



Université Mohamed Seddik Ben Yahia-JIJEL
Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de Chimie



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de Master

Spécialité : Chimie

Option : Chimie Organique

Par

ALLAL Hadjer

Synthèse et caractérisation d'analogues ouverts du Cromakalim portant une fonction carbamate

Soutenu le : 14/09/2021

Devant le jury :

M ^{me} . MERABET Naima	Professeure	U. de Jijel	Présidente
M. BOUHEDJA Mourad	M.C.B	U.de Jijel	Encadreur
M ^{lle} . MECHOUCHE Nadia	M.A.A	U.de Jijel	Examinatrice

Année universitaire 2020-2021

Remerciements

Avon tous je remercier dieu le tout puissant de m' avoir donné la santé, le courage et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Premièrement, je remercie mon encadreur Monsieur **Dr. Mourad BOUHEDJA** ,pour avoir accepté de m'encadrer et diriger, mon travail pour son aide sa disponible le temps et le qu'elle m'a bien consacré.*

*Je remercie les membres de jury, le Professeur **M^{me}. MERABET Naïma**, et **M^{me}. MECHOUCHE Nadia**, d' avoir accepté d'examiner mon travail.*

Je remercie aussi les technises du laboratoire pédagogique et le laboratoire de recherche, tous les enseignants du département de chimie.

Je dis « merci » pour toute personne qui m'a aidé d'une façon ou d'une autre.

Sans oublier mes collègues de promotion master II chimie organique.

A la fin, un grand merci pour ma famille et en particulier mes parents qui m'ont toujours soutenu et encouragée au cours de man cursus universitaire. Et pendant la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

*A ma bougie qui brûle pour éclairer mon chemin vers les
bénédictions mon père que dieu me le garde.*

*À ceux qui a acheté mon confort et mon bonheur avec sa fatigue à
mon âme ma chère mère, celle qui a assuré mon confort, mon bonheur
Que Dieu te protège et prolonge de ta vie.*

À mes sœur « Saïda , Nabila , Khadeja »

À mes très chers frères « Ahmad, Mouloud, Faisal »

A qui était mon soutien, Katia .

À toute ma famille.

À toute mes amis.

hadjer

Table des matières

Dédicaces	
Remerciements	
Abréviations	
Liste des figures	
Liste des schéma	
Introduction générale	01
Chapitra I : Hypertension artérielle	
I.1. Généralité	03
I.2. Le traitement pharmacologique	04
I.2.1. Les diurétiques	04
I.2.1.1. Les diurétiques thiazidiques et apparentés	04
I.2.1.2. Les diurétiques de l'anse	05
I.2.1.3. les diurétiques distaux	05
I.2.2. Médicaments interférant avec le système rénine-angiotensine	05
I.2.2.1. Les inhibiteurs de la rénine	06
I.2.2.2. Les inhibiteurs d'enzyme de conversion	07
I.2.2.3. Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II	07
I.2.3. Médicaments à impact adrénergique	08
I.2.3.1. Sympatholytiques contraux	08
I.2.3.2. les α -Bloquants	08
I.2.3.3. Les β -Bloquants	09
I.2.4. Médicaments interférant avec les canaux ioniques	09
I.2.4.1. Les antagonistes du calcium ou inhibiteurs calciques	11
I.2.4.2. Les activateurs des canaux potassiques K_{ATP}	11
I.2.5. les benzopyranes	13
I.2.6. Pharmacomodulation effectuées autour du cromakalin	14

Chapitre II. Les carbamates

II.1. Introduction	16
II.2.2. Méthode de Synthèse des carbamates	16
II.2.2.1. Synthèse des carbamates à partir des acides carboxyliques	17
II.2.2.2. Synthèse des carbamates à partir d'azide	17
II.2.2.3. Synthèse des carbamates à partir d'isocyanates et d'alcools	18
II.2.2.4. Synthèse des carbamates à partir d'époxyde	19
II.2.2.5. Synthèse des carbamates à partir d'amide	20
II.2.2.6. Synthèse des carbamates à partir de chloroformiate	21
II.2.2.7. Synthèse des carbamates à partir de carbonates	21
II.2.3. Réactivité chimique des carbamates	22
II.2.3.1. Clivage des carbamates et formation des amines	22
II.2.3.2. Cyclisation intramoléculaire	23
II.2.3.3. Esterification des acides carboxyliques	23
II.2.3. Activité biologiques des carbamates	24
II.2.3.1. Activité anti-VIH	24
II.2.3.2. Activité anti-inflammatoire	25
II.2.3.3. Activité anticonvulsif	25
II.2.3.4. Activité insecticide	26
II.2.3.5. Activité neuroprotectrice	26

Chapitre III : Synthèse des molécules cibles

III.1. Stratégie de synthèse	28
III.2. Synthèse des molécules final	28
III.2.1. Synthèse des carbamates de la famille A	29
III.2.2. Synthèse des acétamides de la famille B	30
III.3. Etude spectrale des molécules synthétisées	31
III.4. partie expérimentales	32
III.4.1. Matériels	32
III.4.1.1. les solvants utilisés	32
III.4.1.2. chromatographie liquide sur couche mince (CCM)	32
III.4.1.3. Séchage des produits	32
III.4.1.4. point de fusion	32
III.4.1.5. spectroscopie infrarouge	32

III.4.2. Synthèse des molécules finales	33
III.4.2.1. Mode opératoire général	33
Conclusion générale	42
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	43
ANNEXE	48

Abréviations

ARA II	Antagoniste de récepteurs de l'angiotensine II
AT II	Angiotensine II
ATP	Adenosine triphosphate
AcOEt	Acétate d'éthyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
DMC	Dichlorométhyle
Et	Ethyle
F (°C)	Point de fusion
HAD	Hormone antidiurétique
HAS	Haute autorité de santé
HCl	Chlorhydrique
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IR	Infrarouge
K_{ATP}	ATP-sensitive potassium channel
KCOs	Potassium channels openers
K₂CO₃	Carbonate de potassium
ki	Canaux potassique à rectification
Me	Méthyle
MeOH	Méthanole
mmHg	millimètre de mercure
NBS	N-Bromosuccinimide
OMS	Organisation mondiale de la santé
ppm	Partie par million
RA-II	Récepteur d'angiotensine II
SAHA	Société algérienne d'hypertension artérielle
Sta	Statine

THF

Tétrahydrofuranne

UV

Ultra-violet

Chapitre II :

Schéma 2.1 : synthèse des carbamates à partir d'acide carboxylique.

Schéma 2.1 : synthèse des carbamates à partir d'azide.

Schéma 2.3 : Synthèse de carbamate à partir d'isocyanates et d'alcools.

Schéma 2.4 : synthèse des carbamates à partir d'époxide.

Schéma 2.5 : synthèse des carbamates à partir d'amide .

Schéma 2.6 : synthèse des carbamates à partir Chloroformiate.

Schéma 2.7 : synthèse des carbamates à partir de carbonates.

Schéma 2.8 : réaction de clivage les carbamates .

Schéma 2.9 : réaction Cyclisation intramoléculaire.

Schéma 2.10 : réaction Estérification des acides carboxylique.

Liste des figures

N°	Titres	page
Figure 01 :	Conception des molécules cibles de type A, B et activité biologique	01
Figure 02 :	Structure chimique du hydrochlorothiazide	04
Figure 03 :	Structure chimique du furosémide	05
Figure 04 :	Système rénine-angiotensine-aldostérone et cibles thérapeutiques	06
Figure 05 :	Structure chimique du pepstatine	07
Figure 06 :	Structures chimique de captopril	07
Figure 07 :	: Structure chimique de Losartan	07
Figure 08 :	Structure de la clonidine un dérivé imidazoline	08
Figure 09 :	Structure chimique de la prazosine	08
Figure 10 :	Structure chimique de sotalol	09
Figure 11 :	Structure d'un canal ionique	09
Figure 12 :	La différente conformation d'un canal ionique	10
Figure 13 :	Structure chimique de quelques inhibiteurs calciques	11
Figure 14 :	Structure octamérique des KATP	11
Figure 15 :	Effet des activateurs de canaux KATP sur les fibres musculaires lisses	12
Figure 16 :	Principales familles d'activateurs des canaux K _{ATP}	13
Figure 17 :	Structure chimique du cromakalin	13
Figure 18 :	Pharmaco modulation effectuées sur le cromakalim	14
Figure 19 :	Pharmaco modulation effectuées sur les analogues hybride	15
Figure 20 :	Structure chimique de l'amprénavir	22

Figure 21 :	Structure chimique de la bétaméthasone	22
Figure 22 :	Structure chimique du gabapentine énacarbil	23
Figure 23 :	Structure chimique des insecticide de type carbamate	23
Figure 24:	Structure chimique de la rivastigmine	24
Figure 25 :	Numérotation du tupe du noyau 2H-1 benzopyrane	25
Figure 26 :	Conception des molécules cibles de type A,B	25
Figure 27 :	Spectre infra-rouge de la molécule A1.	28

Liste des schémas

Schéma 01 :	Les deux groupes des médicaments vasodilateurs qui agissent sur les canaux ioniques	10
Schéma 02 :	Voies de synthèse carbamates à partir des acides carboxyliques	17
Schéma 03 :	Voies de synthèse carbamates à partir d'azide	17
Schéma 04	mécanisme réactionnel réarrangement de Curtius	18
Schéma05 :	Voies de synthèse carbamates à partir d'isothiocyanate et d'alcools	18
Schéma06 :	Voies de synthèse carbamates à partir d'époxyde	19
Schéma07 :	Voies de synthèse carbamates à partir d'amide	19
Schéma08 :	Voies de synthèse carbamates à partir de chloroformiate	19
Schéma09 :	Voies de synthèse carbamates à partir de carbonate	20
Schéma10 :	Voie de clivage des carbamates et formation des amines	20
Schéma 11 :	Voie de cyclisation intramoléculaire des carbamates	21
Schéma 12 :	Voie d'estérification des acides carboxyliques avec les carbamates	21
Schéma 13 :	Synthèse des molécules finales type carbamate (A)	26
Schéma 14 :	Mécanisme réactionnel de synthèse des molécules finales de type A	26
Schéma 15 :	Synthèse des molécules finales de type acétamide (B)	27

Introduction Générale

La prévalence de l'hypertension artérielle, témoigne du manque d'information de la population algérienne, sur les risques de ces comportements sur la santé. L'évolution très importante de cette pathologie inquiète les spécialistes et en particulier les cardiologues qui insistent sur la nécessité d'une sensibilisation permanente des populations à risque [1]. Pour cela, il est impératif de prendre en considération les risques de l'hypertension et d'encourager son traitement et suivi en Algérie [2].

De nombreux médicaments antihypertenseurs sont utilisés dans le traitement de l'hypertension. Certains agissent directement sur les hormones de l'organisme qui régulent la tension artérielle, d'autres rendent les parois des artères plus souples, d'autres encore permettent d'éliminer le surplus de sel et d'eau que contient l'organisme, d'autres enfin tendent à faire diminuer la pression dans les artères. Comme leur mode d'action est différent, ces médicaments peuvent être associés pour avoir un effet plus important [3].

La relaxation des muscles lisses vasculaires est l'une des stratégies, utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle, les activateurs des canaux K_{ATP} (PCOs) ont été proposés, selon leurs sélectivités tissulaires, comme agents antihypertenseurs, en augmentant l'activité de canaux K_{ATP} , provoquant la relaxation des vaisseaux. Le cromakalim (Fig. 01), un PCO de la classe des benzopyranes exerce une activité antihypertensive marquée [4].

En se basant sur des précédents résultats (**10a-c**, Fig. 01), ce travail tente de développer des analogues originaux du cromakalim plus puissants et plus sélectifs de la cellule du muscle lisse vasculaire [5]. Dans ce cadre de recherche, nous avons entrepris la synthèse d'analogues ouverts du cromakalim portant une fonction carbamate (**A1-A8**) ou une fonction chloroacétamide (**B1**) (Fig. 01).

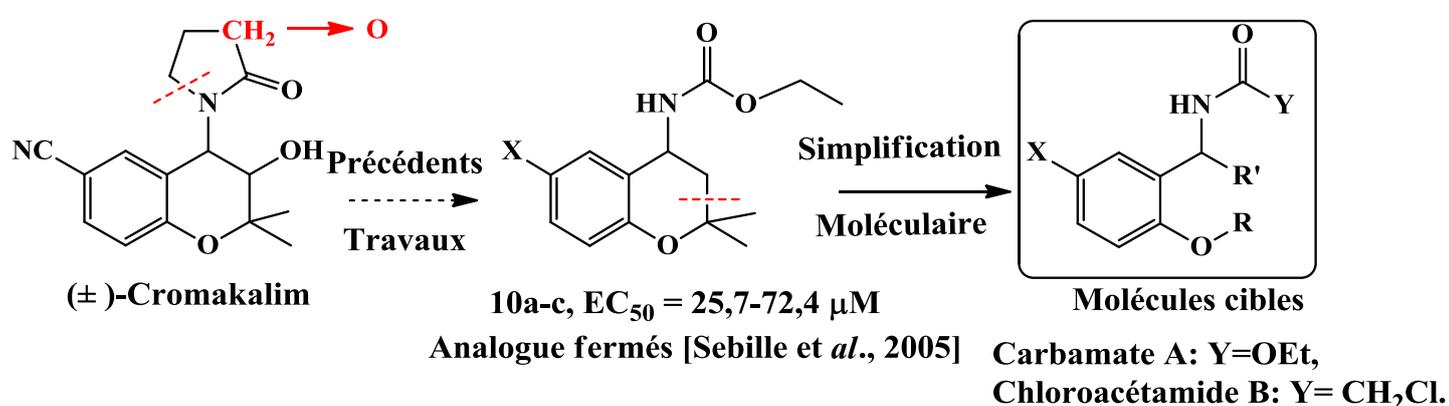


Figure 01: Conception des molécules cibles de type A, B et activité biologique des molécules de référence **10a-c**.

Ce présent travail comprend deux parties dont la première est destinée à une étude bibliographique composée de deux chapitres :

- Le 1^{ème} chapitre consacré à l'hypertension artérielle et les médicaments antihypertenseurs à savoir leur définition, classification, structure et mode d'action.
- Le 2^{ème} chapitre comporte les différentes méthodes de synthèses des carbamates.

les travaux personnels dont on retrouve un chapitre qui contient le travail expérimental réalisé à savoir les produits synthétisés qui sont des analogues ouverts du cromakalim portant la fonction carbamate ou une fonction chloroacétamide, les résultats et discussion, les mode opératoires, les méthodes d'analyses utilisées dans l'étude physicochimiques de ces composés synthétisés et les données spectrale propres à chaque composé. Enfin, une conclusion générale qui résume les diverses résultats obtenus.

Hypertension artérielle

I.1. Généralité

L'hypertension artérielle (HTA), que l'on appelle aussi élévation de la pression sanguine, est un état dans lequel les vaisseaux sanguins sont constamment soumis à une pression élevée. Plus la pression dans les vaisseaux sanguins est forte et plus le cœur doit travailler dur pour envoyer le sang dans les artères [6], ce qui peut conduire à son hypertrophie. L'hypertension artérielle favorise l'insuffisance cardiaque, des maladies vasculaires (athérosclérose), l'insuffisance rénale et l'accident vasculaire cérébral (l'AVC) [7]. Elle s'exprime généralement en mmHg. Cette pression artérielle est essentiellement liée à deux facteurs :

- Leur élasticité,
- Le volume de sang propulsé [6].

La pression ou tension artérielle s'exprime par deux valeurs :

- ✓ La valeur supérieure (supérieure à 140 millimètres de mercure) dite systolique (PAS) correspond à la pression dans les artères au moment où le cœur se contracte (systole) et éjecte le sang dans le réseau artériel (c'est la pression **maximale** du sang).
- ✓ La valeur inférieure (supérieure à 90 millimètres de mercure) dite diastolique (PAD) correspond à la pression dans les artères au moment où le cœur se dilate et se remplit, entre deux contractions (c'est la pression **minimale** du sang) [1].

La pression artérielle est déterminée par le débit cardiaque, le volume sanguin et les résistances périphériques [3]. C'est une extrapolation de la loi de Poiseuille.

$$\mathbf{P.A. = RA_p \times D_c}$$

Elle résulte :

- ✓ Soit d'une augmentation du débit cardiaque avec résistances normales.
- ✓ Soit d'une augmentation des résistances avec débit cardiaque normale.
- ✓ Soit d'une augmentation de ces deux facteurs à la fois.

I.2. Le traitement pharmacologique

On retrouve plusieurs classes médicamenteuses citant :

1. Les diurétiques ;
2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II ;
3. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ;
4. Les β -bloquants ;
5. Les α -bloquants ;
6. Les antagonistes calciques ;
7. Les activateurs potassiques (KCOs).

I.2.1. Les diurétiques

Les diurétiques diminuent la pression artérielle via une action sur l'élimination d'une partie du sodium sérique [8]. Il existe trois types principaux de diurétiques dont le site d'action se place différemment au niveau du néphron:

I.2.1.1. Les diurétiques thiazidiques et apparentés (DIUth)

L'action de ces diurétiques se situe entre la branche ascendante de Henlé et le segment de dilution distal. Ils n'ont pas d'action sur la concentration urinaire proximale, mais ils inhibent la réabsorption du chlorure de sodium (Fig.02) [9].

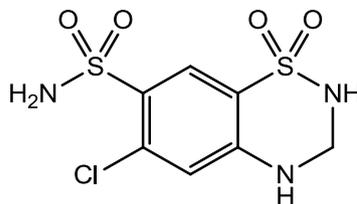


Figure 02: Structure chimique du hydrochlorothiazide.

I.2.1.2. Les diurétiques de l'anse

Ils inhibent la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et augmentent le flux sanguin rénal (Fig.03) [8].

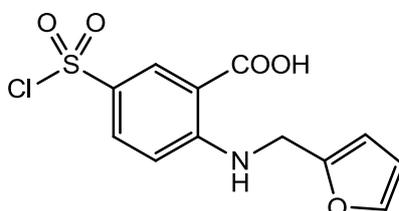


Figure 03: Structure chimique du furosémide.

I.2.1.3. Les diurétiques distaux

Leur action se fait au niveau du tube contourné distal, ils diminuent l'excrétion du potassium et d'ion H⁺ et augmentent la fraction de sodium excrétée d'environ 2%. Ce sont des épargneurs potassiques, faiblement natriurétiques et contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale [9].

I.2.2. Médicaments interférant avec le système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine-aldostérone, via l'angiotensine II et l'aldostérone, constitue l'un des principaux mécanismes de régulation de la pression artérielle aussi bien à court qu'à moyen et long terme. Physiologiquement, la stimulation de ce système rénine-angiotensine-aldostérone est déclenchée par une baisse de la pression artérielle systémique et son activation entraîne une élévation de la pression artérielle [10].

