

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



ECOLE DOCTORALE PHYSIQUE CHIMIE SCIENCES
DE LA TERRE DE L'UNIVERS ET DE L'INGENIEUR

FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE L'UCAD

Année : N° de série :

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : Chimie Moléculaire
Option Organique

Présentée par :

FATOU DIENG FAYE

OBTENTION DE NOUVEAUX PEROXYCÉTALS À VISÉE ANTIPALUDIQUE :
COMPOSÉS BICYCLIQUES ET LINÉAIRES
1,2,4-TRIOXYGÉNÉS

Soutenue le 30 janvier 2016 devant le jury composé de :

<i>Président</i>	M. Abdoulaye SAMB	Professeur, FST, UCAD
<i>Rapporteurs</i>	Mme Moussoukhoye DIOP	Maître de Conférences, FST, UCAD
	M. Babacar FAYE	Professeur, FMPOS, UCAD
<i>Examineurs</i>	M. Cheikh Mbacké NDIAYE	Maître de Conférences, FST, UCAD
	M. Samba Yandé DIENG	Maître de Conférences, FST, UCAD
	M. Christian CAVE	Professeur, Paris sud-Sarclay
<i>Directeur de</i>	M. Ibrahima NDIAYE	Maître de Conférences, FST, UCAD

À Feu mon grand-père Maquatte Paté Faye

*son lapsus « et cette thèse » en parlant du DFEM influença beaucoup mes choix
d'orientation !*

À feue Arame Bakar Mbodj Khaya

Ki feke woul dara!

Remerciements

Nous remercions tout d'abord le professeur Christian Cavé de nous avoir acceptés dans son laboratoire au sein de l'UMR 8076 de la faculté de pharmacie de l'Université Paris-Sud à Châtenay-Malabry, maintenant Université Paris Sarclay. Merci pour votre patience

Mes remerciements à « nos anciens » : le professeur Abdoulaye Samb qui a bien voulu présider ce jury de thèse et Monsieur Samba Dieng, Maître de conférences qui a accepté de juger ce travail. Les « geusems » de l'un et les encouragements de l'autre nous ont permis de nous accrocher jusqu'à aujourd'hui.

Nous remercions également le Professeur Babacar Faye et Monsieur Cheikh Mbacké Ndiaye, Maître de conférences, qui ont bien voulu nous faire l'honneur d'accepter d'être des rapporteurs de cette thèse.

Une mention spéciale à Monsieur Ibrahima Ndiaye, Maître de conférences, pour nous avoir d'abord proposé ce sujet, mais surtout, pour nous avoir gardé sa confiance et son soutien indéfectibles tout le long de ce travail tout en nous prodiguant de multiples conseils. Qu'il veuille croire à notre respectueuse reconnaissance.

Mes remerciements à Madame Moussoukhoye Diop d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse et de juger ce travail. Je ne saurai parler d'elle en quelques lignes !! « Conscience »... Merci de me supporter dans votre bureau que j'envahies régulièrement pour ne pas dire permanemment !

Nous remercions également tous les membres de l'ancienne équipe de l'UMR 8076 de la tour D32 et D33 : les chercheurs pour leur pertinence lors des séminaires de laboratoire, leur écoute et leurs conseils ; les ingénieurs et les techniciens pour leur disponibilité ; les étudiants et « ater » pour l'ambiance au sein de l'UMR. Je ne peux tous les citer... mais merci

Merci également à tous les membres du département qui nous ont montré des marques de soutien, ils se reconnaîtront...

Je citerai quand même mon « Dioufène personnel », Ousmane et mon « mbidou attitré » Fofana pour leur soutien et leur encouragement... Merci

Nous ne saurions oublier le Professeur Joelle Mayrargue car ce partenariat a été possible grâce à son impulsion à travers PAL+.

Nous ne saurons terminer sans remercier la **Famille** et les **Amis** de Dakar et de Paris pour leurs prières et leurs encouragements constants. Aminata, Djogob...merci

Nous remercions le Fonds d'Impulsion à la Recherche Scientifique et Technique (**FIRST**) du Sénégal et le programme **PAL+** (France) qui ont eu à contribuer financièrement à la réalisation de ce travail.

PLAN

Introduction générale	1
Première partie.....	4
Le paludisme : la maladie et ses traitements ; Etudes des voies d'accès aux structures 1,2,4-rioxygénées	4
CHAPITRE I : HISTORIQUE	5
CHAPITRE II : LA MALADIE	7
II.1- TRANSMISSION	7
II.1.1- Définitions - Prémunition et taux de transmission	7
II.1.2- Modes de transmission	7
II.1.3- Transmission et stabilité	8
II.2- LE PARASITE	8
II.2.1- Biologie	8
II.2.2- Plasmodium : distribution et particularité.....	9
II.3- LE VECTEUR	11
II.3.1- Systématique et situation	11
II.3.2- Répartition au Sénégal.....	12
II.3.3- Écologie.....	13
II.4- CYCLE DU PLASMODIUM.....	14
II.4.1- Chez l'anophèle.....	14
II.4.2- Chez l'homme	15
II.4.3- Conséquences chez l'homme	16
II.5- REPARTITION	17
II.5.1- Dans le monde-géographie	17
II.5.2- Situation du paludisme à travers quelques chiffres	19
CHAPITRE III : TRAITEMENTS.....	22
III.1- DÉFINITIONS	22
III.2- TRAITEMENTS TRADITIONNELS	23
III.2.1- Tradition et pharmacopée	23
III.2.2- Exemples de molécules issues de produits naturels	23
III.3- TRAITEMENTS CLASSIQUES	25
III.3.1- Chronologie	25
III.3.2- Antipaludiques classiques et leurs effets sur le moustique.....	25
III.4- TRAITEMENTS ACTUELS	27
III.5- LUTTE ANTIVECTORIELLE	27
III.5.1- Contre la prolifération	27
III.5.2- Contre les piqures	31
III.6- CLASSIFICATION CHIMIQUE DES ANTIPALUDIQUES.....	32
III.6.1- Les quinoléines	32
III.6.2- Les phénanthrènes et les anthracènes	34

III.6.3- Les diazines	35
III.6.4- Les guanidines	35
III.6.5- Les sulfamides	35
III.6.6- Les ubiquinones	36
III.6.7- Les cyclines	36
III.6.8- Les terpènes	37
III.6.9- Les sulfones	37
III.6.10- Les lincosamines	38
III.6.11- Les Coumarines	38
III.6.12- Les chalcones	38
III.7- CLASSIFICATION SELON LE MODE D’ACTION.....	39
III.7.1- Les inhibiteurs d’hémozoïnes ou détoxificateurs de l’hème	40
III.7.2- Les inhibiteurs de pfat6	42
III.7.3- Les inhibiteurs des acides nucléiques.....	42
CHAPITRE IV : RÉSISTANCE	51
IV.1- RÉSISTANCE DES PLASMODIES AUX MÉDICAMENTS	51
IV.1.1- La résistance aux dérivés quinoléiques	51
IV.1.1.1- RÉSISTANCE À LA CHLOROQUINE	51
IV.1.1.2- RÉSISTANCE À LA QUININE	52
IV.1.2- Résistance aux antifoliniques	53
IV.2- RÉSISTANCE DES ANOPHÈLES	53
IV.2.1- La résistance métabolique	53
IV.2.2- La résistance par modification de la cible	54
IV.2.3- La résistance comportementale	54
IV.3- IMMUNOLOGIE	54
IV.3.1- L’immunité relative ¹⁵	54
IV.3.2- Les facteurs génétiques humains	54
IV.4- MÉCANISME DE RÉSISTANCE.....	54
IV.4.1.- Résistances dues à des mutations.....	55
IV.4.2- Résistances liées aux mécanismes de transport membranaire.....	55
CHAPITRE V : L’ARTÉMISININE ET SES DÉRIVÉS.....	57
V.1- ARTÉMISININE	57
V.1.1- Découverte.....	57
V.1.2- Structure	57
V.1.3- Importance de l’artémisinine	57
V.2- DÉRIVÉS DE PREMIÈRE GÉNÉRATION.....	58
V.3- INTÉRÊT DE LA MOLÉCULE ET DE SES DÉRIVÉS	59
V.4- DÉRIVÉS DE SECONDE GÉNÉRATION.....	60
V.4.1- Introduction d’un groupement chimique qui stabilise l’acétal.....	60

V.4.2- Utilisation d'un lien non acétal	62
V.5- DÉRIVES DE TROISIÈME GÉNÉRATION ET SUIVANTE	64
V.5.1- Les composés de troisième génération	64
V.5.2- Les générations suivantes	66
V.5.3- Les composés linéaires	70
V.6- MODE D'ACTION DE L'ARTÉMISININE ET DE SES DÉRIVÉS	70
CHAPITRE VI : OBTENTION DE STRUCTURES TRIOXYGÉNÉES 1,2,4 ; 1,6,7 ; 1,7,8...	73
VI.1-GÉNÉRALITÉS	73
VI.2- PROPRIÉTÉS	74
VI.3- PRINCIPALES METHODES D'OBTENTION	75
VI.3.1- Préparation par voie ionique.....	76
VI.3.2- Préparation par voie radicalaire	87
VI.4- CONCLUSION	93
Deuxième partie.....	94
Synthèse, Caractérisation et Évaluation de l'Activité antipaludique de peroxycétales	94
CHAPITRE I : LES COMPOSES TRIOXYGENES. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE : DE L'ARTEMISININE AUX PERCETALS.....	95
I.1- ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ EN FONCTION DES MODIFICATIONS STRUCTURALES SUR L'ARTÉMISINE	95
I.2- STRUCTURE-ACTIVITÉ	95
I.3- PROJET DE RECHERCHE	99
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DES COMPOSES 1,2,4-TRIOXYGENES LINEAIRES.....	103
II. 1- PRÉPARATION DES HYDROPEROXYDES LINÉAIRES	103
II. 1.1-Mécanisme de la réaction	104
II. 1.2- Effet de la chaîne de l'alcool.....	104
II.2- ALKYLATION DE L'HYDROPEROXYDE	104
II.2.1- Choix de la base	105
II.2.2- Choix de l'halogénure d'alkyle.....	106
II.2.3- Obtention du percétal	107
II.3- CONCLUSION.....	109
CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE 1,2,4 PERCETALS BICYCLIQUES AVEC PEROXYDE EXTERIEUR AU CYCLE	111
III.1- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE DÉRIVÉS 1-HYDRO PEROXY-2-OXABICYCLO[4.4.0]DÉCANE	111
III.1.1- Synthèse du 3-(2-oxo-cyclohexyl)propanoate de méthyle	111
III.1.2- Réduction de la cétone en alcène	122
III.1.3- Réduction de l'ester	137
III.1.4- Obtention du 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane.....	142
III.1.5- Alkylation des peroxydes cycliques à six centres	151
III.1.6- Conclusion.....	153

III.2- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DU CYCLOHEXYLÉTHYL PEROXYOCTAHYDRO-INDÈNE	153
III.2.1- Préparation de l'énamine.....	153
III.2.2- Réaction de Stork	154
III.2.3- Réaction de Wittig.....	154
III.2.4- Réduction des esters	155
III.2.5- Ozonolyse.....	157
III.2.6- Alkylation des peroxydes	158
III.2.7- Conclusion.....	158
CHAPITRE IV : ÉTUDE D'ACTIVITÉ – RÉSULTATS BIOLOGIQUES	159
IV.1- ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ DES ANTIPALUDIQUES.....	159
IV.2- PRÉALABLE POUR UNE ÉTUDE D'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE.....	159
IV.2.1- Définitions.....	159
IV.2.2- Étude <i>in vitro</i>	160
IV.3- TESTS EFFECTUÉS.....	161
IV.4- RÉSULTATS	162
IV.4.1- Composés linéaires	162
IV.4.2- Composés cycliques.....	164
IV.5- DISCUSSION	164
IV.6- CONCLUSION	164
Partie expérimentale	165
CHAPITRE I : CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.....	166
I.1-APPAREILLAGE D'ANALYSE ET MÉTHODES DE CARACTÉRISATION	166
I.2-PURIFICATION DES PRODUITS ET DES RÉACTIFS.....	166
CHAPITRE II : FAMILLE DE PERCETALS LINÉAIRES. MODE OPÉRATOIRE- RÉSULTATS.....	167
CHAPITRE III : FAMILLE DES BICYCLES EXO PERCETALS. MODE OPÉRATOIRE- RÉSULTATS	186
Conclusion générale	200
Références	204
Annexes.....	219
Annexe 1. Publication.....	220
Annexe 2. Composés thèses numérotés.....	220
Annexe 3. Spectre HSQC de l'oxabicyclo[4.4.0].....	227

Liste des abréviations et sigles

ACT	<i>artemisin combinaison therapy</i>
ADN	acide désoxyribonucléique
APTS	acide paratoluène sulfonique
ARN	acide ribonucléique
CCM	chromatographie sur couche mince
CDC	<i>centers for diseases control and prevention</i>
COSY	<i>CORrelation Spectroscopy</i>
CTA	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
DBU	1,8-diazabicycloundecène
DDA	acide dichlorodiphényle acétique (dichlorodiphenyl acetic acid)
DDE	dichlorodiphényléthylène
DDT	dichlorodiphényltrichloroéthane
DHA	dihydroartémisinine
DHFR	dihydrofolate réductase
DHodase	dihydroorotate deshydrogénase
DHPS	dihydroptéroate synthétase
DIBAL	diisobutylaluminium
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
Embr	embryologie
éq	équivalent
FcB1R	souches parasitaires chloroquino-résistantes
FcR3	souches parasitaires chloroquino-résistantes
Fig.	figure
GEA	groupe électroattracteur
Harom	H (proton) haromatique
HCB	hexachlorobenzène
HCH	hexachlorocyclohexane
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMPT	hexaméthylphosphorotriamide
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
ICx	concentration conduisant à une inhibition de x %
IR	infra rouge
MLS	groupe d'antibiotique
Nmp	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
PABA	acide <i>para</i> -aminobenzoïque (<i>p</i>-aminobenzoïc acid)
PfATPase	<i>Plasmodium falciparum</i> adénosine triphosphatase
PfCR	gène codant pour un transporteur <i>Plasmodium falciparum</i> chloroquino-résistant (généralement des gènes transporteurs Pfmdr)
PfDHPS	dihydroptéroate synthétase de <i>Plasmodium falciparum</i>
ppm	partie par million

PPPK	hydroxyméthylptéridine pyrophosphokinase
RMN	résonance magnétique nucléaire
resp	respectivement
ta	température ambiante
THF	tétrahydrofurane
δ	déplacement chimique

Liste tableaux

Tableau 1. Quelques principes actifs d'origine naturelle	23
Tableau 2. Structure des molécules les plus courantes citées dans le chapitre III	45
Tableau 3. Évolution de l'activité de 11	99
Tableau 4. Évolution de 16 en fonction du substituant R	104
Tableau 5. Évolution de 12 selon position et température	105
Tableau 6. Résultats de peroxydation selon Dussault	106
Tableau 7. Évolution de 19 en fonction de l'halogénure	107
Tableau 8. Obtention de percétals à extrémité de chaîne méthoxy	107
Tableau 9. Composés 20 en fonction de la température	107
Tableau 10. Données RMN du composé 12a (linéaire A)	108
Tableau 11. Obtention de percétals à extrémité de chaîne éthoxy	109
Tableau 12. Données RMN du composé 12b (linéaire B)	110
Tableau 13. Structure des alcènes issus des ylures non stabilisés	125
Tableau 14. Évolution de la réaction en fonction de la base	131
Tableau 15. Évolution de la réaction en fonction de la température	132
Tableau 16. Évolution de la réaction en fonction de l'ordre d'ajout des produits	133
Tableau 17. Évolution de la réaction en fonction du solvant	133
Tableau 18. Évolution de la réaction en fonction du nombre d'équivalent	133
Tableau 19. Évolution de la réaction en fonction de la température	136
Tableau 20. Évolution de la réaction en fonction du solvant et de l'ordre d'ajout	136
Tableau 21. Évolution de la réaction en fonction du nombre d'équivalent	137
Tableau 22. Évolution de la composition et des déplacements chimiques du proton peroxydique des deux isomères	147
Tableau 23. Données RMN des peroxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane	152
Tableau 24. Résultats de l'amélioration de la réaction de Wittig	155
Tableau 25. Résultats de l'amélioration de la réduction de l'ester	156
Tableau 26. Données RMN du composé 67	158
Tableau 27. Exemples de souches de <i>P. falciparum</i> non clonées	161
Tableau 28. Exemples de souches de <i>P. falciparum</i> clonées	161
Tableau 29. Résultats de l'activité biologique sur souche FcR3	163
Tableau 30. Résultats de l'activité biologique sur souche FcB1R.	163

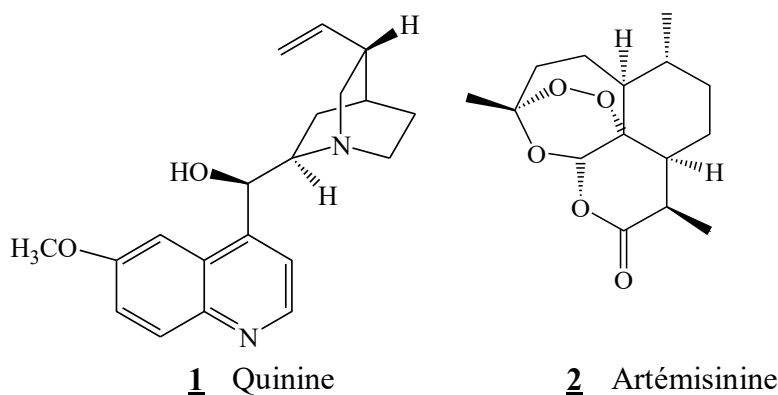
Introduction générale

Le paludisme est une maladie parasitaire qui sévit à travers le monde depuis le VII^{ème} siècle. Son évolution durant les cinquante dernières années montre qu'elle a été endémique dans quasiment tous les continents : aux États-Unis jusqu'en 1945 dans 13 états, toujours endémique en Afrique au sud du Sahara, en Asie du sud-est, en Amérique latine et dans le Pacifique ; d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2008 sur 109 pays endémiques, 45 sont situés en Afrique. De 350 à 500 millions de cas dans les années 90, 247 millions de cas étaient encore recensés en 2006 dont 212 en Afrique.

Au regard de ces chiffres, une mobilisation est observée à travers le monde. De gros efforts financiers ont été fournis par les pouvoirs publics et quelques fondations surtout ces dix dernières années, sous l'égide de l'OMS et du fonds mondial de lutte contre le Sida, la tuberculose et la malaria (*The global Fund*). Cela a permis d'amplifier la lutte sur le terrain (en 2006, 688 millions de dollars ont été répartis dans 26 pays africains) et de booster la recherche (en 2007 le *The global Fund* approuve un budget de 471 millions de \$US pour le paludisme soit 25 % de son budget).

Avec ces impulsions, de nombreuses coopérations ont vu le jour et ont favorisé la découverte d'un grand nombre de molécules susceptibles d'intervenir dans l'éradication du paludisme.

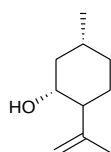
Malgré cela il reste l'une des maladies parasitaires les plus mortelles, cause de 5 % des décès à travers le monde. Sur près d'1 million de morts, 91 % sont décomptés en Afrique et 85 % sont des enfants de moins de cinq ans. Cette forte mortalité est liée à l'apparition de résistances du *Plasmodium falciparum*, espèce responsable de la forme la plus sévère de la maladie. D'abord sur la chloroquine à la fin des années 50 en Colombie et en Thaïlande puis dans les années 80 en Afrique (de l'Est puis de l'Ouest), cette résistance s'est étendue sur tous les médicaments classiques utilisés à l'exception (ou du moins à un degré moindre) de deux produits d'origine naturelle, la quinine **1** et l'artémisinine **2**. Le premier n'est actuellement utilisé que dans les cas graves de paludisme en l'absence du second (ou de ses dérivés) du fait de sa très forte toxicité. Le second quant à lui ne présente pas de résistance stable. De ce fait, la quasi-totalité des recherches effectuées ont été orientées sur les analogues et les dérivés de l'artémisinine : les analogues sont obtenus par des synthèses plus ou moins complexes alors que les dérivés sont pour la plupart obtenus par des réactions simples effectuées sur l'artémisinine même. Quelques-uns sont sur le marché depuis un certain temps mais la synthèse de nouvelles molécules s'avère une nécessité irrécusable.



Les premières synthèses de l'artémisinine ont été effectuées à partir de la biosynthèse de produits naturels. La première synthèse totale de l'artémisinine est décrite en 1983 par Schmidt et Hofeinz en douze étapes à partir de l'isopulegol **3** dans *Journal of American Chemical Society* (1983, 105,

624). Sa structure complexe fait que l'artémisinine des médicaments est obtenu par la culture, à partir des feuilles d'une plante chinoise *Artemisia annua*. Malgré tout, cela induit un coût assez élevé. En effet, le cycle de production de l'artémisinine est de 24 mois minimum et comprend six phases : semis (2 mois), croissance (7 à 9 mois), cueillette (3 mois), extraction – purification (7 à 9 mois), chimie (2 à 9 mois), production pharmaceutique (4 à 11 mois). Le rendement maximum obtenu est de 0,1 % ; 250 kilogrammes de feuilles sont nécessaires pour obtenir 4 à 5 kg d'extrait brut d'artémisinine qui lui-même donne 1 kilo d'artémisinine pure (selon *Médecine tropicale* 2006, vol. 66, n°6, 602-605). Au final, le médicament a un coût de revient trop élevé pour les populations les plus concernées.

Il est donc primordial de trouver une alternative. Le développement de molécules simples et faciles d'accès est nécessaire afin de minorer les coûts de production.



3 Isopulegol

De par sa structure, l'artémisinine, sesquiterpène lactone, possède une fonction peroxyde comprise dans une fonction trioxane et bien sur un terpène et une lactone le tout réparti sur quatre cycles.

Les études antérieures effectuées en laboratoire ont montré l'importance de la liaison 1,2,4-trioxygènes sur l'activité antipaludique des dérivés de l'artémisinine.

Notre objectif consistera dès lors, à synthétiser des molécules simples et faciles à réaliser, de faible coût comprenant la liaison 1,2,4-trioxygènes. Nous opterons pour l'obtention de composés bicycliques et linéaires simplifiés afin de montrer l'intérêt possible des bicycles à partir de leur activité sur le plasmodium.

Après les généralités sur le paludisme nous nous proposons de répertorier les différentes molécules antipalustres connues et essayerons de les classer par familles chimiques et selon leur mode d'action : des premières molécules au principe actif connu à savoir les quinoléines, aux dérivés de l'artémisinine. Nous justifierons le choix des trioxygènes linéaires et cycliques en partant des trioxanes, ensuite nous développerons les différentes méthodes d'obtention de trioxygènes. Après une revue détaillée des différentes synthèses effectuées les résultats biologiques et les tests d'activités seront fournis. Toute la partie expérimentale sera explicitée avant la conclusion générale.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique UMR 8076 de la faculté de pharmacie de l'Université Paris-Sud à Châtenay-Malabry au sein de l'école doctorale « Innovation thérapeutique » auprès du professeur Christian Cavé en collaboration avec le laboratoire de chimiothérapie antiparasitaire pour les tests d'activité (UMR 8076) et en co-direction avec l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar dans le laboratoire de Chimie Bioorganique, sous la direction du Docteur Ibrahima Ndiaye, maître de conférences.

Première partie

Le paludisme : la maladie et ses
traitements. Études des voies d'accès
aux structures 1,2,4-trioxygénées

CHAPITRE I : HISTORIQUE

Cette maladie dont le premier symptôme est la fièvre a été très tôt observée en Asie (1000 avant J.C. chez les babyloniens)¹ puis en Amérique latine. En 100 avant JC déjà, Sursuita Samhita en Inde associe fièvre et piqure d'insectes. En Europe, Morton présente la première description détaillée du tableau clinique de cette maladie en 1696. Fransesco Torti décrira avec précision en 1712 le cadre de la maladie curable avec l'arbre quinquina, plante utilisée par les Indiens d'Amérique. Longtemps nommée « fièvre des marais », cette appellation sera confirmée en 1717 lorsque Giovanni Maria Lancisi lie ce mal aux vapeurs toxiques des marais ou d'eau stagnante d'où *mal'aria*, « mauvais air » en italien qui donne son nom à la maladie : malaria. La malaria devient paludisme en français du latin *palus*, *paludis*, qui signifie marais. Dans la décennie qui suit, les différentes formes du parasite sont observées. Notons que le terme plasmodium est apparu en 1884 après la découverte d'anneaux amiboïdes actifs dans le sang par Ettore Marchiafava et Angelo Celli. Le lien avec la fièvre est établi en 1886 par Camilla Golgi qui montre alors que cette dernière (la fièvre) coïncide avec la rupture et la libération des mérozoïtes dans le sang.¹

Le paludisme est l'affection parasitaire la plus importante observée à ce jour. L'agent infectieux est un sporozoaire du genre *Plasmodium* qui infeste des hématies². Observé pour la première fois en 1880 par Charles Louis Alphonse Laveran dans des globules rouges, le parasite est nommé *Oscillaria malariae*.³ C'est la première fois qu'un protozoaire est identifié comme cause d'une maladie, ce qui lui vaudra le prix Nobel de médecine 1907.

Le protozoaire identifié, il faudra attendre Ronald Ross pour que le mode de transmission soit connu. En effet, en 1897 il montre qu'il existe des oocystes dans l'intestin des moustiques ; le moustique est donc le vecteur du paludisme.⁴ Un an plus tard, il montre que les sporozoïtes passent par les glandes salivaires du moustique avant d'être transmis aux oiseaux. Ces résultats seront confirmés chez l'homme par Giovanni Ballista Grassi la même année.

D'autres dates ont leur importance dans la chronologie du paludisme :

- en 1948 Shortt et Garnham mettent en évidence les formes exoérythrocytaires de *Plasmodium vivax*.⁵
- Une culture de *Plasmodium falciparum* à l'intérieur des globules rouges effectuée par Guillaume Trager en 1975 fait de lui le précurseur de la formation des souches utilisées pour les tests d'activité.
- En 1977 Lysenko et ses collaborateurs suggèrent que les formes latentes du paludisme à *P. vivax* sont à l'origine des rechutes.

Le premier vaccin recombinant est développé en Colombie (contre la souche résistante Sppf6). Il se révélera non efficace comme ceux qui suivront. Les derniers en date étant ceux de l'Institut Pasteur de Paris et ses partenaires suisses MSP3,⁶ celui de l'Université de Barcelone en 2005,⁷ et le RTS,S/AS01 issu du partenariat entre la *GlaxoSmithKline* (GSK) et le *Program for Appropriate Technology in Health* (PATH) *Malaria Vaccine Initiative* (MVI),⁸ candidat le plus avancé avec des essais en phase III entre 2009 et 2011 dans sept pays d'Afrique subsaharienne,

dont le Ghana et le Burkina Faso en Afrique de l'Ouest. Pour le dernier vaccin cité, à partir des données disponibles actuellement,⁹ l'OMS l'évalue en tant que traitement supplémentaire et non en remplacement des mesures préventives, diagnostiques et thérapeutiques existantes.¹⁰ À ce jour, il n'existe aucun vaccin faisant l'unanimité des scientifiques, quant à son efficacité.

Enfin nous retiendrons que les génomes d'*Anopheles gambiae* (vecteur le plus présent en Afrique) et de *P. falciparum* (parasite le plus virulent) ont été séquencés en 2002,¹¹ celui de *Plasmodium vivax* en 2008.¹²

CHAPITRE II : LA MALADIE

II.1- TRANSMISSION

II.1.1- Définitions - Prémunition et taux de transmission

La prémunition est l'immunité acquise après plusieurs années d'infection. L'individu est porteur de parasites sans pour autant présenter un symptôme. C'est la tolérance à l'infection. La disparition totale des parasites n'ayant jamais été démontrée, on parle d'immunité non stérilisante. C'est donc un état de protection contre la maladie mais non contre le parasite.

La prémunition est acquise ou non selon la zone.

La transmission est définie comme la propagation dans un autre organisme d'une structure vivante pathogène.

Une transmission très élevée équivaut à une propagation chronique ou quasiment permanente du parasite infecté provenant du vecteur à l'Homme.

Une transmission moyenne traduit l'équilibre entre le degré de contact entre l'homme et son parasite et le nombre de piqûres infectantes de l'anophèle, ce qui est source à plus ou moins long terme d'un équilibre de prémunition.

Une faible transmission traduit des piqûres infectantes occasionnelles.

II.1.2- Modes de transmission

Le paludisme se transmet par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle.

Notons cependant que d'autres modes de transmission sont observés :

- la transmission directe, exceptionnelle, se retrouve dans :
 - la transfusion sanguine : les cas décrits sont dûs à la négligence car un donneur ne présente plus de danger s'il est asymptomatique depuis 1 an pour *P. falciparum* et 3 ans pour *P. vivax*. Le plasma lyophilisé ou conservé une semaine ne présente plus de risque. Dans le paludisme transfusionnel, la période d'incubation est courte du fait de l'absence de cycle pré-érythrocytaire, le globule rouge étant directement envahi ;
 - la transmission congénitale (transplacentaire). Le placenta constitue une cible où *P. falciparum* peut notamment s'accumuler.

Ce mode (direct) n'a aucun impact épidémiologique.

- dans les pays non concernés par le paludisme (cf. Figure 1) :
 - il existe des cas dûs aux voyageurs. On parle de paludisme d'importation par opposition au paludisme autochtone. Ce dernier correspond à une transmission chez un sujet n'ayant pas voyagé en pays d'endémie depuis 1 an ;
 - la transmission de la maladie chez des sujets n'ayant jamais voyagé est également observée dans les aéroports et leurs environs. C'est le paludisme des aéroports, véhiculé par les moustiques des avions et bagages provenant des zones infestées.

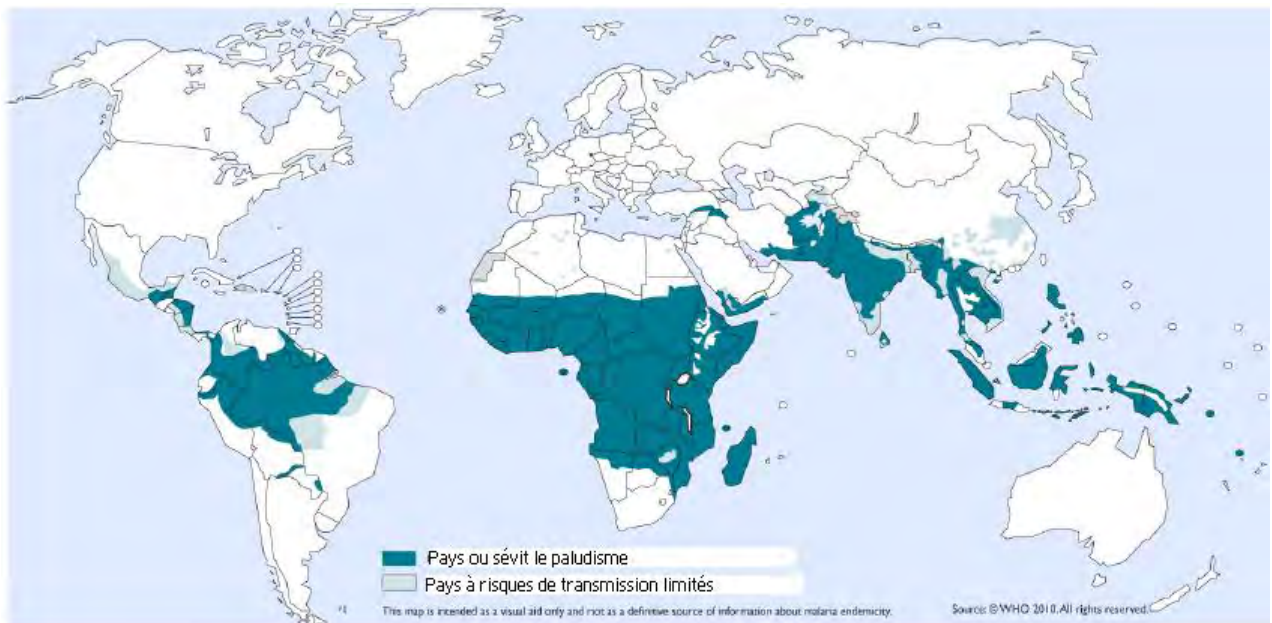


Figure 1 : Zones de transmission du paludisme¹³

II.1.3- Transmission et stabilité

Le climat joue un rôle important dans la transmission de la maladie, plus spécifiquement la température, l'altitude et les précipitations. En effet :

- plus la température est élevée, plus la sporogonie est courte (8 jours à 30 °C pour *P. falciparum*) ; le développement du parasite se fait entre 18 et 33 °C pour *P. falciparum* alors que *P. vivax* supporte 16 °C, ce qui explique sa répartition géographique ;¹⁴
- l'anophèle vecteur ne supporte pas les altitudes supérieures à 1500 m ;
- la larve de l'anophèle vit dans l'eau.

La notion de stabilité du paludisme apparaît alors :

- le paludisme instable est caractérisé par une période de transmission et une durée de vie de l'anophèle courte, peu de prémunition et une forte mortalité à tout âge ;¹⁵
- le paludisme stable au contraire est caractérisé par une longue période de transmission, des anophèles à espérance de vie longue, une prémunition rapide et une forte mortalité infantile. Il existe dans toute l'Afrique intertropicale à l'exception du Sahel et des grandes villes.

II.2- LE PARASITE

II.2.1- Biologie

Il appartient à l'ordre des *Haemosporida* du groupe des sporozoaires (embr. Apicomplexa). Cet ordre se caractérise entre autres par :

- des zygotes mobiles encore appelés ookinètes ;

- un cycle de reproduction asexué du parasite nommé schizogonie qui conduit aux gamètes, cellules reproductrices. Le terme de mérogonie propre aux vertébrés est également utilisé (l'homme étant ici le vertébré) ;
- une sporogonie chez l'invertébré ;
- une transmission par des insectes hématophages.

Le parasite est de la famille des *Plasmodiidae* et du genre *Plasmodium*.

Ce genre *Plasmodium* est caractérisé :

- par son stade parasitaire sur deux hôtes :
 - une maturation chez l'homme ;
 - une fécondation du gamétocyte femelle par le mâle dans l'estomac de l'anophèle.
- par des gamétocytes femelles et mâles de même taille, situés dans les érythrocytes (globules rouges).

L'évolution du *Plasmodium* est développée dans le paragraphe II.4 (le cycle).

Le genre *Plasmodium* est subdivisé en trois sous genres dont trois parasitant les mammifères : *Plasmodium*, *Laverania* et *Vinckeia*.

Les genres *Plasmodium* et *Laverania*, parasites des primates, sont caractérisés par de grands schizontes érythrocytaires. Ils se différencient par la forme de leurs gamétocytes. Arrondis dans le premier, ils sont plutôt allongés et falciformes pour le second. *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* appartiennent au sous-genre *Plasmodium* tandis que *P. falciparum* au *laverania*.

Le sous-genre *venckeia* est caractérisé par de petits schizontes érythrocytaires et des gamétocytes arrondis. Ces plasmodies parasitent des mammifères différents des primates tels que les rongeurs. Ils sont très utilisés en laboratoire lors d'expériences *in vitro* ; on peut citer comme exemple *Plasmodium berghei* et *Plasmodium yoeli*.

II.2.2- Plasmodium : distribution et particularité

Il existe une multitude de plasmodiums véhiculant le paludisme humain cependant seuls quatre sont reconnus par l'OMS comme parasites de l'homme : *Plasmodium falciparum*, *malariae*, *ovale* et *vivax* car étant responsables d'endémies.

Les *Plasmodium ovale*, *vivax*, et *malariae* sont restrictifs dans le choix de leurs cellules hôtes. *P. ovale* et *vivax* préfèrent les réticulocytes (globules rouges jeunes) tandis que *malariae* préfère les globules rouges âgés. La conséquence de cette sélectivité est une parasitémie dépassant rarement 1 à 2 %. *P. falciparum* envahit tous les globules sans différenciation d'où une parasitémie élevée.

P. falciparum se développe entre 18 et 33 °C et *P. vivax* aux alentours de 16 °C, ces températures expliquent la distribution de l'un et de l'autre sur le globe.¹⁵

II.2.2.1- PLASMODIUM VIVAX

C'est l'espèce la plus répandue en dehors de l'Afrique (Figure 2) cependant il n'est pas cause de maladie en Afrique de l'Ouest et du Centre (en Afrique noire d'une manière générale), du fait des protéines Duffy (cf. II.4.3-). Il envahit les jeunes globules rouges (réticulocytes).

Découvert par Grassi et Feletti en 1890 le paludisme à *Plasmodium vivax* est caractérisé par une fièvre tierce : fièvre intermittente dont les accès se produisent tous les deux jours. Il est généralement bénin du fait de sa faible parasitémie ; il peut toutefois être sévère¹⁶. Il peut

réapparaître des mois ou des années après (cf. II.4.2-). Son endémie a surtout des conséquences économiques.



Figure 2 : Distribution de *Plasmodium vivax* dans le monde

II.2.2.2- *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Il se trouve en Afrique Tropicale, en Asie et en Amérique Latine (**Figure 3**). Découvert par Welch en 1897 il envahit tous les globules. Cette forte parasitémie engendre un paludisme malin caractérisé par une fièvre tierce. Il est encore appelé paludisme subtertian et devient létal quand les organes vitaux sont atteints. *P. falciparum* constitue à plus de 80 % l'espèce à laquelle est dû le paludisme en France. Au Sénégal d'une manière générale plus de 90 % des paludismes sont dûs à *P. falciparum*, toutefois *malariae* et *ovale* existent.¹⁷



Figure 3 : Distribution de *Plasmodium falciparum* dans le monde

II.2.2.3- *PLASMODIUM MALARIAE*

Sa distribution est très inégale à travers le monde. Il est plutôt rare par rapport aux autres ce qui s'expliquerait par le fait qu'il ne s'attaque qu'aux vieilles cellules. Découvert par Laveran depuis 1881, le paludisme qu'il engendre est caractérisé par une fièvre quarte : c'est une fièvre intermittente donc à accès espacés régulièrement et séparés par des intervalles de température corporelle normale où des épisodes d'hyperthermie réapparaissent le quatrième jour (deux jours d'intervalles libres entre les accès d'hyperthermie). C'est cette lenteur à se développer qui fait sa

spécificité (cycle asexué de 72 heures). Il peut survivre 10 ans ou plus dans le sang périphérique. Le paludisme observé est généralement bénin.

II.2.2.4- PLASMODIUM OVALE

Propre à l'Afrique sub-saharienne il envahit les jeunes globules. Longtemps confondu avec *Plasmodium vivax*, il a été découvert par Stephens en 1922. Il engendre un paludisme non mortel mais les souches peuvent hiberner dans le foie plusieurs mois.

II.2.2.5- PLASMODIUM KNOWLESI

Récemment une espèce simiesque a régulièrement été citée *P. knowlesi*¹⁸. Le paludisme qu'il engendre est caractérisé par une fièvre quarte, cependant il peut être grave. Il est traité comme pour *P. falciparum*. Actuellement, cette espèce n'a été identifiée chez l'homme que dans le Sud-est asiatique.

II.3- LE VECTEUR

II.3.1- Systématique et situation

Le vecteur est un insecte de l'ordre des diptères, du genre *anopheles* : l'anophèle femelle, le mâle n'étant pas hématophage. Sa systématique complète est la suivante : classe *insecta*, ordre *Diptera*, famille *culicidae*, sous famille *anophelinae*, genre *Anopheles*.

Dans le monde, il existe plus de 455 espèces d'anophèles dont 114 signalées en Afrique au Sud du Sahara et 20 répertoriées au Sénégal. Chaque espèce d'anophèle possède des caractères de longévité, d'adaptation au parasite, de fréquence de repas sanguins... qui lui sont propres. L'insecte vecteur n'a pas seulement un rôle de transporteur, la reproduction sexuée du parasite se fait en son sein. Cette multiplication est à l'origine du caractère infectant de sa piquûre.

Sur ces 455 espèces environ 70 sont capables de transmettre le paludisme (Fig. 4). Les plasmodies responsables d'endémies palustres sont transmis essentiellement par des anophèles des zones intertropicale et tropicale ; nous nous concentrerons sur l'Afrique au sud du Sahara et sur le cas du Sénégal en particulier. Les plus répandus de la zone afro-tropicale sont répertoriés dans la figure 5.

