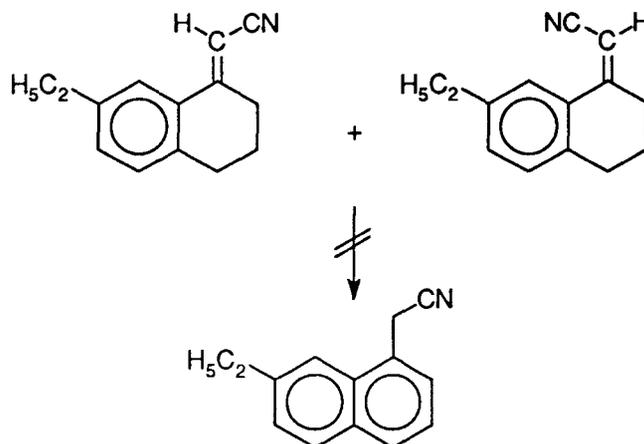
R = H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>-

R' = -CH<sub>3</sub> (62 %) EF 49  
 -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (76 %) EF 144  
 -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (75 %) EF 100  
 -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (65 %) EF 103  
 (80 %) EF 101  
 (82 %) EF 145  
 -CF<sub>3</sub> (60 %) EF 102

## D- Essais d'obtention des ligands 7-éthyl naphthaléniques :

### D.1- Tentatives d'aromatisation du cycle tétrahydronaphtalénique :

a- Essais d'aromatisation du 1-cyanométhylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène :



#### a.1- Tentatives d'aromatisation au soufre :

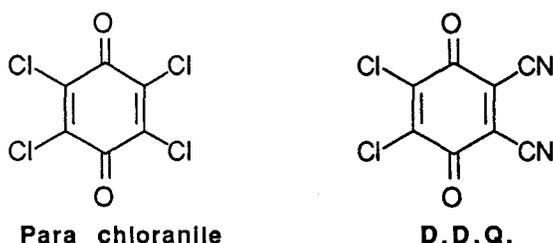
Les différents essais que nous avons réalisés dans le soufre liquide (135 ou 225 °C) ou en présence de soufre dans le diméthylformamide à reflux (température du bain : 115 °C) (Weiss 1965 ; Cain 1982) ne nous ont pas conduit au dérivé naphthalénique attendu.

Nous avons constaté, en chromatographie sur couche mince, la disparition du 1-cyanométhylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène du milieu réactionnel. Le nitrile semble donc instable à la chaleur.

Le produit de dégradation n'a pas été identifié.

#### a.2- Essais d'aromatisation en présence de quinones :

Les quinones sont connues pour être des réactifs de déshydrogénation puissants (Jackman 1960). Les deux quinones les plus couramment utilisées sont le para chloranile (tétrachloro quinone) et la dichloro dicyano para quinone (D.D.Q.).



Les essais que nous avons réalisés dans le dioxanne à différentes températures (20, 40, 60 °C) avec le para chloranile (Braude 1960) ne nous ont pas permis d'aromatiser les nitriles que nous avons toujours récupérés. Le para chloranile ne semble pas être un agent de déshydrogénation suffisamment puissant.

De plus, un essai réalisé à la température de 80 °C a conduit à la disparition du 1-cyanométhylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, observée en chromatographie sur couche mince, ce qui confirme l'instabilité du nitrile à la chaleur.

La D.D.Q. est une quinone beaucoup plus réactive, utilisée pour les substrats difficiles à déshydrogéner (Jackman 1960).

Les essais effectués dans le dioxanne (20,40 et 60 °C) (Findlay 1969), en présence de 2 équivalents de D.D.Q., n'ont pas abouti au dérivé naphthalénique attendu.

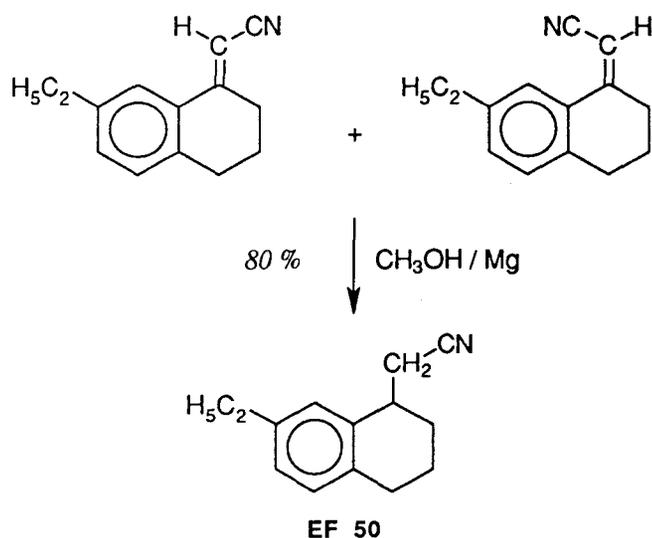
Cependant, l'aromatisation d'un cycle semble facilitée par la présence d'une double liaison intracyclique (Jackman 1960). La nature exocyclique de la double liaison pourrait donc être en partie responsable de ces échecs.

Par conséquent, nous avons dans un deuxième temps réduit sélectivement cette double liaison exocyclique.

b- Obtention du (7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaph-1-yl) acétonitrile et essais d'aromatisation :

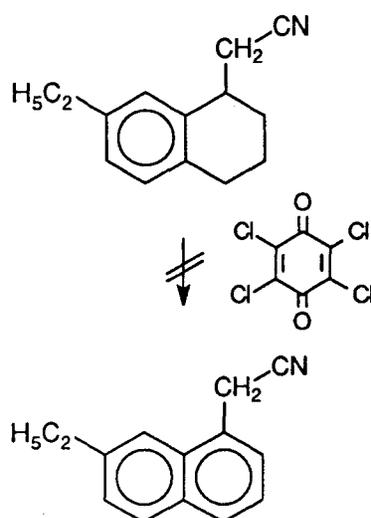
*b.1- Réduction sélective de la double liaison exocyclique :*

Dans le méthanol à froid, en présence de magnésium, la double liaison est réduite de façon sélective (Garraat 1986).

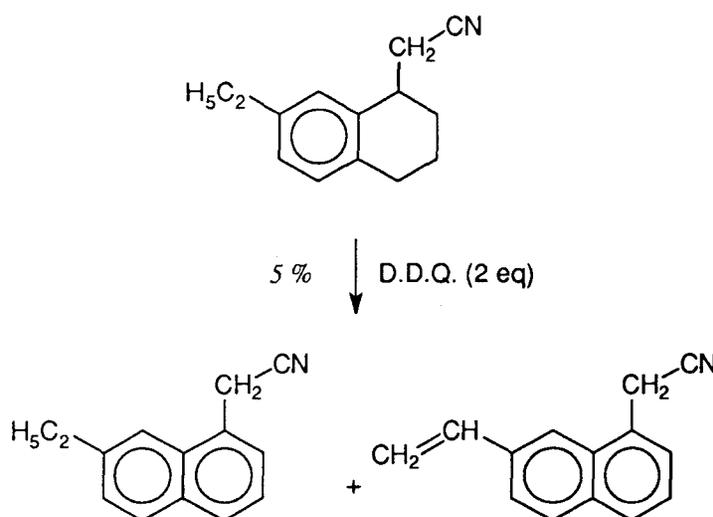


*b.2- Essais d'aromatisation du (7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaph-1-yl) acétonitrile:*

Les échecs des essais d'aromatisation du nitrile EF 50 que nous avons effectués en présence de 2 équivalents de para chloranile, à chaud dans le dioxanne, nous ont confirmé le pouvoir de déshydrogénation insuffisant de cette quinone.

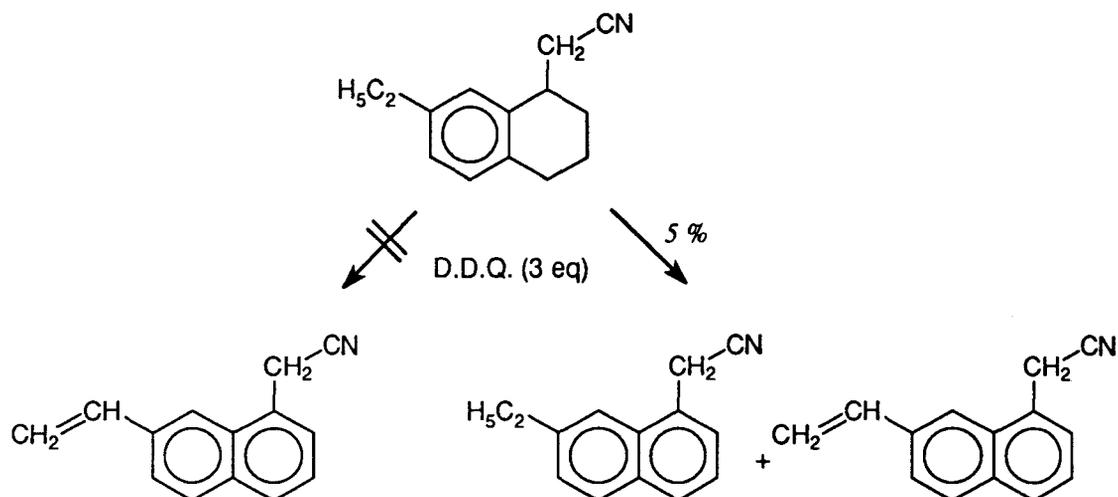


Par contre, en présence de 2 équivalents de D.D.Q. dans le dioxanne à 60 °C pendant 8 heures, nous avons obtenu un mélange de produits aromatisés, en proportions équivalentes, mais avec un très faible rendement (5 %).



La structure de ces deux composés a été mise en évidence grâce à la spectroscopie de R.M.N., mais ces deux produits n'ont pu être séparés.

En présence de trois équivalents de D.D.Q., nous pensions obtenir le seul dérivé 7-vinyl naphthalénique. Cependant, les différents essais que nous avons réalisés nous ont conduit au même mélange, avec le même rendement.



c- Tentatives d'aromatisation du 2-(7-éthyl -1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthyl acétamide :

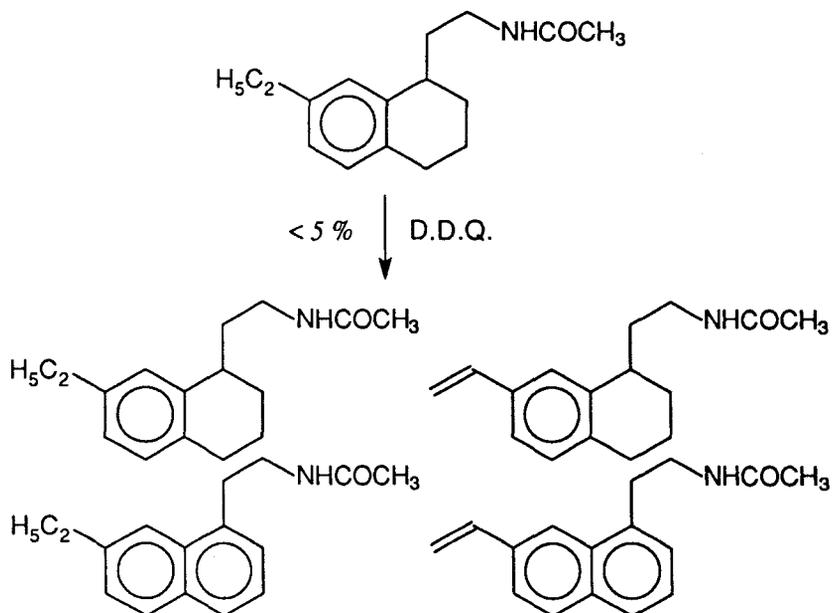
*c.1- En présence de D.D.Q. :*

Que ce soit en présence de 2 ou 3 équivalents de D.D.Q., nous avons toujours obtenu un mélange de produits, et ceci avec un très faible rendement.

Les produits n'ont pas été identifiés, mais l'analyse spectroscopique de R.M.N. révèle la présence dans le mélange :

- de protons vinyliques en position aromatique
- de protons alkyles du 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène
- de protons aromatiques naphtaléniques.

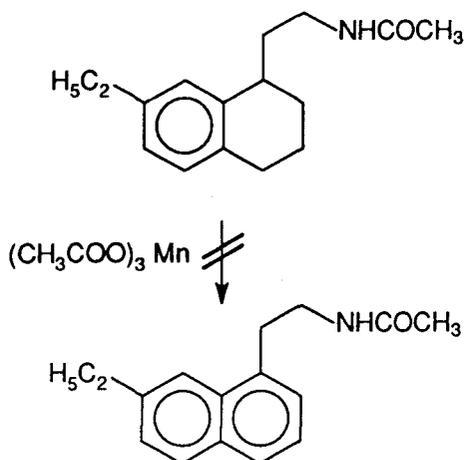
On peut donc envisager la formation des produits suivants :



*c.2- Par action du triacétate de manganèse :*

Le triacétate de manganèse est un réactif employé pour l'aromatisation de composés hétérocycliques (Ketcha 1988).

Des essais d'aromatisation du N-2-(7-éthyl -1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthyl acétamide ne nous ont jamais permis d'obtenir le dérivé naphthalénique attendu.



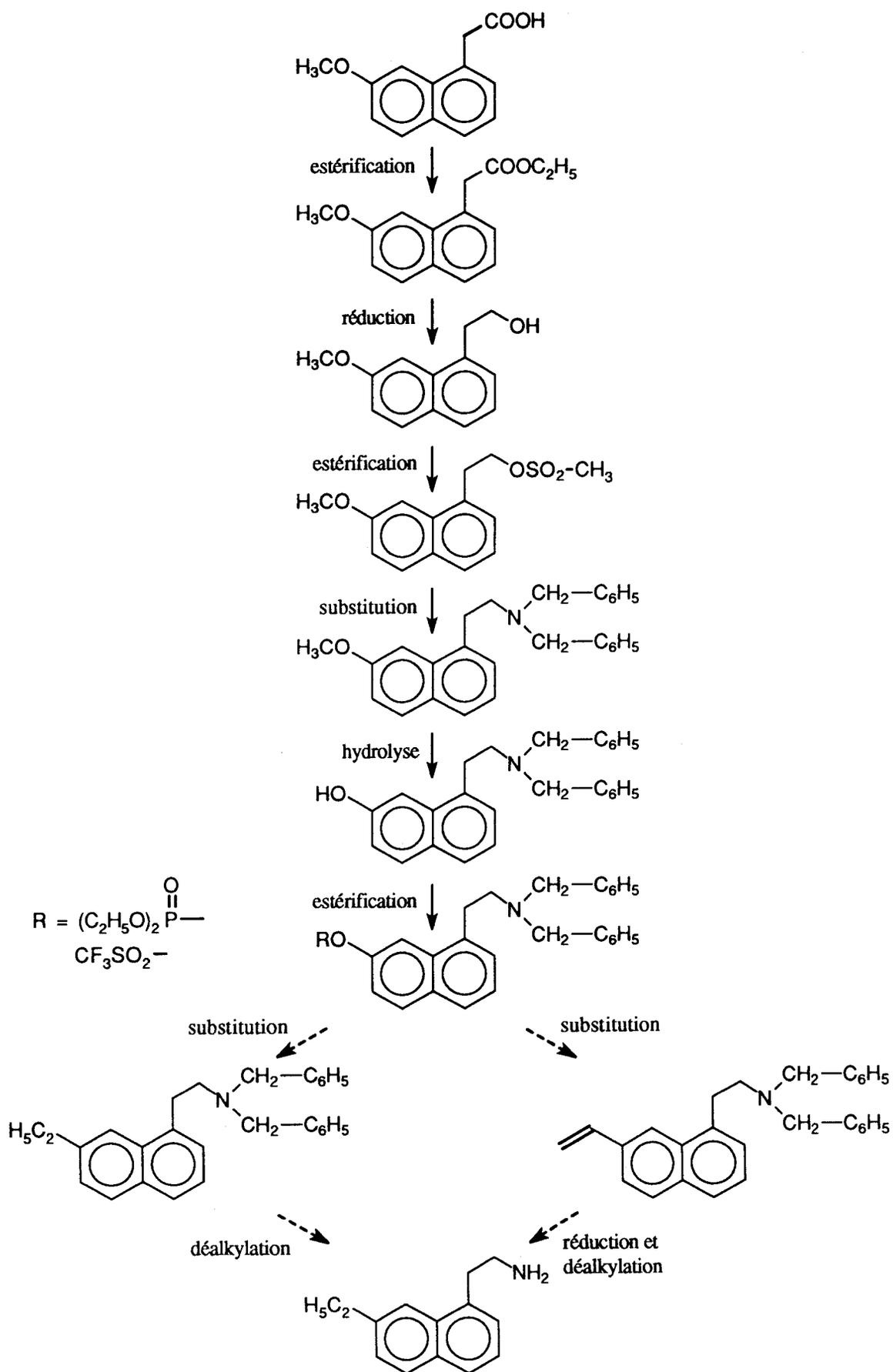
La présence d'un hétéroatome dans le cycle semble donc un élément nécessaire à l'aromatisation.

**D.2-Tentative de synthèse de la 2-(7-éthyl naph-1-yl) éthylamine:**

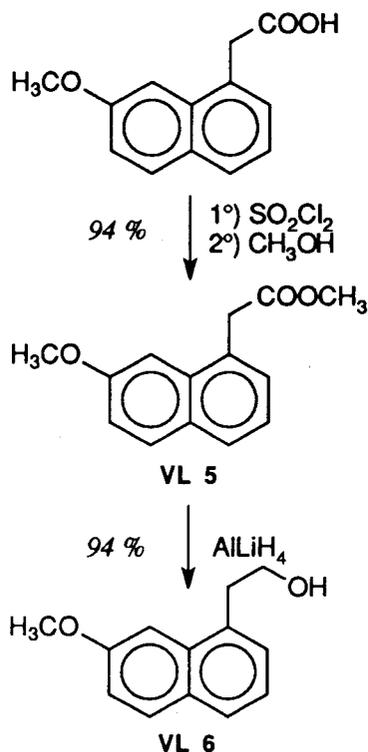
L'aromatisation des dérivés tétrahydronaphtaléniques ayant échoué, nous avons alors envisagé de réaliser la synthèse à partir de précurseurs aromatiques.

Cette synthèse consiste à substituer un groupement activé sur un cycle naphthalénique par un groupement éthyle (Tanaka 1992 ; Liu 1993).

Nous avons envisagé le schéma de synthèse ci-après :

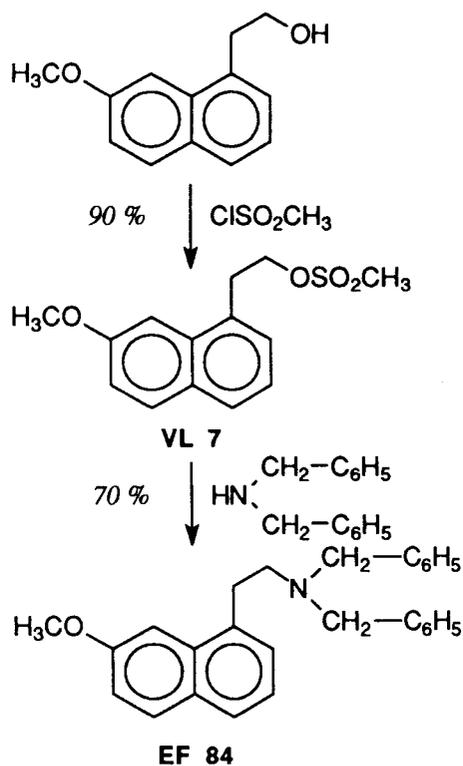


L'acide 2-(7-méthoxy naphht-1-yl) acétique a été réduit en l'alcool correspondant en deux étapes (Leclerc 1993). Dans le méthanol à froid, en présence de chlorure de thionyle, l'acide 2-(7-méthoxy naphht-1-yl) acétique nous a conduit à l'ester méthylique qui a ensuite été réduit en alcool par action de l'hydruire mixte d'aluminium et de lithium.



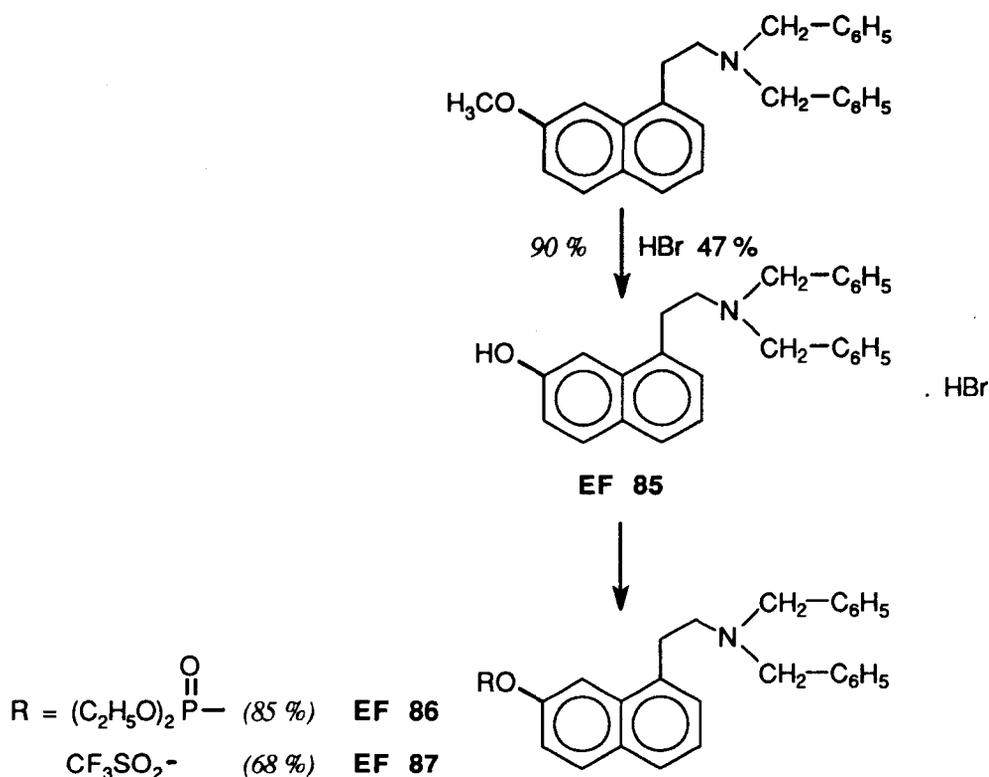
Par action du chlorure de mésyle (King 1993) nous avons obtenu le mésylate correspondant qui, dans la dibenzylamine à chaud a conduit à la N,N-dibenzyl-2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthylamine.

La dibenzylamine est utilisée à la fois comme solvant et comme réactif.

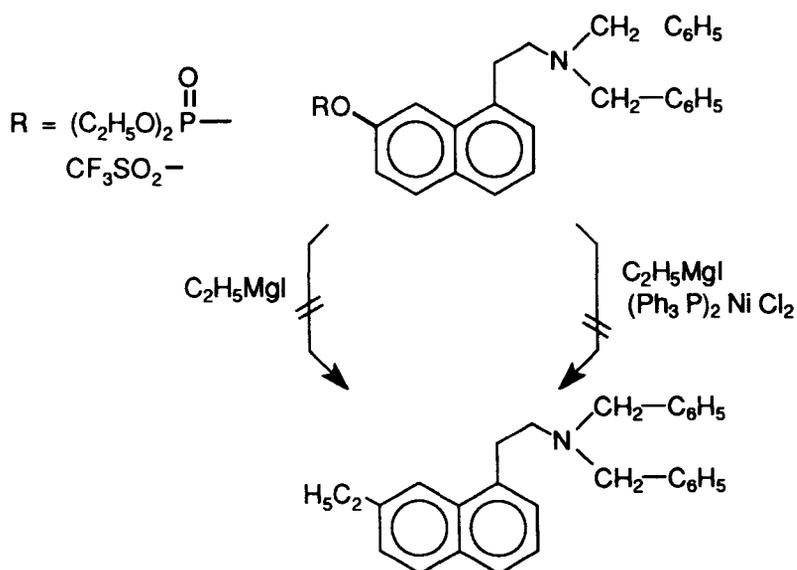


Nous avons ensuite remplacé la fonction méthoxy par un groupement activant.

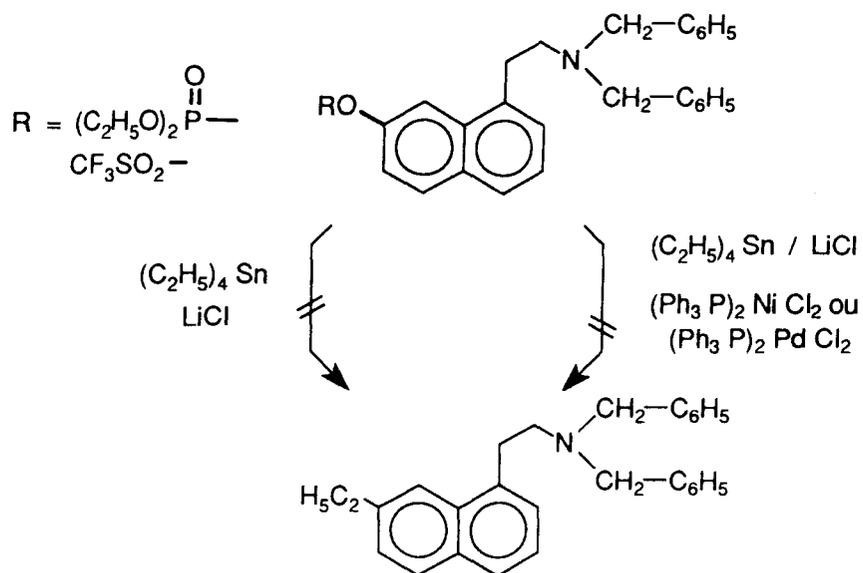
Le groupement méthoxy a tout d'abord été hydrolysé par action d'une solution d'acide bromhydrique à 47 %. La fonction phénol libérée a ensuite été estérifiée par action du chlorure de l'acide diéthylphosphorique (Tanaka 1992), ou de l'anhydride trifluorométhyl sulfonique (Liu 1993).



Que ce soit avec l'ester phosphorique ou avec l'ester triflique, nous n'avons jamais réussi à substituer la fonction ester par l'iodure d'éthyle magnésium, utilisé seul ou en présence du chlorure de bis triphénylphosphine nickel (Tanaka 1992).

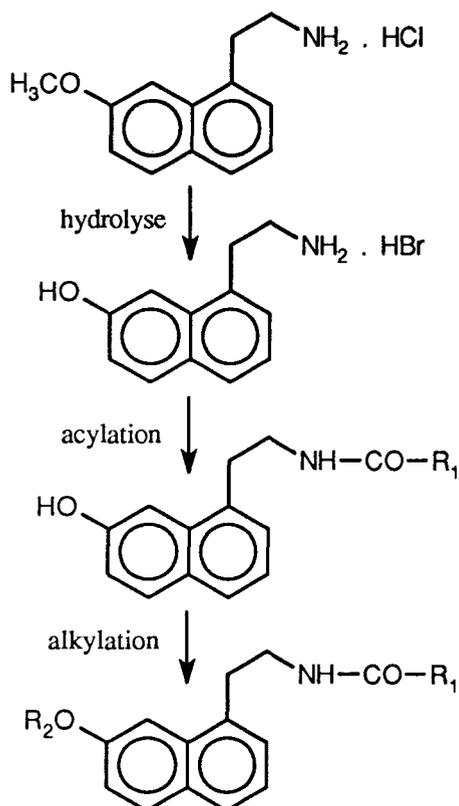


Des essais de substitution nucléophile aromatique par action du tétraéthyl étain, avec ou sans le chlorure de bis triphénylphosphine nickel (Hayashi 1981) ou le chlorure de bis triphénylphosphine palladium (Liu 1993), n'ont pas conduit au dérivé attendu.

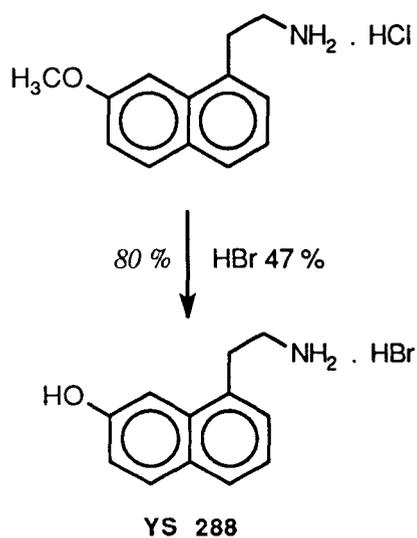


## E- Synthèse des éthers naphthaléniques :

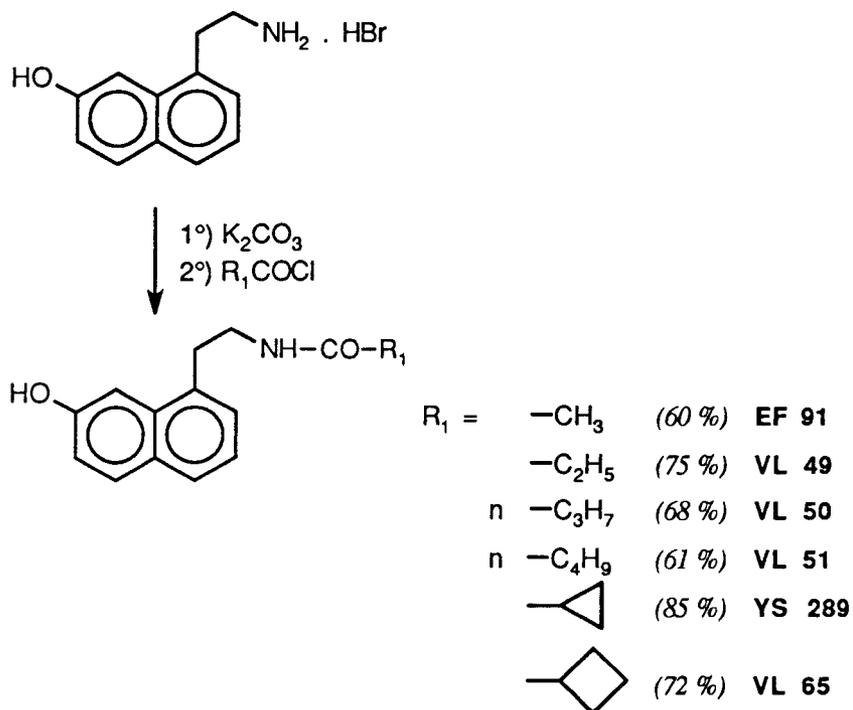
Ces éthers ont été obtenus en trois étapes à partir du chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine.