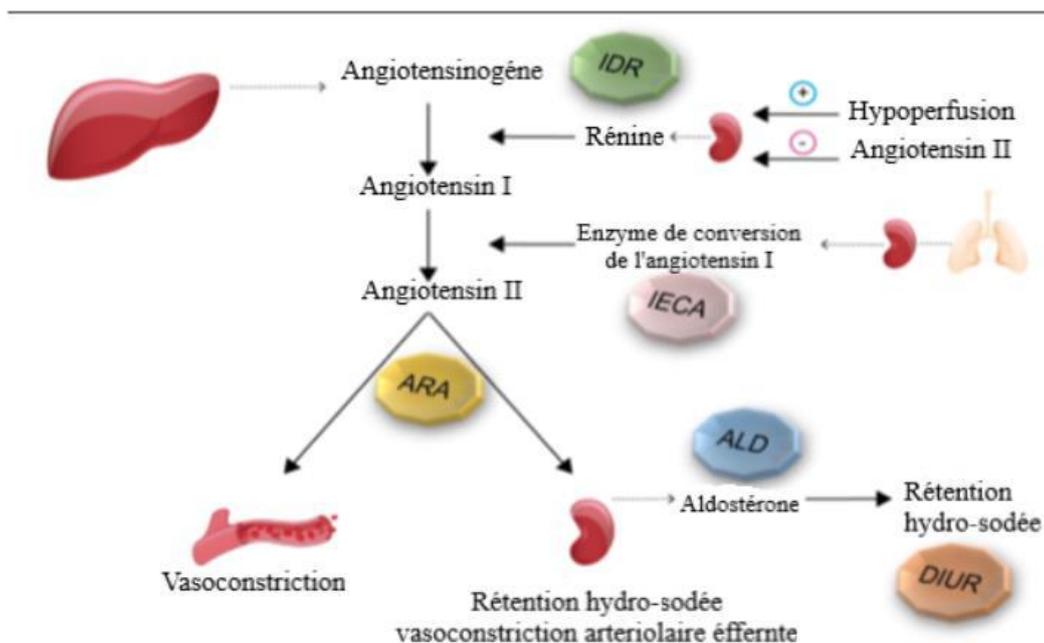


Figure 04: Système rénine-angiotensine-aldostérone et cibles thérapeutiques [15].

I.2.2.1. Les inhibiteurs de la rénine

Le rein joue un rôle déterminant dans la relation PA-natriurèse. Cette aptitude du rein à corriger l'augmentation de la natriurèse possède un gain infini ; l'apparition d'une HTA supposerait une altération de ce phénomène de régulation avec un déficit de l'excrétion sodée. Il s'y associe des modifications hémodynamiques rénales avec une perte de l'aptitude à la vasodilatation et une augmentation des résistances rénales [11].

La rénine est une enzyme glycoprotéique, une peptidase. Elle est fabriquée dans de nombreux organes mais il est admis que la rénine rénale est la plus importante. Les cellules juxta glomérulaires (cellules myoépithéloïdes de Ruyters) présentes dans l'artériole afférente du glomérule rénal. De cette substance sont détachés successivement de vingt à quarante-six acides aminés, ce qui libère la prorénine puis la rénine définitive.

La pepstatine, peptide d'origine fongique, est un inhibiteur de la rénine (carboxypeptidase), qui est caractérisée par un aminoacide rare, la statine (Sta), qui porte un groupement hydroxyle (Fig.05) [12].

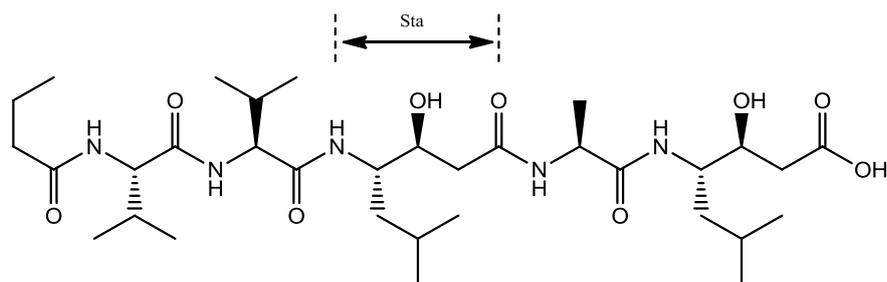


Figure 05: Structure chimique du pepstatine.

I.2.2.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Des médicaments permettent de bloquer le système rénine-angiotensine de manière chronique. Ils ont pris une place importante dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Les IEC empêchent la transformation d'angiotensine I inactive sur vasculaire en angiotensine II, ils sont très nombreux. Le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion a été le captopril (Fig.06) [13].

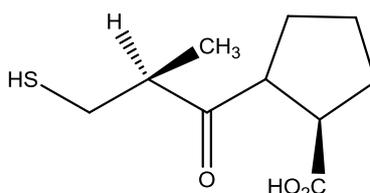


Figure 06: Structure chimique de captopril (LOPRIL).

I.2.2.3. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Les antagonistes de l'angiotensine II sont une classe thérapeutique relativement nouvelle qui suscite un grand intérêt par sa très bonne tolérance et un mécanisme d'action original (blocage direct des récepteurs de l'angiotensine II). Ils sont très proches des IEC [14]. L'antagoniste de référence dans cette classe est le Losartan (Fig.07).

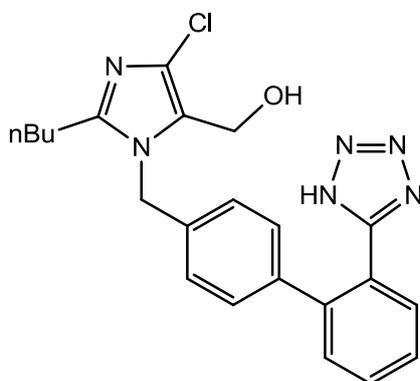


Figure 07: Structure chimique de Losartan .

I.2.3. Médicaments à impact adrénergique

I.2.3.1. Sympatholytiques centraux

C'est la classe qui regroupe plusieurs médicaments de mécanisme d'action identique: tous provoquent (soit par eux-mêmes soit par un métabolite) une stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques du tronc cérébral provoquent ainsi une baisse du tonus sympathique et une réduction des catécholamines circulantes, utilisés seuls, ou mieux, en association avec un diurétique, ce sont des antihypertenseurs efficaces, mais les effets latéraux qu'ils entraînent sont nombreux, mal supportés par les patients et finalement les arrêts de traitement sont nombreux. Le chef de file est la clonidine (Fig. 08) [16].

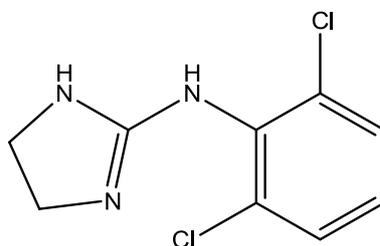


Figure 08 : Structure chimique de la clonidine un dérivé imidazoline.

I.2.3.2. Les α -Bloquants

Les alpha-bloquants sont un groupe de médicaments qui bloquent les récepteurs alpha-adrénergiques des artères et des muscles lisses. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate ainsi que l'hypertension artérielle. L'antihypertenseur de référence dans cette classe est la prazosine (Fig. 09) [17].

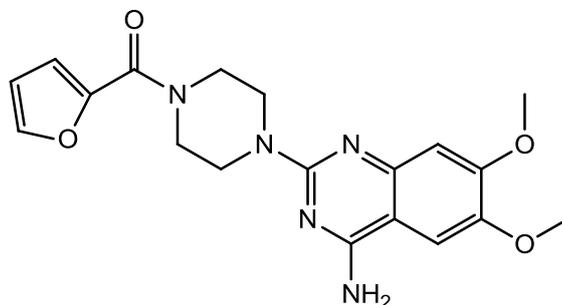


Figure 09 : Structure chimique de la prazosine.

I.2.3.3. Les bêta- Bloquants

Les bêtabloquants représentent une classe thérapeutique importante en pathologie hypertensive. Ils se fixent sur les récepteurs bêta-adrénergiques et exercent un antagonisme compétitif et spécifique : ils empêchent l'action de la Noradrénaline. L'action des bêtabloquants dans l'HTA pourrait s'expliquer aussi par un blocage de la sécrétion de rénine (ils agissent donc aussi à l'encontre du système Rénine- Angiotensine-Aldostérone). Le chef de file des β -bloquants est le sotalol (Fig. 10) [18].

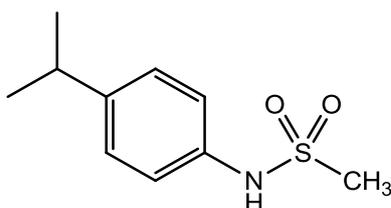


Figure 10 : Structure chimique de sotalol.

I.2.4. Médicaments interférant avec les canaux ioniques

Les canaux ioniques sont des protéines capables de changer de conformation et d'osciller entre des états fermés, inactivés et ouverts (Fig.11), selon des équilibres qui peuvent être caractérisés, comme pour tous les édifices macromoléculaires, par des constantes cinétiques, ou constantes de temps [19].

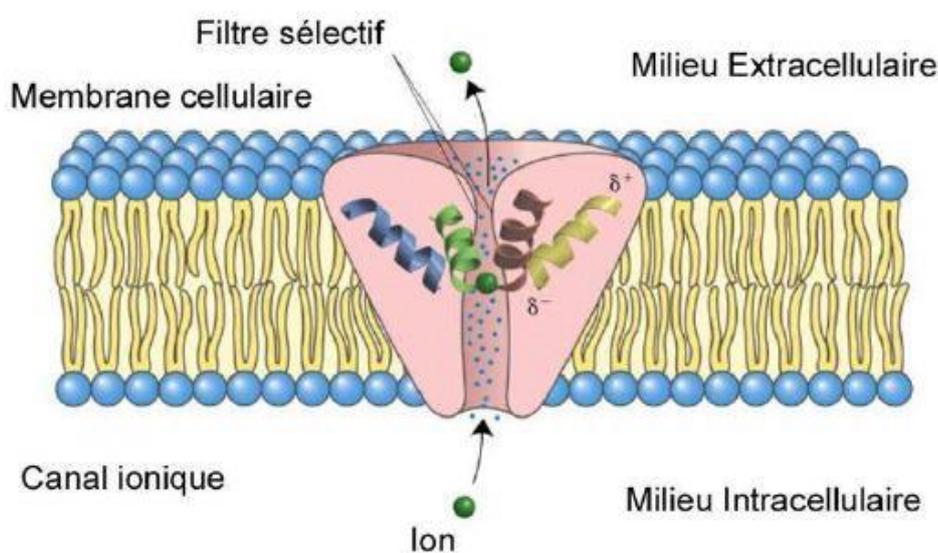


Figure 11 : Structure d'un canal ionique [20].

Ils permettent le transport sélectif ionique, en fonction de leur gradient électrochimique. L'ouverture et la fermeture du canal sont basées sur la possibilité de deux portes qui fonctionnent indépendamment et dont les activités contrôlent l'activation et la désactivation du canal. De cette manière, le canal peut exister dans trois états principaux : un état fermé, un état ouvert et un état inactif (Fig.12) [21].

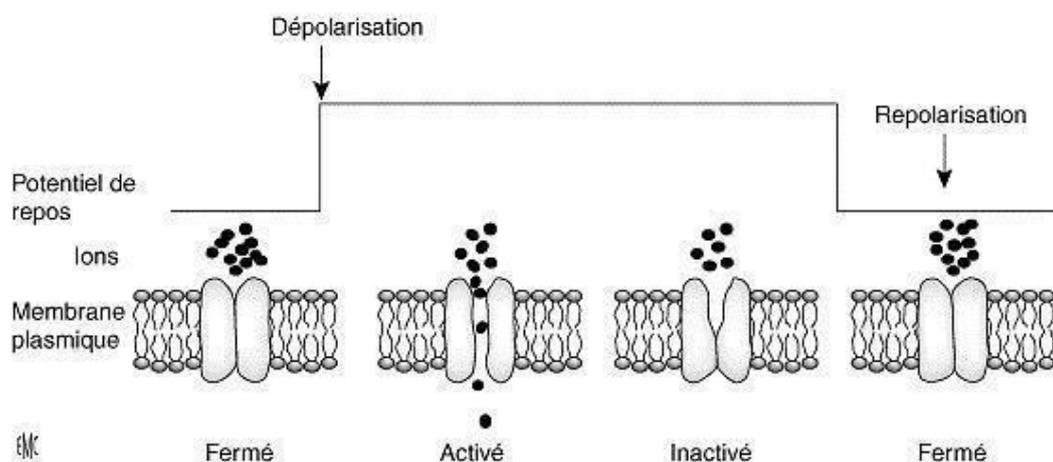


Figure 12 : Les différentes conformations d'un canal ionique [22].

Les médicaments actifs sur les canaux ioniques, se divisent en deux groupes (schéma 01) :

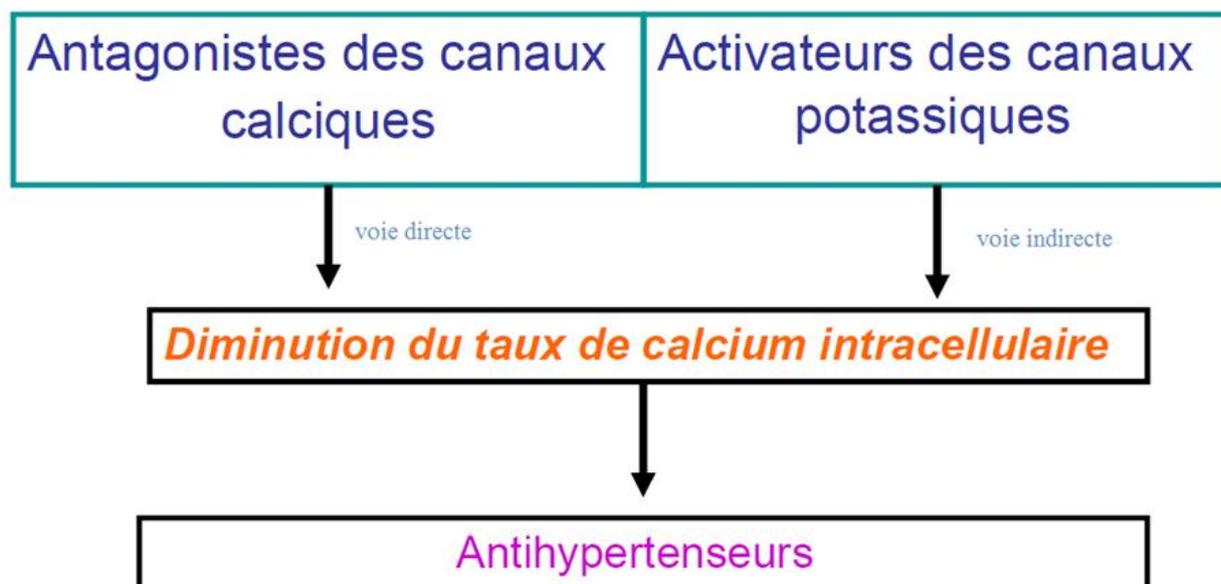


Schéma 01: Les deux groupes des médicaments vasodilatateurs qui agissent sur les canaux ioniques.

I.2.4.1. Les antagonistes du calcium ou inhibiteurs calciques

Il est bien connu que les inhibiteurs calciques sont des médicaments très utiles dans le contrôle tensionnel et dont les propriétés cardio-protectrices ont été démontrées dans des études, certains ayant une activité sur les échanges calcique au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique d'autres ayant une activité sur les échanges calciques au niveau de la membrane plasmique, d'autre sur l'entrée de calcium du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire (Fig.13) [20].

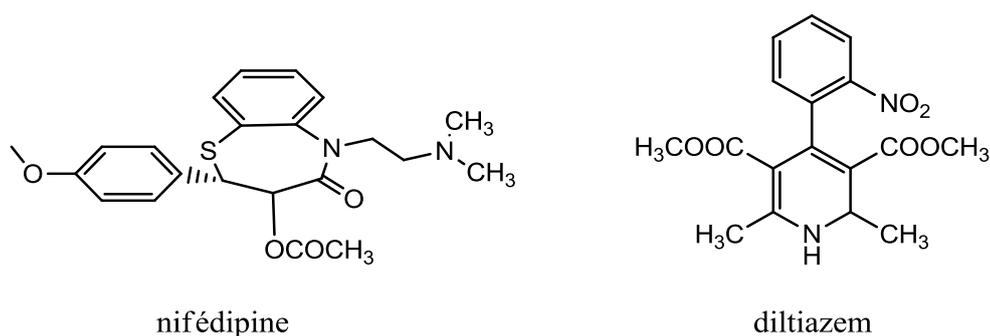


Figure 13 : Structure chimique de quelques inhibiteurs calciques.

I.2.4.2. Les activateurs des canaux potassiques K_{ATP}

Les activateurs ou les ouvreurs de canaux K_{ATP} constituent un groupe divers d'agents à l'origine caractérisés par leur capacité d'ouvrir les canaux potassiques dans le muscle lisse vasculaire [23].

Les K_{ATP} sont des complexes protéiques, ils adoptent une structure octamérique (Fig.14).

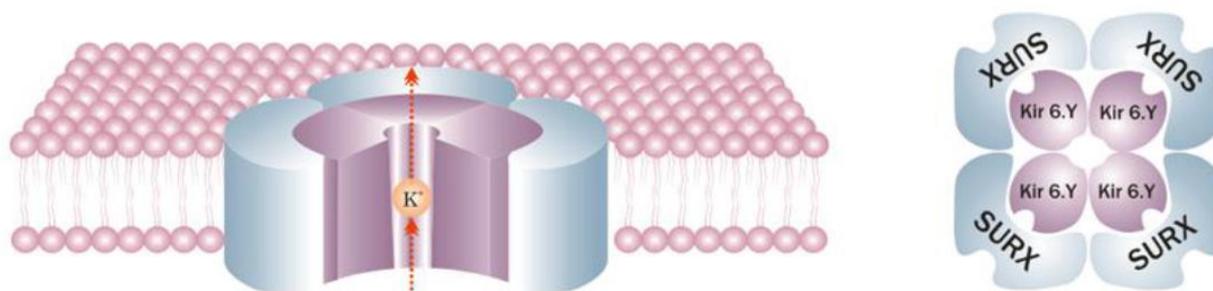


Figure 14 : Structure octamérique des K_{ATP} [24].

Leur action d'ouverture des canaux K_{ATP} est maintenant également connue pour être effectuée dans une variété de types de tissus, y compris les cellules pancréatiques, les neurones et le myocarde [25].

Ces substances augmentent la sortie du potassium de la cellule, ce qui provoque l'hyperpolarisation de la cellule, la réduction de l'activité électrique, et la réduction de l'activité des canaux calciques voltage-dépendants. La diminution de la concentration cytosolique de Ca^{2+} induit l'inhibition de l'activité des cellules sécrétoires et la relaxation des muscles (Fig. 15) [26].