Le complexe *Anopheles gambiae sensu lato* est le plus répandu. En effet, ce complexe regroupe six espèces africaines dites jumelles indifférentiables par leur morphologie dont quatre sont représentées ci-après : *Anopheles gambiae sensu stricto* que l'on note *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis*, *Anopheles melas*, et *Anopheles merus*.

Sur les 20 espèces d'anophèles qui existent au Sénégal, cinq véhiculent le paludisme « humain ». En effet, trois espèces ont une importance épidémiologique : *A. gambiae*, *A. arabiensis* et *A. funestus* ; deux espèces ont une importance moindre : *A. melas* et *A. pharoensis*.¹⁹ Pour les autres, soit elles :

- ne sont pas en abondance, d'où pas d'incidence (*A. hancocki*) ;
- ont une durée de vie trop courte pour représenter un danger (*A. wellicomei*) ;
- n'ont pas suffisamment été étudiées (*A. nili*) ;
- sont préférentiellement ou complètement zoophiles tout simplement.

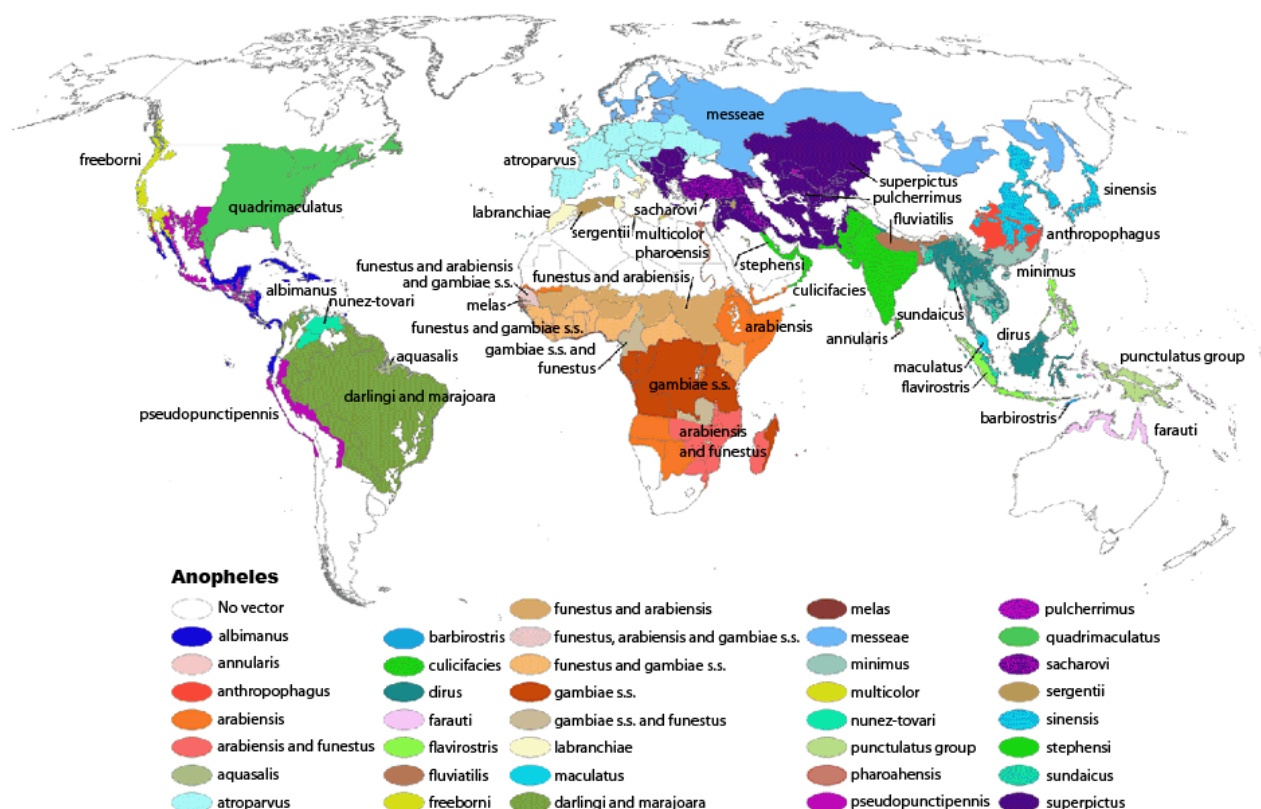


Figure 4 : Distribution des anophèles dans le monde (cdc.gov)²⁰

II.3.2- Répartition au Sénégal

A. arabiensis et *A. gambiae ss* se retrouvent dans l'ensemble du pays et constituent 90 % de la population anophélique du Sénégal vecteur du paludisme.

A. arabiensis a une forte densité dans les villes de Dakar (plus de 90 %)²¹ et Saint Louis et dans la zone côtière.²² Il domine également dans la zone Soudano Sahélienne (97 % à Niakhar)²³ et en bordure du Saloum.

A. gambiae ss est très répandu partout ailleurs où *A. arabiensis* ne domine pas. Dans la région du fleuve Sénégal, dans la zone sahélienne d'une manière générale, on retrouve autant l'un que l'autre. *A. gambiae* est également majoritaire dans les villes autres que Dakar et Saint Louis.²⁴

A. gambiae et *A. arabiensis* sont sympatriques (vivent ensemble sans s'hybrider). Dans l'intérieur du pays, là où *A. arabiensis* domine en saison sèche, *A. gambiae* prédomine en saison des pluies. Globalement en zone rurale la densité des moustiques augmente avec la saison des pluies.

A. funestus qui était largement réparti sur l'ensemble du territoire est en voie de disparition. En effet, il est absent dans plusieurs régions du nord et du centre.¹⁶ Ceci serait éventuellement lié aux campagnes de désinsectisation dans le milieu agricole. Notons également qu'*A. funestus* n'existe pas en Basse Casamance du fait de la salinité des gîtes larvaires.

Les gîtes larvaires d'*A. gambiae* et *A. arabiensis* sont constitués par des eaux stagnantes temporaires liées généralement aux pluies.

Avec une répartition moindre *A. melas* est trouvé le long du littoral strictement dans des estuaires, lagunes ou mangroves (il prédomine dans celle du delta du Saloum côté littoral)²⁵ où il peut constituer jusqu'à 25 % des *A. gambiae* *sl* (sur la côte notamment).²⁶ Il se retrouve en faible quantité le long du fleuve Sénégal. Ses larves sont inféodées aux eaux saumâtres. *A. melas* et *A. arabiensis* sont sympatriques (de juillet à mars).

A. pharonensis est quant à lui largement réparti sur le territoire mais en faible quantité. Son effet est quasiment inexistant du fait de la concurrence des autres espèces. Il prédomine cependant dans le delta du fleuve Sénégal.²⁷ Les autres espèces subsistent essentiellement dans la moitié sud du pays.

II.3.3- Écologie

Chaque espèce répond à une écologie qui lui est propre.

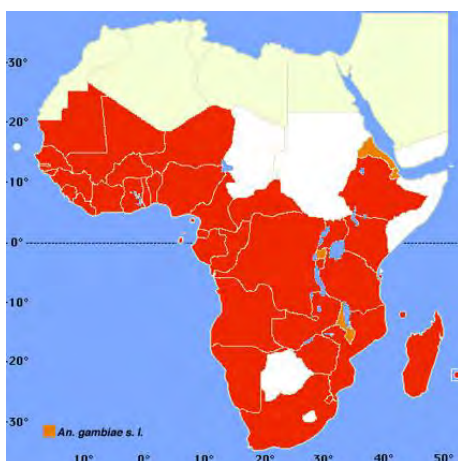
A. gambiae dans toute collection d'eau claire, ensoleillée et sans végétation ;

A. arabiensis peuple les zones sèches jusqu'en bordure du Sahara ;²⁸

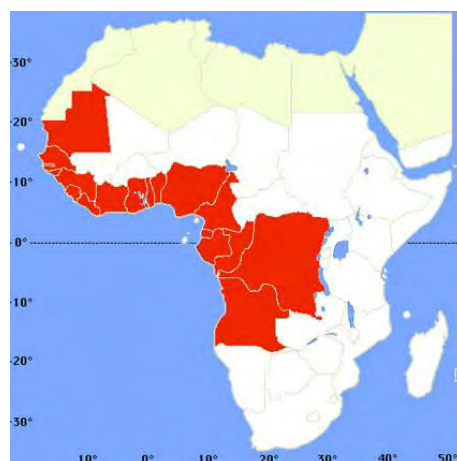
A. funestus dans les marais à végétation dressée ;

A. nili, au bord de rivières à courant rapide ;

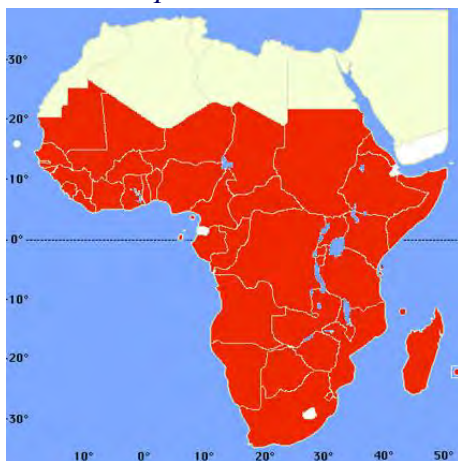
A. melas (comme *A. merus*) se trouve dans les eaux saumâtres. Il tolère des concentrations de sel comprises entre 5 et 37 gL⁻¹.



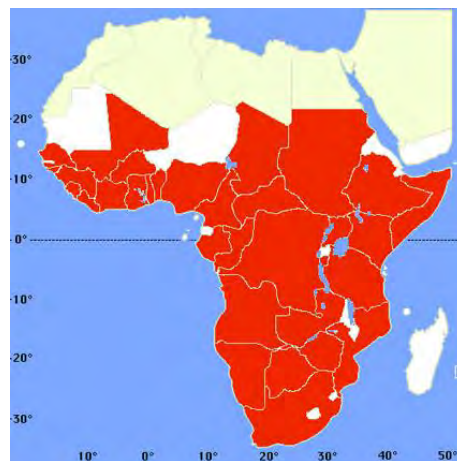
Distribution d'*Anopheles gambiae* et d'*Anopheles arabiensis*



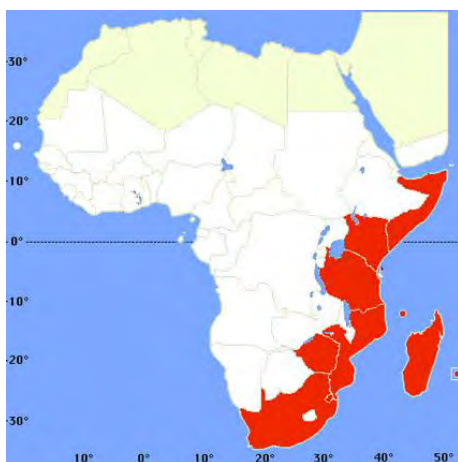
Distribution d'*Anopheles melas*



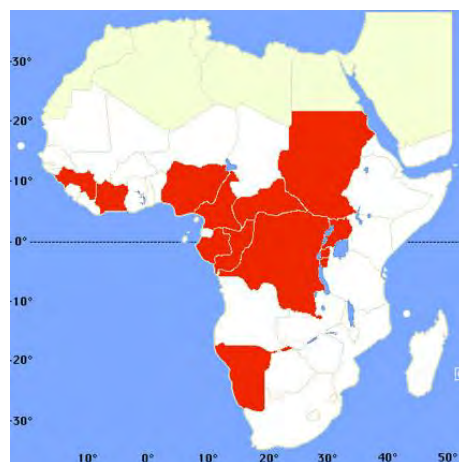
Distribution d'*Anopheles funestus*



Distribution d'*Anopheles nili*



Distribution d'*Anopheles merus*



Distribution d'*Anopheles moucheti*

Figure 5 : Distribution des anophèles majeurs en zone afro-tropicale

(Source : J. Brunhes et al, Les anophèles de la région afro-tropicale, logiciel ORSTOM Ed., 1998)

Également sur

http://www.pasteur.fr/infosci/biblio/ressources/multimedia/bases_factuelles20100518.pdf

II.4- CYCLE DU PLASMODIUM

Le cycle évolutif du plasmodium est un cycle indirect. En effet sa reproduction nécessite deux hôtes :

- un intermédiaire : le moustique anophèle où a lieu la reproduction sexuée ;
- un définitif : l'homme où se déroule le stade asexué de cette reproduction.

Il comprend deux phases : la schizogonie hépatique et la schizogonie érythrocytaire. (cf. Figure 6).

Remarquons cependant que d'un point de vue purement biologique, l'hôte définitif serait plutôt le moustique car la reproduction sexuée se déroule en son sein.

II.4.1- Chez l'anophèle

Le cycle se résume en trois phases : fécondation, croissance des oocystes, libération et migration des sporozoïtes.

Au cours d'un repas sanguin, l'anophèle ingère des hématies parasitées : les érythrocytes infectés et les gamétocytes. Seuls ces derniers vont évoluer.

La reproduction se fait dans le tube digestif de l'animal. Dans l'estomac de l'anophèle les gamétocytes mâles ou microgamétocytes se flagellent (phénomène d'ex-flagellation) et deviennent mobiles tandis que les femelles volumineux (macrogamétocytes) deviennent réceptifs en perdant leur enveloppe érythrocytaire. Ils sont alors fécondés pour donner des zygotes appelés ookinètes. L'évolution de cet ookinète jusqu'à la libération des sporozoïtes dans la salive du moustique se fait par multiplication asexuée et est appelée sporogonie.

Ces ookinètes de par leur forme (vermiforme) et leur aspect déformable (amoéboïde) se fixent, puis traversent la paroi stomacale pour se localiser sur la membrane externe de l'estomac. Là, ils deviennent des oocystes (œufs non matures). Chaque cellule va s'élargir de plus en plus (le diamètre passe de 8 à 65 µm) du fait de la formation de sporocystes contenant des dizaines de

sporozoïtes jusqu'à sa rupture à maturation. La rapidité de la maturation est fonction de la température, idéale à 30 °C. La croissance se fait entre 4 et 21 jours selon la température ambiante où se trouve l'insecte. Notons que la maturation est la seule étape de la sporogonie non réussie *in vitro*.

Des centaines de sporozoïtes sont libérés dans l'hémolymphe. Une bonne partie d'entre eux vont migrer et se concentrer dans les glandes salivaires où ils peuvent rester infectants pendant deux semaines à deux mois. Ceci est fonction du plasmodium, de l'anophèle et de l'adaptation de ces deux éléments. La durée du processus de développement du vecteur dépend de la température ambiante : plus la température est élevée, plus la sporogonie est courte (8 jours à 30 °C pour *P. falciparum*). D'une manière générale la température d'incubation se situe entre 15 et 40 °C. C'est ce qui est important dans l'effet du climat.²⁹ Les sporozoïtes représentent la forme infectieuse de la maladie. Un seul est suffisant pour produire une infection chez l'homme lors d'une piqûre.

II.4.2- Chez l'homme

Le plasmodium envahit chez l'hôte vertébré deux types de cellules : d'abord les hépatocytes puis les érythrocytes. Il s'y multiplie par schizogonie c'est à dire par divisions nucléaires multiples suivies du morcellement du cytoplasme.

À la suite de la piqûre du moustique, 1 % des sporozoïtes, formes infectieuses du paludisme, contenus dans sa salive sont injectés dans le tissu sous cutané. Après quelques minutes dans le sang ils atteignent les cellules hépatiques avec la distribution suivante : un sporozoïte pour un hépatocyte. Là, débute alors un premier cycle chez l'homme avec une reproduction asexuée dans les hépatocytes parasités qui a lieu automatiquement dans le cas de *P. falciparum* (6 jours) et *P. malariae* (15 jours) : c'est la schizogonie hépatique ou exo-érythrocytaire, encore appelée pré-érythrocytaire. Chez *P. vivax* et *P. ovale*, quelques sporozoïtes restent à l'état d'hypnozoïte qui est une forme latente. La schizogonie hépatique est alors différée de un à 18 mois d'où les rechutes du paludisme après traitement. Les autres se reproduisent aussitôt en 9 jours. Le noyau du sporozoïte se divise plusieurs fois. Après une semaine à 15 jours, le cytoplasme de l'hépatocyte contient environ un millier de noyaux, il est alors appelé schizonte ou corps bleu. Cette dernière appellation découle de l'observation d'une multitude de points bleus dans les hépatocytes parasites dilatés et colorés en anatomopathologie. À maturité les noyaux se partagent le cytoplasme du parasite pour donner des milliers de mérozoïtes libérés dans le sang.

Ces mérozoïtes constituent l'étape initiale de la schizogonie érythrocytaire ou endo-érythrocytaire. Ils envahissent les globules rouges pour former les trophozoïtes jeunes (anneaux) qui murissent pour donner les matures qui se transforment en schizontes. Les hématies parasitées éclatent de façon synchrone et les mérozoïtes libérés envahissent des cellules saines. Plusieurs cycles se succèdent. Quand la multiplication asexuée se répète, la densité du parasite dans le globule rouge augmente or elle est normalement ralentie par la réponse immunitaire de l'hôte. La schizogonie devient complète à la rupture du schizonte et la libération de nouveaux mérozoïtes dans le flux sanguin cause la fièvre. Arrivé à un certain point, le mérozoïte va se différencier sexuellement et devient alors un gamétocyte. Cela intervient au bout d'une semaine, il reste en attente dans les hématies. Les gamétocytes sont donc la finalité du cycle endo-érythrocytaire.

Chez *P. vivax*, les schizontes mûres ont un nombre de noyaux définis.

P. falciparum l'acide sialique, une glycophorine, en est le récepteur). Cependant, ceci ne serait plus un critère car la maladie aurait été observée récemment chez des sujets de ce groupe à Madagascar.³⁰

II.5- REPARTITION

II.5.1- Dans le monde-géographie

Le paludisme est une maladie qui concerne ou qui a concerné tous les continents (cf. Figure 7) à un moment donné dans le temps. Pour mieux le circonscrire, une carte du paludisme a été définie où le monde est divisé en 12 régions qui sont :

- 1- La région Amérique du Nord ;
- 2- La région Amérique Centrale ;
- 3- La région Amérique du Sud ;
- 4- La région Europe du Nord ou nord eurasienne ;
- 5- La région Méditerranéenne ;
- 6- La région Afro-arabe ;
- 7- La région Afro-tropicale ;
- 8- La région Indo-iranienne ;
- 9- La région Indochinoise ;
- 10- La région Malaisienne ;
- 11- La région Chinoise ;
- 12- La région Australienne.

Ces zones sont réparties comme l'indique la figure 8.

La France est majoritairement de la zone 4, et le Sénégal est de la 7.

La répartition du paludisme est très diverse. Il est plus accentué dans la zone tropicale cependant. Dans certaines zones le paludisme a été éradiqué depuis un moment. Dans les pays concernés par ce fait (cf. Figure 9), il existe des cas dûs aux voyageurs. Ainsi, on distingue le paludisme d'importation par opposition au paludisme autochtone inhérent à la zone.

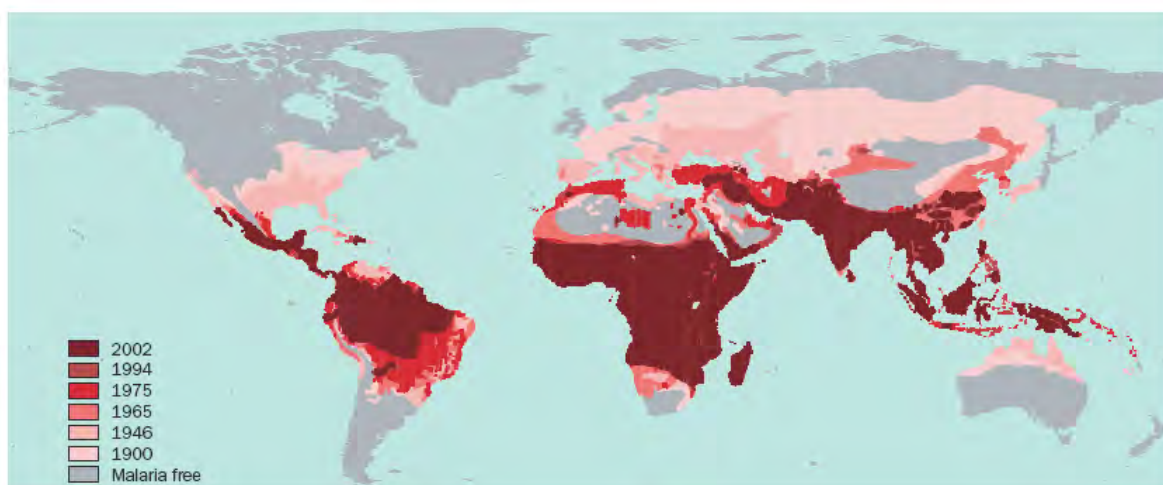


Figure 7 : Évolution de la distribution du paludisme ³¹



Figure 8 : Carte des zones du paludisme

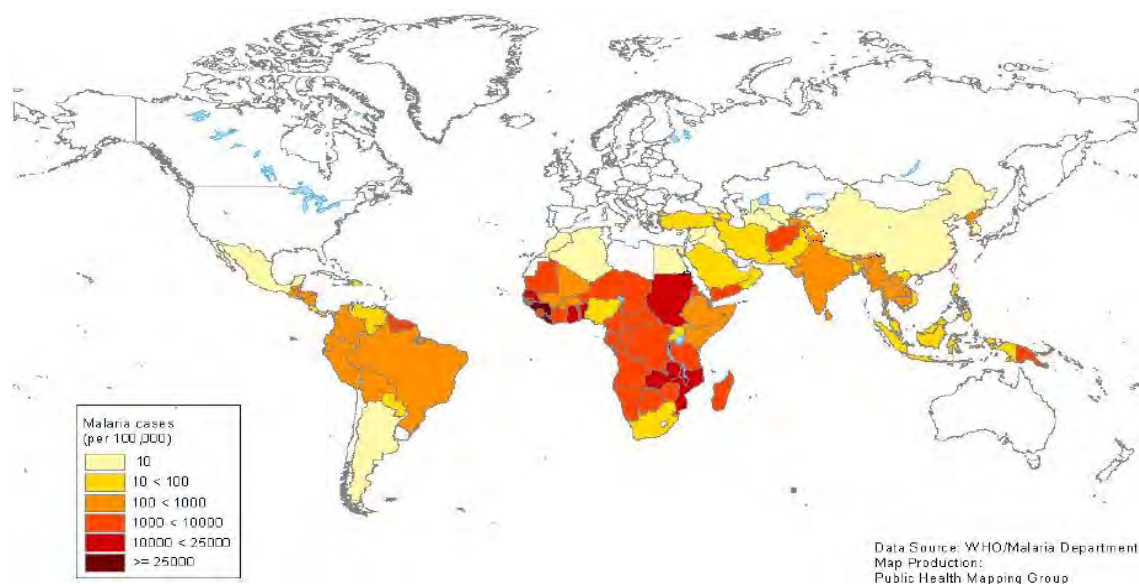


Figure 9 : Cas de paludisme par pays (source who global atlas)

Le paludisme au Sénégal est globalement endémique avec cependant des nuances selon le lieu où l'on se situe. En effet, le moustique vecteur est particulièrement sensible à deux paramètres : la chaleur et l'eau. Ainsi a été établie une carte du paludisme du Sénégal, subdivisée en quatre zones selon l'humidité du milieu (cf. Figure 10 page suivante). Cette délimitation est fortement voire essentiellement liée à la pluviométrie. Ainsi sont distinguées :

- la zone côtière : large d'une vingtaine de kilomètres entre Dakar et Saint Louis, elle est assez riche en eau et renferme la quasi-totalité des cultures maraîchères ce qui en fait une zone hyper-endémique. Elle correspond à la partie bioclimatique capverdienne. Le paludisme y est stable ;
- la zone sahélienne correspond à la zone bioclimatique du même nom. Elle se caractérise par une pluviométrie faible (< 400 mm de pluies par an). Cela conduit à un paludisme hypo-endémique instable ;
- la troisième zone qui regroupe les régions bioclimatiques soudano sahélienne et sahélo soudanienne. La pluviométrie annuelle dans cette partie est moyenne à faible

Chaque année, plus d'1 million de décès sont enregistrés. Plus marquant, toutes les 30 secondes un enfant meurt du paludisme.³⁴

En 2009, malgré une légère amélioration globale, encore 190 à 311 millions de cas de paludisme sont estimés à travers le monde avec 708 000 à 1 003 000 morts. Parmi ces derniers, les enfants de l'Afrique au Sud du Sahara constituent la majorité.

Le budget du paludisme est passé de 730 millions en 2006 à 1,7 billions en 2009. Un large pas a été franchi mais l'OMS estime qu'il faudrait un effort de 5 billions par an pour contrôler la maladie.

II.5.2.1- ÉTAT DES LIEUX EN FRANCE

2006, est la dernière année où le paludisme autochtone est observé en métropole française.³⁵

Depuis 1986, le paludisme d'importation est en croissance avec une légère stabilité entre 1992 et 1994. Les chiffres sont les suivants : 1986, 1025 cas de paludisme d'importation ; 1995, 1167 cas³⁶ ; 1997, 2663 cas ; 1998, 3069 cas ; 4071 cas (dûs respectivement 83 % à *P. falciparum*, 6 % à *P. ovale*, 6 % à *P. vivax*, 1 % à *P. malariae*, 2 % à des infections mixtes et 2 % à des espèces non définies), en 1999 ; 4240 cas (dûs respectivement à 83 % à *P. falciparum*, 6,5 % à *P. ovale*, 6 % à *P. vivax*, 1,3 % à *P. malariae*, 1,5 % à *Plasmodium spp* et 1,7 % à des associations plasmodiales), en 2000³⁷ ; 3298 cas (dûs respectivement à 82 % à *P. falciparum*, 7 % à *P. vivax*, 5 % à *P. ovale*, 2 % à *P. malariae*, 2 % d'infections mixtes, l'espèce n'étant pas définie pour les 2 % restants) en 2004.³⁸ Cette progression qui était quasiment constante s'est stabilisée depuis 2001.

En résumé, 80 % des accès sont dûs à *P. falciparum* et 90 % ont contracté le parasite en Afrique sub-saharienne, la fréquence des accès graves et la létalité sont quasiment constantes ; elles sont respectivement de 5 % et 4 %.³⁹

Certes la France détient le record européen mais cela montre aussi qu'aucun pays n'est à l'abri.

Les départements et territoires français d'outre-mer sont exempts de paludisme à l'exception toutefois de la Guyane française et de Mayotte.

En 1996, 2098 cas ont été recensés en Guyane. Malgré les efforts consentis par la France, la moyenne annuelle du paludisme en Guyane reste élevée. Elle est de 3920 accès palustres à *P. falciparum* et à *Plasmodium vivax*. Répartie à part égale auparavant, on note une progression de *P. vivax* au détriment de *P. falciparum* ce qui est un encouragement dans l'éradication du paludisme mortel en attendant celle de la maladie. L'incidence du paludisme à Mayotte est estimée à environ 3000 cas par an.

Le paludisme d'aéroport est à citer. Il sévit dans les aéroports, véhiculé par les moustiques « qui font le voyage ». En effet la période estivale européenne correspond à la saison pluvieuse, période de pullulation du moustique en Afrique de l'ouest et du centre (en quasi permanence) et elle coïncide avec les vacances donc à un trafic aérien intense. Cette zone (aéroportuaire) constitue donc la principale source de paludisme.

II.5.2.2- ÉTAT DES LIEUX AU SENEGAL

Le paludisme est la 1^{ère} cause de mortalité au Sénégal. Il est endémique partout dans le pays avec une recrudescence saisonnière entre juin et novembre.⁴⁰

Le pays regroupe 1 % des cas de malaria de la région Afrique.

Depuis 2000 le programme national de lutte contre le paludisme établit des plans quinquennaux avec ses partenaires. Le plan en cours (2006–2010) s'achève cette année. L'objectif qui était de réduire de 50 % la mortalité et la morbidité a été largement atteint. En effet en valeur absolue le nombre de cas de paludisme enregistré au niveau des structures de santé est passé de 1 500 000 en 2006, 1 000 000 en 2007, 275 000 en 2008, 174 339 en 2009. Le taux de mortalité proportionnelle (nombre de décès dûs au paludisme rapporté au nombre total de décès dans les structures de santé) a également évolué dans le bon sens ; il est passé de 18,12 % en 2006 à 4,4 % en 2009.

Le taux de morbidité proportionnelle (nombre de cas de paludisme rapporté au nombre de personnes en consultation dans les structures de santé) est aussi passé de 33,6 à 3,1 %.

Le taux de prévalence (nombre total de cas actifs sur la population ciblée) chez les enfants de moins de cinq ans est également passé de 30 % en 2006 à 5,7 % en 2009.

Cette baisse, si elle est maintenue, permet d'espérer l'éradication de la maladie d'ici une vingtaine d'années si les pays limitrophes en font autant.

CHAPITRE III : TRAITEMENTS

III.1- DÉFINITIONS

Le traitement par définition est un moyen thérapeutique ou hygiénique utilisé pour diminuer au maximum ou pallier une déficience, une incapacité ou un handicap ou pour atténuer, abrégé ou guérir d'une maladie⁴¹. Une thérapie désigne un ensemble de mesures appliquées à une personne souffrant d'un problème de santé ou d'une maladie, dans le but de l'aider à guérir, de minimiser ou de soulager ses symptômes, ou encore d'en prévenir l'apparition. En résumé le traitement est l'ensemble des moyens mis en œuvre pour soigner une maladie.

Le traitement du paludisme est tributaire de plusieurs facteurs relatifs à :

- l'espèce de parasite ;
- la gravité de l'infection ;
- l'âge de l'individu atteint ; et du profil de résistance du médicament.

Deux types de traitements sont à considérer selon leur objectif :

- le traitement curatif ou thérapeutique qui concerne la personne déjà atteinte. Son but est de détruire le parasite et d'empêcher la survenue de complication et le cas échéant prendre en charge ces complications. Il se fait essentiellement avec les médicaments ;
- Le traitement préventif ou prophylactique concerne les personnes saines. Son but est d'éviter l'infection à tout prix et le cas échéant d'empêcher le développement de la maladie.

Deux possibilités se présentent :

- la protection contre les vecteurs : pompe antimoustique sur le corps, éviter la prolifération des moustiques en utilisant des insecticides ;
- la protection médicamenteuse basée sur la chimioprophylaxie en absence de vaccin fiable sur le marché. Deux cas sont à considérer :
 - la prophylaxie causale qui est une prévention totale d'infection érythrocytaire par action sur les formes pré-érythrocytaires ;
 - la prophylaxie suppressive par administration régulière de schizonticides sanguins.

Notons que le traitement prophylactique suppressif n'est plus pratiqué au Sénégal systématiquement afin de ne pas créer de résistance. Il est appliqué chez les migrants non immuns et chez les populations sensibles : enfants de moins de 5 ans et femmes enceintes. Actuellement ces dernières subissent un traitement préventif intermittent (TPI).

La différence sera faite entre les traitements traditionnels (qui tiennent compte également de la pharmacopée « orale ») et des traitements classiques qui regroupent les premières molécules synthétisées et les nouveaux traitements appliqués à l'heure actuelle.

Dans les postes de santé peu pourvus, les malades sont traités de façon présomptive.

III.2- TRAITEMENTS TRADITIONNELS

III.2.1- Tradition et pharmacopée

Le paludisme, « vieille » maladie est traité d'abord par les plantes. Des fébrifuges étaient surtout utilisés car la fièvre était et est encore l'une des principales caractéristiques de la maladie. Notons qu'actuellement des cas de paludisme sans fièvre sont observés.

Ainsi, parmi les plantes médicinales nous pouvons citer :

- 186 avant J.-C. apparaît le *qinghaosu* en Asie ;
- la poudre d'écorce *cinchona* chez les Indiens Loxa au Pérou. Les Européens qui la découvrent dès 1631 grâce aux jésuites la nommèrent quinquina. Cette dernière est répertoriée dès 1677 dans la pharmacopée londonienne ;¹
- plus récemment les feuilles de *neem* en Afrique de l'Ouest. Soulignons que ce *Melinaeae* encore appelé margousier est originaire d'Inde où il est utilisé depuis 2000 ans.

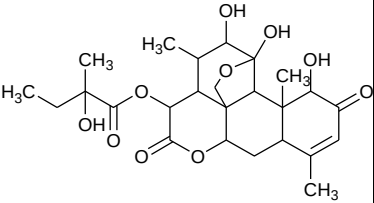
Aujourd'hui ces plantes revêtent une grande importance dans la mesure où :

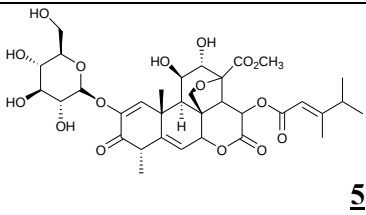
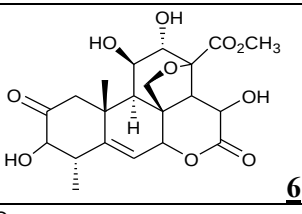
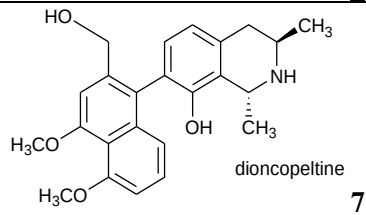
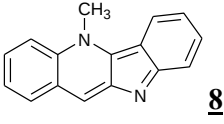
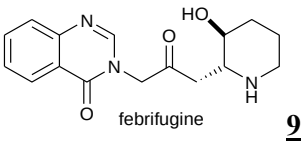
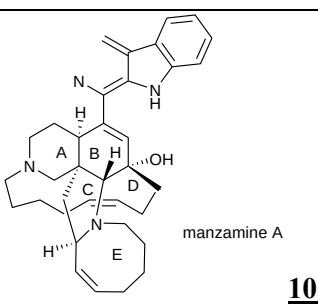
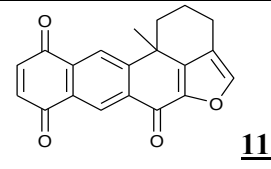
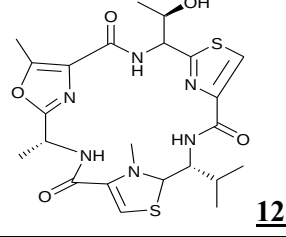
- elles sont encore largement utilisées par les tradipraticiens ; dans les zones endémiques une grande majorité des populations ne disposent pas des ressources nécessaires à l'achat de médicaments et même si le traitement est gratuit, elles vivent éloignées des postes de santé ;
- la recherche de nouvelles molécules antipaludiques fait qu'elles servent de ressources dans la majorité des cas à la chimie des produits naturels. L'isolement et l'identification de leurs principes actifs ont permis de mieux les utiliser et de développer un grand nombre de molécules de structures très variées (cf. II.2.2).

III.2.2- Exemples de molécules issues de produits naturels

Les molécules de référence sont la quinine (**1**) et l'artémisinine (**2**). La première est un alcaloïde extrait de l'écorce de quinquina, plante originaire de l'Amérique latine. La seconde provient d'une armoise chinoise, l'*Artemisia annua*. Encore utilisées de nos jours, elles sont à la base de la quasi-totalité des molécules issues de la recherche (cf. chapitres suivants). Les molécules ci-après (Tableau 1) proviennent de produits naturels et présentent toutes une activité antipaludique bien que certaines soient inutilisables du fait de leur toxicité.

Tableau 1. Quelques principes actifs d'origine naturelle

Nom (famille)	Formule	Origine	Intérêt particularité	Référence
Glaucarubinone (quassinolide)	 4	<i>Quassia amara</i>	Mécanisme : inhibition de la synthèse protéique sélectif <i>in vitro</i> mais toxique	⁴²

Bruceantin (quassinoïde)	 5	<i>Brucea javanica</i>	Difficile à obtenir à partir de la plante donc obtenue de façon semi synthétique à partir de Bruceoside A	43
Bruceoside A (quassinoïde)	 6	<i>Brucea javanica</i>	Activité supérieure à celle de la chloroquine	43
Habropetaline A (naphtylisoquinoléine)	 7 dioncopeltine	<i>Triphyophyllum peltatum</i> Liane tropicale	Antiprotozoaire (agit par inhibition sélective de protéine)	44
Cryptolepine (periplocacea)	 8	<i>Cryptolepis sanguinolenta</i>	Synthétisée avant d'être isolée dans la nature	45
(Alcaloïdes)	 9 febrifugine	Isolé de racine de <i>Dichroa febrifuga</i> et extrait des feuilles et des bourgeons de <i>Hydrangea macrophylla</i> .	Bloque la prolifération du parasite	46
Alcaloïdes βcarboline	 10 manzamine A	<i>Haliclona</i> sp Éponge marine d'Okinawan	Présente une activité modérée et une grande toxicité d'où la synthèse d'analogues. Les résultats sont encore peu probants	47
Xestosquinone	 11	<i>Xestospongia</i> éponge marine collectée à Vanuatu dans le Pacifique Sud	Activité antiplasmodiale modérée sur les souches FCB1 <i>P. falciparum</i>	48
Venturamide B	 12	D'une cyanobactérie marine du Panama <i>Cyanobacterium oscillatoria</i> sp		49

III.3- TRAITEMENTS CLASSIQUES

III.3.1- Chronologie

Le développement de la chimie vers la fin du XVIII^e siècle favorisa la synthèse des premières molécules utilisées en chimiothérapie.

La quinine a été la première molécule isolée en 1820 déjà par Joseph Pelletier et Jean B. Caventou.⁵⁰ Cependant, en 1914 déjà des résistances sporadiques avaient été signalées.

En 1934, la chloroquine **13**, 4-aminoquinoléine, est synthétisée par les laboratoires Bayer. Plus de 15000 composés de la famille de la chloroquine ont vu le jour pendant la guerre. Le plus répandu de ces dérivés étant l'amodiaquine **14** plus connu sous le nom de Camoquin[®].

Les antifolates feront ensuite leur apparition avec le proguanil **15** connu sous l'appellation Paludrin[®]. Il présentera une résistance après seulement trois années d'utilisation.

La primaquine **16** précédera de peu le Daraprim[®] (pyriméthamine).

La résistance de *P. falciparum* à Daraprim[®] à laquelle s'ajoute celle au proguanil, conduisent à l'introduction du mélange sulfadoxine **17** - pyriméthamine **18** en 1967 en Asie du Sud Est et longtemps après en Afrique.

La méfloquine **19** (4-quinoléinéméthanol) mise au point pendant la guerre du Vietnam sera largement disponible en 1985 ; la résistance apparaîtra la même année. L'atovaquone **20** est disponible en 1992 et la combinaison atovaquone **20** - proguanil **15** (Malarone[®]) est disponible en Australie depuis 1998.

III.3.2- Antipaludiques classiques et leurs effets sur le moustique

Six molécules étaient utilisées essentiellement pour les traitements de masses dans les zones endémiques avant l'avènement de l'artémisinine, autorisé par l'OMS que depuis 2001 : la quinine **1** ; la chloroquine **13** ; l'halofantrine **21** ; la méfloquine **19** ; et le mélange sulfadoxine **17**-pyriméthamine **18**. (cf. Annexe 1 pour les formules)

III.3.2.1- LA QUININE

La préparation de la quinine est la première à laquelle se sont attaqués les chimistes ; cependant sa synthèse totale ne s'est achevée qu'au XXI^e siècle (cf. III.6.1-). Elle est active sur les stades asexués sanguins du parasite responsables de l'accès proprement dit de la phase endo-érythrocytaire (cf. II.4.2-). Son action est rapide et brève. Actuellement c'est le remède des paludismes graves en l'absence d'artémisinine. Pour des raisons économiques, elle est encore extraite de la plante.

III.3.2.2- LA CHLOROQUINE

Elle détrône la quinine ; aussi active, elle possède une toxicité moindre. La chloroquine agit également sur les stades asexués avec toutefois une faible action sur les stades sexués de *P. vivax*. Elle réduit la viabilité des jeunes gamétocytes traduisant ainsi leurs effets gamétocytocides. Le pouvoir infectieux (infectivité des gamétocytes pour les moustiques) est malheureusement renforcé chez *P. falciparum*.⁵¹ L'accessibilité de ce médicament en fait le choix de référence. En absence de quinine et de médicament combiné avec un dérivé de l'artémisinine elle est utilisée malgré la résistance.

