

Réaction des Guanidines avec les Composés Tricarboxylés Vicinaux : Nouvel Accès aux Composés à Squelette 2-Aminoimidazolique

Catherine QUIROSA-GUILLOU, Dolor Zafiarisoa RENKO et Claude THAL*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS
91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

(Received in Belgium 1 June 1992)

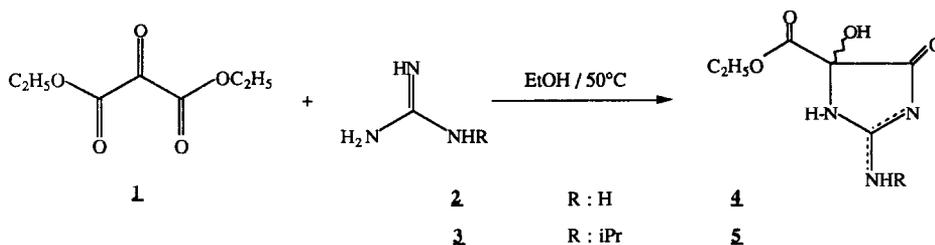
Abstract : Addition of guanidines 2 and 3 to vicinal tricarbonyls 1 and 11 leads to 2-aminoimidazole system.

L'intérêt pour les composés tricarbonylés vicinaux s'est fortement accru ces dernières années. Ils ont permis un accès rapide et original à différents systèmes hétérocycliques précurseurs de produits naturels possédant un squelette isoquinoline¹, indole², érythrinane³, eudistomine⁴, pyrrolidine⁵, indolizidine⁵ et β -lactame⁶.

Dans cet article, nous décrivons pour la première fois la cyclocondensation de composés tricarbonylés vicinaux avec des guanidines, donnant ainsi un accès rapide aux substances naturelles à noyau 2-aminoimidazolique, notamment d'origine marine⁷.

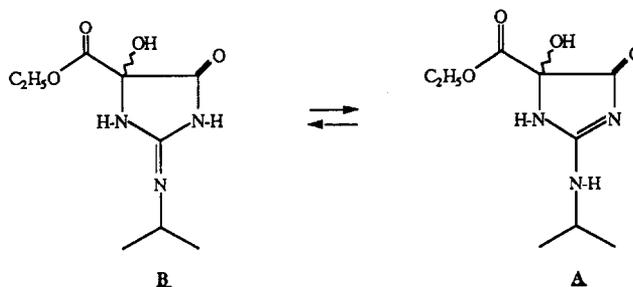
Synthèse à partir d'un dérivé tricarbonylé linéaire : le cétomalonate d'éthyle 1

Le cétomalonate d'éthyle 1 se condense avec la guanidine 2 et l'isopropylguanidine⁸ 3 pour former respectivement les 5-hydroxyimidazol-4-ones 4 et 5. La formation exclusive du noyau C₅ résulte de la plus grande électrophilie du carbonyle médian des composés 1,2,3-tricarboxylés ; les condensations décrites par H.H. Wasserman illustrent bien cette réactivité¹⁻⁶. On rappellera que les condensations des esters maloniques avec des guanidines conduisent aux 2-aminopyrimidines⁹.