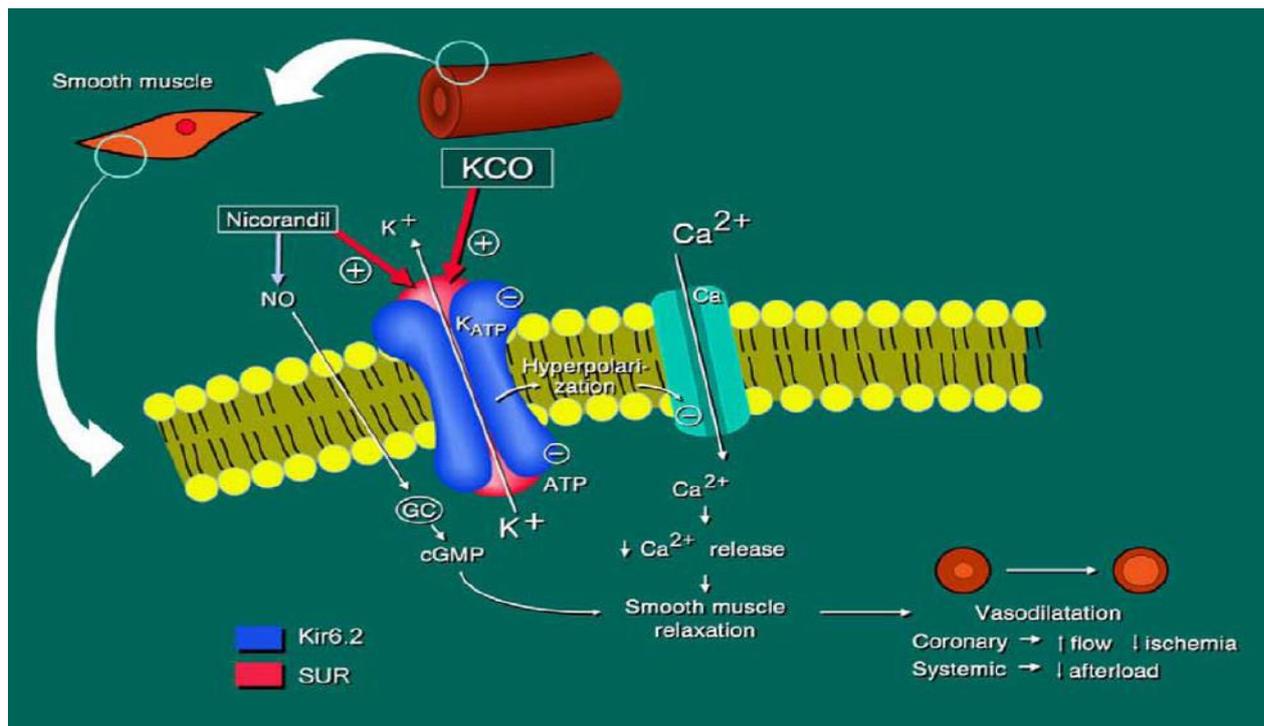


Figure 15 : Effet des activateurs de canaux K_{ATP} sur les fibres musculaires lisses [27].

Les ouvreurs des canaux potassiques à effet vasodilatateur sont le minoxidil, le nicorandil, le pinacidil, le diazoxide, le cromakalim et levcromakalim (Fig. 16). Ils diminuent les résistances périphériques vasculaires et ont comme indication thérapeutiques :

- ✓ L'hypertension artérielle,
- ✓ L'angine de poitrine,
- ✓ Le traitement du vasospasme cérébral et les artérites [24].

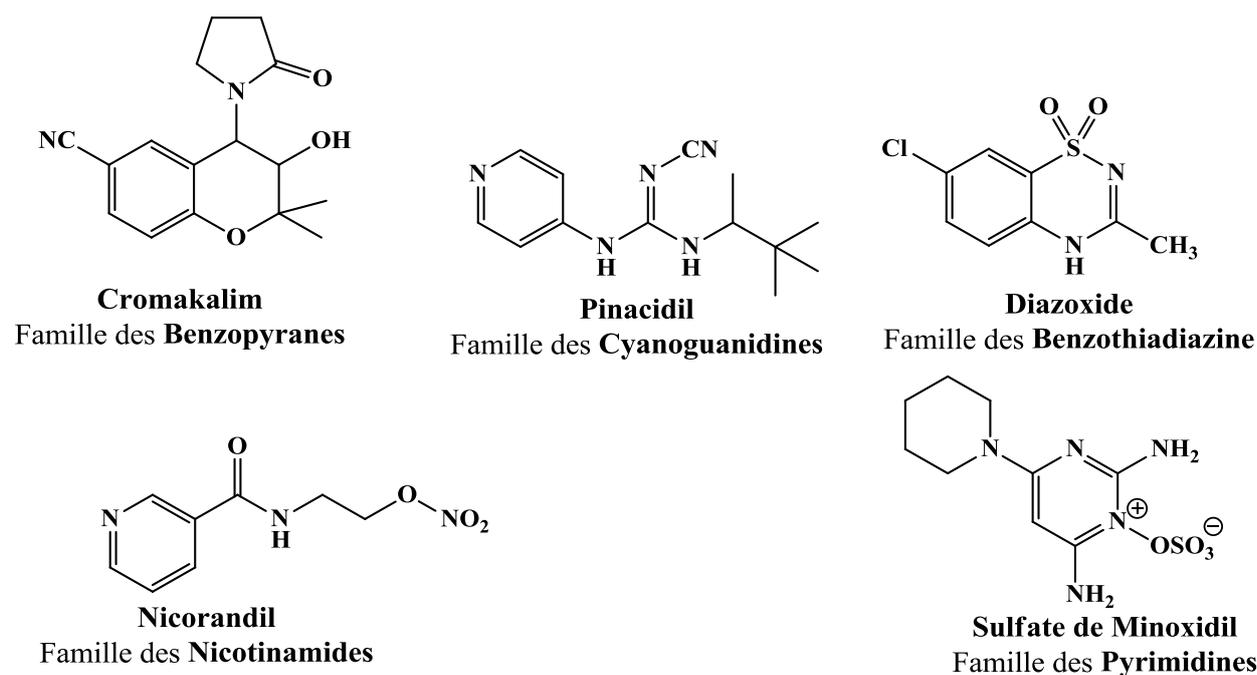


Figure 16 : Principales familles d'activateurs des canaux K_{ATP} .

I.2.5. Les benzopyranes

Le cromakalim (Fig.17) ou BRL34915 est le prototype de cette famille d'ouvreurs des canaux K_{ATP} . Le cromakalim et ses dérivés constituent le groupe d'activateurs ayant fait l'objet de la plus large investigation pharmacochimique. Le cromakalim a été largement étudié par le passé pour son action anti hypertensive. Cette molécule est également connue pour être très faiblement active en tant qu'inhibiteur de la sécrétion d'insuline, par opposition à certains PCOs tel le diazoxide. Le cromakalim contient deux carbones chiraux avec un groupement OH (alcool) en position 3 et un groupement pyrrolidine en position 4 arrangés selon une configuration trans [28].

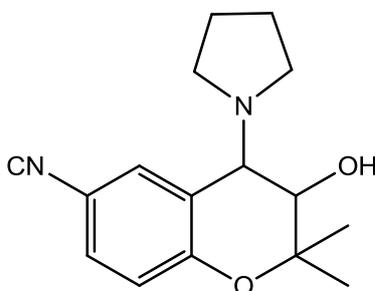


Figure 17 : Structure chimique du cromakalim.

En raison de problème de toxicité, en particulier au niveau rénal, le développement du cromakalim a été suspendu en faveur de l'énantiomère lévogyre, le BRL 38227 ou encore appelé levcromaklim [29].

I.2.6. Pharmacomodulations effectuées autour du cromakalim

Plusieurs analogues du cromakalim ont été synthétisés, récemment, deux grandes séries de composés reliés structurellement au cromakalim et ses dérivés ont été synthétisés en ajoutant une fonction hybride comme la sulfonylurée, ou le carbamate, en position 4 du cycle benzopyranique (Fig.18). Deux type de molécules ont montrés un très bon effet vasodilatateur sur l'aorte de rat précontracté par le KCl 30 mM (Sophie SEPILLE, 2005 et Smail Khelili, 2006) [30-31-5].

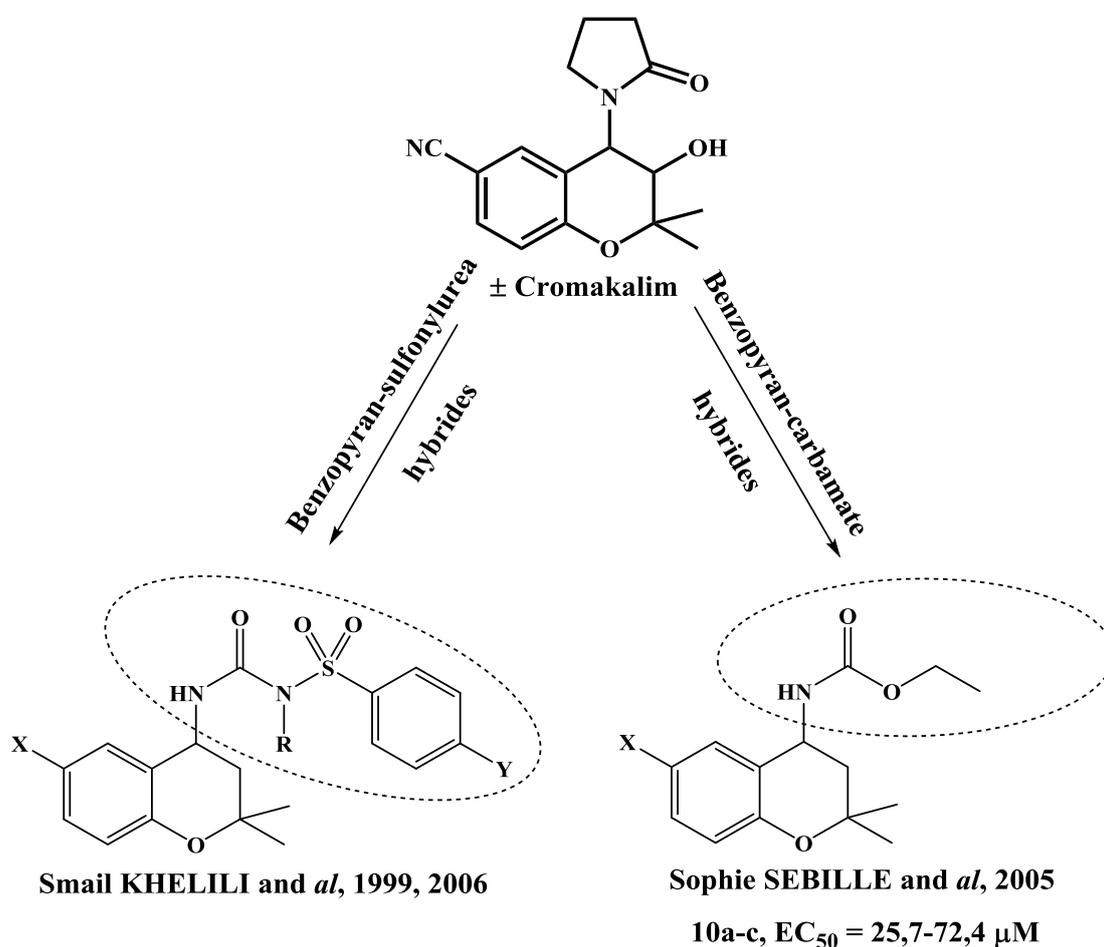


Figure 18: Pharmacomodulations effectuées sur le Cromakalim [31-32-5].

D'autres analogues acycliques ont été synthétisés (familles I, II et III) (Fig.19), et évalués sur les anneaux d'aortes de rat, présentent en effet des activités vasodilatatrices importantes, sachant que EC_{50} (B16) = 7,18 μ M et EC_{50} (BM-112) = 1,5 μ M [32].

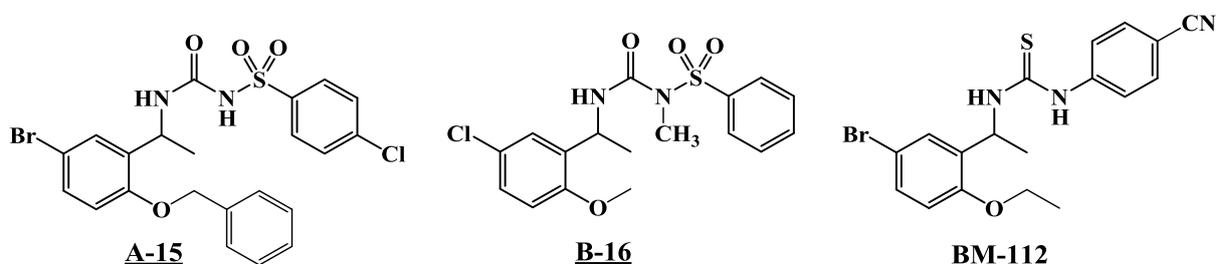
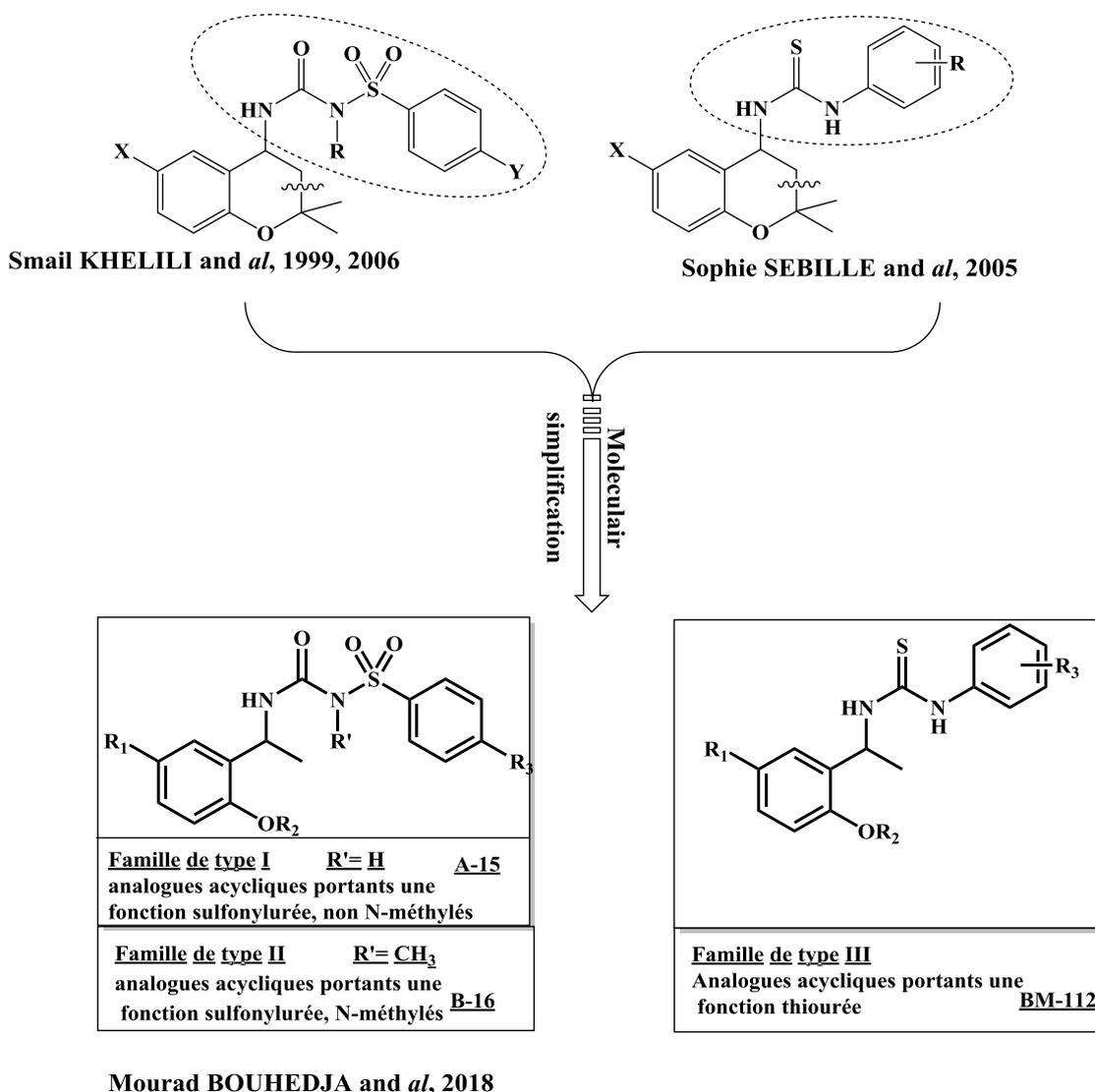


Figure 19 : Pharmacomodulations effectuées sur les analogues hybrides de Cromakalim.

II. Les carbamates

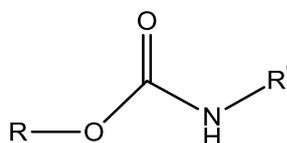
II.1. Introduction

Les carbamates sont des composés organiques représentant une classe primordiale dans la synthèse dû aux diverses activités pharmacologiques qu'elles renferment.

Ces molécules possèdent une large utilité dans de multiples domaines citant la pharmacie, la médecine, l'agrochimie, comme intermédiaires dans la synthèse organique, pour la protection des groupes amino dans la chimie des peptides, et comme lieurs dans la chimie combinatoire.

Les carbamates organiques sont largement utilisés comme intermédiaires pour la synthèse de molécules intermédiaires/molécules d'importance biologique. Ces dernières années, les chimistes manifestent un grand intérêt pour ces composés et développe diverses méthodologies ; efficace et sûre pour la synthèse des carbamates

Les carbamates (ou uréthanes) sont une famille de composés organiques porteurs de la fonction **R-O-CO-NH-R'** (R' = H dans le cas des carbamates primaires).



Elles sont des composés solides blanc, et globalement non volatils solubles dans la majorité des solvants organique [33].

II.2.2. Méthodes de synthèses des carbamates

La littérature énonce diverses méthodes de synthèse des carbamates, ces dernières sont résumées dans ce titre comme suite :

II.2.2.1. Synthèse des carbamates à partir des acides carboxyliques

Lebel et Leogane ont rapporté un protocole efficace en un pot pour la préparation des carbamates de tert-butyle à partir des acides (schéma 02). La réaction des acides carboxyliques avec le dicarbonate de di-tert-butyle et l'azide de sodium a permis la formation des azides d'acyle, qui subissent un réarrangement de Curtius en présence de bromure de tétrabutylammonium et de triflate de zinc (II) pour former les carbamates correspondants par piégeage de l'isocyanate intermédiaire. Ils ont étendu le même protocole à la synthèse directe de carbamates d'amines aromatiques en utilisant des acides aromatiques [34].

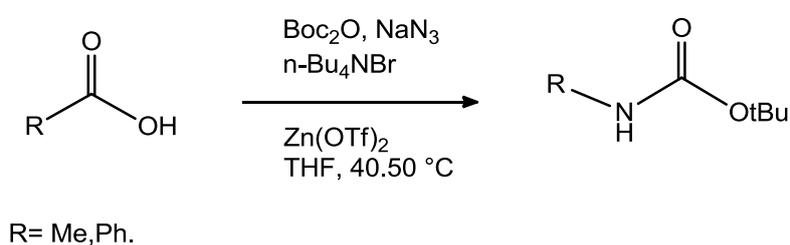


Schéma 02 : Voie de synthèse carbamates à partir des acides carboxyliques.

II.2.2.2. Synthèse des carbamates à partir d'azide

Dussault et Xu ont également rapporté une conversion directe de divers azides d'acide en leurs carbamates correspondants par un réarrangement de Curtius à l'aide d'éthanol (schéma 03) [30]. Une approche similaire a été adoptée par Saigo et ses collaborateurs pour la synthèse de carbamates de fullerène par la même réaction dans l'éthanol [35].