III.3.2.3- L'HALOFANTRINE

Il agit très vite sur les souches multirésistantes de *P. falciparum*. C'est un phénanthrylcarbinol actif sur les formes sanguines asexuées de tous les Plasmodium. Il ne doit pas être pris au moment des repas car son effet est annihilé par les matières grasses de l'estomac. D'après les recommandations de l'OMS, ce médicament doit être utilisé en milieu hospitalier (ou dispensaire) et être réservé au traitement des crises aiguës de paludisme à *P. falciparum* dû à des souches polypharmacorésistantes, après diagnostic parasitologique ou diagnostic clinique approfondi. En effet l'halofantrine est cardiotoxique et présente une embryotoxicité.⁵² Il est pour cela retiré du marché dans nombre de pays.

III.3.2.4- LA MEFLOQUINE

Elle agit sur tous les stades érythrocytaires. En effet, ce 4-aminoquinolylcarbinol, est un schizontocide sanguin relativement récent qui, comme la chloroquine, est actif sur les formes sanguines asexuées de tous les Plasmodium. Elle est en outre active sur les gamétocytes de *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Utilisée pour le traitement des accès palustres non compliqués provoqués par des souches polypharmacorésistantes de *P. falciparum*, elle l'est également en prophylaxie chez les personnes qui se rendent dans les régions où ces souches sont très fréquentes. Elle est utilisée à titre thérapeutique pendant les deuxième et troisième mois de grossesses mais n'est pas recommandée en prévention par l'OMS.⁵³

III.3.2.5- LE MELANGE SULFADOXINE-PYRIMETAMINE

C'est la bithérapie la plus connue. Introduite en 1967 en Thaïlande, les premières résistances sont apparues dans les années 90 en Asie du Sud Est. L'association de ces deux produits, qui agissent en synergie comme inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique, a une activité schizonticide au niveau du sang sur *P. falciparum* et, de façon moins nette, sur *P. vivax*.¹ Le mélange est utilisé pour le traitement des accès palustres aigus provoqués par des souches sensibles de *P. falciparum* dans les régions où la chloroquine n'est plus utilisée en raison de la résistance des parasites et chez les malades n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au traitement par la chloroquine.⁵⁴

III.3.2.6- LA PRIMAQUINE

C'est le médicament utilisé contre les paludismes dûs à *P. vivax* et *P. ovale* car il détruit les hypnozoïtes. En effet, elle est très active sur les formes intrahépatiques de tous les hématozoaires parasites de l'homme, mais trop toxique pour être utilisée en routine comme agent étioprophylactique (schizontocide tissulaire primaire). Elle a en outre un effet gamétocytocide contre toutes les espèces de Plasmodium.⁵⁵

Dans les zones endémiques le traitement est axé sur la guérison de l'accès palustre.

¹ L'acide folique ou vitamine B9 joue un rôle essentiel dans la production du matériel génétique (ADN, ARN) et des acides aminés nécessaires à la croissance cellulaire. Elle est nécessaire à la production de nouvelles cellules d'où son importance dans la formation des globules rouges, le fonctionnement du système nerveux et du système immunitaire, dans la cicatrisation des blessures et des plaies ainsi que durant les périodes de croissance rapide comme l'enfance, l'adolescence, et la grossesse.

III.4- TRAITEMENTS ACTUELS

Actuellement le plus usité car recommandé par l'OMS est la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine notée CTA (ACT en anglais *artemisin combination therapy*). Elle consiste à combiner l'artémisinine ou un de ses dérivés avec un ou plusieurs antipaludiques de classes thérapeutiques différentes, qui n'ont alors pas les mêmes modes d'actions et donc pas les mêmes cibles.

Les molécules sont présentées sous forme d'associations libres ou fixes :

- Association fixe : les différentes molécules sont conditionnées dans un même comprimé.

Exemples :

- dihydroartémisinine+pipéraquine (ArtekinTM),
 - artésunate + amodiaquine (CoArsucam® ou ASAQTM),
 - Chlorproguanil-dapsone+artésunate (CDATM ou Lapdap plusTM),
 - artemether+lumefantrine (Coartem®) : le plus ancien.
- Association libre : deux ou plusieurs molécules sont conditionnées dans des comprimés différents. Exemples :
 - Artésunate+méfloquine (Artequin®),
 - Artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine (ArsudarTM) présente 29 % d'infestations récurrentes. Cette association ne peut pas être utilisée dans les régions présentant plus de 20 % de résistance à l'un ou l'autre,
 - Artésunate+pyronaridine (OMS-Firme coréenne),
 - Artésunate + atovaquone-proguanil.

Intérêt de ces associations : L'artémisinine et ses dérivés réduisent les hématozoaires d'un facteur de 10000 environ pour chaque cycle asexué soit 10 à 100 fois plus que les autres antipaludiques, de plus ils agissent sur tous les parasites qui infestent l'Homme ; enfin ils ne présentent pas de résistance bien que quelques cas de sensibilité soient publiés.⁵⁶ Ils s'éliminent rapidement (ce qui pose problème), mais en l'associant avec un composé moins efficace, à élimination lente, ils se complètent. L'efficacité thérapeutique est améliorée et la résistance retardée.

Inconvénient : Les effets indésirables possibles seront plus nombreux, de même que le coût du traitement. De fait des combinaisons thérapeutiques non basées sur des dérivés d'artémisinine sont encore assez largement utilisées à travers le globe.

Soulignons toutefois que les associations telles que sulfadoxine-pyriméthamine, atovaquone-proguanil, chlorproguanil-dapsone, ont des cibles pharmacologiques reliées entre elles. Les molécules agissent en synergie et sont donc considérées comme des produits uniques. L'OMS ne les compte pas parmi les combinaisons thérapeutiques antipaludiques.

III.5- LUTTE ANTIVECTORIELLE

La lutte antivectorielle se situe sur deux niveaux : la lutte contre la prolifération et celle contre la piquêre du moustique.

III.5.1- Contre la prolifération

Elle consiste à détruire les moustiques, mais surtout les larves avant qu'elles ne deviennent des adultes capables de transmettre la maladie. Pour cela trois types d'actions peuvent être menées : une action physique, une action biologique et une action chimique.

III.5.1.1- ACTION PHYSIQUE

Elle concerne les aménagements de l'environnement afin de diminuer le nombre de gîtes anophéliens : drainage, comblement, déboisement et même assèchement des zones marécageuses, cependant cette dernière méthode nécessite de gros moyens (est faite aux Antilles par exemple).

Dans ces actions physiques peut également figurer le pétrolage qui concerne les larves contenues dans les eaux temporaires et consiste à verser du pétrole ou un liquide huileux sur la surface des flaques, ce qui tue les larves par asphyxie. Cette méthode est cependant loin d'être écologique !

III.5.1.2- ACTION BIOLOGIQUE

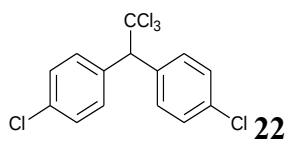
Elle consiste à introduire des prédateurs d'anophèles dans les petits cours d'eaux (poissons et mollusques généralement). C'est une méthode qui présente l'avantage de préserver l'environnement et d'amoindrir les conséquences négatives (pollution, allergies...) des méthodes chimiques.

III.5.1.3- ACTION CHIMIQUE

En fait c'est une action physique qui est menée à l'aide de produits chimiques : elle correspond à l'élimination du vecteur ou de ses larves en utilisant des insecticides organiques et des larvicides par pulvérisation ou épandage : des moyens mécaniques sont utilisés pour répandre des produits chimiques capables d'éliminer les moustiques. La généralisation de la pulvérisation intra-domiciliaire à effet rémanent fait partie des programmes nationaux afin de stimuler l'élimination du paludisme. Les produits utilisés en zone endémique sont généralement des organochlorés avec des structures très variées. Ces composés chimiques très stables possèdent un ou plusieurs atomes de chlore. Ils sont utilisés dans des locaux, ils persistent dans le sol, l'eau et les habitations. Leur avantage est qu'ils ne se dégradent pas rapidement dans la nature ce qui entraîne aussi un inconvénient majeur, son accumulation dans l'environnement (source de pollution). Les organochlorés ont donc été remplacés progressivement par des composés moins persistants. Ce sont des composés à toxicité élevée mais leur toxicité chronique n'est pas clairement définie (elle disparaît quand l'individu n'y est plus exposé). Les plus utilisés sont le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), la dieldrine, et l'hexachlorocyclohexane (HCH). Tous présentent actuellement une résistance.

III.5.1.3.1- Le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)

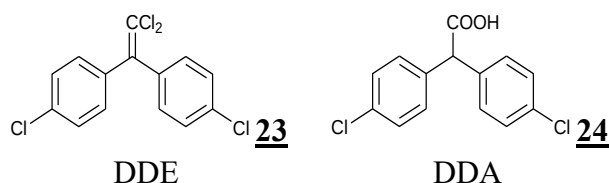
Ses propriétés insecticides sont découvertes depuis 1939 (Paul Hermann Muller, Nobel de médecine 1948). C'est le produit majeur de la lutte contre la prolifération. C'est le pesticide synthétique le plus ancien et le plus dangereux. Il a été pulvérisé un peu partout dans le monde contribuant à l'éradication en 1961 déjà du paludisme dans 37 pays dont le Taiwan et la Jamaïque, puis celle complète de la maladie en Europe. L'exposition à long terme des moustiques au DDT a favorisé l'acquisition d'une résistance chez ces derniers qui demeure même si le produit n'est pas utilisé pendant des années. Le DDT est donc pour cela abandonné (interdit) de longues années et du fait également de sa toxicité élevée. Il a été réintroduit dans les zones endémiques pour ses avantages par rapport aux autres insecticides. Il est associé à des synergistes telles que le diaryl-trifluorométhylcarbinol ($\text{Ar}_2\text{C}(\text{OH})\text{-CF}_3$)⁵⁷ le di-(p-chlorophényl)méthylcarbinol étant le plus actif de cette famille.



Pour usage ménager 5% DDT dans du kérosène. Le DDT est absorbé par voie orale et pulmonaire quand il se trouve sous forme de poussière ou d'aérosol. Cependant, contrairement à l'aldrine et à la dieldrine, la poudre de chlordane n'est pas absorbée par la peau.

1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophényl)éthane

Dans l'organisme le DDT est métabolisé en dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) qui s'accumule dans les tissus gras comme la DDT et en acide dichlorodiphényl acétique (DDA) soluble dans l'eau qui s'élimine dans les urines.



Caractéristiques du DDT

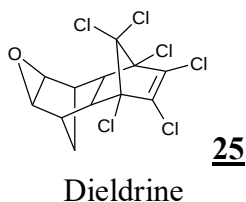
Toxicité : sa toxicité aiguë est relativement basse à l'égard des organismes à sang chaud (homme ; animaux domestiques)

Mode d'action : insecticide de contact, le DDT agit sur les centres nerveux en traversant les téguments du moustique provoquant ainsi la mort par paralysie.

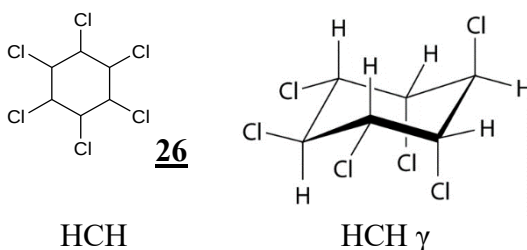
Rémanence : elle est définie comme la période pour laquelle après application un composé peut garder son efficacité au moins à 70 %. Elle est de 6 à 12 mois pour le DDT. Ceci peut changer dans l'environnement car des facteurs physiques (la chaleur élevée raccourcit la rémanence) et chimiques (les sels de fer décomposent le DDT) peuvent l'influencer.

III.5.1.3.2- La dieldrine

C'est un insecticide chloré dont l'inhalation, l'ingestion, ou le contact avec la peau peut provoquer un empoisonnement. Sa dose létale est de 10 mg/kg et sa demi-vie de 5 ans (moins par forte chaleur). La dieldrine est donc un produit extrêmement nocif, à bannir totalement.



III.5.1.3.3- L'hexachlorocyclohexane (HCH)

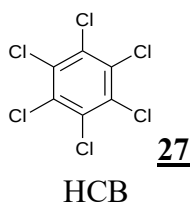


Le produit utilisé est un mélange de différents isomères. L'isomère gamma (γ) est appelé gammexane ou lindane. Il présente beaucoup d'inconvénients :

- 0,33 g de lindane suffit pour contaminer des enfants ;
- l'utilisation de vaporisateurs thermiques entraîne des intoxications aiguës par voie respiratoire ;
- l'application cutanée de formulations à base de 1 % de lindane est source d'intoxications humaines aiguës parfois mortelles ;
- on peut observer une intoxication aiguë par voie inhalatrice : une exposition à une concentration atmosphérique élevée de lindane ($0,5 \text{ mg/m}^3$) peut provoquer cependant des nausées, irritation des yeux, du nez et de la gorge.

Toutes ces raisons, auxquelles est rajoutée la résistance, justifient son abandon.

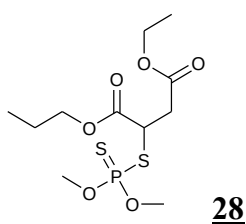
III.5.1.3.4- L'hexachlorobenzène (HCB)



Ce produit n'est plus commercialisé en Europe depuis 1993. Il est interdit en France depuis 1988. Il entraîne une porphyrie cutanée tardive. Cette maladie peut causer des urines de couleur rouge, des lésions cutanées, des changements de couleur de la peau, l'arthrite et des problèmes du foie, du système nerveux, et de l'estomac.

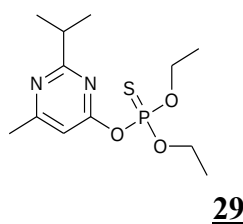
III.5.1.4- ACTION PONCTUELLE : ORGANOPHOSPHORES, CARBAMATES, PYRETHRINOÏDES

Les organophosphates, très puissants, sont éphémères. Ils peuvent être systémiques, de contact (malathion, diazinon, fénitrothion) ou encore fumigènes (vapora). Ils sont utilisés de façon ponctuelle. Les moustiques résistent à certains.



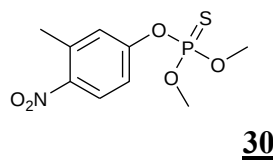
Malathion

Pas dangereux pour l'Homme mais son produit de décomposition le malaaxon est toxique, interdit en France depuis 2000



Diazinon

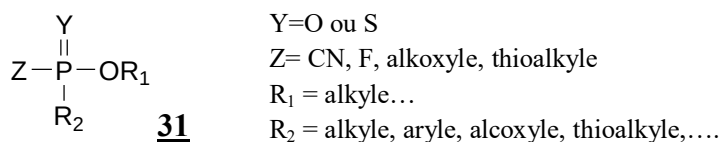
Interdit dans les lieux d'habitation et même fréquentés par des humains



Fénitrothion

Neurotoxique

À côté, on a plus généralement les organophosphorés qui se caractérisent par une structure chimique similaire (ce sont des dérivés d'esters de l'acide phosphorique) et un mode d'action identique (inhibition de l'acétylcholinestérase). Beaucoup d'insecticides organophosphorés ne sont pas directement actifs mais sont activés en produit toxique dans l'organisme.

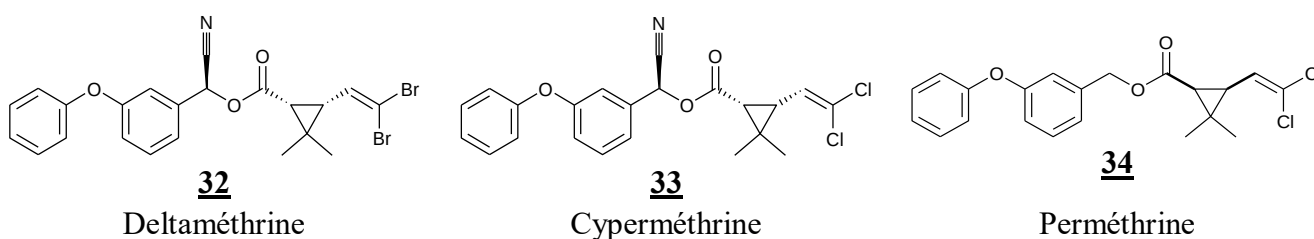


31

Organophosphorés

Les carbamates ont moins d'effet que les produits précédents sur les oiseaux et les personnes ce qui fait qu'ils sont moins toxiques.

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont obtenus à partir de dérivés du pétrole. Ce sont des organohalogénés. Ils s'attaquent seulement aux animaux à sang froid ; ce sont les insecticides domestiques par excellence, en spray mais également imprégnés sur les moustiquaires. La perméthrine **34**, la cyperméthrine **33** et la deltaméthrine **32** sont surtout utilisées dans la lutte contre le paludisme.



Dans quasiment tous les cas, la résistance des moustiques est préoccupante.⁵⁸

III.5.2- Contre les piqûres

Contre les piqûres les moyens utilisés sont :

- les moustiquaires imprégnées (pyréthrinoïdes) ;
- l'usage de répulsifs ;
- le port de vêtements longs le soir car l'anophèle pique la nuit ;
- l'imprégnation de pyréthrinoïdes sur les vêtements (sans danger, ils peuvent subsister à cinq lavages).

III.5.2.1- LES MOUSTIQUAIRES

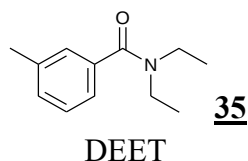
L'utilisation massive de moustiquaires imprégnées d'insecticide est la stratégie de lutte recommandée par l'OMS, en prenant soin de les ré-imprégner régulièrement pour maintenir leur efficacité. Actuellement il existe des insecticides de longue durée avec une rémanence de plusieurs années.

III.5.2.2- LES REPULSIFS

Ils sont plutôt utilisés par les migrants en zones endémiques. Il existe une multitude de produits aussi bien naturels que chimiques. Pour les naturels les études faites montrent que la protection par des plantes aromatiques frottées sur la peau directement dure entre 3 et 20 mn sauf l'*Eucalyptus citriodora* (citriodiol) qui agit jusqu'à 2 heures (4 à 6 h pour les essences commerciales). Nous pouvons citer des produits à base d'huile de *neem* (huile de margousier), de citronnelle, et d'eucalyptus citronné.

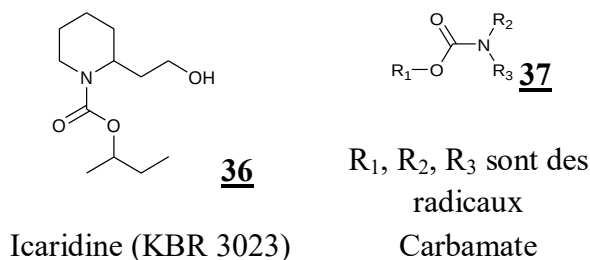
Il existe beaucoup de répulsifs chimiques sur le marché cependant les plus usités sont la DEET **35** et KBR 3023 (**36**).

La DEET a été très étudiée : *N,N*-diéthyl-3-méthylbenzamide (ex *N,N* diéthyl *m*-toluamide). Elle présente un large spectre d'action mais peut déclencher les allergies.



Les *centers for diseases control and prevention* (CDC) le recommandent dès l'âge de deux mois. En France il est interdit aux moins de 6 ans.

Le KBR 3023 ou HIPC est un dérivé de la pipéridine.⁵⁹ Il est encore appelé picaridine, cependant le nom approuvé par l'OMS est icaridin. Ce produit aussi efficace que la DEET, avec les allergies en moins, est un carbamate qui se présente sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. L'icaridine est le produit qui dure le plus longtemps.



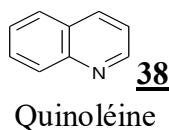
La durée de protection de l'efficacité des répulsifs est fonction de la concentration en produit actif. Il est recommandé de ne pas les utiliser plus de trois fois par jour.

III.6- CLASSIFICATION CHIMIQUE DES ANTIPALUDIQUES

Il n'est pas facile de regrouper les antipaludiques par famille chimique car en se référant à la structure chimique plusieurs représentations semblant n'avoir aucun lien de par leur mode d'action sont observées. On constate que la majorité des antipaludiques répertoriés contiennent des hétérocycles, beaucoup sont des composés aromatiques. Nous en citerons quelques-uns dans ce qui suit.

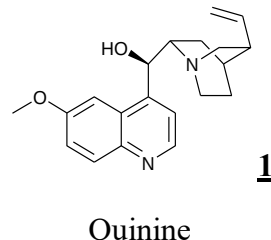
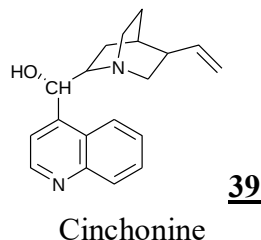
III.6.1- Les quinoléines

C'est le groupe le plus connu des antipaludiques. C'est un hydrocarbure aromatique polycyclique constitué de cycles accolés, résultant de l'assemblage d'un noyau benzénique et d'un noyau pyridinique ce qui conduit à la benzo[2,3-]pyridine ou quinoléine ou à la benzo[3,4]pyridine ou isoquinoléine.



La quinoléine peut également être considérée comme dérivant du naphthalène par remplacement d'un groupement CH par un atome d'azote.

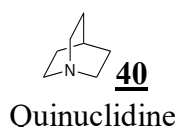
La quinoléine est aussi le produit de dégradation de divers alcaloïdes particulièrement ceux qui dérivent de l'écorce de quinquina : la quinine et la cinchonine étant les plus anciennes.



Remarquons que sans la substitution en β de CH_3O la quinine possède une activité fébrifuge supérieure à la cinchonine. La quinine est la première molécule synthétisée cependant sa première synthèse stéréosélective totale n'a été décrite qu'en 2000.⁶⁰

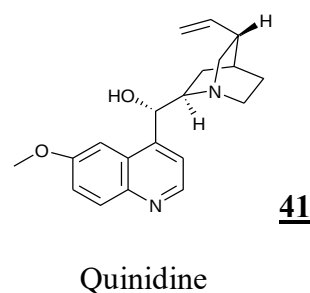
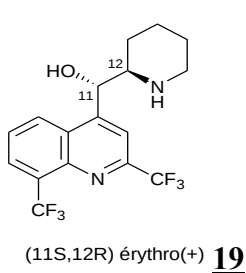
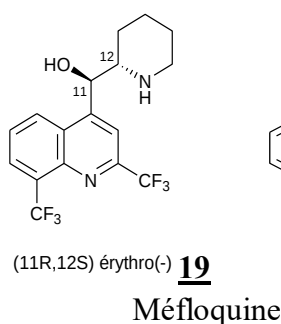
Dans ce groupe on retrouve deux sous-groupes : les aminoquinoléines et les méthanol-quinoléines.

Dans la quinine on retrouve un deuxième noyau bicyclique qui dérive de la quinuclidine.

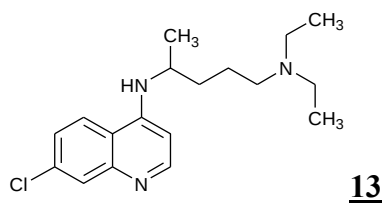


La quinuclidine est basique. Dans la recherche d'analogues plus actifs et moins toxiques, elle sera remplacée par des alkylaminoalkyles.

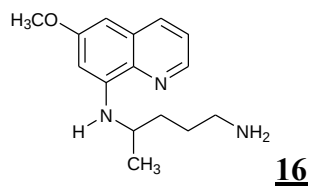
La quinine est une méthanolquinoléine : elle possède donc une fonction alcool. Dans ce sous groupe figurent également la méfloquine et la quinidine (cf. ci-dessous).



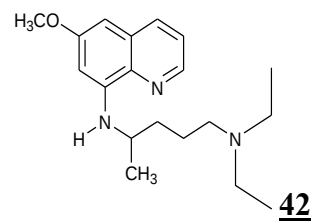
À côté les aminoquinoléines sont caractérisées par une chaîne aminée généralement linéaire fixée à la quinoléine substituée ou non. On distingue les 4-aminoquinoléines (chloroquine, amodiaquine, hydroxychloroquine) (cf. ci-après) et les 8-aminoquinoléines (primaquine, pamaquine) (cf. ci-dessous) où la chaîne aminoalkyle se situe sur les positions 4 et 8 respectivement.



Chloroquine
4-aminoquinoléine



Primaquine
8-aminoquinoléines



Pamaquine

Les 8-aminoquinoléines ont d'abord été synthétisées pour diminuer la photo-toxicité de la quinine tout en conservant son activité. Elles agissent sur les hypnozoïtes, cependant leur effet médiocre sur les stades sanguins asexués, et donc leur peu d'effet sur l'accès palustre est à l'origine de la synthèse des 4-aminoquinoléines. Ces dernières sont moins toxiques et aussi actives que la quinine.

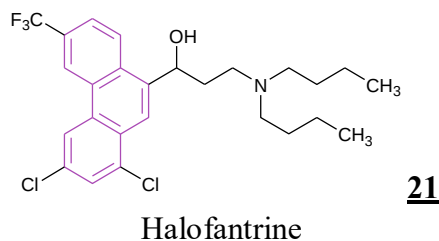
Chez les isoquinoléines, le naphtylisoquinoléine est un produit prometteur isolé d'une plante de la famille *Dioncophyllaceae* (cf. III.2.2).

III.6.2- Les phénanthrènes et les anthracènes

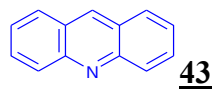
Ce sont des hydrocarbures aromatiques tricycliques.

La jonction d'un noyau naphthalénique et d'un noyau benzénique conduit au benzo-1,2-naphtalène ou phénanthrène et au benzo-2,3-naphtalène ou anthracène. Ces composés diffèrent par la disposition des cycles accolés. Ils sont solubles dans les solvants organiques mais pas dans l'eau.

Dans les phénanthrènes substitués nous retrouvons l'halofantrine. cf. III.3.2.3

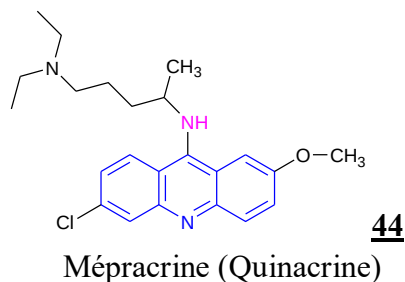


Halofantrine



Acridine

L'anthracène azoté « en son centre » est appelé acridine. Les acridines sont des bases très faibles d'une stabilité remarquable ; en leur adjoignant une chaîne azotée linéaire, on obtient des aminoacridines. La méprarine **44** appartient à ce groupe.



Méprarine (Quinacrine)

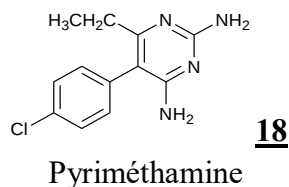
Cette famille a été longuement étudiée ces dernières années.⁶¹

Les acridines sont classées dans beaucoup de cas parmi les quinoléines.

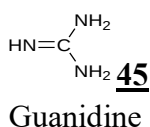
Elles sont très actives sur les stades asexués mais n'ont aucune action sur les hypnozoïtes.

III.6.3- Les diazines

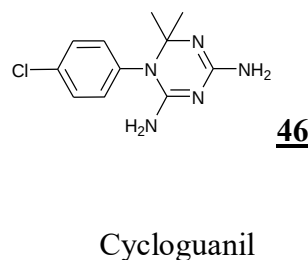
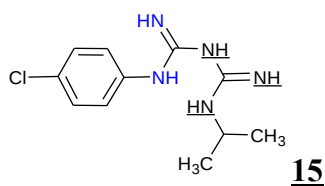
Ce sont des cycles à six chaînons possédant deux atomes d'azote. On distingue l'*ortho*, la *méta* et la *para*-diazine. Des propriétés antipaludiques sont observées seulement chez les métadiazines (1,3-diazabenzène) encore appelées pyrimidines, on peut citer la pyriméthamine **18**.



III.6.4- Les guanidines

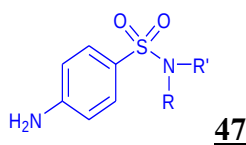


Le noyau guanidine correspond à l'imino-urée. Les composés « guanidiques » sont des dérivés azotés de l'acide carbonique. La biguanine comme son nom l'indique comporte deux fonctions guanidines. On retrouve ici la proguanil **15** et la cycloguanil **46**.



III.6.5- Les sulfamides

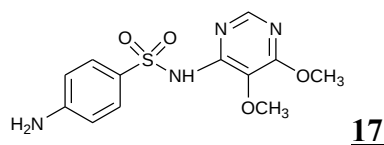
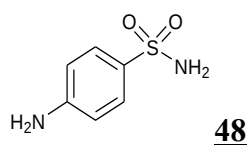
Ce sont les dérivés d'acide sulfonique (ArSO_3H) obtenus par sulfonation des amines primaires et secondaires (un hydrogène est substitué par le groupe SO_2H).



Le composé de base de tous les sulfamides est la sulfanilamide **38** ($\text{R} = \text{H}$).

R et R' étant des radicaux ou des substituants plus complexes.

Une multitude de dérivés ont vu le jour du fait de la toxicité de ce dernier. C'est le premier antibiotique de synthèse prescrit. Dans cette famille on retrouve la sulfadoxine.



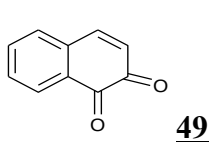
Sulfanilamide

Sulfadoxine

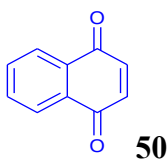
Lorsqu'on soupçonne une sensibilité aux sulfamides, ces produits doivent être définitivement exclus. Sont évocateurs : un rash cutané et des signes d'hémolyse (couleur foncée des urines ou purpura). Les sulfamides peuvent provoquer chez la femme enceinte de graves réactions d'hypersensibilité. D'après des observations faites sur des prématurés, on peut craindre que les sulfamides, en déplaçant la bilirubine (pigment de la bile dont l'accumulation donne la jaunisse) de ses sites de liaison avec les protéines, ne favorisent un ictère nucléaire. Bien qu'ils franchissent facilement la barrière placentaire, rien ne prouve avec certitude que le fœtus soit en danger.⁶²

III.6.6- Les ubiquinones

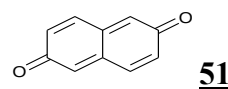
Ce sont des quinones naphthaléniques. Sur les six composés théoriques trois sont observés (cf. ci-après).



49



50



51

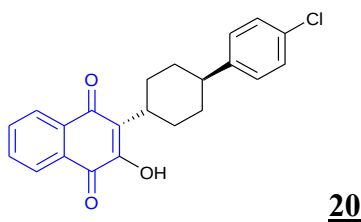
β -naphthoquinone (1,2)

α -naphthoquinone (1,4)

Amphinaaphthoquinone (2,6)

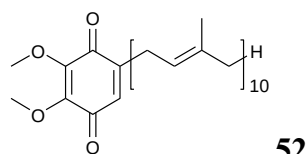
Seule la naphthoquino-1,4-one (**50**) est représentée chez les antipaludiques : par l'atovaquone **20**. Les ubiquinones peuvent également être vues comme l'assemblage d'un benzène et d'une paraquinone.

Les paraquinones ont un pouvoir oxydant qui est le résultat de la capture de deux atomes d'hydrogène et non pas de la cession d'oxygène. Les doubles liaisons conjuguées facilitent les réactions sur le noyau d'où l'obtention des naphthoquinones substituées.



20

Atovaquone



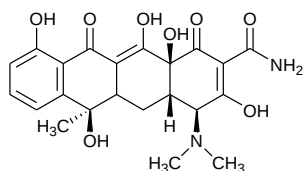
52

Ubiquinone

En fait l'ubiquinone **52** est un transporteur naturel d'électrons. Son effet biologique est identique à celui de l'atovaquone **20**. C'est un antagoniste, il est toujours associé au proguanil **15**.

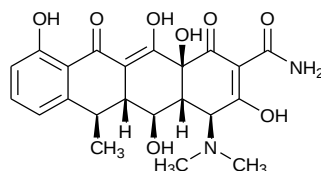
III.6.7- Les cyclines

Les tétracyclines sont constituées de quatre cycles accolés : on peut citer la tétracycline **53** et la doxycycline **54** plutôt utilisée pour la prévention.



Tétracycline

53



Doxycycline

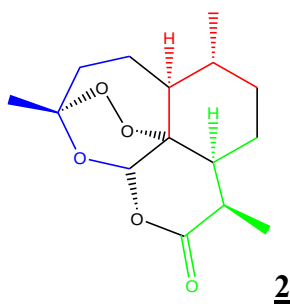
54

Ce sont des composés peu hydrosolubles mais très liposolubles. Leur spécificité est plutôt biologique. Ce sont des antibiotiques.

III.6.8- Les terpènes

L'artémisinine est une lactone. En tant que telle, elle est constituée de terpène en C₁₂ formée de trois unités d'isoprènes composés de base des terpènes et d'une fonction lactone. Les terpènes sont des composés dont la caractéristique chimique commune réside dans leurs structures, un multiple d'une unité à cinq carbones ayant pour base un diène conjugué de 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène), ainsi il existe les monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes... ayant respectivement 2, 3, 4 unités... d'isoprènes.

Les lactones quant à elles sont des esters cycliques issus de la déshydratation de groupes acides carboxyliques et de groupes alcools de la même molécule.



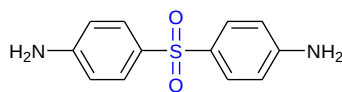
Artémisinine

2

Avec les nouvelles molécules on peut ajouter les trioxanes ; les trioxaquinones qui, bien que dérivées de l'artémisinine constituent un groupe à part. En effet, la trioxaquinone est composée de trioxane et de quinoléine deux chromophores contre le paludisme qui agissent différemment. Le trioxane est un composé cyclique avec deux oxygènes formant un peroxyde lié à un troisième oxygène par l'intermédiaire d'un carbone. Il a longtemps été considéré comme le chromophore de l'artémisinine et de ses dérivés ; plus récemment encore les trioxolanes, les tétraoxanes, etc. (cf. V)

III.6.9- Les sulfones

Caractérisés par O = S = O, le chef de file est le dapsoné (**55**) (contraction de *dipara*-aminophénylsulfone).

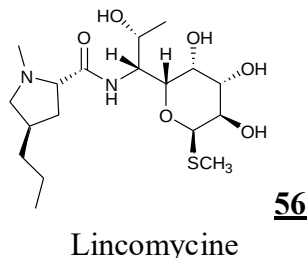


55

Dapsone

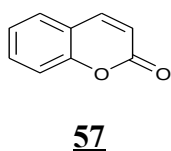
III.6.10- Les lincosamines

Ce sont des dérivés chlorés de la lincomycine **56**, molécule de la classe des lincosamides connues surtout comme antibiotique (inhibe la synthèse protéique en agissant sur le ribosome de la cellule).

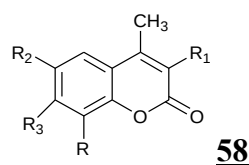


III.6.11- Les Coumarines

Ce sont des hétérocycles oxygénés de la famille des 1-benzopyran-2-one encore appelés chromen-2-one.



Coumarine

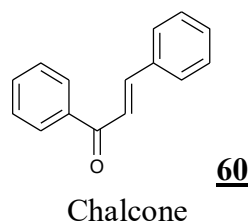
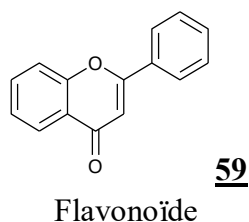


Coumarine substitué

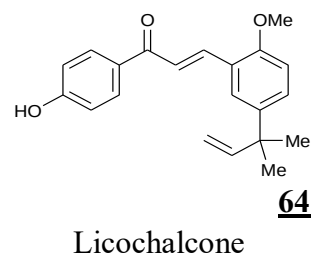
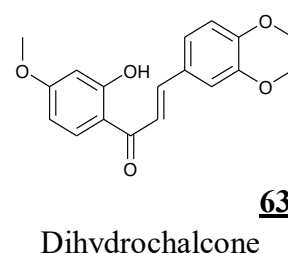
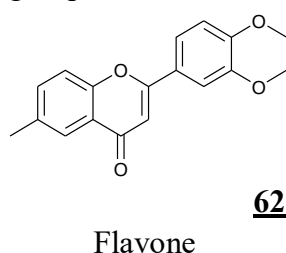
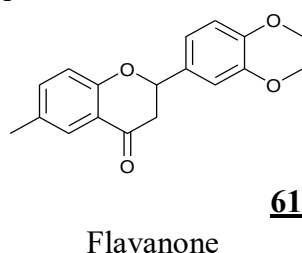
Les coumarines **57** induisent des toxicités dans le métabolisme. C'est pourquoi ils sont surtout exploités dans la recherche sur le cancer. Ils ont cependant une action larvicide et antimoustique. Dans **58** pour $R = R_1 = R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{OH}$, le composé 3,6,8-tribromo-7-hydroxy-4-méthylchromen-2-one élimine 100 % de larves de *A. aegypti* avec de faibles concentrations (10 ppm).⁶³

III.6.12- Les chalcones

Elles sont formées de deux groupes aromatiques liés par trois atomes de carbone α,β -insaturés. 1,3-diphénylprop-2-én-1-one **69**.



Ce sont des intermédiaires dans la synthèse des flavonoïdes **59** certaines classifications les placent d'ailleurs dans ce groupe.

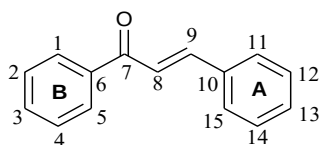


La flavanone **61** et la dihydrochalcone **63** inhibent *P. falciparum* à 100 % dans une étude coréenne ; elles sont cependant très toxiques.⁶⁴ La flavone **62** quant à elle présente une très faible activité. Les chalcones sont utilisées dans la synthèse des composés chimériques ; là, la chalcone est associée à un peroxyde ou un trioxane.⁶⁵ La licochalcone A **64**, isolée des racines de licorice de Chine, en est un exemple.

Si nous numérotions **60**, Motta et ses collaborateurs ont étudié la relation structure activité d'une série 1,3-diphénylprop-2-én-1-one comme agent antipaludique. Pour eux l'activité inhibitrice des cystéines protéases de *P. falciparum* semble liée à des propriétés hydrophobes et stériques.⁶⁶

L'étude d'activité sur W2 et D6 montre que :

- la masse molaire moléculaire influence seulement la D6 ;
- les substituants sur la partie du pont diminuent l'activité du fait des interactions stériques qui se forment ;
- un groupement électrodonneur sur A augmente l'activité ;
- la quinolinyl sur B croît également l'activité ;
- le meilleur élément de la série est le 3-(4-méthoxyphényl)-1-(4-pyrol-1,4-phényl)prop-2-én-1-one qui a une activité comparable à celle de la licochalcone.



L'antipaludique chalcone idéal aurait donc une fonctionnalité hydrophobe sur le cycle A et un petit hétérocycle lipophile (pour la disponibilité orale). Le meilleur élément de la série est le 3-(4-méthoxyphényl)-1-(4-pyrol-1,4-phényl)prop-2-én-1-one qui a une activité comparable à celle de la licochalcone.

Cette classification est vaste ! De plus avec le développement de nouvelles molécules, il existe de nouvelles familles issues de produits naturels très complexes s'identifiant à plusieurs de ces familles chimiques. Ainsi un composé peut se retrouver dans plusieurs classes du fait de la complexité de certaines structures ce qui ne nous permet pas de donner des mécanismes d'action structurels communs dans la plupart des cas. Enfin, cette classification est non représentative des modes d'action. Les molécules agissant sur le vivant, la classification de ces antipaludiques se fera en se référant plutôt à leur action biochimique et biologique.

III.7- CLASSIFICATION SELON LE MODE D'ACTION

Toutes les maladies ont une base biochimique. Il est généralement nécessaire de connaître la cause et les mécanismes intervenant dans la genèse d'une maladie pour la traiter de façon efficace. Il est donc plus judicieux de classer les éléments selon leur mécanisme biologique et biochimique.