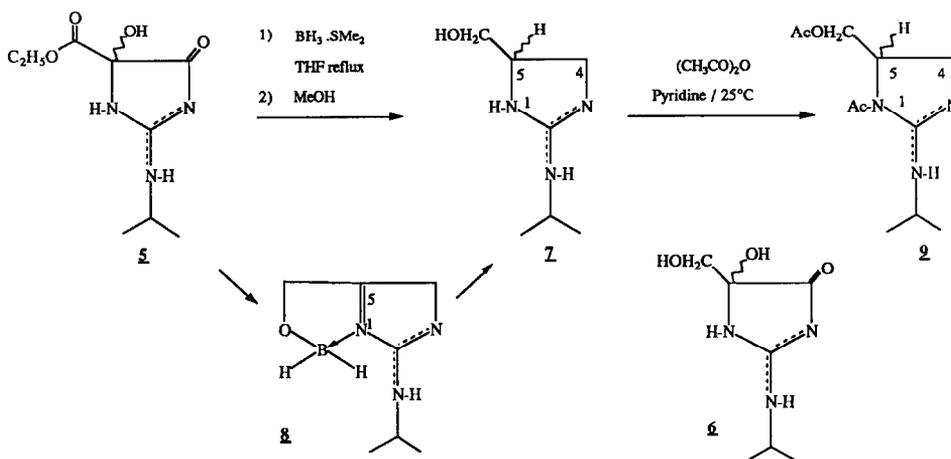
Les caractéristiques spectrales des composés 4 et 5 sont en accord avec les structures proposées et décrites dans la partie expérimentale. Sur le composé 5, une étude RMN a permis de mettre en évidence une tautomérie entre deux formes A et B, la double liaison pouvant être soit extra soit endocyclique et conjuguée avec le carbonyle en position 4. L'examen du spectre RMN du proton en une dimension révèle que le signal correspondant au CH isopropylique est double. De plus, le spectre de RMN du proton en deux dimensions de 5 dans le diméthylsulfoxyde d₆ à 27°C indique que le proton

d'un NH apparaissant sous la forme de doublet couple avec le proton d'un CH isopropylique (forme 5A) ; par ailleurs, le proton d'un autre CH isopropylique n'est pas couplé avec un proton d'un NH mais uniquement avec les protons méthyliques (forme 5B). De même, on observe en RMN ^{13}C le dédoublement des signaux des carbones CH isopropyliques, C_2 , C_5 et des carbonyles des fonctions amide et ester.



Les réactions de réduction sélective des diverses fonctions du composé 5 ont été étudiées. En présence de borohydure de sodium, seule la fonction ester de 5 est réduite ; le diol 6 est alors isolé (85%). Cette réaction serait facilitée par une complexation du réducteur avec l'alcool tertiaire en position 5.

Le composé 6 est également obtenu par action de deux équivalents de borane diméthylsulfure à -40°C . En présence d'un excès de ce réducteur, la 5-hydroxyméthyl-2-isopropylaminoimidazoline 7 est isolée (99%).



La structure de l'imidazoline 7 est en accord avec les analyses spectrales : les spectres IR et ^{13}C confirment l'absence des carbonyles des fonctions amide et ester. Le spectre de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ montre la présence de deux triplets, l'un pour le carbone C_4 (CH_2N), l'autre pour le carbone de la fonction alcool primaire ainsi que celle d'un doublet pour le carbone C_5 (CH).

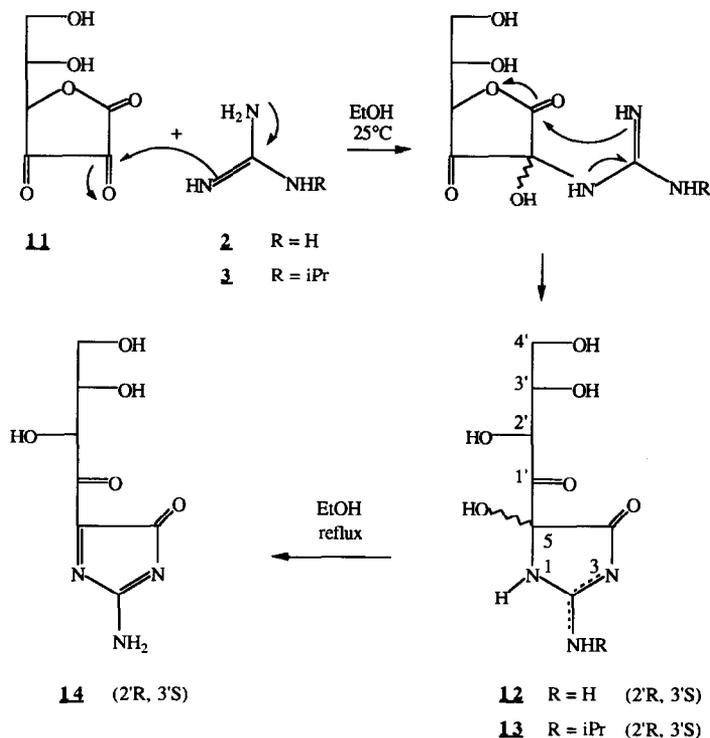
Au cours de cette dernière transformation, plusieurs réactions se sont déroulées : les réductions des fonctions ester et amide, ainsi que "l'hydrogénolyse" de l'alcool tertiaire. Un des intermédiaires possibles mais non isolé peut être représenté par l'oxazaborolidine cyclique 8 résultant d'une complexation de l'hydroxyle et de l'azote N_1 avec un même atome de bore ; cette complexation