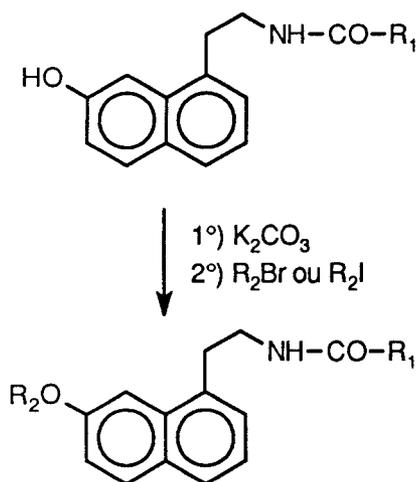
Le chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine a été déméthylé à chaud dans l'acide bromhydrique à 47 % (Yous 1992b).



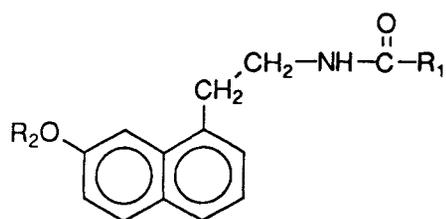
La fonction amine a ensuite été acylée par action du chlorure d'acide choisi en présence de carbonate de potassium (Yous 1992a). La sélectivité de cette acylation réside dans le fait que nous n'avons utilisé qu'un seul équivalent de chlorure d'acide.



Enfin, la fonction phénol a été alkylée par le dérivé halogéné approprié en présence de carbonate de potassium (Yous 1992b).

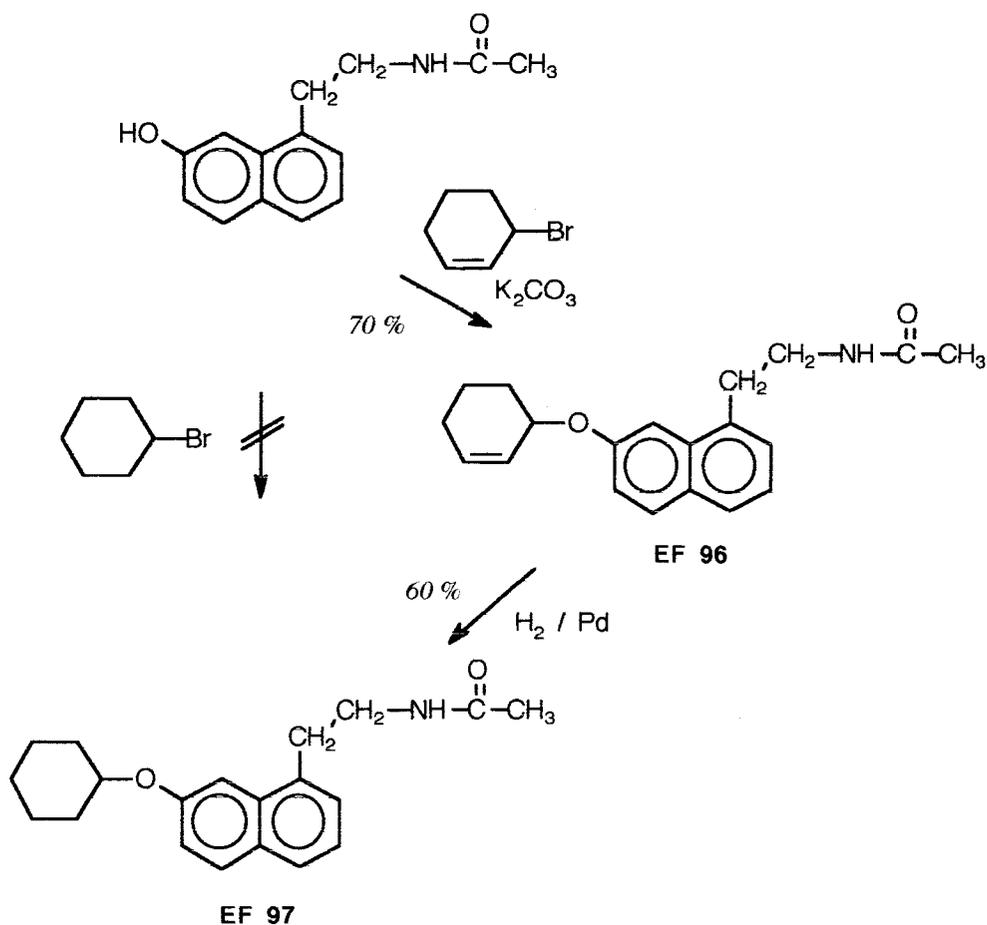


Nous avons ainsi réalisé la synthèse des éthers suivants :



$R_1 = \text{CH}_3$ ,			$R_1 = -\text{C}_2\text{H}_5$ ,		
$R_2 = -\text{C}_2\text{H}_5$	(70 %)	<b>EF 92</b>	$R_2 = -\text{C}_2\text{H}_5$	(64 %)	<b>EF 118</b>
$R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$	(75 %)	<b>EF 93</b>	$R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$	(65 %)	<b>EF 119</b>
$R_2 = n-\text{C}_4\text{H}_9$	(73 %)	<b>EF 115</b>	$R_2 = n-\text{C}_4\text{H}_9$	(60 %)	<b>EF 120</b>
$R_2 = n-\text{C}_5\text{H}_{11}$	(62 %)	<b>EF 116</b>	$R_2 = n-\text{C}_5\text{H}_{11}$	(62 %)	<b>EF 121</b>
$R_2 = n-\text{C}_6\text{H}_{13}$	(50 %)	<b>EF 95</b>	$R_2 = n-\text{C}_6\text{H}_{13}$	(63 %)	<b>EF 122</b>
$R_2 = -\text{CH}_2-\triangle$	(70 %)	<b>EF 94</b>	$R_2 = -\text{CH}_2-\triangle$	(68 %)	<b>EF 123</b>
$R_1 = n-\text{C}_3\text{H}_7$ ,			$R_1 = n-\text{C}_4\text{H}_9$ ,		
$R_2 = -\text{C}_2\text{H}_5$	(61 %)	<b>EF 126</b>	$R_2 = -\text{C}_2\text{H}_5$	(65 %)	<b>EF 129</b>
$R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$	(65 %)	<b>EF 127</b>	$R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$	(63 %)	<b>EF 130</b>
$R_1 = \triangle$ ,			$R_1 = \diamond$ ,		
$R_2 = -\text{C}_2\text{H}_5$	(70 %)	<b>EF 132</b>	$R_2 = -\text{C}_2\text{H}_5$	(71 %)	<b>EF 135</b>
$R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$	(80 %)	<b>EF 133</b>	$R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$	(73 %)	<b>EF 136</b>
$R_2 = -\text{CH}_2-\triangle$	(70 %)	<b>EF 99</b>			

L'action du bromo cyclohexane sur le N-2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl acétamide ne nous a pas conduit au dérivé désiré. Nous avons donc dans un premier temps condensé le 3-bromo cyclohexène. Le produit obtenu, huileux, n'a pas été purifié. La double liaison a ensuite été réduite dans l'éthanol à 95° par hydrogénation catalytique en présence de palladium.

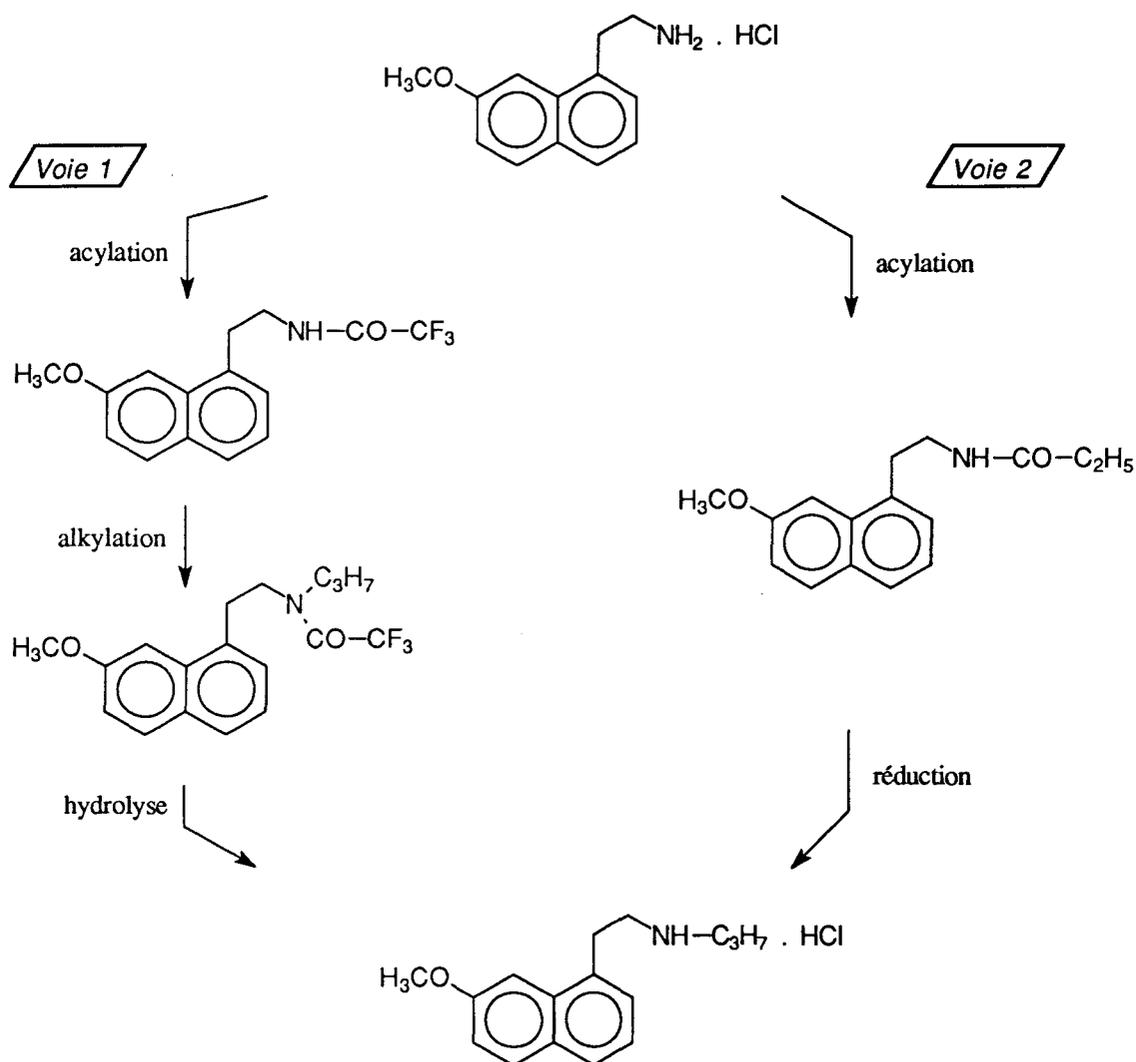


## F- Synthèse du N-propyl-2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl acétamide :

### F.1- Synthèse de la N-propyl-2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthylamine :

L'alkylation directe de la 2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthylamine par l'iodure de propyle n'a pas été envisagée car des travaux antérieurs d'alkylation par l'iodure de méthyle s'étaient soldés par des échecs. Le problème majeur était le manque de sélectivité de l'alkylation et la formation du dérivé diméthylé difficilement séparable (Yous 1992b).

Nous avons alors envisagé deux voies de synthèse pour accéder à cette amine :



#### a- Voie 1 :

Nous avons, dans un premier temps, envisagé d'accéder à cette amine en suivant le protocole utilisé par Yous pour la synthèse du dérivé N-méthylé (Yous 1992b).

La première étape consiste à protéger l'amine primaire par un groupement qui va laisser à l'hydrogène un caractère suffisamment acide pour permettre l'alkylation. Le groupement trifluorométhyle, fortement électroattracteur, exalte l'acidité de l'hydrogène porté par l'azote. D'autre part, la fonction trifluoroacétamide est facilement clivable, dans des conditions douces (Yous 1992b).

Nous avons donc traité le chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthylamine par l'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane en présence de pyridine. Nous avons obtenu le dérivé amidé avec un rendement de 86 %.

La propylation a été effectuée au moyen de l'iodure de propyle, par une catalyse basique utilisant le carbonate de potassium dans le diméthylformamide à chaud. Le dérivé N-propylé a été obtenu avec un faible rendement de 31 %.

L'amide tertiaire a ensuite été déprotégée par chauffage dans un mélange méthanol-eau (1-2) en présence de carbonate de potassium. La N-propyl-2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthylamine a été isolée et purifiée sous forme de chlorhydrate, avec un rendement de 75 %.

Le problème majeur de cette voie de synthèse est le faible rendement (31 %) de la propylation qui conduit à un rendement global de la réaction de 9 %.

C'est pourquoi nous avons envisagé une deuxième méthode d'obtention.

b- Voie 2 :

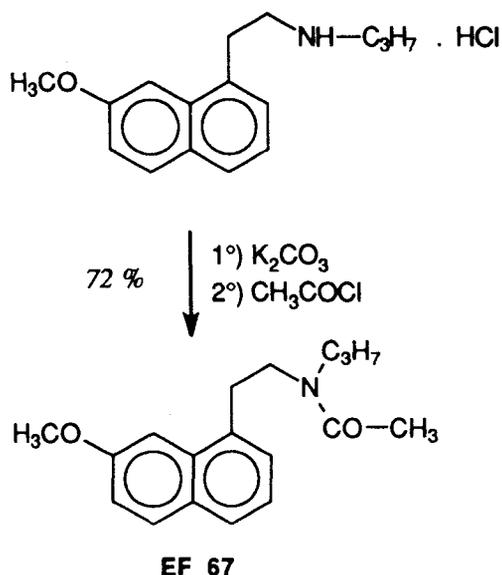
Le traitement du chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthylamine par le chlorure de l'acide propanoïque dans un mélange eau-chloroforme, à froid et en présence de carbonate de potassium, nous a permis d'obtenir le N-2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthylpropionamide (Yous 1992a), avec un rendement de 72 %.

La fonction amide a ensuite été réduite dans le tétrahydrofurane anhydre en présence d'hydrure mixte d'aluminium et de lithium pour conduire à l'amine N-propylée que nous avons purifiée sous forme de chlorhydrate, avec un rendement de 70 %.

Le rendement global de cette deuxième voie de synthèse est de l'ordre de 50 %.

## F.2- Acétylation de la fonction amine :

L'amine a été acétylée en milieu biphasique et en présence de carbonate de potassium par le chlorure d'acétyle (Yous 1992a).



## **PARTIE EXPERIMENTALE**

## REMARQUES GENERALES :

Les rendements expérimentaux décrits sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière première mise en oeuvre.

Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un appareil BÜCHI SMP-20 et ne sont pas corrigés.

La pureté des produits est vérifiée systématiquement par chromatographie sur couche mince :

- support : gel de silice 60F254 d'épaisseur 0,2 mm  
référence 5735 Merck
- révélation : lampe UV ( $\lambda = 254$  ou  $366$  nm).

Les produits huileux sont chromatographiés sur colonne (gel de silice, 70-230 Mesch, 60 Å, référence : 28,862-4 Aldrich), dans un éluant approprié.

Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 297, en pastille de bromure de potassium.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été réalisés dans le Laboratoire d'application R.M.N., service commun de physico-chimie de l'Université de Lille II, sur des spectrophotomètres BRUCKER WP 80 SY ou BRUCKER AC 300 P (référence interne : T.M.S.), à des fréquences respectives de 80 et 300 MHz.

*abréviations utilisées :*

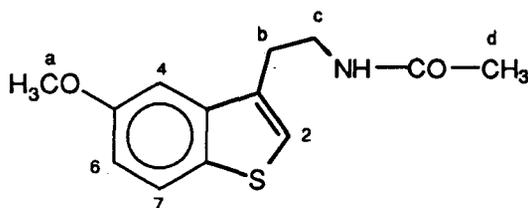
- s. : singulet
- d. : doublet
- d.d. : doublet dédoublé
- t. : triplet
- q. : quadruplet
- m. : massif

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central d'analyses du C.N.R.S. de Solaise Vernaison.

## A- Synthèse des ligands benzo[b]thiophéniques :

### A.1- Synthèse des N-acyl-2-(5-méthoxy benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamines :

#### 2-(5-METHOXY BENZO[b]THIOPHEN-3-YL) ETHYL ACETAMIDE (HAM 110)



#### Réactifs :

Chlorhydrate de la 2-(5-méthoxy benzo[b]thiophèn-3-yl)	
éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure d'acétyle	: 0,0083 mole (0,65 g)
Carbonate de potassium	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Eau	: 8 cm <sup>3</sup>

#### Mode opératoire :

Dans une fiole de 100 cm<sup>3</sup>, dissoudre 2 g du chlorhydrate de la 2-(5-méthoxy benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamine dans un mélange chloroforme-eau (15-8) puis ajouter 3,3 g de carbonate de potassium.

Refroidir dans un bain de glace-sel.

Sous forte agitation magnétique, ajouter goutte à goutte 0,65 g du chlorure d'acétyle.

Maintenir l'agitation pendant 30 minutes.

Extraire la phase chloroformique, la laver par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Recristalliser le résidu obtenu.

#### Caractéristiques :

249,32 g/mole pour C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S

Poudre blanche

Température de fusion : 98-100 °C (Campagne 1970 : 99-100 °C)

Rf : 0,52      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : acétate d'éthyle

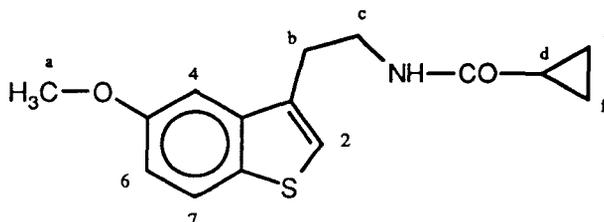
Rendement : 80 %

#### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3270	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2970-2870	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1550	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,90	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (d)	
3,00	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-c</sub> = 6,40 Hz
3,65	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,80	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
5,80	ppm (m., 1H)	: NH	
7,15	ppm (m., 3H)	: H <sub>6</sub> , H <sub>2</sub> et H <sub>4</sub>	
7,70	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,20 Hz

**2-(5-METHOXY BENZO[b]THIOPHEN-3-YL)  
ETHYL CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE (HAM 112)**

**Réactifs :**

Chlorhydrate de la 2-(5-méthoxy benzo[b]thiophèn-3-yl)	
éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique	: 0,0083 mole (0,87 g)
Carbonate de potassium	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Eau	: 8 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110.

**Caractéristiques :**

275,36 g/mole pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 124-126 °C  
 Rf : 0,65            éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : cyclohexane  
 Rendement : 85 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3240	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2960-2890	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1625	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ) :

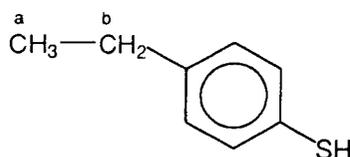
0,70 et 1,00	ppm (m., 4H)	: $\text{CH}_2$ (e) et $\text{CH}_2$ (f)
1,25	ppm (m., 1H)	: CH (d)
3,00	ppm (t., 2H)	: $\text{CH}_2$ (b) $J_{b-c} = 6,50 \text{ Hz}$
3,60	ppm (t., 2H)	: $\text{CH}_2$ (c)
3,90	ppm (s., 3H)	: $\text{CH}_3$ (a)
5,80	ppm (m., 1H)	: NH
7,10	ppm (m., 3H)	: $\text{H}_6$ , $\text{H}_2$ et $\text{H}_4$
7,80	ppm (d., 1H)	: $\text{H}_7$ $J_{ortho} = 8,35 \text{ Hz}$

### Analyse élémentaire :

Calculé:	C : 65,42 %	H : 6,22 %	N : 5,08 %
Trouvé:	C : 65,05 %	H : 6,01 %	N : 4,81 %

### A.2- Synthèse des N-acyl-2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamines :

#### 4-ETHYL BENZENE THIOL



### Réactifs :

Chlorure de l'acide 4-éthyl benzène sulfonique	: 0,024 mole (5 g)
Hydrure mixte d'aluminium et de lithium	: 0,096 mole (3,6 g)
Tétrahydrofurane anhydre	: 20 $\text{cm}^3$

### Mode opératoire :

Dans un ballon de 100  $\text{cm}^3$ , ajouter sous agitation magnétique 3,6 g d'hydrure mixte d'aluminium et de lithium à 20  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane anhydre. Refroidir dans un bain de glace puis ajouter goutte à goutte 5 g du chlorure de l'acide 4-éthyl benzène sulfonique.

Agiter pendant 3 heures.

Verser le mélange réactionnel dans de la glace. Extraire la phase aqueuse par l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de gel de silice.

### Caractéristiques :

138,23 g/mole pour  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{S}$

Huile incolore

Rf : 0,85 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-2-1)

Purification par chromatographie sur colonne

éluant : éther-hexane-éther de pétrole (2-2-1)

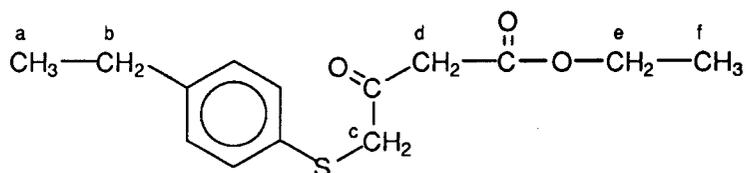
Rendement : 70 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3080	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2960-2860	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
2560	cm <sup>-1</sup>	: v SH
1490	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,25	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,80 Hz
2,65	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,80 Hz
3,40	ppm (s., 1H)	: SH (atténué dans D <sub>2</sub> O)	
7,20	ppm (m., 4H)	: H aromatiques	

**4-(4-ETHYL PHENYL THIO) ACETOACETATE D'ETHYLE (EF 56)****Réactifs :**

4-Ethyl benzène thiol	: 0,025 mole (3,2 g)
4-Chloro acétoacétate d'éthyle	: 0,026 mole (4,2 g)
Pyridine	: 0,1 mole (8 cm <sup>3</sup> )
Ether anhydre	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup> dissoudre sous agitation magnétique, 3,2 g de 4-éthyl benzène thiol dans 8 cm<sup>3</sup> de pyridine et 10 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Ajouter goutte à goutte 4,2 g de 4-chloro acétoacétate d'éthyle.

Agiter la solution pendant 2 heures à température ambiante puis verser dans la glace.

Extraire la phase organique, la laver avec une solution d'acide chlorhydrique 1N puis à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium et l'évaporer sous pression réduite.

Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de gel de silice.

**Caractéristiques :**

266,22 g/mole pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S

Huile incolore

Rf : 0,56 éluant : éther-hexane-éther de pétrole (2-2-1)

Purification par chromatographie sur colonne

éluant : éther-hexane-éther de pétrole (2-2-1)

Rendement : 50 %

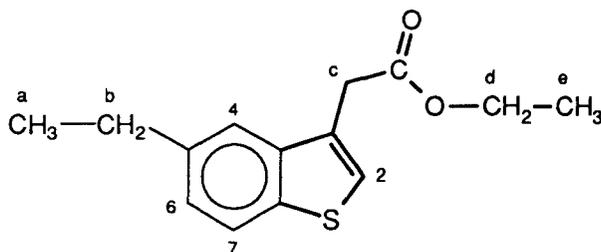
### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

2960-2860	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
Disparition de la bande SH		
1740	cm <sup>-1</sup>	: v CO ester
1710	cm <sup>-1</sup>	: v CO cétone
1490	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :

1,20	ppm (m., 6H)	: CH <sub>3</sub> (a) et CH <sub>3</sub> (f)	
2,65	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,90 Hz
3,70	ppm (s., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,75	ppm (s., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
4,20	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,90 Hz
7,20	ppm (m., 4H)	: H aromatiques	

### (5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL) ACETATE D'ETHYLE (EF 57)



### Réactifs :

4-(4-Ethyl phényl thio) acétoacétate d'éthyle	: 0,012 mole (3 g)
Acide polyphosphorique	: 30 g
Toluène	: 25 cm <sup>3</sup>
Pentaoxyde de phosphore	: 0,7 g

### Mode opératoire :

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> contenant 30 g d'acide polyphosphorique, ajouter 15 cm<sup>3</sup> de toluène puis 0,7 g de pentaoxyde de phosphore. Ajouter ensuite, en une seule fois, 3 g de 4-(4-éthyl phényl thio) acétoacétate d'éthyle, en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de toluène.

Agiter le mélange réactionnel pendant 5 heures à la température de 50 °C.

Verser le milieu réactionnel dans la glace. Extraire la phase aqueuse par l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de gel de silice.



**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup>, dissoudre 3 g de (5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) acétate d'éthyle dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol. Ajouter 3 cm<sup>3</sup> d'une solution de soude à 20 %.

Agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 14 heures.

Verser dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis extraire par l'éther.

Reprendre la phase aqueuse puis l'acidifier lentement, sous agitation magnétique, par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 6 N (jusque pH 3-4).

Essorer puis recristalliser le précipité qui se forme.

**Caractéristiques :**

220,28 g/mole pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S

Poudre blanche

Température de fusion : 125-127 °C

Rf : 0,74      éluant : éther-hexane-éther de pétrole (2-2-1)

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°-eau (1-7)

Rendement : 40 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3200-2900	cm <sup>-1</sup>	: v OH acide
2960-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1705	cm <sup>-1</sup>	: v CO acide

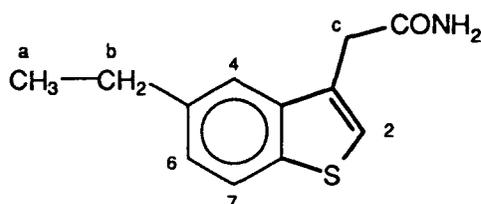
Disparition de la bande CO ester

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,18	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,58 Hz
2,78	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,58 Hz
3,89	ppm (s., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
7,22	ppm (m., 1H)	: H <sub>6</sub>	
7,36	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,56	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,76	ppm (m., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,33 Hz
9,50-10,50	ppm (m. 1H)	: H acide	

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 67,28 %	H : 4,71 %	O : 14,53 %	S : 14,56 %
Trouvé:	C : 65,32 %	H : 5,53 %	O : 14,50 %	S : 14,65 %

**(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL) ACETAMIDE (EF 59)****Réactifs :**

Acide (5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) acétique	: 0,006 mole (1,4 g)
Chlorure de thionyle	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Ether	: 30 cm <sup>3</sup>
Solution d'ammoniaque à 28 %	: 25 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans une fiole de 100 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 1,4 g d'acide (5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) acétique dans 15 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Ajouter, goutte à goutte, 3,3 g de chlorure de thionyle.

Agiter la solution pendant 3 heures à la température ambiante puis évaporer sous pression réduite.

Prendre le résidu dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther puis filtrer la solution sur papier.  
Refroidir le filtrat dans un bain de glace.

Ajouter en une seule fois 25 cm<sup>3</sup> d'une solution d'ammoniaque à 28 %.  
Essorer puis recristalliser le précipité qui se forme.

**Caractéristiques :**

219,29 g/mole pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NOS

Poudre blanche

Température de fusion : 201-203 °C

Rf : 0,35 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : hexane

Rendement : 65 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

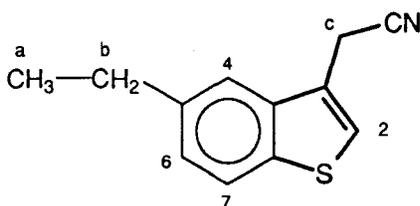
3340 et 3160	cm <sup>-1</sup>	: v NH <sub>2</sub> amide
2940-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
Disparition de la bande CO acide		
1650	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,25	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,40 Hz
2,75	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,40 Hz
3,60	ppm (s., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
7,00	ppm (m., 2H)	: NH <sub>2</sub>	
7,20	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,30 Hz J <sub>méta</sub> = 1,40 Hz
7,50	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,65	ppm (d., 1H)	: H <sub>4</sub>	J <sub>méta</sub> = 1,40 Hz
7,85	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,30 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 65,72 %	H : 5,97 %	N : 6,39 %
Trouvé:	C : 65,91 %	H : 6,05 %	N : 6,59 %

**(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL) ACETONITRILE (EF 60)****Réactifs :**

(5-Ethyl benzo[b]thiophèn-3-yl) acétamide	: 0,011 mole (2,5 g)
Triéthylamine	: 0,025 mole (2,5 g)
Anhydride trifluoroacétique	: 0,012 mole (2,7 g)
Tétrahydrofurane anhydre	: 20 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 2,5 g de (5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) acétamide dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre puis ajouter 2,5 g de triéthylamine.

Refroidir le mélange réactionnel dans un bain de glace-sel et ajouter goutte à goutte 2,7 g d'anhydride trifluoroacétique.

Continuer l'agitation pendant 1 heure puis évaporer sous pression réduite.

Prendre le résidu dans l'eau puis essorer et recristalliser le précipité obtenu.

**Caractéristiques :**

201,28 g/mole pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS

Poudre blanche

Température de fusion : 59-60 °C

Rf : 0,82                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°-eau (4-1)

Rendement : 62 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

Disparition des bandes NH<sub>2</sub> d'amide  
 2940-2830 cm<sup>-1</sup> : v CH alkyles  
 2230 cm<sup>-1</sup> : v CN  
 Disparition de la bande CO d'amide

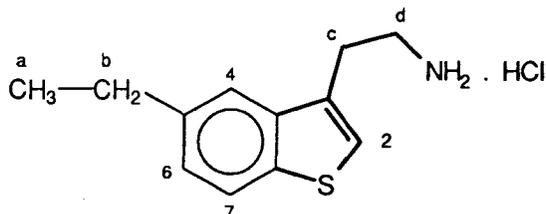
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,25	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,50 Hz
2,80	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,50 Hz
4,25	ppm (s., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
7,30	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,30 Hz J <sub>méta</sub> = 1,30 Hz
7,70	ppm (m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>4</sub>	
7,95	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,30 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé: C : 71,60 % H : 5,51 % N : 6,96 %  
 Trouvé: C : 71,78 % H : 5,68 % N : 6,99 %

**CHLORHYDRATE DE LA 2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL)  
 ETHYLAMINE (EF 61)**

**Réactifs :**

(5-Ethyl benzo[b]thiophèn-3-yl) acétonitrile : 0,005 mole (1 g)  
 Borane dans le diméthylsulfure : 0,005 mole (1 cm<sup>3</sup>)  
 Tétrahydrofurane anhydre : 30 cm<sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans une fiole de 100 cm<sup>3</sup> contenant 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, sous courant d'azote, ajouter sous agitation magnétique 1 cm<sup>3</sup> de borane dans le diméthylsulfure puis 1 g de (5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) acétonitrile.