Les médicaments agissent sur les différents stades du *Plasmodium* au cours de son cycle d'évolution. Ainsi il existe plusieurs phases où le parasite peut être vulnérable, chacune constituant une cible potentielle pour des médicaments :

- **lors du développement** asexué des tissus ou des cellules, il s'agit alors de schizonticides :
 - dans les hépatocytes l'agent soignant agit contre les hypnozoïtes qui murissent lentement et prévient ainsi les rechutes : c'est un **schizonticide tissulaire** ;

- dans le sang il agit contre les formes asexuées, cause des manifestations cliniques et guérit donc l'accès palustre : c'est un **schizonticide sanguin** ;
- sur les formes sexuelles (gamétocytes), interrompant ainsi la transmission de la maladie : c'est un **gamétocytocide** ;
- durant le cycle sporogonique, suspendant la maturation des gamétocytes : c'est alors un **sporonticide**.

En plus de cette première classification on remarque que le parasite agit sur une cellule or cette dernière est constituée d'organites divers très différents de par leur rôle dans la cellule. L'action des médicaments dépendra donc de l'élément de la cellule où ils agiront. Trois cibles sont possibles :

- le siège du transport nutritionnel : la membrane plasmique avec ses phospholipides, ses canaux calciques et ses parasitophores ;
- les éléments clés de la biosynthèse des acides nucléiques : le cytoplasme (le cytosol), et deux organites essentiels (les mitochondries, et l'apicoplaste) ;
- le siège de la digestion de l'hémoglobine qui correspond au siège de la cristallisation de l'hème et à celui de la défense contre le stress oxydatif également : la vacuole digestive.

Ainsi nous distinguons :

- Les médicaments qui agissent sur l'hémozoïne ou sa formation : les inhibiteurs d'hémozoïnes ;
- les inhibiteurs de PfAT6 ;
- et les inhibiteurs d'acides nucléiques.

III.7.1- Les inhibiteurs d'hémozoïnes ou détoxificateurs de l'hème

Pour bien comprendre ce mode d'action il faut savoir que :

- l'hémoglobine, association d'une partie protéique (la globine) et d'une structure moléculaire complexe centrée sur un atome de fer (hème) est indispensable à la respiration cellulaire ; il porte l'oxygène et le gaz carbonique de la respiration. (cf. Figure 11) ;
- dans sa vacuole digestive, le parasite dégrade l'hémoglobine de la cellule hôte. Le déchet qui en résulte constitue l'hémozoïne ; c'est un pigment malarique encore appelé hématine.

Dans cette catégorie figurent les quinoléines.

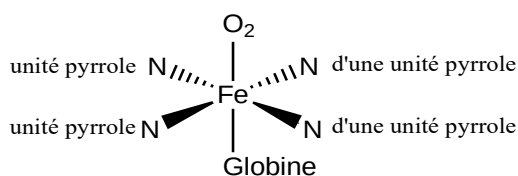
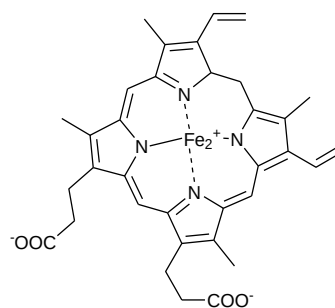


Schéma d'une unité hème oxygénée fixée sur une unité globine

Hémoglobine = quatre unités hème globine



Hème = protoporphyrine + fer

Figure 11 : De la protoporphyrine à l'hémoglobine

III.7.1.1-LES DERIVES QUINOLEIQUES

Ici nous retrouvons deux classes chimiques :

- les dérivés de type 1. Ces médicaments sont des bases faibles, diprotonées et hydrophiles à pH neutre. Ils comprennent les 4-aminoquinoléines : la chloroquine, l'amodiaquine, la pyronaridine, la pipéraquine, l'hydroxychloroquine ;
- les dérivés de type 2. Ceux-là sont des bases beaucoup plus faibles encore, de plus ils sont liposolubles à pH neutre. Les méthanolquinoléines : avec la quinine (antipaludique naturel) l'halofantrine, la luméfantrine et le méfloquine.

Les deux groupes semblent interagir différemment avec leur cible putative,⁶⁷ cependant, la cible est la même et le mécanisme est identique. Il passe par une inhibition par interruption de la formation du β hématine.

Mécanisme d'action

Divers mécanismes sont proposés dans ou en dehors de la vacuole. Pour la chloroquine, il prévient la cristallisation de l'hémozoïne.

D'autres propositions sont faites. Il s'agit notamment de :

- l'inhibition de la synthèse des protéines (Surolia et Padmanaban, 1991) ;
- l'inhibition de la lipase FV (Ginsburg et Geary, 1987) ;
- l'inhibition de la protéinase aspartique (van der Jagt et al. 1986) ;
- et l'inhibition de l'ADN et l'ARN de synthèse (Cohen et Yielding, 1965; Meshnick 1990).

Toutes ces propositions citées par Ollario ne sont pas suffisamment convaincantes car elles contiennent des éléments de contradictions.⁶⁸

L'hypothèse retenue est que l'hème (Fe (II) PPIX) est libéré dans la vacuole à la suite de l'action combinée d'au moins deux enzymes ; en présence d'oxygène moléculaire, Fe (II) PPIX est oxydé en Fe (III) PPIX, l'oxydation étant accompagnée de la formation de l'anion superoxyde. Pour survivre le parasite doit piéger des radicaux oxygène pour former du peroxyde d'hydrogène. L'hème libéré de la molécule est aussitôt oxydé en protoporphyrine ferrique toxique. Ce dernier inhibe les protéases dans le cytoplasme du parasite. Une polymérisation intervient in situ sous l'influence de l'hème polymérase produisant un matériel cristallin insoluble, l'hémozoïne ou pigment malarien qui précipite dans le cytoplasme du parasite au cours de la maturation.

Un autre mode d'action a été décrit dans la vacuole digestive pour la chloroquine, cependant, il semble généralisable. La chloroquine agit essentiellement sur l'élimination de l'hème. En effet, elle affecte les différentes étapes de la vie du parasite dans le cycle, après son ingestion par l'hémoglobine. La chloroquine s'accumule dans la vacuole digestive. Ce qui a pour effet la mort du parasite par empoisonnement. Cette accumulation serait sélective du fait de la faible basicité de la chloroquine : à pH neutre, le médicament non chargé peut se diffuser à travers la membrane. À pH acide, il est sous sa forme protonée, ne pouvant traverser la membrane, il est alors piégé dans la vacuole.⁶⁹

La méfloquine monoprotique s'accumule moins.

III.7.1.2- LES DÉRIVÉS DE L'ARTÉMISININE

La différence avec les quinoléines est qu'au lieu d'une inhibition, ce serait plutôt une alkylation de l'hème.

Mécanisme d'action :

Le peroxyde en se liant avec le Fe (II) PPIX est activé par stress oxydatif ce qui aboutit à la formation de radicaux libres toxiques pour le parasite (cas de l'artéméther).

Le peroxyde bloquerait la PfATPase, enzyme qui permet au parasite de pomper le calcium, l'empêchant ainsi de se développer (cas de l'artémisinine).

Soulignons que le mécanisme des dérivés de l'artémisinine est plus complexe que ce qui est décrit dans ce paragraphe et le suivant (cf. V.6)

III.7.2- Les inhibiteurs de pfat6

Ils interfèrent avec le mécanisme de l'hémoglobine en libérant des radicaux conformément à l'explication proposée au paragraphe précédent. Ce groupe concerne essentiellement l'artémisinine et ses dérivés.

Mécanisme d'action :

Il passe par une inhibition de l'enzyme ATP6 chez le parasite.

III.7.3- Les inhibiteurs des acides nucléiques

Ce sont des antimétabolites, leurs structures sont assez similaires à celles de métabolismes utilisés par l'organisme pour effectuer la synthèse d'un corps au point que ce dernier les confonde (définition). Ils bloquent ainsi la division du noyau de l'hématozoaire et, sont constitués des antifolates, des naphtoquinones et des antibiotiques.

III.7.3.1- LES ANTIFOLATES

Ils agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques (une diminution de la synthèse des pyrimidines entraîne une diminution de la formation d'ADN, de méthionine et de sérine). L'activité est exercée à tous les stades de la croissance du cycle érythrocytaire asexué et sur les jeunes gamétocytes.

Les antifolates sont subdivisés en deux classes :

- les inhibiteurs de la dihydroptéroate synthétase (DHPS) : les antifolates de classe I ;
- les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR) : les antifolates de classe II.

III.7.3.1.1- Les antifolates de classe I :

Ces inhibiteurs de DHPS, encore appelés antifoliniques regroupent deux familles chimiques : les sulfamides et les sulfones. Les plus communs sont la sulfadoxine 17, le sulfalène 65 et la dapsons 55. Ces composés ont une faible efficacité sur le *Plasmodium* ainsi qu'une haute toxicité d'où leur non utilisation en monothérapie. Leur intérêt repose sur la synergie qu'ils développent en présence des antifoliques. Le plus puissant de ces inhibiteurs est la dapsons 55 (contraction de dipara-aminophénylsulfone). Elle n'est plus utilisée en monothérapie sur *P. falciparum*, ni sur *P. vivax*). Les combinaisons les plus observées sont :

- le mélange sulfadoxine-pyriméthamine (Fanzidar®) est le plus connu, car recommandé jadis en zone endémique par l'OMS. Cependant il a présenté très tôt une résistance ;
- le triméthoprim-sulfaméthoxazole pour les patients porteurs du virus HIV ;

- le proguanil-dapsone : pour la prophylaxie et le traitement ;⁷⁰ remarquons que récemment ce mélange est associé à l'artésunate pour former une trithérapie,⁷¹ et en bithérapie la proguanil **15** est remplacée par la chlorproguanil **66** plus réactive.

III.7.3.1.2- Les antifolates de classe II :

Ils sont peu biodisponibles, et la plupart sont des prodrogues : leur utilisation *in vivo* nécessite leur transformation en une forme plus active. Ils sont donc surtout utilisés en association. Dans ce groupe se retrouvent les diaminopyridines et les biguanidines. Nous pouvons citer :

1- le proguanil **15** est le premier antifolate antipaludique répertorié. Il s'est révélé plus actif que la quinine dans le modèle aviaire selon Curd et ses collaborateurs.⁷² C'est une prodrogue qui se métabolise en sa forme triazine, le cycloguanil **46** qui, lui, est inhibiteur de la DHPS du plasmodium. La chloration du noyau phényle et son association avec les diaminopyrimidines vont augmenter la puissance de cette classe d'antifolates.⁷³

2- Le chlorproguanil **66** découle de la chloration du noyau phényle du proguanil ; son métabolite actif par analogie est le chlorcycloguanil **67**. Il est recommandé pour la prophylaxie,⁷⁴ seul ou en combinaison avec la chloroquine, bien que les doses recommandées soient inadéquates pour la prophylaxie.⁷⁵ Elle est actuellement combinée à la dapsone **55**.

3- La pyriméthamine **18**. De la famille des 2,4-diaminopyrimidines, elle est l'antifolate la plus utilisée contre le paludisme. Elle est utilisée en combinaison avec la sulfadoxine **17**, un inhibiteur de la DHFR. Elle a cependant été utilisée sous forme de monothérapie (Daraprim®) en prophylaxie.

Mode d'action

Pour le type I : le médicament mime l'acide *p*-aminobenzoïque (PABA). La formation du dérivé pyrophosphate de dihydroptéroate de hydroxyméthyldihydroptérine catalysé par DHPS est ainsi évitée.

Pour le type II : des inhibiteurs de la DHFR vont mimer le cycle ptéridine du dihydrofolate, le substrat naturel, afin d'entrer en compétition avec lui pour s'accaparer du site actif de l'enzyme.

III.7.3.2- LES NAPHTOQUINONES

Elles agissent sur les fonctions mitochondriales. La plus connue, l'atovaquone bloque la chaîne de transfert des électrons au niveau de son enzyme clé la dihydroorotate deshydrogénase (DHODase). Seule, l'atovaquone a peu d'impact thérapeutique ; elle développe cependant une grande synergie en l'associant à un autre médicament pour une bithérapie : avec le proguanil elle bloque partiellement la synthèse de la pyrimidine.

L'atovaquone est aussi efficace dans les cas de *P. falciparum* chloroquinosensible que dans les cas de *P. falciparum* chloroquinorésistant. Il faut noter cependant qu'une résistance apparaîtra rapidement si ce médicament est utilisé en monothérapie. L'atovaquone présente un antagonisme *in vitro* avec les composés à base d'artémisinine et les quinoléines, mais une synergie avec le proguanil (même en présence d'une résistance) et la tétracycline **53**.

Mode d'action

Il est généralement admis que l'atovaquone agit sur la chaîne de transfert mitochondriale d'électrons. En effet, il empêche la synthèse de l'ATP, en mimant le substrat naturel, l'ubiquinone, en inhibant le transfert d'électrons des mitochondries de l'ubiquinol au

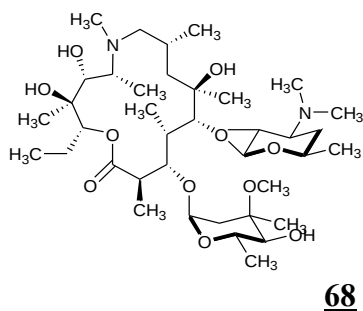
cytochrome c par la dépolarisation des mitochondries du plasmodium...⁷⁶ Cette spécificité a été attribuée aux caractères structurels uniques du cytochrome b du parasite.⁷⁷

III.7.3.3-LES ANTIBIOTIQUES

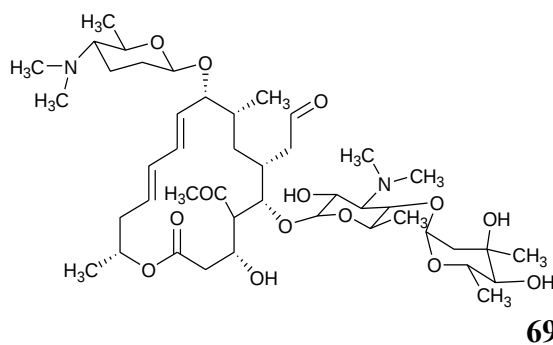
On retrouve essentiellement :

- des tétracyclines : tétracyclines (53), doxycyclines (54) ;
- des macrolides et des lincosamides : azithromycine (68), spiramycine (69), clindamycine (70) ;

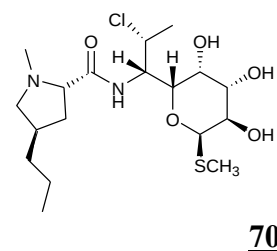
Une activité antipaludique est également observée avec des quinolones, plus précisément les fluoroquinolones.



Azithromycine



Spiramycine,



Clindamycine

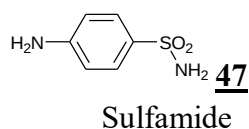
Soulignons que les sulfamides 47 et les triméthoprimes 71, antifolates, sont aussi des antibiotiques.

Signalons que les premiers antibiotiques utilisés contre le paludisme sont des tétracyclines : la chlortétracycline (l'auroéomycine) en 1950 déjà, puis l'oxytétracycline 53 (la terramycine) sur les accès simples de *P. falciparum* et *P. vivax*.

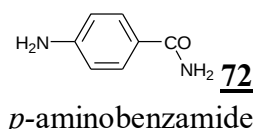
Mode d'action

Ils peuvent inhiber la synthèse protéique. Les macrolides et les lincosamides du groupe MLS ainsi que les tétracyclines agissent sur le ribosome pour inhiber la synthèse protéique. Les fluoroquinolones agissent sur l'ADN alors que les sulfamides et les triméthoprimes agissent sur la synthèse de l'acide folique. Ils agissent sur le même principe. Considérons :

1-le cas des sulfamides : leur effet antibiotique est dû à leur similitude avec le *p*-aminobenzamide.



Sulfamide



p-aminobenzamide

En tant que métabolites, ils inhibent la croissance bactérienne en interférant avec leur processus métabolique. Les bactéries ne font pas la distinction entre sulfamide et *p*-aminobenzamide ; elles incorporent donc le sulfamide lors de la synthèse enzymatique de l'acide folique, élément essentiel à leur croissance cellulaire. Les sulfamides n'interfèrent cependant pas avec les processus métaboliques des êtres humains puisqu'ils ne synthétisent pas d'acide folique.

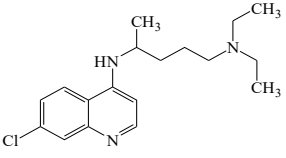
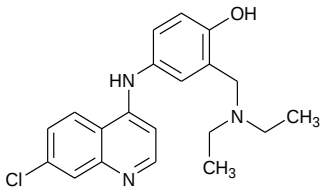
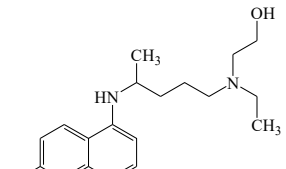
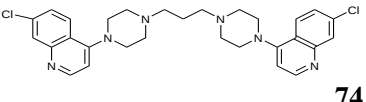
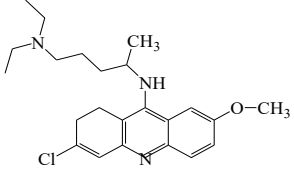
2- le cas de la doxycycline (54) : il existe une relation dépendant de la dose et du temps quant à l'efficacité de la doxycycline sur les stades érythrocytaires. Les cyclines sont actives sur les trois

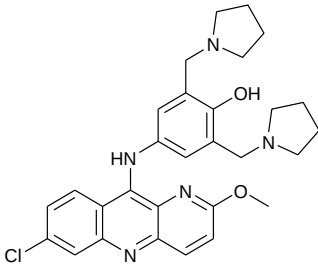
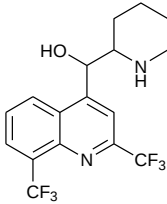
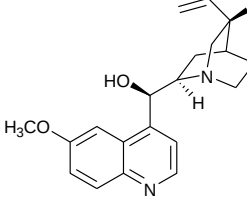
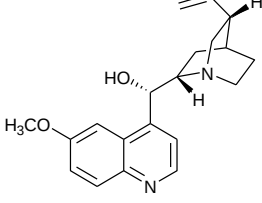
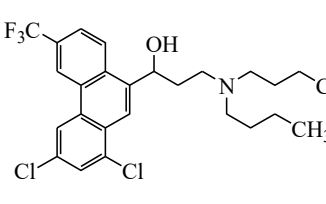
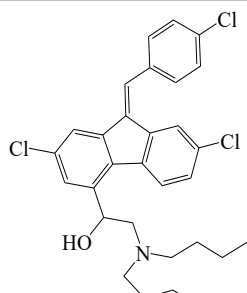
stades de développement asexué érythrocytaires de *P. falciparum* de manière équivalente.⁷⁸ Les trophozoïtes âgés et les jeunes schizontes seraient plus sensibles à la doxycycline que les trophozoïtes jeunes et les schizontes âgés.⁷⁹ La doxycycline est donc inefficace dans la prévention des reviviscences (à partir d'hypnozoïtes) à *P. vivax* ou *P. ovale*.

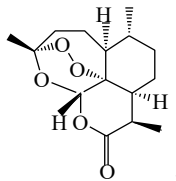
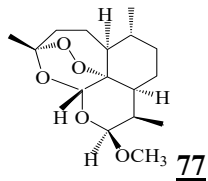
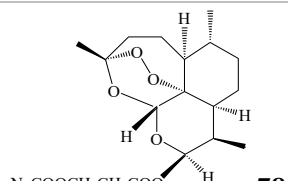
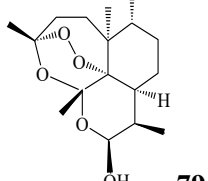
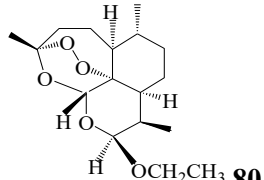
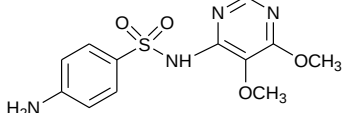
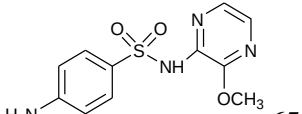
La figure 12 nous montre à quel niveau agissent les médicaments antipaludiques.

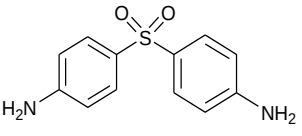
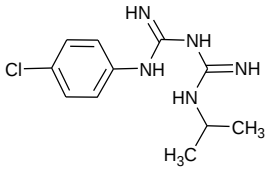
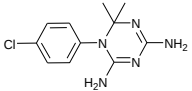
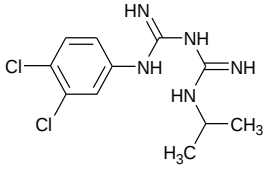
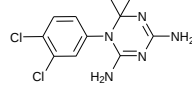
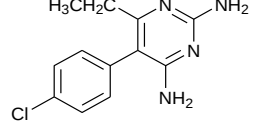
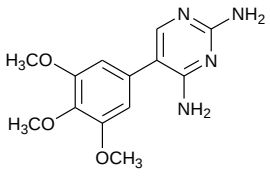
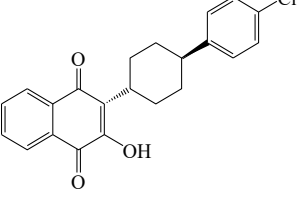
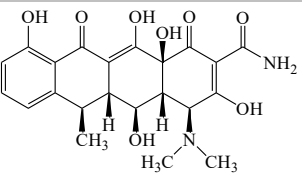
Les molécules du chapitre se retrouvent dans le tableau ci-après (Tableau 2) avec leur classe chimique et leur action. Nous placerons les 8-aminoquinoléines en fin de tableau car leur site d'action est inconnu.

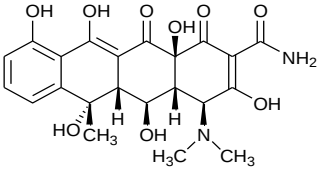
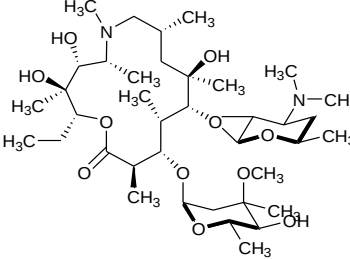
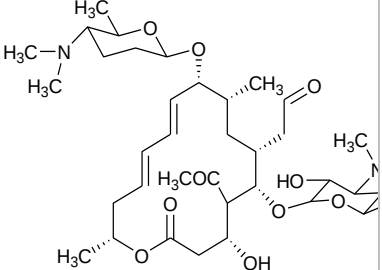
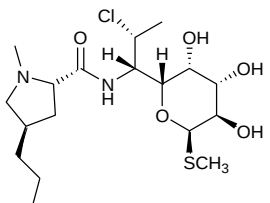
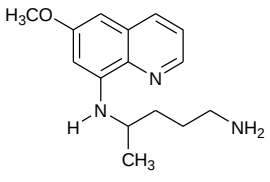
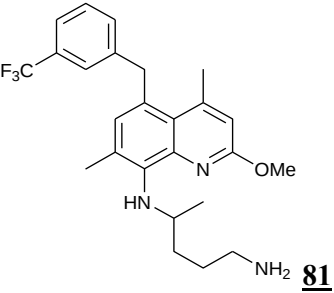
Tableau 2. Structure des molécules les plus courantes citées dans le chapitre III

SEQUENCE BIOCHIMIQUE	CLASSE	FAMILLE CHIMIQUE	STRUCTURE	MODE D'ACTION	CARACTERISTIQUES
Inhibiteur d'hémozoïne	Dérivés quinoléiques	4-amino-quinoléines	 13 Chloroquine	Schizonticides sur les formes érythrocytaires. Interfère avec détoxification de l'hème par l'hématozoaire	Surdosage entraîne cardiotoxicité. Résistance de <i>P. falciparum</i> partout.
			 14 Amodiaquine	Schizonticides sur les formes érythrocytaires des plasmodies humains : trophozoïte et schizonte. Altère la polymérisation de l'hémozoïne (pigment du parasite intraérythrocytaire) avec l'hémoglobine, donc la consommation de cette dernière.	Existe résistance croisée Cardiotoxicité moins fréquente que pour chloroquine après surdosage
			 73 Hydroxychloroquine	Schizonticide sur les formes érythrocytaires	Demi-vie très longue
			 74 Piperaquine	Schizonticide sanguin	= Quinacrine en anglais Utilisé également contre « creutzfeldt jacob » N'est plus usité pour paludisme
		Aminoacridine 4-amino-quinoléine aussi	 44 Mépacrine		

Benzonaphthyrine Aussi méthanol-quinoléine	 75 Pyronaridine	Schizonticide sanguin. Actuellement son association avec artésunate étudiée.	Actif sur les souches de <i>P. falciparum</i> chloroquino-et méfloquinorésistantes. Non commercialisée, car molécule estimée 4 fois plus chère que la chloroquine
	 19 Méfloquine	Schizonticide sanguin	Très soluble dans les alcools mais peu dans l'eau. Sensible à la lumière
	 1 Quinine : 8S, 9R	Schizonticides endoérythrocytaires actifs sur les trophozoïtes endoérythrocytaires des diverses plasmodies	Avec la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine, proviennent de la plante <i>quinquina</i>
	 41 Quinidine : 8R, 9S		Enantiomère de la quinine
	 21 Halofantrine	n'est pas indiquée pour le traitement du paludisme multirésistant (résistance simultanée à la méfloquine et à la chloroquine) ni pour le traitement des recrudescences	Cardiotoxique (<u>Phénanthrène méthanol</u>).
	 76 Amylalcool (luméfantrine)	Même effet que les méthanolquinoléines	Utilisé en association avec l'artéméter (coartem) Encore appelé benflumétol <u>Analogue de Phénanthrène méthanol</u>.

	Les inhibiteurs PfAT6	Artémisinine	 Artémisinine <u>2</u>	Schizonticide à action rapide. Agit sur de nombreux stades du parasite, depuis les jeunes anneaux jusqu'aux schizontes matures. Activité gamétocytochrome également observée.	Agit sur tout cependant son utilisation ne se justifie qu'en association ou en l'absence des autres médicaments
			 Artémether <u>77</u>	Idem que pour artémisinine	Neurotoxique + actif et plus toxique que l'artémisinine ; soluble dans l'huile
			 Artésunate <u>78</u>	Idem que pour artémisinine	Soluble cependant évolue en DHA. Plus toxique que l'artémisinine mais moins qu'arteether et artémether.
		Dérivés de l'artémisinine	 Arténimol (αDHA^a) <u>79</u>	Idem que artémisinine pour l'action	Soluble dans l'huile, évolue en DHA
			 Artéether <u>80</u>	Même action que artémisinine ; instable, devient DHA.	+ actif et plus toxique que l'artémisinine ; soluble dans l'huile. Non utilisée en thérapie car plus toxique que celles qui la précèdent
Les inhibiteurs des acides nucléiques	Antifolate antifolinique Antifolate de type 1 Formation des dihydroptéroate de PABA ^b + ptéridine catalysée par DHPS	Sulfamides Analogues et antagonistes de l'acide paminobenzoïque	 Sulfadoxine <u>17</u>	Se fixe aux protéines plasmiques. inhibe sa dihydroptéroate synthétase (DHPS)	Elimination lente
			 Sulfalène <u>65</u>		

		Sulfone	 55 Dapsone		S'utilise en association
	Antifolate antifolique	Biguanidines	 15 Proguanil  46 Cycloguanil	Inactif par lui-même, inhibe la dihydrofolate reductase par son métabolite hépatique, le cycloguanil. Effet marqué sur les stades tissulaires hépatiques de <i>P. falciparum</i> .	Le cycloguanil est la substance active. A une certaine activité prophylactique et une activité schizonticide sanguine mais n'a aucun effet sur les hypnozoïtes, donc aucune activité antirechute.
			 66 Chlorproguanil	Schizonticides endo-érythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate reductase.	67  Le chlorcycloguanil est la substance active
		Diaminopyrimidines	 18 Pyriméthamine	Schizonticides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate reductase.	Utilisé en association avec sulfamide ou dapsone
			 71 Triméthoprime	Schizonticide endoérythrocytaire par inhibition de la dihydrofolate reductase.	Utilisé chez les porteurs du VIH
	Naphtoquinones	Hydroxynaphtoquinone	 20 Atovaquone	Analogue de l'ubiquinone, qui sélectivement inhibe le transport intra-mitochondrial des électrons chez le parasite donc la synthèse d'ATP.	Inhibition de la Dihydroorotate déshydrogénase (DHOD) Altération du transport des électrons au niveau du cytochrome bc1
	Antibiotiques	Tétracyclines	 54 Doxycycline		Bonne prophylaxie pour les zones à méfloquino-résistance

			 53 Tétracycline = Oxytétracycline	Inhibe la production de protéines essentielles au plasmodium	
		Macrolides	 68 Azithromycine		Moins actif que méfloquine en prophylaxie cependant maintenu pour les porteurs du VIH
			 69 Spiramycine		
		Lincosamides	 70 Clindamycine	Inhibiteur de la synthèse protéique en interrompant l'élongation de la chaîne peptidique ou en bloquant un site de ribosomes ou en faisant une mauvaise lecture du code génétique	
	Quinoléines	8-amino-quinoléines	 16 Primaquine	Gamétocytocide de tout plasmodium humain, schizonticide tissulaire. Agit sur les hypnozoïtes	Seule forme ayant une activité radicale contre les hépatocytes
			 81 Tafénoquine	Pas encore sur le marché mais étude en phase II Phase III annoncée depuis avril 2014 par GlaxoSmithKline (GSK) et Medicines for Malaria Venture (MMV)	Intérêt : action prolongée, demi-vie mesurée en semaine plutôt qu'en heure

			<chem>CCN(CC)CC[C@H](C)Nc1ccc2cc(OC)ccc2n1</chem> 42 Pamaquine	Mécanisme pas connu mais cure radicale sur <i>P. vivax</i> et <i>P. malaria</i> actif contre tous les plasmodies humains	Plus toxique que la chloroquine et la primaquine ; d'où son remplacement par cette dernière.
--	--	--	---	---	---

Légende tableau 2 : a-DHA = dihydroartémisinine ; b-PABA acide *para*-aminobenzoïque

Cas de *Plasmodium falciparum*

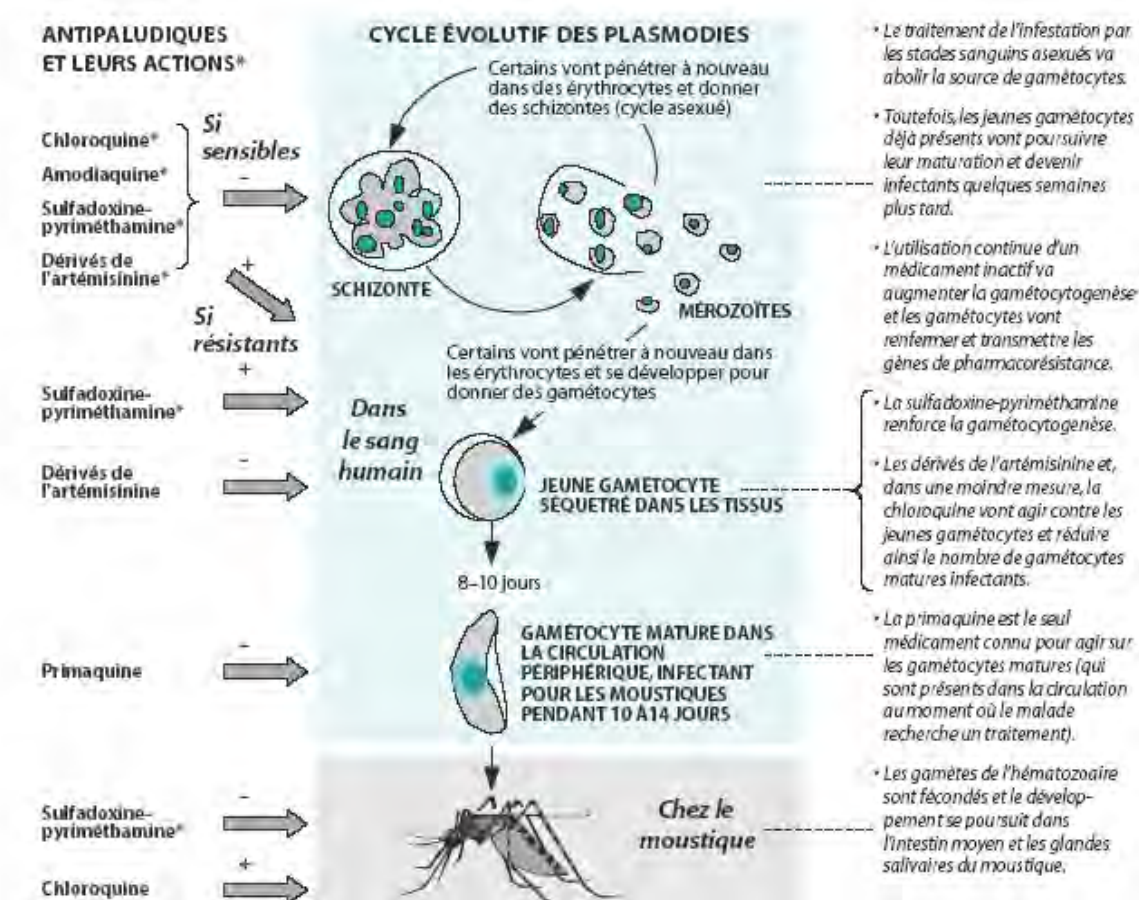


Figure 12: Transmission de *Plasmodium falciparum* et actions des antipaludiques (who 2006)

CHAPITRE IV : RÉSISTANCE

Elle nous intéresse dans la mesure où elle justifie la quête de nouvelles molécules. Trois points nous intéressent : la résistance des plasmodies, celle de l'anophèle aux différents moyens de lutte et enfin le mécanisme d'action qui nous permet de mieux connaître le phénomène et l'immunologie qui le régit.

IV.1- RÉSISTANCE DES PLASMODIES AUX MÉDICAMENTS

Les premières résistances sont apparues en Asie du Sud-est, dans certaines régions d'Amérique du Sud, de l'Afrique de l'Est puis de l'Ouest.

La résistance à *P. malariae* est relativement récente si on la compare à celle de *P. vivax* et *P. falciparum*. La résistance à *P. falciparum* aux schizonticides sanguins pose le plus de problème. Les premières résistances sporadiques sont signalées dans la première décennie du siècle dernier déjà. La résistance est apparue depuis lors contre toutes les classes d'antipaludiques à l'exception jusqu'à présent des dérivés de l'artémisinine.

Sous l'effet de la pression médicamenteuse, les parasites élaborent des mécanismes de résistance par des voies métaboliques qui leur permettent de ne plus être sensibles aux médicaments. Les seuils de résistance sont fonction du taux de parasites dans le sang. Trois sont dénombrés correspondant à des résistances de stades 1, 2, 3 notées R_1 , R_2 , R_3 respectivement. Elles se définissent par :

- une disparition de la parasitémie observée au septième jour, suivie d'une réapparition du parasite pour R_1 ;
- une diminution de la parasitémie après suivi du traitement pour R_2 ;
- aucune diminution (significative) de la parasitémie au stade R_3 .

Notons l'introduction également, de la sensibilité (S) quand la réduction de la parasitémie est inférieure à 25 % après 2 jours de traitement avec un frottis de paludisme négatif à partir du 7^{ième} jour.

Autour de R_1 , R_2 , R_3 , l'OMS définit trois zones d'appartenances : A, B, C respectivement selon le type de résistance que le pays présente. Actuellement l'expression zone 1 (2 ou 3) est plus utilisée que zone A (B ou C). Le Sénégal appartient à la zone 2.

L'OMS définit la résistance aux antipaludiques comme étant la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales (ou supérieures) à celles recommandées mais s'inscrivant dans les limites tolérées par le sujet sous réserve que la forme du médicament actif contre le *Plasmodium* puisse atteindre cette dernière ou l'hématie infestée pendant la durée nécessaire pour agir normalement.²

IV.1.1- La résistance aux dérivés quinoléiques

IV.1.1.1- RÉSISTANCE À LA CHLOROQUINE

La chloroquine a longtemps était le médicament du paludisme car : elle est facile à obtenir, son coût est modeste, elle est facile à administrer, et elle n'a pas beaucoup d'effets secondaires. C'est la résistance la plus répandue. (cf. Figure 13).

IV.1.1.2- RÉSISTANCE À LA QUININE

Elle date de plus de cent ans en Amérique Latine actuellement elle est moyenne en Asie du Sud Est, dans l'Ouest de l'Océanie et est beaucoup moins fréquente en Afrique et en Amérique du Sud Elle existe surtout en Asie cependant elle est moins compliquée que pour la chloroquine. En effet, il suffit d'augmenter la dose. L'autre solution consiste à l'associer à la tétracycline. D'une manière générale, la résistance aux médicaments antipaludiques dépend de la zone géographique. (cf. Figures 13, 14, 15).

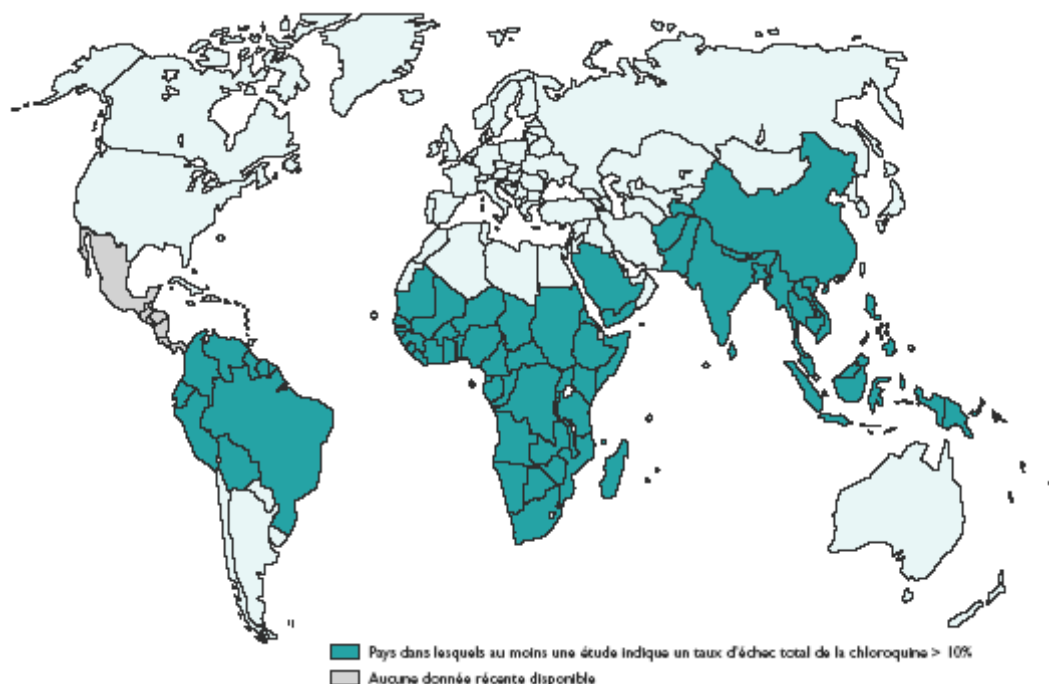


Figure 13 : Distribution de la chloroquinorésistance



Figure 14 : Distribution de la résistance à la méfloquine

IV.1.2- Résistance aux antifoliniques

Elle existe partout par petits foyers et survient après utilisation sur une large échelle de la pyriméthamine ou des biguanines. (cf. Figure 15).

