

# Synthèse et activités angioprotectrice, anti-allergique et antihistaminique de benzyl-3 chromones (homo-isoflavones)

Serge KIRKIACHARIAN<sup>1\*</sup>, Hubert G. TONGO<sup>1</sup>, Janine BASTIDE<sup>2</sup>, Pierre BASTIDE<sup>2</sup> et Marie Magdeleine GRENIÉ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Pharmacie Chimique et de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Paris-Sud, 5, rue J.B.-Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France; et

<sup>2</sup>Laboratoire de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique, 28, pl. Henri-Dunant, 63001 Clermont-Ferrand Cedex, France

(Reçu le 16 mars 1988, accepté le 25 avril 1989)

**Résumé** — Diverses benzyl-3 chromones ont été préparées et leurs activités angioprotectrices, anti-allergiques et antihistaminiques étudiées.

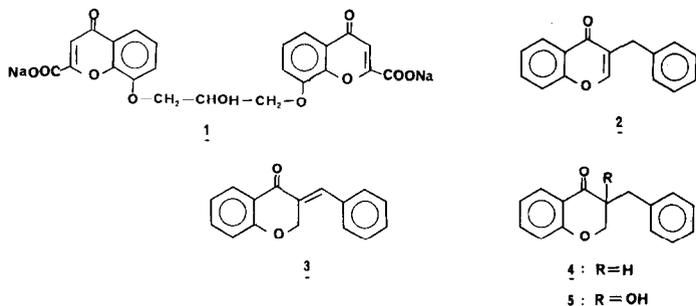
**Summary** — **Synthesis and angioprotective, antiallergic and antihistaminic activities of 3-benzyl-chromones (homoisoflavones).** Various 3-benzyl-chromones were prepared and their angioprotective antiallergic and antihistaminic activities were studied.

3-benzyl-chromones / antiallergic / antihistaminic / angioprotective

## Introduction

La découverte du cromoglycate **1** en tant que médicament anti-asthmatique a orienté de nombreuses recherches pharmacochimiques vers les dérivés de la chromone [1–5].

En vue d'étudier les propriétés anti-allergiques, anti-asthmatiques et angioprotectrices de benzyl-3 chromones (homoisoflavones), quelques représentants de cette série **2a–h** ont été préparés. Ces composés sont des isomères des benzylidène-3 chromanones-4 **3** isolées de diverses espèces d'*Eucomis* de la famille des Liliacées, où on les retrouve à côté des benzyl-3 chromanones-4 **4** et des benzyl-3 hydroxy-3 chromanones-4 **5** [6].



## Chimie

De nombreux procédés de synthèse des chromones substituées ou non en position 3 sont décrites à ce jour [7]. Dans

le cas des benzyl-3 chromones les méthodes suivantes pouvaient être envisagées: 1) isomérisation des benzylidène-3 chromanones-4 [8–10]; 2) cyclisation d'hydroxy-2' dihydrochalcones à l'aide du trifluorure de bore et de diméthylformamide [11] ou du formiate d'éthyle en présence de sodium [12, 13]. C'est à cette dernière méthode que nous nous sommes adressés.

Les hydroxy-2' dihydrochalcones **7a–h** nécessaires à ces synthèses ont été obtenues par hydrogénation catalytique des hydroxy-2' chalcones correspondantes **6a–h**, préparées selon des méthodes bien connues [14–18].

Le Tableau I indique les principales hydroxy-2' dihydrochalcones **7a–h** préparées ainsi que leurs caractéristiques physicochimiques. Leur cyclisation en benzyl-3 chromones **2a–h** a été réalisée avec de bons rendements par formylation en  $\alpha$  du groupe cétone suivie de cyclisation [12, 13].

Le Schéma 1 ci-dessous indique l'ensemble des réactions mises en œuvre.