conférerait à la double liaison $N_1=C_5$ un caractère iminium facilitant ainsi sa réduction par l'excès de borane diméthylsulfure. Différents aminoalcools décrits comme se complexant avec le bore forment des oxazaborolidines cycliques¹⁰. L'acétylation de l'imidazoline **7** par l'anhydride acétique dans la pyridine conduit au dérivé diacétylé **9** (52%).

Série ascorbique

L'acide L-déhydroascorbique **11** présentant un système 1,2,3-tricarbonylé cyclique pouvait être un réactif de choix pour élaborer des structures imidazoliques présentant une chaîne latérale avec des carbones asymétriques. Cet acide, déjà utilisé pour synthétiser des hétérocycles azotés¹¹, est obtenu par oxydation de l'acide L-ascorbique **10** en présence de p-benzoquinone. Le traitement d'une solution d'acide L-déhydroascorbique **11** par une solution de guanidine **2** ou d'isopropylguanidine **3** permet d'accéder aux 5-hydroxyimidazol-4-ones **12** et **13**. Le composé **12** se déshydrate par simple chauffage au reflux de l'éthanol pour conduire à l'imidazol-4-one **14** (22%). Le carbinolamine **13** n'a pas conduit à l'imidazolone conjuguée correspondante ni dans l'éthanol à reflux ni dans des conditions acides (acide sulfurique ou trifluoroacétique dans différents solvants).

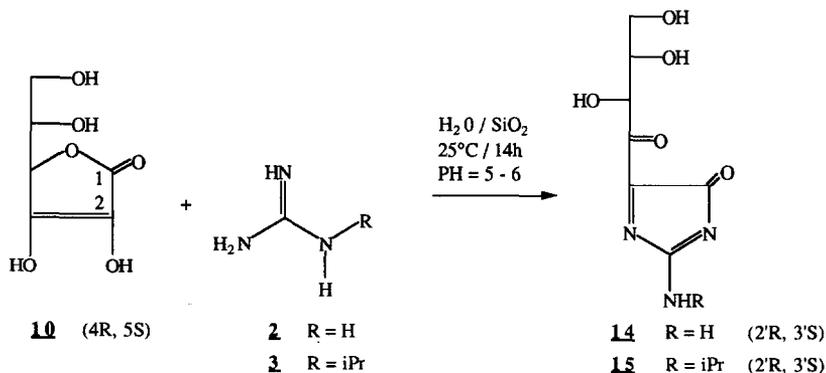
L'examen des spectres de RMN ¹³C et ¹H sont en accord avec les structures proposées pour **12**, **13** et **14**.



Au cours de ces synthèses, nous avons mis en évidence qu'il n'est pas nécessaire d'oxyder préalablement l'acide L-ascorbique. En effet, la condensation de cet acide avec les guanidines **2** et **3** dans l'eau, en présence de Silice 60, à pH 5-6, conduit, directement et avec de meilleurs rendements, aux imidazolones **14** (80%) et **15** (74%).