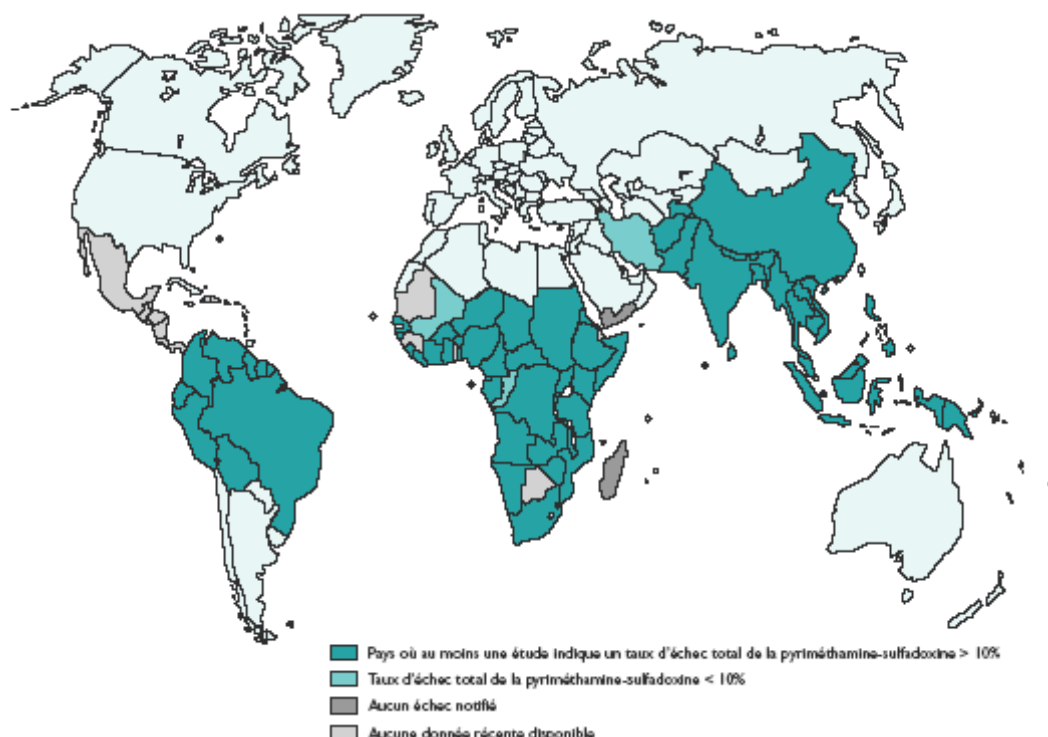


Figure 15 : Distribution de la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine

Signalons qu'il existe quelques cas confirmés de résistance à l'halofantrine, dont un cas à Madagascar (1993).¹²

IV.2- RÉSISTANCE DES ANOPHÈLES

La résistance des vecteurs aux insecticides s'explique mieux selon des critères biologiques plutôt que chimiques. Notons toutefois qu'elle peut être due :

- à la détoxification naturelle des insecticides par des enzymes ;
- ou à une mutation de la cible de l'insecticide.

Les différents mécanismes de résistance⁸⁰ :

IV.2.1- La résistance métabolique

La plus commune chez les insectes. Elle repose sur les systèmes enzymatiques que possèdent les insectes pour assurer la détoxification naturelle des éléments étrangers.

Trois catégories d'enzymes interviennent dans cette fonction :

- les estérases ; (enzymes intervenant dans l'hydrolyse des esters)
- les monooxygénases à cytochromes P450 ;
- les glutathion-S-transférases. (détoxifie enzyme).

Ces enzymes surproduites permettent alors de métaboliser ou de dégrader les molécules insecticides avant qu'elles n'agissent.

Cette surproduction d'enzymes peut être due à une :

- modification d'un gène régulateur contrôlant le degré d'expression de l'enzyme ;
- augmentation du nombre de copies des gènes qui codent ces enzymes.⁸¹

IV.2.2- La résistance par modification de la cible

Elle repose sur la modification de la cible de l'insecticide, plus précisément les récepteurs ou des enzymes du système nerveux.

IV.2.3- La résistance comportementale

Elle repose sur une modification du comportement de l'insecte lui permettant d'éviter un contact avec la molécule d'insecticide. La résistance comportementale est moins bien connue que les autres mécanismes de résistance.

IV.3- IMMUNOLOGIE

Par définition c'est la branche de la médecine qui étudie les réactions immunitaires de l'organisme et en tire des applications d'ordre prophylactique et thérapeutique. Pour notre part, nous retiendrons qu'elle régit la résistance au *Plasmodium*. En effet, cette dernière est due essentiellement à une immunité relative ou à des facteurs génétiques humains.

IV.3.1- L'immunité relative¹⁵

Elle correspond à la prémunition, équilibre hôte-parasite acquis après plusieurs années d'exposition à transmission constante (cf. II.2). Elle disparaît :

- après 12 à 24 mois d'absence de la zone endémique ;
- aux deuxième et troisième semaines de grossesses chez la femme ;
- après une ablation de la rate (qui synthétise les déchets du sang).

La prémunition du paludisme serait, en effet, supportée par l'immunité humorale, et non, comme on l'a longtemps pensé, par l'immunité cellulaire.

IV.3.2- Les facteurs génétiques humains

Il s'agit essentiellement de facteurs de résistance érythrocytaires. On peut noter des :

- modifications de la chaîne β de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE) ;
- modifications des taux de synthèse des chaînes de globine (thalassémies) ;
- modifications d'un enzyme érythrocytaire essentiel (G6PD) ;
- modifications des caractères de la membrane et du cytosquelette des érythrocytes (groupe sanguin Duffy (cf. II.4.3-)), (ovalocytose héréditaire).

Des facteurs de résistances non érythrocytaires sont observés chez certains antigènes d'histocompatibilité (HLA).

IV.4- MÉCANISME DE RÉSISTANCE

Les mécanismes de résistance s'expliquent biologiquement. Ceux qui ont été décrits sont :

- des mutations dans des gènes ou des modifications dans des copies de gènes par rapport à la cible du médicament ;

- des mécanismes de transport membranaire qui modifient les concentrations intraplasmodiales du médicament.

La résistance de *P. falciparum* est surtout observée, puis celle de *P. vivax*.

Remarquons que malgré le rôle de la vacuole digestive dans le mode d'action des quinoléines, la chloroquinorésistance n'est pas associée au pH de la vacuole digestive.⁸²

IV.4.1.- Résistances dues à des mutations

Ce sont les cas les plus observés notamment chez les aminoquinoléines et les antifolates.

IV.4.1.1- CHEZ LES AMINOQUINOLEINES :

La chloroquinorésistance est multigénique chez *P. falciparum*. Au début une mutation au niveau d'un gène codant pour un transporteur *P. falciparum* chloroquine-résistance (PfCRT) est observée (remplacement d'une lysine par une thréonine au niveau du codon 76). Ensuite en présence de mutations du PfCRT, des mutations ponctuelles dans un deuxième transporteur (le PfMDR₁) modulent le degré de résistance de *P. falciparum in vitro*. La résistance à l'amodiaquine semble liée à celle de la chloroquine pour une raison encore non définie. Les positions 72 à 76 étant essentielles à la fixation de la dé-éthylamodiaquine, son métabolite actif, leur mutation est source de résistance.

IV.4.1.2- CHEZ LES ANTIFOLATES :

Le processus semble identique pour les antifoliques et les antifoliniques ; seule la cible change. Pour les premiers, la résistance aussi bien à *P. falciparum* qu'à *P. vivax*, résulte pour les pyriméthamines et les biguanides, de l'acquisition séquentielle de mutations dans le gène *dhfr* codant pour la dihydrofolate réductase (DHFR), chaque mutation conférant une diminution progressive de la sensibilité. On note la résistance *in vitro* du proguanil et celle *in vivo* de l'association pyriméthamine-sulfadoxine liées toutes les deux à des mutations spécifiques de gènes. Pour les seconds, la résistance se développe progressivement au fur et à mesure des mutations du gène codant pour la dihydroptéroate synthétase de *P. falciparum* (PfDHPS) enzyme cible qui est également une protéine bifonctionnelle avec l'hydroxyméthylpterine pyrophosphokinase (PPPK) l'enzyme de la sulfadoxine pour les sulfamides et les sulfones. Chez *P. vivax* également les mutations de la DHPS semblent jouer un rôle dans la résistance. L'atovaquone (ubiquinone) présente également une résistance due à des mutations ponctuelles dans le gène *cytB* codant pour le cytochrome B.

IV.4.2- Résistances liées aux mécanismes de transport membranaire

La résistance à la méfloquine et aux aminoalcools structurellement apparentés résulte, chez *P. falciparum*, d'amplification du gène *Pfmdr* qui code pour la glycoprotéine-p, une pompe membranaire grosse consommatrice d'énergie.

L'atovaquone, biguanine n'est jamais utilisé seul car c'est un antagoniste (récepteur) ; en association avec le proguanil, c'est ce dernier qui agirait sur la membrane mitochondriale et non le cycloguanil, son métabolite actif (qui agit sur la DHFR. cf. modes d'action III.7.3.2).

La résistance à l'artémisinine quant à elle a pour cible le PfATPase,⁸³ une pompe ATPase ionique-dépendant du réticulum endoplasmique du *Plasmodium*, apparentée au transport cationique. En effet, il semblerait que l'artémisinine et ses dérivés régulent « négativement » cette pompe⁸⁴ en inhibant exactement un calcium ATPase (PfATP6) très similaire au calcium (Ca^{2+}) ATPase du réticulum sarcoplasmique endoplasmique (SERCAs).⁸⁵ Cette hypothèse est encore discutée.⁸⁶ Des réductions de sensibilité *in vitro* sont observées mais elles sont trop faibles pour avoir un effet *in vivo*.

Pour les antibiotiques, jusqu'en 2007 aucune résistance n'a été signalée sur la doxycycline.⁸⁷ À ce jour, il n'existe encore à notre connaissance, aucun marqueur moléculaire associé à une résistance de *P. falciparum* à la doxycycline, aux antibiotiques d'une manière générale.

CHAPITRE V : L'ARTÉMISININE ET SES DÉRIVÉS

V.1- ARTÉMISININE

V.1.1- Découverte

À la suite de la forte résistance des *Plasmodiums* face aux médicaments, le gouvernement chinois en 1967 fait faire un screening de tous ses remèdes traditionnels à la recherche de nouveaux anti paludiques. Parmi la centaine de plantes sélectionnées, les extraits d'une « herbe », l'*Artemisia annua* « quinghao » pour les chinois, présentèrent une activité encourageante sur *Plasmodium berghei* ; ce qui se traduit par l'isolement et la purification de sept composés sesquiterpéniques différents. Le plus actif d'entre eux, stable et facilement cristallisable,⁸⁸ est caractérisé et nommé « quinghosu » (essence de « quinghao »).⁸⁹ Il deviendra artémisinine. Ce produit très prometteur présente cependant quelques inconvénients.

V.1.2- Structure

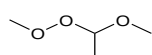
L'artémisinine est formé de quatre cycles. C'est un sesquiterpène formé donc de trois unités d'isoprène. Il possède également une fonction lactone. Mais ce qui fait sa spécificité ce sont ses deux oxygènes formant un peroxyde lié à un autre oxygène par l'intermédiaire d'un carbone, conduisant ainsi à un peroxycétal ou percétal. Ce dernier étant cyclique est dénommé trioxane.



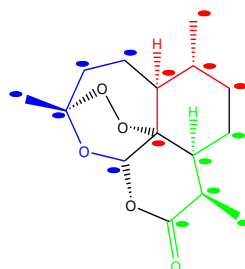
Isoprène



Lactone



Percétal



Artémisinine

V.1.3- Importance de l'artémisinine

V.1.3.1- AVANTAGES

L'artémisinine a été utilisée avec succès contre les souches chloroquinorésistantes des *Plasmodiums*. Une disparition très rapide de la fièvre et de la parasitémie est observée (plus rapide que tous les antipaludiques qui lui sont antérieurs).⁹⁰ Sa toxicité est faible,⁹¹ sa demi-vie d'élimination est d'une heure environ avant qu'il ne soit transformé en métabolites inactifs par l'intermédiaire d'enzyme ;⁹² c'est un médicament bien toléré. De plus il ne présente pas de résistance, juste une sensibilité *in vitro* très peu significative.⁶⁷

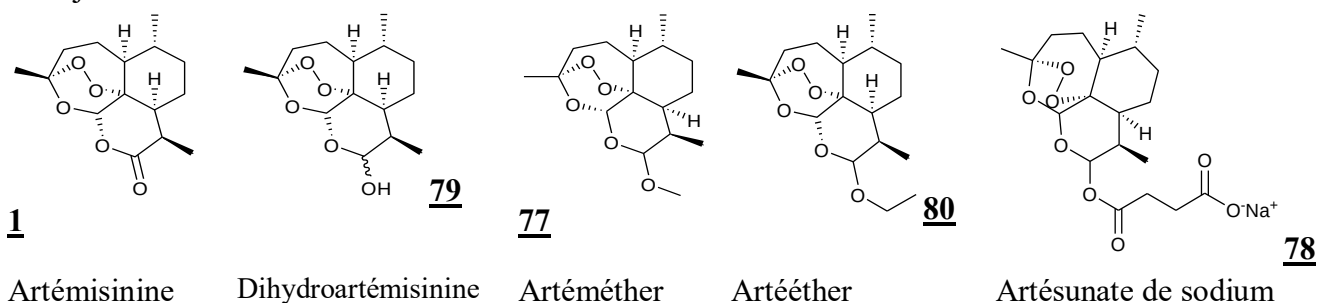
V.1.3.2- INCONVENIENTS

L'inconvénient majeur de l'artémisinine est sa pauvre biodisponibilité. En effet elle est très peu soluble dans l'huile et dans l'eau. De plus son activité orale est très faible (car le cycle s'ouvre).

Enfin le pourcentage de recrudescence du parasite est élevé après traitement. Cela est dû à la faible durée de vie de l'artémisinine. L'extraction et la purification d'extraits de l'*Artémisia annua* se fait avec des rendements maximum de 0,1 % d'où la nécessité de la synthèse afin de préserver l'environnement mais ce composé est très complexe, ce qui entraîne un coût de synthèse totale élevé.

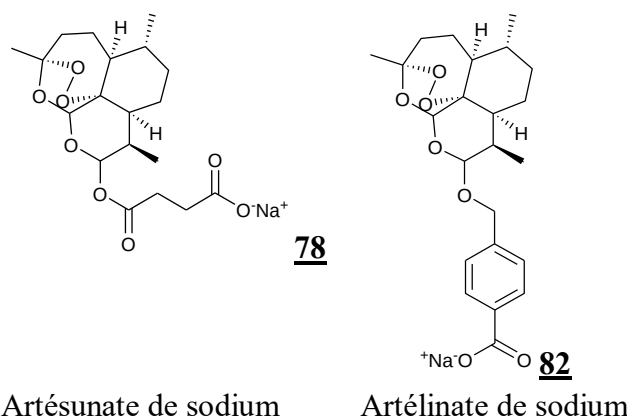
V.2- DÉRIVÉS DE PREMIÈRE GÉNÉRATION

La faiblesse du rendement d'extraction de produit pur nécessite de nouvelles molécules (raison écologique). La première génération a permis de pallier à ce fait et en même temps aux inconvénients cités plus haut. Cependant, la structure de l'artémisinine étant très complexe, de légères modifications seront faites sur la molécule mère afin d'améliorer dans un premier temps ses propriétés pharmacologiques. La fonction la plus accessible de l'artémisinine étant la lactone, les premières modifications se feront à son niveau, en C₁₀ ; Pour améliorer la solubilité la fonction lactone est réduite en présence de borohydrure de sodium (NaBH₄) en un hémiacétal, un lactol pour donner la dihydroartémisinine (DHA) **79** dans un solvant polaire anhydre. Le cycle trioxane est renforcé du fait de l'élimination de l'attraction de la fonction carbonyle. Le produit obtenu est cependant instable. Pour y remédier un substituant est fixé au groupe hydroxyle. Dans un premier temps des alkyles simples obtenus en faisant réagir des alcools variés à la DHA sous catalyse acide (en présence de BF₃). Les éthers substitués sont plus actifs que l'artémisinine. Cependant leur durée de vie est plus courte et ils sont plus toxiques que l'artémisinine. Les plus marquants de cette série sont l'artéméther **77** et l'artééther **80**,⁹³ solubles dans l'huile mais pas dans l'eau où ils s'hydrolysent en DHA ; Or un dérivé soluble est nécessaire afin de pouvoir injecter le futur médicament d'où l'idée de préparer des sels. Un sel efficace est trouvé : le sel de sodium de l'acide artésunique obtenu en estérifiant le DHA, avec l'anhydride succinique en présence d'une base de Lewis (d'où l'utilisation de la pyridine comme solvant) : l'artésunate **78**. Ce composé est capable de réduire rapidement la parasitémie et de rétablir un individu dans le coma lors du paludisme sévère.⁹⁴ Les inconvénients : la recrudescence est rapide ; ce nouveau produit a une toxicité supérieure à celle de l'artémisinine mais moindre par rapport à celle de l'artéméther et de l'artééther. Il est soluble mais a cependant une mauvaise stabilité en solution aqueuse (due à la rupture de l'hémiester qui correspond à l'hydrolyse en DHA). En pratique il est dissous dans une solution de bicarbonate de sodium dans du dextrose par exemple juste avant l'injection.⁹⁵



Afin de contourner ce problème le sel se fera sur un aryle plutôt qu'un alkyle.⁹⁶ Le carbonyléther développé **82** est non seulement plus stable en solution aqueuse mais en plus a une durée de vie entre 1,5 et 3 heures dans le plasma contre 45 mn pour le DHA et 1,9 à 2,6 heures pour

l'artémisinine.⁹⁷ Son activité est supérieure à celle de l'artémisinine et celle de l'artésunate sur *P. berghei* ;⁹⁸ une plus faible toxicité est également notée.⁹⁹



Ce sel de l'acide artélinique (**82**) a une meilleure concentration dans le plasma, une meilleure biodisponibilité, en plus de la faible toxicité par rapport aux dérivés qui précèdent. On retrouve les mêmes propriétés que l'artésunate avant son instabilité en phase aqueuse. C'est donc un antipaludique oral effectif.

Soulignons toutefois que les thérapies courantes sont basées sur l'artéméthér et l'artésunate.

V.3- INTÉRÊT DE LA MOLÉCULE ET DE SES DÉRIVÉS

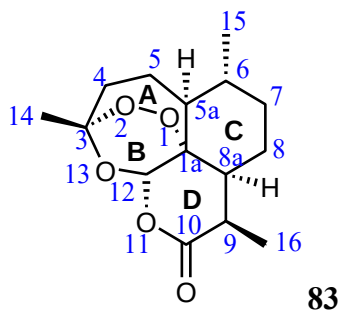
L'artémisinine et ses dérivés constituent les schizonticides les plus puissants et les plus rapides connus à ce jour. Une réduction de la biomasse parasitaire de l'ordre de 10^6 à 10^8 pour 3 jours de traitement est observée. De même chaque cycle asexué de 36 à 48 h subit une diminution de cellules parasitées d'un facteur de 10^4 d'une manière générale.¹⁰⁰ Ils interviennent dans tous les stades érythrocytaires et ont également une action gamétocytocide (surtout sur les jeunes gamètes). Ils agissent également sur tous les *plasmodiums* humains. Cependant ils ne sont recommandés que dans le cas de paludisme dû à *P. falciparum*. L'artémisinine est actuellement interdit (du moins non recommandé) en monothérapie et en prophylaxie afin de diminuer les risques de résistance. Leur toxicité est assez bien tolérée ce qui est compréhensible vu que les dérivés sont des molécules qui ont été « retravaillées » à partir d'une famille de molécules de base généralement issues d'une substance active d'un produit naturel, ce qui diminue les inconvénients ; ces derniers étant corrigés au fur et à mesure. Actuellement aucune étude clinique n'a montré une résistance significative. Cependant des cas sporadiques de sensibilité sont observés *in vitro* sur certaines souches en Guyane française et au Sénégal notamment.⁶⁷ Quelques cas de résistance aux associations avec l'artéméthér sont également signalés en 2008 en Asie du Sud-Ouest, au Cambodge.¹⁰¹ L'artémisinine et ses dérivés peuvent être utilisés pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse seulement, le premier n'ayant pas été suffisamment étudié. Ces avantages en faisaient un traitement de choix dans les zones endémiques présentant une résistance au plasmodium et où la sensibilité à la quinine est réduite. Cependant pour pallier à leur recrudescence tout en diminuant les risques de résistances et en augmentant leur durée d'action, ils sont utilisés en association avec d'autres antipaludiques à durée de vie plus longue même s'ils sont moins actifs sur le parasite.

V.4- DÉRIVÉS DE SECONDE GÉNÉRATION

Ils sont préparés à partir de l'artémisinine ou de l'acide artélinique, avec pour objectif l'amélioration :

- des stabilités métabolique et chimique ;
- de la durée de vie des molécules ;
- de la biodisponibilité et de la toxicité.

La numérotation ci-après sera adoptée dans la suite du document pour les différentes positions des atomes et les différents cycles de l'artémisinine. Elle est plus commode que la numérotation systématique qui ne tiendrait pas compte de la position des atomes d'oxygène du peroxyde.



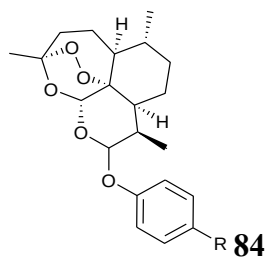
Les produits de deuxième génération sont essentiellement substitués en C₁₀. Ceci s'explique par le fait que les produits de première génération contiennent des fonctions acétals qui se métabolisent en DHA, très actifs sur *Plasmodium falciparum* (le DHA issu de la réduction par NaBH₄ de l'artémisinine est 6 fois plus actif que ce dernier¹⁰²). D'où, dans un premier temps, la synthèse d'un grand nombre d'éther oxyde en C₁₀. Cependant, la découverte de l'activité neurotoxique du DHA sur le modèle animal^{103,104} oriente par la suite la recherche en C₁₀ afin d'éviter la métabolisation des composés. Ainsi, la deuxième génération de dérivés d'artémisinine peut être classée en deux groupes :

- ceux avec une fonctionnalité acétal en C₁₀, et dans ce cas un groupe chimique qui confère une stabilité à l'acétal est introduit ;
- ceux qui suppriment l'oxygène exocyclique de la première génération ou le remplacent par un carbone ou un hétéroatome (généralement N ou S) afin de résister au métabolisme du DHA.

V.4.1- Introduction d'un groupement chimique qui stabilise l'acétal

V.4.1.1- LES ARYLES ACETALS

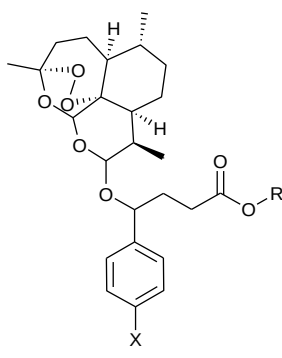
Ils ont été conçus pour vaincre la phase I du métabolisme oxydatif de la première génération. En effet, les alkyles sont sensibles à la dé-alkylation oxydative due **au cytochrome P450** chez les alcoxy (oxydation catalytique). Les groupements aryles y sont **résistants** d'où la synthèse des composés aryloxy.¹⁰⁵ Les plus intéressants sont les dérivés phenoxy de formule générale (84) : les résultats *in vivo* indiquent que l'activité est égale à celle de la DHA et est supérieure à celle de l'artéméther. De plus, 2,7 mg/kg sont suffisants sur *P. berghei* (par voie orale) pour avoir 50 % de réponse contre 4,0 mL/kg pour l'artésunate pour le plus actif.¹⁰⁶



Différents radicaux R ont été étudiés, le plus attrayant étant **84a**, R = CF₃ qui présente sur *Plasmodium berghei* une meilleure activité antipaludique que l'artésunate.

V.4.1.2- LES COMPOSÉS ANALOGUES DE L'ACIDE ARTÉLINIQUE

Les connaissances sur l'artésunate et sur l'artélate ont été utilisées pour développer une nouvelle classe de molécules. Pour obtenir des analogues avec une meilleure biodisponibilité à partir de l'acide artélinique, beaucoup d'efforts seront fournis par Lin et Miller en 1995 entre autres.⁹⁷ La manipulation de **la densité électronique** du cycle aromatique et **l'effet stérique** du carbone benzylique conduisent à une multitude de produits parmi lesquels la famille **85**.¹⁰⁷ Le composé **85a** donne les meilleurs résultats sur *P. berghei* parmi les dérivés de l'acide artélinique : son activité orale *in vivo* est supérieure à celle de l'acide.¹⁰⁸



85a	X = Cl	R = H
85b	X = Br	R = H
85c	X = NO ₂	R = Me

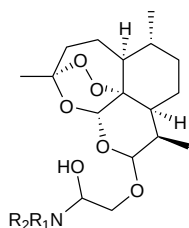
Les composés avec un groupement fonctionnel attracteur sur leur noyau aromatique montrent une croissance substantielle de leur activité et les composés avec un petit substituant sur leur carbone benzylique présente une activité moindre par rapport au substituant volumineux. Les caractères lipophiles et stériques de la molécule ont donc leur importance dans l'activité.¹⁰⁹

V.4.1.3- LES COMPOSÉS AZA

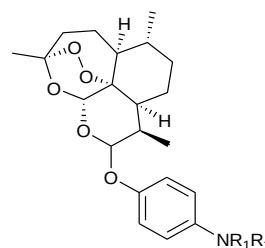
Sont désignés ainsi les composés à cycles contenant l'hétéroatome N, l'azote. Cette appellation découle du système de Hantzsch-Widman (nomenclature pour les composés ne comportant pas plus de 10 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes. Le nom est formé en combinant les préfixes de la nomenclature de remplacement correspondant a(ux) hétéroatome(s) et une terminaison indiquant la grandeur et le degré de saturation du cycle).

L'intérêt des composés analogues aza : bases de Lewis, ils se protonnent au niveau de leur(s) amine(s) augmentant ainsi l'acidité dans la vacuole digestive.¹¹⁰ Cette dernière devient alors plus perméable, ce qui a pour effet **d'augmenter la concentration en médicament pour sa bioactivation par l'hème**.

Les dérivés aza (**86**) et (**87**) ci-après présentent une acido-sensibilité en C₁₀ due à la fonctionnalité « acétal ». (**87**) est un hétéroaryle.



86

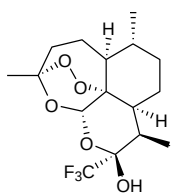


87

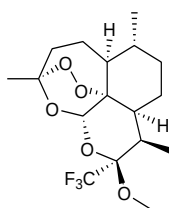
V.4.1. 4- LES COMPOSÉS FLUORÉS

Les **composés fluorés** offrent des propriétés biologiques intéressantes. Une étude comparative d'analogues en C₁₀ de composés fluorés avec leurs précurseurs non fluorés ont montré que les premiers étaient plus actifs.¹¹¹

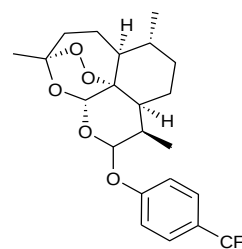
Pour améliorer la stabilité et la solubilité de la fonction acétal entre autres, un trifluorométhyle est ajouté en C₁₀. Le 10 α -trifluorométhylhydroartémisinine **88** est l'un des premiers analogues fluorés alors synthétisé. Plus actif que l'artémisinine il a cependant une demi-vie trop courte.¹¹² Un radical y est adjoint, le composé obtenu (**89**) est 33 fois plus stable que l'artéméter dans un milieu acide (estomac simulé).¹¹³ De plus, 1,25 mg/kg sont suffisants sur *P. berghei* (par voie orale) pour avoir 50 % de réponse contre 2,5 mL/kg pour l'artéméter. Enfin, avec la même approche qu'au paragraphe V.4.1.1, le composé **84a** peut être cité dans ce groupe.



88



89



84a

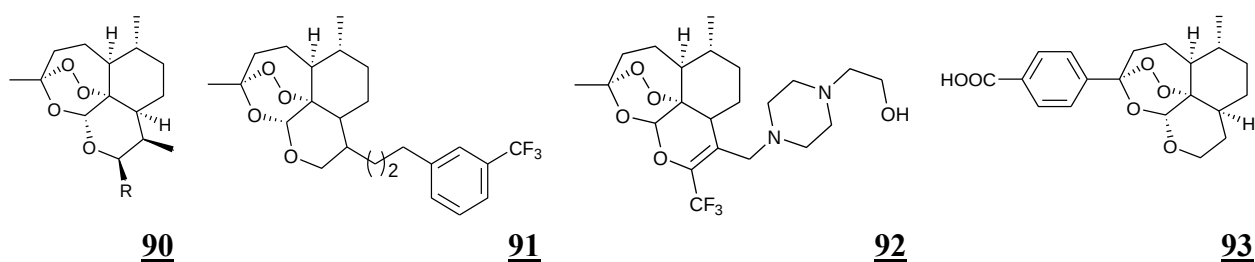
V.4.2- Utilisation d'un lien non acétal

V.4.2.1-LES 10-CARBA-ANALOGUES

Ce sont des molécules moins sensibles en milieu acide du fait de l'**absence de l'oxygène exocyclique** en C₁₀. Ces deoxoartémisinines ont une durée de vie plus longue que leurs analogues acétals.

L'oxygène est enlevé, l'ajout de radicaux variables¹¹⁴ avec R = H, nBu, allyle, nPr conduit au deoxoartémisinine **90**. Le composé avec R = H est le plus stable *in vitro*, légèrement plus actif que l'artéméter mais non aussi actif que la DHA *in vivo*.¹¹⁵ Une chaîne aliphatique avec un OH est ajoutée en C₉ pour augmenter la solubilité.

Les dérivés en C₉ nécessitent la conversion de l'artémisinine en artémisitene suivie d'une addition de Michael de syntons donneurs variés. L'analogue qui émerge de ce groupe est le (**91**). Un nombre de C₉ β d'analogues phénéthyl (Bz-CH₂-) de l'artémisinine de cette série sont remarquablement actifs mais leur solubilité doit être optimisée pour qu'ils puissent être utilisés comme médicament.¹¹⁶

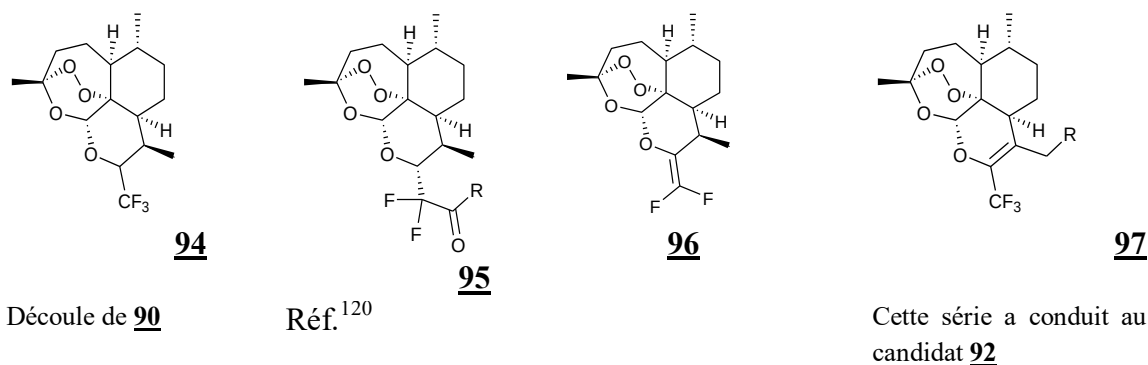


Une série intéressante, celle de Grellepois et ses collaborateurs où une addition directe en C₉ est obtenue à partir du 16-bromo-10-trifluorométhyl anhydrodihydroartémisinine.¹¹⁷ Le composé (**92**) obtenu ne présente plus de parasitémie au 4^{ème} jour (ED₉₀ ~ 10 mg/kg de ce fait il est plus actif que l'artesunate, de plus, il est 25 fois plus biodisponible oralement que l'artéméter).

Les substituants en C₃ sont obtenus principalement par synthèse totale. Le composé (**93**) émerge des produits proposés (pas de méthyle en C₉ ni en C₆ ! Rien en C₁₀). Il a une bonne stabilité thermique, et une bonne solubilité dans l'eau ED₅₀ = 15 mg/kg contre 9,6 mg/kg pour l'acide artélinique sur *P. Berghei* chez la souris.¹¹⁸

En 2002 Avery rapporte la synthèse et l'évaluation antipaludique *in vitro* de dérivés en C₁₄ puis en C₁₆ modifiés (rejoint C₃ et C₉ !).¹¹⁹

Les composés fluorés occupent ici aussi une grande place.



Les composés ci-dessus (**94–97**) sont actifs sur différentes souches de plasmodium.¹²¹

V.4.2.2- LES ANALOGUES AZA

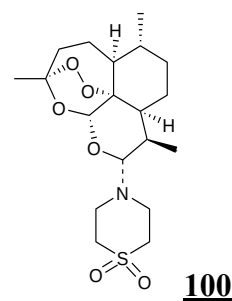
Dans les conditions acides (conditions de l'estomac) les lactames sont plus stables que les lactones. Les lactames remplaceront ainsi les lactones ce qui va entraîner la synthèse de toute une série dont **98**.¹²² Avery en 1993 déjà signalé que les azaartémisinines sont 50 % plus puissantes que l'artémisinine elle-même.¹²³



Différentes synthèses et évaluations antipaludiques d'analogues de l'azaartémisinine ont été rapportées. Une activité similaire au composé **93** est obtenue avec les **analogues aza** de l'artémisinine préparés par modification de la position O₁₁. Les petites chaînes aliphatiques (C₁-C₃), les benzyles substitués, les phényles substitués N₁₁ apparaissent comme améliorant ou retenant l'activité. Cependant aucun autre dérivé n'est aussi intéressant en N₁₁ que **99**.¹²⁴ Ce N-méthyl-11-aza-9-desméthylartémisinine (**99**) est 5 fois plus actif que l'artémisinine testée *in vitro*.¹²⁵ Généralement les composés aza sont des antipaludiques raisonnablement actifs (après évaluation *in vivo* et *in vitro* certain autant que l'artémisinine).¹²⁶ **Cependant ces analogues en dépit de leur efficacité souffrent d'une solubilité limitée.** Il n'existe, alors, aucun autre dérivé intéressant en N₁₁. Quelques analogues sont désignés pour décroître l'extension de l'hydrolyse du médicament dans l'estomac.

V.4.2.3- LES ALKYLAMINO ARTÉMISININES

Un autre groupe intéressant en C₁₀ est celui des **alkylamino-artémisinines**. Il possède une stabilité métabolique supérieure à ces prédécesseurs ainsi qu'une meilleure biodisponibilité orale. Après les études précliniques et pharmacocinétiques, et l'évaluation toxicologique, le meilleur candidat de cette série est l'artémisone (**100**). Plus efficace que l'artésunate du point de vue oral, il ne présente aucune neurotoxicité.¹²⁷ Afin de prévenir la recrudescence, il est nécessaire de lui adjoindre un antipaludique à longue durée de vie tel que la méfloquine (**19**). C'est un réel candidat des CTA.^{128,129}



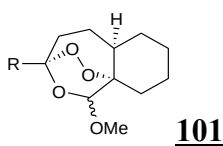
V.5- DÉRIVES DE TROISIÈME GÉNÉRATION ET SUIVANTES

Ce sont des produits synthétiques.

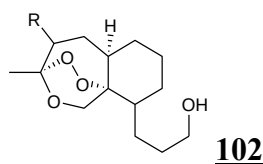
V.5.1- Les composés de troisième génération

La troisième génération est influencée par la recherche du site actif. Dans cette optique, tenant compte de différentes études théoriques, les différents cycles seront éliminés successivement. Différents substituants ont également été insérés sur les différentes positions de l'artémisinine. Puisque l'endoperoxyde peut entraîner l'activité biologique, des composés simplifiés ont été élaborés. Les cycles D et A sont d'abord enlevés, ce qui conduit à des familles tricycliques.

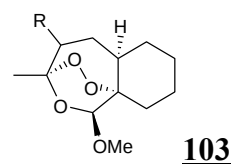
Le cycle D est éliminé. L'isomère C12β du composé **101** a une activité comparable à celle de l'isomère C12α.



R = -C₆H₄CH₂OH, -C₆H₄F *para*



R = H, CH₂Ph, Me₃SiCH₂

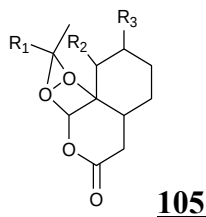
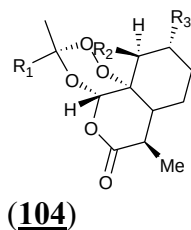


R = -H, -CH₂Ph, Ph

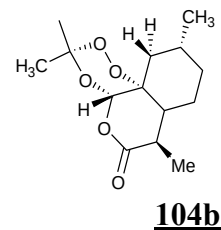
Les composés (**102**) et (**103**) sont étudiés d'abord pour voir le comportement des radicaux en C₄ dans le rôle antiparasitaire de l'artémisinine. Les conclusions de cette étude faite par Posner et ses collaborateurs sont :

- Les groupes favorisant la formation d'un radical en C₄ sont plus actifs que leurs analogues non substitués (R = Ph-CH₂ plus actif que R = H).
- Les substituants stabilisant C₄ différents du méthyle ou du benzyle diminuent l'activité (R = (Me)₃SiCH₂— donne des analogues inactifs).
- L'épimère C4β est plus favorable que la C4α (les liaisons en 3 et en 4 ne sont pas du côté de O-O).
- En présence d'un groupe hydroxyéthyle en position C_{8a} le potentiel antipaludique augmente.

Ensuite le cycle A est supprimé.



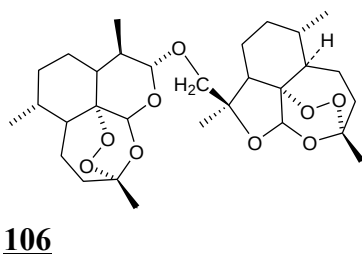
- a) R₁ = CH₃ ; R₂ = CH₃
 b) R₁ = CH₃ ; R₂ = H ; R₃ = CH₃
 c) R₁ = R₂ = R₃ = CH₃
 d) R₁ = R₂ = H ; R₃ = CH₃



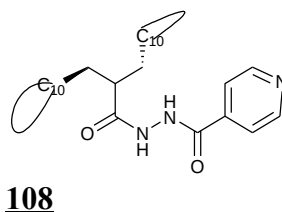
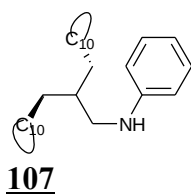
Les composés **104** et **105** avec les substituants a), c), d) ont une faible activité. Les petits changements structuraux autour du peroxyde ont une influence sur la réactivité. Dans b) le peroxyde est dans un environnement chimique différent de celui de l'artémisinine.

Les dimères

Avec la réactivité observée sur le symétrique DHA, avec toutefois un CH₂ en moins, est fixé à l'oxygène afin de former un bis trioxane **106**. L'analogue obtenu a *in vivo* une activité comparable à celle de l'artéméther.¹³⁰



Ensuite apparaissent les dimères, trimères, tétramères... Les polymères augmentent le stress oxydatif puisque formés de plusieurs peroxydes. Ils sont efficaces aussi ; les plus efficaces étant décrits par Posner (**107**) et (**108**). Une dose subcutanée de 30 mg/kg le 1^{er} jour est suffisante pour éliminer *P. berghei* d'une souris infectée.¹³¹



Ils ont des potentiels antipaludiques sérieux ; cependant le stress oxydatif important qu'ils engendrent (ce sont les peroxydes qui l'augmentent) fait qu'ils sont de meilleurs agents anticancéreux plutôt qu'antipaludiques.

Au sortir de cette génération, les chercheurs ont tenté de modifier toutes les positions de l'artémisinine. Les constats suivants ont été faits :¹¹⁹

- les dérivés en C₃, C₉, C₁₀ et O₁₁ sont des composés biologiquement actifs cependant, en comparant les C₃ au C₁₀, les C₃ ne sont pas des agents qui arrivent au stade clinique de développement ;
- les dérivés avec changement sur les positions 4 et 8 sont un challenge car ils nécessitent une synthèse totale ;
- l'alternative pour les positions 4, 6, 7, 5 est la biosynthèse. Les dérivés sont obtenus par une technique de fermentation microbienne.

V.5.2- Les générations suivantes

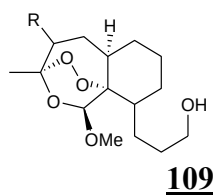
Les composés actuellement synthétisés découlent de la connaissance du mode d'action (cf. V6). L'importance reconnue du cycle B d'abord, des endoperoxydes ensuite, conduit à la synthèse de nouvelles familles cycliques faciles d'accès telles que les trioxanes d'abord, puis les trioxolanes, les tetraoxanes... Ensuite viennent les composés chimériques et hybrides.