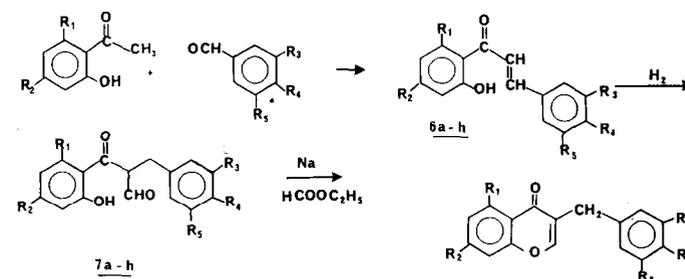


Schéma 1.

**2a–h**

\*Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
6a, 7a, 2a	H	H	H	H	H
6b, 7b, 2b	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
6c, 7c, 2c	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
6d, 7d, 2d	H	H	O-CH <sub>2</sub> -O	H	H
6e, 7e, 2e	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
6f, 7f, 2f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
6g, 7g, 2g	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
6h, 7h, 2h	H	H	H	Cl	H

Le Tableau II représente les caractéristiques physico-chimiques des benzyl-3 chromones **2a-h** préparées, dont les structures ont été établies par l'analyse, les spectres infrarouge, de <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C RMN [19].

### Pharmacologie et Discussion

Les études pharmacologiques ont eu pour but de situer les activités angioprotectrices, antiallergiques et antihistaminiques des benzyl-3 chromones **2a-h** préparées.

Les méthodes expérimentales et statistiques sont celles rapportées dans de précédents travaux [4, 24].

### Activité angioprotectrice

Le test de Beach et Steinetz [20] est effectué chez le Rat mâle de souche Iffa-Credo OFA, d'un poids voisin de 200 g. On utilise 6 animaux pour chaque dose, davantage pour les témoins. Les produits sont administrés par voie intrapéritonéale (i.p.) aux doses de 100 et 200 mg/kg, 1 h avant l'injection i.v. de bleu Evans à 1%. Le sang est prélevé dans le sinus rétro-orbitaire 15 min après cette injection; le colorant est dosé dans le plasma dilué, au spectrophotomètre à 623 nm. Le produit de référence utilisé est un extrait de *Vitis vinifera*. Les résultats obtenus (Tableau III) indiquent une activité angioprotectrice chez tous les dérivés. Elle est cependant plus importante pour les composés **2g** et **2h**.

### Activité antiallergique

La technique de l'anaphylaxie cutanée passive est celle de Goose et Blair selon Bitteau et Hertz [21, 22]. Des rats mâles de souche Iffa-Credo OFA d'un poids de 100 à 120 g sont utilisés pour la préparation de l'antisérum. Des animaux de même souche, mais d'un poids de 200 g, mis à jeûn la veille du test, servent à la titration de l'antisérum et la recherche d'un effet protecteur. Les produits sont testés après administration orale à des doses de 100 et 200 mg/kg. Des lots de 6 animaux sont utilisés pour chaque dose. Le produit de référence utilisé est le cromoglycate disodique. Les produits examinés présentent une activité antiallergique inférieure à celle du produit de référence (Tableau IV); elle est cependant notable pour les composés **2b**, **2c**, **2g** et **2f**.

Tableau I. Caractéristiques physicochimiques des hydroxy-2' dihydrochalcones **7a-h**.