Chauffer à reflux pendant 45 minutes, sous courant d'azote.

Refroidir à température ambiante puis verser dans de l'eau glacée. Acidifier par addition d'acide chlorhydrique 6 N (jusque pH 2-3) puis extraire par l'éther.

Reprendre la phase aqueuse et l'alcaliniser par addition d'une solution de carbonate de potassium à 10 % (jusque pH 9-10). Extraire de nouveau par l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Faire barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans la solution puis essorer le précipité formé.

Le chlorhydrate obtenu est purifié par trituration dans le cyclohexane.

### Caractéristiques :

241,77 g/mole pour  $C_{12}H_{16}ClNS$

Poudre blanche

Température de fusion : 159-161 °C

Rf : 0,15      éluant : acétone-toluène-cyclohexane-triéthylamine (5-3-2-1)

Solvant de recristallisation : acétate d'éthyle

Rendement : 60 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3240-2600  $cm^{-1}$       :  $\nu NH_3^+$

Disparition de la bande CN

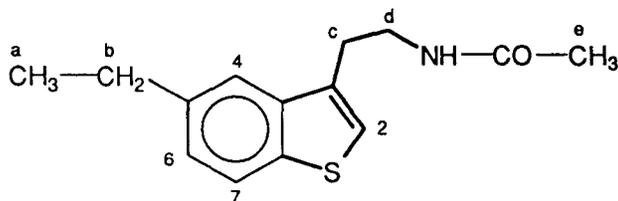
### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, $CDCl_3$ , $\delta$ ) :

1,30	ppm (t., 3H)	: $CH_3$ (a)	$J_{a-b} = 7,50$ Hz
2,75	ppm (q., 2H)	: $CH_2$ (b)	$J_{b-a} = 7,50$ Hz
3,15	ppm (m., 4H)	: $CH_2$ (c) et $CH_2$ (d)	
7,20	ppm (m., 1H)	: $H_6$	$J_{ortho} = 8,35$ Hz
7,50	ppm (m., 1H)	: $H_2$	
7,70	ppm (m., 1H)	: $H_4$	
7,95	ppm (d., 1H)	: $H_7$	$J_{ortho} = 8,35$ Hz
8,20	ppm (m., 3H)	: $NH_3^+$ (échangeables dans $D_2O$ )	

### Analyse élémentaire :

Calculé: C : 59,61 %    H : 6,67 %    N : 5,79 %    Cl : 14,66 %  
 Trouvé: C : 59,78 %    H : 6,78 %    N : 5,47 %    Cl : 14,28 %

### N-2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 62)



**Réactifs :**

Chlorhydrate de la 2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl)	
éthylamine	: 0,004 mole (1 g)
Chlorure d'acétyl	: 0,0044 mole (0,35 g)
Carbonate de potassium	: 0,012 mole (1,7 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Eau	: 8 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

247,35 g/mole pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NOS  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 87-88 °C  
 Rf : 0,46            éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 60 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3295	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3060	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2980-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1635	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

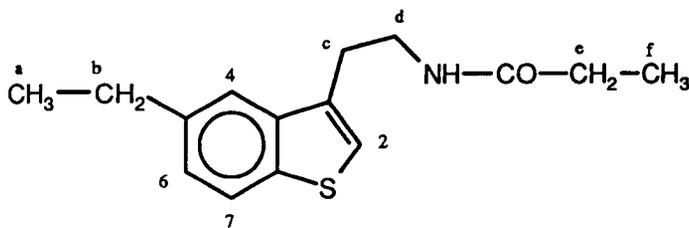
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,25	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,55 Hz
1,80	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (e)	
2,73	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,55 Hz
2,93	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 7,18 Hz
3,36	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
7,24	ppm (m., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,22 Hz
7,41	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,66	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,85	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,22 Hz
8,02	ppm (m., 1H)	: NH	

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 67,98 %	H : 6,93 %	N : 5,66 %
Trouvé:	C : 67,61 %	H : 6,86 %	N : 5,57 %

**N-2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL)  
ETHYL PROPIONAMIDE (EF 137)**



**Réactifs :**

Chlorhydrate de la 2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamine	: 0,002 mole (0,5 g)
Chlorure de propionyle	: 0,0023 mole (0,21 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Eau	: 8 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

261,37 g/mole pour C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NOS  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 92-93 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,46            éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 68 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3280	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2980-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

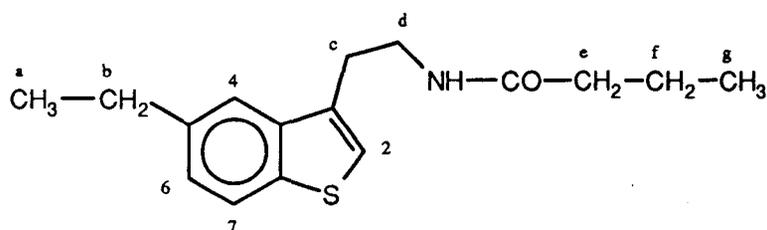
1,13	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (f)	J <sub>f-e</sub> = 7,62 Hz
1,29	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,35 Hz
2,16	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,62 Hz
2,78	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,35 Hz
3,06	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 6,83 Hz
3,63	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
4,96	ppm (m., 1H)	: NH	
7,13	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	

7,23	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,28 Hz J <sub>méta</sub> = 1,56 Hz
7,54	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,78	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,28 Hz

### Analyse élémentaire :

Calculé:	C : 68,92 %	H : 7,32 %	N : 5,35 %
Trouvé:	C : 68,98 %	H : 7,35 %	N : 5,34 %

### N-2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL) ETHYL BUTYRAMIDE (EF 138)



### Réactifs :

Chlorhydrate de la 2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl)	
éthylamine	: 0,002 mole (0,5 g)
Chlorure de butyryle	: 0,0023 mole (0,25 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Eau	: 8 cm <sup>3</sup>

### Mode opératoire :

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

### Caractéristiques :

275,40 g/mole pour C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NOS  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 62-64 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,60      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 72 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

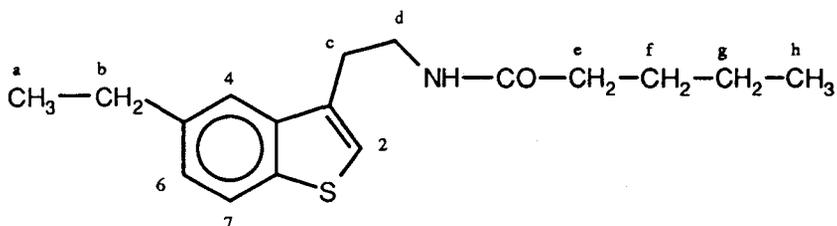
3290	cm <sup>-1</sup>	: ν NH amide
2980-2840	cm <sup>-1</sup>	: ν CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: ν CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: ν C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

0,91	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (g)	J <sub>g-f</sub> = 7,65 Hz
1,31	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,54 Hz
1,58	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
2,09	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,51 Hz
2,77	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,54 Hz
3,06	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 6,75 Hz
3,65	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
5,39	ppm (m., 1H)	: NH	
7,13	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,23	ppm (m., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,30 Hz
7,57	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,75	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,30 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 69,78 %	H : 7,68 %	N : 5,08 %
Trouvé:	C : 69,54 %	H : 7,69 %	N : 4,76 %

**N-2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL)  
ETHYL VALERAMIDE (EF 139)**

**Réactifs :**

Chlorhydrate de la 2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl)	
éthylamine	: 0,002 mole (0,5 g)
Chlorure de valéryle	: 0,0023 mole (0,28 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Eau	: 8 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

289,43 g/mole pour C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NOS
Poudre blanche
Température de fusion : 61-63 °C
Rf : 0,65                    éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)
Solvant de recristallisation : hexane
Rendement : 75 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3305	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2940-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1610	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1570	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

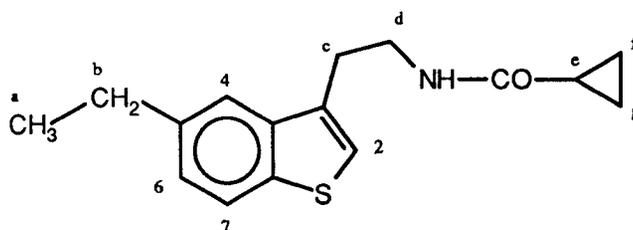
### Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :

0,88	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (h)	J <sub>h-g</sub> = 7,29 Hz
1,32	ppm (m., 5H)	: CH <sub>3</sub> (a) et CH <sub>2</sub> (g)	
1,56	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
2,12	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,62 Hz
2,78	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,57 Hz
3,05	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 6,72 Hz
3,63	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
5,51	ppm (m., 1H)	: NH	
7,12	ppm (m., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,35 Hz
7,23	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,56	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,73	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,35 Hz

### Analyse élémentaire :

Calculé:	C : 70,54 %	H : 8,01 %	N : 4,84 %
Trouvé:	C : 70,50 %	H : 8,19 %	N : 4,84 %

### N-2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL) ETHYL CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE (EF 140)



### Réactifs :

Chlorhydrate de la 2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamine	: 0,002 mole (0,5 g)
Chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique	: 0,0023 mole (0,24 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Eau	: 8 cm <sup>3</sup>

### Mode opératoire :

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**273,38 g/mole pour C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NOS

Poudre blanche

Température de fusion : 92-94 °C

Rf : 0,70      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : hexane

Rendement : 79 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3270	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2940-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

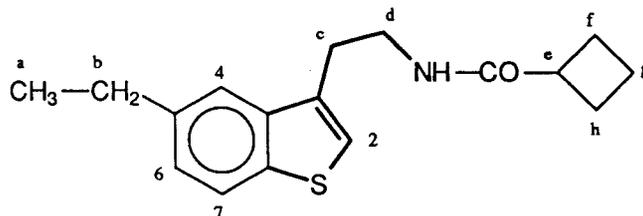
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

0,72 et 0,98	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (f) et CH <sub>2</sub> (g)	
1,30	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,60 Hz
1,63	ppm (m., 1H)	: CH (e)	
2,78	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,60 Hz
3,07	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 6,61 Hz
3,66	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
5,70	ppm (m., 1H)	: NH	
7,15	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,23	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,33 Hz J <sub>méta</sub> = 1,49 Hz
7,58	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,78	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,33 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé: C : 70,29 % H : 7,01 % N : 5,12 %

Trouvé: C : 69,91 % H : 6,97 % N : 5,32 %

**N-2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL)  
ETHYL CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE (EF 63)**

**Réactifs :**

Chlorhydrate de la 2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl)	
éthylamine	: 0,002 mole (0,5 g)
Chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique	: 0,0023 mole (0,27 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Chloroforme	: 15 cm <sup>3</sup>
Eau	: 8 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

286,40 g/mole pour C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NOS  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 105-107 °C  
 Rf : 0,70      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 70 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3275	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3070	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2980-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1550	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

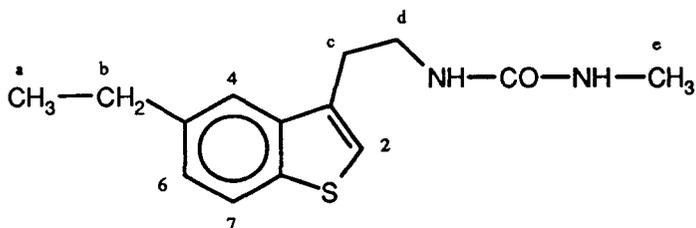
1,25	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,53 Hz
1,97	ppm (m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (f), CH <sub>2</sub> (g) et CH <sub>2</sub> (h)	
2,57	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,53 Hz
2,95	ppm (m., 3H)	: CH <sub>2</sub> (c) et CH (e)	
3,36	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
7,25	ppm (m., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,27 Hz
7,40	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,68	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,85	ppm (m., 2H)	: H <sub>7</sub> et NH	

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 71,29 %	H : 7,04 %	N : 4,89 %	S : 11,20 %
Trouvé:	C : 70,88 %	H : 7,32 %	N : 4,90 %	S : 11,02 %

### A.3- Synthèse des urées N-N' disubstituées :

#### N-2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL) ETHYL N'-METHYLUREE (EF 142)



#### Réactifs :

2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamine	: 0,0024 mole (0,5 g)
Isocyanate de méthyle	: 0,0026 mole (0,15 g)
Ether	: 15 cm <sup>3</sup>

#### Mode opératoire :

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 0,5 g de 2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamine dans 15 cm<sup>3</sup> d'éther puis ajouter 0,15 g d'isocyanate de méthyle.

Laisser le mélange réactionnel 30 minutes sous agitation à la température ambiante. Essorer le précipité qui s'est formé puis le recrystalliser.

#### Caractéristiques :

262,36 g/mole pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 133-135 °C  
 Rf : 0,56      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recrystallisation : toluène-hexane (1-2)  
 Rendement : 80 %

#### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

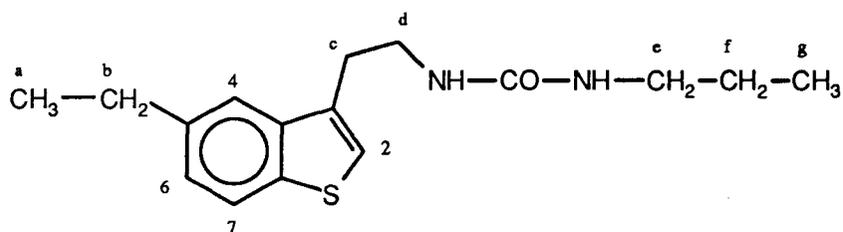
3310	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2940-2770	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1610	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1570	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

#### Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :

1,29	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,58 Hz
2,69	ppm (d., 3H)	: CH <sub>3</sub> (e)	J <sub>C-N</sub> = 4,02 Hz
2,77	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,58 Hz

3,01	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 6,62 Hz
3,52	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
4,55 et 4,66	ppm (m., 2H)	: NH urée	
7,11	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,22	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,26 Hz J <sub>méta</sub> = 1,45 Hz
7,57	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,76	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,26 Hz

**N-2-(5-ETHYL BENZO[b]THIOPHEN-3-YL)  
ETHYL N'-PROPYLUREE (EF 143)**



**Réactifs :**

2-(5-éthyl benzo[b]thiophèn-3-yl) éthylamine	: 0,0024 mole (0,5 g)
Isocyanate de propyle	: 0,0026 mole (0,22 g)
Ether	: 15 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de la méthylurée EF 142, page 85.

**Caractéristiques :**

290,42 g/mole pour C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 137-139 °C  
 Rf : 0,60      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 85 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3300	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2930-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1600	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1560	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

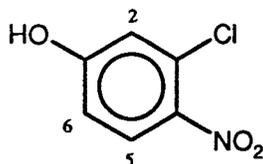
0,87	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (g)	J <sub>g-f</sub> = 7,39 Hz
1,29	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,58 Hz
1,43	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
2,76	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,58 Hz
3,02	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (e)	
3,52	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
4,59	ppm (m., 2H)	: NH urée	
7,09	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
7,19	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,13 Hz J <sub>méta</sub> = 1,16 Hz
7,55	ppm (m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,74	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,13 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 66,17 %	H : 7,64 %	N : 9,65 %
Trouvé:	C : 66,25 %	H : 7,74 %	N : 9,52 %

## B- Synthèse des ligands benzimidazoliques :

### 3-CHLORO-4-NITROPHENOL



#### Réactifs :

3-Chlorophénol	: 0,08 mole (10 g)
Acide nitrique 68% (d=1,41)	: 0,08 mole (5,25 cm <sup>3</sup> )
Acide acétique glacial	: 20 cm <sup>3</sup>

#### Mode opératoire :

Dans une fiole de 100 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 10 g de 3-chlorophénol dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. Refroidir la solution dans un bain de glace-sel.

Ajouter, goutte à goutte, une solution de 5,25 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique 68 % dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. Continuer l'agitation pendant 30 minutes.

Verser la solution dans la glace pilée.

Extraire par l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer à sec.

Recristalliser le résidu obtenu.

#### Caractéristiques :

173,57 g/mole pour C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>3</sub>

Poudre blanche

Température de fusion : 120-121 °C (Ungnade 1952 : 121-122 °C)

Rf : 0,59 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-2-1)

Solvant de recristallisation : chloroforme-cyclohexane (1-5)  
puis eau

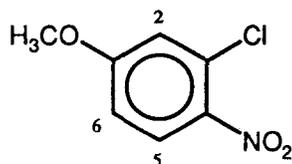
Rendement : 30 %

#### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3450-3200	cm <sup>-1</sup>	: v OH
3080	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
1570	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1500	cm <sup>-1</sup>	: v NO <sub>2</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

6,35	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 9,10 Hz
			J <sub>méta</sub> = 2,55 Hz
6,55	ppm (d., 1H)	: H <sub>2</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,55 Hz
7,55	ppm (d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 9,10 Hz
10,80	ppm (m., 1H)	: OH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)	

**3-CHLORO-4-NITROANISOLE**

**Réactifs :**

3-Chloro-4-nitrophénol	: 0,029 mole (5 g)
Iodométhane	: 0,032 mole (4,6 g)
Carbonate de potassium	: 0,032 mole (4,5 g)
Acétonitrile	: 40 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique, 5 g de 3-chloro-4-nitrophénol dans 40 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Ajouter 4,5 g de carbonate de potassium puis 4,6 g d'iodométhane.

Chauffer à reflux pendant 4 heures.

Essorer le précipité, évaporer le filtrat sous pression réduite puis recristalliser le résidu d'évaporation.

**Caractéristiques :**

187,58 g/mole pour C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>3</sub>

Poudre blanche

Température de fusion : 54-56 °C (Ungnade 1952 : 53-55 °C)

R<sub>f</sub> : 0,79 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-2-1)

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°-eau (5-1)

Rendement : 74 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

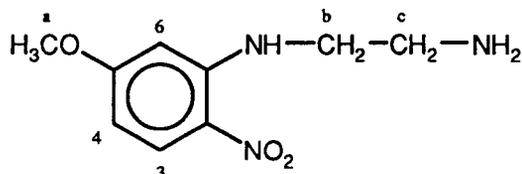
Disparition de la bande OH

3080	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2990-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1510	cm <sup>-1</sup>	: v NO <sub>2</sub>

### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO $d_6$ , $\delta$ ) :

3,80	ppm (s., 3H)	: OCH <sub>3</sub>	
7,15	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,60 Hz J <sub>méta</sub> = 2,85 Hz
7,35	ppm (d., 1H)	: H <sub>2</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,85 Hz
8,10	ppm (d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,60 Hz

### N-(5-METHOXY-2-NITROPHENYL) ETHYLENE DIAMINE (EF22)



### Réactifs :

3-Chloro-4-nitroanisole	: 0,026 mole (5 g)
Ethylène diamine	: 0,133 mole (8 g)
Bromure cuivrique	: 0,01 mole (2,5 g)

### Mode opératoire :

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 5 g de 3-chloro-4-nitroanisole dans 8 g d'éthylène diamine. Ajouter par petites quantités 2,5 g de bromure cuivrique.

Chauffer à 60°C pendant 4 heures.

Laisser refroidir à température ambiante.

Verser dans l'eau. Essorer puis recristalliser le précipité qui se forme.

### Caractéristiques :

211,21 g/mole pour C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Poudre jaune

Température de fusion : 96-98 °C

Rf : 0,11 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-2-1)

Solvant de recristallisation : eau

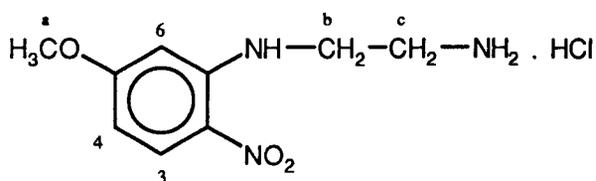
Rendement : 92 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3330	cm <sup>-1</sup>	: v NH
3285	cm <sup>-1</sup>	: v NH <sub>2</sub>
2970-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1565	cm <sup>-1</sup>	: v NO <sub>2</sub>
1050	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

2,85	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,10	ppm (m., 2H)	: NH <sub>2</sub> (échangeables dans D <sub>2</sub> O)	
3,35	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
3,90	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
6,30	ppm (m., 2H)	: H <sub>4</sub> et H <sub>6</sub>	
8,05	ppm (d., 1H)	: H <sub>3</sub>	$J_{ortho} = 9,25 \text{ Hz}$
8,55	ppm (m., 1H)	: NH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)	

**CHLORHYDRATE DE LA  
N-(5-METHOXY-2-NITROPHENYL) ETHYLENE DIAMINE (EF 29)**

**Caractéristiques :**

247,67 g/mole pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Poudre jaune

Température de fusion supérieure à 250 °C

Solvant de recristallisation : solution aqueuse d'HCl à 0,5 N

Rendement : 35 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3290	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ NH
3150-2780	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1620	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ C=C aromatiques
1570	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ NO <sub>2</sub>
1060	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ OCH <sub>3</sub>

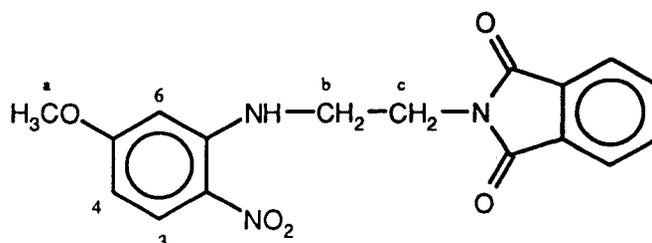
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

3,05	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,70	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
3,85	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
6,30	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>4</sub>	$J_{ortho} = 8,90 \text{ Hz}$
			$J_{méta} = 2,95 \text{ Hz}$
6,45	ppm (d., 1H)	: H <sub>6</sub>	$J_{méta} = 2,95 \text{ Hz}$
8,05	ppm (d., 1H)	: H <sub>3</sub>	$J_{ortho} = 8,90 \text{ Hz}$
8,30	ppm (m., 4H)	: NH et NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> (échangeables dans D <sub>2</sub> O)	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 43,65 %	H : 5,65 %	N : 16,97 %	Cl : 14,34 %
Trouvé :	C : 43,54 %	H : 5,63 %	N : 16,76 %	Cl : 14,20 %

**N-(5-METHOXY-2-NITROPHENYL)-N'-PHTALIMIDO  
ETHYLENE DIAMINE (EF 23)**

**Réactifs :**

N-(5-méthoxy-2-nitrophényl) éthylène diamine	: 0,047 mole (10 g)
Anhydride phtalique	: 0,117 mole (17,4 g)
Acide acétique glacial	: 40 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 10 g de N-(5-méthoxy-2-nitrophényl) éthylène diamine dans 40 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. Ajouter 17,4 g d'anhydride phtalique.

Chauffer à reflux pendant 15 heures.

Laisser refroidir à température ambiante.

Verser dans l'eau. Essorer le précipité obtenu puis le recrystalliser.

**Caractéristiques :**

341,31 g/mole pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Poudre jaune

Température de fusion : 223-225 °C

R<sub>f</sub> : 0,73      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-2-1)

Solvant de recrystallisation : dioxane

Rendement : 96 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

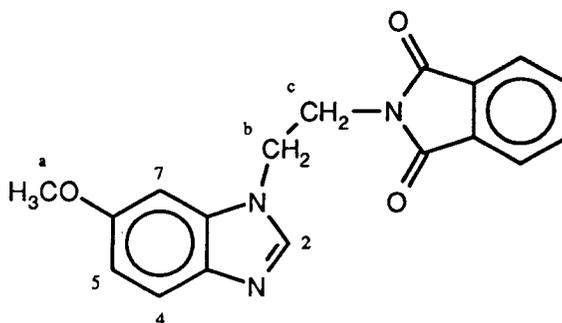
3340	cm <sup>-1</sup>	: v NH
2950-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1760 et 1700	cm <sup>-1</sup>	: v C=O phtalimide
1605	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1550	cm <sup>-1</sup>	: v NO <sub>2</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

3,70	ppm (m., 7H)	: CH <sub>3</sub> (a), CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>2</sub> (c)
6,25	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>4</sub> J <sub>ortho</sub> = 9,50 Hz J <sub>métra</sub> = 3,10 Hz
6,50	ppm (d., 1H)	: H <sub>6</sub> J <sub>métra</sub> = 3,10 Hz
7,85	ppm (s., 4H)	: H aromatiques du phtalimide
8,00	ppm (d., 1H)	: H <sub>3</sub> J <sub>ortho</sub> = 9,50 Hz
8,50	ppm (s., 1H)	: NH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 59,84 %	H : 4,40%	N : 12,32 %	O : 23,45 %
Trouvé :	C : 59,55 %	H : 4,43 %	N : 12,16 %	O : 23,42 %

**N-2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL)  
ETHYL PHTALIMIDE (EF 24)**

**Réactifs :**

N-(5-méthoxy-2-nitrophényl)-N'-phtalimido éthylène diamine	: 0,022 mole (7,5 g)
Acide formique à 99 %	: 1,14 mole (40 cm <sup>3</sup> )
Palladium (10 %) activé sur charbon	: 0,5 g
Tétrahydrofurane	: 120 cm <sup>3</sup>
Hydrogène	

**Mode opératoire :**

Dissoudre sous agitation magnétique 7,5 g de N-(5-méthoxy-2-nitrophényl)-N'-phtalimido éthylène diamine dans 120 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane saturés en ammoniac. Ajouter 40 cm<sup>3</sup> d'acide formique à 99 %.

Introduire la solution dans un autoclave de 250 cm<sup>3</sup>, ajouter 0,5 g de palladium activé sur charbon.

Chauffer à 60°C sous agitation, pendant 8 heures, sous une pression d'hydrogène de 40 bars.

Essorer le milieu réactionnel, évaporer le filtrat sous pression réduite puis recristalliser le résidu d'évaporation.

**Caractéristiques :**321,32 g/mole pour  $C_{18}H_{15}N_3O_3$ 

Poudre blanche

Température de fusion : 184-186°C

Rf : 0,60      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : toluène-cyclohexane (5-1)

Rendement : 63 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

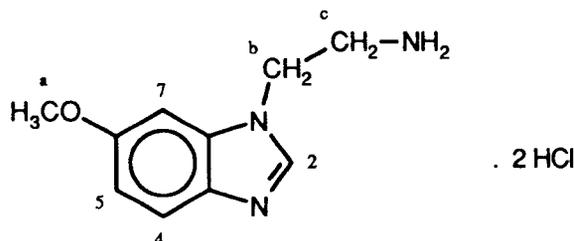
Disparition de la bande NH

2960-2900  $cm^{-1}$  :  $\nu$  CH alkyles1760 et 1700  $cm^{-1}$  :  $\nu$  C=O phtalimide1605  $cm^{-1}$  :  $\nu$  C=C aromatiquesDisparition de la bande  $NO_2$ 1070  $cm^{-1}$  :  $\nu$  O- $CH_3$ **Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

3,65	ppm (s., 3H)	: $CH_3$ (a)	
3,95	ppm (t., 2H)	: $CH_2$ (c)	$J_{c-b} = 5,90$ Hz
4,50	ppm (t., 2H)	: $CH_2$ (b)	$J_{b-c} = 5,90$ Hz
6,70	ppm (d.d., 1H)	: $H_5$	$J_{ortho} = 8,45$ Hz $J_{méta} = 2,80$ Hz
7,05	ppm (d., 1H)	: $H_7$	$J_{méta} = 2,80$ Hz
7,45	ppm (d., 1H)	: $H_4$	$J_{ortho} = 8,45$ Hz
7,75	ppm (s., 4H)	: H aromatiques du phtalimide	
8,00	ppm (s., 1H)	: $H_2$	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 67,28 %	H : 4,71 %	N : 13,08 %
Trouvé :	C : 66,98 %	H : 4,37 %	N : 13,24 %

**DICHLORHYDRATE DE LA  
2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYLAMINE (EF 25)**

**Réactifs :**

N-2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl phtalimide	: 0,009 mole (3 g)
Hydrazine monohydratée	: 0,12 mole (6 g)
Ethanol absolu	: 50 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 3 g de N-2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl phtalimide dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu. Ajouter 6 g d'hydrazine monohydratée.

Chauffer à reflux pendant 4 heures.

Refroidir à température ambiante.

Essorer puis évaporer le filtrat sous pression réduite.

Reprendre le résidu dans le chloroforme. Laver la phase organique avec une solution de carbonate de potassium 0,1 N puis à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium et l'évaporer sous pression réduite.

Reprendre le résidu dans l'éthanol absolu saturé en acide chlorhydrique gazeux puis essorer le précipité obtenu.