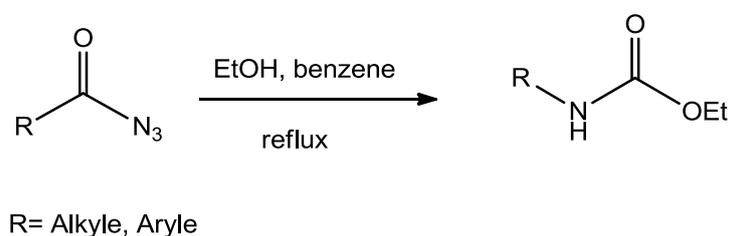
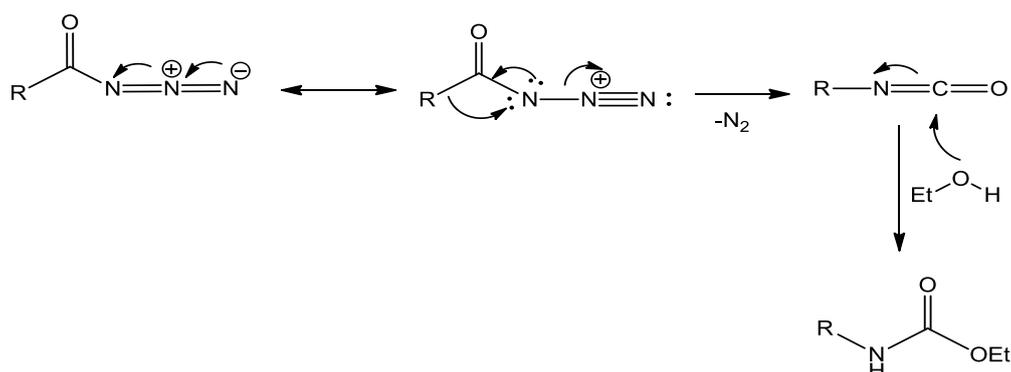


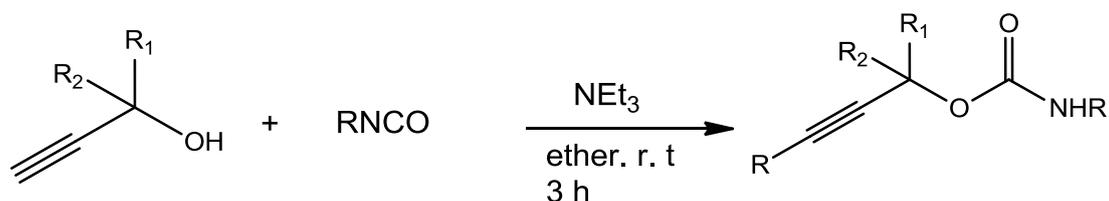
Schéma 03 : Voie de synthèse carbamates à partir d'azide.

Mécanisme



II.2.2.3. Synthèse de carbamate à partir d'isocyanates et d'alcools

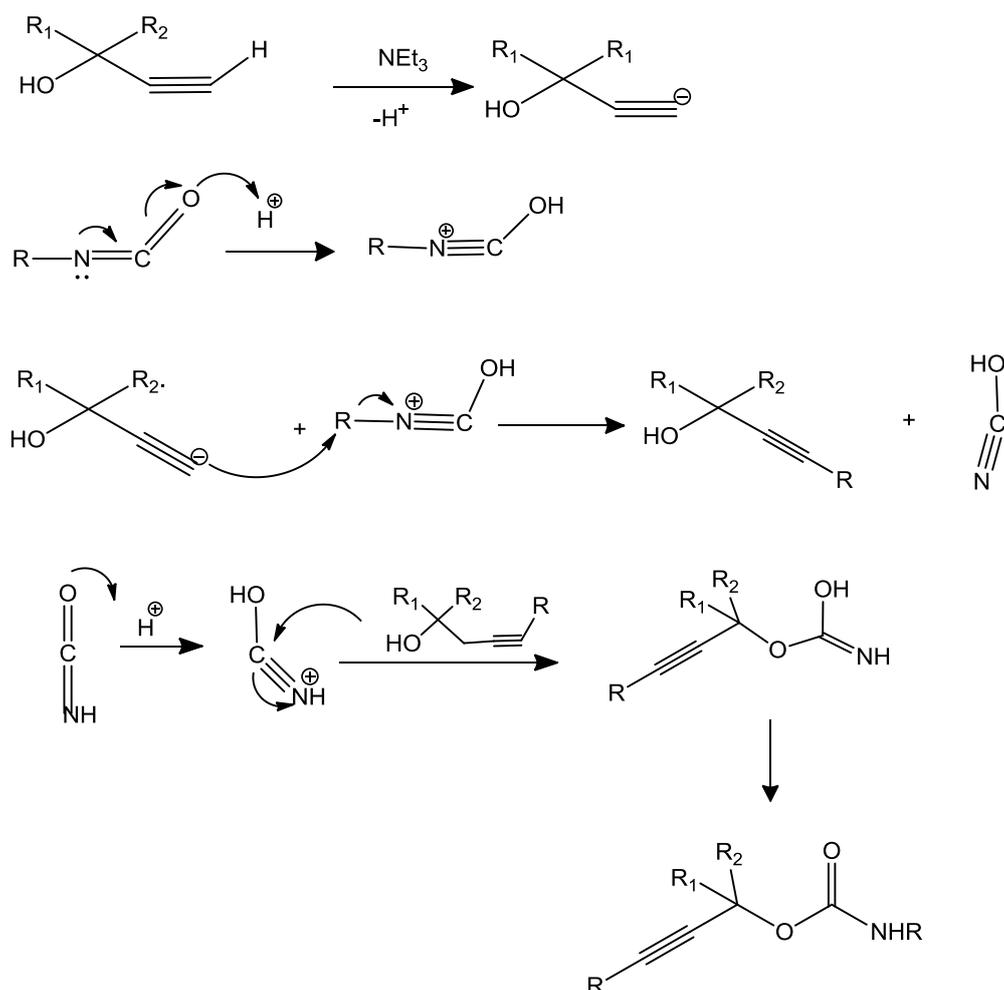
Le groupe de Yuoshida a préparé des carbamates en faisant réagir des alcools propargyliques avec de benzoyl, tosyl ou phényle isocyanate, en présence de triéthylamine comme catalyseur dans l'éther à température ambiante pendant 3 h (schéma 05). Les produits finaux sont obtenus avec des rendements qui varient entre 80-90% [36].



$\text{R} = \text{Ts, ph, PhCO}$
 $\text{R}_1 = \text{H, CH}_3, \text{Et}$
 $\text{R}_2 = \text{H, Me}$

Schéma 05 : Voie de synthèse carbamates à partir d'isocyanates et d'alcools.

Mécanisme



II.2.2.4. Synthèse des carbamates à partir d'époxyde

La synthèse de carbamates avec du CO_2 a également été largement employée ; le groupe Kojima et *al* a rapporté la formation de carbamates à partir de l'addition de CO_2 à des amines (schéma 06) [37]. Dans ce cas, le CO_2 a été piégé par une porphyrine d'aluminium et ainsi activé pour réagir avec des amines secondaires en présence d'époxydes pour produire des hydroxy carbamates [38].

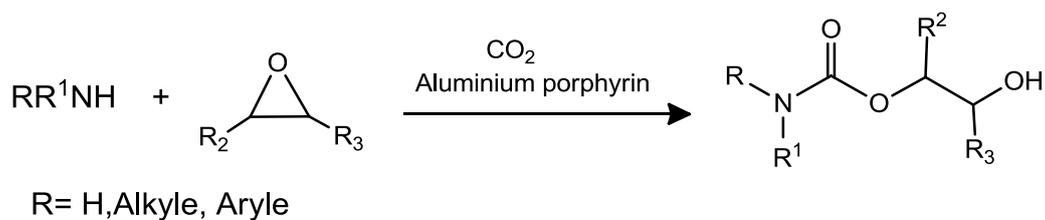
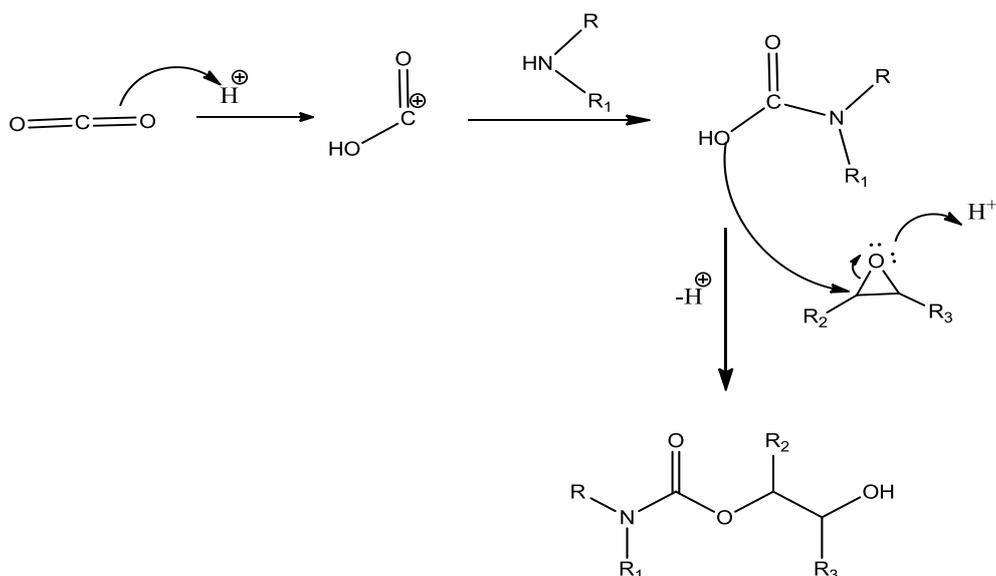


Schéma 06 : Voie de synthèse carbamates à partir d'époxyde.

Mécanisme



II.2.2.5. Synthèse des carbamates à partir d'amide

Huang et Keillor ont rapporté un réarrangement de Hoffman modifié pour la synthèse des carbamates (Schéma 07). Ici, une série d'amides aliphatiques et aromatiques ont été traités avec du NBS et du NaOMe, et via un réarrangement en isocyanate avec l'ajout de méthanol, ils ont produit les carbamates avec d'excellents rendements (85 % à 100 %) [39].

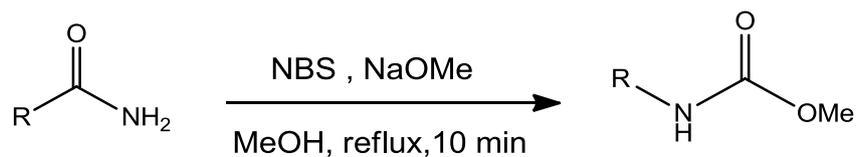


Schéma 07 : Voie de synthèse carbamates à partir d'amide.

II.2.2.6. Synthèse des carbamates à partir de chloroformiate

Synthèse de carbamates organiques incluent l'utilisation de Chloroformiate d'alkyle, comme l'illustrent Kim et Jung, qui ont rapporté la conversion simple et efficace d'une série d'amines en leurs dérivés carbamates via une catalyse à l'indium métallique (schéma 08). Ici, l'amine a réagi avec une quantité équimolaire de méthyl chloroformiate en présence d'indium pour produire le carbamate avec un excellent rendement (92%) [40].

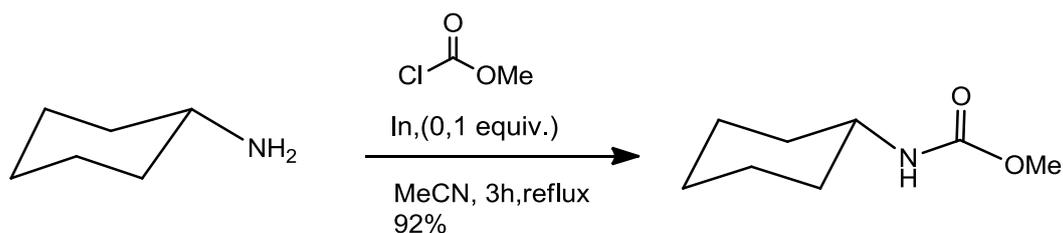


Schéma 08 : Voie de synthèse carbamates à partir de chloroformiate d'amide.

II.2.2.7. Synthèse des carbamates à partir de carbonates

Iwasaki et Coll ont rapporté la synthèse d'hydroxy carbamates C et D à partir de carbonates cycliques à cinq chaînons et des amines primaire à température ambiante (schéma 09) [41].

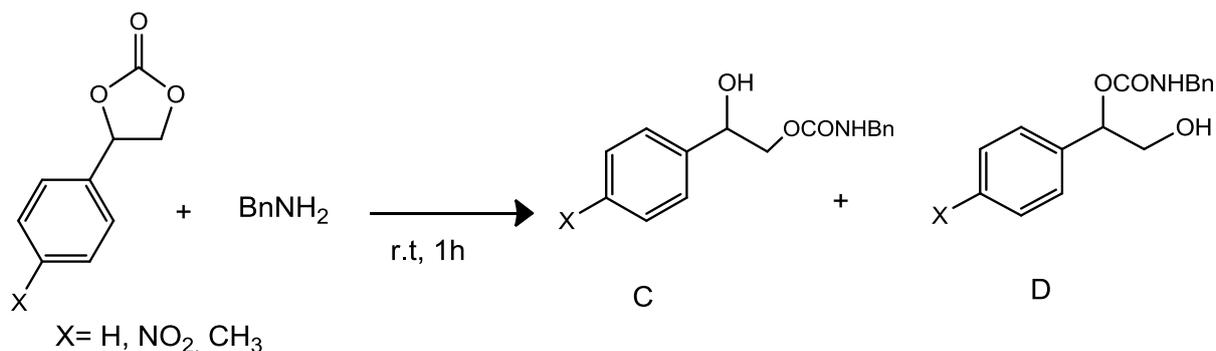
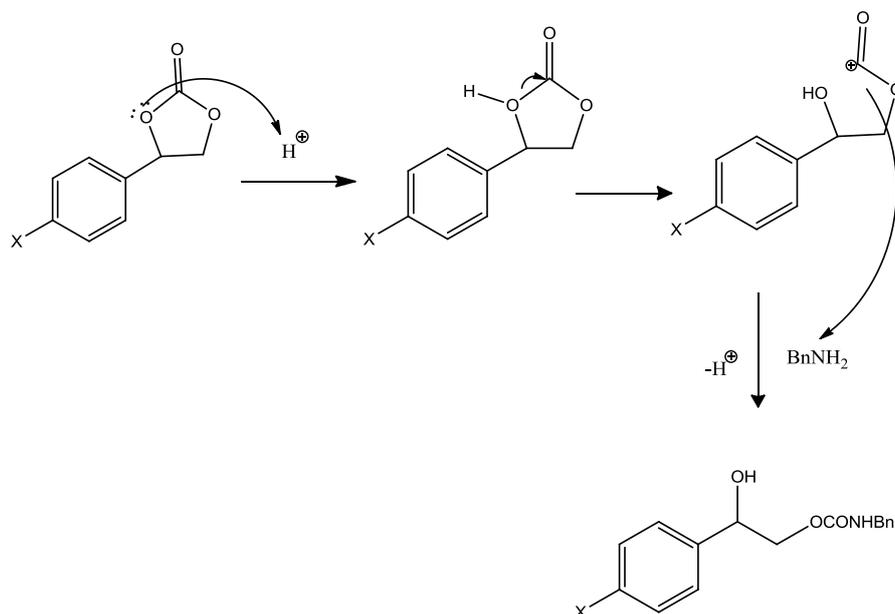


Schéma 09 : Voie de synthèse carbamates à partir de carbonates.

Mécanisme



II.2.3. Réactivité chimique des carbamates

Les carbamates sont considérés comme des intermédiaires en synthèse organique. Ils sont largement utilisés dans la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques. De nombreux carbamates ont prouvé leur efficacité dans les réactions de cyclisation.

II.2.3.1. Clivage des carbamates et formation des amines

Le clivage des allylcarbamates en leurs amines correspondantes en présence d'excès de thiophénol a été décrit par Craig Streu et Eric Meggers [42]. Par exemple, la réaction de *p*-méthylaniline allylcarbamates avec de thiophénol en présence de catalyseur au ruthénium, effectuée dans un mélange des solvants MeOH/H₂O pendant une nuit à température ambiante, fournit de la *p*-méthylaniline avec un rendement de 86% (schéma 10).

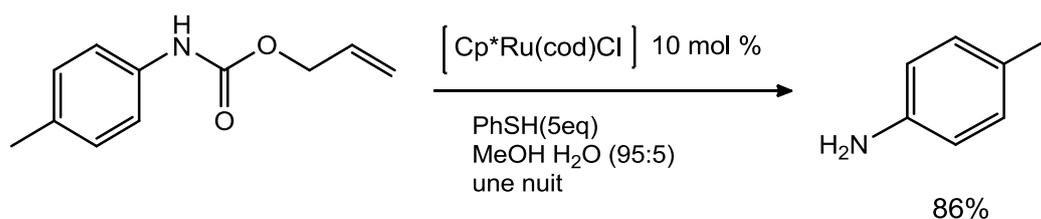


Schéma 10 : Voie de clivage des carbamates et formation des amines.

II.2.3.2. Cyclisation intramoléculaire

L'aminocarbonylation de la *N*-Tosyl-O-2-propényl carbamates pour obtenir des *N*-tosyl-2-oxazolidinones en présence de PdCl₂ sous 1 atm de CO a été décrit par le groupe de Taimaru et coll [43], les produits finaux sont obtenus avec des rendements de 89 à 98% (schéma 11).

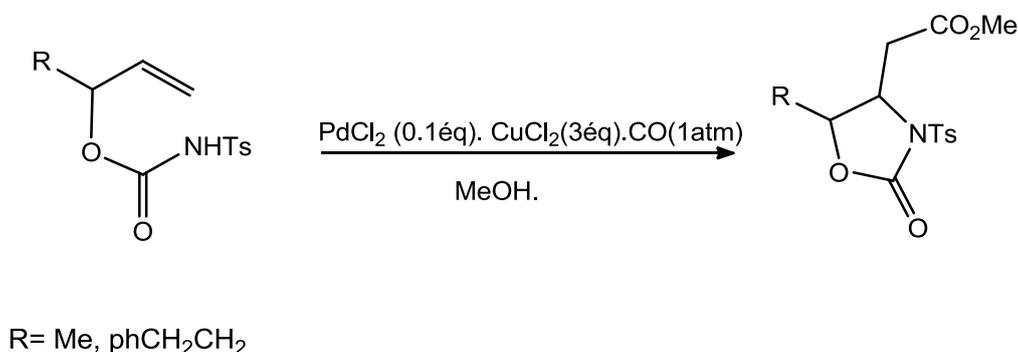


Schéma 11 : Voie de cyclisation intramoléculaire des carbamates.

II.2.3.3. Estérification des acides carboxylique

Stephen T. Heller et Richmond Sarpong ont démontré que le carbamate d'imidazole peut être un intermédiaire efficace pour l'estérification des acides carboxylique. De nombreux types de dérivés d'esters pourraient être préparés. L'imidazole carbamate réagit avec l'acide 4-bromophénylacétique pour obtenir l'ester correspondant avec des rendements qui varient entre 70 et 95% (schéma 12) [44].