Composés	Formule brute	F °C éthanol	<sup>1</sup> H RMN, CDCl <sub>3</sub>
7a	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	huile	2,8-3,2 m, (4 H), CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ; 6,6-8,0 m, (9 H), arom.; 11,6, s, (1 H), OH <sup>(a)</sup>
7b	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	101	3,0-3,4, q, (4 H), CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ; 3,9, s, (3 H), OCH <sub>3</sub> ; 6,4-8,0, m, (8 H), arom.; 11,7, s, (1 H), OH <sup>(a)</sup>
7c	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	46	2,8-3,5, m (4 H), CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ; 3,8, s, (3 H), OCH <sub>3</sub> ; 6,8-7,8, m, (8 H), arom; 12,05, s, (1 H), OH <sup>(a)</sup>
7d	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	74	2,8-3,5, m, (4 H), CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ; 3,8, s, (2 H), O-CH <sub>2</sub> -O; 11,6, s, (1 H), OH <sup>(a)</sup> ; 6,7-7,9, m, (7 H)
7e	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	92	2,8-3,5, m, (4 H), CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ; 3,8, s, (6 H), (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 6,6-8,0, m, (7 H), arom.; 1,8, s, (1 H), OH <sup>(a)</sup>
7f	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	107	2,7-3,7, m, (4 H), CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ; 3,6-4,0, (9 H), (OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 5,8-7,4, m, (6 H), arom.; 11,8, s, (1 H), OH <sup>(a)</sup>
7g	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	120	2,8-3,6, m, (4 H), CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ; 3,7-4,0, (9 H), (OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 6,4-8,0, m, (6 H), arom.; 11,8, s, (1 H), OH <sup>(a)</sup>
7h	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> Cl	66	2,8-3,4, m, (4 H), CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ; 6,6-7,8, arom., (8 H); 11,6, s, (1 H), OH <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup>Proton échangé avec D<sub>2</sub>O.  
m: massif.

**Tableau II.** Caractéristiques physicochimiques des benzyl-3 chromones **2a–h**.

Composés	Formule brute	Rdt (%)	F °C éthanol	<sup>1</sup> H RMN, CDCl <sub>3</sub>
<b>2a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	68	110 (11)	3,9, s, (2 H), CH <sub>2</sub> -Ar; 7,1–8,4, m, (10 H), arom.
<b>2b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	74	131	3,9, s, (2 H), CH <sub>2</sub> -Ar; 3,95, s, (3 H), OCH <sub>3</sub> ; 6,8–8,6, m, (9 H), arom.
<b>2c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	75	101	3,8, s, (2 H), CH <sub>2</sub> -Ar; 3,9, s, (3 H), OCH <sub>3</sub> ; 6,9–8,4, m, (9 H), arom.
<b>2d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	73	104	3,8, s, (2 H), CH <sub>2</sub> -Ar; 5,9, s, (2 H), O-CH <sub>2</sub> -O; 6,9–8,4, m, (8 H), arom.
<b>2e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	74	115	3,8, s, (2 H), CH <sub>2</sub> -Ar; 3,9–4,0, (6 H), (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 6,9–8,4, m, (8 H), arom.
<b>2f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	69	114	3,6, s, (2 H), CH <sub>2</sub> -Ar; 3,8–4,0, (9 H), (OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 6,3–7,5, m, (7 H), arom.
<b>2g</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	68	142	3,8, s, (2 H), CH <sub>2</sub> -Ar; 3,9–4,0, (9 H), (OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 6,6–8,5, m, (7 H), arom.
<b>2h</b>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> Cl	74	140	3,8, s, (2 H), CH <sub>2</sub> -Ar; 7,2–8,4, m, (9 H), arom.