V.5.2.1- LES 1,2,4-TRIOXANES

Les premières générations de trioxanes sont des éthers et des esters synthétisés par Posner en 1992. L'un des premiers composés est le **109** (ainsi que ceux du V.5.1-), obtenu en faisant une dérivation de l'alcool sur la chaîne 8a-hydroxyprophyle, la synthèse est plus efficace avec moins d'étapes et de meilleurs rendements. Certains ont une efficacité similaire à celle de l'artéether sur *P. falciparum* chez les singes Aotus.¹³²

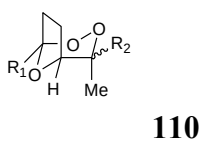
L'importance du 1,2,4-trioxane avérée, reconnue comme pharmacophore de l'artémisinine, de nombreuses molécules vont être synthétisées en tenant compte des résultats de la génération précédente à savoir que le cycle D n'est pas nécessaire. Ainsi beaucoup de trioxanes tricycliques vont être obtenus. Toujours dans le souci d'obtenir des molécules simples, les bicycles et les monocycles suivront.

V.5.2.1.1-Quelques exemples :



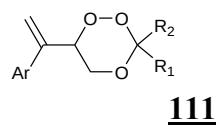
avec R = H ou Me.

Tricyclique

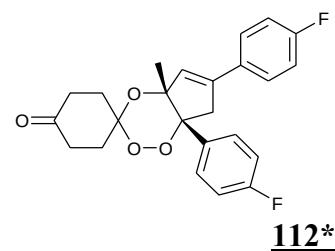


Avec R₁ = Me, Et, nPr,
-CH₂-CH₂-Ph ;
R₂ = Me¹³³

Bicyclique



Monocyclique

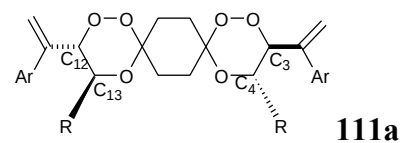


Fénozan

Spirocyclique

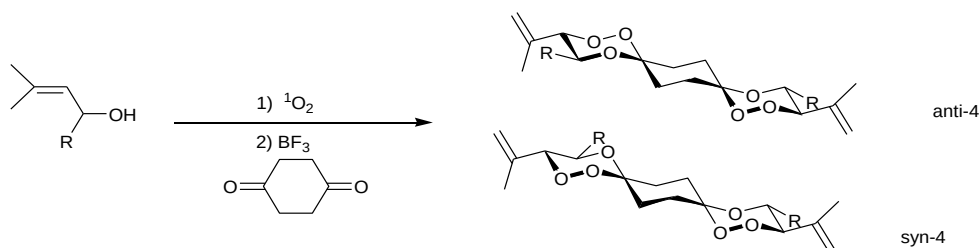
V.5.2.1.2-Les Trioxanes spirocycliques

Dernièrement dans le souci d'augmenter les peroxydes dans la molécule, sachant que l'augmentation des peroxydes est proportionnelle à celle du stress oxydatif, des 1,2,4-trioxanes spiroannelés sont synthétisés. La famille **111a** peut être citée.



Avec R = nBu, iPr, nPr, iBu, CH₂CH=CH₂-
Attention ceci est un 1,2,5,10,11,14-hexa-
oxadispiro[5.2.5.2]hexadecane spirocyclique

Ces spirocyclohexanes combinés avec les trioxanes sont facilement obtenus.¹³⁴ La bifonctionnalisation du cycle ajouté conduit alors à une polymérisation qui a pour but d'augmenter le nombre de peroxydes dans la molécule d'où l'augmentation du stress oxydatif (schéma 1).

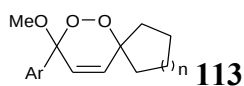


Avec R = nBu, iPr, nPr, iBu, CH₂CH=CH₂-

Schéma 1. Synthèse de 1,2,5,10,11,14-hexaoxadispiro[5.2.5.2]hexadecanes

V.5.2.2- LES 1,2,4 TRIOXYGENES BICYCLIQUES

Avec le développement des endoperoxydes, la famille spiro **113** est 25 % plus active que l'artémisinine.

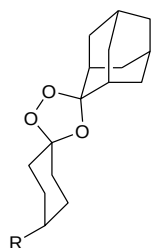


La taille du cycle du cycloalcane et le caractère électronique dans le cycle aromatique semblent être critiques pour les grandes activités antipaludiques. Cependant ces composés souffrent :

- de courte durée de vie dans le plasma *in vivo* ;
- d'une stabilité chimique relativement faible en stockage, même à basse température.

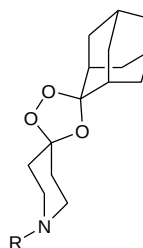
V.5.2.3- LES 1,2,4-TRIOXOLANES

Récemment, ils sont préférés aux 1,2,4-trioxanes car ils reviennent moins coûteux en synthèse, ils améliorent les propriétés pharmaceutiques et ont une grande activité comparés aux dérivés de première génération.¹³⁵ Ce sont des ozonides secondaires issus d'un réarrangement après la réaction d'ozonolyse d'une oléfine. Généralement composés intermédiaires, certains ont pu être stabilisés ; c'est le cas du composé ci-après, trioxolane substitué par un cyclohexane et un adamantane qui s'est révélé actif **114**. Ses substituants sont choisis afin de protéger le peroxyde pour l'adamantane et augmenter la solubilité dans l'eau et les propriétés pharmaceutiques pour le cyclohexane.



114

- a- R = H
b- R = CH₂NH₂*
c- R = CH₂CONHCH₂CMe₂NH₂



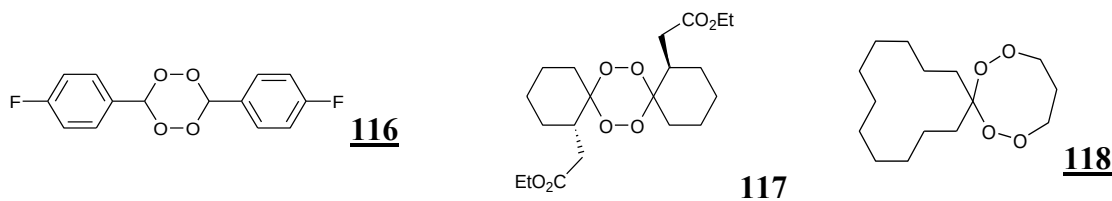
115

- a- R = COCH₂Bu-*t*
b- R = CONH₂ est aussi actif que l'artémisinine

Les composés ci-dessus sont tous actifs. L'atome d'azote est inséré (cyclohexane remplacé par pipéridine) afin d'augmenter la solubilité et la biodisponibilité (**115**). Ces derniers semblent cependant souffrir d'instabilité métabolique. Le composé **115b** a été retenu par les laboratoires Ranbaxy pour être développé en médicament du fait de son bon profil toxicologique. Généralement les composés comportant des dérivés neutres ou basiques ont une meilleure activité que ceux acides. Les trioxolanes lipophiles ont une meilleure activité orale que leurs homologues moins polaires. Le trioxolane amino- ou amide substitué est la meilleure combinaison antipaludique-propriétés biopharmaceutiques.¹³⁶

V.5.2.4- LES TETRAOXANES (1,2,4,5)

Leur avantage sur les autres peroxydes est qu'ils sont facilement obtenus. (cf. chapitre suivant)



Le composé **116** malgré sa structure parfaitement « conforme » à une bonne activité (fluor, cycle aromatique), présente seulement 90 % d'inhibition de la parasitémie sur *P. berghei* en intra péritonéale.¹³⁷ Le dispirotetraoxane **117** est plus actif *in vivo* que l'artémisinine mais il est inactif par voie orale.¹³⁸ Le tetraoxacycloalcane **118** est le meilleur candidat pour une étude car il présente une parasitémie certes modérée par rapport aux précédents mais il dispose d'un bon potentiel oral.¹³⁹

V.5.2.5- LES COMPOSÉS HYBRIDES ET CHIMÉRIQUES

Ce sont les plus étudiés à l'heure actuelle.

Les composés hybrides découlent de produits naturels qui présentent une légère activité antipaludique. Ces derniers sont alors améliorés chimiquement afin de les rendre plus actifs.

Les composés chimériques quant à eux, sont des molécules purement imaginées par l'Homme en tenant compte des différents acquis.

Le principe des composés chimériques est d'associer des composés ayant des mécanismes différents en les reliant par un lien chimique, afin de réduire au maximum la résistance.

V.5.2.5.1- Les trioxaquinines

Association d'un trioxane et d'une aminoquinoléine :¹⁴⁰ ici le trioxane est suffisamment actif par lui-même. La quinine prévient la dégradation en hémotoïne.

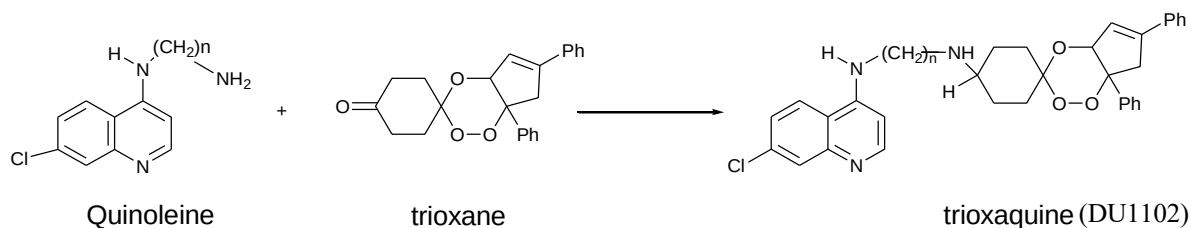


Schéma 2

De plus il s'avère que les trioxaquinés sont plus actifs que leurs composants combinés pris individuellement.¹⁴¹

Quelques uns sont en phase d'étude clinique. Celui ci-dessus, le DU1102 en fait partie ; le PA1/1103SAR116242 où le lien est constitué par des cyclohexyles peut également être cité. Il est candidat médicament au développement par le groupe Sanofi-Aventis en vue d'une utilisation orale.¹⁴²

D'une part, la partie quinoléine sur la liaison avec l'hème préviendrait sa dégradation en hémazoïne, potentialisant ainsi son effet toxique sur le parasite. D'autre part, la partie trioxane réagit avec l'hème différemment, la convertissant en hémazoïne tout en produisant un radical carboné comme l'agent létal. Il semble donc que, une fois lié à l'hème par l'extrémité de la quinoléine, l'hybride aurait besoin d'une deuxième molécule d'hème pour activer l'extrémité trioxane. Evidemment, les deux parties de l'hybride pourrait bien agir indépendamment. Par conséquent, un simple mélange de chloroquine et d'un trioxane actif pourrait avoir le même effet thérapeutique. Ce qui rejoindrait les CTA.

V.5.2.5.2- Les 1,2,4-trioxolaquinés

Inspiré des trioxaquinés, ils sont élaborés selon le même principe : le trioxane est remplacé ici par un trioxolane.

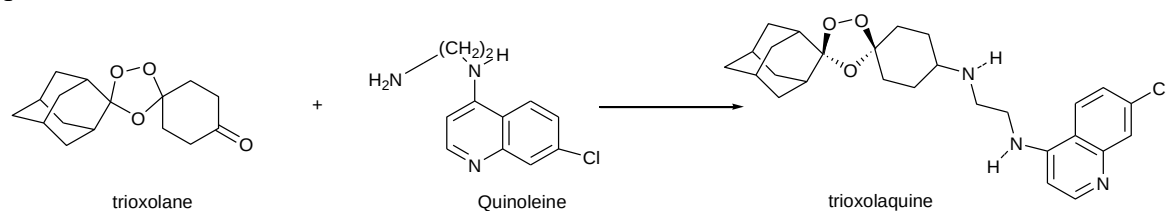
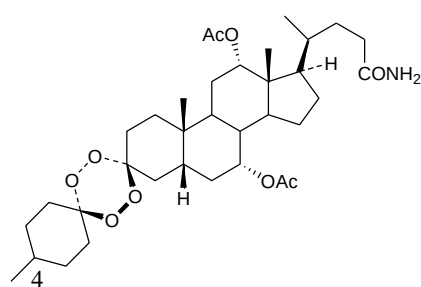


Schéma 3

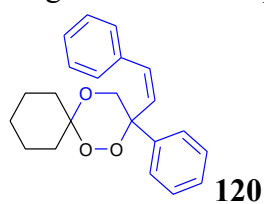
V.5.2.5.3- Autres chimériques



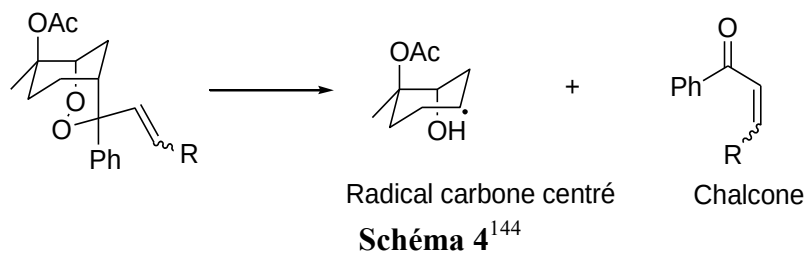
Sur le même principe l'association d'un stéroïde et d'un tetraoxane s'avère également active. Le composé ci-contre **119** avec un substituant en 4 est le plus intéressant de la famille.¹⁴³ Notons qu'un large choix est possible. Des chaînes peuvent être créées ; faudrait-il encore les tester ! Ce qui laisse entrevoir les énormes possibilités existantes.

V.5.2.5.4- Les chalcones hybrides

Également nous avons une dualité entre une 1,2,4-trioxane et une chalcone, donc deux modes d'action antipaludique de la chalcone hybride **120**. Les chalcones et dérivés agissent par inhibition de la protéase de cystéine, qui dégrade les acides aminés nécessaires à la croissance du parasite de l'hémoglobine. L'entité peroxyde quant à elle cible l'hème dans la vacuole digestive.



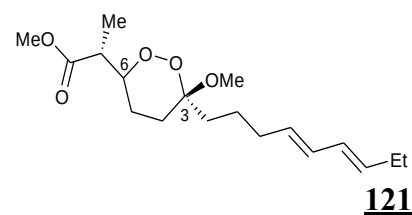
Une fois que la prodrogue pénètre et attaque l'hème, il se décompose en radical carbone centré secondaire, libérant en même temps la chalcone.



V.5.2.6- LES COMPOSÉS ANALOGUES DE PRODUITS NATURELS

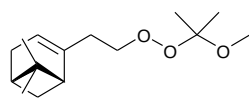
Le monocycle, inspiré de l'ester peroxyplakorique ci-contre Z et E est extrait de l'éponge marine *Plakortis* sp.¹⁴⁵

Il présente une activité antipaludique intéressante.

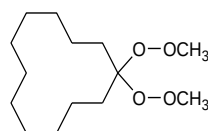


V.5.3- Les composés linéaires

Ils ont été d'abord étudiés en limitant le cycle B à sa plus simple expression : à savoir, les peroxydes et les composés trioxygénés. La nécessité d'une certaine distance voire de certains angles étant apparue dans les études théoriques, des substituants volumineux observés dans la nature sont considérés : c'est le cas des terpènes, par exemple, qui ont été étudiés longuement dans notre laboratoire (**122**).¹⁴⁶ Le cas également du norbornène qui conduit à un dérivé aussi actif *in vivo* qu'*in vitro* : le premier peroxyde acyclique dont l'activité est prouvée (**123**).¹⁴⁷



IC₅₀ = 370 nM sur souche FCR3Pf
contre 55 pour l'artémisinine¹⁴⁷



IC₅₀ = 86 nM ; ED₅₀ = 13 mg/kg contre 5,4 pour artémisinine et ED₉₀ = 20 mg/kg contre 32 par voie peritonéale et pour la voie orale ED₅₀ = 30 mg/kg contre 13 pour artémisinine et ED₉₀ = 60 mg/kg contre 89.¹⁴⁸

Cette activité des 1,2,4 trioxygénés linéaires a été longuement enrichie par Dussault et ses différents collaborateurs.

V.6- MODE D'ACTION DE L'ARTÉMISININE ET DE SES DÉRIVÉS

Tous les dérivés de l'artémisinine ont une activité tout le long de la phase asexuée du cycle schizogonique intra-érythrocytaire et agissent également sur les jeunes gamétocystes. Le mécanisme d'action n'est pas complètement compris cependant, l'hypothèse prédominante est qu'il y a un clivage réducteur du peroxyde par la ferroprotoporphyrine IX (Fe II PPIX) générant des radicaux C centrés qui, à leur tour alkylent des biomolécules conduisant ainsi à la mort du parasite.

Les premières hypothèses concluaient que le mécanisme était lié à un stress oxydatif dans la vacuole digestive mais la nature du stress est ambiguë. On pensait que l'artémisinine réagissait avec le fer des globules rouges pour créer des radicaux libres qui à leur tour détruiraient la membrane du parasite. Il n'en est rien. En effet il faudrait une oxydation puissante, ce qui n'est pas le cas.¹⁴⁸ De plus, les composés à pont peroxyde n'induisent pas toujours un stress oxydatif ; pour qu'il en soit ainsi il faut que les étapes suivantes soient requises¹⁴⁹ :

- l'activation de la molécule via une coupure homolytique du pont peroxyde : cette première étape a probablement lieu en présence d'ions d'un métal de transition tel que Fe (II) PPIX. Cependant on ne peut dire avec certitude si le fer de l'hème seul est suffisant ou si l'addition réductrice de fer est observée. L'affinité unissant le dérivé de l'artémisinine et le Fe (II) PPIX semble corrélée avec leur efficacité anti paludique.¹⁵⁰ Elle est provoquée par des chélateurs de fer.¹⁵¹
- l'alkylation des cibles de la protéine putative.

Ceci correspond au modèle hème. En effet, dernièrement trois modèles biologiques ont été proposés pour l'action de l'artémisinine :¹⁵²

- le modèle PfATP6 : l'artémisinine subit une activation par action de fer catalytique, ensuite on a une interaction spécifique non covalente avec la PfATP6 ; la formation de radicaux libres entraîne des dommages irréversibles à cette cible protéinique. Le dysfonctionnement de la Pfatp6 essentielle pour pomper le calcium vers la cellule, entraîne la mort de cette dernière ;
- le modèle hème : l'artémisinine est activé par l'hème ; il s'en suit une alkylation : le clivage de la liaison peroxyde donne lieu à la formation d'un oxygène centré, puis d'une liaison carbone centré radical suivi par une espèce ferrylprotoporphyrine IX et enfin un époxyde ; qui est un agent alkylant très actif.¹⁵³ Les radicaux carbone-centrés peuvent alkyler :
 - l'hème lui-même : le mécanisme assez bien connu est largement étudié par Robert et Meunier. (cf. schéma 5)
 - une protéine malarique différente de l'hème.¹⁵⁴ de telle sorte qu'il y ait un contrôle de la protéine tumorale (TCTP) de la protéine riche en histidine. La protéine tumorale se lie à l'hème d'où la possibilité d'amener l'artémisinine dans le voisinage de la réaction. Il reste à savoir si la réaction d'alkylation est spécifique pour le TCTP homologue ou si elle est valable pour n'importe quelle protéine. Cette alkylation peut être combinée avec celle de l'hème. Elle entraîne également la mort de la cellule.
- le modèle de la mitochondrie : les mitochondries malariales activent l'artémisinine qui produit alors des radicaux libres et dépoliarise la membrane de la mitochondrie ce qui provoque un dysfonctionnement entraînant la mort.

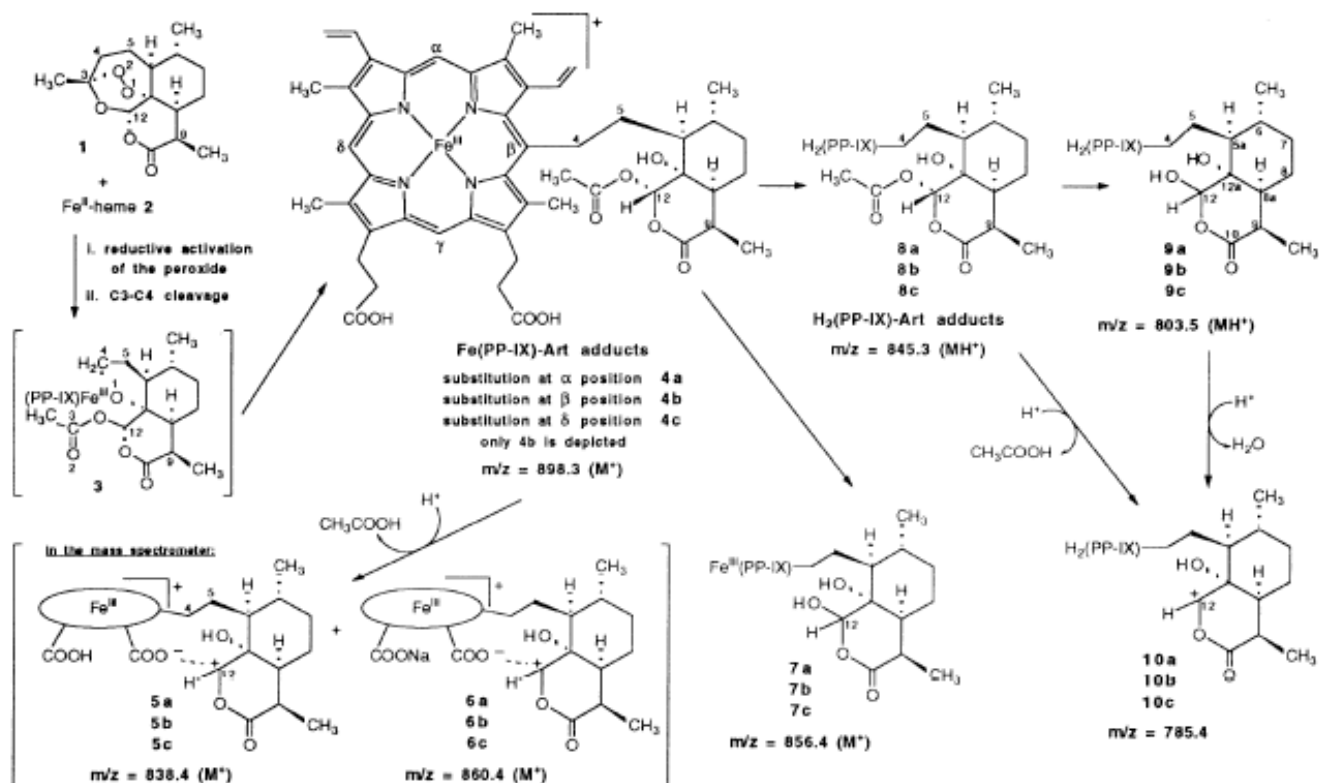


Schéma 5. Alkylation de fer-hème par l'artémisinine en présence de glutathion (*chem. Commun.*, 2002, 414-416.)

CHAPITRE VI : OBTENTION DE STRUCTURES TRIOXYGÉNÉES 1,2,4 ; 1,6,7 ; 1,7,8...

VI.1-GÉNÉRALITÉS

VI.1.1-Définition

Les 1,2,4-trioxygènes sont des peroxydes oxygénés. En tant que peroxydes organiques, ce sont des composés chimiques contenant au moins deux atomes d'oxygènes adjacents ayant une charge fictive de (-1) d'où nombre d'oxydation de (-1), ce qui est une caractéristique des peroxydes (O_2^{2-} qui les différencie des superoxydes O_2^- . En plus de leur fonction peroxyde, ils contiennent une autre molécule d'oxygène hybridée sp^3 en alpha du peroxyde.

Ce sont des hydroperoxydes (R_1OOH) et dialkylperoxydes (R_1OOR_2) substitués en alpha par :

a) un hydroxy OH ;

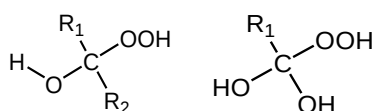


Fig. 16

b) un hydroperoxy OOH ;

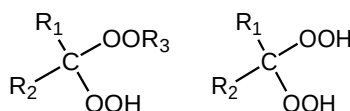


Fig. 17

c) un alcoxy OR ;

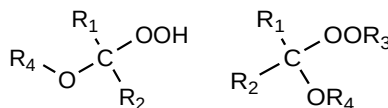


Fig. 18

d) un alkylperoxy OOR.

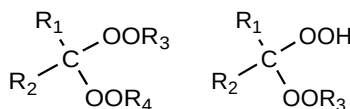


Fig. 19

Ils sont également nommés peroxycétales ; ou encore percétal (fig. 20).

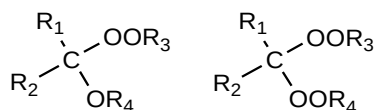


Fig. 20

où R_1, R_2, R_3, R_4 sont des radicaux alkyles, aryles, cycliques ou linéaires

Pour $R_2 = H$, on parle de peroxyacétals ou peracétals (fig. 21) ; d'hémipercétals pour $R_3 = H$ (fig. 22) et d'hydroperoxyhémicétal pour $R_3 = R_4 = H$.

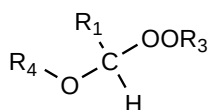


Fig. 21 : peracétal

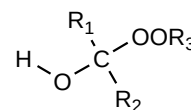
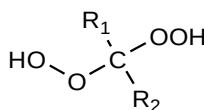
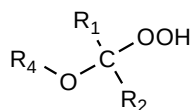


Fig. 22 : hémipercétals

où R_1, R_2, R_3, R_4 sont les radicaux cités précédemment

VI.1.2-Utilisation en chimie

VI.1.2.1- LES PEROXYDES EN GÉNÉRAL

La liaison O-O est propre à la formation de radicaux ; ce qui est source de grands nombres de réactions aussi bien en chimie physique qu'organique.

Les hydroperoxydes sont des acides plus forts que leurs correspondants alcools ce qui fait qu'ils sont largement utilisés en chimie analytique. Ils sont également utilisés comme réactifs oxydants ou hydroxylants en synthèse organique. Nous citerons la méthode de synthèse asymétrique d'époxy-alcools optiquement actifs développée à partir d'alcools insaturés en présence d'hydroperoxydes et de tétra-alkyltitanates ; le tartrate optiquement actif servant alors d'intermédiaire asymétrique.¹⁵⁵

En présence d'acide fort, l'homolyse de la liaison O-O des hydroperoxydes peut être utilisée comme initiateur de radicaux libres lors de polymérisation.¹⁵⁶

VI.1.2.2- LES 1,2,4-TRIOXYGENES

Les trioxygènes sous certaines conditions se dissocient pour donner des peroxydes et des hydroperoxydes. De ce fait les réactions observées chez les peroxydes peuvent aussi l'être chez les trioxygènes sous certaines conditions.

Les trioxygènes 1,2,4 (-O-O-C-O-) sont des intermédiaires réactionnels dans la synthèse de molécules complexes telles que celles issues de produits naturels dont beaucoup sont d'intérêt biologique. Ainsi, on les retrouve sur toutes les dernières molécules antipaludiques synthétisées : les trioxanes, les tetraoxanes, les trioxolanes et dans l'intermédiaire de synthèse des dioxolanes (cf. V.5 de 1^{ère} partie). Ils peuvent également être des intermédiaires dans la synthèse de lactones, composés recherchés pour leurs propriétés antibiotiques. Nous pouvons ainsi citer la formation de macrolides à partir de l'ozonolyse d'octalines dans du dichlorométhane suivie d'une cyclisation par action de sel cuivrique (acétate) et de sulfate ferreux qui réduit alors le peroxyde en sulfate ferrique (cf. le schéma 6 ci-après).¹⁵⁷

Ex :

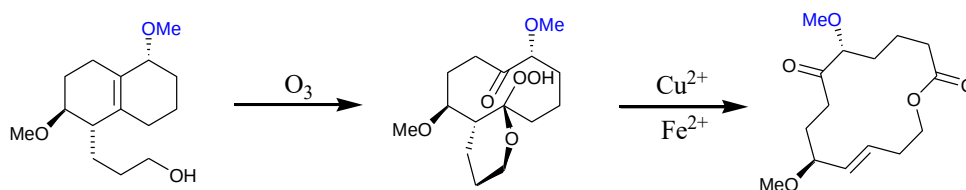


Schéma 6

VI.2- PROPRIÉTÉS

Les hydroperoxydes et dialkylperoxydes alpha substitués avec l'oxygène O sont décomposés par les ions des métaux de transition par un processus de transfert d'électron.

Les hydroxyalkylhydroperoxydes (R_1R_2COOOH) sont des composés facilement obtenus à partir de cétones et d'eau oxygénée en présence d'un catalyseur acide. Ils sont isolés s'ils dérivent :

- d'un aldéhyde : R_2 ou $R_1 = H$ ou $R_1 = R_2 = H$;
- d'une cétone avec des substituants attracteurs (R_1 ou R_2)

Ils sont modérément stables et beaucoup ne sont pas affectés par la distillation.

Les composés issus de cétones de faible masse moléculaire se décomposent violemment ceci du fait que ces peroxydes là sont sensibles aux chocs et aux frictions.

De par leur structure ils sont souvent en équilibre avec d'autres peroxydes de même type (alpha oxy). De ce fait, une cétone en catalyse acide peut donner jusqu'à 8 produits ! La structure de la cétone et les conditions de réactions (force de l'acide ; ratio des réactifs ; température ; durée) déterminent la forme prédominante. Inconvénient : des mélanges de plusieurs structures peroxydiques sont toujours présents.

VI.3- PRINCIPALES METHODES D'OBTENTION

Les trioxygènes 1,2,4 sont obtenus à partir de composés contenant déjà la liaison O—O :

- l'oxygène O_2 ;
- l'ozone O_3 ;
- un peroxyde R_1OOR_2 (R_1, R_2 = hydrogène, radical alkyle ou aryle). L'eau oxygénée et l'hydroperoxyde sont les plus utilisés.

Les principales méthodes de synthèses sont :

- la substitution par action de O_2 , H_2O_2 et $ROOH$;
- l'addition de l'eau oxygénée, de l'oxygène et de l'ozone.

Ces réactions sont radicalaires ou ioniques.

L'oxygène moléculaire fournisseur de O-O existe sous deux formes :

- l'oxygène triplet : qui constitue l'état fondamental ; l'oxygène a alors deux électrons p non liants (π^*2p) : 3O_2 . Il est un très mauvais oxydant.
- l'oxygène singulet : état excité, c'est une forme plus réactive, qui résulte de la possibilité d'une inversion de spin de l'un des électrons non appariés sous l'effet d'un apport d'énergie d'où des spins antiparallèles :
 - dans l'état de plus forte énergie les électrons occupent des orbitales différentes. La durée de vie de cet état est cependant très courte ($\sim 10^{-11}s$) ;
 - dans l'état de plus faible énergie les deux électrons externes occupent la même orbitale, l'autre restant alors disponible pour une addition sur les zones riches en électrons ; il est noté 1O_2 .

Dans son état fondamental, quand il en a la possibilité, l'oxygène peut fixer un électron qui va occuper l'une des orbitales antiliantes π, π^* et former le radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$

L'ion superoxyde peut également additionner un autre électron et former l'ion peroxyde O_2^{2-} qui, au pH physiologique, est rapidement protoné en eau oxygénée : H_2O_2 .

Un apport d'énergie provoque une fission homolytique de la liaison relativement faible O-O de l'eau oxygénée, d'où la formation de radicaux hydroxy $HO^{\cdot}$ très réactifs.

Donc dans les conditions radicalaires les réactions avec l'oxygène singulet sont plus fréquentes. Plus rarement, l'oxygène, dans son état fondamental, s'il est activé et le peroxyde d'hydrogène sont observés.

VI.3.1- Préparation par voie ionique

VI.3.1.1- OBTENTION D'EXOPEROXYDES

VI.3.1.1.1-Substitution

La substitution nucléophile est la méthode la plus employée lors des synthèses de composés alpha substitués par O. Généralement elles sont d'ordre 2 partant de composés avec de bons groupements partants. Cependant quelques cas de SN1 sont observés dans la substitution des peroxydes.

VI.3.1.1.1.1- Par action de l'eau oxygénée

❖ Milieu basique

H₂O₂ est facilement déprotonée en milieu basique. De plus les anions peroxydates sont particulièrement nucléophiles.¹⁵⁸ La présence de groupements nucléofuges favorise l'obtention d'hydroperoxycétals.

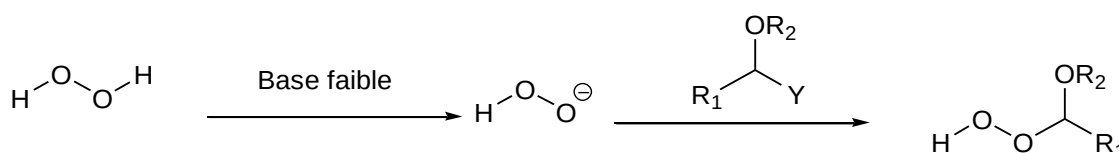


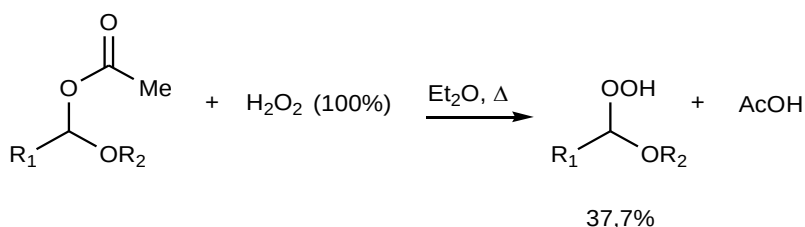
Schéma 7

Y est un bon groupement partant.

Y = -OSO₂R, -OH, -OCOR, -OP(OR)₂, -OCOOR

R, R₁, R₂ sont des alkyles.

Pour Y = -OCOR Rieche et Bischoff ont montré que la base n'était pas nécessaire pour préparer des éthers α-hydroperoxydialkylés. L'eau oxygénée à 100 % en milieu étheré est suffisante pour transformer l'acétal.¹⁵⁹



Avec R₁ = H, Me, Et, nPr, R₂ = Me, Et, nPr

Schéma 8

❖ Catalyse acide

L'acide acétique permet la conversion d'un hémiacétal en α alcoxy hydroperoxyde.¹⁶⁰

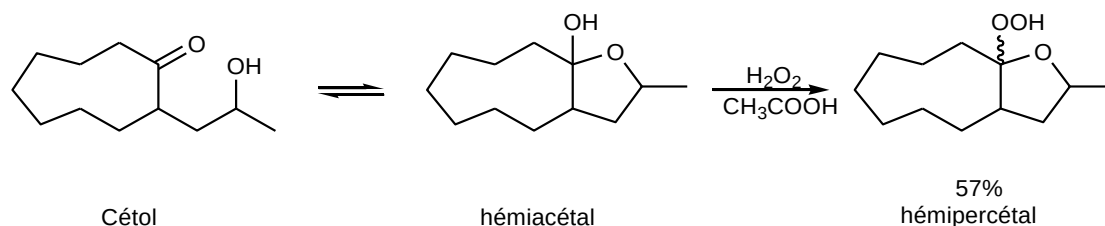


Schéma 9

Des gem dihydroperoxydes peuvent être obtenus en présence d'acide phosphomolybdique.¹⁶¹

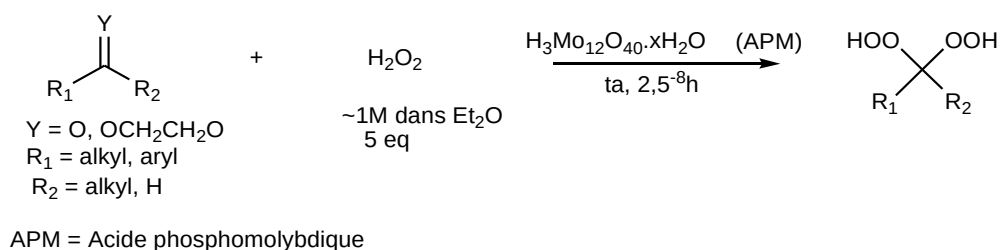


Schéma 10

Catalyse par gel de silice

Les percétals sont sensibles à l'acide ; donc des conditions douces améliorent la réactivité.

Pour diminuer l'effet de la réversibilité en milieu acide, l'action sur l'éther de vinyle- de l'eau oxygénée et des peroxydes peut se faire en présence de gel de silice qui, en plus d'une activité catalytique, forme avec l'eau utilisée l'acide silylique qui a un caractère acide faible (pH 5,5–7,5).¹⁶²

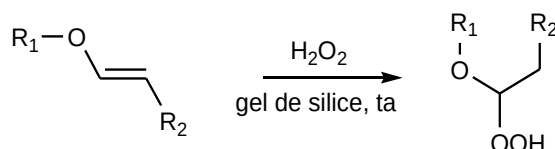


Schéma 11

Cette réaction fonctionne également avec les hydroperoxydes.

❖ Milieu neutre

L'utilisation de l'iode comme catalyseur est souvent citée ces dernières années.¹⁶³

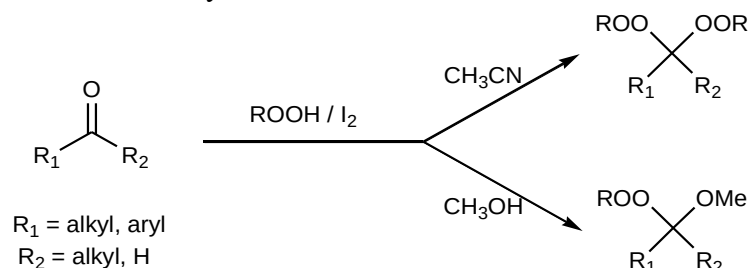


Schéma 12

Selon Žmitek et ses collaborateurs le catalyseur iode permet la sélectivité de la réaction de peroxydation des composés carbonylés dans l'acétonitrile devant l'élimination d'un groupe hydroxy, méthoxy, et hydroperoxy et l'addition d'eau, de méthanol, et H₂O₂ à un groupe carbonyle.

Catalyse métaux

Soit M le métal ou sel de métal, nous avons :

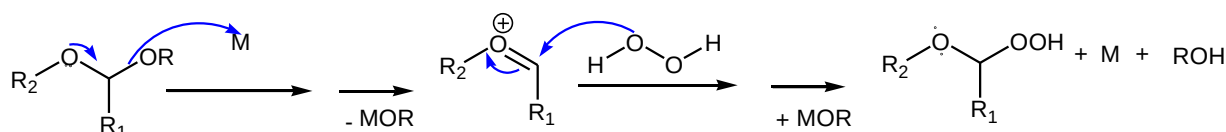
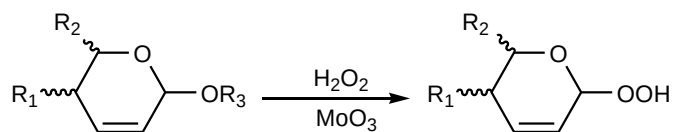


Schéma 13

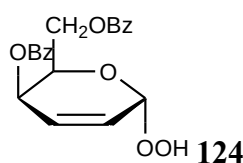
- **Molybdate** : La substitution d'un alcoxy sur un acétal est possible également en présence de catalyseur métallique. À partir de dérivés glycosylés insaturés et du trioxyde de molybdène.



Avec $R_1 = \text{OAc}$ et $R_2 = \text{CH}_2\text{OAc}$

Schéma 14

Les positions de R_1 et R_2 sont déterminantes dans l'attaque de H_2O_2 car cette dernière se fait majoritairement sur la face la plus dégagée.¹⁶⁴ Pour $R_1 = \text{OBz}$ et $R_2 = \text{CH}_2\text{OBz}$, des rendements de l'ordre de 70 % sont obtenus dans le cas ci-après.



Ce résultat est plus visible en supprimant la double liaison et en ajoutant un substituant ;



- **Rhénium** : C'est un catalyseur efficace dans la peroxy-acétalisation des cétones, des aldéhydes ou même des acétals par l'eau oxygénée. Des 1,1-dihydroperoxydes (gem) sont obtenus.¹⁶⁵

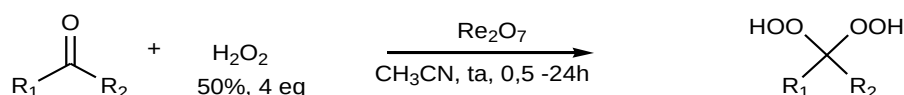


Schéma 15

Le méthyltrioxorhénium (MeReO_3) peut également être utilisé comme catalyseur. Iskra et ses collaborateurs l'utilisent avec un solvant fluoré dans la formation de l'intermédiaire réactionnel de 1,2,4,5-tetraoxanes.¹⁶⁶ Le solvant active en même temps le peroxyde d'hydrogène et le catalyseur.