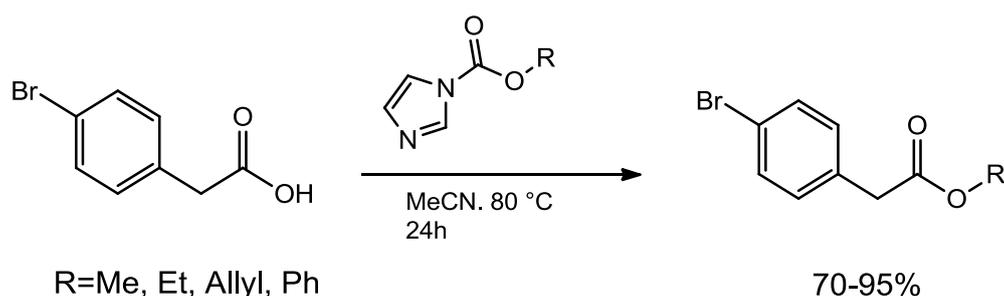
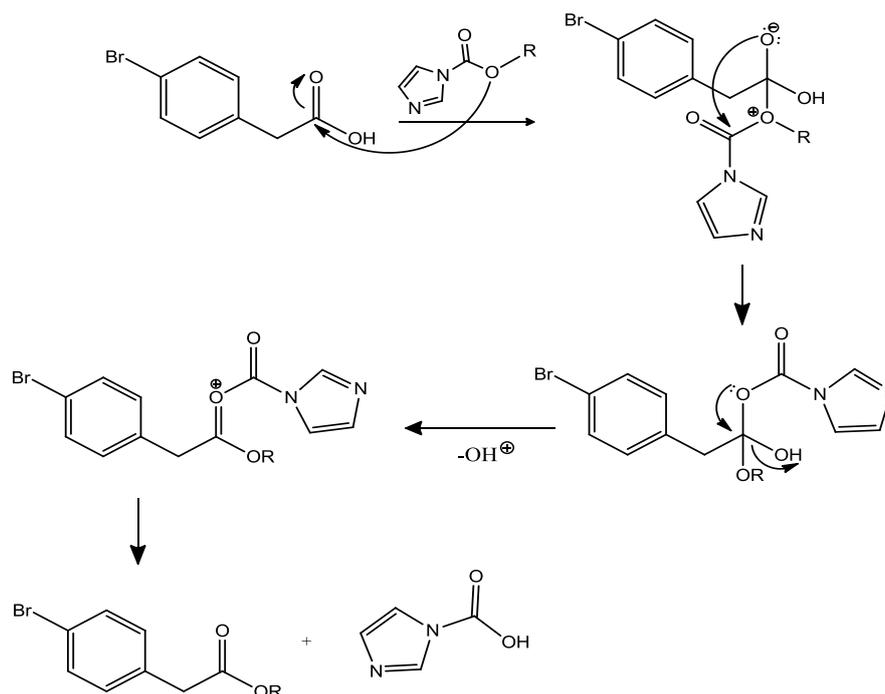


Schéma 12 : Voie d'estérification des acides carboxylique avec les carbamates.

Mécanisme



II.2.3. Activité biologique des carbamates

Les carbamate sont de plus en plus utilisés en chimie médicinale, et de nombreux dérivés sont spécifiquement conçus pour créer des interactions médicament-cible grâce à la présence de cette fonction. Le rôle de la liaison carbamate a fait l'objet d'études approfondies touchant un grand nombre de molécules naturelles ou synthétiques structurellement variées contre de nombreuses pathologies tel que :

II.2.3.1. Activité anti- VIH

L'amprénavir (Fig. 20), dérivé du carbamate est un inhibiteur de protéase utilisé pour traiter les infections dues au virus VIH. Il a montré une activité inhibitrice enzymatique importante ainsi qu'une activité antivirale. Une étude antivirale approfondie a révélé une excellente activité antivirale contre les variantes du VIH-1 multi résistantes [45].

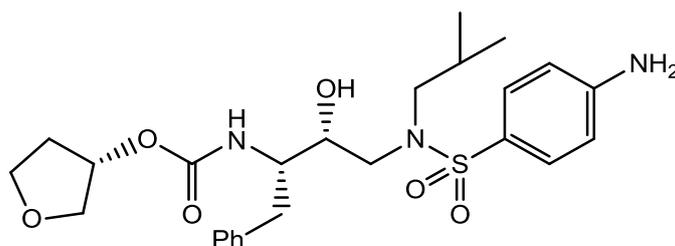


Figure 20 : Structure chimique de l'amprénavir.

II.2.3.2. Activité anti-inflammatoire

Amjad Ali et Coll ont pu synthétiser une série de bétaméthason 17 α -carbamate (Fig.21) à partir de l'acétate de bétaméthasone. Ces carbamates ont montré une activité anti-inflammatoire puissante avec des effets altérés sur le glucose, l'insuline, les triglycérides et le poids corporel [46].

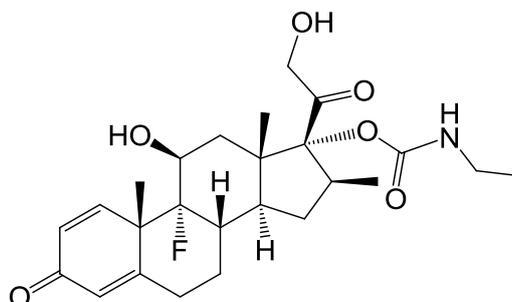


Figure 21 : Structure chimique de la bétaméthasone 17 α -carbamate.

II.2.3.3. Activité anti-convulsif

L'énacarbil de gabapentine (Fig. 22) est un analogue structural de l'acide aminobutyrique (GABA). Il est utilisé comme anticonvulsif et analgésique. En 2011, Xenoport a reçu l'approbation de la FDA (Horizant) pour le traitement du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère. En 2012, Horizant a également été approuvé pour la prise en charge de la névralgie post-herpétique chez les adultes [47].

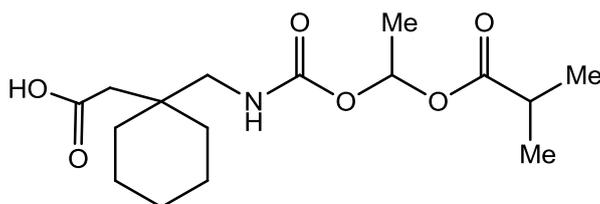


Figure 22 : Structure chimique du gabapentine énacarbil.

II.2.3.4. Activité insecticide

Les insecticides de la famille des carbamates sont utilisés en agriculture depuis les années 1950. Ils agissent par une inhibition rapide des cholinestérases des insectes ou nématodes cible. L'aldicarbe (Fig. 23) est l'un des insecticides à base de carbamate les plus utilisés avec une activité antiparasitaire très variée (insectes, mites, nématodes). Il est le seul produit actif de marque Temik, vendu et utilisé presque exclusivement sous forme de granules à 15%. Depuis son autorisation en 1970, l'aldicarbe a été utilisé aux Etats-unis sur diverses cultures [48]. Un grand nombre d'insecticides de type carbamate sont largement utilisés dans le monde entier tels que le carbaryle, le fénoxycarbe, et le carbofuran (Fig. 23).

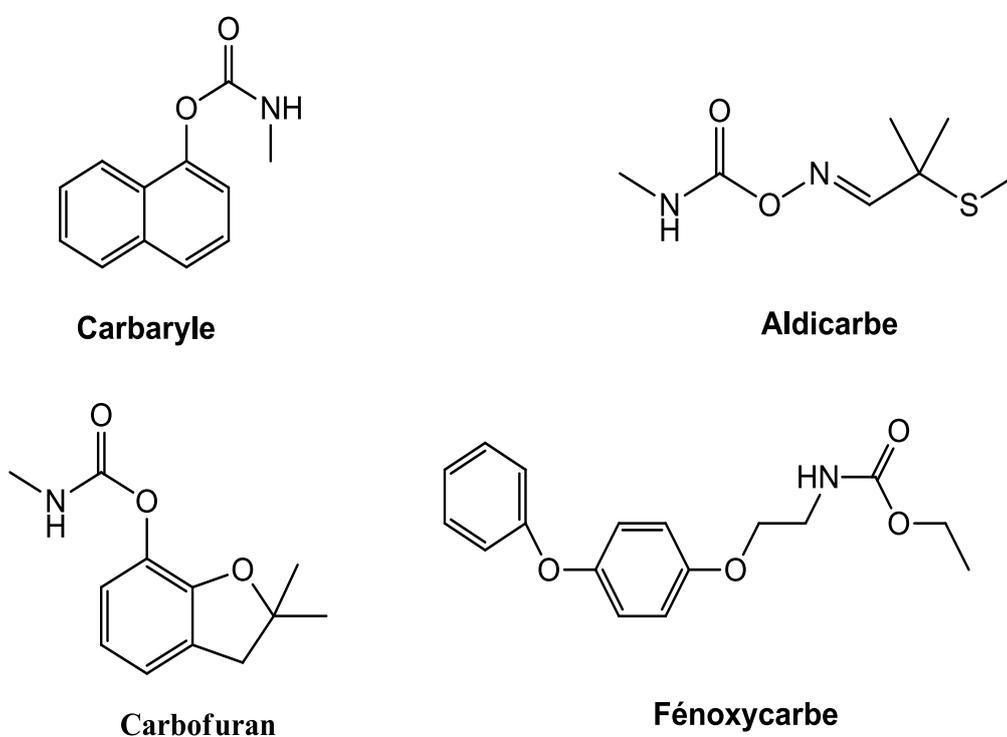


Figure 23 : Structures chimiques des insecticides de type carbamate.

II.2.3.5. Activité neuroprotectrice

La rivastigmine (Fig. 24) (Exelon, Novartis Pharma) est une dérivée de carbamate qui inhibe de façon réversible le métabolisme de l'acétylcholinestérase (AChE), et la butyrylcholinestérase (BuChE), principalement dans le système nerveux central (SNC). Elle est utilisée pour le traitement de la démence légère à modérée due à la maladie d'Alzheimer, et de la démence due à la maladie de parkinson. Le médicament peut être administré par voie

orale ou par timbre transdermique. Le timbre transdermique réduit les effets secondaires tels que les nausées et les vomissements [49].

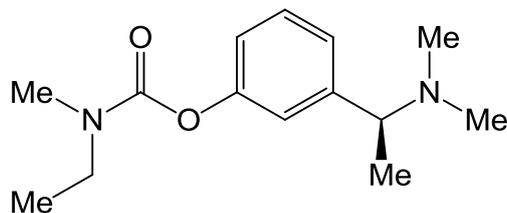


Figure 24 : Structure chimique de la Rivastigmine.

III. SYNTHÈSE DES MOLECULES CIBLES

III.1. Stratégie de synthèse

Nous devons noter au préalable que la numérotation du noyau 2*H*-1-benzopyrane se fait comme suit (Fig. 25).

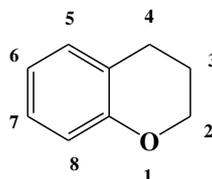


Figure 25 : Numérotation du noyau 2*H*-1-benzopyrane.

Rappelons que notre but dans ce travail est de synthétiser des molécules dérivées de l'hétérocycle 2*H*-1-benzopyrane avec un squelette ouvert comportant une fonction carbamate ou une fonction chloroacétamide. C'est un concept classique très utilisé en chimie médicinale et qui s'appelle la simplification moléculaire.

Dans ce cadre nous avons proposé deux familles de composés (**A** : carbamate, **B** : chloroacétamide), l'obtention de nos molécules finales résulte de différentes séries de pharmacomodulations effectuées autour du cromakalim. Les structures moléculaires de ces types de composés sont illustrées par la figure 26.

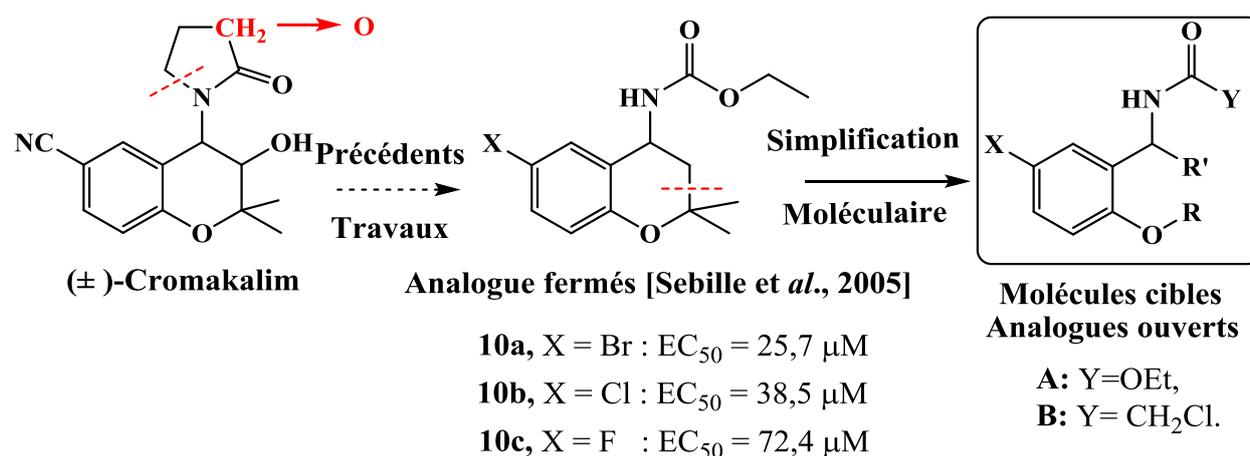


Figure 26 : Conception des molécules cibles de type **A**, **B**.

III.2. Synthèse des molécules finales :

III.2.1. Synthèse des carbamates de la famille A

La fonction amine est transformée en fonction carbamate, selon une variante de la réaction de Schotten-Baumann : l'amine base du composé **(1)**, libérée in situ, par action de carbonate de potassium dans un milieu biphasique (eau-acétate d'éthyle), est condensé avec le chloroformiate d'éthyle à 0°C durant 30 min pour conduire à la formation du carbamate **(A)** avec un rendement de 65 à 84 % (schéma 12).

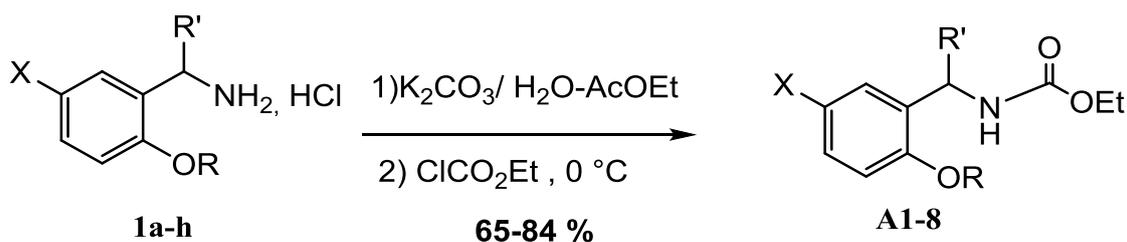


Schéma 13 : Synthèse des molécules finales de type carbamate **(A)**.

- **Mécanisme réactionnel supposé de la réaction**

L'obtention de ces produits finis **(A1-8)** se fait en une seule étape à partir des amines correspondantes (schéma 13).

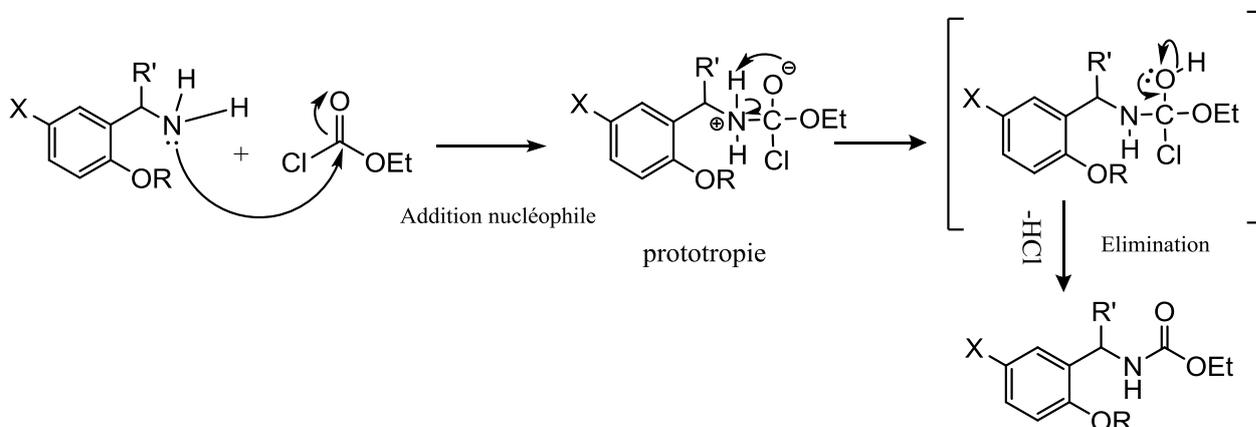


Schéma 14 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des molécules finales de type **A**.

Le mécanisme réactionnel de la réaction prescrite ci-dessous implique au départ une attaque nucléophile du doublet libre de l'azote de l'amine **(1)** sur la fonction carbonyle, par la suite un transfert de proton entre les deux entités azote et oxygène (prototropie) permet la formation d'un intermédiaire réactionnel. Le produit final n'est obtenu qu'après élimination de la molécule d'HCl est réalisée permettant ainsi d'avoir la molécule finale **(A)**.

III.2.2. Synthèse des acétamides de la famille B

Pour accéder à la molécule finale **B1**, nous avons fait réagir l'amine base du composé **1b** avec le chlorure de 2-chloroacétyle en suivant les mêmes conditions expérimentales décrites avec les composés de la famille A. La 2-chloro-N-(2-méthoxybenzyl)acétamide **B1** est obtenu avec un rendement de 37 % (Schéma 14).

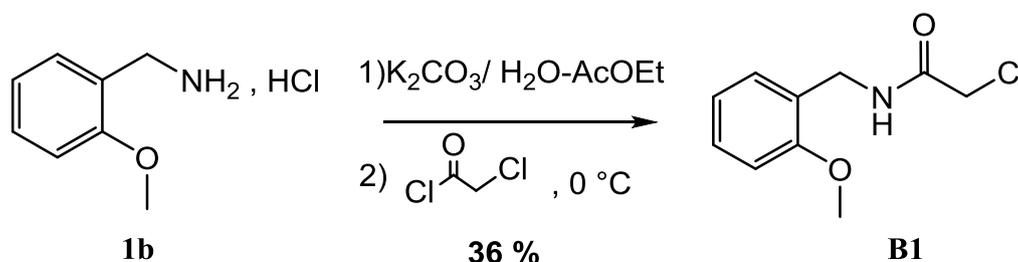
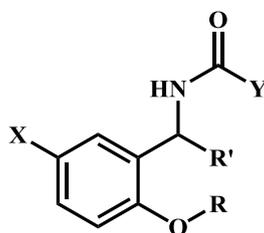


Schéma 15 : Synthèse des molécules finales de type acétamide (**B**).

En résumé :

En résumé, les pharmacomodulations effectuées autour du cromakalim ont permis la synthèse de 9 composés originaux (Tableau 01).

Tableau 01 : Structures chimiques de molécules finales obtenues par synthèse chimique.



Produit	X	R	R'	Y	Produit	X	R	R'	Y
A1	OMe	Me	H	OEt	A6	Br	Et	Me	OEt
A2	H	Me	H	OEt	A7	F	Me	Me	OEt
A3	Cl	Me	Me	OEt	A8	F	Et	Me	OEt
A4	Cl	Et	Me	OEt	B1	H	Me	H	CH ₂ Cl
A5	Br	Me	Me	OEt	-	-	-	-	-

III.3. Etude spectrale des molécules synthétisées

Après l'étape d'élaboration des molécules cibles, nous avons utilisé la spectroscopie infrarouges à fin de confirmer les bandes de vibration caractéristiques.