**Caractéristiques :**

264,14 g/mole pour C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

Poudre blanche

Température de fusion supérieure à 250°C

Rf : 0,17      éluant : acétone-toluène-cyclohexane-triéthylamine (5-3-2-1)

Solvant de recristallisation : acide acétique-éthanol absolu (1-5)

Rendement : 54 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

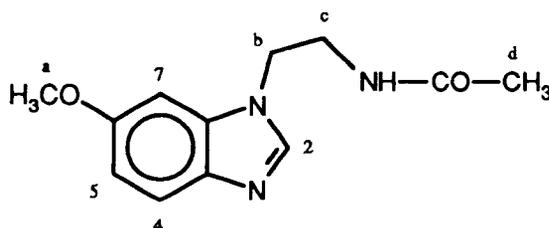
3110-2500	cm <sup>-1</sup>	: v NH et v NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1620	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1065	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

3,40	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)
3,95	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)
4,85	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)    J <sub>b-c</sub> = 5,60 Hz
5,65	ppm (m., 1H)	: NH <sup>+</sup> imidazolique (échangeable dans D <sub>2</sub> O)
7,15	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>5</sub> J <sub>ortho</sub> = 9,50 Hz J <sub>méta</sub> = 3,45 Hz
7,80	ppm (m., 2H)	: H <sub>4</sub> et H <sub>7</sub>
8,70	ppm (m., 3H)	: NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> (échangeables dans D <sub>2</sub> O)
9,50	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>

**Analyse élémentaire :**

Calculé : C : 45,47 %    H : 5,76 %    N : 15,91 %  
 Trouvé : C : 44,57 %    H : 5,66 %    N : 15,79 %

**N-2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 26)****Réactifs :**

Dichlorhydrate de la 2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthylamine : 0,008 mole (2 g)  
 Chlorure d'acétyle : 0,0088 mole (0,7 g)  
 Carbonate de potassium : 0,023 mole (3,3 g)  
 Chloroforme : 40 cm<sup>3</sup>  
 Eau : 20 cm<sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

233,26 g/mole pour C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 173-175°C  
 Rf : 0,76    éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : toluène  
 Rendement : 54 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

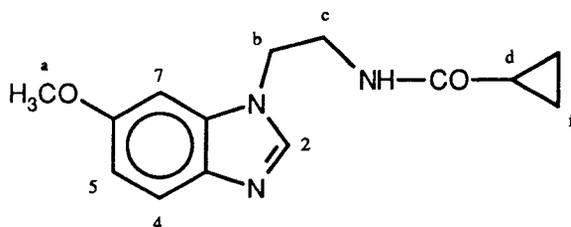
3290	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3070	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2990-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1635	cm <sup>-1</sup>	: v C=O amide
1020	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

1,75	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (d)	
3,40	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,80	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
4,25	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-c</sub> = 5,70 Hz
6,80	ppm (d. d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,55 Hz
			J <sub>méta</sub> = 2,85 Hz
7,15	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,85 Hz
7,50	ppm (d., 1H)	: H <sub>4</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,55 Hz
8,00	ppm (m., 2H)	: H <sub>2</sub> et NH	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 61,79 %	H : 6,48 %	N : 18,01 %
Trouvé :	C : 61,71 %	H : 6,55 %	N : 17,71 %

**N-2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL  
CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE (EF 27)****Réactifs :**

Dichlorhydrate de la 2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique	: 0,0088 mole (0,93 g)
Carbonate de potassium	: 0,023 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 40 cm <sup>3</sup>
Eau	: 20 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

259,30 g/mole pour C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Poudre blanche
Température de fusion : 86-88°C
R <sub>f</sub> : 0,85                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)
Solvant de recristallisation : acétate d'éthyle
Rendement : 46 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3270	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3070	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2990-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v C=O amide
1020	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

0,60	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (e) et CH <sub>2</sub> (f)	
1,45	ppm (m., 1H)	: CH (d)	
3,35	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,80	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
4,25	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-c</sub> = 5,90 Hz
6,80	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,90 Hz
			J <sub>méta</sub> = 2,95 Hz
7,15	ppm (d., 1H)	: H <sub>7</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,95 Hz
7,50	ppm (d., 1H)	: H <sub>4</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,90 Hz
8,05	ppm (s., 1H)	: H <sub>2</sub>	
8,25	ppm (m., 1H)	: NH	

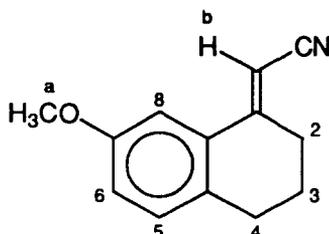
**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 64,84 %	H : 6,61 %	N : 16,21 %
Trouvé :	C : 64,65 %	H : 6,53 %	N : 16,17 %

## C- Synthèse des ligands 1,2,3,4-tétrahydronaphtaléniques :

### C.1- Obtention des (R,S) N-acyl-2-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamines :

#### 1-CYANOMETHYLENE-7-METHOXY -1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTALENE (EF 80)



#### Réactifs :

1-Oxo-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène	: 0,028 mole (5 g)
Cyanométhylphosphonate de diéthyle	: 0,05 mole (8,9 g)
Hydruure de sodium (60 % en dispersion dans l'huile)	: 0,05 mole (2 g)
Tétrahydrofurane anhydre	: 30 cm <sup>3</sup>

#### Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, ajouter sous agitation magnétique 1,2 g d'hydruure de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane dégazé à l'azote, puis, goutte à goutte, 8,9 g de cyanométhylphosphonate de diéthyle.

Maintenir l'agitation pendant 1 heure à la température ambiante.

Ajouter ensuite goutte à goutte une solution de 5 g de 1-oxo-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène préalablement dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre.

Continuer l'agitation pendant 24 heures sous un courant d'azote.

Hydrolyser la solution dans de l'eau glacée.

Extraire la phase aqueuse par l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Recristalliser le résidu obtenu.

#### Caractéristiques :

199,24 g/mole pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO

Poudre blanche

Température de fusion : 58-59 °C

R<sub>f</sub> : 0,84                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : cyclohexane

Rendement : 30 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

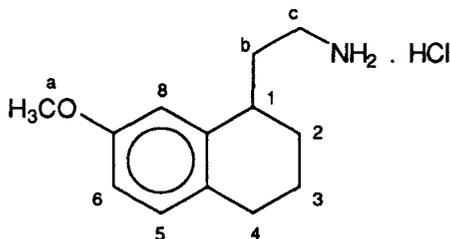
2920-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
2190	cm <sup>-1</sup>	: v CN
1550	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1040	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,70	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (3)	
2,65	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (4)	
3,78	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
6,31	ppm (s., 1H)	: CH (b)	
6,97	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,46 Hz J <sub>méta</sub> = 2,37 Hz
7,16	ppm (d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,46 Hz
7,32	ppm (d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,37 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 78,36 %	H : 6,57 %	N : 7,03 %
Touvé :	C : 78,37 %	H : 6,45 %	N : 7,27 %

**CHLORHYDRATE DE LA (R,S) 2-(7-METHOXY-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL) ETHYLAMINE (EF 81)****Réactifs :**

1-Cyanométhylène-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène	: 0,015 mole (3 g)
Nickel de Raney	: 0,5 g
Ethanol à 95°	: 50 cm <sup>3</sup>
Hydrogène	

**Mode opératoire :**

Dissoudre 3 g de 1-cyanométhylène-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95°. Verser la solution dans un autoclave de 125 cm<sup>3</sup>, puis ajouter 0,5 g de Nickel de Raney.

Agiter 6 heures à 60 °C sous une pression d'hydrogène de 60 Bars, puis refroidir à température ambiante.

Filtrer sous pression réduite puis évaporer le filtrat à sec.

Reprendre le résidu dans l'éther saturé en acide chlorhydrique gazeux. Essorer le précipité qui se forme puis le recrystalliser.

### Caractéristiques :

241,75 g/mole pour  $C_{13}H_{20}ClNO$

Poudre blanche

Température de fusion : 135-137 °C

Rf : 0,39                    éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recrystallisation : toluène-cyclohexane (1-10)

Rendement : 58 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3050-2750	cm <sup>-1</sup>	: v NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1600	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1030	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

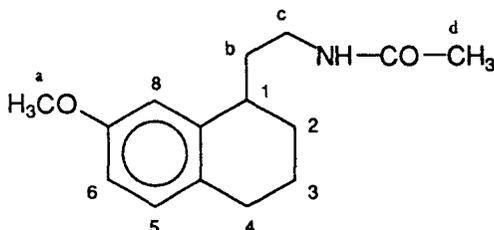
### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :

1,80	ppm (m., 7H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH (1), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)	
2,65	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)	
3,00	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,75	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
6,70	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 7,80 Hz
			J <sub>méta</sub> = 3,10 Hz
6,75	ppm (d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 3,10 Hz
6,95	ppm (d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 7,80 Hz
8,35	ppm (m., 3H)	: NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> (échangeables dans D <sub>2</sub> O)	

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 64,58 %	H : 8,34 %	N : 5,79 %
Trouvé :	C : 64,44 %	H : 8,45 %	N : 5,79 %

### (R,S) N-2-(7-METHOXY-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 82)



**Réactifs :**

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl)éthylamine	: 0,002 mole (0,5 g)
Chlorure d'acétylène	: 0,0022 mole (0,18 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,83 g)
Chloroforme	: 10 cm <sup>3</sup>
Eau	: 5 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

247,33 g/mole pour C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
 Huile incolore  
 Rf : 0,32      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Purification par chromatographie sur colonne  
                   éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-1)  
 Rendement : 80 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3270	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2920-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1035	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

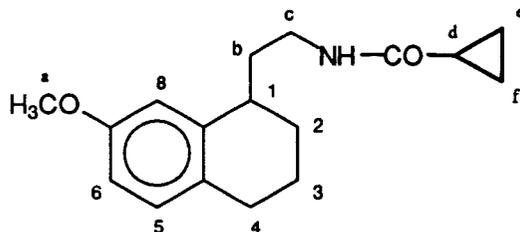
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,85	ppm (m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)	
2,00	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (d)	
2,70	ppm (m., 3H)	: CH (1) et CH <sub>2</sub> (4)	
3,30	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,80	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
5,60	ppm (m., 1H)	: NH	
6,60	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,85 Hz J <sub>méta</sub> = 2,95 Hz
7,10	ppm (m., 2H)	: H <sub>5</sub> et H <sub>8</sub>	

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 72,84 %	H : 8,56 %	N : 5,66 %
Trouvé:	C : 72,76 %	H : 8,50 %	N : 5,40 %

**(R,S) N-2-(7-METHOXY-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL)  
ETHYL CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE (EF 83)**



**Réactifs :**

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl)éthylamine	: 0,004 mole (1 g)
Chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique	: 0,0048 mole (0,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,012 mole (1,7 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>
Eau	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

273,36 g/mole pour C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
 Huile incolore  
 R<sub>f</sub> : 0,74      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Purification par chromatographie sur colonne  
     éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-1)  
 Rendement : 84 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3260	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2940-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C (aromatiques)
1040	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

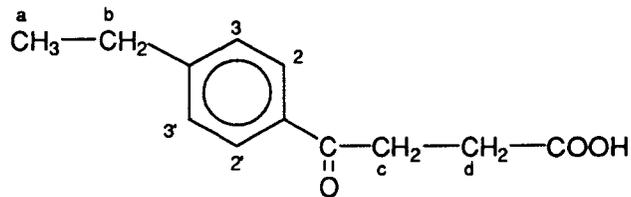
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,72 et 0,95	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (e) et CH <sub>2</sub> (f)
1,31	ppm (m., 1H)	: CH (d)
1,81	ppm (m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)
2,67	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)
2,80	ppm (m., 1H)	: CH (1)
3,36	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)

3,76	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
5,78	ppm (m., 1H)	: NH	
6,65	ppm (m., 2H)	: H <sub>6</sub> et H <sub>8</sub>	
6,96	ppm (d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 7,94 Hz

## C.2- Obtention des (R,S) N-acyl-2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamines :

### ACIDE 4-OXO-4-(4-ETHYL PHENYL) BUTYRIQUE



#### Réactifs :

Ethyl benzène	: 0,05 mole (5 cm <sup>3</sup> )
Chlorure d'aluminium	: 0,02 mole (2,6 g)
Anhydride succinique	: 0,01 mole (1 g)

#### Mode opératoire :

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup>, mélanger sous agitation magnétique 5 cm<sup>3</sup> d'éthyl benzène et 2,6 g de chlorure d'aluminium. Refroidir la solution dans un bain de glace puis ajouter 1 g d'anhydride succinique. Agiter 1 heure 30 à la température de 0°C puis 3 heures à température ambiante.

Verser le mélange réactionnel dans la glace.

Acidifier par addition d'acide chlorhydrique 1 N (jusque pH 3-4). Extraire par l'éther. Laver la phase organique avec une solution de carbonate de potassium à 10 %.

Rassembler les phases aqueuses puis les acidifier par addition lente d'acide chlorhydrique concentré (jusque pH 3-4).

Essorer le précipité obtenu puis le recristalliser.

#### Caractéristiques :

206,23 g/mole pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

Poudre blanche

Température de fusion : 106-108 °C (Bachman 1940 : 107-109 °C)

Rf : 0,36 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-2-1)

Solvant de recristallisation : cyclohexane

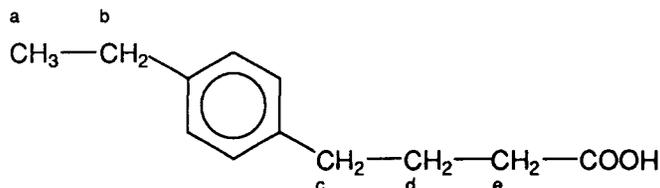
Rendement : 57 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

2960-2920	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1710	cm <sup>-1</sup>	: v CO acide
1670	cm <sup>-1</sup>	: v CO cétone
1600	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,20	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub>	= 6,60 Hz
2,60	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>2</sub> (d)		
3,20	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub>	= 6,70 Hz
7,40	ppm (m., 2H)	: H <sub>3</sub> et H <sub>3'</sub>		
7,90	ppm (m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>2'</sub>		
12,10	ppm (m., 1H)	: H acide (échangeable dans D <sub>2</sub> O)		

**ACIDE 4-(4-ETHYL PHENYL) BUTYRIQUE****Réactifs :**

Acide-4-oxo-4-(4-éthyl phényl) butyrique	: 0,012 mole (2,5 g)
Acide trifluoroacétique	: 0,12 mole (19 cm <sup>3</sup> )
Triéthylsilane	: 0,036 mole (3,5 g)

**Mode opératoire :**

Dans une fiole de 100 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 2,5 g d'acide-4-oxo-4-(4-éthyl phényl) butyrique dans 19 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique. Ajouter goutte à goutte 3,5 g de triéthylsilane.

Agiter 86 heures à température ambiante.

Verser le mélange réactionnel dans la glace.

Extraire par l'éther. Laver la phase organique avec une solution de carbonate de potassium à 10 %.

Rassembler les phases aqueuses puis les acidifier par addition d'acide chlorhydrique concentré (jusque pH 3-4).

Essorer le précipité obtenu puis le recristalliser.

**Caractéristiques :**

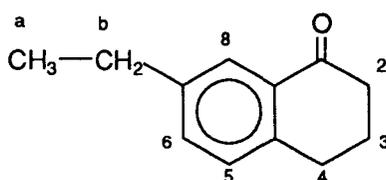
192,25 g/mole pour  $C_{12}H_{16}O_2$   
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 71-73 °C (Bachman 1940 : 72,5-74 °C)  
 Rf : 0,67 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-2-1)  
 Solvant de recristallisation : eau  
 Rendement : 65 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3280-2780	cm <sup>-1</sup>	: v OH acide
2940-2850	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1680	cm <sup>-1</sup>	: v CO acide
1510	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,14	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	$J_{a-b} = 7,63$ Hz
1,76	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
2,20	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
2,55	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (b)	
7,11	ppm (m., 4H)	: H aromatiques	
H acide non observé			

**1-OXO-7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTALENE****Réactifs :**

Acide 4-(4-éthyl phényl) butyrique : 0,013 mole (2,5 g)  
 Acide polyphosphorique : 25 g

**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, verser 25 g d'acide polyphosphorique. Ajouter 2,5 g d'acide 4-(4-éthyl phényl) butyrique.

Agiter 6 heures à la température de 45 °C.

Verser le mélange réactionnel dans la glace.

Extraire par l'éther. Laver la phase organique avec une solution de carbonate de potassium à 10 %, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de gel de silice.

**Caractéristiques :**174,23 g/mole pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O

Huile incolore

Rf : 0,35      éluant : toluène-cyclohexane (1-2)

Purification par chromatographie sur colonne

éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-3)

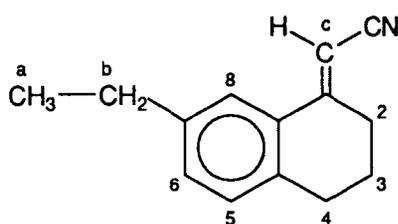
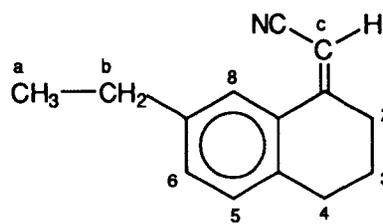
Rendement : 60 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3010	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2980-2860	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1680	cm <sup>-1</sup>	: v CO acide
1605	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,13	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,68 Hz
2,01	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (3)	
2,59	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>2</sub> (4)	
2,88	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (2)	J <sub>2-3</sub> = 5,77 Hz
7,25	ppm (d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,59 Hz
7,39	ppm (d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,59 Hz
			J <sub>méta</sub> = 2,14 Hz
7,70	ppm (d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,14 Hz

**1-CYANOMETHYLENE-7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTALENE (EF 47)***Isomère E (85 %)**Isomère Z (15 %)***Réactifs :**

1-Oxo-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène	: 0,029 mole (5 g)
Cyanométhyl phosphonate de diéthyle	: 0,05 mole (8,9 g)
Hydruide de sodium	: 0,05 mole (1,12 g)
Tétrahydrofurane anhydre	: 20 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention d'EF 80, page 99.

**Caractéristiques :**197,27 g/mole pour  $C_{14}H_{15}N$ 

Huile incolore

Rf : 0,60 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Purification par chromatographie sur colonne

éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-4)

Rendement : 60 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

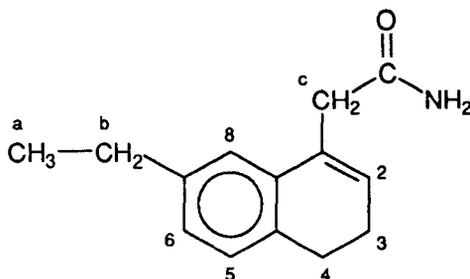
3050	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2960-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
2200	cm <sup>-1</sup>	: v CN
1585	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :***Isomère E :*

1,22	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	$J_{a-b} = 8,04$ Hz
1,94	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (3)	
2,66	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (2)	
2,87	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>2</sub> (4)	
5,73	ppm (s., 1H)	: CH (c)	
7,08	ppm (d., 1H)	: H <sub>5</sub>	$J_{ortho} = 7,76$ Hz
7,16	ppm (m., 1H)	: H <sub>6</sub>	$J_{ortho} = 7,76$ Hz
7,36	ppm (m., 1H)	: H <sub>8</sub>	

*Isomère Z :*

1,22	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	$J_{a-b} = 8,04$ Hz
1,94	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (3)	
2,66	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (2)	
2,87	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>2</sub> (4)	
5,23	ppm (s., 1H)	: CH (c)	
7,08	ppm (d., 1H)	: H <sub>5</sub>	$J_{ortho} = 7,76$ Hz
7,16	ppm (m., 1H)	: H <sub>6</sub>	$J_{ortho} = 7,76$ Hz
8,14	ppm (m., 1H)	: H <sub>8</sub>	

**(7-ETHYL-3,4-DIHYDRONAPHT-1-YL) ACETAMIDE (EF 46)**

**Réactifs :**

1-Cyanométhylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène	: 0,0025 mole (0,5 g)
Acide acétique	: 5 cm <sup>3</sup>
Acide chlorhydrique concentré	: 14 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 0,5 g de 1-cyanométhylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène dans 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Ajouter 14 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré.

Chauffer à reflux pendant 24 heures.

Laisser refroidir à température ambiante puis extraire la phase aqueuse à l'éther.

Laver la phase organique avec une solution de carbonate de potassium à 10 % puis à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Recristalliser le résidu obtenu.

**Caractéristiques :**

215,29 g/mole pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO

Poudre blanche

Température de fusion : 123-125 °C

Rf : 0,41                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : cyclohexane

Rendement : 20 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3370 et 3180	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2950-2800	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1650	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1470	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

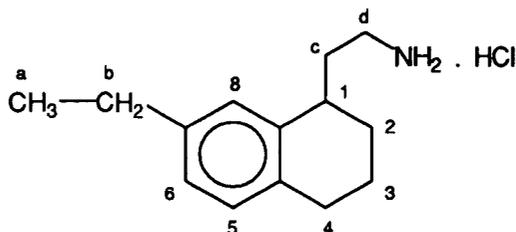
1,21	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,57 Hz
2,33	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (3)	
2,61	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,57 Hz
2,78	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)	J <sub>4-3</sub> = 8,07 Hz
3,41	ppm (s., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
5,58	ppm (m., 2H)	: NH <sub>2</sub>	
6,08	ppm (t., 1H)	: CH (2)	J <sub>2-3</sub> = 4,34 Hz
7,07	ppm (m., 3H)	: H aromatiques	

**Analyse élémentaire :**

Calculé: C : 78,10 %    H : 7,96 %    N : 6,58 %

Trouvé: C : 78,37 %    H : 7,95 %    N : 6,58 %

**CHLORHYDRATE DE LA (R,S) 2-(7-ETHYL  
-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL) ETHYLAMINE (EF 48)**



**Réactifs :**

1-Cyanométhylène-7-Ethyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène	: 0,015 mole (3 g)
Nickel de Raney	: 0,5 g
Ethanol à 95°	: 50 cm <sup>3</sup>
Hydrogène	

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention d'EF 81, page 100.

**Caractéristiques :**

239,78 g/mole pour C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NCl  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 116-118 °C  
 Rf : 0,73      éluant : acétone-toluène-cyclohexane-triéthylamine (5-3-2-1)  
 Solvant de recristallisation : acétate d'éthyle  
 Rendement : 49 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3250-2500	cm <sup>-1</sup>	: ν NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
Disparition de la bande CN		
1605	cm <sup>-1</sup>	: ν C=C (aromatiques)

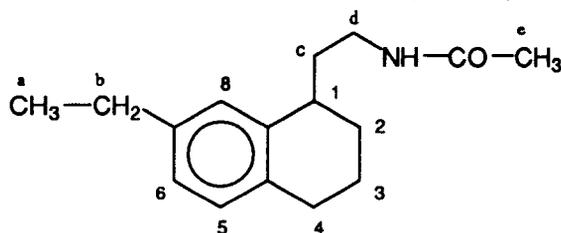
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,14	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,04 Hz
1,67	ppm (m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)	
2,63	ppm (m., 7H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (d), CH (1) et CH <sub>2</sub> (4)	
6,81-7,11	ppm (m., 3H)	: H aromatiques	
8,00	ppm (m., 3H)	: NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> (échangeables dans D <sub>2</sub> O)	

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 70,12 %	H : 9,25 %	N : 5,84 %	Cl : 14,79 %
Trouvé:	C : 70,40 %	H : 8,96 %	N : 5,83 %	Cl : 14,69 %

**(R,S) N-2-(7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL)  
ETHYL ACETAMIDE (EF 49)**



**Réactifs :**

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl)éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure d'acétyle	: 0,009 mole (0,7 g)
Carbonate de potassium	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>
Eau	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

245,35 g/mole pour C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO  
 Huile incolore  
 R<sub>f</sub> : 0,43      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Purification par chromatographie sur colonne      éluant : acétate d'éthyle  
 Rendement : 62 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3260	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3060	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2980-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

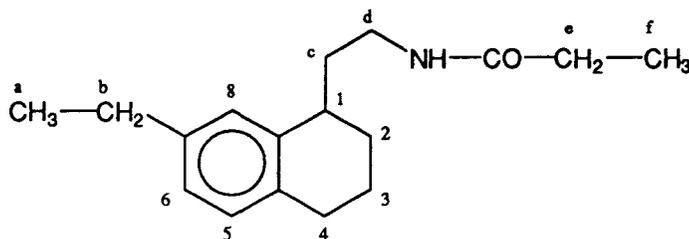
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

1,21	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub>	= 7,60 Hz
1,80	ppm (m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)		
1,96	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (e)		
2,58	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub>	= 7,60 Hz
2,72	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)		
2,81	ppm (m., 1H)	: CH (1)		
3,37	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)		
5,63	ppm (m., 1H)	: NH		
6,96	ppm (m., 3H)	: H aromatiques		

**Analyse élémentaire :**

Calculé: C : 78,32 % H : 9,45 % N : 5,71 %  
 Trouvé: C : 77,97 % H : 9,43 % N : 5,59 %

**(R,S) N-2-(7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL)  
 ETHYL PROPIONAMIDE (EF 144)**

**Réactifs :**

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydro napht-1-yl) éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure de propionyle	: 0,009 mole (0,85 g)
Carbonate de potassium	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>
Eau	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

259,38 g/mole pour C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO  
 Huile incolore  
 R<sub>f</sub> : 0,46      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Purification par chromatographie sur colonne  
                   éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-2)  
 Rendement : 76 %

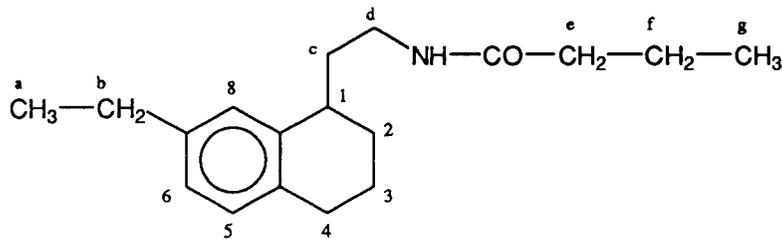
**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3280	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3070	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2960-2860	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1550	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

1,14	ppm (m., 6H)	: CH <sub>3</sub> (a) et CH <sub>3</sub> (f)	
1,78	ppm (m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)	
2,17	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	$J_{e-f} = 7,59$ Hz
2,58	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	$J_{b-a} = 7,65$ Hz
2,70	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)	
2,81	ppm (m., 1H)	: CH (1)	
3,38	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
5,78	ppm (m., 1H)	: NH	
6,97	ppm (m., 3H)	: H aromatiques	

**(R,S) N-2-(7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL)  
ETHYL BUTYRAMIDE (EF 100)**



**Réactifs :**

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl)éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure de butyryle	: 0,009 mole (1 g)
Carbonate de potassium	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>
Eau	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

273,40 g / mole pour C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO	
Poudre blanche	
Température de fusion : 54-56 °C	
R <sub>f</sub> : 0,48	éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)
Purification par chromatographie sur colonne	éluant : acétate d'éthyle
Rendement : 75 %	

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

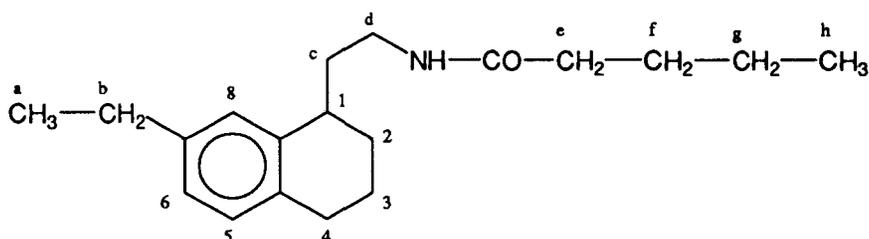
3280	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3070	cm <sup>-1</sup>	: v C-H aromatiques
2960-2840	cm <sup>-1</sup>	: v C-H alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v C=O amide
1550	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,96	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (g)	J <sub>g-f</sub> = 7,35 Hz
1,21	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,55 Hz
1,80	ppm	(m., 8H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (f), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)	
2,16	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,84 Hz
2,58	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,55 Hz
2,71	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)	
2,81	ppm	(m., 1H)	: CH (1)	
3,37	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
5,88	ppm	(m., 1H)	: NH	
6,96	ppm	(m., 3H)	: H aromatiques	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 79,07 %	H : 9,95 %	N : 5,12 %
Trouvé :	C : 78,85 %	H : 9,85 %	N : 4,82 %

**(R,S) N-2-(7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL) ETHYL VALERAMIDE (EF 103)****Réactifs :**

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure de valéryle	: 0,009 mole (1,1 g)
Carbonate de potassium	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>
Eau	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**287,43 g / mole pour C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO

Huile incolore

Rf : 0,52      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Purification par chromatographie sur colonne      éluant : acétate d'éthyle

Rendement : 65 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

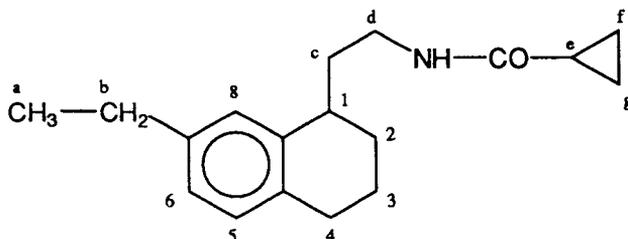
3290	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2990-2820	cm <sup>-1</sup>	: v C-H alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v C=O amide
1530	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,91	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (h)	J <sub>h-g</sub> = 7,29 Hz
1,21	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,59 Hz
1,33	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	
1,75	ppm	(m., 8H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (f), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)	
2,15	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,57 Hz
2,58	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,59 Hz
2,71	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)	
2,80	ppm	(m., 1H)	: CH (1)	
3,37	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
5,71	ppm	(m., 1H)	: NH	
6,97	ppm	(m., 3H)	: H aromatiques	

**Analyse élémentaire :**

Calculé : C : 80,81 % H : 8,57 % N : 4,96 %  
 Trouvé : C : 80,96 % H : 8,71 % N : 4,64 %

**(R,S) N-2-(7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL) ETHYL CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE (EF 101)**

**Réactifs :**

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaph-1-yl)éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique	: 0,009 mole (1 g)
Carbonate de potassium	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>
Eau	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

271,39 g / mole pour C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 95-97 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,46      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 80 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3260	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3000-2810	cm <sup>-1</sup>	: v C-H alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v C=O amide
1560	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

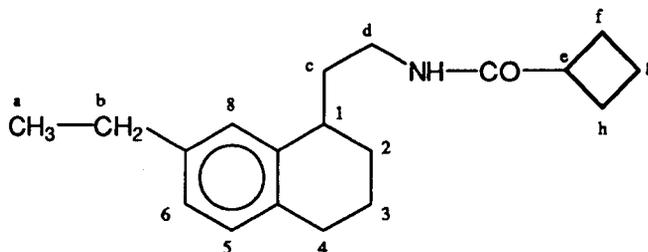
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,72 et 0,96	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (f) et CH <sub>2</sub> (g)	
1,21	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,59 Hz
1,34	ppm	(m., 1H)	: CH (e)	
1,85	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (2), CH (3)	
2,56	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,59 Hz
2,71	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)	
2,80	ppm	(m., 1H)	: CH (1)	
3,39	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
5,91	ppm	(m., 1H)	: NH	
6,95	ppm	(m., 3H)	: H aromatiques	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 79,66 %	H : 9,29 %	N : 5,16 %
Trouvé :	C : 79,37 %	H : 9,24 %	N : 5,15 %

**(R,S) N-2-(7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL)  
ETHYL CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE (EF 145)**



**Réactifs :**

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl)	
éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique	: 0,009 mole (1,1 g)
Carbonate de potassium	: 0,024 mole (3,3 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>
Eau	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

285,41 g / mole pour C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 97-98 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,48      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 82 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3250	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2960-2820	cm <sup>-1</sup>	: v C-H alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v C=O amide
1550	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

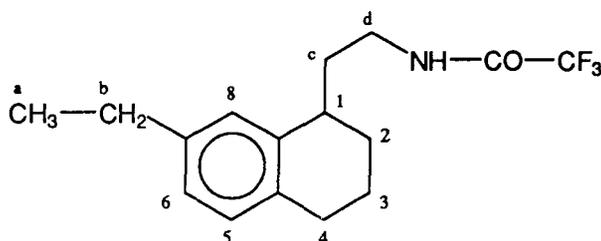
1,21	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,58 Hz
1,72	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	
1,86	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (2), CH (3)	
2,21	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (f) et CH <sub>2</sub> (h)	
2,58	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,58 Hz
2,72	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)	J <sub>b-a</sub> = 7,59 Hz
2,81	ppm	(m., 1H)	: CH (1)	

2,98	ppm	(m., 1H)	: CH (e)
3,38	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)
5,39	ppm	(m., 1H)	: NH
6,97	ppm	(m., 3H)	: H aromatiques

#### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 79,95 %	H : 9,54 %	N : 4,91 %
Trouvé :	C : 80,03 %	H : 9,57 %	N : 4,87 %

#### (R,S) N-2-(7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL) ETHYL TRIFLUOROACETAMIDE (EF 102)



#### Réactifs :

Chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamine	: 0,008 mole (2 g)
Anhydride trifluoroacétique	: 0,009 mole (2 g)
Pyridine	: 10 cm <sup>3</sup>

#### Mode opératoire :

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 2 g du chlorhydrate de la (R,S) 2-(7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl) éthylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine. Refroidir le mélange réactionnel dans de la glace.