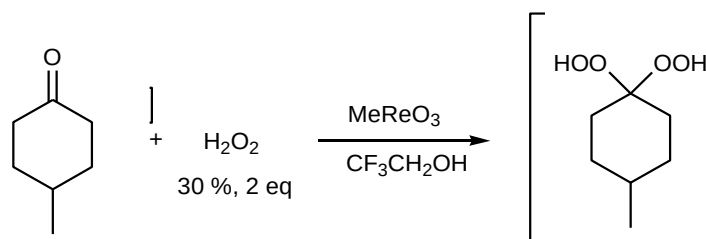


Schéma 16

❖ Catalyse solide

Pour faciliter l'utilisation de H_2O_2 , cette dernière peut être utilisée sous forme d'un complexe solide avec l'urée (UHP).

En se référant à la méthode de Kobayashi (principe : un complexe urée- H_2O_2 génère un anion peroxyde), Zhang et ses collaborateurs dans la synthèse de spiro 1,2 dioxanes passent par un intermédiaire exoperoxyde.¹⁶⁷

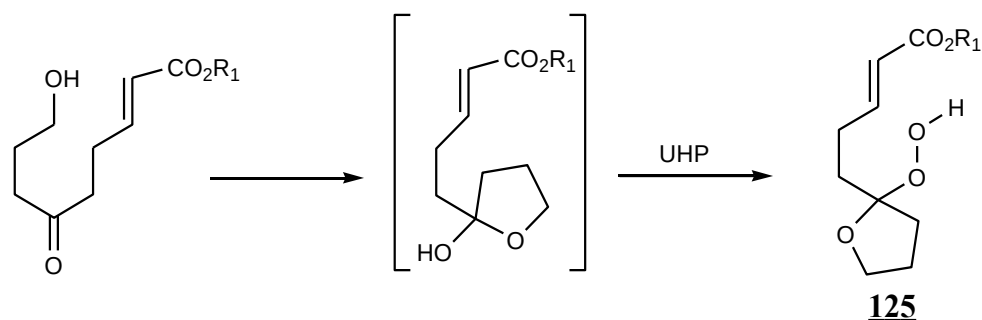


Schéma 17

Dans la recherche de nouvelles molécules, sur le même principe, le composé **126** est obtenu.¹⁶⁸

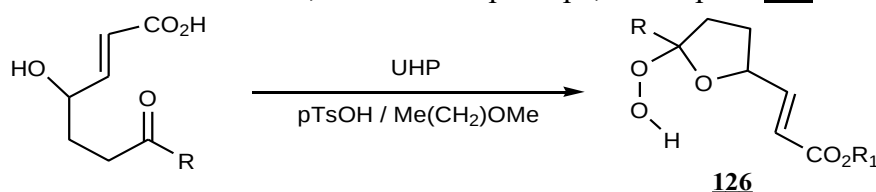


Schéma 18

Ils agissent également sur les cétoesters α,β -insaturés avec quelques modifications sur les conditions de Kobayashi, ces dernières ne fournissant que des traces du produit **127**.

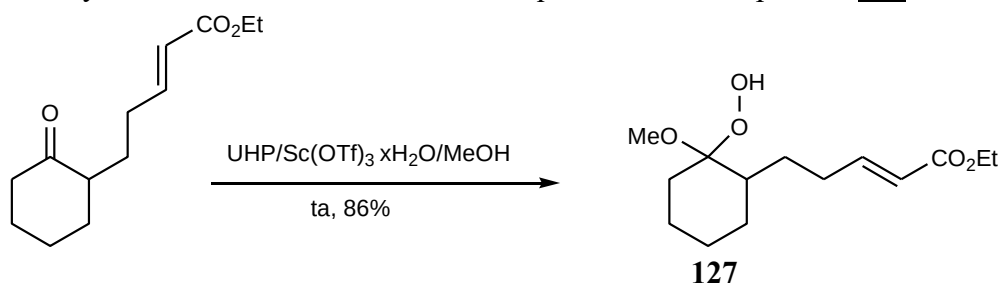


Schéma 19

VI.3.1.1.1.2- Par action d'hydroperoxyde (ou hydroperoxycétal)

❖ Substitution de l'hydrogène mobile d'un éther oxyde

Cette réaction nécessite un catalyseur métallique.

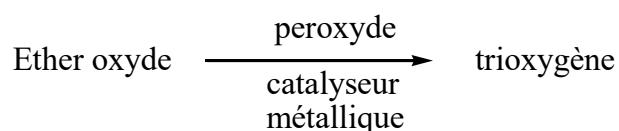
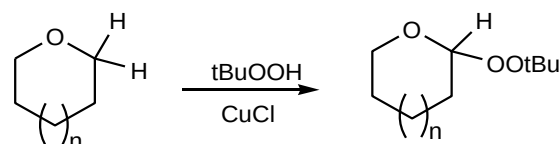


Schéma 20

Le catalyseur métallique est généralement l'ion Cu^+ (ex : CuBr dans le benzène) mais aussi Co^{2+} ou Pb^{2+} avec cependant des rendements moindres.



avec $n = 0$ et $n = 1$ ¹⁶⁹

Schéma 21

❖ Substitution de l'alcoxy d'un acétal

Cette réaction se fait en présence de catalyseurs acides.

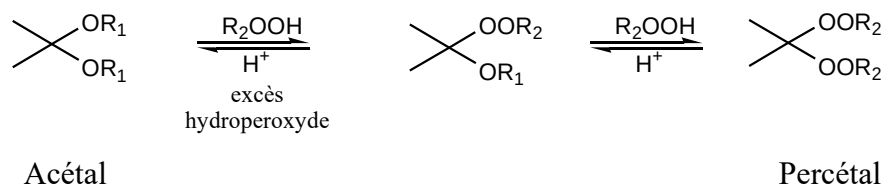


Schéma 22

À la place de ROOH/H^+ , on peut utiliser le nitrate d'ammonium (NH_4NO_3) ou l'acide paratoluène sulfonique (APTS).

La température est déterminante ; pour s'arrêter au monoperoxycétal il faut qu'elle se situe dans l'intervalle $-15 < \theta < -10^\circ\text{C}$. Les percétals en milieu acide (H_2SO_4) sont déprotégés en hydroperoxydes (condition douce : $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$).

❖ Substitution d'un halogène

La substitution nucléophile d'un halogène par un hydroperoxycétal se fait avec de bons rendements en milieu basique. C'est une réaction largement utilisée par Dussault et ses collaborateurs. Ils utilisent surtout l'iode et le brome.¹⁷⁰

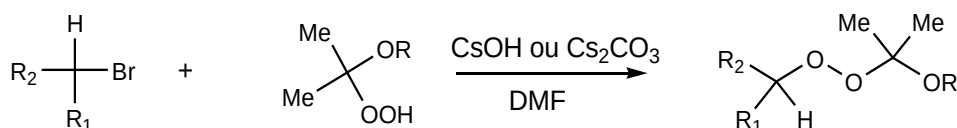


Schéma 23

En présence de catalyseur, les hémiacétals se transforment en hemipercétals. Les halogènes en position hémiacétalique peuvent être substitués par un hydroperoxyde pour donner un hémicétal.

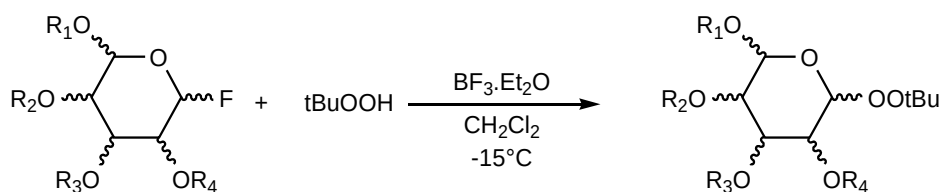


Schéma 24

L'hydrolyse conduit à un exoperoxyde. Ces percétals glycosidiques sont des réactifs d'oxydation pour la synthèse asymétrique d'époxydes.¹⁷¹

VI.3.1.1.2-Addition

VI.3.1.1.2.1-Par action de l'eau oxygénée

❖ Sur éther-énol

Cette méthode a été appliquée par l'équipe russe d'Ogibin pour aboutir aux mêmes intermédiaires de synthèse que ceux utilisés dans ce présent travail.¹⁷²

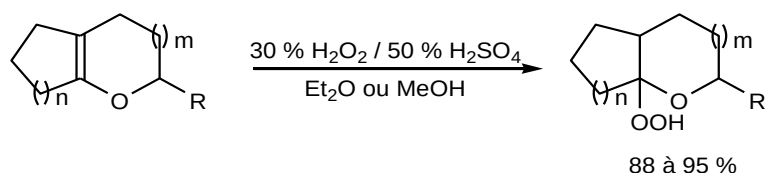


Schéma 25

❖ Sur cétone

Les hydroperoxydes α -substitués sont des composés intéressants en raison de leur chimie car ils sont des intermédiaires pour la synthèse d'autres peroxydes.¹⁷³

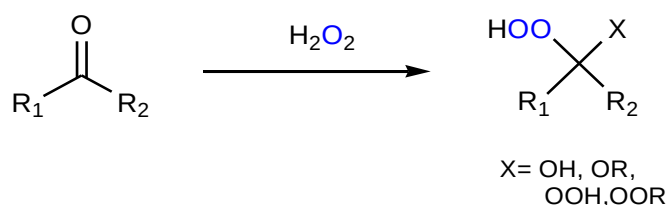


Schéma 26

❖ Sur alcène

En milieu acide, l'addition de H₂O₂ sur les alcènes à faible température conduit à une cétone (ou aldéhyde) et un alcool. En effet, un hydroperoxyde est obtenu mais il subit un réarrangement de Baeyer-Villiger.

VI.3.1.1.2.2-Par action d'hydroperoxyde (ou hydroperoxycétal)

❖ Sur éther éno

Conditions acide

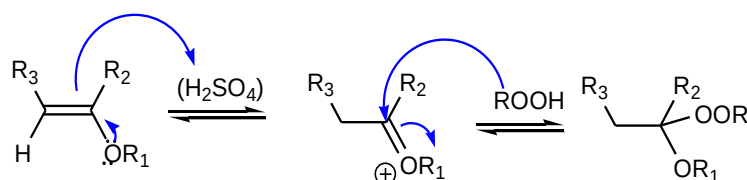


Schéma 27

La réaction est observée sur le dihydropyrane avec du *t*-butylhydroperoxyde.¹⁷⁴ Cependant la réversibilité entraîne des rendements moyens.

❖ Sur cétone

C'est la méthode classique de préparation des gem hydroperoxydes intermédiaires d'autres percetals.¹⁷⁴

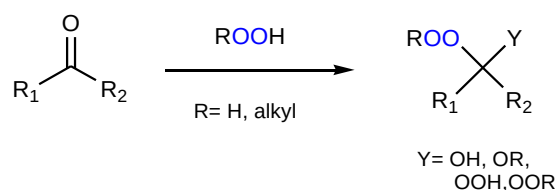


Schéma 28

VI.3.1.1.2.3-Ozonolyse

Ce terme décrit la réaction de l'ozone O_3 avec une double liaison qui conduit au clivage de celle-ci. Plus généralement, l'action de l'ozone sur un autre réactif est appelée ozonisation ou ozonisation.

❖ L'ozone

La molécule d'ozone avec ses trois atomes d'oxygène possède un caractère nucléophile et électrophile. En effet, il se présente sous forme de composé dipolaire (cf. ci après les différentes formes limites).

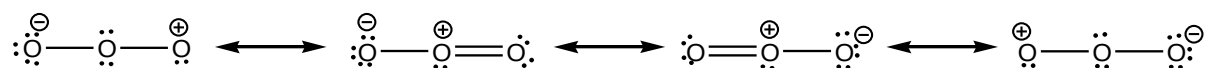


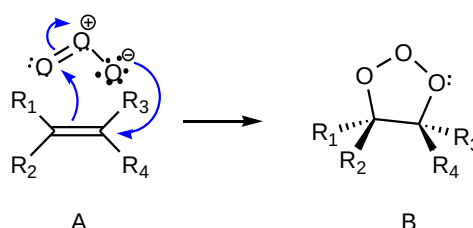
Schéma 29

❖ Mécanisme

Les composés insaturés subissent une ozonolyse pour donner d'abord un produit instable, l'ozonide primaire. Leur formation peut être décrite comme une succession de cycloadditions [2+3]. Pour rappel, soient deux polyènes conjugués de p et de q atomes de carbone respectivement, on appelle cycloaddition $[p+q]$, la réaction de cyclisation résultant de la création des deux liaisons simples $\text{C}_1-\text{C}_1'$ et C_p-C_q , formation accompagnée de la disparition concomitante de deux doubles liaisons.

Le mécanisme que nous rapportons est celui décrit par Criegee en 1975,¹⁷⁵ confirmé plus tard par Geletneky et ses collaborateurs qui utilisent pour cela le marquage à l' ^{17}O (RMN).¹⁷⁶

Dans le cas d'un alcène (A) l'ozonide primaire est encore appelé molozone, un 1,2,3-trioxolane (B) encore appelé intermédiaire de Criegee.



Ce dernier (B) évolue en une étape intermédiaire où il se décompose en composés carbonylés (C, C') et en oxydes d'aldéhyde ou de cétone de même forme que l'ozone (D, D').

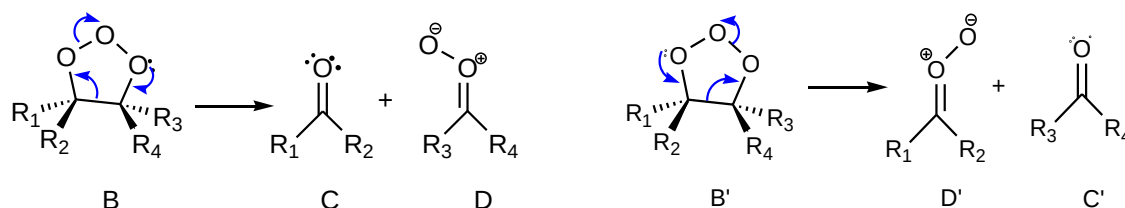


Schéma 30

Ces zwitterions subissent alors une cycloaddition 1,3 avec les composés carbonylés formés. La recombinaison de (C) et (D) conduit à un produit thermiquement stable l'ozonide secondaire, un 1,2,4 trioxolane (E). Précisons que deux autres trioxolanes (E' et E'') peuvent être obtenus.

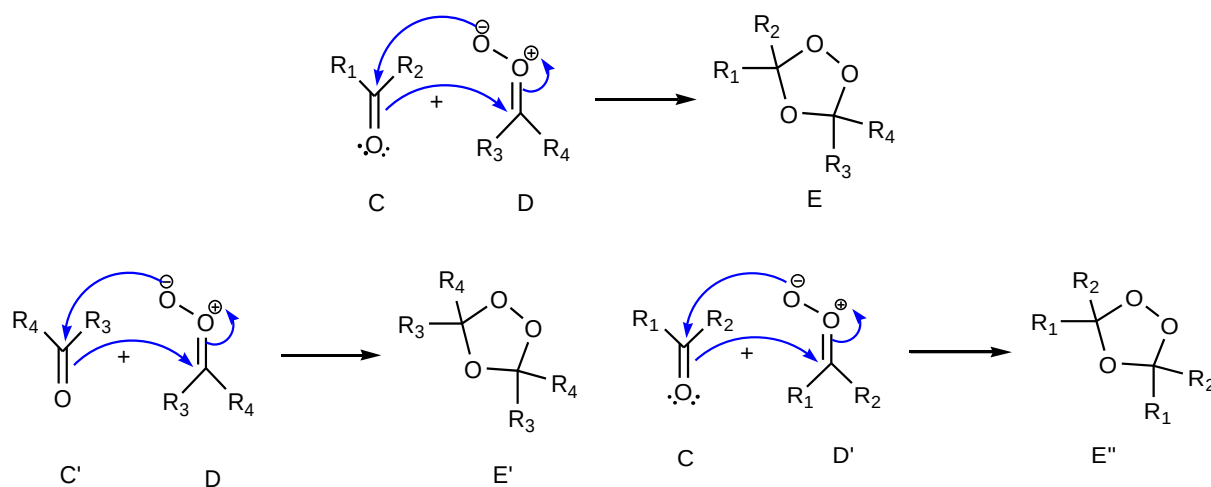


Schéma 31

Notons quand même que pour être conforme à Criegee il faut qu'au moins un des substituants soit un hydrogène.

❖ Régiosélectivité

Pour les alcènes disymétriques, elle est clairement définie par Schreiber et ses collaborateurs.¹⁷⁷ Si nous notons D un substituant donneur et A, un substituant attracteur, le schéma est le suivant à partir du molozone.

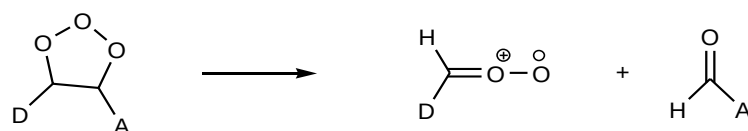


Schéma 32

Le mécanisme de Criegee est valable pour les réactions dans les hydrocarbures, le dichlorométhane (CH_2Cl_2), ou d'autres solvants qui n'interagissent pas avec les différents intermédiaires. En effet, le solvant est important dans la poursuite de la réaction. L'utilisation de solvant protique tel que l'alcool, permet d'obtenir des alkoxyhydroperoxydes.¹⁷⁸

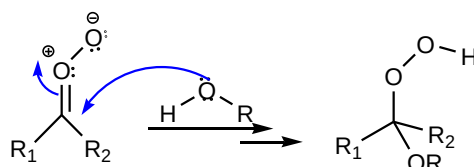


Schéma 33

Notons que les peracétals obtenus, comme tous les α -O-substitués sont très sensibles à l'acidité du milieu qui reconduit au peroxyde.

VI.3.1.2- OBTENTION D'ENDOPEROXYDES

VI.3.1.2.1-Par action de l'eau oxygénée

VI.3.1.2.1.1-Milieu basique

L'action de diéthylamine (Et_2NH) en présence de trifluoréthanol ($\text{F}_3\text{CCH}_2\text{OH}$) à température ambiante sur les intermédiaires exoperoxydes **125** obtenus par catalyse solide (cf. page 79) conduit à des spiro-1,2-dioxanes.¹⁶⁷

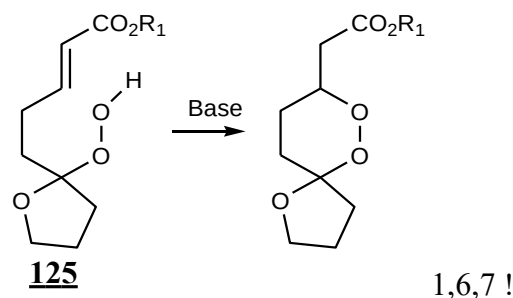


Schéma 34

Dans les mêmes conditions, le composé **126** ne conduit pas à un spiro peroxyde.¹⁶⁸

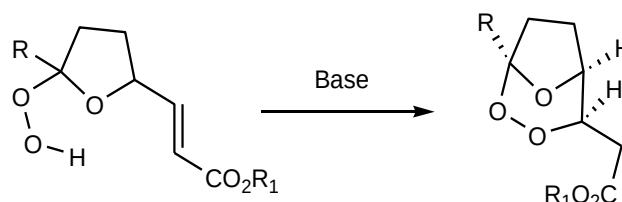


Schéma 35

VI.3.1.2.1.2-Catalyse acide

❖ En présence d'acide chlorhydrique

Sanderson et ses collaborateurs¹⁷⁹ obtiennent des tétraoxanes en faisant réagir de l'eau oxygénée sur des cétones selon le schéma 36 ci-après :

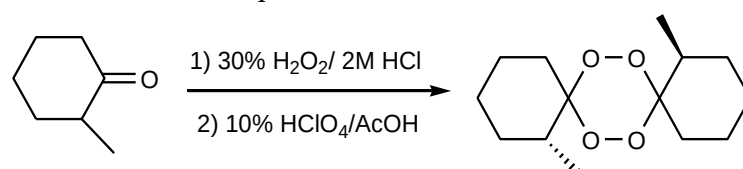


Schéma 36

❖ En présence d'acide formique

La méthode de préparation de dioxane de Ramirez et Woerpel peut être utilisée pour R_3 ou $\text{R}_4 = \text{OH}$, OR .¹⁸⁰

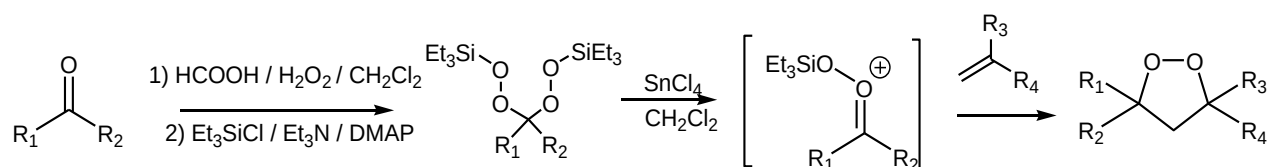


Schéma 37

❖ En présence d'acides trifluoroacétique et sulfurique

L'action de l'eau oxygénée sur les cétones γ , δ insaturées conduit à la formation de 1,2,4 trioxanes bicycliques.¹³⁴

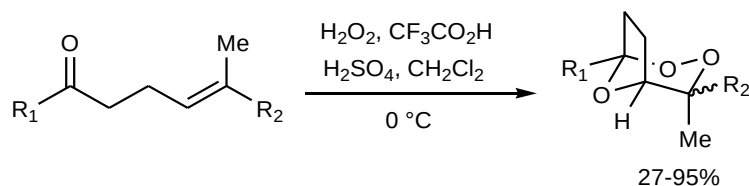


Schéma 38

Notons que la réaction passe par un intermédiaire avec des gem dihydroperoxydes. On s'attendrait à ce que le peroxyde soit en alpha de l'oxygène mais ce produit n'est pas observé par les auteurs. Ils proposent le schéma ci-après :

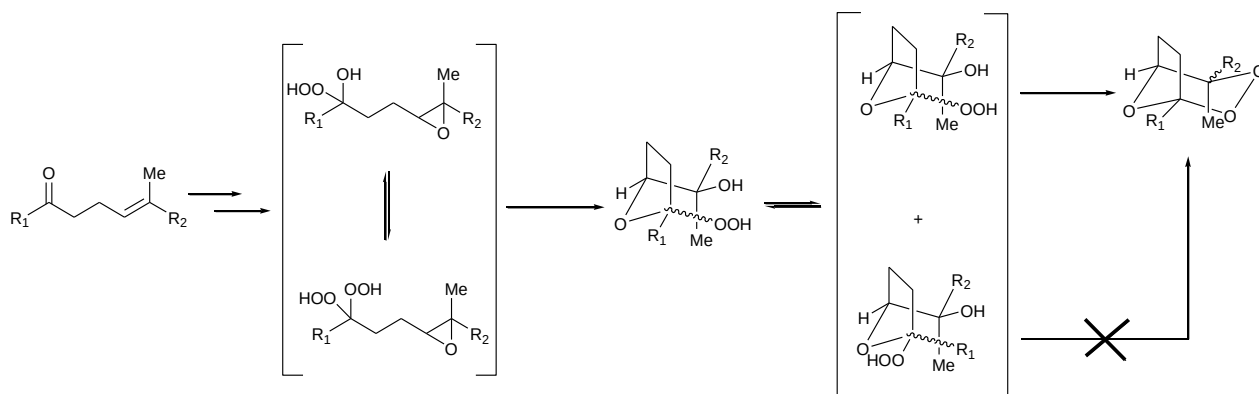


Schéma 39

VI.3.1.2.1.3-Catalyseur métallique

❖ Rhénium

Les gem dihydroperoxydes, sont précurseurs de nombreux peroxyacetals. En leur présence, une conversion des aldéhydes et des cétones en 1,2,4,5-tétraoxanes est observée.¹⁸¹ L'oxyde de rhénium est un catalyseur aussi efficace chez les exoperoxydes que chez les endoperoxydes, ce qui est très intéressant dans la mesure où la réaction se fait en *one pot*.

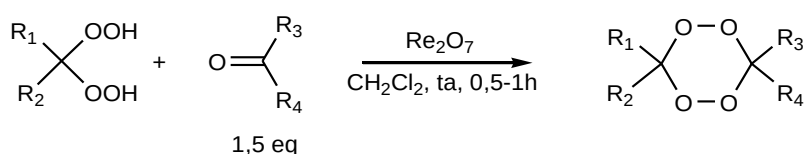


Schéma 40

Cette méthode est utilisée par Ghorai et ses collaborateurs dans l'exemple ci-après.¹⁸³

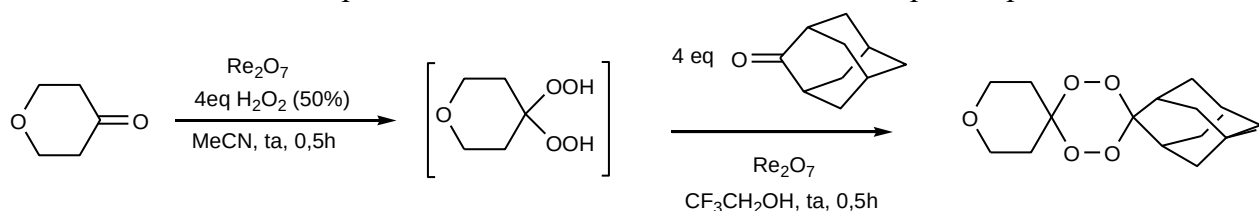
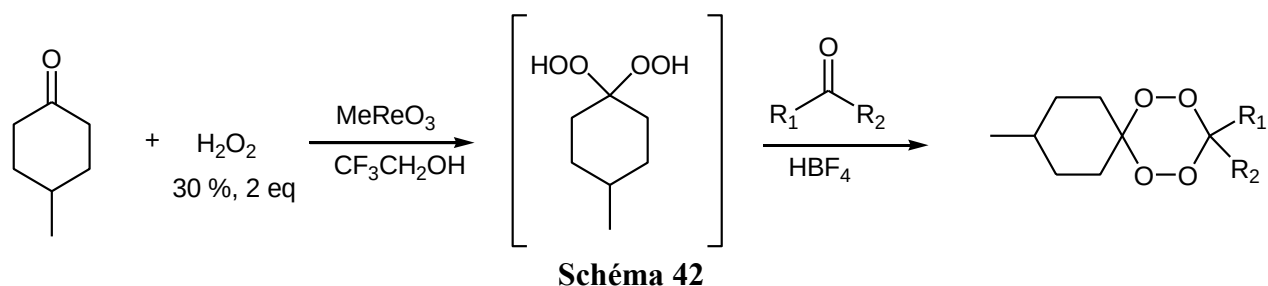


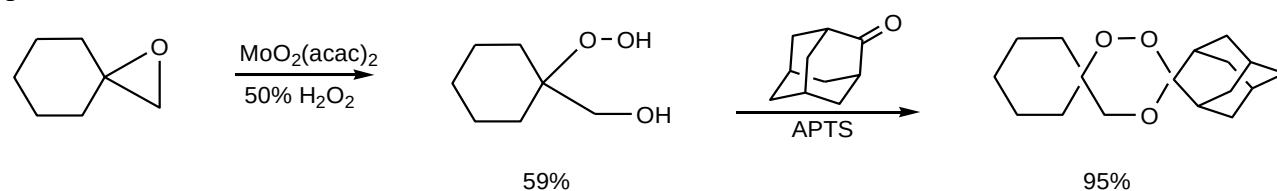
Schéma 41

Le méthyltrioxorhénium (MeReO₃) peut également être utilisé comme catalyseur comme indiqué dans la formation des gem dihydroperoxydes (cf. exoperoxyde).¹⁶⁶



❖ Molybdate

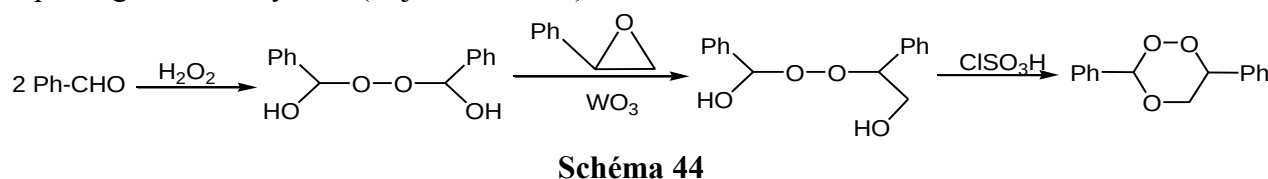
Des endoperoxydes peuvent également être obtenus en deux étapes : ouverture d'un époxyde puis addition sur une cétone.



La méthode ci-dessus est décrite par l'équipe de Vennerstrom.¹⁸²

❖ Tungstène

Il peut agir sur aldéhyde¹⁸³ (Fujisaka T. et al)

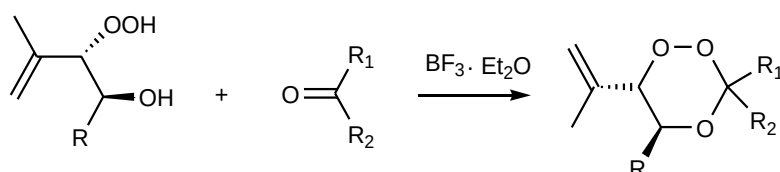


❖ Cobalt

D'autres métaux tels que le cobalt peuvent être utilisés.^{184,185}

VI.3.1.2.2-À partir d'hydroperoxyde

La condensation d'une cétone avec un β -hydroxyhydroperoxyde en présence d'un acide de Lewis conduit à un trioxane.¹⁸⁶



Le peroxyde allylique est obtenu par action de l'oxygène singulet sur un alcool allylique. (cf. page 92).

Il peut également être obtenu à partir de l'action de l'eau oxygénée sur un époxyde.

VI.3.1.2.3-Ozonolyse

Elle commence par une cycloaddition 1,3 dipolaire qui conduit aux trioxanes.

Griesbaum est parvenu à la synthèse de trioxolanes en appliquant une méthode à laquelle son nom a été donné : le principe de la coozonolyse de Griesbaum. Cette réaction consiste à ozonolyser une O-alkylcétone oxime en présence d'un carbonyle.

Principe de la coozonolyse de Griesbaum¹⁸⁷

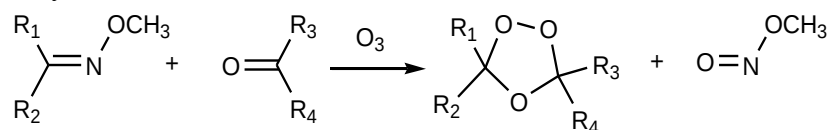


Schéma 46

La coozonolyse de Griesbaum appliquée par Vennerstrom nous conduit à la réaction ci-après :¹⁸⁸

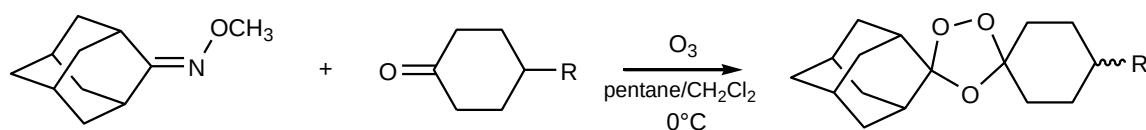


Schéma 47

De meilleurs résultats sont obtenus pour R = Ph. Un dipéroxyde est obtenu quand la cétone appropriée est traitée avec de l'acide peracétique à basse température.

En l'absence de carbonyle une dimérisation du carbonyle oxime est observée. Il se forme alors un 1,2,4,5-tetraoxane.

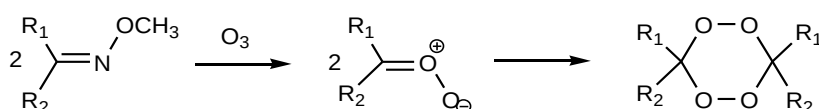


Schéma 48

VI.3.2- Préparation par voie radicalaire

VI.3.2.1- OBTENTION D'EXOPEROXYDES

VI.3.2.1.1-Substitution

VI.3.2.1.1.1-Par action de l'oxygène

Les hydrogènes en alpha de l'oxygène dans les éthers oxydes sont plus labiles du fait de l'effet attracteur de l'oxygène. Le mécanisme est décrit par Stenberg. Il montre que l'excitation d'un complexe de transfert de charge formé par l'action de O₂/hν aboutit à un radical cationique et à la libération de [•]O₂⁻ qui fixe alors un proton en α de l'O afin que la suite de la réaction soit radicalaire. Les radicaux obtenus se recombinent pour former un α-hydroperoxyde.¹⁸⁹

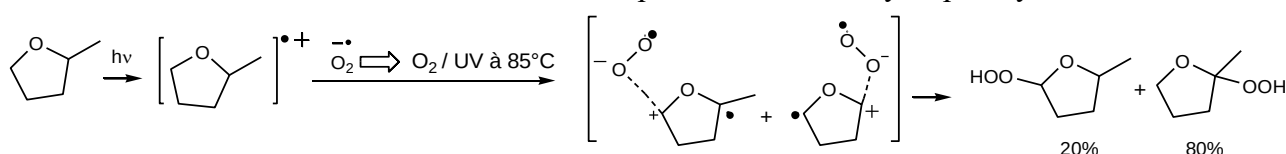


Schéma 49

Les gem dihydroperoxydes peuvent être obtenus par catalyse organique. C'est le cas de l'action de l'anthracène sur une cétone.¹⁹⁰

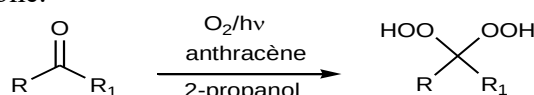
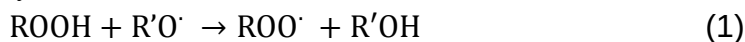


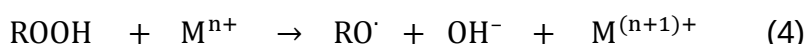
Schéma 50

VI.3.2.1.1.2-Par action d'hydroperoxyde (ou hydroperoxycétal)

L'action radicalaire des hydroperoxydes s'explique par le fait qu'ils sont photosensibles et thermosensibles. Ils sont donc facilement attaqués par des radicaux libres qui induisent l'homolyse de la liaison O-O à l'initiation.



Ils sont également décomposés par des ions métalliques multivalents par oxydoréduction ou par un processus de transfert d'électron selon le métal. Les cations métalliques donnent ou acceptent alors des électrons selon le métal et suivant leur valence.



M = Cu, Co, Fe, V, Mn, Sn, Pb...

VI.3.2.1.2-Addition

VI.3.2.1.2.1-Ène réaction

Certaines doubles liaisons peuvent subir une réaction d'addition avec des alcènes dans lesquels un hydrogène allylique est transféré à un électrophile. Ce processus est nommé « ène réaction » et l'électrophile est appelé énoophile.¹⁹¹

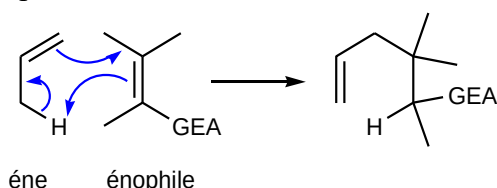


Schéma 51

Ène : alcène, alcyne, allène, arène... ; Énoophile : C = C, C = O, C = S, O = O, N = N.

Dans le cas où l'énoophile est l'oxygène singulet, on parle de réaction de Schenck.¹⁹²

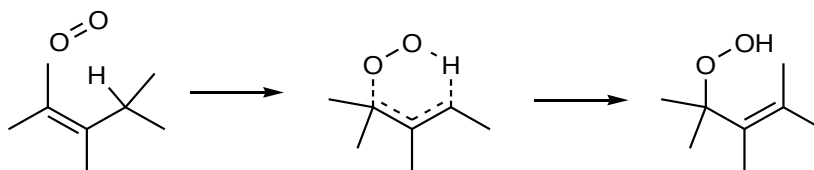


Schéma 52

Avec un O en alpha de l'oléfine, on obtient un composé trioxygéné.

❖ Mécanisme¹⁹³

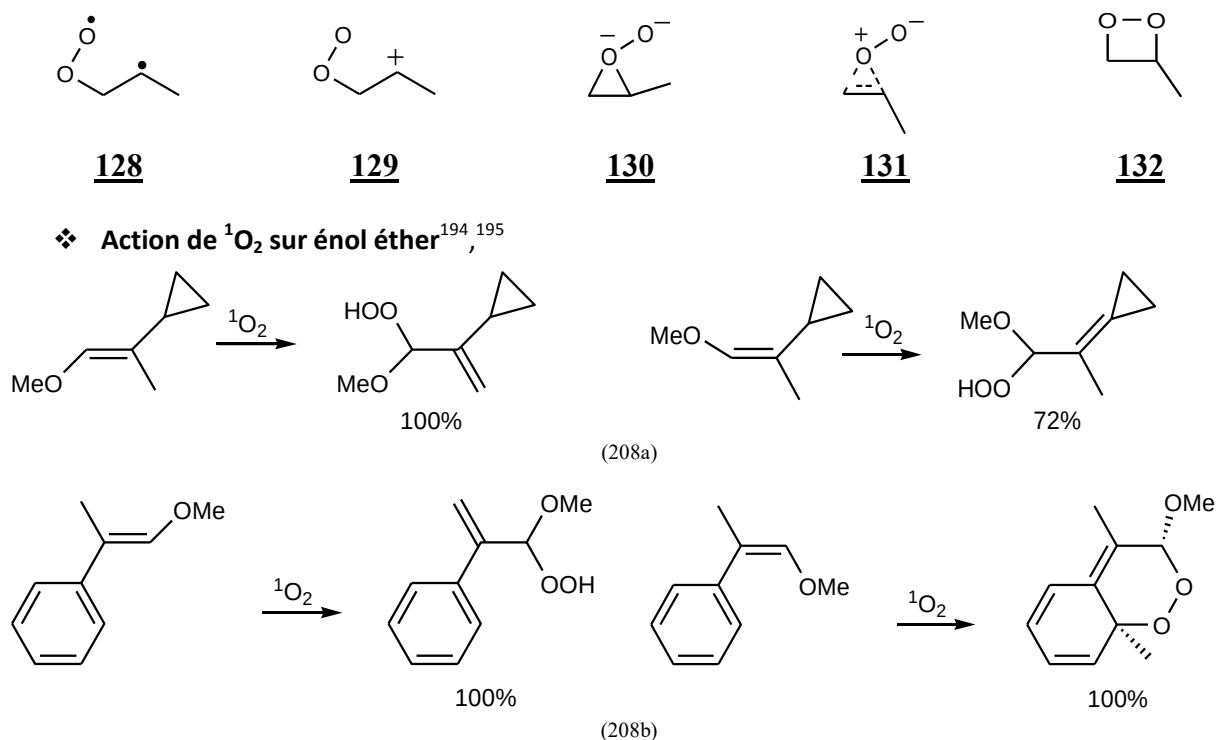
Deux mécanismes sont retenus pour la ène réaction :

- un mécanisme concerté : où les déplacements de liaison conduisent à un intermédiaire à six chaînons ;



Schéma 53

- une succession de plusieurs étapes comprenant :
 - une ouverture biradicalaire (**128**) ou dipolaire (**129**) ;
 - un perepoxyde (**130**) ;
 - une étape excitée avec un transfert de charge complexe (**131**) ;
 - un 1,2 dioxétane (**132**) (rejoint les endoperoxydes).



Dans les deux cas la face la plus réactive de l'oléfine est la plus substituée.
L'action sur le furanne peut aussi être citée.¹⁹⁶

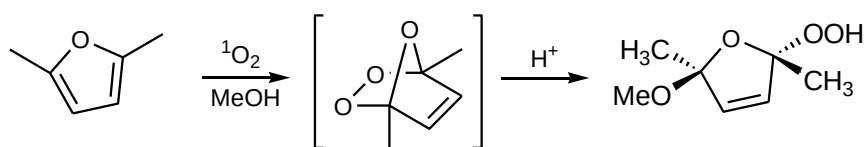


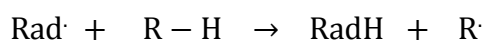
Schéma 55

VI.3.2.1.2.2-Autooxygénation

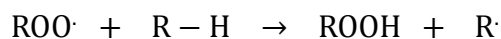
Elle traduit la réaction des rayons UV sur les composés organiques en présence d'oxygène (triplet) à température ambiante. Elle se fait selon un mécanisme radicalaire en chaîne initié par la lumière. Le processus est lent.

❖ Mécanisme

Initiation



Propagation



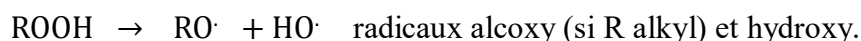
Terminaison



Avec Rad[•] premier radical issu d'une photolyse. C'est l'initiateur.