Il est remarquable que ces conditions de réaction donnent directement les imidazolones **14** et **15**, sous leur forme conjuguée plus stable. Une étude plus approfondie est en cours et devrait permettre de préciser les enchaînements réactionnels et les processus d'oxydation et de déshydratation impliqués dans cette cyclocondensation. Une hypothèse plausible pourrait résider dans l'instabilité de l'acide ascorbique en solution et de sa très facile oxydation en acide déhydroascorbique (parmi d'autres produits) en présence d'oxygène¹² ; l'obtention des produits avec des rendements corrects laisse toutefois peu de place à cette hypothèse. (Le fait d'avoir conduit ces cyclocondensations sous argon ne peut être pris comme argument pour rejeter l'hypothèse d'une oxydation préalable).

Si la condensation s'effectue sur l'acide ascorbique lui-même, elle se produit nécessairement sur le système dicétonique-1,2 comme le montre la structure des produits d'arrivée **14** et **15** ; il reste à déterminer les intermédiaires sur lesquels les deux processus de déshydratation et d'oxydation s'appliquent.



Conclusion

La réactivité des composés tricarbonylés vicinaux a été mise à profit dans une réaction de cyclocondensation avec des guanidines pour accéder à des hétérocycles peu aisés d'accès. Le motif 2-aminoimidazolique étant impliqué dans de nombreuses substances naturelles¹³ et d'analogues d'intérêt biologique et/ou thérapeutique¹⁴, cette stratégie devrait trouver quelques applications.

Remerciements

Nous remercions l'Association Française contre les Myopathies des aides financières accordées dans le cadre du Programme Pharmacologie, ainsi que Monsieur P. Potier de l'intérêt manifesté au cours de ce travail.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées par la technique de Flash Chromatographie sous pression moyenne (0,2 à 0,3 bars) ; l'absorbant utilisé est la silice 9385 Merck 60. Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet 205 FT-IR ; les spectres ultra-violet (UV) ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer lambda 5. Les spectres de masse (SM) ont été effectués sur un spectromètre Kratos MS-80 en mode positif pour le Bombardement Atomique Rapide (FAB) en suspension dans le glycérol et sur un spectromètre AEI MS-9 pour l'ionisation chimique (IC) avec l'isobutane comme gaz vecteur. Les spectres de RMN ^1H ont été obtenus sur des appareils Bruker AC 200 (200 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz) et Bruker WM400 (400 MHz). Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 200 et Bruker AC 250.

Guanidine 2

300 mg de chlorhydrate de guanidine (3,14 mmoles) sont mis en suspension dans une solution méthanolique (5 ml) de soude (3,14 mmoles ; 0,125 g). Le mélange est agité à température ambiante sous argon pendant 1 h. Le chlorure de sodium qui précipite est éliminé par filtration et lavé avec du méthanol. Le filtrat est évaporé sous pression réduite.

Isopropylguanidine 3

5,72 g (19 mmoles) d'hydrogénosulfate d'isopropylguanidine⁸ sont désalifiés par une solution méthanolique (20 ml) de soude (38 mmoles ; 1,53 g) à température ambiante sous argon pendant 1 h. Le précipité résultant est filtré ; le filtrat est évaporé. L'isopropylguanidine 3 est reprise avec de l'éthanol et de nouveau filtrée ; le filtrat éthanolique est concentré.

± 2-Amino-5-éthoxycarbonyl-5-hydroxy-4H-imidazolin-4-one 4

0,718 ml (4,71 mmoles) de cétomalonate d'éthyle 1 est additionné à une solution éthanolique (5 ml) de guanidine 2 (3,14 mmoles ; 0,15 g). Le mélange est chauffé durant 10 h à 50 °C sous argon. Le précipité qui se forme est filtré, lavé avec de l'éthanol, de l'éther, puis séché sous vide. On obtient 500 mg (Rdt = 85%) d'imidazolone sous forme de solide amorphe. IR (nujol) : 3500-3200 (ν NH, OH) ; 1760 (ν C=O ester) ; 1710 (ν C=O amide) ; 1590 (ν C=N). SM (HR) : Calc. 188,0671 ; Tr. 188,0670. SM (FAB) : 188 (MH)⁺ ; 172 (188 - NH₂) ; 115 (188 - CO₂Et). RMN ^1H (250 MHz ; D₂O) : 1,42 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃) ; 4,49 (2H, q, J = 7 Hz, CH₂). RMN ^{13}C (62,89 MHz ; DMSO-d₆) : 13 (CH₃) ; 61 (CH₂) ; 85 (C₅) ; 169 (C₂) ; 172 (CO₂Et) ; 183 (C₄).