**Tableau III.** Activité angioprotectrice: test de Beach et Steinetz chez le Rat (lot de 6 animaux par dose).

Substances expérimentées	Doses (mg / kg) i.p.	Densités optiques		Pourcentage de variation par rapport au lot témoin	Analyse statistique des résultats P <sup>b</sup>
		<i>m</i>	$\Delta m^a$		
Témoins	–	0,369	0,012	–	
Extrait de <i>Vitis vinifera</i>	100	0,491	0,013	33,0	<0,001
	200	0,520	0,049	40,9	<0,001
<b>2a</b>	100	0,408	0,024	10,6	0,001 < P < 0,005
	200	0,445	0,003	20,6	<0,001
<b>2b</b>	100	0,399	0,036	8,1	NS
	200	0,425	0,004	15,2	<0,001
<b>2c</b>	100	0,399	0,007	8,1	<0,001
	200	0,446	0,004	20,9	<0,001
<b>2d</b>	100	0,390	0,025	5,7	NS
	200	0,408	0,006	10,6	<0,001
<b>2e</b>	100	0,396	0,011	7,3	0,001 < P < 0,005
	200	0,399	0,010	8,1	0,001 < P < 0,005
<b>2f</b>	100	0,408	0,042	10,6	0,025 < P < 0,005
	200	0,434	0,001	17,6	<0,001
<b>2g</b>	100	0,455	0,009	23,3	<0,001
	200	0,519	0,055	40,6	<0,001
<b>2h</b>	100	0,461	0,003	24,9	<0,001
	200	0,499	0,007	35,2	<0,001

<sup>a</sup> $\Delta m$ : intervalle de confiance de la moyenne au risque 5%.<sup>b</sup>P: test de comparaison des deux moyennes par rapport au témoin; test *t* de Student.

**Tableau IV.** Activité antiallergique: test de l'anaphylaxie cutanée passive chez le Rat (lot de 6 animaux par dose).

Substances expérimentées	Doses (mg/kg) <i>per os</i>	Surface moyenne des taches en mm <sup>2</sup>		Pourcentage d'activité par rapport aux témoins Réduction %	Analyse statistique des résultats <i>P</i> <sup>b</sup>
		<i>m</i>	$\Delta m^a$		
Témoins	—	140,9	5,4	—	—
Cromoglycate disodique	50	110,8	4,3	21,4	<0,001
<b>2a</b>	100	115,7	4,1	17,8	<0,001
	200	120,6	5,5	14,4	<0,001
<b>2b</b>	100	99,0	5,7	29,7	<0,001
	200	88,6	5,2	37,1	<0,001
<b>2c</b>	100	102,5	5,8	27,2	<0,001
	200	99,6	7,1	29,3	<0,001
<b>2d</b>	100	107,2	4,9	24,0	<0,001
	200	127,4	3,5	9,6	0,001< <i>P</i> <0,005
<b>2e</b>	100	127,6	8,9	9,4	0,005< <i>P</i> <0,01
	200	88,3	4,9	37,3	<0,001
<b>2f</b>	100	97,6	7,6	30,7	<0,001
	200	92,7	4,7	34,2	<0,001
<b>2g</b>	100	93,3	7,7	33,8	<0,001
	200	71,5	7,7	49,2	<0,001
<b>2h</b>	100	121,8	8,8	13,5	0,001< <i>P</i> <0,005
	200	99,4	6,3	29,4	<0,001

<sup>a</sup> $\Delta m$ : intervalle de confiance de la moyenne au risque 5%.

<sup>b</sup>*P*: test de comparaison des deux moyennes par rapport au témoin: test *t* de Student.

### Activité antihistaminique

Le bronchospasme histaminique a été mis en œuvre chez les cobayes albinos mâles de 400 g selon la technique de Konzett et Rossler [23]. Après anesthésie à l'uréthane, la respiration artificielle est assurée à l'aide d'une canule trachéale reliée à la pompe (7025 Rodent ventilator). Le spasme bronchique est déclenché par injection de 5 µg/kg d'histamine dans la jugulaire toutes les 30 min durant 150 min. L'enregistrement du spasme bronchique est réalisé avec un capteur de pression (Narco, Bio-Systems P 1 000 A) et un enregistreur (Physiograph desk model DMP4A). Le produit de référence utilisé est la prométhazine. L'administration des produits est faite par la voie intrapéritonéale. Les résultats obtenus rapportés dans le Tableau V permettent de montrer que les benzyl-3 chromones présentent un effet antihistaminique moins marqué que celui de la substance de référence.

De l'ensemble de cette étude, on peut conclure que les benzyl-3 chromones présentent un profil pharmacologique intéressant dans les domaines d'activité étudiés, permettant d'envisager de nouveaux développements.