Les spectres infrarouges ont montrés les bandes de vibration caractéristique des groupements fonctionnels présents dans les différents composés qui sont les suivantes :

- Vibration d'élongation de liaison **N-H** localisées entre $3300-3400\text{ cm}^{-1}$.
- Vibration de déformation de liaison **N-H** situées entre $1550-1650\text{ cm}^{-1}$.
- Vibration d'élongation de carbonyle **C=O** des groupements carbamate située entre $1660\text{ et }1700\text{ cm}^{-1}$.
- Vibration d'élongation de la liaison **C=C** aromatique localisées entre $1500-1650\text{ cm}^{-1}$.

Spectre IR de la molécule A1 :

D'après le spectre de molécule synthétisé, nous avons remarqué la présence des bandes de vibration d'élongation à la valeur 3390 cm^{-1} caractérisent la fonction N-H du carbamate.

Ces produits se caractérisent en infrarouge par la disparition de la bande $-\text{NH}^{3+}$ d'amine I à 3300 cm^{-1} et par l'apparition d'une bande carbonyle à 1680 cm^{-1} . Les fréquences de vibration attribuée à la double liaison aromatique C=C sont comprises entre 1550 cm^{-1} .

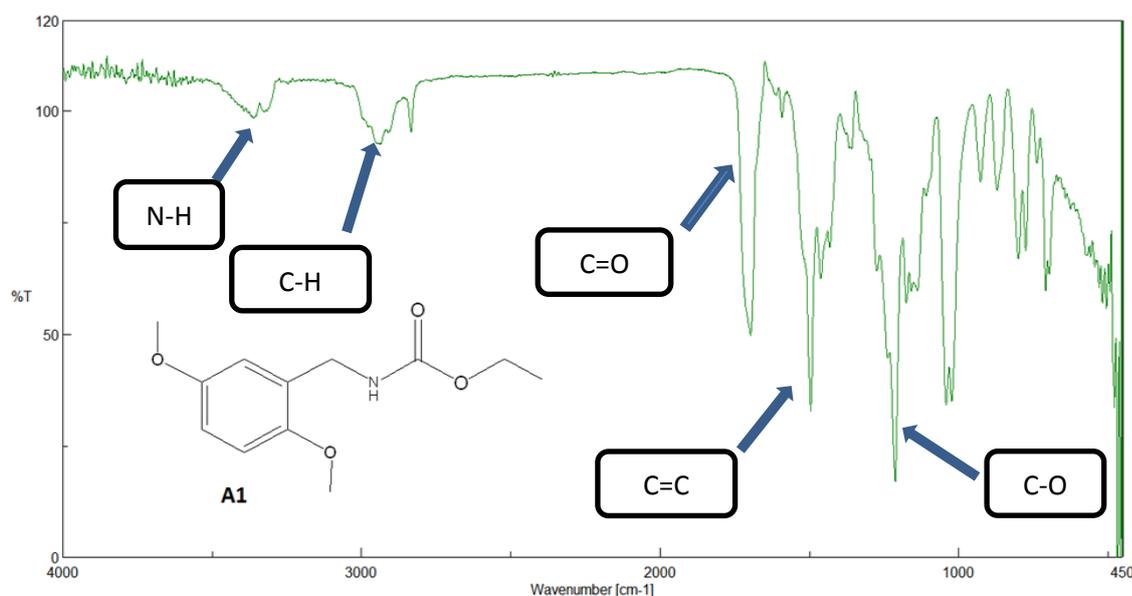


Figure 27 : Spectre infra-rouge de la molécule A1.

III.4. Partie expérimentale

III.4.1. Matériels

III.4.1.1. Les solvants utilisés

Les solvants utilisés pour différentes réaction et recristallisation des composés synthétisés et les phases mobiles pour la CCM sont :

- Acétate d'éthyle : phase mobile,
- Cyclohexane : phase mobile,
- Dichlorométhane : phase mobile,
- Ether de pétrole : solvant de lavage,
- Méthanol : phase mobile.

III.4.1.2. Chromatographie liquide sur couche mince (CCM)

L'état d'évolution des différentes réactions a été déterminé grâce à l'utilisation de la chromatographie sur couche mince (CCM). Nous utilisons des plaques en aluminium recouvertes d'un gel de silice de porosité 60. Après élution, elles sont examinées sous une lampe ultraviolette à la longueur d'onde de 254 nm ou de 366 nm.

III.4.1.3. Séchage des produits

La plupart des produits sont séchés dans le dessiccateur ou à l'étuve 40 °C.

III.4.1.4. Point de fusion

Les points de fusion des produits ont été mesurés en tube capillaire sur un appareil BÜCHI 540 et ne sont pas corrigés.

III.4.1.5. Spectroscopie infrarouge

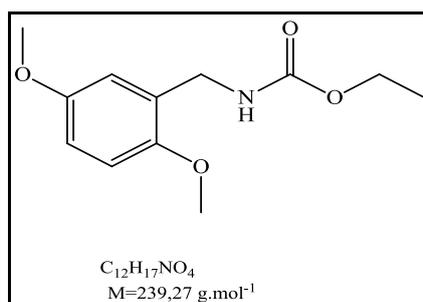
Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre JESCO FT/IR-4600 8400. Les produits solides ont été dispersés sous forme des pastilles dans l'appareil. Les fréquences de vibration (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

III.4.2. Synthèse des molécules finales

III.4.2.1. Mode opératoire général

Dans un erlenmeyer de (a) est mis en solution dans 50 ml de mélange eau-acétate d'éthyle (25/25). Le carbonate de potassium est ajouté et le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C via un bain de glace. Le chloroformiate d'éthyle est ajouté goutte à goutte et le milieu est agité pendant 30 min. En fin de réaction, la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (3M), puis à l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium, elle est ensuite évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu précipite dans l'éther de pétrole. Le produit obtenu est séché au dessiccateur.

N-(2,5-diméthoxybenzyl) carbamate d'éthyle (A1)

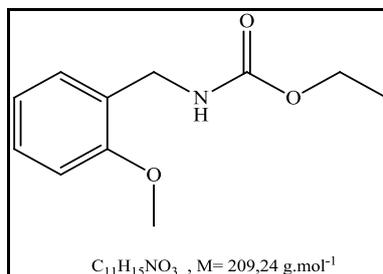


Réactif

(2,5-dimethoxyphenyl) methanamine (1a)	0,5 g
Carbonate de potassium	1,23 g
Chloroformiate d'éthyle	0,57 ml

Caractéristiques

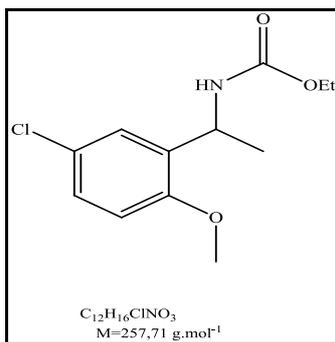
Aspect	Liquide visqueux
Point de fusion	< 25 °C
Rendement	83%
Rf (MeOH /DCM (1 :9))	0 ,72
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$)	: 3390 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1250 (C-O) ; 1550 (C=C) ; 2920(C-H)

N-(2-méthoxybenzyl)carbamate d' éthyle (A2)**Réactif**

(2-methoxyphenyl)methanamine (2)	0,61 g
Carbonate de potassium	1,85 g
Chloroformiate d' éthyle	0,85 ml

Caractéristiques

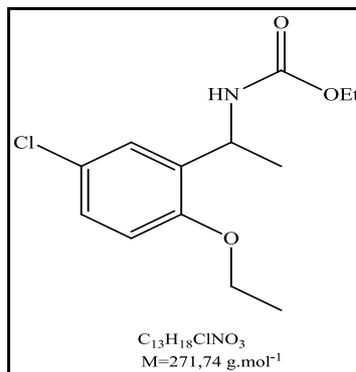
Aspect	Liquide visqueux
Point de fusion	< 25°C
Rendement	83.38%
Rf (MeOH /DCM (1 :9))	0,7
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$)	3300 (N-H); 1700 (C=O); 1225 (C-O); 1500 (C=C); 2950(C-H)Aro

N-(1-(5-chloro-2-méthoxyphenyl)éthyl)carbamate d'éthyle (A3)**Réactifs**

1-(5-chloro-2-methoxyphenyl)ethanamine(3)	0,50 g
Carbonate de potassium	0,86 g
Chloroformait d'éthyle	0,51 ml

Caractéristiques

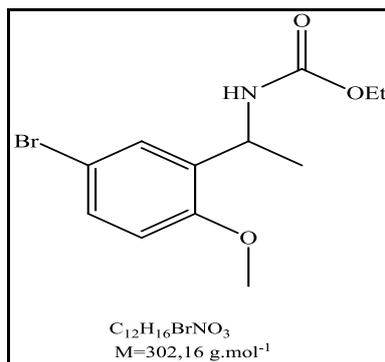
Aspect	Cristaux blanc
Point de fusion	100,7 °C
Rendement	83%
Rf (acétate d'éthyle +cyclohexane (5/5))	0,7
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3390 (N-H) ; 1650 (C=O) ; 1200 (C-O) ; 1550 (C=C) ; 2950(C-H).	

N-(1-(5-chloro-2-éthoxyphenyl)éthyl)carbamate d'éthyle (A4)**Réactifs**

1-(5-chloro-2-éthoxyphenyl)ethanamine (4)	0,50 g
Carbonate de potassium	1,52 g
Chloroformiat d'éthyle	0,48 ml

Caractéristiques

Aspect	Cristaux blanc
Point de fusion	103,7 °C
Rendement	72%
Rf (acétate d'éthyle +cyclohexane (5/5))	0,7
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$):	3320 (N-H) ; 1690 (C=O) ; 1220 (C-O) ; 15250 (C=C); 2950(C-H)

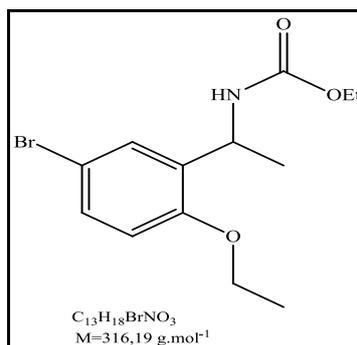
N-(1-(5-bromo-2-méthoxyphenyl)éthyl)carbamate d'éthyle (A5)**Réactifs**

1-(5-bromo-2-méthoxyphenyl)ethanamine(5)	0,52 g
Carbonate de potassium	0,94 g
Chloroformait d'éthyle	0,43 ml

Caractéristiques

Aspect	Cristaux blanc
Point de fusion	95 °C
Rendement	65%
Rf (acétate d'éthyle +cyclohexane (5/5))	0,74

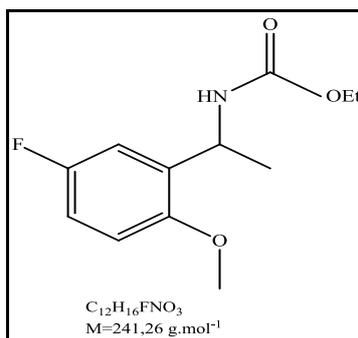
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3300 (N-H); 1700 (C=O) ; 1250 (C-O) ; 1500 (C=C) ; 2950(C-H).

N-(1-(5-bromo-2-éthoxyphényl)éthyl)carbamate d'éthyle (A6)**Réactifs**

1-(5-bromo-2-éthoxyphényl)ethanamine (6)	0,52 g
Carbonate de potassium	0,86 g
Chloroformait d'éthyle	0,40 ml

Caractéristiques

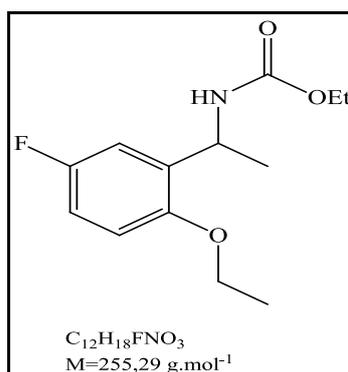
Aspect	Cristaux blanc
Point de fusion	100 °C
Rendement	73%
R _f (acétate d'éthyle +cyclohexane (5/5))	0,8
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$):	3300 (N-H); 1700 (C=O); 1290 (C-O); 1550 (C=C); 2980(C-H)

N-(1-(5-fluoro-2-méthoxyphenyl)éthyl)carbamate d'éthyle (A7)**Réactifs**

1-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)ethanamine (7)	0,50 g
Carbonate de potassium	1,20 g
Chloroformait d'éthyle	0,55 ml

Caractéristiques

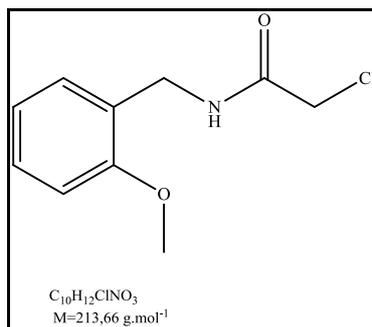
Aspect	Cristaux blanc
Point de fusion	122 °C
Rendement	84%
Rf (acétate d'éthyle +cyclohexane (5/5)	0,76
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$):	3350 (N-H) ; 1700 (C=O) ; 1250 (C-O) ; 1525 (C=C) ; 2920(C-H)

N-(1-(2-éthoxy-5-fluorophenyl)éthyl)carbamate d'éthyle (A8)**Réactifs**

1-(2-éthoxy-5-fluorophenyl)ethanamine(8)	0,50 g
Carbonate de potassium	1,13 g
Chloroformait d'éthyle	0,52 ml

Caractéristiques

Aspect	Cristaux blanc
Point de fusion	94.1 °C
Rendement	75%
Rf (acétate d'éthyle +cyclohexane (5/5))	0,7
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$)	: 3280 (N-H), 1700 (C=O), 1240 (C-O), 1550 (C=C), 2920(C-H)

2-chloro-N-(2-méthoxybenzyl)acetamide (B1)**Réactifs**

(2-methoxyphenyl)methanamine (2)	0,50 g
Carbonate de potassium	0,9 g
2-chloroacetyl chloride	0,5 ml

Caractéristiques

Aspect	Cristaux blanc
Point de fusion	78,7°C
Rendement	36%
Rf (DCM /MeOH (0,5 :9,5))	0,56
Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$):	32700 (N-H) ; 1670 (C=O) ; 1220 (C-O) ; 1550 (C=C) ; 2900(C-H)

Conclusion

Au cours de ce travail, une recherche bibliographique contenant des généralités sur l'hypertension artérielle et les activateurs des canaux potassiques, leur effet sur le corps et leur contribution à l'équilibre normal de la pression artérielle a été réalisée.

Dans le deuxième chapitre, nous avons décrit d'abord la famille de carbamates, leurs méthodes de préparation, leurs réactivités et ainsi que leurs propriétés biologiques très variés. Concernant le troisième chapitre, ce dernier est consacré aux divers travaux réalisés citant la synthèse de carbamates et ses dérivés acétamides. L'importance de notre travail est de mettre en valeur la synthèse des carbamates ainsi que ces dérivés, pour cela nous avons adopté deux méthodes dont : la première est simple basée sur la réaction entre de (2,5-diméthoxyphényl) méthamine, et la seconde par réaction de La 2-chloro-N-(2-méthoxybenzyl)acétamide. Des rendements ont été notés allant de 65 à 85%.

Les carbamates sont des composés précieux en raison de leur large champ d'application, leur synthèse offre un nouvel appui pour la synthèse organique et prouve encore la robustesse de cette dernière.

Parmi les perspectives que nous pouvons noter :

- évaluation pharmacologique des carbamates ainsi que ces dérivés.
- Caractérisation de nos produits via des méthodes spectroscopiques plus performantes citant l'RMN H et C ainsi que les analyses élémentaires.

Références bibliographiques

[1] Extrait de <https://www.sanofi.dz>

[2] **Abdelhaq, M.A.M. (2017)**. Etude du surpoids, de l'obésité et des facteurs associés au surpoids chez les élevés du cycle, thèse de doctorat, Université Djillali liabes.

[3] **Bouider, N. (2016)**. Conception et synthèse de nouveaux activateurs des canaux potassiques dérivant de l'ouverture du cycle du diazoxide : étude de l'effet vasodil. atateur, de la stimulation de la synthèse d'élastine et de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de l'insuline, Thèse de doctorat, université de Jijel, Algérie, 60-64

[4] **G. Bobri, N. (2006)**. Postel-Vinay Unité d'hypertension artérielle, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, français.

[5] **Sebille, S, De Tullio, P., Becker, B., Antoine, M. H., Boverie, S., Pirotte, B., & Lebrun, P. (2005)**. 4, 6-Disubstituted 2, 2-dimethylchromans structurally related to the KATP channel opener cromakalim: design, synthesis, and effect on insulin release and vascular tone. *Journal of medicinal chemistry*, 48(2), 614-621.

[6] **Fernet, D. (2016)**. Automesure tensionnelle: intérêts pour le patient, conseils et place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient hypertendu (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

[7] Extrait de <https://www.futura-sciences.com>

[8] **Blacher, J., Halimi, J. M., Hanon, O., Mourad, J. J., Pathak, A., Schnebert, B., & Girerd, X. (2013)**. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle. *La Presse Médicale*, 42(5), 819-825.

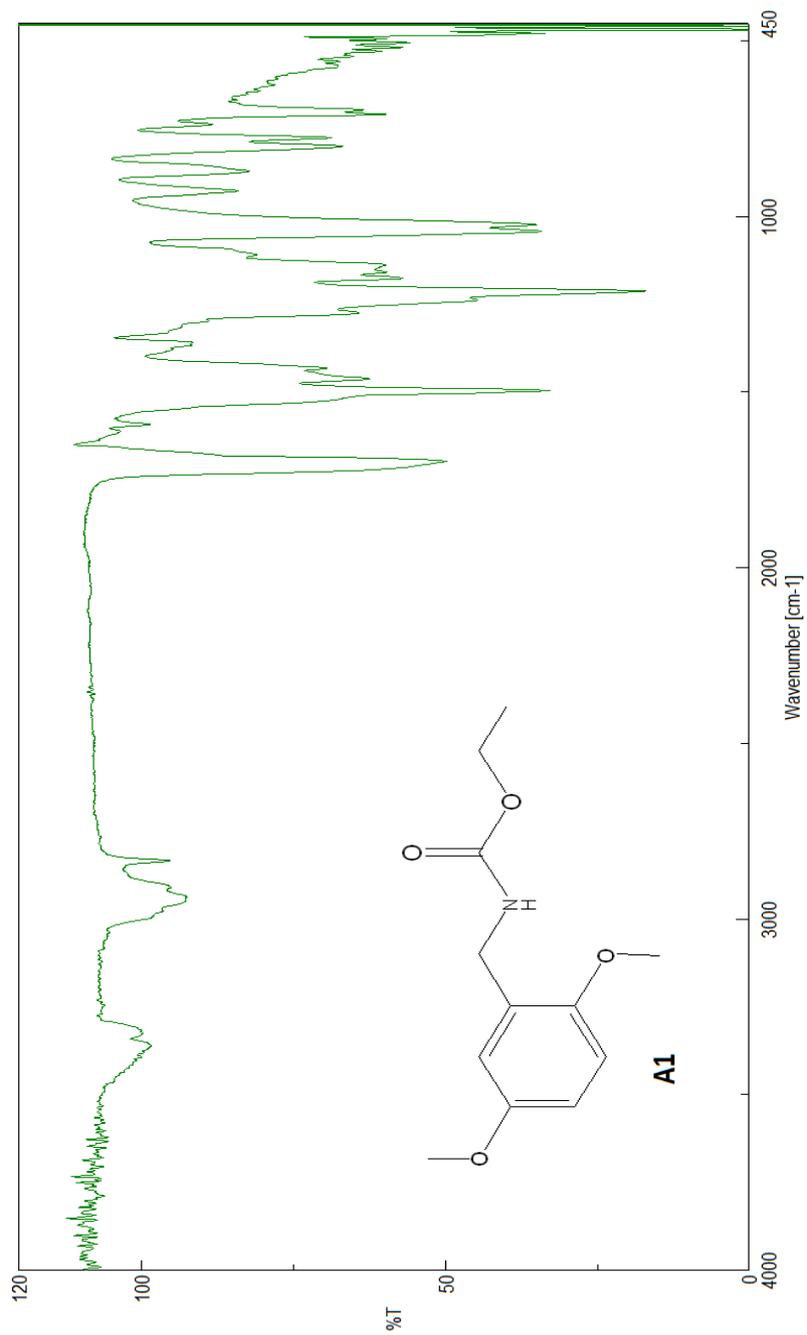
[9] **Khoudali, S. (2009)**. L'interet des inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans le traitement de l'hypertension artérielle (Doctoral dissertation).