Ajouter goutte à goutte 2 g d'anhydride trifluoroacétique. Continuer l'agitation pendant 30 minutes.

Verser dans de la glace.

Extraire la phase aqueuse par l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Recristalliser le résidu obtenu.

#### Caractéristiques :

299,33 g / mole pour C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO
Poudre blanche
Température de fusion : 66-69 °C
Rf : 0,87      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)
Solvant de recristallisation : hexane
Rendement : 60 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3280	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2950-2820	cm <sup>-1</sup>	: v C-H alkyles
1690	cm <sup>-1</sup>	: v C=O amide
1550	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,21	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,59 Hz
1,85	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (2) et CH <sub>2</sub> (3)	
2,58	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,59 Hz
2,73	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (4)	
2,84	ppm	(m., 1H)	: CH (1)	
3,74	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
6,52	ppm	(m., 1H)	: NH	
6,97	ppm	(m., 3H)	: H aromatiques	

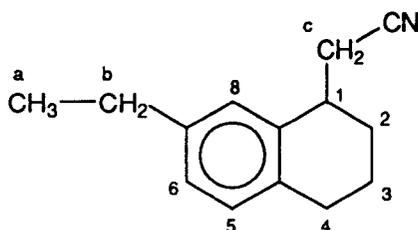
**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 64,20 %	H : 6,74 %	N : 4,68 %	F : 19,04 %
Trouvé :	C : 64,13 %	H : 6,70 %	N : 4,62 %	F : 18,78 %

## D- Produits obtenus lors des essais d'obtention des ligands 7-éthyl naphthaléniques :

### D.1- Réduction sélective de la double liaison exocyclique :

#### (7-ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL) ACETONITRILE (EF 50)



#### Réactifs :

1-Cyanométhylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène	: 0,0025 mole (0,5 g)
Magnésium	: 0,025 mole (0,6 g)
Méthanol anhydre	: 10 cm <sup>3</sup>

#### Mode opératoire :

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 0,5 g de 1-cyanométhylène-7-éthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre.

Refroidir le mélange réactionnel dans un bain de glace puis ajouter 0,6 g de magnésium en une seule fois.

Continuer l'agitation pendant 6 heures puis ajouter 10 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique 6 N.

Extraire la phase aqueuse par l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Purifier l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de gel de silice.

#### Caractéristiques :

199,29 g/mole pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N

Huile incolore

R<sub>f</sub> : 0,81            éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Purification par chromatographie sur colonne

                  éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-3)

Rendement : 80 %

#### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

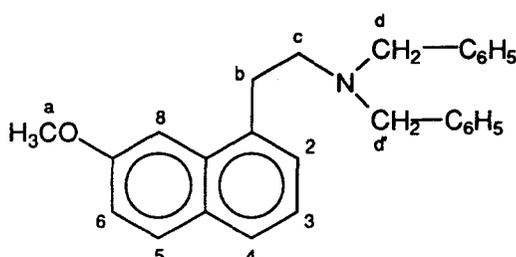
2990-2840	cm <sup>-1</sup>	: CH alkyles
2230	cm <sup>-1</sup>	: CN
1490	cm <sup>-1</sup>	: C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

1,25	ppm (m., 5H)	: CH <sub>3</sub> (a) et CH <sub>2</sub> (3)
1,90	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (2)
2,55	ppm (m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (4)
3,15	ppm (m., 1H)	: CH (1)
7,00	ppm (m., 3H)	: H aromatiques

**D.2- Tentative de synthèse de la 2-(7-éthyl naph-1-yl) éthylamine :**

**N-N-DIBENZYL-2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)  
ETHYLAMINE (EF 84)**



**Réactifs :**

Mésylate du 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthanol	: 0,01 mole (2,8 g)
Dibenzylamine	: 0,022 mole (4,3 cm <sup>3</sup> )

**Mode opératoire :**

Dans une fiole de 25 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 2,8 g de mésylate du 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthanol dans 4,3 cm<sup>3</sup> de dibenzylamine.

Chauffer le mélange réactionnel à 75 °C pendant 14 heures.

Laisser refroidir à température ambiante puis ajouter 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude à 10 %.

Extraire la phase aqueuse par du dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Recristalliser le résidu obtenu.

**Caractéristiques :**

381,49 g/mole pour C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>NO

Poudre blanche

Température de fusion : 87-89 °C

Rf : 0,71 éluant : acétone-toluène-cyclohexane : 5-3-2

Solvant de recristallisation : éthanol à 95 °

Rendement : 70 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

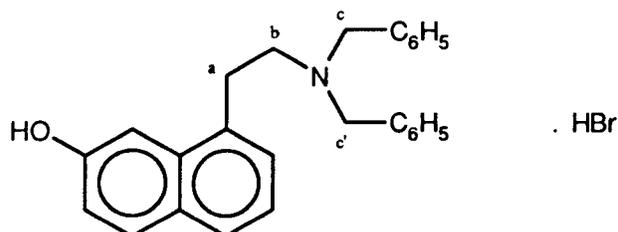
3060-3020	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2990-2760	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1030	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

2,85	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)
3,20	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)
3,70	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)
3,75	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (d) et CH <sub>2</sub> (d')
6,95-7,80	ppm (m., 16H)	: H aromatiques

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 85,00 %	H : 7,13 %	N : 3,67 %
Trouvé:	C : 84,80 %	H : 6,92 %	N : 3,53 %

**BROMHYDRATE DE LA N-N-DIBENZYL-2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE (EF 85)****Réactifs :**

N-N-dibenzyl-2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthylamine	: 0,005 mole (2 g)
Acide bromhydrique à 47 %	: 20 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans une fiole de 100 cm<sup>3</sup>, introduire 2 g de N-N-dibenzyl-2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthylamine et 20 cm<sup>3</sup> d'acide bromhydrique à 47 %.

Chauffer à reflux pendant 7 heures.

Laisser la solution refroidir à température ambiante.

Essorer le précipité qui se forme puis le recristalliser

**Caractéristiques :**448,39 g / mole pour  $C_{26}H_{26}BrNO$ 

Poudre marron clair

Température de fusion : 221-222 °C

Rf : 0,84

éluant : acétone-toluène-cyclohexane-triéthylamine (5-3-2-1)

Solvant de recristallisation : eau

Rendement : 90 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3200	cm <sup>-1</sup>	: v OH phénolique
2940-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
2720-2440	cm <sup>-1</sup>	: v NH <sup>+</sup>
1610 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

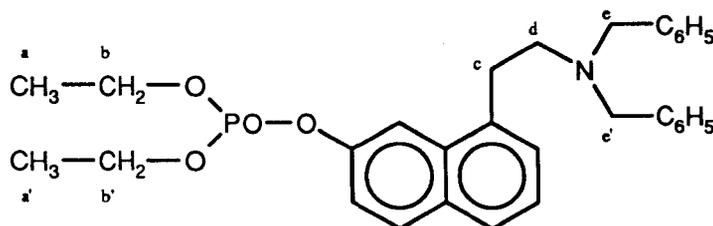
Disparition de la bande OCH<sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

3,26	ppm	(m. , 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)
3,41	ppm	(m. , 2H)	: CH <sub>2</sub> (a)
4,54	ppm	(m. , 4H)	: CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (c')
7,09-7,82	ppm	(m. , 16H)	: H aromatiques
9,76	ppm	(m. , 1H)	: OH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)
9,97	ppm	(m. , 1H)	: NH <sup>+</sup> (échangeable dans D <sub>2</sub> O)

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C: 69,64 %	H: 5,84 %	N: 3,12 %	Br: 17,82 %
Trouvé :	C: 69,47 %	H: 5,78 %	N: 3,03 %	Br: 17,46 %

**N-N-DIBENZYL-2-(7-DIETHYLOXYPHOSPHORYLOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE (EF 86)****Réactifs :**

Bromhydrate de la N-N-dibenzyl-2-(7-hydroxy naphth-1-yl)	
éthylamine	: 0,0022 mole (1 g)
Diéthyl chlorophosphate	: 0,0028 mole (0,4 g)
Triéthylamine	: 0,01 mole (1 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>
Eau	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dissoudre 1 g du bromhydrate de la N-N-dibenzyl-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthylamine dans un mélange chloroforme-eau (20-10) puis ajouter 1 g de triéthylamine.

Refroidir dans un bain de glace-sel.

Sous forte agitation magnétique, ajouter goutte à goutte 0,4 g de diéthyl chlorophosphate.

Maintenir l'agitation pendant 30 minutes.

Extraire la phase chloroformique, la laver par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur colonne.

**Caractéristiques :**

503,55 g / mole pour  $C_{30}H_{34}NO_4P$

Huile marron clair

Rf : 0,80

éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Purification par chromatographie sur colonne

éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-3)

Rendement : 85 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

Disparition de la bande OH phénolique

3070-3020  $cm^{-1}$  :  $\nu$  CH aromatiques

2980-2790  $cm^{-1}$  :  $\nu$  CH alkyles

1620 et 1590  $cm^{-1}$  :  $\nu$  C=C aromatiques

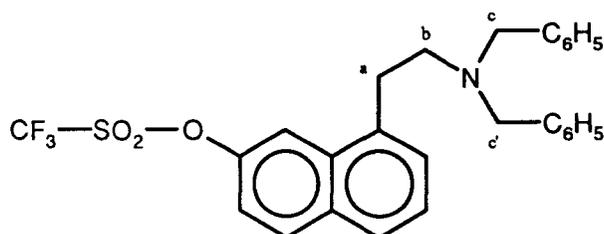
1280  $cm^{-1}$  :  $\nu$  P=O

1030 et 980  $cm^{-1}$  :  $\nu$  P-O-C

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

1,31	ppm	(m. , 6H)	: CH <sub>3</sub> (a) et CH <sub>3</sub> (a')	
2,82	ppm	(t. , 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	$J_{c-d} = 7,64$ Hz
3,20	ppm	(t. , 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	$J_{d-c} = 7,64$ Hz
3,68	ppm	(s. , 4H)	: CH <sub>2</sub> (e) et CH <sub>2</sub> (e')	
4,17	ppm	(m. , 4H)	: CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>2</sub> (b')	
7,14-7,78	ppm	(m. , 16H)	: H aromatiques	

**N-N-DIBENZYL-2-(7-TRIFLUOROMETHYLSULFONYLOXY  
NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE (EF 87)**



**Réactifs :**

Bromhydrate de la N-N-dibenzyl-2-(7-hydroxy naph-1-yl)éthylamine	: 0,0022 mole (1 g)
Anhydride trifluorométhyl sulfonique	: 0,0028 mole (0,7 g)
Triéthylamine	: 0,01 mole (1 g)
Chloroforme	: 20 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dissoudre 1 g du bromhydrate de la N-N-dibenzyl-2-(7-hydroxy naph-1-yl)éthylamine dans 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme puis ajouter 1 g de triéthylamine.

Refroidir sur une plaque froide (température : -20 °C).

Sous forte agitation magnétique, ajouter goutte à goutte 0,7 g d'anhydride trifluorométhyl sulfonique.

Maintenir l'agitation pendant 30 minutes.

Laver la phase chloroformique par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Recristalliser le résidu obtenu.

**Caractéristiques :**

499,53 g / mole pour C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S

Poudre marron clair

Température de fusion : 59-61 °C

Rf : 0,88                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : hexane

Rendement : 68 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

Disparition de la bande OH phénolique

2990-2870      cm<sup>-1</sup>                      : v CH alkyles

1610 et 1590      cm<sup>-1</sup>                      : v C=C aromatiques

1410                      cm<sup>-1</sup>                      : v SO<sub>2</sub>-O-R (élongation asymétrique)

1030 et 980      cm<sup>-1</sup>                      : v SO<sub>2</sub>-O-R (élongation symétrique)

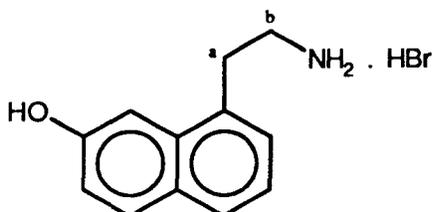
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

2,79	ppm	(t. , 2H)	: CH <sub>2</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,61 Hz
3,18	ppm	(t. , 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 7,61 Hz
3,70	ppm	(s. , 4H)	: CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (c')	
7,18-7,85	ppm	(m. , 16H)	: H aromatiques	

## E- Synthèse des éthers naphthaléniques :

### E.1- Déméthylation du chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine :

#### BROMHYDRATE DE LA 2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE (YS 288)



#### Réactifs :

Chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine : 0,05 mole (11,8 g)  
Acide bromhydrique à 47 % : 40 cm<sup>3</sup>

#### Mode opératoire :

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup>, introduire 11,8 g du chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine et 40 cm<sup>3</sup> d'acide bromhydrique à 47 %. Chauffer à reflux pendant 5 heures. Laisser la solution refroidir à température ambiante. Essorer le précipité qui se forme puis le recrystalliser

#### Caractéristiques :

268,16 g / mole pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO  
Poudre blanche  
Température de fusion : 174-175 °C  
Rf : 0,45                    éluant : méthanol-ammoniaque (9-1)  
Solvant de recrystallisation : acétate d'éthyle-hexane (2-1)  
Rendement : 80 %

#### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3460-3240	cm <sup>-1</sup>	: v OH phénolique
2990-2950	cm <sup>-1</sup>	: v C-H alkyles
2720-2480	cm <sup>-1</sup>	: v NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1620 et 1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

#### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

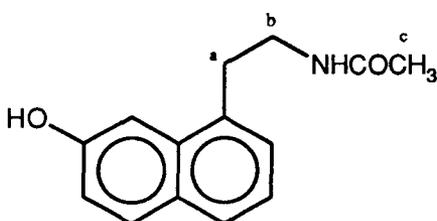
3,20	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (a) et CH <sub>2</sub> (b)
7,00-7,90	ppm	(m., 6H)	: H aromatiques
8,10	ppm	(m., 3H)	: NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> (échangeables dans D <sub>2</sub> O)
9,80	ppm	(m., 1H)	: OH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 53,75 %	H : 5,26 %	N : 5,22 %
Trouvé :	C : 53,84 %	H : 5,30 %	N : 5,32 %

**E.2- Obtention des N-acyl-2-(7-hydroxy naph-1-yl) éthylamines :**

Le mode opératoire utilisé pour l'obtention des amides est identique à celui décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**N-2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 91)****Réactifs :**

Bromhydrate de 2-(7-hydroxy naph-1-yl) éthylamine	: 0,004 mole (1g)
Chlorure d'acétyle	: 0,004 mole (0,32 g)
Carbonate de potassium	: 0,012 mole (1,7 g)
Chloroforme	: 10 cm <sup>3</sup>
Eau	: 5 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

229,27 g / mole pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 125-126 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,58                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : toluène-cyclohexane (3-1)  
 Rendement : 60 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3340	cm <sup>-1</sup>	: ν NH amide et OH phénolique
2980	cm <sup>-1</sup>	: ν C-H alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: ν CO amide
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: ν C=C aromatiques

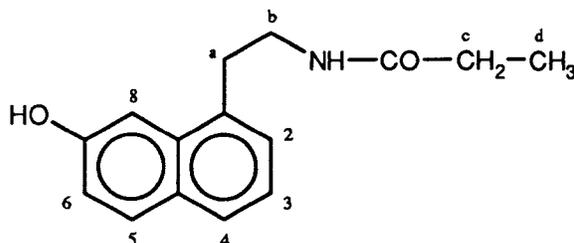
### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

2,05	ppm	(s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (c)	
3,20	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,10 Hz
3,60	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
5,85	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,40	ppm	(m., 6H)	: H aromatiques	
9,80	ppm	(m., 1H)	: OH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)	

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 73,34 %	H : 6,59 %	N : 6,11 %
Trouvé :	C : 73,07 %	H : 6,57 %	N : 6,29 %

### N-2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYL PROPIONAMIDE (VL 49)



### Réactifs :

Bromhydrate de 2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthylamine	: 0,004 mole (1g)
Chlorure de propionyle	: 0,004 mole (0,37 g)
Carbonate de potassium	: 0,012 mole (1,7 g)
Chloroforme	: 10 cm <sup>3</sup>
Eau	: 5 cm <sup>3</sup>

### Caractéristiques :

243,29 g / mole pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 128-130 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,12                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (3-4-3)  
 Solvant de recristallisation : éthanol à 95°-eau (5-1)  
 Rendement : 75 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

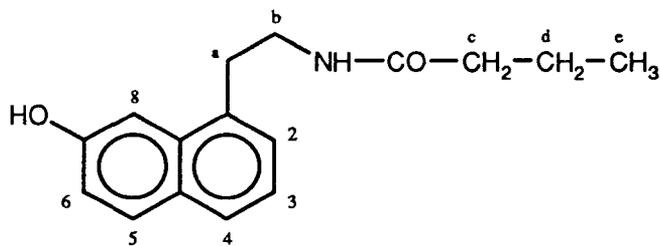
3380	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide et OH phénolique
2980-2860	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1615 et 1600	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

1,00	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (d)	$J_{d-c} = 8,40$ Hz
2,10	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	$J_{c-d} = 8,40$ Hz
3,15	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (a)	
3,35	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
7,00-7,45	ppm	(m., 4H)	: H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> et H <sub>8</sub>	
7,55-7,90	ppm	(m., 2H)	: H <sub>4</sub> et H <sub>5</sub>	
8,00	ppm	(m., 1H)	: NH	
9,75	ppm	(m., 1H)	: OH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 74,05 %	H : 7,04 %	N : 5,76 %
Trouvé :	C : 73,88 %	H : 7,12 %	N : 5,78 %

**N-2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYL BUTYRAMIDE (VL 50)**

**Réactifs :**

Bromhydrate de 2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthylamine	: 0,004 mole (1g)
Chlorure de butyryle	: 0,004 mole (0,43 g)
Carbonate de potassium	: 0,012 mole (1,7 g)
Chloroforme	: 10 cm <sup>3</sup>
Eau	: 5 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

257,32 g / mole pour C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 57-62 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,53                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (3-5-2)  
 Solvant de recristallisation : toluène  
 Rendement : 68 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3330-3300	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ NH amide et $\nu$ OH phénolique
2980-2850	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ CO amide
1600 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: $\nu$ C=C aromatiques

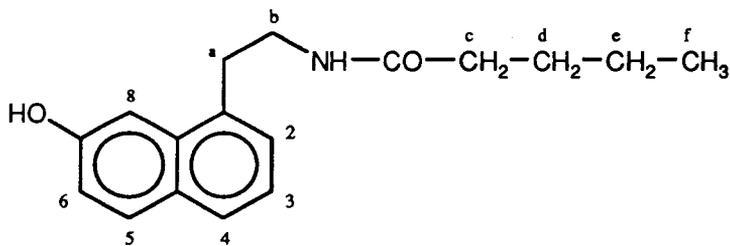
### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

0,85	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (e)	J <sub>e-d</sub> = 6,80 Hz
1,55	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
2,05	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 6,70 Hz
3,05	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (a)	
3,35	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
7,00-7,40	ppm	(m., 4H)	: H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> et H <sub>8</sub>	
7,60-7,85	ppm	(m., 2H)	: H <sub>4</sub> et H <sub>5</sub>	
7,95	ppm	(m., 1H)	: NH	
9,70	ppm	(m., 1H)	: OH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)	

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 74,68 %	H : 7,44 %	N : 5,44 %
Trouvé :	C : 74,64 %	H : 7,30 %	N : 5,55 %

### N-2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYL VALERAMIDE (VL 51)



### Réactifs :

Bromhydrate de 2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthylamine	: 0,004 mole (1 g)
Chlorure de valéroyle	: 0,004 mole (0,48 g)
Carbonate de potassium	: 0,012 mole (1,7 g)
Chloroforme	: 10 cm <sup>3</sup>
Eau	: 5 cm <sup>3</sup>

### Caractéristiques :

271,34 g / mole pour C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 81-82 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,49                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (3-5-2)  
 Solvant de recristallisation : toluène  
 Rendement : 61 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

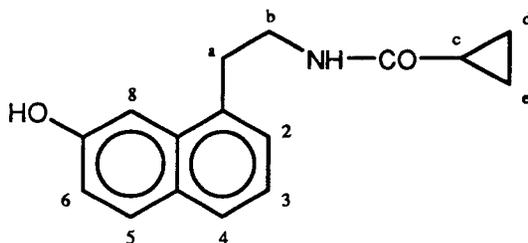
3380	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide et v OH phénolique
2940-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1610 et 1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ) :**

0,86	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (f)	$J_{f-e} = 7,30$ Hz
1,25	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
1,49	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
2,08	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	$J_{c-d} = 7,38$ Hz
3,06	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (a)	$J_{a-b} = 7,29$ Hz
3,37	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
7,11	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	$J_{ortho} = 8,78$ Hz $J_{méta} = 1,87$ Hz
7,21	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,35	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	$J_{méta} = 1,87$ Hz
7,65	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	$J_{ortho} = 8,78$ Hz
7,76	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	$J_{ortho} = 8,78$ Hz
7,96	ppm	(m., 1H)	: NH	
9,76	ppm	(m., 1H)	: OH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 75,52 %	H : 7,80 %	N : 5,16 %
Trouvé :	C : 75,43 %	H : 7,72 %	N : 5,30 %

**N-2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYL CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE  
(YS 289)**

**Réactifs :**

Bromhydrate de 2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthylamine	: 0,004 mole (1g)
Chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique	: 0,004 mole (0,41 g)
Carbonate de potassium	: 0,012 mole (1,7 g)
Chloroforme	: 10 cm <sup>3</sup>
Eau	: 5 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

255,30 g / mole pour C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>
Poudre blanche
Température de fusion : 140-141 °C
Rf : 0,30                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (3-5-2)
Solvant de recristallisation : toluène
Rendement : 85 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

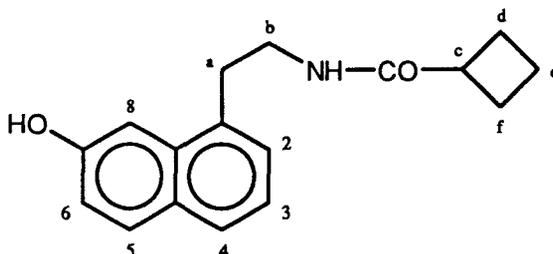
3330	cm <sup>-1</sup>	: v OH et v NH
3000-2900	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1600 et 1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

0,66	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (d) et CH <sub>2</sub> (e)
1,54	ppm	(m., 1H)	: CH (c)
3,07	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (a) J <sub>a-b</sub> = 7,42 Hz
3,35	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)
7,10	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub> J <sub>ortho</sub> = 8,81 Hz J <sub>méta</sub> = 1,90 Hz
7,22	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>
7,34	ppm	(m., 1H)	: H <sub>8</sub>
7,65	ppm	(d., 1H)	: H <sub>4</sub> J <sub>ortho</sub> = 8,81 Hz
7,76	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub> J <sub>ortho</sub> = 8,81 Hz
8,24	ppm	(m., 1H)	: NH
9,74	ppm	(m., 1H)	: OH (échangeable dans D <sub>2</sub> O)

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 75,27 %	H : 6,71 %	N : 5,49 %
Trouvé :	C : 75,28 %	H : 6,80 %	N : 5,59 %

**N-2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYL CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE (VL 65)****Réactifs :**

Bromhydrate de 2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthylamine	: 0,004 mole (1g)
Chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique	: 0,004 mole (0,481 g)
Carbonate de potassium	: 0,012 mole (1,7 g)
Chloroforme	: 10 cm <sup>3</sup>
Eau	: 5 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**269,33 g / mole pour  $C_{17}H_{19}NO_2$ 

Huile incolore

Rf : 0,18      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-3-5)

Purification par chromatographie sur colonne

éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-3-5)

Rendement : 72 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3340	$cm^{-1}$	: v OH et v NH
2980-2840	$cm^{-1}$	: v C-H alkyles
1620	$cm^{-1}$	: v CO amide
1610 et 1590	$cm^{-1}$	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) :**

1,92	ppm	(m., 2H)	: $CH_2$ (e)	
2,19	ppm	(m., 4H)	: $CH_2$ (d) et $CH_2$ (f)	
2,96	ppm	(m., 1H)	: CH (c)	
3,18	ppm	(t., 2H)	: $CH_2$ (a)	$J_{a-b} = 7,13$ Hz
3,59	ppm	(m., 2H)	: $CH_2$ (b)	
5,76	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,21	ppm	(m., 3H)	: $H_2, H_3$ et $H_6$	
7,60	ppm	(d., 1H)	: $H_8$	$J_{méta} = 1,79$ Hz
7,65	ppm	(m., 1H)	: $H_4$	
7,74	ppm	(d., 1H)	: $H_5$	$J_{ortho} = 8,86$ Hz
9,74	ppm	(m., 1H)	: OH (échangeable dans $D_2O$ )	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 75,81 %	H : 7,11 %	N : 5,20 %
Trouvé :	C : 75,79 %	H : 7,14 %	N : 5,19 %

**E.3- Synthèse des éthers :***Mode opératoire général pour l'obtention des éthers :*

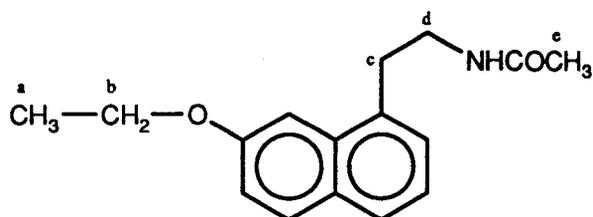
Dissoudre le naphthol choisi dans l'acétonitrile. Ajouter 1 équivalent de carbonate de potassium puis 1,5 équivalent du dérivé halogéné approprié.

Chauffer à reflux pendant 14 heures.

Refroidir à température ambiante puis essorer le milieu réactionnel.

Evaporer le filtrat sous pression réduite. Recristalliser le résidu obtenu ou le purifier par chromatographie sur colonne suivant qu'il est solide ou huileux.