± 5-Éthoxycarbonyl-5-hydroxy-2-isopropylamino-4H-imidazolin-4-one 5

3,85 g (38 mmoles) d'isopropylguanidine 3 et 10 g (57,4 mmoles) de cétomalonate d'éthyle 1 dans 150 ml d'éthanol sont chauffés pendant 10 h à 50 °C. L'évaporation de l'éthanol conduit à un résidu qui est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : MeOH/CH₂Cl₂ 15/85). On isole 7 g (Rdt = 80%) de 5 sous forme de solide amorphe. 5 existe sous deux formes en équilibre A et B visibles en C.C.M. SM (HR) : Calc. 230,141 ; Tr. 230,136. SM (FAB) : 230 (MH)⁺ ; 212 ; 170 ; 156 ; 128 ; 114. IR (nujol) : 3500-3200 (ν NH, OH) ; 1755 (ν C=O ester) ; 1715 (ν C=O amide) ; 1620 (ν C=N). RMN ^1H (400 MHz ; DMSO-d₆, TMS) mélange des deux formes A et B : 1,26 (18H, m, CH₃) ; 3,69 (1H, s, OH, échangeable par D₂O) ; 3,71 (1H, s, OH, échangeable par D₂O) ; 3,76 (1H, m, CH_b iPr) ; 4,05 (1H, m, CH_a iPr) ; 4,15 (4H, q, J = 7 Hz, CH₂) ; 7,00 (2H, sl, 2H, NH, échangeable par D₂O) ; 7,70 (1H, d, J = 6

Hz, NH_a, échangeable par D₂O) ; 8,50 (1H, sl, NH, échangeable par D₂O). RMN ¹³C (62,89 MHz ; CD₃OD) ; 86 et 87 (C_{5a} et C_{5b}) ; 169,2 et 169,7 (C_{2a} et C_{2b}) ; 170,2 et 170,9 (CO₂Et) ; 185,1 et 185,9 (C=O amide).

± *5-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-2-isopropylamino-4H-imidazolin-4-one 6*

Le composé 5 (0,436 mmole ; 100 mg) est réduit par le borohydrure de sodium (0,48 mmole) dans 3 ml d'éthanol sous argon à température ambiante pendant 30 minutes. Après évaporation de l'éthanol, le milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau. Les phases organiques sont éliminées. Le résidu purifié sur gel de silice par flash chromatographie (éluant : MeOH/CH₂Cl₂ 35/65) conduit à 70 mg (Rdt = 86%) de 6. SM (FAB) : 210 (M + Na)⁺ ; 188 (MH)⁺ ; 172 ; 115 ; 102. IR (nujol) : 3500-3200 (ν NH, OH) ; 1715 (ν C=O amide). RMN ¹H (250 MHz ; CD₃OD ; TMS) : 1,23 (6H, d, J = 7 Hz, CH₃) ; 3,70 (3H, m, CH, iPr, CH₂OH). RMN ¹³C (62,89 MHz ; CD₃OD) : 22 (CH₃) ; 44 (CH) ; 71 (CH₂OH) ; 91 (C₅) ; 157 (C₂) ; 169 (CO).