- [10] **Dupuis, F. (2005).** Implication du système rénine angiotensine aldostérone dans les altérations de la circulation cérébrale au cours de l'hypertension artérielle chronique (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- [11] **Guindo, I. (2005).** Etude du traitement traditionnel de l'hypertension artérielle au Mali. Bamako: Thèse en pharmacie FMPOS, 126.
- [12] **Lafolie, F. (2004).** Etude de la tolérance de l'administration concomitante du Ramipril, de la propentofylline et du furosémide chez des chiens insuffisants cardiaques de stades II et II de la classification nyha, thèse de doctorat, Ecole nationale veterinaire D'alfort.
- [13] **Fernet, D. (2016).** Automesure tensionnelle: intérêts pour le patient, conseils et place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient hypertendu (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- [14] **Diall, A. A. (2011).** Etude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G.
- [15] **Leclerc, J. (2017).** Surveillance des consultations à l'urgence et des hospitalisations chez les utilisateurs de médicaments génériques et originaux en cardiologie, au Québec.
- [16] **Moulin, M., & Coquerel, A. (2002).** Pharmacologie. Elsevier Masson.
- [17] **Christiaans, J. A. (1994).** Synthesis and in vitro pharmacology of a series of histamine H2-agonists with additional cardiovascular activities (Doctoral dissertation).
- [18] **Kamaté, M. (2014).** Analyse pharmaceutique de la prescription, de la disponibilité et de la dispensation des antihypertenseurs à la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.
- [19] **Tritsch, D. (1999).** Les canaux ioniques: une introduction. Douleur et analgésie, 12(3), 251-259.
- [20] **Youssouf, (2013).** Hyperactivité sympathique dans l'hypertension artérielle, Thèse de Doctorat, Université Mohammed V -Souissi.
- [21] **Mazzuca, M. (2007).** Canaux ioniques, douleur et analgésie-Effets analgésiques du blocage d'ASIC1a par la Psalmotoxine 1 (Doctoral dissertation, Université Nice Sophia Antipolis).

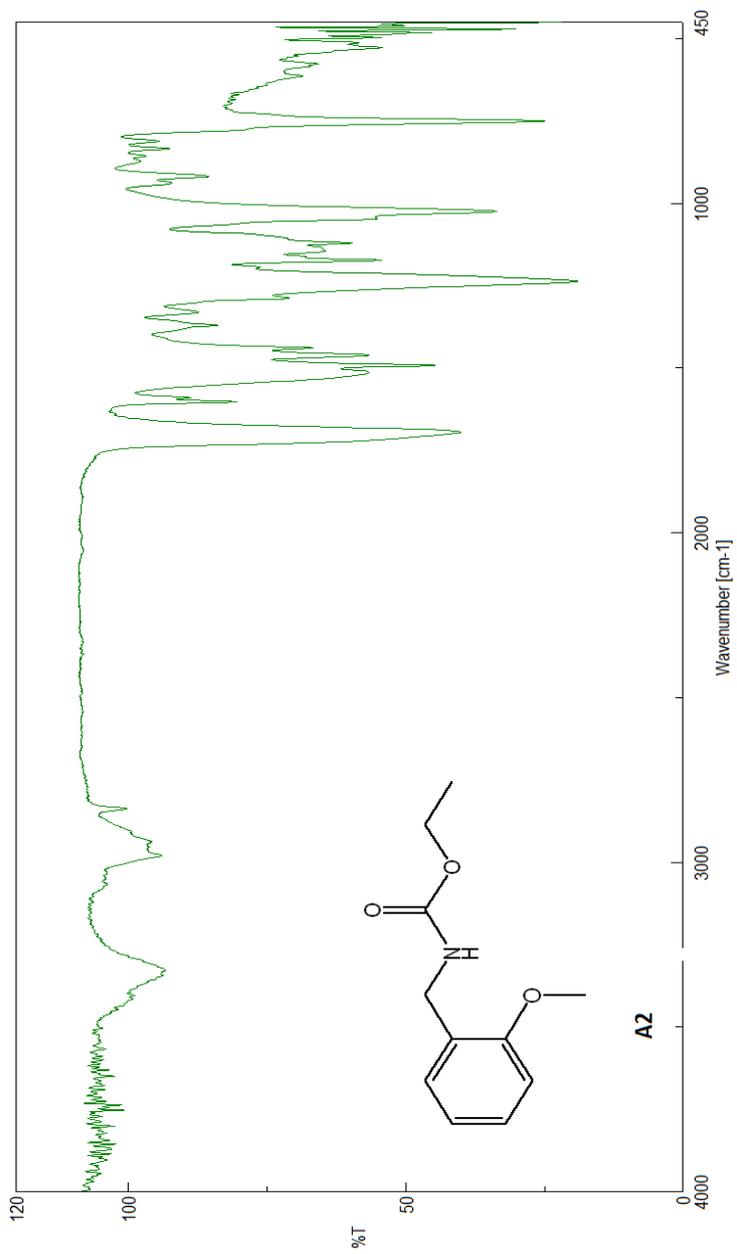
- [22] **Bourdain, F., & Fontaine, B. (2005).** Canaux ioniques dépendants du voltage et maladies neuromusculaires. *EMC-Neurologie*, 2(4), 403-429.
- [23] **Edwards, G. T., & Weston, A. H. (1990).** Potassium channel openers and vascular smooth muscle relaxation. *Pharmacology & therapeutics*, 48(2), 237-258.
- [24] **Kihal, N. (2013).** Synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux peptides biomimétiques et de benzothiadiazines (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI; Université de Jijel).
- [25] **Cook, N. S. (1990).** Potassium channels: structure, classification, function, and therapeutic potential. Ellis Horwood.
- [26] **Davies, N. W., Spruce, A. E., Standen, N. B., & Stanfield, P. R. (1989).** Multiple blocking mechanisms of ATP-sensitive potassium channels of frog skeletal muscle by tetraethylammonium ions. *The Journal of physiology*, 413(1), 31-48.
- [27] **Jahangir, A., & Terzic, A. (2005).** KATP channel therapeutics at the bedside. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 39(1), 99-112.
- [28] **Sebille, S., Tullio, P. D., Boverie, S., Antoine, M. H., Lebrun, P., & Pirotte, B. (2004).** Recent developments in the chemistry of potassium channel activators: the cromakalim analogs. *Current medicinal chemistry*, 11(9), 1213-1222
- [29] **Aissanni, A. (2006).** Etude pharmacologique d'un analogue de benzothiadiazine-1,1-dioxydes comportant une fonction Sulfonylurée, Mémoire de magister, 2006, université de Jijel, p 19-39.
- [30] **Khelili, S., Nguyen, Q. A., Lebrun, P., Delarge, J., & Pirotte, B. (1999).** Synthesis and pharmacological evaluation of KATP-channel openers related to cromakalim: introduction of arylsulphonylurea moieties. *Pharmacy and pharmacology communications*, 5, 189-193.
- [31] **Khelili, S., Lebrun, P., De Tullio, P., & Pirotte, B. (2006).** Synthesis and pharmacological evaluation of some N-arylsulfonyl-N-methyl-N'-(2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl) ureas structurally related to cromakalim. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(10), 3530-3534.

- [32] **Bouhedja, M., Peres, B., Fhayli, W., Ghandour, Z., Boumendjel, A., Faury, G., & Khelili, S. (2018).** Design, synthesis and biological evaluation of novel ring-opened cromakalim analogues with relaxant effects on vascular and respiratory smooth muscles and as stimulators of elastin synthesis. *European journal of medicinal chemistry*, 144, 774-796.
- [33] **Adams, P., & Baron, F. A. (1965).** Esters of carbamic acid. *Chemical Reviews*, 65(5), 567-602.
- [34] **Lebel, H., & Leogane, O. (2005).** Boc-protected amines via a mild and efficient one-pot Curtius rearrangement. *Organic letters*, 7(19), 4107-4110.
- [35] **Dussault, P. H., & Xu, C. (2004).** Curtius rearrangement and Wolff homologation of functionalized peroxides. *Tetrahedron letters*, 45(40), 7455-7457.
- [36] **Tamaru, Y., Kimura, M., Tanaka, S., Kure, S., & Yoshida, Z. I. (1994).** Convenient Synthesis of 4-Methylene-2-oxazolidinones and 4-Methylenetetrahydro-1, 3-oxazin-2-ones via Transition-Metal Catalyzed Intramolecular Addition of Nitrogen Atom to Acetylenic Triple Bond. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 67(10), 2838-2849.
- [37] **Chaturvedi, D. (2012).** Perspectives on the synthesis of organic carbamates. *Tetrahedron (Oxford. Print)*, 68(1).
- [38] **Kojima, F., Aida, T., & Inoue, S. (1986).** Fixation and activation of carbon dioxide on aluminum porphyrin. Catalytic formation of a carbamic ester from carbon dioxide, amine, and epoxide. *Journal of the American Chemical Society*, 108(3), 391-395.
- [39] **Huang, X., & Keillor, J. W. (1997).** Preparation of methyl carbamates via a modified Hofmann rearrangement. *Tetrahedron letters*, 38(3), 313-316.
- [40] **Kim, J. G., & Jang, D. O. (2009).** Indium-catalyzed reaction for the synthesis of carbamates and carbonates: selective protection of amino groups. *Tetrahedron Letters*, 50(22), 2688-2692.
- [41] **Iwasaki, T., Kihara, N., & Endo, T. (2000).** Reaction of various oxiranes and carbon dioxide. Synthesis and aminolysis of five-membered cyclic carbonates. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 73(3), 713-719.
- [42] **Streu, C., & Meggers, E. (2006).** Ruthenium-induced allylcarbamate cleavage in living cells. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(34), 5645-5648.

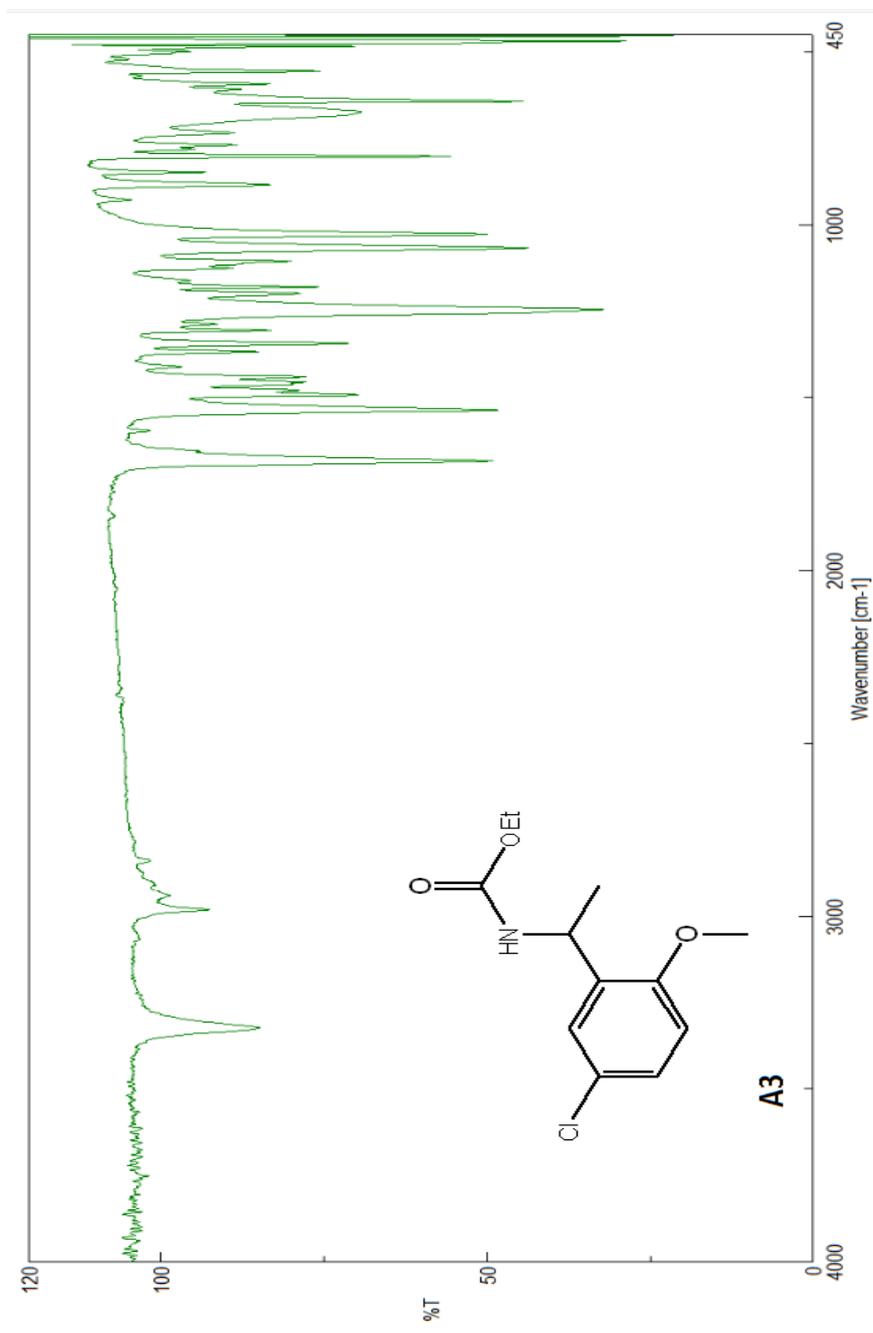
- [43] **Tamaru, Y., Tanigawa, H., Itoh, S., Kimura, M., Tanaka, S., Fugami, K., & Yoshida, Z. I. (1992).** Palladium (II)-catalyzed oxidative aminocarbonylation of unsaturated carbamates. *Tetrahedron letters*, 33(5), 631-634.
- [44] **Heller, S. T., & Sarpong, R. (2011).** On the reactivity of imidazole carbamates and ureas and their use as esterification and amidation reagents. *Tetrahedron*, 67(46), 8851-8859.
- [45] **Ghosh, A. K., Dawson, Z. L., & Mitsuya, H. (2007).** Darunavir, a conceptually new HIV-1 protease inhibitor for the treatment of drug-resistant HIV. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(24), 7576-7580.
- [46] **Ali, A., Balkovec, J. M., Greenlee, M., Hammond, M. L., Rouen, G., Taylor, G., & Visco, D. (2008).** Discovery of betamethasone 17 α -carbamates as dissociated glucocorticoid receptor modulators in the rat. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(16), 7535-7542.
- [47] **Cundy, K. C., Sastry, S., Luo, W., Zou, J., Moors, T. L., & Canafax, D. M. (2008).** Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 48(12), 1378-1388.
- [48] **Krieger, R. (2010).** Hayes' handbook of pesticide toxicology . Academic press.
- [49] **Inglis, F. (2002).** The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *International journal of clinical practice*. (127), 45-63.



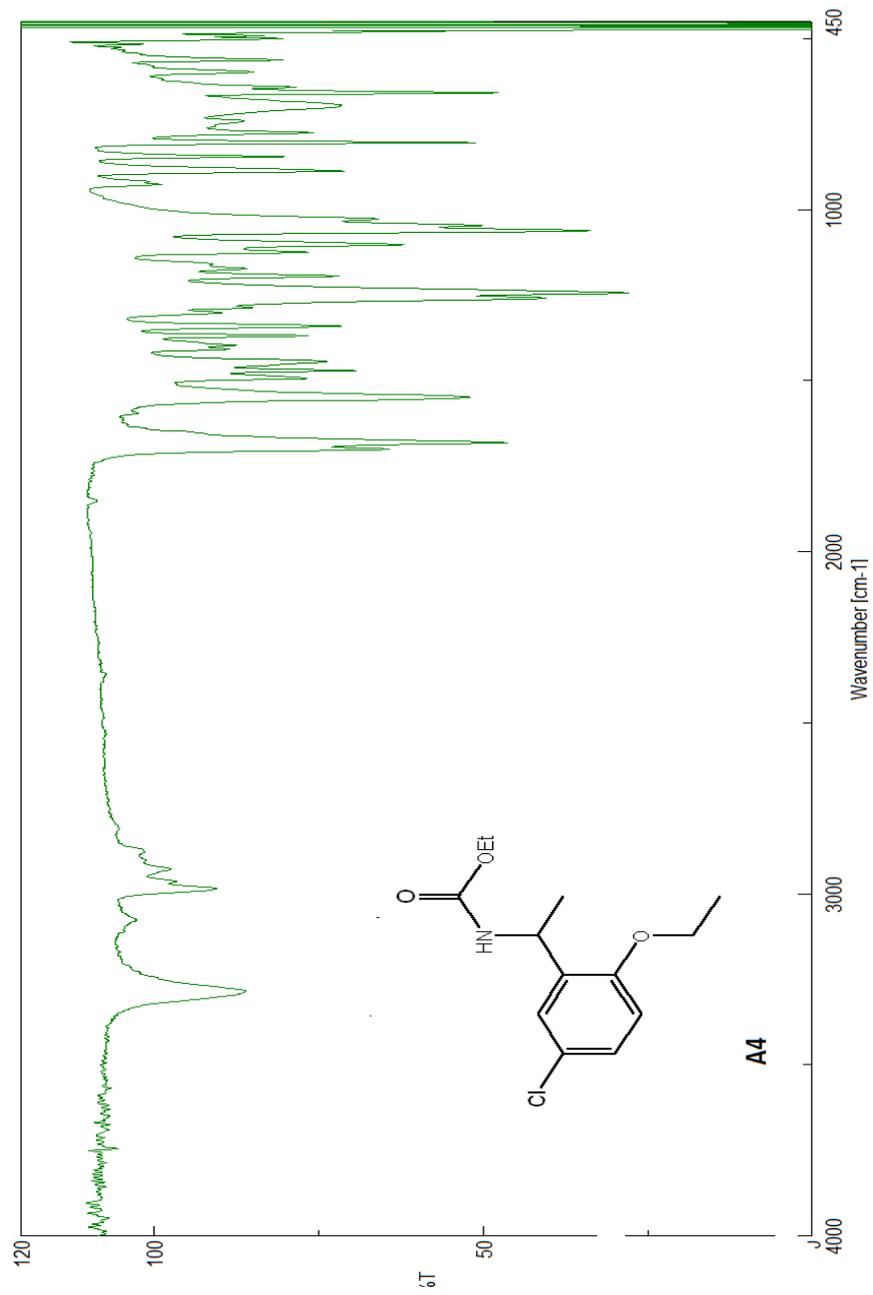
N-(2,5-diméthoxybenzyl)carbamate d'éthyle (A1)