**N-2-(7-ETHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 92)**



**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naph-1-yl) éthyl acétamide	: 0,006 mole (1,1 g)
Iodoéthane	: 0,009 mole (1,4 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

257,32 g / mole pour C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 80-82 °C  
 Rf : 0,58                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : cyclohexane  
 Rendement : 70 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3260	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2970-2860	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

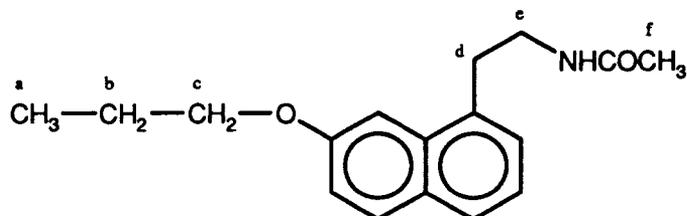
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,41	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub>	= 6,95 Hz
1,83	ppm	(s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (e)		
3,10	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub>	= 7,58 Hz
3,31	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)		
4,23	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub>	= 6,95 Hz
7,15	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub>	= 8,93 Hz
				J <sub>méta</sub>	= 2,19 Hz
7,27	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>		
7,56	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub>	= 2,19 Hz
7,70	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>		
7,81	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub>	= 8,93 Hz
8,09	ppm	(m., 1H)	: NH		

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 74,68 %	H : 7,44 %	N : 5,44 %
Trouvé :	C : 74,36 %	H : 7,36 %	N : 5,27 %

**N-2-(7-PROPOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 93)**



**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl acétamide	: 0,006 mole (1,1 g)
1-Iodopropane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

271,35 g / mole pour C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 79-81 °C  
 Rf : 0,61                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : cyclohexane  
 Rendement : 75 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3250	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2950-2860	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

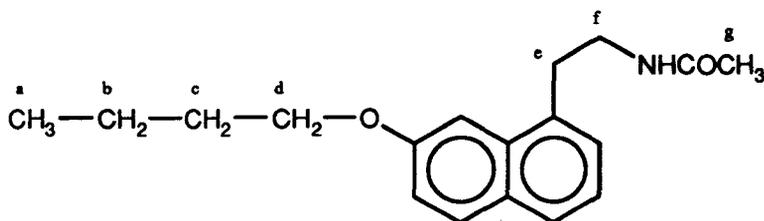
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,10	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,41 Hz
1,93	ppm	(m., 5H)	: CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>3</sub> (f)	
3,24	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-e</sub> = 6,90 Hz
3,62	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
4,10	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-b</sub> = 6,45 Hz
5,74	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,17	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,92 Hz J <sub>méta</sub> = 2,29 Hz
7,26	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,38	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,29 Hz
7,67	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,76	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,92 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 75,24 %	H : 7,80 %	N : 5,16 %
Trouvé :	C : 75,20 %	H : 7,92 %	N : 5,40 %

**N-2-(7-BUTOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 115)**



**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl acétamide	: 0,006 mole (1,1 g)
1-Bromobutane	: 0,009 mole (1,2 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

285,37 g / mole pour C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 86-87 °C  
 Rf : 0,68                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 73 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

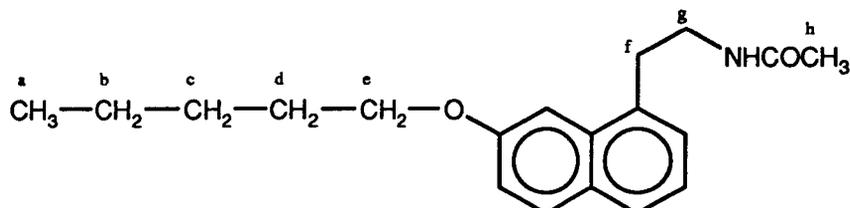
3290	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2960-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1635	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1615 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,00	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,37 Hz
1,53	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
1,84	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
1,92	ppm	(s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (g)	
3,22	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,04 Hz
3,60	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
4,13	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-c</sub> = 6,40 Hz
5,68	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,14	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz J <sub>méta</sub> = 2,19 Hz
7,22	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,38	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,19 Hz
7,66	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,74	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 75,75 %	H : 8,12 %	N : 4,91 %
Trouvé :	C : 75,69 %	H : 8,23 %	N : 4,99 %

**N-2-(7-PENTOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 116)****Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphthalen-1-yl)éthyl acétamide	: 0,006 mole (1,1 g)
1-Iodopentane	: 0,009 mole (1,8 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

299,39 g / mole pour C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 73-75 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,70      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 62 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3260	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2940-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1610 et 1585	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

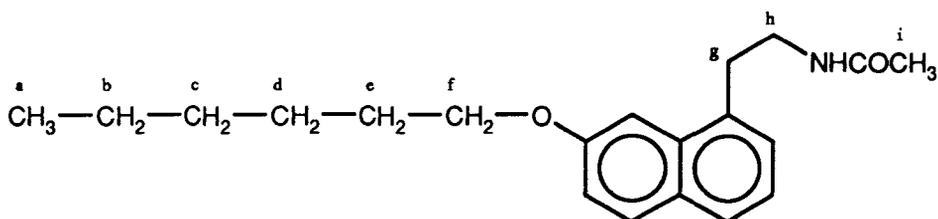
0,95	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 6,80 Hz
1,30	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (d)	
2,00	ppm	(s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (h)	
3,15	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	J <sub>f-g</sub> = 6,60 Hz
3,60	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	
4,05	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-d</sub> = 6,40 Hz
5,90	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,05	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,50 Hz J <sub>méta</sub> = 2,40 Hz
7,15	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	

7,40	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>métra</sub> = 2,40 Hz
7,60	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,75	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,50 Hz

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 76,22 %	H : 8,42 %	N : 4,68 %
Trouvé :	C : 76,22 %	H : 8,70 %	N : 4,68 %

### N-2-(7-HEXYLOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 95)



### Réactifs :

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl)éthyl acétamide	: 0,006 mole (1,1 g)
1-Bromohexane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

### Caractéristiques :

313,43 g / mole pour C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 81-82 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,66                    éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 50 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3260	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2940-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

### Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

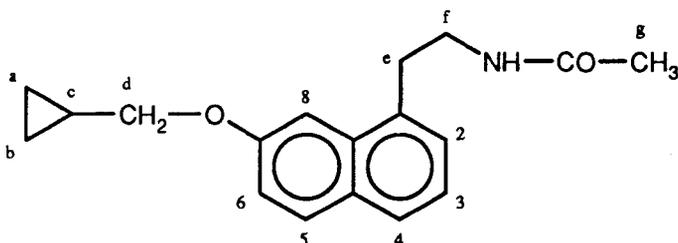
0,91	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 6,96 Hz
1,36	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>2</sub> (c)	
1,50	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
1,85	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
1,95	ppm	(s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (i)	

3,23	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	J <sub>g-h</sub> = 7,04 Hz
3,62	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (h)	
4,11	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	J <sub>f-e</sub> = 6,99 Hz
6,12	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,16	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz J <sub>méta</sub> = 2,19 Hz
7,23	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,36	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,19 Hz
7,65	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,74	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 76,64 %	H : 8,68 %	N : 4,47 %
Trouvé :	C : 76,27 %	H : 8,71 %	N : 4,52 %

### N-2-(7-CYCLOPROPYLMETHYLOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 94)



### Réactifs :

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl acétamide	: 0,006 mole (1,1 g)
1-(Bromométhyl) cyclopropane	: 0,009 mole (1,2 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

### Caractéristiques :

283,35 g / mole pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 120-121 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,72                    éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 70 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

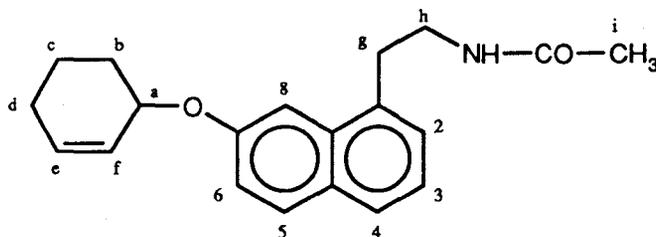
3250	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2980-2860	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1620-1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,47 et 0,73	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (a) et CH <sub>2</sub> (b)	
1,38	ppm	(m., 1H)	: CH (c)	
1,97	ppm	(s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (g)	
3,26	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,01 Hz
3,65	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
1,03	ppm	(d., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-c</sub> = 6,93 Hz
5,61	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,23	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,94 Hz J <sub>méta</sub> = 2,36 Hz
7,30	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,41	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,36 Hz
7,71	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,80	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,94 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 76,29 %	H : 7,47 %	N : 4,94 %
Trouvé :	C : 76,28 %	H : 7,54 %	N : 4,97 %

**N-2-(7-CYCLOHEXEN-3-YLOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 96)**

**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl acétamide	: 0,006 mole (1,1 g)
3-Bromocyclohexène	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

309,39 g / mole pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
 Huile marron clair  
 R<sub>f</sub> : 0,71                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Purification par chromatographie sur colonne  
    éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-4)  
 Rendement : 70 %

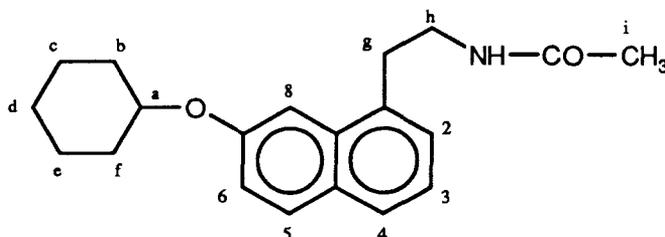
### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3300	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2960-2900	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

### Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

1,50-2,30	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (d)	
1,92	ppm	(s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (i)	
3,19	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	J <sub>g-h</sub> = 7,04 Hz
3,58	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (h)	
5,02	ppm	(m., 1H)	: CH (a)	
5,85	ppm	(m., 3H)	: CH (e), CH (f) et NH	
7,16	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,95 Hz J <sub>métra</sub> = 2,31 Hz
7,24	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,43	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>métra</sub> = 2,31 Hz
7,63	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,74	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,95 Hz

### N-2-(7-CYCLOHEXYLOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (DES 9 ou EF 97)



### Réactifs :

N-2-(7-cyclohexèn-3-yloxy naphth-1-yl) éthyl acétamide	: 0,007 mole (2 g)
Palladium	: 0,5 g
Ethanol à 95 °	: 50 cm <sup>3</sup>
Hydrogène	

### Mode opératoire :

Dans un autoclave de 125 cm<sup>3</sup>, dissoudre 2 g de N-2-(7-cyclohexèn-3-yloxy naphth-1-yl) éthyl acétamide dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95 °. Ajouter 0,5 g de palladium. Chauffer à 60 °C, sous une pression d'hydrogène de 60 bars, pendant 5 heures. Essorer le mélange réactionnel puis évaporer le filtrat à sec. Le résidu d'évaporation est recristallisé.

**Caractéristiques :**311,41 g / mole pour  $C_{20}H_{25}NO_2$ 

Poudre blanche

Température de fusion : 112-113 °C

Rf : 0,78                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : hexane

Rendement : 60 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

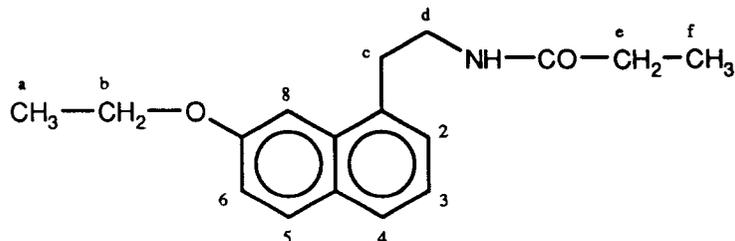
3240	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3060	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2950-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1635	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1610 et 1585	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,51	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (c), CH <sub>2</sub> (d) et CH <sub>2</sub> (e)	
1,93	ppm	(m., 7H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (f) et CH <sub>3</sub> (i)	
3,21	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	J <sub>g-h</sub> = 6,93 Hz
3,61	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (h)	
4,49	ppm	(m., 1H)	: CH (a)	
5,55	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,17	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,94 Hz J <sub>méta</sub> = 2,23 Hz
7,25	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,41	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,23 Hz
7,67	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,71	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,94 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 77,13 %	H : 8,09 %	N : 4,50 %
Trouvé :	C : 76,79 %	H : 8,17 %	N : 4,60 %

**N-2-(7-ETHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL PROPIONAMIDE (EF 118)**

**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naph-1-yl) éthyl propionamide	: 0,006 mole (1,4 g)
Iodoéthane	: 0,009 mole (1,4 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

271,35 g / mole pour C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 88-89 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,69                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 64 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3290	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2960-2890	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1615 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

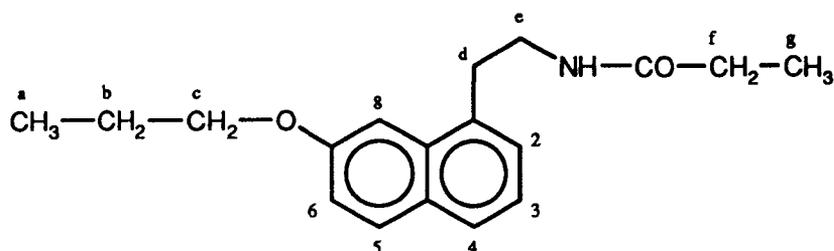
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,12	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (f)	J <sub>f-e</sub>	= 7,58 Hz
1,49	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub>	= 7,56 Hz
2,15	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub>	= 7,58 Hz
3,24	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub>	= 7,01 Hz
3,63	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)		
4,21	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub>	= 7,56 Hz
5,54	ppm	(m., 1H)	: NH		
7,22	ppm	(m., 3H)	: H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> et H <sub>6</sub>		
7,41	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub>	= 1,91 Hz
7,68	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>		
7,77	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub>	= 8,78 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 75,24 %	H : 7,80 %	N : 5,16 %
Trouvé :	C : 75,24 %	H : 7,84 %	N : 5,22 %

## N-2-(7-PROPOXY NAPHT-1-YL) ETHYL PROPIONAMIDE (EF 119)



### Réactifs :

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl propionamide	: 0,006 mole (1,4 g)
1-Iodopropane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

### Caractéristiques :

285,37 g / mole pour C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 57-58 °C  
 Rf : 0,74                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 65 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

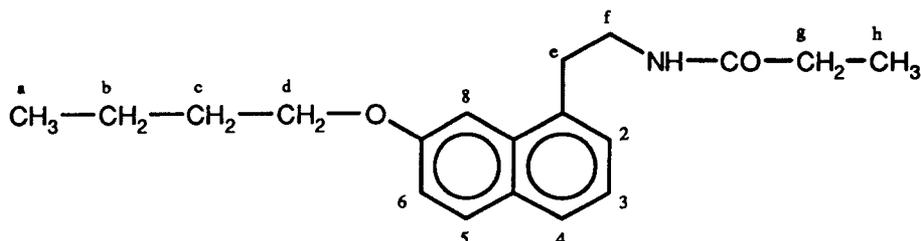
3280	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3040	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2970-2880	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

### Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

1,09	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>3</sub> (a) et CH <sub>3</sub> (g)	
1,89	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
2,13	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	J <sub>f-g</sub> = 7,59 Hz
3,22	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-e</sub> = 6,97 Hz
3,62	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
4,08	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-b</sub> = 6,51 Hz
5,54	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,15	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz J <sub>méta</sub> = 2,43 Hz
7,24	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,37	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,43 Hz
7,65	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,74	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 75,75 %	H : 8,12 %	N : 4,91 %
Trouvé :	C : 75,76 %	H : 8,24 %	N : 4,95 %

**N-2-(7-BUTOXY NAPHT-1-YL) ETHYL PROPIONAMIDE (EF 120)****Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl propionamide	: 0,006 mole (1,4 g)
1-Bromobutane	: 0,009 mole (1,2 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

299,40 g / mole pour C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 67-68 °C  
 Rf : 0,75                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 60 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3240	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2950-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

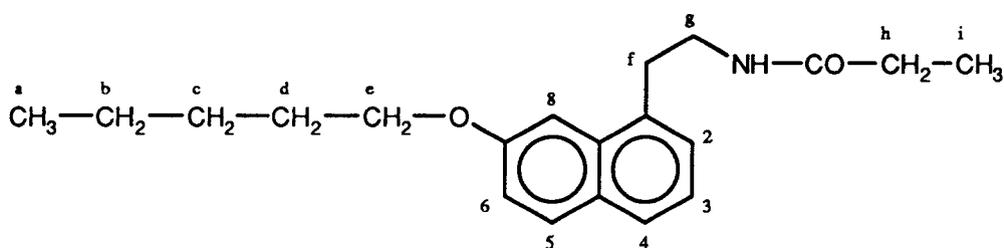
1,01	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,63 Hz
1,11	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (h)	J <sub>h-g</sub> = 7,59 Hz
1,56	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
1,85	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
2,14	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	J <sub>g-h</sub> = 7,59 Hz
3,23	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 6,92 Hz
3,64	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
4,13	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-c</sub> = 6,46 Hz
5,50	ppm	(m., 1H)	: NH	

7,16	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,96 Hz J <sub>méta</sub> = 2,43 Hz
7,26	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,38	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,43 Hz
7,67	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,76	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,96 Hz

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 76,22 %	H : 8,42 %	N : 4,68 %
Trouvé :	C : 76,38 %	H : 8,44 %	N : 4,73 %

### N-2-(7-PENTOXY NAPHT-1-YL) ETHYL PROPIONAMIDE (EF 121)



### Réactifs :

N-2-(7-hydroxy naphthalen-1-yl) éthyl propionamide	: 0,006 mole (1,4 g)
1-Iodopentane	: 0,009 mole (1,8 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

### Caractéristiques :

313,42 g / mole pour C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 67-68 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,74                    éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 62 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

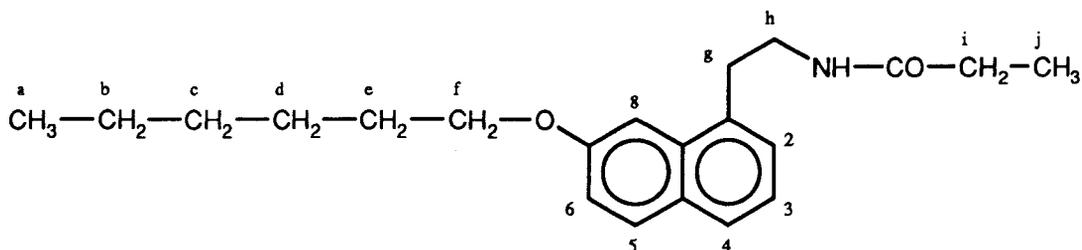
3240	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2940-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1610	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,95	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,07 Hz
1,11	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (i)	J <sub>i-h</sub> = 7,58 Hz
1,47	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (b) et CH <sub>2</sub> (c)	
1,87	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
2,15	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (h)	J <sub>h-i</sub> = 7,58 Hz
3,23	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	J <sub>f-g</sub> = 6,90 Hz
3,64	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	
4,12	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-d</sub> = 6,51 Hz
5,48	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,17	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,92 Hz J <sub>méta</sub> = 2,22 Hz
7,25	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,38	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,22 Hz
7,67	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,75	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,92 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 76,64 %	H : 8,68 %	N : 4,47 %
Trouvé :	C : 76,41 %	H : 8,72 %	N : 4,57 %

**N-2-(7-HEXYLOXY NAPHT-1-YL) ETHYL PROPIONAMIDE (EF 122)**

**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl propionamide	: 0,006 mole (1,4 g)
1-Bromohexane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

327,45 g / mole pour C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 73-75 °C  
 Rf : 0,75                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 63 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

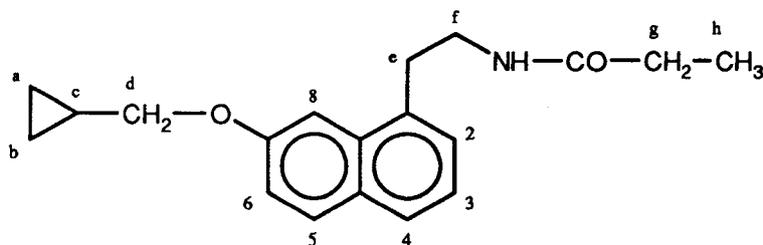
3250	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2950-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,95	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,00 Hz
1,05	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (j)	J <sub>j-i</sub> = 7,60 Hz
1,20	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (d)	
1,80	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
2,10	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (i)	J <sub>i-j</sub> = 7,60 Hz
3,15	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	J <sub>g-h</sub> = 6,60 Hz
3,65	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (h)	
4,10	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	J <sub>f-e</sub> = 6,50 Hz
5,45	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,05-7,70	ppm	(m., 6H)	: H aromatiques	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 77,02 %	H : 8,93 %	N : 4,28 %
Trouvé :	C : 76,78 %	H : 9,03 %	N : 4,44 %

**N-2-(7-CYCLOPROPYLMETHYLOXY NAPHT-1-YL) ETHYL PROPIONAMIDE (EF 123)****Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl propionamide	: 0,006 mole (1,4 g)
1-(Bromométhyl) cyclopropane	: 0,009 mole (1,2 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

297,38 g / mole pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 94-96 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,69                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 68 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

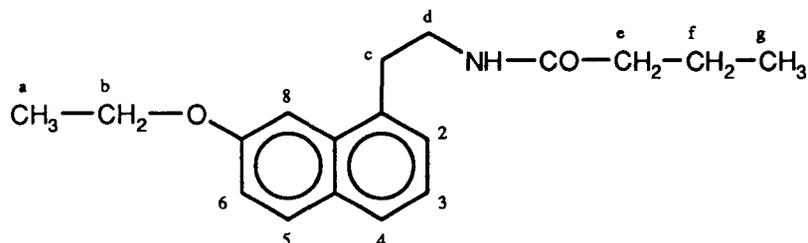
3240	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3050	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2980-2850	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,45 et 0,80	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (a) et CH <sub>2</sub> (b)	
1,05	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (h)	J <sub>h-g</sub> = 7,60 Hz
1,20	ppm	(m., 1H)	: CH (c)	
2,10	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	J <sub>g-h</sub> = 7,60 Hz
3,15	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 6,90 Hz
3,6	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
4,00	ppm	(d., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-c</sub> = 7,30 Hz
5,45	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,15-7,70	ppm	(m., 6H)	: H aromatiques	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 76,73 %	H : 7,80 %	N : 4,71 %
Trouvé :	C : 76,47 %	H : 7,85 %	N : 4,77 %

**N-2-(7-ETHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL BUTYRAMIDE (EF 126)****Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl butyramide	: 0,006 mole (1,5 g)
Iodo éthane	: 0,009 mole (1,4 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,8 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

285,37 g / mole pour C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>
Poudre blanche
Température de fusion : 54-56 °C
Rf : 0,71                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)
Solvant de recristallisation : hexane
Rendement : 61 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3290	cm <sup>-1</sup>	: ν NH amide
2960-2890	cm <sup>-1</sup>	: ν CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: ν CO amide
1615 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: ν C=C aromatiques

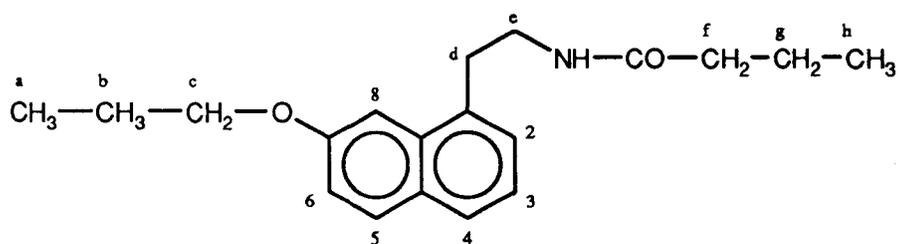
### Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

0,90	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (g)	J <sub>g-f</sub> = 7,36 Hz
1,48	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 6,96 Hz
1,60	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
2,06	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 6,38 Hz
3,21	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 7,59 Hz
3,61	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
4,19	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 6,96 Hz
5,64	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,14	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,78 Hz J <sub>méta</sub> = 1,91 Hz
7,23	ppm	(d., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	J <sub>méta</sub> = 1,91 Hz
7,39	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	
7,65	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,72	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,78 Hz

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 75,75 %	H : 8,12 %	N : 4,91 %
Trouvé :	C : 75,47 %	H : 8,29 %	N : 4,84 %

### N-2-(7-PROPOXY NAPHT-1-YL) ETHYL BUTYRAMIDE (EF 127)



### Réactifs :

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl butyramide	: 0,006 mole (1,5 g)
1-Iodopropane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 10 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**299,40 g / mole pour  $C_{19}H_{25}NO_2$ 

Poudre blanche

Température de fusion : 58-60 °C

Rf : 0,74

éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : hexane

Rendement : 65 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

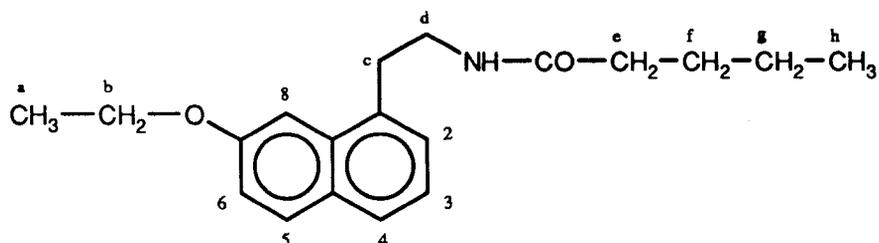
3280	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3040	cm <sup>-1</sup>	: v CH aromatiques
2970-2880	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,90	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (h)	$J_{h-g} = 7,36$ Hz
1,10	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	$J_{a-b} = 7,42$ Hz
1,60	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	
1,85	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
2,08	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	$J_{f-g} = 7,51$ Hz
3,22	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	$J_{d-e} = 6,94$ Hz
3,63	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
4,09	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	$J_{c-b} = 6,52$ Hz
5,63	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,17	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	$J_{ortho} = 8,94$ Hz $J_{méta} = 2,41$ Hz
7,25	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,36	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	$J_{méta} = 2,41$ Hz
7,66	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,75	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	$J_{ortho} = 8,94$ Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 76,22 %	H : 8,42 %	N : 4,68 %
Trouvé :	C : 76,17 %	H : 8,49 %	N : 4,45 %

**N-2-(7-ETHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL VALERAMIDE (EF 129)**

**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naph-1-yl) éthyl valéramide	: 0,006 mole (1,6 g)
1-Iodoéthane	: 0,009 mole (1,4 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

299,40 g / mole pour C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 49-51 °C  
 Rf : 0,83                    éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 65 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3280	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2950-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1610 et 1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

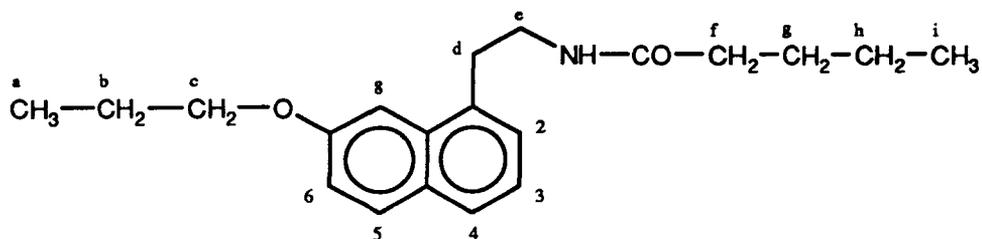
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,89	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (h)	J <sub>h-g</sub> = 7,30 Hz
1,29	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	
1,49	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,00 Hz
1,57	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	
2,11	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	J <sub>e-f</sub> = 7,64 Hz
3,21	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 7,03 Hz
3,62	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
4,20	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 6,96 Hz
5,56	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,16	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,95 Hz J <sub>méta</sub> = 2,21 Hz
7,26	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,39	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,21 Hz
7,66	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,75	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,95 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 76,22 %	H : 8,42 %	N : 4,68 %
Trouvé :	C : 76,03 %	H : 8,39 %	N : 4,57 %

## N-2-(7-PROPOXY NAPHT-1-YL) ETHYL VALERAMIDE (EF 130)



### Réactifs :

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl valéramide	: 0,006 mole (1,6 g)
1-Iodopropane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

### Caractéristiques :

313,42 g / mole pour C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>
Poudre blanche
Température de fusion : 60-61 °C
Rf : 0,77                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)
Solvant de recristallisation : hexane
Rendement : 63 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3250	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2930-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

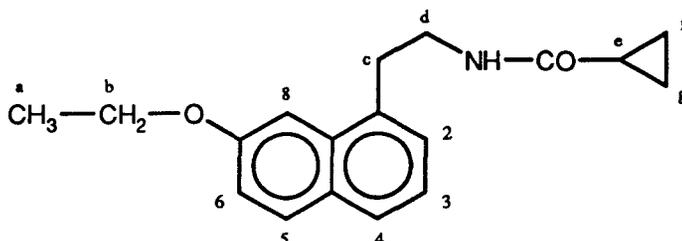
### Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

0,89	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (i)	J <sub>i-h</sub> = 7,30 Hz
1,09	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,42 Hz
1,30	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (h)	
1,55	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (g)	
1,89	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
2,11	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (f)	J <sub>f-g</sub> = 7,63 Hz
3,22	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-e</sub> = 6,94 Hz
3,63	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
4,09	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-b</sub> = 6,52 Hz
5,49	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,17	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,90 Hz J <sub>méta</sub> = 2,42 Hz
7,25	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,38	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,42 Hz
7,67	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,75	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,90 Hz

## Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 76,64 %	H : 8,68 %	N : 4,47 %
Trouvé :	C : 76,92 %	H : 8,70 %	N : 4,66 %

**N-2-(7-ETHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE  
(EF 132)**



## Réactifs :

2-(7-Hydroxy naphthalen-1-yl) éthyl cyclopropylcarboxamide	: 0,006 mole (1,5 g)
1-Iodoéthane	: 0,009 mole (1,4 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

## Caractéristiques :

283,36 g / mole pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 98-100 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,71                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 70 %

## Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3200	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2980-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1605 et 1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

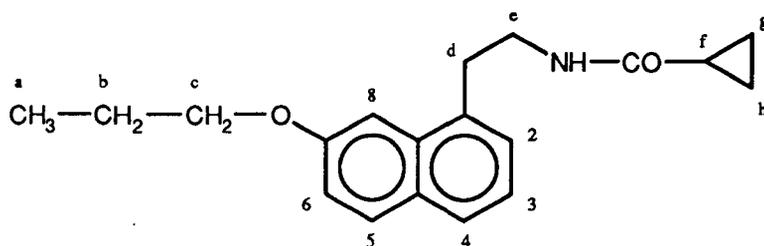
0,69 et 0,96	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (f) et CH <sub>2</sub> (g)	
1,23	ppm	(m., 1H)	: CH (e)	
1,49	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 6,97 Hz
3,23	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 6,95 Hz
3,65	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
4,19	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 6,97 Hz
5,70	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,16	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz J <sub>méta</sub> = 2,39 Hz

7,25	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,36	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,39 Hz
7,67	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,74	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 76,29 %	H : 7,47 %	N : 4,94 %
Trouvé :	C : 76,17 %	H : 7,59 %	N : 5,22 %

### N-2-(7-PROPOXY NAPHT-1-YL) ETHYL CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE (EF 133)



### Réactifs :

2-(7-Hydroxy naphth-1-yl) éthyl cyclopropylcarboxamide	: 0,006 mole (1,5 g)
1-Iodopropane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

### Caractéristiques :

297,38 g / mole pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 91-92 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,76                    éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 80 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3260	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2930-2840	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1610-1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

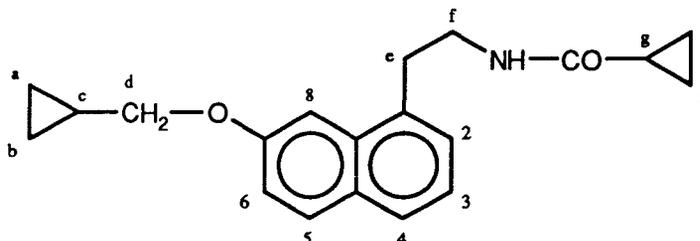
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

0,68 et 0,97	ppm	(m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (g) et CH <sub>2</sub> (h)	
1,08	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,15 Hz
1,22	ppm	(m., 1H)	: CH (f)	
1,86	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	
3,22	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-e</sub> = 6,93 Hz
3,64	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
4,07	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-b</sub> = 6,56 Hz
5,72	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,16	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz J <sub>méta</sub> = 2,35 Hz
7,26	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,36	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,35 Hz
7,63	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,74	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,93 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 76,73 %	H : 7,80 %	N : 4,71 %
Trouvé :	C : 76,56 %	H : 7,97 %	N : 4,93 %

**N-2-(7-CYCLOPROPYLMETHYLOXY NAPHT-1-YL) ETHYL  
CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE (EF 99)**



**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl cyclopropylcarboxamide	: 0,006 mole (1,5 g)
1-(Bromométhyl) cyclopropane	: 0,009 mole (1,2 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

309,39 g / mole pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 88-89 °C  
 R<sub>f</sub> : 0,74                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 70 %



**Caractéristiques :**297,38 g / mole pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

Poudre blanche

Température de fusion : 71-72 °C

Rf : 0,67

éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : hexane

Rendement : 71 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

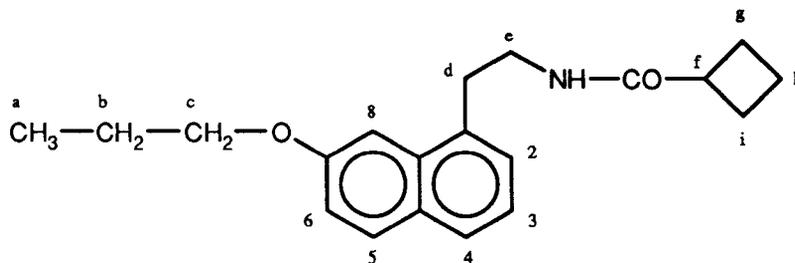
3250	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2950-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1620	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1610 et 1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,49	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 6,97 Hz
2,03	ppm	(m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (f), CH <sub>2</sub> (g) et CH <sub>2</sub> (h)	
2,91	ppm	(m., 1H)	: CH (e)	
3,22	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-d</sub> = 6,98 Hz
3,62	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	
4,20	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-a</sub> = 6,97 Hz
5,44	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,17	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,95 Hz J <sub>méta</sub> = 2,28 Hz
7,25	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,39	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,28 Hz
7,67	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,76	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,95 Hz

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 76,73 %	H : 7,80 %	N : 4,71 %
Trouvé :	C : 76,73 %	H : 7,99 %	N : 4,90 %

**N-2-(7-PROPOXY NAPHT-1-YL) ETHYL CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE (EF 136)**

**Réactifs :**

N-2-(7-hydroxy naphth-1-yl) éthyl cyclobutylcarboxamide	: 0,006 mole (1,6 g)
1-Iodopropane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Acétonitrile	: 20 cm <sup>3</sup>

**Caractéristiques :**

311,41 g / mole pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
 Poudre blanche  
 Température de fusion : 65-66 °C  
 Rf : 0,76                      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)  
 Solvant de recristallisation : hexane  
 Rendement : 73 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

3250	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2950-2830	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1610	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1580	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,10	ppm	(t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	J <sub>a-b</sub> = 7,41 Hz
2,01	ppm	(m., 8H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (g), CH <sub>2</sub> (h) et CH <sub>2</sub> (i)	
2,90	ppm	(m., 1H)	: CH (f)	
3,22	ppm	(t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-e</sub> = 6,89 Hz
3,63	ppm	(m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
4,09	ppm	(q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	J <sub>c-b</sub> = 6,54 Hz
5,40	ppm	(m., 1H)	: NH	
7,18	ppm	(d.d., 1H)	: H <sub>6</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,95 Hz J <sub>méta</sub> = 2,36 Hz
7,27	ppm	(m., 2H)	: H <sub>2</sub> et H <sub>3</sub>	
7,38	ppm	(d., 1H)	: H <sub>8</sub>	J <sub>méta</sub> = 2,36 Hz
7,68	ppm	(m., 1H)	: H <sub>4</sub>	
7,76	ppm	(d., 1H)	: H <sub>5</sub>	J <sub>ortho</sub> = 8,95 Hz

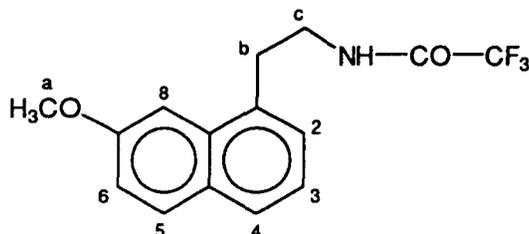
**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 77,13 %	H : 8,09 %	N : 4,50 %
Trouvé :	C : 77,18 %	H : 8,24 %	N : 4,68 %

## F- Synthèse du N-propyl-2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl acétamide :

### Voie 1 :

### N-2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL TRIFLUOROACETAMIDE (YS 260)



### Réactifs :

Chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine	: 0,02 mole (5 g)
Anhydride trifluoroacétique	: 0,02 mole (4,4 g)
Pyridine	: 10 cm <sup>3</sup>

### Mode opératoire :

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup> dissoudre sous agitation magnétique 5 g du chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine. Refroidir la solution dans un bain de glace puis ajouter goutte à goutte 4,4 g d'anhydride trifluoroacétique.