### Protocoles expérimentaux

Les spectres infrarouges sont enregistrés en pastilles de KBr sur un appareil Perkin-Elmer 117. Les spectres de <sup>1</sup>H RMN sont mesurés en solution dans le deutérochloroforme, sur un appareil Varian T60; les déplacements chimiques sont exprimés en (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme substance de référence. Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne électrique et ne sont pas corrigés. Les microanalyses sont conformes aux normes admises et ne sont pas reportées ici.

#### Préparation des hydroxy-2' chalcones **6a-h**

L'hydroxy-2' chalcone **6a** [14], l'hydroxy-2' méthoxy-4' chalcone **6b**, l'hydroxy-2' méthoxy-4 chalcone **6c** [16], l'hydroxy-2' méthylènedioxy-3,4 chalcone **6d** [16], l'hydroxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone **6e** [17], l'hydroxy-2' triméthoxy-4',6',4 chalcone **6f** [18] ont préparées selon les

**Tableau V.** Activité antihistaminique: test du bronchospasme histaminique chez le Cobaye (étude sur 34 animaux).

Substances expérimentées	Doses (mg / kg)	Pourcentage d'inhibition du bronchospasme après						
		i. d.	30 min	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h
Prométhazine	(a)		69,0	76,0	81,0	81,0	81,0	–
<b>2a</b>	100		28,6	42,8	50,0	71,4	85,7	71,4
	200		13,0	26,6	33,0	43,0	26,6	–
<b>2b</b>	100		0	0	0	0	0	–
	200		36,3	45,4	45,4	36,3	27,3	–
<b>2c</b>	100		0	0	0	0	21,7	21,7
	200		0	8,0	29,0	50,0	75,0	–
<b>2d</b>	100		45,0	60,0	60,0	75,0	70,0	–
	200		0	0	0	22,7	18,0	–
<b>2e</b>	100		0	3,7	3,7	7,4	7,4	–
	200		41,6	50,0	58,3	58,3	41,6	–
<b>2f</b>	100		18,7	6,25	6,25	6,25	0	–
	200		6,4	22,5	22,5	29,0	25,8	–
<b>2g</b>	100		34,6	11,5	17,2	34,6	50,0	46,0
	200		60,0	70,0	80,0	90,0	75,0	–
<b>2h</b>	100		15,4	19,2	19,2	17,2	9,6	–
	200		20,8	20,8	33,3	20,8	20,8	–

<sup>a</sup>La prométhazine a été testée à la dose de 200 mcg / kg.

méthodes décrites correspondantes. Pour la préparation de l'hydroxy-2' triméthoxy-3,4,5 chalcone **6g** de P.F. 152°C (éthanol) et l'hydroxy-2' chloro-4 chalcone **6h** de P.F. 170°C (éthanol) c'est le procédé décrit pour la préparation du dérivé **6a** [14] qui a été employé.

#### Préparation des hydroxy-2' dihydrochalcones **7a–h**

Une solution de l'hydroxy-2' chalcone dans le tétrahydrofurane, additionnée d'une pincée de catalyseur constitué de charbon palladié à 10% est dégazée sous vide, puis soumise à l'hydrogénation sous agitation magnétique à la pression et à la température ambiantes. La réaction est arrêtée après absorption de la quantité théorique d'hydrogène. La solution est ensuite filtrée, concentrée sous-vide. Le résidu est recristallisé dans l'alcool aqueux pour tous les dérivés, à l'exclusion de **6a** qui est une huile. Les rendements sont voisins de la théorie (Tableau I).