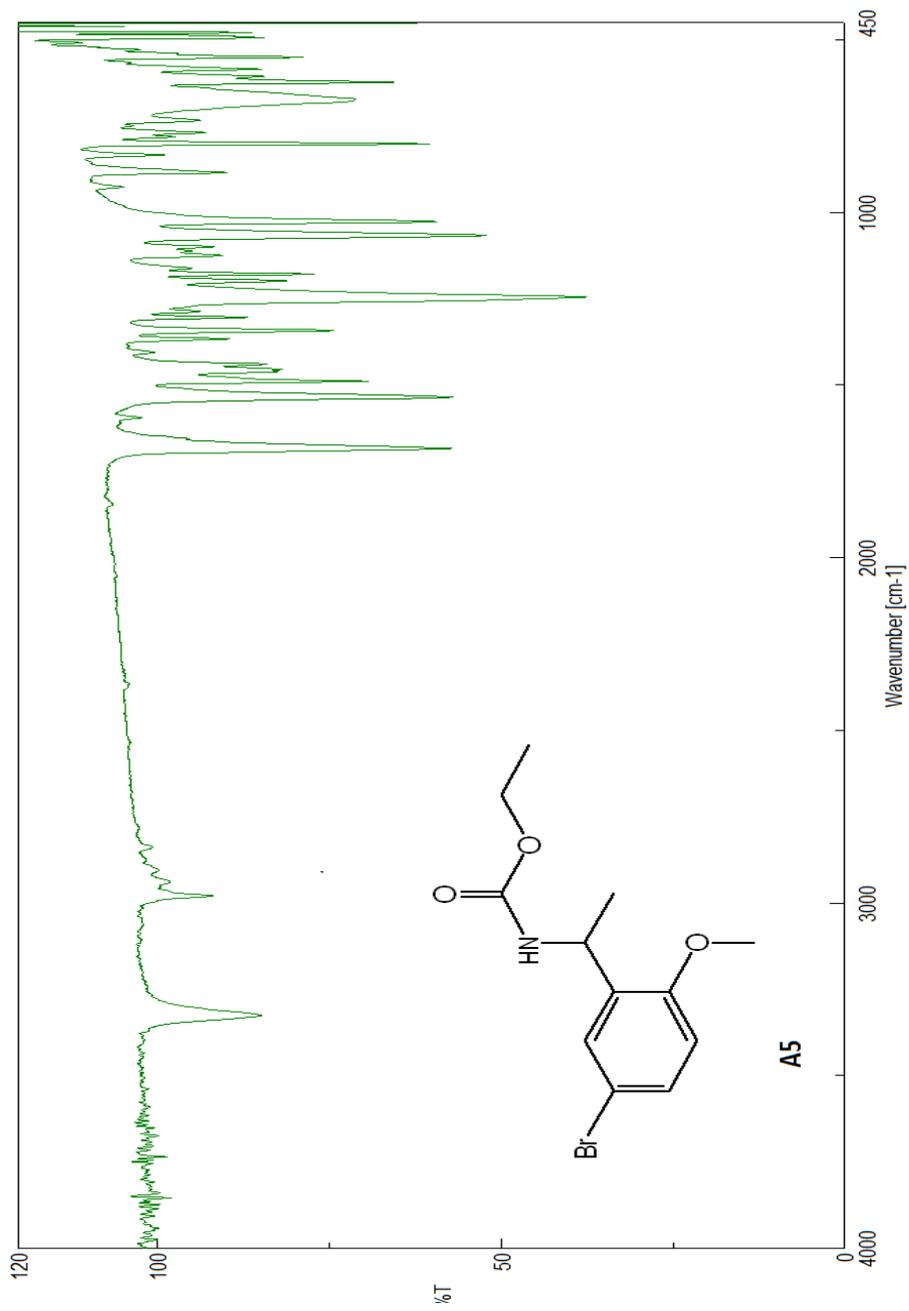
N-(2-méthoxybenzyl)carbamate d' éthyle (A2)



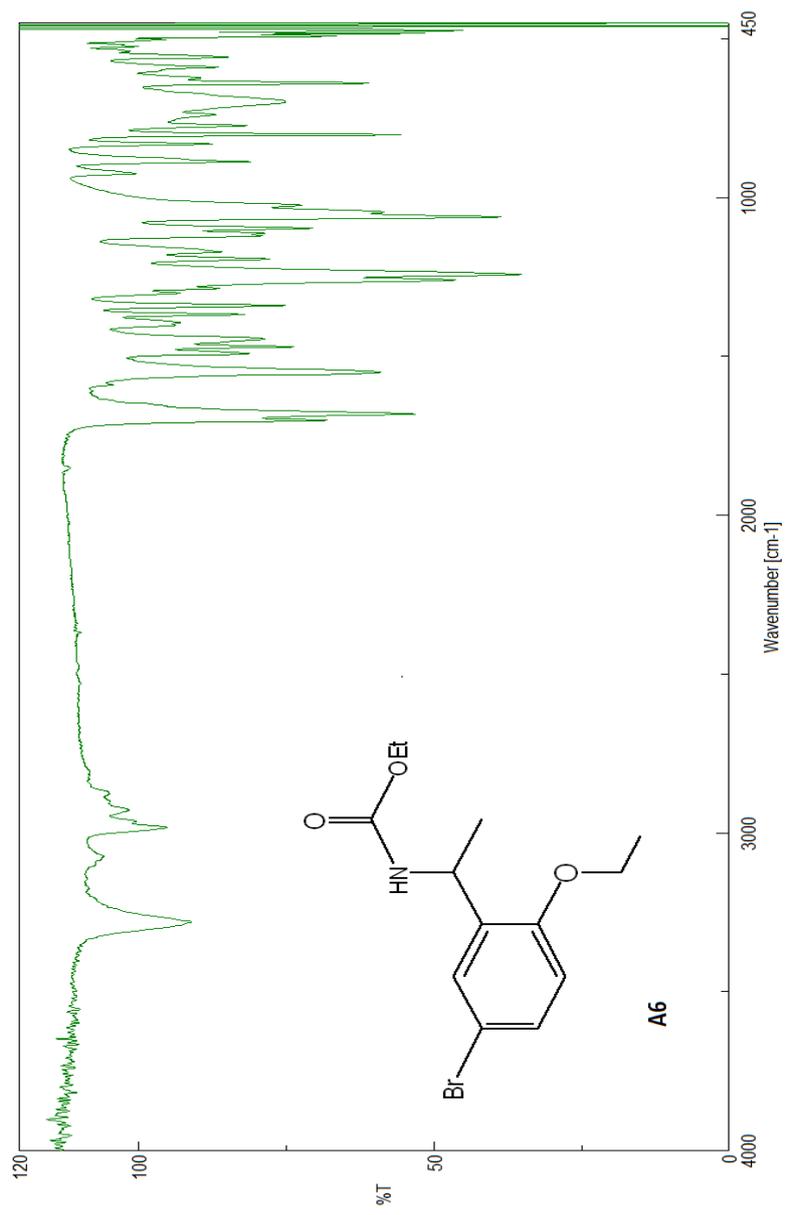
N-(1-(5-chloro-2-méthoxyphényl)éthyl)carbamate d'éthyle (A3)



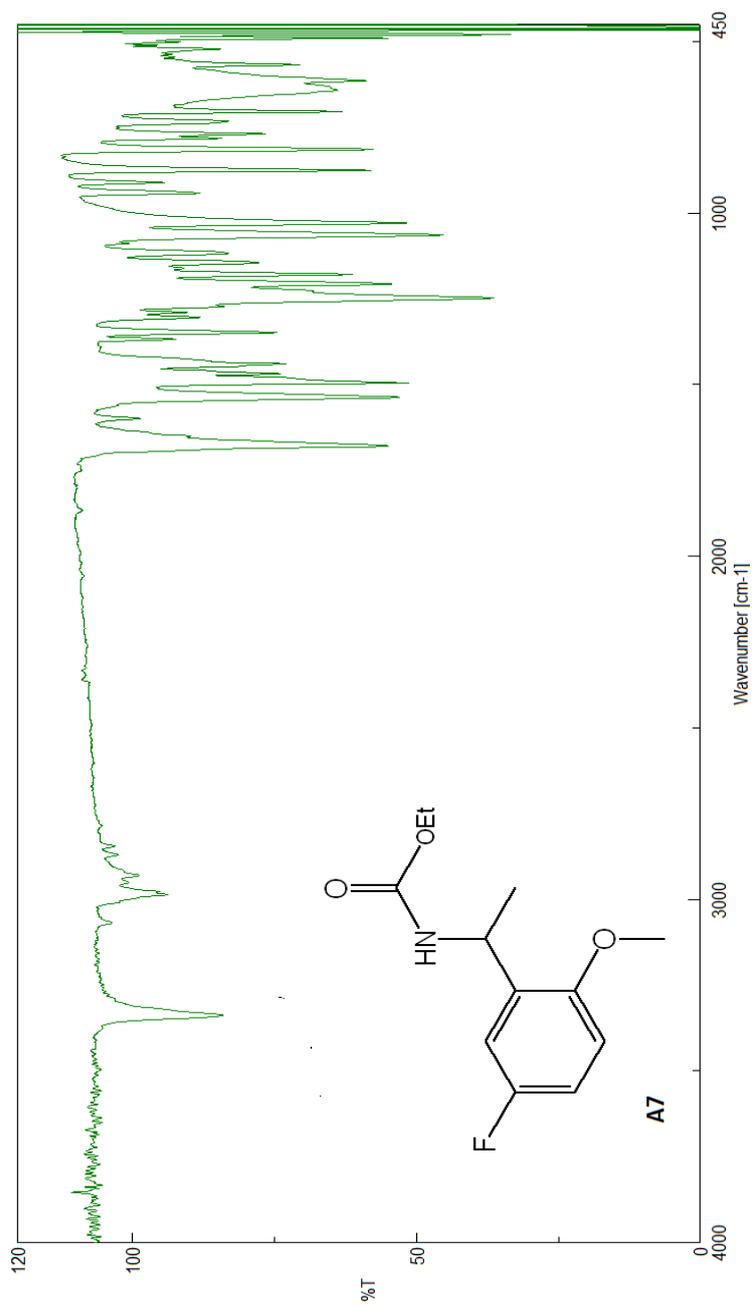
N-(1-(5-chloro-2-éthoxyphényl)éthyl)carbamate d'éthyle (A4)



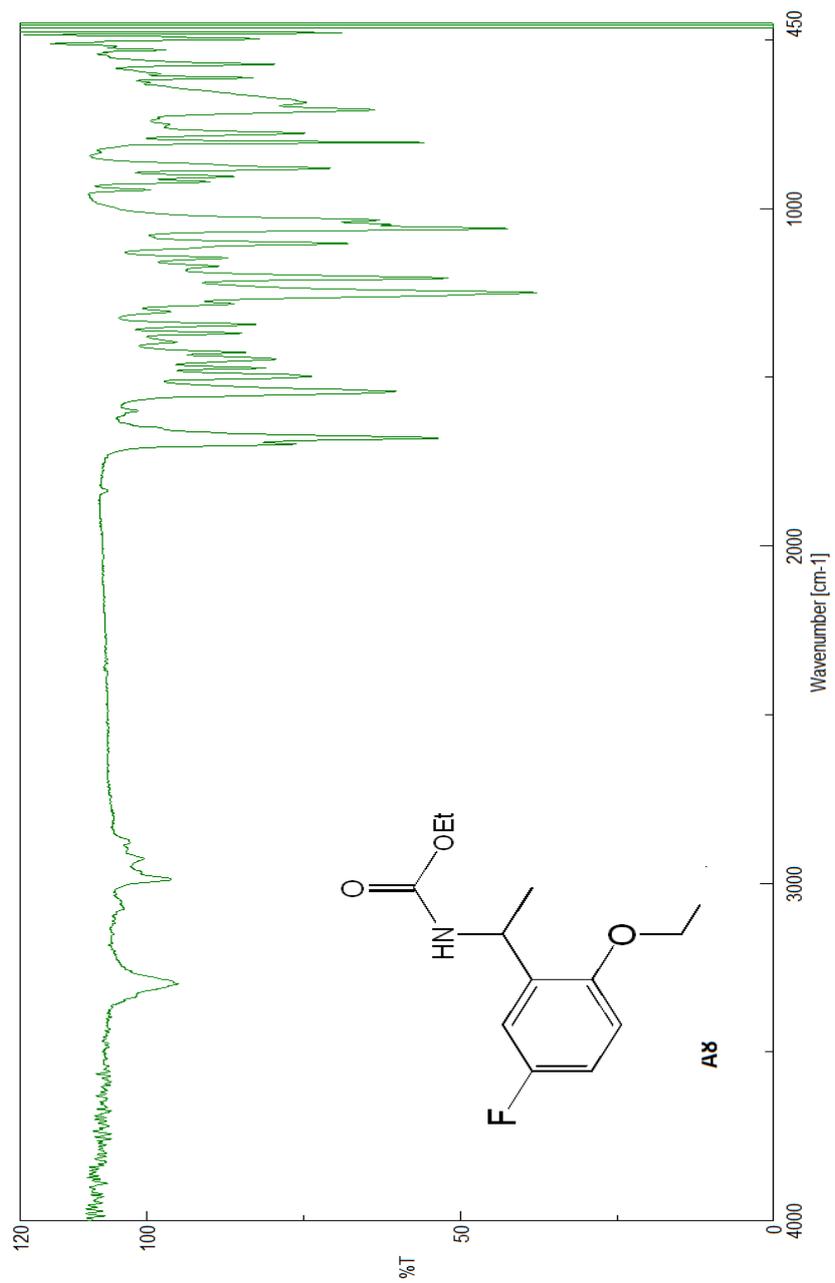
N-(1-(5-bromo-2-méthoxyphényl)éthyl)carbamate d'éthyle (A5)



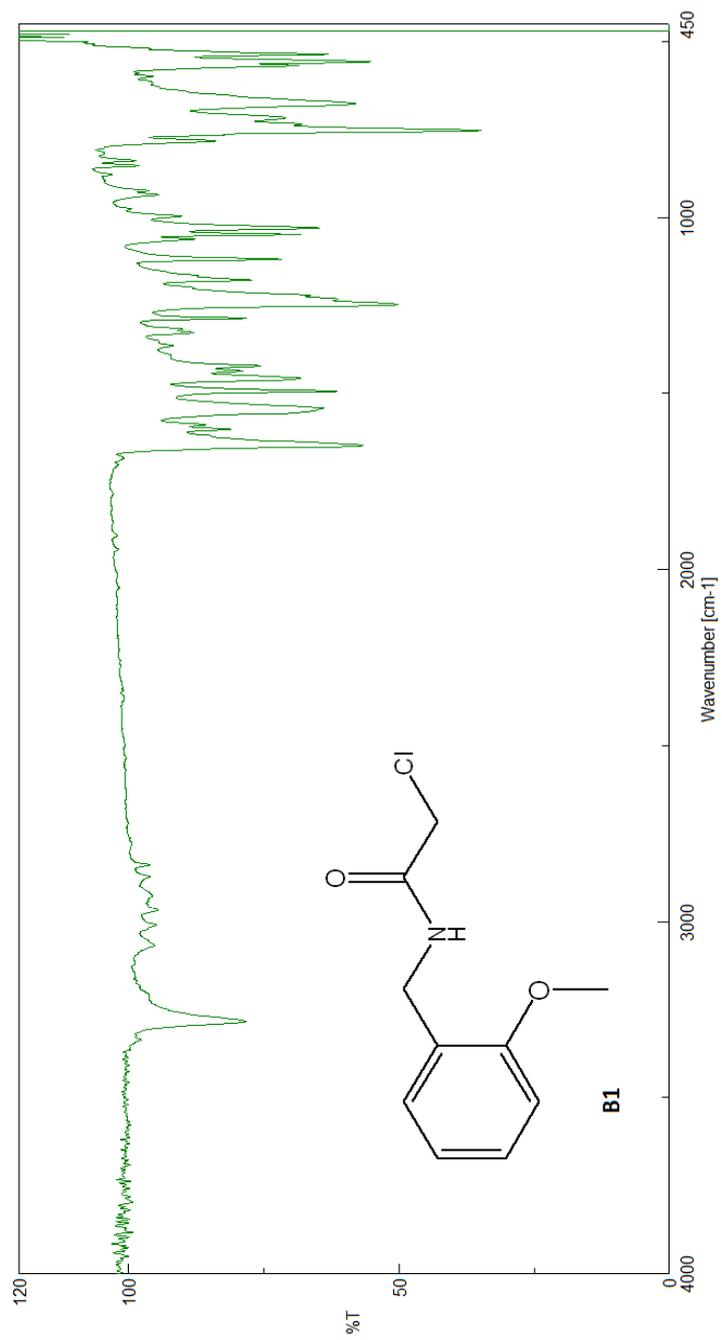
N-(1-(5-bromo-2-éthoxyphényl)éthyl)carbamate d'éthyle (A6)



N-(1-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)éthyl)carbamate d'éthyle (A7)



N-(1-(2-éthoxy-5-fluorophényl)éthyl)carbamate d'éthyle (A8)



2-chloro-N-(2-méthoxybenzyl)acetamide (B1)

Résumé

L'hypertension artérielle est la maladie la plus fréquente en raison du taux de mortalité qu'elle enregistre. Les médicaments antihypertenseurs sont des espèces chimiques agissant d'une manière directe sur la pression artérielle. Les médicaments antihypertenseurs regroupent de multiples classes distinctes citant les activateurs des canaux potassiques K_{ATP} , parmi ces derniers les analogues du cromakalim portant fonction carbamate.

L'objectif principal de ce travail est la synthèse des carbamates par réaction des amines primaires avec le chloroformate d'éthyle. Les produits finis ont été analysés par la spectroscopie infrarouge afin de confirmer leurs structures.

Mots clé : Réaction de Schotten-Baumann, Carbamate, Hypertension artérielle, Canaux K_{ATP} .

ملخص

ارتفاع ضغط الدم هو أكثر الأمراض شيوعاً بسبب معدل الوفيات الذي يسجله. الأدوية الخافضة للضغط هي مواد كيميائية تعمل مباشرة على ضغط الدم. تجمع الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم معاً عدة فئات متميزة تقوم بتنشيط قناة البوتاسيوم K_{ATP} . من بين الأخيرة، مركبات تشبه كروماكليم تحمل وظيفة كربامات.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تخليق الكربامات من خلال تفاعل الأمينات الأولية مع كلوروفورمات الإيثيل. اخضعنا المركبات النهائية للتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لتأكيد بنيتها.

الكلمات المفتاحية: تفاعل Schotten-Baumann، الكربامات، ارتفاع ضغط الدم الشرياني. قنوات البوتاسيوم K_{ATP} .

Summary

High blood pressure is the most common disease due to its high mortality rate. Antihypertensive drugs are chemical species that act directly on blood pressure. The antihypertensive drugs group multiple distinct classes citing the activators of potassium channels K_{ATP} . Among these are the analogues of cromakalim with obvious carbamate function.

The main objective of this work is the synthesis of carbamates by the interaction of primary amines with ethyl chloroformate. The final products were analyzed by infrared spectroscopy to determine their structures.

Key words: Schotten-Baumann reaction, Carbamate, Hypertension, K_{ATP} channels.