Continuer l'agitation pendant 45 minutes.

Verser la solution sur de la glace.

Essorer puis recristalliser le précipité obtenu.

### Caractéristiques :

297,26 g/mole pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

Poudre blanche

Température de fusion : 111-112°C

Rf : 0,79 éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : toluène

Rendement : 86 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3280	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
3000-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1690	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1030	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

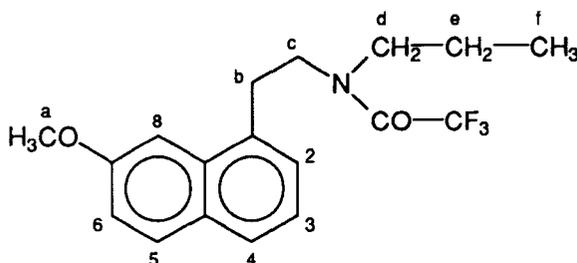
**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

3,25	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)
3,60	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)
3,90	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)
6,40	ppm (m., 1H)	: NH
7,40	ppm (m., 6H)	: H aromatiques

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 60,60 %	H : 4,75 %	N : 4,71 %
Trouvé :	C : 60,80 %	H : 4,77 %	N : 4,72 %

**N-PROPYL-N-2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)  
ETHYL TRIFLUOROACETAMIDE (EF 65)**



**Réactifs :**

N-2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl trifluoroacétamide	: 0,008 mole (2,4 g)
Iodopropane	: 0,009 mole (1,5 g)
Carbonate de potassium	: 0,032 mole (4,5 g)
Diméthyl formamide	: 50 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 2,4 g de N-2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl trifluoroacétamide dans 50 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Ajouter 4,5 g de carbonate de potassium puis, goutte à goutte, 1,5 g d'iodopropane.

Chauffer le mélange réactionnel à reflux pendant 4 heures, refroidir à température ambiante puis essorer.

Evaporer le filtrat sous pression réduite.

Reprenre le produit gommeux obtenu dans de l'eau puis l'extraire à l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium et l'évaporer à sec.

Recristalliser le résidu.

**Caractéristiques :**

339,34 g/mole pour C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>  
Poudre blanche  
Température de fusion : 51-52°C

Rf : 0,77      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-3-5)  
 Solvant de recristallisation : éthanol à 95 °  
 Rendement : 31 %

### Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

2980-2820	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1680	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1025	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

### Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

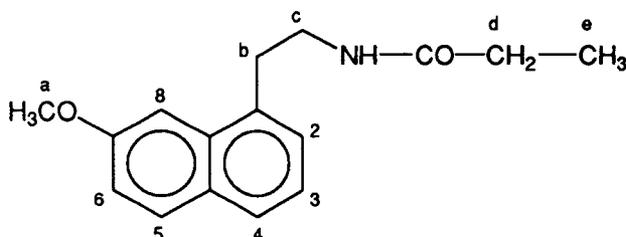
0,90	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (f)	J <sub>f-e</sub> = 7,25 Hz
1,70	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
3,30	ppm (m., 4H)	: CH <sub>2</sub> (d) et CH <sub>2</sub> (b)	
3,65	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
4,05	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
7,25	ppm (m., 3H)	: H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub>	
7,70	ppm (m., 3H)	: H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub>	

### Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 63,70 %	H : 5,94 %	N : 4,13 %	F : 16,80 %
Trouvé :	C : 63,50 %	H : 5,95 %	N : 4,15 %	F : 16,84 %

### Voie 2 :

### N-2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL PROPIONAMIDE (JAM 6)



### Réactifs :

Chlorhydrate de la 2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthylamine	: 0,02 mole (4,8 g)
Chlorure de propanoyle	: 0,022 mole (2,04 g)
Carbonate de potassium	: 0,06 mole (8,4 g)
Eau	: 15 cm <sup>3</sup>
Chloroforme	: 30 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**

257,32 g/mole pour  $C_{16}H_{19}NO_2$

Poudre blanche

Température de fusion : 102-103 °C

Rf : 0,62      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (2-3-5)

Solvant de recristallisation : toluène-cyclohexane (1-5)

Rendement : 72 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

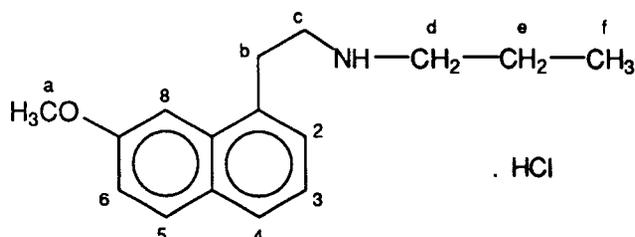
3220	cm <sup>-1</sup>	: v NH amide
2990	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1640	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1030	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :**

1,10	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (e)	$J_{e-d} = 7,70$ Hz
2,15	ppm (q., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	$J_{d-e} = 7,70$ Hz
3,20	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	$J_{b-c} = 6,75$ Hz
3,60	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
3,95	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
5,60	ppm (m, 1H)	: NH amide	
7,40	ppm (m., 6H)	: H aromatiques	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 74,68 %	H : 7,44 %	N : 5,44 %
Trouvé :	C : 74,79 %	H : 7,52 %	N : 5,38 %

**CHLORHYDRATE DE LA N-PROPYL-2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE (EF 66)**

**Réactifs :***Voie 1 :*

N-propyl-2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl trifluoroacétamide	: 0,003 mole (1 g)
Carbonate de potassium	: 0,014 mole (2 g)
Eau	: 7 cm <sup>3</sup>
Méthanol	: 15 cm <sup>3</sup>

*Voie 2 :*

N-2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl propionamide	: 0,004 mole (1 g)
Hydruure mixte d'aluminium et de lithium	: 0,008 mole (0,3 g)
Tétrahydrofurane anhydre	: 10 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :***Voie 1 :*

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup>, dissoudre sous agitation magnétique 1 g de N-propyl-2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl trifluoroacétamide et 2 g de carbonate de potassium dans un mélange méthanol-eau (15 cm<sup>3</sup>-7 cm<sup>3</sup>).

Chauffer le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures.

Essorer la solution pour éliminer le précipité minéral.

Extraire le filtrat par l'éther. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Reprendre l'huile résiduelle dans l'éther anhydre saturé en acide chlorhydrique gazeux.

Essorer puis recristalliser le chlorhydrate.

*Voie 2 :*

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup>, ajouter sous agitation magnétique 0,3 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. Refroidir le mélange réactionnel dans un bain de glace.

Ajouter par petites quantités 1 g de N-2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl propionamide.

Chauffer à reflux pendant 14 heures.

Verser dans la glace pour hydrolyser l'hydruure mixte d'aluminium et de lithium en excès.

Acidifier la phase aqueuse par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 6N (jusque pH 3-4) puis extraire les impuretés par le dichlorométhane.

Reprendre la phase aqueuse puis l'alcaliniser par addition d'une solution aqueuse de soude à 10 % (jusque pH 8-9).

Essorer le précipité minéral qui se forme

Extraire le filtrat par le dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau, la sécher sur sulfate de magnésium puis l'évaporer sous pression réduite.

Reprendre l'huile résiduelle dans l'éther anhydre saturé en acide chlorhydrique gazeux.

Essorer puis recristalliser le précipité qui se forme.

**Caractéristiques :**

279,80 g/mole pour C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClNO

Poudre blanche

Température de fusion : 138-140 °C

Rf : 0,10 éluant : acétone-toluène-cyclohexane-triéthylamine (2-3-5-1)

Solvant de recristallisation : toluène-cyclohexane (1-1)

Rendement : voie 1 : 75 %

voie 2 : 70 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

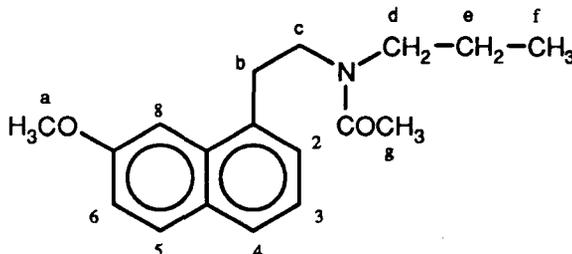
3080-2300	cm <sup>-1</sup>	: v NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>
Disparition de la bande CO amide		
1620 et 1590	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques
1030	cm <sup>-1</sup>	: v OCH <sub>3</sub>

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

0,90	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (f)	J <sub>f-e</sub> = 7,05 Hz
1,70	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
3,10	ppm (m., 6H)	: CH <sub>2</sub> (b), CH <sub>2</sub> (c) et CH <sub>2</sub> (d)	
4,00	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
7,25	ppm (m., 4H)	: H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> et H <sub>8</sub>	
7,70	ppm (m., 2H)	: H <sub>4</sub> et H <sub>5</sub>	
9,30	ppm (m, 2H)	: NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> (échangeables dans D <sub>2</sub> O)	

**Analyse élémentaire :**

Calculé :	C : 68,68 %	H : 7,93%	N : 5,01 %
Trouvé :	C : 68,56 %	H : 7,89 %	N : 4,98 %

**N-PROPYL-N-2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL ACETAMIDE (EF 67)****Réactifs :**

Chlorhydrate de la N-propyl-2-(7-méthoxy naphth-1-yl)	
éthylamine	: 0,002 mole (0,56 g)
Chlorure d'acétyle	: 0,0022 mole (0,17 g)
Carbonate de potassium	: 0,006 mole (0,85 g)
Chloroforme	: 10 cm <sup>3</sup>
Eau	: 5 cm <sup>3</sup>

**Mode opératoire :**

Identique à celui précédemment décrit pour l'obtention de HAM 110, page 67.

**Caractéristiques :**285,37 g / mole pour  $C_{18}H_{23}NO_2$ 

Poudre blanche

Température de fusion : 73-75 °C

Rf : 0,56      éluant : acétone-toluène-cyclohexane (5-3-2)

Solvant de recristallisation : toluène-cyclohexane (1-5)

Rendement : 72 %

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

2980-28100	cm <sup>-1</sup>	: v CH alkyles
1630	cm <sup>-1</sup>	: v CO amide
1540	cm <sup>-1</sup>	: v C=C aromatiques

**Analyse spectroscopique de RMN du proton (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ) :**

0,89	ppm (t., 3H)	: CH <sub>3</sub> (f)	J <sub>f-e</sub> = 7,41 Hz
1,58	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (e)	
2,13	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (g)	
3,16	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (d)	J <sub>d-e</sub> = 7,62 Hz
3,28	ppm (t., 2H)	: CH <sub>2</sub> (b)	J <sub>b-c</sub> = 8,16 Hz
3,60	ppm (m., 2H)	: CH <sub>2</sub> (c)	
4,05	ppm (s., 3H)	: CH <sub>3</sub> (a)	
7,20	ppm (m., 3H)	: H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> et H <sub>6</sub>	
7,70	ppm (m., 3H)	: H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> et H <sub>8</sub>	

**Analyse élémentaire :**

Calculé:	C : 75,75 %	H : 8,12 %	N : 4,91 %	O : 11,21 %
Trouvé:	C : 75,59 %	H : 8,10 %	N : 5,30 %	O : 11,05 %

## **RESULTATS PHARMACOLOGIQUES**

Les études pharmacologiques ont été réalisées par notre partenaire industriel, la société ADIR, filiale des Laboratoires Servier.

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine ont été effectuées sur des membranes cellulaires de la pars tuberalis de mouton.

Dans un premier temps, les membranes de pars tuberalis sont utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités du ligand radiomarqué 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine. Dans ces expériences, des concentrations identiques de récepteur sont prélevées, à partir d'une suspension membranaire de pars tuberalis, et exposées à des concentrations croissantes du ligand radiomarqué. La liaison spécifique est étudiée à l'équilibre, c'est à dire dans des conditions cinétiques qui déterminent le temps optimal pour la saturation des récepteurs. La constante de dissociation à l'équilibre représente la concentration de la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine qui occupe 50 % de la totalité des sites de liaison de la mélatonine.

Pour déterminer les affinités des composés à tester, on utilise des expériences de liaison compétitive pour lesquelles on introduit le ligand qui entrera en compétition pour les sites spécifiques, avec la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine. Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque produit. Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, l'IC<sub>50</sub> (concentration du ligand compétitif qui inhibe 50 % de la liaison spécifique de la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine avec le récepteur) du composé testé.

L'activation des cellules de la pars tuberalis, par la forskoline, induit une augmentation de l'AMP cyclique. L'action de la mélatonine inhibe cette propriété. L'activité des composés testés est évaluée par leur capacité à inhiber ou non cette augmentation de l'AMP cyclique.

Le dérivé est agoniste s'il induit une diminution ou une suppression de l'augmentation de l'AMP cyclique induite par la forskoline.

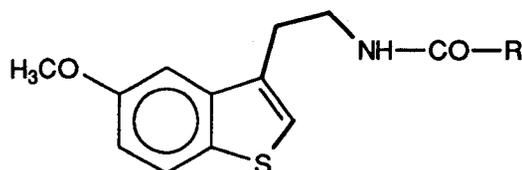
Il est antagoniste s'il n'a pas d'activité seul mais qu'il empêche celle de la mélatonine.

Enfin, s'il induit au contraire une augmentation de l'AMP cyclique supérieure à celle observée par action de la forskoline seule, il est dit potentialisateur de la forskoline.

Dans les tableaux suivants, les affinités des différents composés testés sont exprimées en IC<sub>50</sub> si la courbe d'affinité présente un caractère monophasique ou en K<sub>H</sub> (constante de haute affinité) si cette courbe est biphasique.

Nous savions que le cycle indolique n'était pas indispensable pour une bonne affinité et une bonne activité, puisque des ligands naphthaléniques avaient montré des propriétés semblables à celles de la mélatonine (Yous 1992).

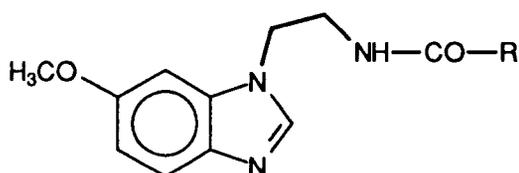
Les résultats obtenus avec nos ligands benzothiophéniques montrent que l'on peut remplacer le cycle indole par d'autres cycles isostères, tel que le cycle benzothiophène (mélatonine :  $IC_{50} = 1.6 \cdot 10^{-10}$  mole / l).



Réf.	R	$IC_{50}$ (mole / l)	Activité	Courbe	Indice d'activité
HAM 110	-CH <sub>3</sub>	$1.2 \cdot 10^{-9}$	Ag	Mono	0.98
HAM 112		$4.0 \cdot 10^{-9}$	Ag	Mono	1.01

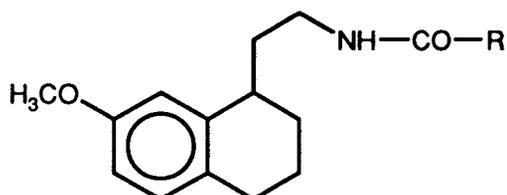
En effet, ces ligands présentent une activité identique à celle de la mélatonine, même si leur affinité est légèrement inférieure.

Par contre, la position dans l'espace de la chaîne latérale semble importante. En effet, l'analogue benzimidazolique de la mélatonine, qui présente un angle de 58 degrés (calculé au moyen du logiciel Chem 3D<sup>+</sup>) entre le plan de l'hétérocycle et la chaîne latérale, possède une faible affinité comparée à celle de la mélatonine. Cette faible affinité s'explique dans le fait que cet angle important place le pharmacophore dans une position néfaste à l'interaction avec le récepteur.



Réf.	R	$IC_{50}$ (mole / l)	Activ.	Courbe	Indice d'activité
EF 26	-CH <sub>3</sub>	$5.3 \cdot 10^{-6}$	Ag	Mono	0.52

Enfin, le racémique de l'analogue tétrahydronaphtalénique possède, d'une manière assez inattendue, une affinité et une activité agoniste voisines de celles de la mélatonine. Ces résultats indiquent que l'aromaticité du cycle porteur de la chaîne latérale ne semble pas essentielle.

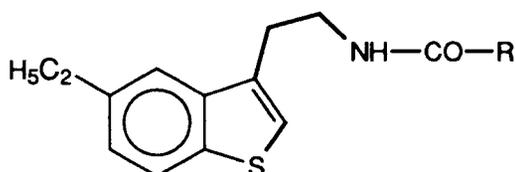


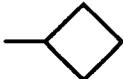
Réf.	R	IC <sub>50</sub> ou K <sub>H</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
EF 82	-CH <sub>3</sub>	2.6 10 <sup>-10</sup>	Ag	Mono

Pour ces composés, la chaîne latérale présente un angle de 50 degrés par rapport au plan du cycle benzénique ce qui semblerait indiquer une certaine tolérance, au niveau du récepteur, pour l'orientation spatiale de la chaîne latérale.

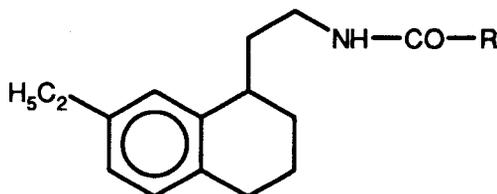
Nous pensons que le remplacement de l'oxygène du méthoxy par un groupement méthylène isostère, n'offrant pas la possibilité d'une liaison hydrogène avec le récepteur, conduirait à des dérivés antagonistes. Les résultats pharmacologiques des ligands 5-éthyl benzothiophéniques et 7-éthyl tétrahydronaphtaléniques que nous avons synthétisés semblent confirmer notre hypothèse.

En effet, en série benzothiophénique, les composés EF 137 et EF 138 sont respectivement agoniste / antagoniste et agoniste partiel, tandis que le dérivé EF 62 est un excellent antagoniste avec une affinité de 8.9 10<sup>-9</sup> mole / l. Quant au composé EF 63, il s'est révélé potentialisateur de la forskoline.



Réf.	R	IC <sub>50</sub> ou K <sub>H</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
EF 62	-CH <sub>3</sub>	8.9 10 <sup>-9</sup>	Antag	Mono
EF 137	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4.0 10 <sup>-8</sup>	Ag / Antag	Mono
EF 138	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4.6 10 <sup>-13</sup>	Ag P	Bi
EF 63		1.3 10 <sup>-6</sup>	↗ forsk	Mono

Pour ce qui concerne la série 7-éthyl tétrahydronaphtalénique, les dérivés EF 49, EF 100 et EF 101 sont tous les trois des potentialisateurs de la forskoline, avec une affinité moyenne (de l'ordre de  $10^{-8}$  mole / l). Par contre, le dérivé trifluoroacétamidé est un antagoniste.

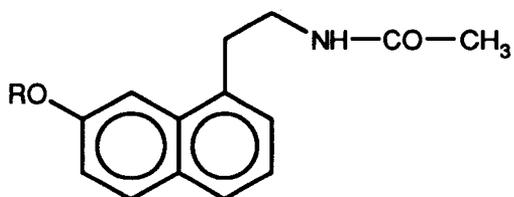


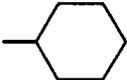
Réf.	R	IC <sub>50</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
EF 49	-CH <sub>3</sub>	2.6 10 <sup>-8</sup>	↗ forsk	Mono
EF 100	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3.6 10 <sup>-8</sup>	↗ forsk	Mono
EF 101		7.8 10 <sup>-8</sup>	↗ forsk	Mono
EF 102	-CF <sub>3</sub>	8.5 10 <sup>-8</sup>	Antag	Mono

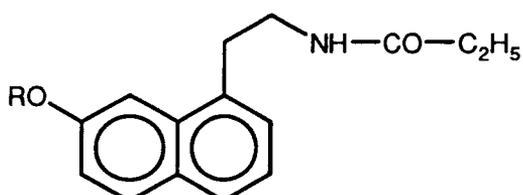
Le deuxième concept que nous avons utilisé pour obtenir des ligands antagonistes résidait dans l'allongement de la chaîne au niveau de la fonction méthoxy.

Si dans cette série la plupart des composés synthétisés sont agonistes, le dérivé propoxylé en position 7 (EF 93) présente quant à lui des propriétés antagonistes avec une affinité de  $1.1 \cdot 10^{-8}$  mole / l. Ce résultat surprenant, compte tenu de l'activité et de l'affinité des autres dérivés, demande à être confirmé

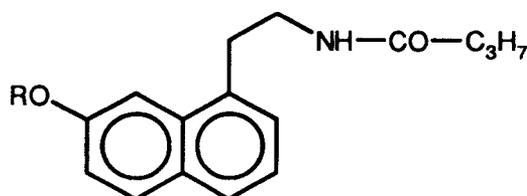
D'autre part, dans le but d'augmenter l'affinité de ces ligands, nous avons réalisé une pharmacomodulation au niveau de la fonction amide.



Réf.	R	IC <sub>50</sub> ou K <sub>H</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
EF 92	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7.6 10 <sup>-10</sup>	Ag	Mono
EF 93	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1.1 10 <sup>-8</sup>	Antag	Mono
EF 115	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	5.9 10 <sup>-10</sup>	Ag	Mono
EF 116	-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	7.4 10 <sup>-14</sup>	Ag	Mono
EF 95	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	1.1 10 <sup>-14</sup>	Ag	Bi
EF 97		2.8 10 <sup>-7</sup>	Ag	Mono
EF 94	-CH <sub>2</sub> - 	1.4 10 <sup>-8</sup>	Ag part	Mono



Réf.	R	IC <sub>50</sub> ou K <sub>H</sub> (mole / l)	Activité	Courbe
EF 118	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7,8 10 <sup>-14</sup>	Ag	Bi
EF 119	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,8 10 <sup>-9</sup>	Ag	Mono
EF 120	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4.1 10 <sup>-14</sup>	Ag	Bi
EF 121	-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	1,3 10 <sup>-14</sup>	Ag	Bi
EF 122	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	1.1 10 <sup>-14</sup>	Ag	Bi
EF 123	-CH <sub>2</sub> - 	7,4 10 <sup>-5</sup>	Ag	Mono



Réf.	R	$K_H$ (mole / l)	Activité	Courbe
EF 126	$-C_2H_5$	$1.9 \cdot 10^{-14}$	Ag	Bi
EF 127	$-C_3H_7$	$6.5 \cdot 10^{-14}$	Ag P	Bi

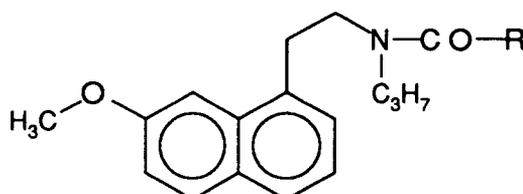
Les résultats obtenus jusqu'à présent pour les séries propionamide et butyramide montrent que :

- cet élément de pharmacomodulation entraîne un caractère biphasique pour la presque totalité des composés

- le  $K_H$ , dans la plupart des cas, se situe aux environs de  $10^{-14}$  mole / l et correspond donc à une augmentation d'affinité importante

- par contre, le caractère antagoniste du dérivé propoxylé acétamide EF 93 disparaît en série propionamide et conduit à un caractère agoniste partiel en série butyramide.

Enfin, sachant que l'introduction d'un méthyle sur l'azote de la fonction amide faisait apparaître des propriétés antagonistes, mais au détriment d'une diminution d'affinité, nous pensions que le remplacement de ce méthyle par un homologue supérieur pourrait permettre d'augmenter l'affinité du composé tout en conservant les propriétés antagonistes.



Réf.	R	$IC_{50}$ (mole / l)	Activité	Courbe
EF 67	$-CH_3$	$5.9 \cdot 10^{-8}$		Mono

Nous ne connaissons pas pour l'instant l'activité du ligand N-propylé que nous avons synthétisé, mais sa faible affinité semble indiquer d'une part que l'hydrogène de la fonction amide serait un point d'ancrage important au niveau du récepteur et d'autre part que des pharmacomodulations au niveau de la fonction amide ne semblent pas une bonne approche dans la recherche d'antagonistes.

## **CONCLUSION**

L'objectif de ce travail résidait dans la conception rationnelle et la synthèse de ligands agonistes et / ou antagonistes des récepteurs de la mélatonine.

Des travaux antérieurs du laboratoire ayant montré que l'hétérocycle indolique, caractéristique du modèle naturel, pouvait être remplacé sans dommage pour l'affinité et pour l'activité agoniste par un cycle naphthalénique, nous avons dans un premier temps poursuivi les recherches dans cette direction. Par application du principe des cycles isostères au benzothiophène d'une part et au benzimidazole d'autre part, nous avons montré que seul le premier conduit à des analogues de la mélatonine présentant le même degré d'affinité et d'activité. En outre, ces analogues benzothiophéniques présentent l'intérêt de caractéristiques pharmacocinétiques supérieures à celles des dérivés indoliques et naphthaléniques, notamment quant à la stabilité métabolique.

Quant à la très faible affinité des dérivés benzimidazoliques, elle peut trouver une explication dans le fait que ces composés présentent un angle important entre le plan de l'hétérocycle et la chaîne latérale, ce qui place le pharmacophore amide dans une position néfaste à l'interaction avec le récepteur.

Parallèlement à ces travaux, il nous a semblé intéressant de préparer des analogues tétrahydronaphthaléniques dont les racémiques possèdent, d'une manière assez inattendue, une affinité et une activité agoniste voisines de celles du modèle naturel. Ces résultats indiquent que la nature aromatique du cycle support de la chaîne latérale ne constitue pas un élément essentiel. Ces travaux vont se poursuivre avec la séparation et la détermination de l'affinité des deux énantiomères.

Le second volet de nos recherches avait pour objectif la synthèse de ligands antagonistes. Nous l'avons développé selon trois concepts rationnels.

Il nous a tout d'abord semblé essentiel de remplacer le groupement méthoxy, réputé jusqu'à présent pour son rôle dans l'activation du récepteur, par un groupement éthyle qui, tout en constituant un bioisostère classique, devait en principe éviter l'activation compte tenu du remplacement de l'atome d'oxygène par un chaînon méthylénique.

Les dérivés ainsi préparés en série benzothiophénique et tétrahydronaphthalénique ont dans une large mesure confirmé notre hypothèse. Le dérivé N-2-(7-éthyl benzothiophén-3-yl) éthyl acétamide (EF 62) représente l'un des meilleurs antagonistes parmi tous ceux décrits jusqu'à présent. Quant aux dérivés tétrahydronaphthaléniques, ils se comportent surtout comme potentialisateurs de la forskoline, ce qui pourrait correspondre soit à une activité de type agoniste inverse, soit à une activation d'un sous type de récepteur différent. Ici encore, la séparation et l'étude des énantiomères devrait permettre d'accéder à des composés possédant une meilleure affinité et peut-être des activités différentes.

Dans cette série de dérivés caractérisés par la présence d'un groupement éthyle, nous avons jusqu'à présent échoué dans toutes nos tentatives pour accéder aux 7-éthyl naphthalènes. Les travaux mériteraient d'être poursuivis dans cette direction de façon à vérifier le concept de départ et à comparer l'activité de ces dérivés avec celle de leurs analogues benzothiophéniques et tétrahydronaphthaléniques.

Le second concept que nous avons mis en œuvre visait à remplacer, en série naphthalénique, le groupement méthoxy par des homologues supérieurs. Dans cette série de composés, il convient de relever le caractère antagoniste du dérivé N-2-(7-propoxy naph-1-yl) éthyl acétamide (EF 93) qui présente néanmoins une affinité nettement inférieure à celle de ses homologues, qu'ils soient inférieurs ou supérieurs. D'autre part, le remplacement du groupement acétamide par ses homologues propionamides et butyramides se traduit par l'apparition d'un caractère biphasique pour la quasi totalité des composés, avec des valeurs de  $K_H$  particulièrement élevées (de l'ordre de  $10^{-14}$  mole / l). Ce caractère biphasique pourrait être en relation avec la reconnaissance de différents sous types de récepteurs et nécessite des études complémentaires.