#### Préparation des benzyl-3 chromones **2a–h**

**Méthode générale: 2a.** Une solution de 6,78 g (0,03 mol) d'hydroxy-2' dihydrochalcone dans 200 ml de formiate d'éthyle redistillé est ajoutée lentement en goutte à goutte à de la poudre de sodium 8,5 g (0,37 mol), agitée durant 1 h et portée ensuite au reflux durant 6 h. Après refroidissement on ajoute 5 ml d'éthanol. Le solvant est ensuite évaporé, de l'acide acétique ajouté jusqu'à pH acide et le mélange réactionnel porté à l'ébullition durant 1 h. Après refroidissement, de l'eau est ajoutée, le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'eau et le produit brut ainsi obtenu recristallisé dans l'éthanol. On obtient 4,8 g de benzyl-3 chromone **2a**, de point de fusion 110°C (Rdt 68%). Ce point de fusion est identique à celui décrit pour ce composé [11].

#### Préparation des autres chromones **2b–h**

On utilise la même réaction avec les mêmes proportions de formiate d'éthyle, de la cétone et du sodium. Les caractéristiques physicochimiques de ces dérivés ainsi que les rendements des diverses réactions sont indiqués dans le Tableau II.

## Références

- 1 Ellis G.P. & Barker G. (1973) *Prog. Med. Chem.* 9, 65–132
- 2 Cramer R.D., Snader K.M., Willis C.R., Chakrin L.W., Thomas J. & Sutton B.M. (1979) *J. Med. Chem.* 22, 714–725
- 3 Philipp A., Jikowsky I. & Martel R.P. (1980) *J. Med. Chem.* 23, 1372–1375
- 4 Payard M., Mouysset G., Tronche P., Bastide P. & Bastide J. (1985) *Eur. J. Chem.* 20, 117–120
- 5 Glozman S.M., Sharov P.A., Zhmurenko L.A. & Zagorevskii A. (1974) *Khim. Farm. Zh.* 8, 337–339
- 6 Heller W. & Tamm C. (1981) in: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Compounds*. Vienna, 40, 106–152
- 7 Ellis G.P. (1977) in: *Chromanes, Chromanones and Chromones Heterocyclic Compounds*. J. Wiley & Sons, New York, pp. 495–555
- 8 Chatterjea J.N., Shaw S.C. & Singh J.N. (1974) *J. Chem. Soc.* 51, 281–288
- 9 Andrieux J., Barton D.H.R. & Patin H. (1979) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 359–361
- 10 Bohler P. & Tamm C. (1967) *Tetrahedron Lett.* 3479–3483

- 11 Bass R.J. (1976) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 78-79
- 12 Joshi P.C. & Venkataraman K. (1934) *J. Chem. Soc.* 513-514
- 13 Farkas L., Gottesgen A., Nogradi M. & Strelisky J. (1971) *Tetrahedron* 27, 5049-5054
- 14 Fuerstein W. & Von Kostanecki S. (1898) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 31, 710-719
- 15 Emilewicz T., Von Kostanecki S. & Tambor T. (1899) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 32, 2448-2450
- 16 Herstein F. & Von Kostanecki S. (1899) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 32, 315-318
- 17 Reichel L., Burkart W. & Muller K. (1942) *Ann. Chem.* 550, 146-151
- 18 Von Kostanecki S. & Tambor J. (1904) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 37, 792-794
- 19 Kirkiacharian B.S., Gomis M., Tongo H.G., Mahuteau J. & Brion J.D. (1984) *Org. Magn. Reson.* 22, 106-108
- 20 Beach V.V. & Steinetz B.G. (1961) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 131, 400
- 21 Bitteau E. & Hertz F. (1979) *J. Pharmacol. Paris* 10, 69-72
- 22 Goose J. & Blair A.M.J. (1969) *Immunology* 16, 749-751
- 23 Konzett H. & Rossler R. (1940) *Arch. Exp. pathol. Pharmacol.* 195, 71-74
- 24 Payard M., Tronche P., Bastide J., Bastide P. & Chavernac G. (1981) *Eur. J. Med. Chem.* 16, 453-460