± *5-Hydroxyméthyl-2-isopropylaminoimidazoline 7*

Le mélange 5 (8,73 mmoles ; 2 g) dans 30 ml de THF anhydre, de 30 ml d'une solution 2N de borane diméthylsulfure dans le THF est porté au reflux pendant 10 h. L'excès de borane est détruit par du méthanol. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml), puis séché sous vide, conduit à 1,36 g (Rdt = 99%) de 7 sous forme de solide amorphe pur. SM (FAB) : 158 (MH)⁺ ; 156 ; 126 ; 116. IR (nujol) : 3500-3200 (ν NH, OH) ; 1635 (ν C=N) ; 1465 (ν CH₂) ; 1380 (ν CH). RMN ¹H (200 MHz ; CD₃OD ; TMS) : 1,24 (6H, d, J = 7 Hz, CH₃) ; 3,70 (5H, m, CH₂, CH₂OH, CH iPr) ; 4,10 (1H, m, H₅). RMN ¹³C (50,32 MHz ; CD₃OD) : 22 (CH₃) ; 46 (CH₂N) ; 46 (CH iPr) ; 58 (CH) ; 63 (CH₂OH) ; 159 (C₂). RMN ¹³C/¹H (250 MHz, CD₃OD) : 23 (CH₃, q, J = 126,86 MHz) ; 46 (CH iPr, d, J = 144,14 Hz) ; 46 (CH₂N, t, J = 138,39 Hz) ; 58 (CH, d, J = 200,32 Hz) ; 64 (CH₂OH, t, J = 142,23 Hz) ; 159 (C₂, s).

5-Acétoxyméthyl-1-N-acétyl-2-isopropylaminoimidazoline 9

Une solution de 7 (8,28 mmoles ; 1,3 g) dans 20 ml de pyridine anhydre et d'anhydride acétique (4,7 ml) est agitée à température ambiante sous argon pendant 24 h. L'excès de pyridine est coévaporé avec du 1,2-dichloroéthane. Le résidu est extrait avec du dichlorométhane et de l'eau. La purification sur gel de silice (éluant : MeOH/CH₂Cl₂ 20/80) de l'huile résultant de l'évaporation des phases aqueuses conduit au produit diacétylé correspondant (1,044 g ; Rdt = 52%) sous forme d'huile. SM (IC) : 242 (MH)⁺ ; 200. RMN ¹H (250 MHz ; CD₃OD ; TMS) : 1,25 (6H, d, J = 7 Hz, CH₃) ; 1,90 (3H, s, CH₃COOCH₂) ; 2,10 (3H, s, CH₃CON) ; 3,80 (5H, m, CH₂, CH₂OAc, CH iPr) ; 24 (CH₃CON) ; 44 (CH iPr) ; 44 (CH₂N) ; 55 (C₂) ; 64 (CH₂O) ; 158 (C₂) ; 170 (CH₃CON) ; 175 (CH₃COOCH₂).

2-Amino-5-L-thréo-2',3',4'-trihydroxy-1'-oxo-butyl-5-hydroxy-4H-imidazolin-4-one 12

Un mélange de L-acide ascorbique (0,157 mole ; 27,65 g) et de p-benzoquinone (0,157 mole ; 16,97 g) dans 470 ml d'éthanol est agité dans l'obscurité sous argon pendant 90 minutes ; puis une solution éthanolique (100 ml) de guanidine 2 (0,157 mole ; 9,26 g) est alors ajoutée. Le milieu est agité à température ambiante sous argon à l'abri de la lumière durant 6 h. Le précipité qui se forme est filtré, lavé avec de l'éthanol et séché sous vide. 30 g de composé 12 sont isolés sous forme de poudre (Rdt = 98%). SM (FAB) : 234 (MH)⁺ ; 144 ; 91. IR (nujol) : 3300-3200 (ν OH, NH) ; 1730 (ν C=O) ; 1650 (ν C=O amide) ; 1595 (ν C=N) ; 1380 (ν C-NH₂). RMN ¹H (200 MHz ; D₂O ; références internes EtOH + CDCl₃) : 4,10 (2H, m, J_{H4'/H4''} = 2,5 Hz, H_{4'}, H_{4''}) ; 4,20 (1H, m, J_{H3'/H4''} = 6 Hz, H_{3'}) ; 4,50 (1H, d,

$J_{H_2'/H_3'} = 3,2$ Hz, H_2'). RMN ^{13}C (62,89 MHz, D_2O référence interne : acétone) : 65 (CH_2OH) ; 69 ($C_3'OH$) ; 79 ($C_2'OH$) ; 115 (C_5) ; 154 (C_2) ; 174 (C=O amide) ; 178 (C=O cétone).