Enfin, compte tenu des résultats de travaux antérieurs ayant montré l'apparition d'un caractère agoniste partiel, en remplaçant l'atome d'hydrogène de la fonction amide par un groupement méthyle, il nous a semblé intéressant de rechercher l'éventuelle possibilité d'augmenter ce caractère antagoniste avec les homologues supérieurs du méthyle. Le dérivé N-propyl-N-2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl acétamide (EF 67) que nous avons préparé ne nous permet pas pour l'instant de nous prononcer définitivement sur l'intérêt de cette pharmacomodulation, car nous ne disposons pas des résultats concernant l'activité de ce composé. Son affinité est néanmoins assez faible ( $5.9 \cdot 10^{-8}$  mole / l), donc peu encourageante pour le développement de cette voie.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Abe M., Reiter R.J., Orhii P.B. et Poeggler B.,**  
 "Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats : evidence for an antioxydative role for melatonin",  
*Journal of Pineal Research*, 17, 94-100 (1994).
- Acunacastroviejo D., Reiter R.J., Menendezpelaez A., Pablos M.I. et Burgos A.,**  
 "Characterization of high-affinity melatonin binding sites in purified cell nuclei of rat liver",  
*Journal of Pineal Research*, 16, 100-112 (1994).
- Adams R. et Marvel C.S.,**  
 "Thiophenol",  
*Organic Synthesis 2nd edition, Collective Volume* , 1, 504-506 (1941).
- Aldeghi R., Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A., Tancini G., Piperno A., Pozzi M., Ricci G., Conti A. et Maestroni G.J.M.,**  
 "Low-dose Interleukin-2 subcutaneous immunotherapy in association with the pineal hormone melatonin as a first-line therapy in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma",  
*European Journal of Cancer*, 30A, 167-170 (1994).
- Allen A.E., Pang S.F. et Nir I.,**  
 "The effect of environmental photoperiodicity on indole rythms and locomotor activity in sighted and eyed covered chickens",  
*Journal of Neural Transmission*, 83, 107-119 (1991).
- Anderson R.A., Lincoln G.A. et Wu F.C.W.,**  
 "Melatonin potentiates testosterone-induced suppression of Luteinizing Hormone secretion in normal men",  
*Human Reproduction*, 8, 1819-1822 (1993).
- Arendt J.,**  
*Melatonin and the mammalian pineal gland* (1995),  
 Chapman and Hall publishers,  
 University Press, Cambridge.
- Arnold W., Daly J.J., Imhoff R. et Kyburz E.,**  
 "An efficient resolution of 3-PPP and assignment of the absolute configuration",  
*Tetrahedron Letters*, 24, 343-346 (1983).
- Bachman W.E. et Edgerton R.O.,**  
 "Phenanthrene derivatives. X. Acetylation of 4-methyl phenanthrene",  
*The Journal of the American Chemical society*, 62, 2219-2223 (1940).
- Beck O. et Jonsson G.,**  
 "In vivo formation of 5-methoxytryptamine from melatonin in rat",  
*Journal of Neurochemistry*, 36, 2013-2018 (1981).
- Becker-Andre M., Wiesenberg I., Schaeren-Wiemers N., Andre E., Missbach M., Saurat J.H. et Carlberg C.,**  
 "Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily",  
*Journal of Biological Chemistry*, 269, 28531-28534 (1994).
- Bittman E.L.,**  
 "Melatonin binding sites",  
*Methods in Neurosciences*, 11, 105-121 (1993).

- Boatright J.H., Rubim N.M. et Iuvone P.M.,**  
 "Regulation of endogenous dopamine release in amphibian retina by melatonin : the role of GABA",  
*Visual Neuroscience*, 11, 1013-1018 (1994).
- Bogavac M., Arsenijevic L et Arsenijevic V.,**  
 "Low temperature Reformatski reaction with  $\alpha$ -bromo ester acetals. I. A general method for the synthesis of  $\beta$ -hydroxy acids for tetrahydropyranyl  $\alpha$ -bromo esters",  
*Bulletin de la Société Chimique de France*, 2, 145-146 (1980).
- Braude E.A., Jackman L.M., Linstead R.P. et Lowe G.,**  
 "Hydrogen transfer.",  
*Journal of the Chemical Society*, 3110-3138 (1960).
- Brown H.C., Choi Y.M. et Narasimhan S.,**  
 "Improved procedure for borane-dimethyl sulfide reduction of nitriles",  
*Synthesis*, 605-606 (1981).
- Caesar P.D.,**  
 "1,5-Naphtalenedithiol",  
*Organic Synthesis* , 33, (1960).
- Cain M., Weber R.W.,Guzman F., Cook J.M., Barker S.A., Rice K.C.,  
 Crawley J.N., Paul S.M. et Skolnick P.,**  
 " $\beta$ -carbolines : synthesis and neurochemical and pharmacological action on brain benzodiazepine receptors.",  
*Journal of Medecinal Chemistry*, 25, 1081-1091 (1982).
- Campaigne E. et Dinner A.,**  
 "Benzo[b]thiophene derivatives. XVI. The sulfur isosteres of melatonin, Bufotenine, 5-hydroxytryptophan and related structures",  
*Journal of Medecinal Chemistry*, 13, 1203-1206 (1970).
- Campaigne E. et Kim C.S.,**  
 "Benzo[b]thiophene derivatives 5-methoxy-6-halo-3- $\beta$ -acetamidoethyl benzo[b]thiophenes, blocked analogs of melatonin.",  
*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20, 1697-1703 (1983).
- Carlberg C., van Huijsduijnen R.H., Staple J.K., DeLamarter J.F. et Becker-Andre M.,**  
 " RZR<sub>s</sub>, a new family of retinoïd-related orphan receptors that function as both monomers and homodimers",  
*Molecular Endocrinology*, 8, 757-770 (1994).
- Champney T.H. et Champney J.A.C.,**  
 "Novel anticonvulsivant action of chronic melatonin in gerbils",  
*Neuroreport*, 3, 1152-1154, (1992).
- Chavatte P., Yous S., Ellass A. et Vergoten G.,**  
 "Modélisation de 5 isomères analogues naphtaléniques de la mélatonine",  
*Journal de Pharmacie de Belgique*, 5, 476 (1992).

**Chen L.D., Kumar P., Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C., Chambers J.P., Poeggeler B. et Saarela S.,**  
 "Melatonin prevents the suppression of cardiac Ca<sup>2+</sup>-stimulated ATPase activity induced by alloxan",  
*American Journal of Physiology*, 267, E57-E62 (1994).

**Chuang J.I. et Lin M.T.,**  
 "Pineal stimulation produces both hypertension and tachycardia in rats",  
*Brain Research Bulletin*, 33, 473-476 (1994).

**Cohen M., Lippman M. et Chabner B.,**  
 "Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer",  
*Lancet*, 14, 814-816 (1978).

**Colling J.P., Arendt J. et Gern W.A.,**  
 "Le troisième oeil",  
*La Recherche*, 19, 1154-1165 (1988).

**Dawson D. et Encel N.,**  
 "Melatonin and sleep in humans",  
*Journal of Pineal Research*, 15, 1-12 (1993).

**Depreux P., Fourmaintraux E., Lesieur D. et Renard P.,**  
 "Regioselective synthesis of benzimidazolic bioisosteres of melatonin",  
*Synthetic Communications*, 24, 2123-2132 (1994b).

**Depreux P., Lesieur D., Ait Mansour H., Morgan P., Howell H.E., Renard P., Caignard D.H., Pfeiffer B., Delagrangé P., Guardiola-Lemaitre B., Yous S., Demarque A., Adam G. et Andrieux J.,**  
 "Synthesis and structure-activity relationships of novel naphthalenic and bioisosteric related amidic derivatives as melatonin receptor ligands",  
*Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 3231-3239 (1994a).

**Dubocovich M.L. et Takahashi J.,**  
 "Use of 2-[<sup>125</sup>I]iodomelatonin to characterize melatonin binding sites in chicken retina",  
*Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 84, 3916-3920 (1987).

**Dubocovich M.L.,**  
 "Pharmacology and function of melatonin receptors",  
*Federation of the American Societies for Experimental Biology Journal*, 2, 2765-2773 (1988a).

**Dubocovich M.L.,**  
 "N-acetyltryptamine antagonizes the melatonin-induced inhibition of 3H-dopamine release from retina",  
*European Journal of Pharmacology*, 105, 193-194 (1984).

**Dubocovich M.L.,**  
 "Luzindole (N-0774) : a novel melatonin receptor antagonist",  
*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246, 902-910 (1988b).

**Duncan M.J., Takahashi J.S. et Dubocovich M.L.,**  
 "Characteristics and autoradiographic localization of 2-[<sup>125</sup>I]iodomelatonin binding sites in Djungarian hamster brain",  
*Endocrinology*, 125, 1011-1018 (1989).

**Durlach-Misteli C. et Van Ree J.M.,**

"Dopamin and melatonin in the nucleus accumbens may be implicated in the mode of action of antidepressant drugs",  
*European Journal of Pharmacology*, 217, 15-21, (1992).

**Ebisawa T., Karne S., Lerner M.R. et Reppert S.M.,**

"Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores",  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 6133-6137 (1994).

**Ferinistrambi L., Zucconi M., Biella G., Stankov B., Fraschini F., Oldani A. et SmirneS.,**

"Effect of melatonin on sleep microstructure - Preliminary results in healthy subjects",  
*Sleep*, 16, 744-747 (1993).

**Fevre-Montange M.,**

"Melatonine",  
*La Presse Médicale*, 14, 1659-1663 (1985).

**Findlay J.W.A. et Turner A.B.,**

"Trans-4,4'-dimethoxystilbene.",  
*Organic Synthesis*, 49, 53-55 (1969).

**Foster R., Ing H.R. and Rogers E.F.,**

"Benzimidazol analogs of biologically active indole derivatives",  
*Journal of the Chemical Society*, 1671-1674 (1957).

**Ganza H.H., Stankov B., Fraschini F. et Can D.J.,**

"Relationship between opioids and melatonin in the immune system",  
*Neuroendocrinology Letters*, 15, 135-148 (1993).

**Garratt P.J., Doecke C.W., Weber J.C. et Paquette L.A.,**

"Intramolecular anionic cyclization route to capped[3]peristylenes.",  
*Journal of Organic Chemistry*, 51, 449-452 (1986).

**Garratt P.J., Jones R., Rowe S.J. et Sugden D.,**

"Mapping the melatonin receptor. 1. The 5-methoxyl group of melatonin is not essential requirement for biological activity",  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 4, 1555-1558 (1994).

**Guardiola-Lemaitre B., Lenègre A. et Porsolt R.D.,**

"Combined effects of diazepam and melatonin in two tests for anxiolytic activity in the mouse",  
*Pharmacology Biochemistry and behaviour*, 41, 405-408, (1992).

**Guerrero J.M., Prieto J.C., Elorza F.L., Ramirez R. et Goberna R.,**

"Interaction of Vasoactive Intestinal Peptide with human blood mononuclear cells",  
*Molecular and Cellular Endocrinology*, 21, 151-160 (1981).

**Hayashi T., KatsuroY., Okamoto Y. et Kumada M.,**

"Nickel-catalyzed cross-coupling of aryl phosphates with Grignard and organoaluminium reagents. Synthesis of alkyl-, alkenyl- and arylbenzenes from phenols",  
*Tetrahedron Letters*, 22, 4449-4452 (1981).

**Hirata F., Hayaishi O., Tokuyama S. et Sanoh S.,**

"In vivo and in vitro formation of two new metabolites of melatonin",  
*Journal of Biological Chemistry*, 249, 1311-1313 (1974).

**Houssin R., Bernier J.L. et Henichart J.P.,**

"A convenient and general method for the preparation of tert-butoxycarbonyl aminoalkane nitriles and their conversion to mono-tert-butoxycarbonyl aminoalkane diamines",  
*Synthesis*, 3, 259 (1988).

**Jackman L.M.,**

"Hydrogenation-dehydrogenation reactions",  
*Advance in Organic Chemistry*, 2, 329-366 (1960).

**Kallmeyer H.J. et Binger M.,**

"2-Dichlormethyl-naphthimidazolchinone",  
*Pharmazie*, 46, 247-249 (1991).

**Katritzky A.R., Rachwal S. et Ollmann R.,**

"New routes to selectively methylated benzimidazoles",  
*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 31, 775-779 (1994).

**Ketcha D.M.,**

"The manganese (III) acetate oxidation of N-protected indolines",  
*Tetrahedron Letters*, 29, 2151-2154 (1988).

**King F.D., Hadley M.S., Joiner K.T., Martin R.T., Sanger G.J., Smith D.M., Smith G.E., Smith P., Turner D.H. et Watts E.A.,**

"Substituted benzamides with conformationally restricted side chain. Azabicyclo[x.y.z] derivatives as 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists and gastric motility stimulants.",  
*Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 683-689 (1993).

**Klein D.C., Schaad N.L., Namboordiri M.A.A., Yu L. et Weller J.L.,**

"Regulation of pineal serotonin N-acetyl transferase activity",  
*Biochemical Society Transactions*, 20, 299-304 (1992).

**Kornblihtt L.I., Finachiaro L. et Molinas F.C.,**

"Inhibitory effect of melatonin on platelet activation induced by collagen and arachidonic acid",  
*Journal of Pineal Research*, 14, 184-191 (1993).

**Krause D.N. et Dubocovich M.L.,**

"Melatonin receptors",  
*Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 31, 549-569 (1991).

**Laszlo P. et Pennetreau P.,**

"Vastly improved para preference in the nitration of halobenzene",  
*Journal of Organic Chemistry*, 52, 2407-2410 (1987).

**Launay J.M., Barré M., Costa J.L. et Da Prada M.,**

"The melatonin pathway in blood platelets",  
*Melatonin and the pineal gland. From basic science to clinical application*, 35-40 (1993),  
Touitou Y., Arendt J. et Pévet P. éditeurs, Elsevier Science Publishers,  
EXCERTA MEDICA, Amsterdam-London-New York-Tokyo.

**Leach C.M. et Thorburn G.D.,**

"A comparison of the inhibitory effects of melatonin and indomethacin on platelet aggregation and Thromboxane release",  
*Prostaglandins*, 20, 53-56 (1980).

**Leclerc V.,**

"Synthèse de ligands potentiels des récepteurs mélatoninergiques.",  
*Mémoire pour l'obtention du D.E.A. de Chimie Organique et Macromoléculaire, Lille (1993).*

- Leone M. et Bussone G.,**  
 "A review of hormonal findings in Cluster Headache - Evidence for hypothalamic involvement",  
*Cephalalgia*, 13, 309-317 (1993).
- Leone M.,**  
 "Melatonin and Primary Headache",  
*Cephalalgia*, 14, 183 (1994).
- Lerner A.B., Case J.D. et Heinzelman R.V.,**  
 "Structure of melatonin",  
*The Journal of the American Chemical Society*, 81, 6084-6085 (1959).
- Lissoni P., Barni S., Cazzaniga M., Ardizzoia A., Rovelli F., Brivio F. et Tancini G.,**  
 "Efficacy of the concomitant administration of the pineal hormone melatonin in cancer immunotherapy with low-dose IL-2 in patients with advanced solid tumors who had progressed on IL-2 alone",  
*Oncology*, 51, 344-347 (1994).
- Lissoni P., Barni S., Tancini G., Ardizzoia M., Rovelli F., Cazzaniga M., Brivio F., Piperno A., Aldeghi R., Fossate D., Characiejus D., Kothari L., Conti A. et Maestroni G.J.M.,**  
 "Immunotherapy with subcutaneous low dose Interleukin-2 and the pineal hormone melatonin as a new effective therapy in advanced cancers of the digestive tract",  
*British Journal of Cancer*, 67, 1404-1407 (1993).
- Lissoni P., Tisi E., Barni S., Ardizzoia M., Rovelli F., Tancini G. Rescaldani R., Ballabio D., Benenti C., Angeli M., Conti A. et Maestroni G.J.M.,**  
 "Biological and clinical results of a neuroimmunotherapy with Interleukin-2 and the pineal hormone melatonin as a first line treatment in advanced non small-cell lung cancer",  
*British Journal of Cancer*, 66, 155-158 (1992).
- Liu Y., Yu H., Svensson B.E., Cortiso L., Lewander T. et Hacksell U.,**  
 "Derivatives of 2-(dipropylamino)tetralin : effects of the C8-substituent on the interaction with 5-HT<sub>1A</sub> receptors",  
*Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 4221-4229 (1993).
- Maestroni G.J.M., Conti A. et Pierpaoli W.,**  
 "Melatonin and the immune system.",  
*Melatonin and the pineal gland. From basic science to clinical application*, 295-302 (1993),  
 Touitou Y., Arendt J. et Pévet P. éditeurs, Elsevier Science Publishers,  
 EXCERTA MEDICA, Amsterdam-London-New York-Tokyo.
- Maestroni G.J.M., Conti A. et Pierpaoli W.,**  
 "Role of the pineal gland in immunity III : Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiate mechanism",  
*Immunology*, 63, 465-469 (1988b).
- Maestroni G.J.M., Conti A. et Pierpaoli W.,**  
 "Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer",  
*Annals of the New York Academy of Sciences*, 521, 140-148 (1988a).
- Malpoux B., Daveau A., Maurice F., Gayrard V. et Thiery J.C.,**  
 "Sites of action of melatonin involved in the seasonal control of reproduction in the ewe",  
*Melatonin and the pineal gland. From basic science to clinical application*, 243-246 (1993),  
 Touitou Y., Arendt J. et Pévet P. éditeurs, Elsevier Science Publishers,  
 EXCERTA MEDICA, Amsterdam-London-New York-Tokyo.

- March J.,**  
*Advance in Organic Reaction. Reactions, Mechanisms and Structure*, 564 (1985a),  
3rd Edition, Wiley-Interscience Publication,  
John Wiley and Sons, New York.
- March J.,**  
*Advance in Organic Reaction. Reactions, Mechanisms and Structure*, 846 (1985b),  
3rd Edition, Wiley-Interscience Publication,  
John Wiley and Sons, New York.
- March J.,**  
*Advance in Organic Reaction. Reactions, Mechanisms and Structure*, 526 (1985c),  
3rd Edition, Wiley-Interscience Publication,  
John Wiley and Sons, New York.
- Martin E.L.,**  
"A modification of the Clemensen method of reduction.",  
*Journal of the Chemical Society*, 1438-1442 (1936).
- Matthews C.D., Kennaway D.J., Fellenberg A.J.G., Phillipou G., Cox L.W.  
et Seamark R.F.,**  
"Melatonin in man",  
*Advances in the Biosciences*, 29, 371-381 (1981).
- Mc Cloghry E., Foldes A., Hollis D., Rintoul A., Maxwell C., Downing J.,  
Backer P., Kennedy J. et Wynn P.,**  
"Effects of pinealectomy on wool growth and wool follicle density in merino sheep",  
*Journal of Pineal Research*, 13, 139-144 (1992).
- Mennendezpelaez A., Poeggler B., Reiter R.J., Barlowwalden L., Pablos M.I.  
et Tan D.X.,**  
"Nuclear localization of melatonin in different mammalian tissues - Immunocytochemical and  
radioimmunoassay evidence",  
*Journal of Cellular Biochemistry*, 53, 373-382 (1993).
- Miles A., Philbrick D.R.S. et Thomson C.,**  
"Melatonin, clinical perspectives",  
*Oxford Medical Publications, Oxford University Press* (1988).
- Morgan P.J., Baret P., Howell H.E. et Helliwell R.,**  
"Melatonin receptors - Localization, molecular pharmacology and physiological significance",  
*Neurochemistry International*, 24, 101-146 (1994).
- Newman M.S. et Hung W.M.,**  
"An improved aromatization of  $\alpha$ -tetralone oximes to N-(1-naphtyl) acétamides.",  
*Journal of Organic Chemistry*, 38 4073-4074 (1973).
- Okatani Y. et Sagara Y.,**  
"Role of melatonin in nocturnal prolactin secretion in women with normoprolactinemia and mild  
hyperprolactinemia",  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168, 854-861 (1993).
- Oren D.A., Moul D.E., Schwartz P.J., Wehr T.A. et Rosentahl N.E.,**  
"A controled trail levodopa plus carbidopa in the treatment of winter seasonal affective disorder  
: a test of dopamine hypothesis",  
*Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 196-200 (1994).

**Ornstein P.L., Schoepp D.D., Arnold M.B., Noel D.J., Deeter J.B., Lodge D. et Leander J.D.,**

"NMDA antagonist activity of ( $\pm$ ) (2SR, 4RS)-4-(1H-tetrazol-5-yl methyl) piperidine-2-carboxylic acid residues with the (-)-(2R, 4S) isomer",  
*Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 3111-3115 (1992).

**Partonen T.,**

"Involvement of melatonin and serotonin in winter depression",  
*Medical Hypotheses*, 43, 165-166 (1994).

**Paterson A.M. et Foldes A.,**

"Melatonin and farm animals : endogenous rhythms and exogenous applications",  
*Journal of Pineal Research*, 16, 167-177 (1994).

**Paul M.A.,**

"Ortho-para directive effects for aromatic nitration in acetic anhydride",  
*The Journal of the American Chemical Society*, 80, 5332-5333 (1958).

**Persengiev S., Usheva A. et Kanchev L.,**

"Biochemical characteristics of melatonin receptors in different organs and translation of hormonal signal in the nucleus",  
*Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation*, 137-145 (1991),  
Fraschini F. et Reiter R.J. éditeurs, New York.

**Petterborg L.J. et Rudeen P.K.,**

"Effect of daily afternoon melatonin administration on body weight and thyroid hormones in female hamsters",  
*Journal of Pineal Research*, 6, 367-373 (1989).

**Pieri C., Marra M., Moroni F., Recchioni R. et Marcheselli F.,**

"Melatonin : a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E",  
*Life Science*, 55, PL271-PL276 (1994).

**Pierrefiche G., Zerbib R. et Laborit H.,**

"Anxiolytic activity of melatonin in mice - Involvement of benzodiazepine receptors",  
*Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology*, 82, 131-142 (1993).

**Popova J.S. et Dubocovitch M.L.,**

"Melatonin receptor-mediated stimulation of phosphoinositide breakdown in chick brain slices",  
*Journal of Neurochemistry*, 64, 130-138 (1995).

**Quay W.B. et Ma Y.H.,**

"Demonstration of gastrointestinal Hydroxy Indole O-méthyl Transferase",  
*International Reports on Clinical Science, Medical Science*, 4, 563 (1976).

**Quay W.B.,**

"24-hour rhythms in pineal 5-hydroxy tryptamine and Hydroxy Indole O-méthyl Transferase in the macaque",  
*Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medecine*, 121, 592-596 (1966).

**Quay W.B.,**

"Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxy indole-3-acetic acid",  
*Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medecine*, 115, 710-713 (1964).

**Rao M.L., Gross G., Strebel B., Halaris A., Huber G., Braunig P. et Marler M.,**

"Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin and pituitary hormones in schizophrenia",

*Biological Psychiatry*, 35, 151-163 (1994).

**Reinberg A.,**

"Les rythmes biologiques",

*Presse Universitaires de France, collection "Que sais-je"* (1993).

**Reiter R.J.,**

"Antioxydant capacity of melatonin. A novel action not requiring a receptor",

*Neuroendocrinology Letters*, 15, 103-117 (1993a).

**Reiter R.J.,**

"A brief overview of new areas of pineal research and some old ones revisited.",

*Melatonin and the pineal gland. From basic science to clinical application*, 323-330 (1993b),

Touitou Y., Arendt J. et Pévet P. éditeurs, Elsevier Science Publishers,

EXCERTA MEDICA, Amsterdam-London-New York-Tokyo.

**Reiter R.J., Tan D.X., Poeggeler B., Menendezpelaez A., Chen L.D. et Saarela S.,**

"Melatonin as a free radical scavenger : implications for aging and age-related diseases",

*Aging Clock (Series: Annals of the New York Academy of Sciences)*, 719, 1-12 (1994).

**Reppert S.M., Weaver D.R. et Ebisawa T.,**

"Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses",

*Neuron*, 13, 1177-1185 (1994).

**Rodriguez V., Mellerdo C., Alvarez E., de Diego J.G. et Blasquez E.,**

"Effect of pinealectomy on liver insulin and glucagon receptor concentration in the rat",

*Journal of Pineal Research*, 6, 77-88 (1989).

**Rommel T. et Demisch L.,**

"Influence of chronic beta-adrenoreceptor blocker treatment on melatonin secretion and sleep quality in patients with essential hypertension",

*Journal of Neural Transmission - General Section*, 95, 39-48 (1994).

**Rosengarten H., Meller E. et Friedhoff A.J.,**

"In vivo enzymatic formation of melatonin by human erythrocytes",

*Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 4, 457 (1972).

**Rosenthal N.E., Brown C., Oren D.A., Galetto G., Schwartz P.J. et Malley J.D.,**

"Effects of light on T-cells in HIV-infected subjects are not dependant on history of Seasonal Affective Disorder",

*Photochemistry and Photobiology*, 59, 314-319 (1994).

**Rylander P.N.,**

*Hydrogenation methods*, 95-99 (1985),

Academic press, London ,

Harcourt Brace Jovanovich, Publishers.

**Sandyk R. et Kay S.R.,**

"The role of melatonin in the antipsychotic and motor-side effects of neuroleptics : a hypothesis",

*International Journal of Neurosciences*, 64, 203-207 (1992).

**Schmid H.A.,**

"Decreased melatonin biosynthesis, calcium flux, pineal gland calcification and aging : a hypothetical framework",  
*Gerontology*, 39, 189-199 (1993).

**Schofield K.,**

*Aromatic Nitration*, 293 (1980),  
Cambridge University Press, Cambridge.

**Schriner R.L.,**

"The Reformatsky Reaction",  
*Organic Reactions*, 1, 1-38, (1942),  
Adams R., Bachman W.E., Fieser L.F., Johnson J.R. et Snyder H.R. Editors,  
John Wiley and sons, Inc., New York-London-Sydney.

**Spadoni G., Stankov B., Duranti A., Biella G., Lucini V., Salvatori A. et Frascini F.,**

"2-Substituted-5-methoxy-N-acyltryptamines : Synthesis, binding affinity for the melatonin receptor, and evaluation of the biological activity",  
*Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 4069-4074 (1993).

**Stankov B., Frascini F. et Reiter R.J.,**

"Melatonin binding sites in the central nervous system",  
*Brain Research Reviews*, 16, 245-256 (1991).

**Sugden D.,**

"Aggregation of pigment granules in single cultured *Xenopus Laevis* melanophores by melatonin analogues",  
*Brain Journal of Pharmacology*, 104, 922-927 (1991).

**Takahashi J.S.,**

"ICER is nicer at night (sir !)",  
*Current Biology*, 4, 165-168 (1994).

**Tanaka K., Shinazaki M. et Murakami Y.,**

"Synthesis of N-acetylbenzimidazole derivatives",  
*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 30, 2714-2722 (1982).

**Tanaka M., Chiba K.I., Okita M., Kaneko T., Tagami K., Hibi S., Okamoto Y., Shirota H., Goto M., Obaishi H., Sakurai H. Machida Y. et Yamatsu I.,**

"A novel orally active inhibitor of IL-1 generation : Synthesis and structure-activity relationships of 3-(4-hydroxy-1-naphthalenyl)-2-propenoic acid derivatives",  
*Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 4665-4675 (1992).

**Trippett S. et Walker D.M.,**

"The phosphobetaines preparation and properties",  
*Journal of the Chemical Society*, 1266-1272 (1955).

**Ungnade H.E. and Ortega I.,**

"Nitration and bromination of m-phenoxyanisole",  
*Journal of Organic Chemistry*, 17, 1475 (1952).

**Van Someren E.J.W., Mirmiran M. et Swaab D.F.,**

"Non-pharmacological treatment of sleep and wake disturbances in aging and Alzheimer's disease - Chronobiological perspectives",  
*Behavioural Brain Research*, 57, 235-253 (1993).

**Vanecek J., Sugden D., Weller J. et Klein D.C.,**

"Atypical synergic  $\alpha$ 1- and  $\beta$ -adrenergic regulation of adenosine 3',5' monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate in rat pinealocyte",  
*Endocrinology*, 116, 2167-2173 (1985).

**Vaughan G.M.,**

"Melatonin in humans",  
*Pineal Research Reviews*, 2, 141-201 (1984).

**Voordoow B.C.G., Euser R., Verdank H.E.R., Alberta A.T., de Jong F.H., Drogendijk A.C., Fauser B.C.J.M. et Cohen M.,**

"Melatonin and melatonin-progestatin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation",  
*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74, 108-117 (1992).

**Wardsworth W.S. Jr. et Emmons W.D.,**

"The utility of phosphonate carbanions in olefin synthesis",  
*The Journal of the American Chemical Society*, 83, 1733-1738 (1961).

**Weiss R.,**

"1-Phenylnaphtalene",  
*Organic Synthesis 2nd edition, Collective Volume*, 3, 729-731 (1965),  
J. Wiley and Sons, Inc., New York.

**West C.T., Donnelly S.J. Kooistra D.A. et Doyle M.P.,**

"Silane reduction in acidic media. Reduction of aryl aldehydes and ketones by trialkylsilane in trifluoroacetic acid. Selective method for converting carbonyl groups to methylene.",  
*Journal of Organic Chemistry*, 38, 2675-2681 (1973).

**Wetterberg L.,**

"Light and biological rhythms",  
*Journal of Internal Medicine*, 235, 5-19 (1994).

**Wetterberg L., Beck-Friis J., Kjellman B.F., et Ljunggren J.G.,**

"Circadian rhythms in melatonin and cortisol secretion in depression",  
*Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 39, 197-205 (1984).

**Wittig G. et Haag W.,**

"Über triphenyl phosphine methylene als olefinbildende reagenzien",  
*Chemische Berischte*, 88, 1654-1667 (1955).

**Yous S.,**

"Design de ligands naphthaléniques des récepteurs mélatoninergiques",  
*Mémoire pour l'obtention du Mastère en Drug Design*, Lille (1992b).

**Yous S., Andrieux J., Howell H.E., Morgan P.J., Renard P., Pfeiffer B., Lesieur D. et Guardiola-Lemaitre B.,**

"Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor",  
*Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 1484-1485 (1992a).