5-L-thréo-2',3',4'-trihydroxy-1'-oxo-butyl-5-hydroxy-2-isopropylamino-4H-imidazolin-4-one 13

Un mélange de L-acide ascorbique (26,6 mmoles ; 4,68 g) et de p-benzoquinone (26,6 mmoles ; 2,88 g) dans 100 ml d'éthanol absolu est agité dans l'obscurité sous argon pendant 90 minutes, puis une solution éthanolique (100 ml) d'isopropylguanidine 3 (26,6 mmoles ; 2,68 g) est alors ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante sous argon à l'abri de la lumière pendant 12 h. Le précipité beige obtenu est filtré puis lavé plusieurs fois avec de l'éthanol. 2,6 g de 13 pur sont obtenus avec un rendement de 71%. SM (FAB) : 298 (M + Na) ; 276 (MH)⁺ ; 258. RMN ^{13}C (50,32 MHz ; CD_3OD) : 22 (CH_3 iPr) ; 46 (CH iPr) ; 63 (CH_2OH) ; 71 ($C_3'OH$) ; 79 ($C_2'OH$) ; 114 (C_5) ; 156 (C_2) ; 175 (C=O amide) ; 177 (C=O cétone).

2-amino-5-L-thréo-2',3',4'-trihydroxy-1'-oxo-butyl-4H-imidazolin-4-one 14

Méthode A : Une solution de 2 g du composé 12 (8,23 mmoles) dans 80 ml d'éthanol anhydre est portée au reflux pendant 1 h. Après évaporation et purification sur gel de silice par flash chromatographie (éluant : MeOH/ H_2O / CH_2Cl_2 35/5/60 puis MeOH/ H_2O / CH_2Cl_2 40/5/55), 400 mg de 14 sous forme d'huile pure sont obtenus avec un rendement de 22%. SM : impossible d'obtenir un spectre de SM en FAB ni en IC. IR (nujol) : 3550-3200 (ν OH, NH) ; 1720 (ν C=O) ; 1675 (ν C=O amide) ; 1595 (ν C=N) ; 1135-1110 (ν OH secondaire) ; 1060-1040 (ν OH primaire). RMN 1H (250 MHz ; CD_3OD ; TMS) : 3,68 (2H, dd, $J_{H_4'/H_4''} = 2$ Hz, H_4' , H_4'') ; 3,86 (1H, m, $J_{H_3'/H_4''} = 6,5$ Hz, H_3') ; 4,36 (1H, d, $J_{H_2'/H_3'} = 3$ Hz, H_2'). RMN ^{13}C (62,89 MHz ; D_2O : référence interne : acétone) : 62 (CH_2OH) ; 69 ($C_3'OH$) ; 78 ($C_2'OH$) ; 113 (C_5) ; 158 (C_2) ; 173 (C=O amide) ; 177 (C=O).

Méthode directe B : En suivant le protocole décrit pour 15 on isole, après purification, 80% de 14.

5-L-thréo-2',3',4'-trihydroxy-1'-oxo-butyl-2-isopropylamino-4H-imidazolin-4-one 15

Une solution aqueuse (2 ml) de L-acide ascorbique (1 mmole ; 176 mg) et d'isopropylguanidine 3 (1 mmole ; 101 mg) est agitée à température ambiante sous argon pendant 14 h en présence de silice (1 spatule) à pH 5-6 (addition de bicarbonate de sodium). La silice est éliminée par filtration, puis rincée avec du méthanol. Le résidu résultant de l'évaporation du filtrat est purifié sur gel de silice sous pression moyenne (200 mbars ; éluant : MeOH/ CH_2Cl_2 20/80 puis MeOH/ CH_2Cl_2 40/60). 190 mg de 15 sont isolés (74%). SM : impossible d'obtenir un spectre de SM en FAB ni en IC. IR (nujol) : 3500-3200 (ν OH, NH) ; 1715 (ν C=O) ; 1680 (ν C=O amide) ; 1660 (ν C=N) ; 1140-1110 (ν OH secondaire) ; 1065-1040 (ν OH primaire). RMN 1H (200 MHz ; CD_3OD ; TMS) : 1,25 (6H, d, $J = 7$ Hz, CH_3) ; 3,68 (2H, d, H_4' , H_4'') ; 3,70 (1H, m, CH iPr) ; 3,91 (1H, m, $J_{H_3'/H_4''} = J_{H_3'/H_4''} = 6$ Hz, H_3') ; 4,44 (1H, d, $J_{H_2'/H_3'} = 3$ Hz, H_2'). RMN ^{13}C (50,32 MHz ; CD_3OD) : 22 (CH_3 iPr) ; 44 (CH iPr) ; 64 (CH_2OH) ; 71 ($C_3'OH$) ; 79 ($C_2'OH$) ; 115 (C_5) ; 157 (C_2) ; 172 (C=O amide) ; 177 (C=O).

RÉFÉRENCES ET NOTES

- Wasserman, H. H.; Fukuyama, J.; Murugesan, N.; van Duzer, J.; Lombrardo, L.; Rotello, V.; McCarthy, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 371-372.
 - Wasserman, H. H.; Amici, R.; Frechette, R.; van Duzer, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 869-872.

2. Wasserman, H. H.; Kuo, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 873-876.
3. Wasserman, H. H.; Amici, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5843-5844.
4. Wasserman, H. H.; Kelly, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7117-7120.
5. Wasserman, H. H.; Cook, J. D.; Vu, C. B.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4945-4948.
6. Wasserman, H. H.; Henke, S. L.; Luce, P.; Nakanishi, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5821-5823.
7. Hill, R. K. *The Imidazole Alkaloids : Chemical and Biological Perspectives* ; Pelletier, W. Ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1984 ; pp. 49-104.
8. Srinivas, K. S.; Guha, S. S.; Guha, P. C. *J. Indian Inst. Sci.* **1953**, 47-54 (CA **1954**, *48*, 4467e).
9. Brown, D. J. *The Pyrimidines*, Supplement 2, Ed. John Wiley and Sons Inc.: New York, 1985 ; pp. 46-52.
10. a) Kim, S.; Kung, H. J.; Yang, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2985-2986. b) Corey, E. J.; Chen, C. P.; Reichard, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5547-5550. c) Rama-Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Sharma, P. A.; Kaiwar, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2341-2344.
11. a) avec les hydrazines : Soliman, R.; El Ashry, E. S. H.; El Kholy, I. E.; El Kilamy, Y. *Carbohydr. Res.* **1978**, *67*, 179-188. b) avec les orthophénylènediamines : Awad, L.; Mousaad, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 765-772. Moussad, A.; Awad, L.; El Shimy, N.; El Ashry, E. S. H. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 773-784.
12. Dong Bum Shin; Feather, M. S. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 461-469.
13. a) Bedoya-Zurita, M.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6713-6720. b) Commerçon, A.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4905-4906. c) Dalkafouki, A.; Ardisson, J.; Kunesch, N.; Lacombe, L.; Poisson, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5325-5328. d) Petit, G. R.; Herald, C. L.; Gupta, R.; Schaaufelberger, D. E.; Bates, R. B. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1621-1624. e) Alvi, K. A.; Crews, P.; Loughhead, D. G. *J. Nat. Prod.* **1991**, 1509-1515. f) Wright, A. E.; Chiles, S. A.; Cross, S. S. *J. Nat. Prod.* **1991**, 1684-1686.
14. Dans le cadre d'un programme de recherche consacré aux substances neurotrophiques de synthèse, à structure guanidine, un brevet, incluant des composés imidazoliques, a été déposé en France, le 22 novembre 1991 par le CNRS (n° 91 14414).