Les hydroperoxydes sont obtenus à partir de l'autooxydation des alcanes, arylalcanes, alcènes cétones, énols, hydrazones, amines, amides, éthers, acétals, alcools et des composés organométalliques.¹⁹⁷ Cependant pour avoir l'oxygène en α il faudrait que R-H soit un énol, un hydrazone, un éther ou un alcool.

Les hydroperoxydes sont thermodynamiquement instables du fait de la faible énergie de la liaison O-O et cinétiquement labiles. Ils peuvent exploser sous l'action d'une élévation de température, ou d'un choc.



❖ Cas d'un alcool

De 1958 à 1963, Schenck et ses collaborateurs décrivent une méthode de préparation de α-hydroperoxydes via une autooxydation d'un alcool non tertiaire par photosensibilisation. La benzophénone, agent de transfert d'oxygène en synthèse organique, joue le rôle de sensibilisateur.

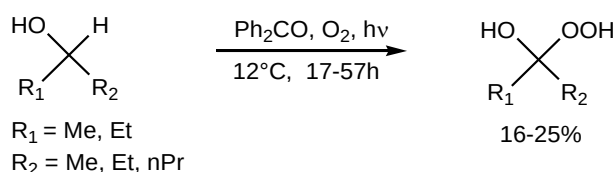


Schéma 56

❖ Cas d'un éther

Nous observons alors :

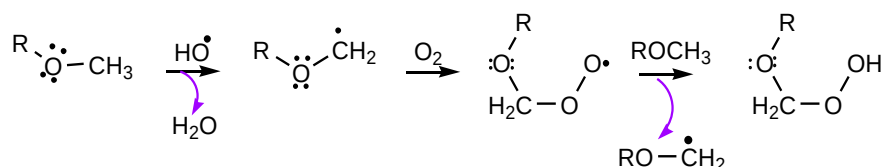


Schéma 57

VI.3.2.1.2.3-Photooxygénation

La photooxygénation est une méthode non sélective en général. Elle peut se faire via une sensibilisation de l'oxygène triplet. La photooxygénation des éthers silylés se fait selon¹⁹⁸ :

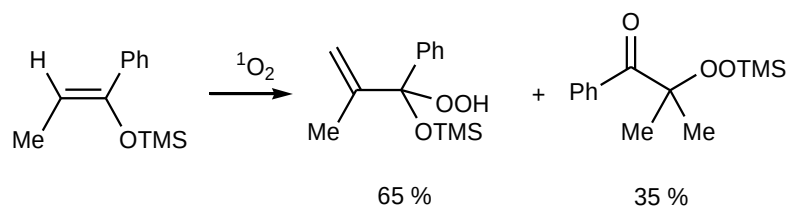


Schéma 58

VI.3.2.2- OBTENTION D'ENDOPEROXYDES

VI.3.2.2.1-Addition

VI.3.2.2.1.1-Addition de l'oxygène

❖ Cycloaddition 2+2 (O_2 singulet)

Photooxygénation des éthers d'énol

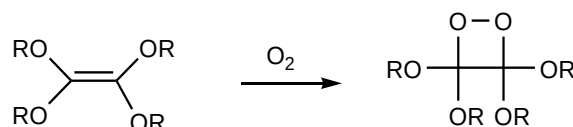


Schéma 59

Cette réaction a été appliquée sur le norbornène par l'équipe de Jefford.¹⁹⁹

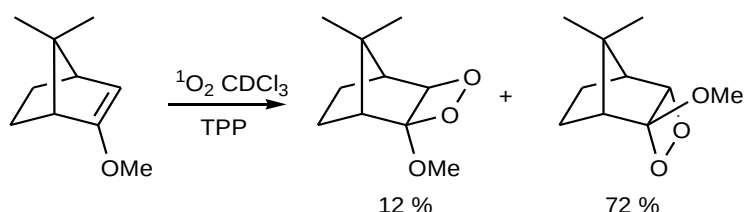


Schéma 60

Le meilleur rendement est obtenu sur la face la moins encombrée.

L'action de l'oxygène sur le furanne est également décrite.²⁰⁰

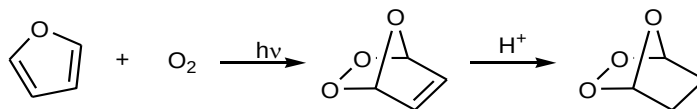


Schéma 61

Ainsi que sur le dérivé de l'adamantane ci-après.²⁰¹

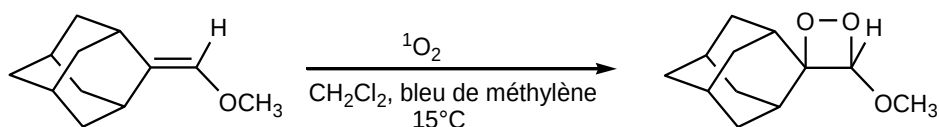


Schéma 62

Dans ce genre de réaction, un hydrogène en alpha de la double liaison serait source de réactions secondaires du fait de la compétition avec la ène réaction.

❖ Cycloaddition 2+2+2 (O_2 triplet)

Formation des 1,2 dioxacyclohexanes

Elles sont obtenues par oxydation d'acylacétonitriles et de certaines dicétones, en présence d'alcènes trisubstitués et de sels de Mn (III). La réaction passerait par la formation de radicaux. L'air fournit l'oxygène moléculaire, plus précisément l'oxygène triplet. Le sel métallique sert de catalyseur.

À partir d'oxydation d'acylacétonitriles²⁰²

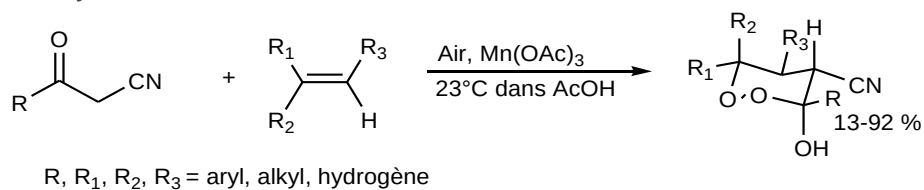


Schéma 63

À partir de certaines dicétones²⁰³

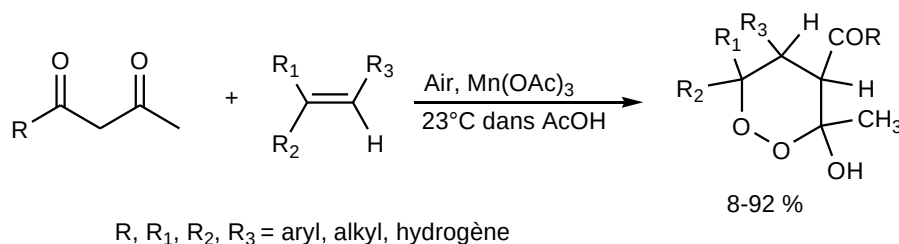


Schéma 64

À partir de lactames

Nous pouvons citer la formation d'un composé de la famille des 8 aza-1-hydroxy-2,3-dioxa bicyclo[4.3.0] nonan-7-one.²⁰⁴

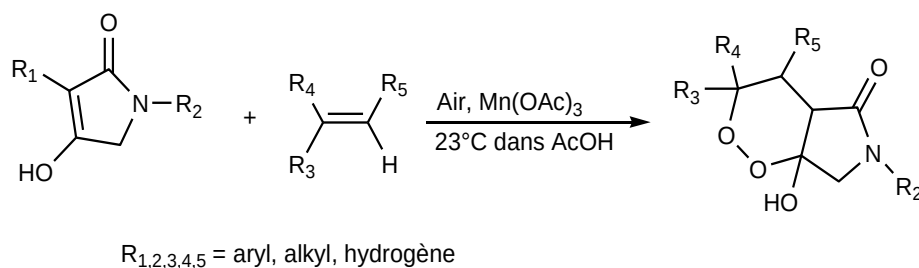


Schéma 65

❖ Cycloaddition (4+2)

La photooxygénation sur les énone en constitue un exemple. En effet, ces derniers se tautomérisent pour former des hydroxydiènes qui, en présence d'oxygène singulet, subissent une réaction concertée de type Diels-Alder.

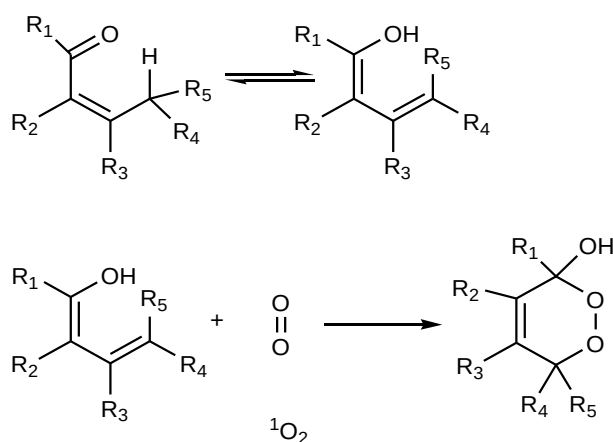


Schéma 66

Cette réaction initiée par l'équipe de Jefford²⁰⁵ sera souvent utilisée par Posner et ses collaborateurs.²⁰⁶

VI.3.2.2.1.2-Ène réaction

Elle est importante dans la formation des cycles dans la mesure où la ène réaction est utilisée dans la première phase de la condensation d'un hydroperoxyde allylique (β -hydroxyhydroperoxyde) avec un carbonyle qui est une méthode incontournable dans la préparation des endo-peroxydes. Notons que dans cette première phase, l'hydroxyde allylique 1,2,5 est obtenu alors que la deuxième phase ionique (cf. VI.3.1-) conduit à des 1,2,4 trioxanes et aux spirotrioxanes.

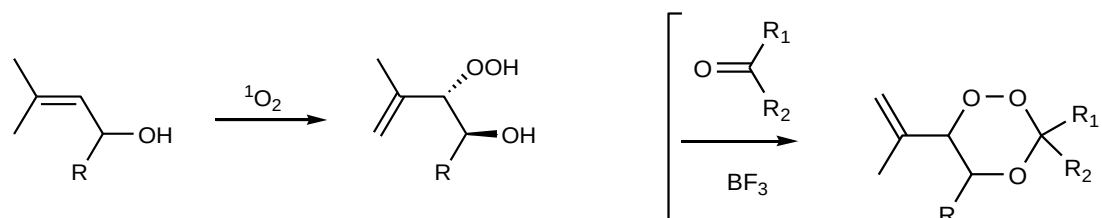


Schéma 67

L'initiateur de radicaux étant généralement ici le tétraphénylporphyrine (TPP). Notons également que le même résultat est observé par photooxygénation de l'alcool allylique secondaire (O_2 , bleu de méthylène, $h\nu$).²⁰⁷

VI.4- CONCLUSION

Notre but est de former non pas des trioxanes mais des trioxygènes avec le peroxyde dans un cycle ou en dehors d'un cycle l'oxygène restant étant dans un cycle ou non afin d'avoir la contrainte adéquate. Au terme de cette étude, toujours dans le souci d'obtenir des méthodes simples de préparations et en suivant les différentes méthodologies validées au laboratoire, l'ozonolyse d'un alcène en présence de ROH pour conduire à un alkoxyhydroperoxyde nous paraît donc indiquée. Ensuite suivra la substitution nucléophile d'un halogène par l'hydroperoxycétal obtenu.

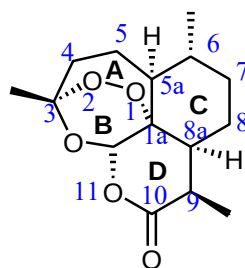
Deuxième partie

Synthèse, Caractérisation et Évaluation de l'Activité antipaludique de peroxycétales

CHAPITRE I : LES COMPOSES TRIOXYGENES. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE : DE L'ARTEMISININE AUX PERCETALS

I.1- ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ EN FONCTION DES MODIFICATIONS STRUCTURALES SUR L'ARTÉMISININE

I.1.1- Différentes modifications effectuées sur l'artémisinine



83

Des travaux antérieurs ont permis de déduire très tôt que :

1. le peroxyde est la fonction clé de la pharmacologie de l'artémisinine : un analogue sans pont peroxyde est dépourvu d'activité ;²⁰⁸
2. ni la fonction peroxyde, ni le trioxane pris isolément ne sont suffisants pour un maximum d'efficacité ;²⁰⁹
3. les cycles A et D ne sont pas essentiels à l'activité antipaludique de l'artémisinine ;²¹⁰
4. la fonction lactone n'est pas nécessaire.²¹¹

La connaissance du mécanisme d'action de l'artémisinine a permis de rajouter que l'enchaînement 1,2,4 trioxane est fondamental (V.6) ; mais les études qui ont suivi, ont montré que le motif trioxane n'était pas obligatoire, un enchaînement 1,2,4 était suffisant. Cependant la configuration spatiale des oxygènes est importante pour l'activité.

Mieux encore l'équipe de Vennerstrom a montré que le pont peroxyde est spécifique aux plasmodiums.

Ces différentes modifications justifient les analogues et dérivés décrits dans le chapitre V (dérivés de l'artémisinine).

I.1.2- Évolution de l'activité

L'intérêt des molécules est fonction d'abord de leur activité. On ne peut a priori parler d'évolution car les chercheurs s'intéressent d'abord à l'existence ou non d'activité. Toutes les modifications effectuées et les remarques notées découlent de la mesure d'activité. Généralement elle est mesurée théoriquement par la méthode QSAR puis, après synthèse, mesurée sur souche résistante.

I.2- STRUCTURE-ACTIVITÉ

Les résultats de l'étude structure activité suggèrent que de petits changements structuraux autour du peroxyde peuvent avoir un effet significatif sur l'activité ;²¹²

Jefford et al synthétisent alors une famille de cyclopenteno1,2,4-trioxane dont le plus prometteur est le fénosan. La substitution de fluor en *para* dans ce dernier montre son importance dans l'activité *in vivo*.²⁰⁶

Des séries de trioxanes tricycliques ont également été synthétisées par Posner et al.²¹³ Ces composés actifs dans la majorité des cas confirment la non nécessité du cycle D de l'artémisinine. Cette série a également montré un cas où la stéréochimie a de l'importance. En effet le méthyle en C4 doit être *trans* par rapport au méthyle en C3.²¹⁴ Là aussi le composé fluoré est l'un des plus prometteurs.

Dans les 1,2,4-trioxygènes se trouvent également les trioxolanes largement promus par Vennerstrom et ses collaborateurs.²¹⁵

Au regard des différents mécanismes, un groupement méthyle en C3 est nécessaire probablement du fait de l'accroissement de la stabilité d'un radical primaire généré par la rupture de l'endoperoxyde.

L'introduction de substituants sur la face alpha de la molécule d'artémisinine est à éviter car diminue l'activité.²

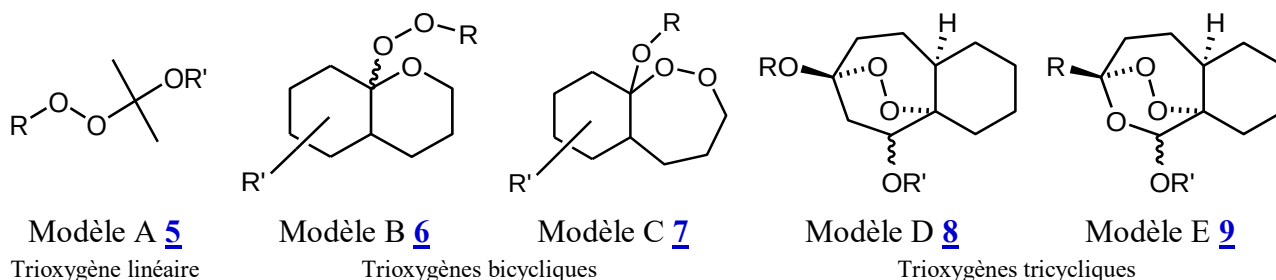
Au vu de tout ce qui précède, la construction de modèles virtuels actifs sur le stade sanguin des souches résistantes à la chloroquine a été faite dans un vaste programme de coopération.

I.2.1- Modélisation

Dans le cadre du programme PAL+, nos collaborateurs de Valence³ ont fait une étude théorique qui a abouti à l'établissement de modèles prédictifs à partir de la méthode QSAR, actifs virtuellement sur le stade sanguin de souches résistantes à la chloroquine (FCR-3 et NF54) en tenant compte de leur structure. Sur 1150 structures dessinées et testées, 44 ont été sélectionnées comme potentiellement actives contre la souche FCR-3 de *Plasmodium falciparum*. Regroupées, elles constituent quatre familles de composés simplifiés : **1-4**.



Dans ces familles sont alors proposés des arrangements stériques optionnels pour l'activité antipaludique.



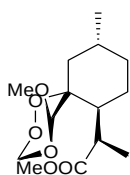
Avec R' un alkyl et R un substituant pouvant être très variable. Parmi les radicaux étaient proposés le phényle, le benzyle, l'isopropyle, les méthoxyméthyle et éthyle, etc.

Vu l'importance du fluor et du soufre dans le vivant et en thérapeutique, des séries de molécules sont proposées.

² OH du C3 des stérols à l'avant donne β par analogie quand le peroxyde du C3 est à l'avant on dit qu'il est sur la face β .

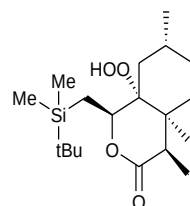
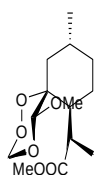
³ Pr Jorgue Galvez Alvarez, Pr Ramon Garcia Domenech et leur équipe, Université de Valencia, Espagne.

Camuzat dans sa thèse déjà avait souligné le peu de travaux effectués sur les bicycles. Ceux étudiés l'ont été dans la recherche du site actif de l'artémisinine. La conservation des cycles B-C, D-C et A-C seuls ne présentent pas de réelle activité antimalarique.²¹⁶ Avant 2000, seules 3 familles sont citées.



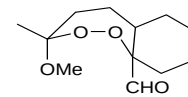
Lee, Imakura Y et al, 1988

J. Chem. Soc. Chem. Com 1988,372.



Avery et al, 1989

J. Org. Chem. 1989, 1789



Jefford et al,

Tetrahedron letter 1989

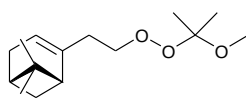
À partir de 2000 une multitude d'endoperoxydes voient le jour.

I.2.2.- Synthèse des structures prévues par la modélisation

Beaucoup d'auteurs ont écrit que le trioxane était nécessaire ; cependant l'étude structure activité a montré que l'activité est liée à la position des oxygènes dans l'espace ce qui rejoint l'hypothèse émise par Jefford en 1985, déjà, après une série de trioxanes inactives. Notre laboratoire a déjà synthétisé sept molécules de ces familles : A(Cointeaux),²¹⁷ B(Tran),²¹⁸ C(Camuzat),²¹⁹ D(Provot), E(Hamzaoui).²¹⁹ Nous nous intéresserons aux familles A, B, C.

À partir de 2001, l'équipe russe d'Ogibin synthétise une famille de produits de la famille B en utilisant une méthode différente de celle que nous avons choisie.¹⁷³

Notre laboratoire a eu à travailler sur des molécules linéaires en maintenant les conditions citées ci-dessus. Des dérivés terpéniques ont été ainsi synthétisés.²²⁰ Ainsi le composé ci-après a été synthétisé ;

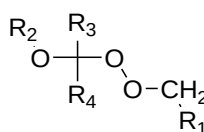


122

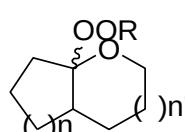
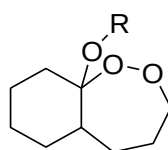
La conception de nos molécules est basée sur les résultats des travaux qui ont permis d'établir l'influence de certains facteurs de structures de l'artémisinine sur l'activité :

1. le mécanisme d'action passe par l'obtention d'un radical alkylant et non uniquement par un stress oxydatif. (R_1 à la jonction A-B) ;²²⁰
2. la présence d'un substituant en jonction des cycles A et C est néfaste pour l'activité de ces trioxanes ;²²¹
3. la stéréochimie du pont endoperoxyde n'est pas importante pour l'activité ;
4. la nature du substituant R_1 peut modifier la nature du radical alkylant formé au niveau intraérythrocytaire ;
5. le carbone 4 est plus actif avec un H.

À partir de ces éléments et dans le souci d'obtenir des molécules simples, nous avons porté notre choix sur les modèles suivants :



avec différents R_x ($x = 1, 2, 3, 4$) et R



avec $n = 1$ ou 2 ; $n' = 1$ ou 2

Pour ce faire les schémas de rétrosynthèse suivants sont envisagés.

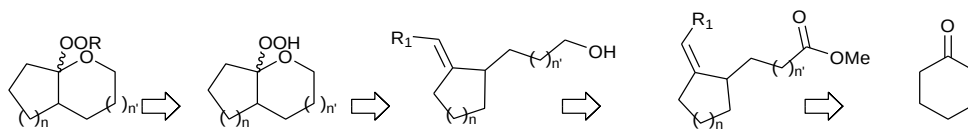


Schéma 68. Rétrosynthèse 1

Pour les linéaires :

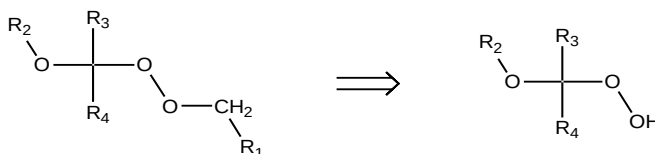


Schéma 69. Rétrosynthèse 2

Partir des dialkylperoxydes avec différents R_x ($x = 1, 2, 3, 4$).

Ces molécules plus simples sont encore plus conformes à notre volonté de réduire les étapes et surtout les coûts d'obtention de nos molécules finales.

Pour les endoperoxydes :

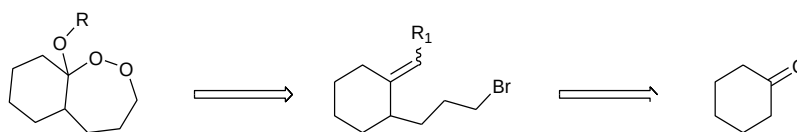


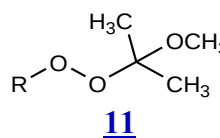
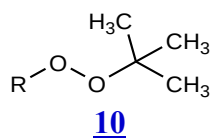
Schéma 70. Rétrosynthèse 3

I.2.3-Choix des substituants

Le fluor a une importance dans le vivant. Les molécules proposées par la modélisation en contiennent.

En nous basant sur les travaux antérieurs effectués au laboratoire par Cointeaux,²²⁵ nous observons :

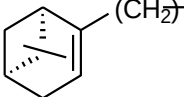
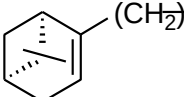
- En comparant les deux composés [10](#) et [11](#) ci après, sur souche FCR3.... une activité contre *Plasmodium falciparum* de [11](#) et non de [10](#) a été remarquée.²²⁵



Ceci confirme les résultats théoriques stipulant que le peroxyde seul n'est pas source d'activité et le trioxane n'est pas obligatoire contrairement à la majorité des écrits mais que la position 1,2,4 des oxygènes est primordiale.

- Les résultats d'activité des différents percétales de la famille [11](#) montrent que l'activité diminue quand la longueur de la chaîne augmente ([11a](#) et [11b](#), [11c](#) et [11d](#)).²²²

Tableau 3. Évolution de l'activité de 11

Composé	R	IC ₅₀ (μM) sur FcR3
1 <u>11a</u>	-(CH ₂) ₂ -Ph	0,52
2 <u>11b</u>	-(CH ₂) ₃ -Ph	0,66
3 <u>11c</u>		0,374
4 <u>11d</u>		0,6
5 <u>11e</u>	-(CH ₂) ₃ -O-Ph	0,87

Remarquons qu'Avery dans ses travaux a montré que l'allongement de la chaîne sur la position 3 de l'artémisinine augmente l'activité cependant un groupement benzyle plus court est plus actif.²²³

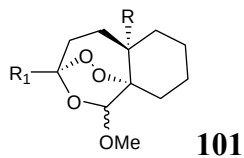


Afin de pouvoir faire des comparaisons nous avons varié le reste en y ajoutant un benzyhalogénosubstitué avec différentes positions de l'halogène sur le noyau aromatique.

I.3- PROJET DE RECHERCHE

I.3.1- Travaux antérieurs aux laboratoires

Dans un premier temps notre laboratoire s'est intéressé à la synthèse de 1,2,4 trioxanes analogues simplifiés de l'artémether lui-même dérivé de l'artémisinine.



Ainsi nous avons préparé des dérivés tels que celui-ci-dessus présentant par rapport à l'artémisinine diverses modulations :

- inversion de stéréochimie au niveau du pont peroxyde ;^{165,224}
- présence d'un substituant R = CN, COOEt en jonction des cycles A et C (position angulaire) ;²²⁵
- modification de la taille et de la substitution des cycles A, B, et C.

I.3.2- Objectifs

Ce travail s'inscrit dans la synthèse des trioxanes ou de peroxydes initiée par le Pr J. Mayrague au niveau du laboratoire dans le but d'accéder à des molécules plus simples et plus actives.

Dans ce travail nous présenterons des molécules d'accès simple possédant un trioxygène, linéaire ou bicyclique. À partir d'une molécule linéaire simple, on étudie l'effet de l'allongement de la chaîne.

Dans le but d'avoir une contrainte spatiale comparable à celle du trioxane, un substituant comme le bromure de benzyle est fixé. Dans le souci d'améliorer l'activité, ce groupement sera diversifié par différents substituants au niveau du noyau.

Pour avoir le même effet d'allongement de chaîne, dans le bicycle, le cycle sera varié : cycles à 5, 6 et 7 centres. En faisant des produits endoperoxydes avec les mêmes substituants, l'étude d'activité de ces différentes familles sera représentative au niveau de la relation structure-activité entre la famille linéaire et les familles cycliques endo et exo.

Optimisation du schéma de synthèse

Pour le modèle A

Le modèle A a déjà été obtenu au laboratoire selon le schéma de Cointeaux.²²⁰

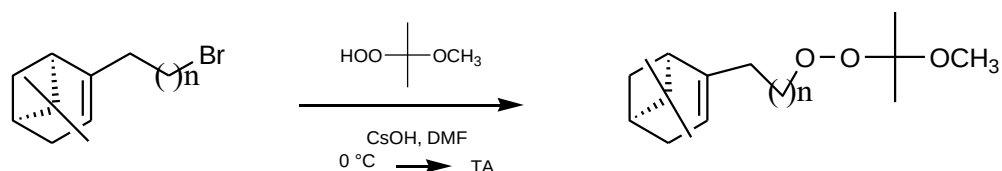
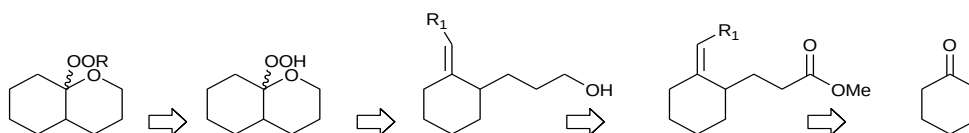


Schéma 71

Pour $n = 1$ Cointeaux estime que la diminution de rendement est liée au temps de réaction plus élevé du fait de la proximité des atomes due à l'encombrement stérique. Pour $n = 2$ et 3 les interactions stériques sont moindres donc la durée de réaction diminue d'où de meilleurs rendements ($n = 1, 2, 3$ avec 44, 69, 87 % resp.). La réaction ne marche pas avec le chlore (Cl) pour $n = 1$ et 3.

Dans le cadre du présent travail nous nous préocupons particulièrement des modulations de structures en vue d'une amélioration de l'activité.

Pour le modèle B



L'alkylperoxyde choisi a une masse molaire élevée ce qui augmente les potentialités de stabiliser le peroxyde intermédiaire.

En structure activité :

- les cycles aromatiques ont un rôle liant qui se traduit par des interactions de type van der waals : le site est plan et hydrophobe du site de fixation ;
- les doubles liaisons C=C ont également un rôle liant qui se traduit par une interaction liée à la coplanéité. Sa réduction entraîne une modification de l'encombrement et de l'interaction ;
- les cétones ont un rôle liant lié au fait qu'elles sont des accepteurs (liaison H) ou subissent une interaction dipôle-dipôle.

D'où, afin de diminuer le plus possible ces types d'interaction, le choix d'une molécule :

- à structure décaline, donc non plane ;
- dépourvue de liaisons doubles (C=C) et de liaisons C=O (cétones).

Pour l'analyse linéaire discriminante le classement des éléments proposés s'est fait ainsi qu'il suit lors de la modélisation :

- très actif si $IC_{50} < 0,05 \mu M$;
- actif si $0,05 < IC_{50} < 5 \mu M$;
- inactif si $IC_{50} > 5 \mu M$.

Tous les groupes proposés à notre laboratoire pour synthèse ont un IC_{50} théorique compris entre 0,1 et 1 μM sur souche FCR-3 de *P. falciparum*, contre $IC_{50}(CQ) = 30 \text{ nM}$, $IC_{50}(\text{artemether}) = 15 \text{ nM}$.

Dans la préparation des différents composés trioxygénés que nous avons eu à synthétiser au laboratoire le modèle **B** a déjà été synthétisé en utilisant le schéma 72 suivant :

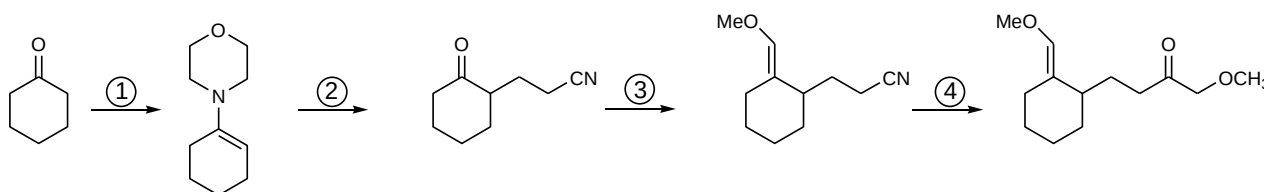


Schéma 72. Rétrosynthèse antérieure

Avec :

1. Morpholine dans du toluène après un chauffage de 12 h (70 %) ;
2. CH_3CH_2CN dans du 1,4-dioxane pendant 24 h, suivie d'une hydrolyse à température ambiante ;
3. $Ph_3P^+CH_2OCH_3Cl^-$, 1,1 équivalent (éq) pour un éq de PhLi dans de l'hexamethyldisilane dans du tétrahydrofurane (KHMDs, THF) (77 %Z/Z, Z/Z) ;
4. Le réactif de 3 est conservé en augmentant le nombre d'équivalent à 5.

Dans le souci de rendre cette synthèse moins contraignante, nous avons dans un premier temps réduit le nombre d'étapes.

I.3.3- Plan du travail

- Nous synthétiserons d'abord les peroxydes linéaires selon le schéma de rétrosynthèse 2 :

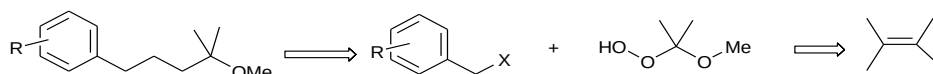


Schéma 73

- X un halogène ;
- R sera un benzyle substitué, afin de contrôler l'encombrement.
- Ensuite, les exoperoxydes bicycliques sont synthétisés selon :

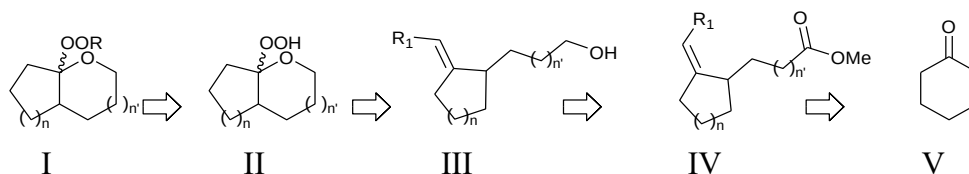


Schéma 74

- $n = 2$; $n' = 1$, $R_1 = H$.
- $n = 2$; $n' = 1$, $R_1 = CH_3O$ pour vérifier si l'activation de l'alcène avec un groupement donneur améliore l'ozonolyse ;

- $n = 1 ; n' = 1, R_1 = H$.
- $n = 1 ; n' = 1, R_1 = CH_3O$.

Toujours avec un groupement benzyle.

- Pour les endo nous nous contenterons des bicycles endo déjà synthétisés au laboratoire, conformes à la molécule proposée (rétrosynthèse 3).

L'activité des différents composés obtenus sera évaluée après leurs caractérisations.

Puis les activités des différentes familles portant les mêmes substituants seront comparées.

Obtention

L'hydroperoxyde **II** est obtenu par ozonolyse, une des méthodes classiques de préparation de peroxyde en faisant réagir un alcool sur un alcène, dans une réaction intramoléculaire afin de former un cycle

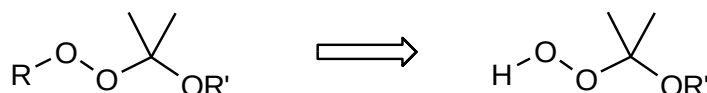
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS 1,2,4-TRIOXYGÈNES LINÉAIRES

Les méthodes de synthèse de dérivés 1,2,4-trioxygénés linéaires peuvent être classées en 3 groupes (cf. première partie) :

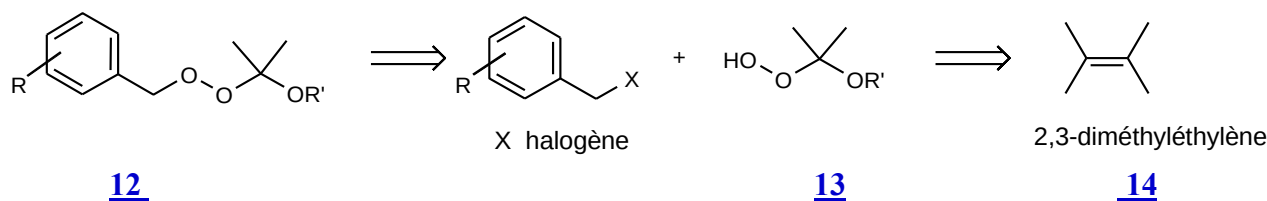
- **La substitution** d'un hydrogène, d'un reste alkoxy ou d'un halogène par un hydroperoxyde.
- **L'addition** sur un éther d'énol ou un aldéhyde
- **L'ozonolyse** des doubles liaisons.

Notre choix porte sur l'ozonolyse des doubles liaisons.

Dans la synthèse de peroxydes acycliques potentiellement antipaludiques, le modèle prédictif ci après a été validé.



Pour cela, la rétrosynthèse des composés [12](#) a été effectuée partant du 2,3-diméthylbut-2-ène.



Dans un premier temps l'hydroperoxycétal est préparé, s'en suit l'alkylation de ce dernier par substitution nucléophile pour obtenir [12](#).

II. 1- PRÉPARATION DES HYDROPEROXYDES LINÉAIRES

L'hémipercétal [13](#) est facilement obtenu à partir du diméthyléthylène [14](#). En effet, le 1,1,2,2-tétraméthyléthylène subit une ozonolyse dans un mélange dichlorométhane / alcool (85/15 en volume) et d'une quantité catalytique (0,1 %) de 1,6 diterbutyl-4-méthylphénol (BHT) en présence de carbonate de sodium (Na_2CO_3). Cette méthode est décrite par Dussault.¹⁶⁷

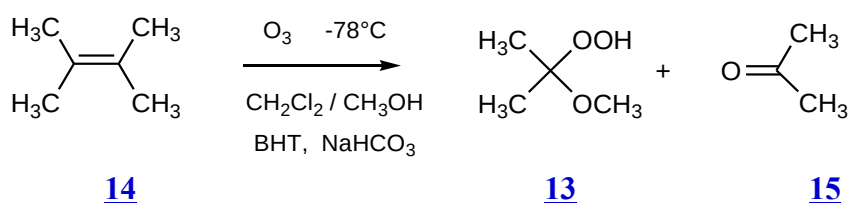


Schéma 75

Le 2-méthoxyprop-2-ylhydroperoxyde [13](#) est obtenu avec un rendement de 94 %. Ce produit décrit déjà par Murray²²⁶ est instable et se conserve grâce au BHT. Il doit être utilisé rapidement.

II. 1.1-Mécanisme de la réaction

Il se fait selon Criegee cité dans le chapitre précédent.¹⁷⁶

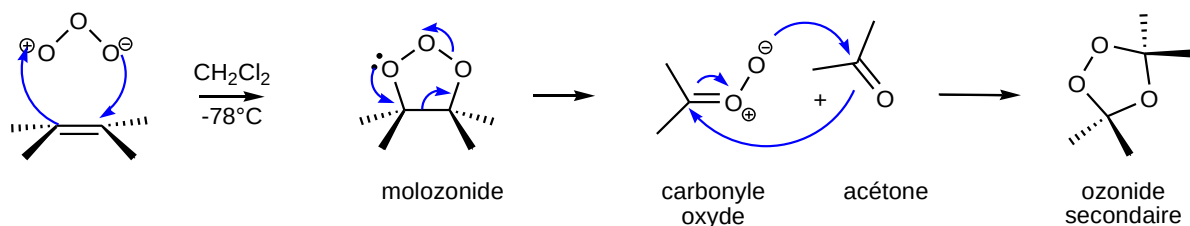


Schéma 76

Le molozone très instable se décompose pour former un zwitterion qui se recombine par cycloaddition conduisant à l'ozonide secondaire encore appelé ozonide de Staudinger. Cependant, la présence des méthyles, à effet donneurs, modifie quelque peu ce résultat.¹⁷⁶ En effet, la présence de l'alcool (ROH) agit sur le zwitterion pour former l'hémiacétal selon :

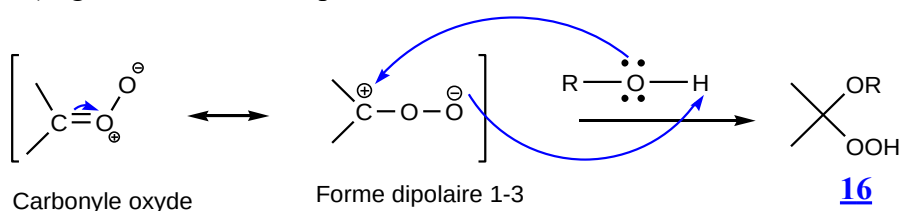


Schéma 77

Keaveney et ses collaborateurs ont montré que lors de l'ozonolyse d'éthyléniques dissymétriques, la régiosélectivité augmente fortement en présence de doubles liaisons méthyléniques.²²⁷ Cela expliquerait les bons résultats obtenus.

II. 1.2- Effet de la chaîne de l'alcool

La chaîne de l'alcool a été modifiée afin de voir son influence sur la réactivité. Les résultats obtenus sont les suivants :

Tableau 4. Évolution de **16** en fonction du substituant R

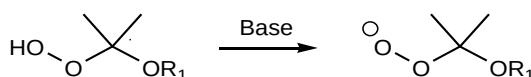
Produit	R	Rendement (%)
13	Me	94
16a	Et	70
16b	n-Pr	58
16c	i-Pr	0

Ces résultats indiquent que le rendement décroît quand la chaîne s'allonge. De plus, les alcools encombrés sont à éviter car la gêne stérique rend difficile la réaction.

II.2- ALKYLATION DE L'HYDROPEROXYDE

L'obtention du nucléophile d'un hydroperoxyde nécessite une réaction prolongée de sulfonate d'alkyles avec des solutions d'hydroperoxyde très concentrées sous des conditions fortement basiques, selon William et Mosher, cités par Dussault.²²⁸ Ce dernier montre qu'une base et un halogénure d'alkyle sont suffisants pour conduire la réaction d'alkylation.

Dans un premier temps la base arrache le proton peroxydique.



Puis le nucléophile formé se substitue à l'halogène.

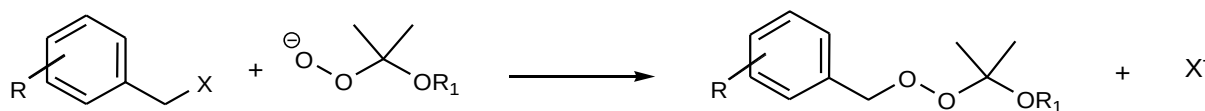


Schéma 78

Le schéma de rétrosynthèse devient alors :

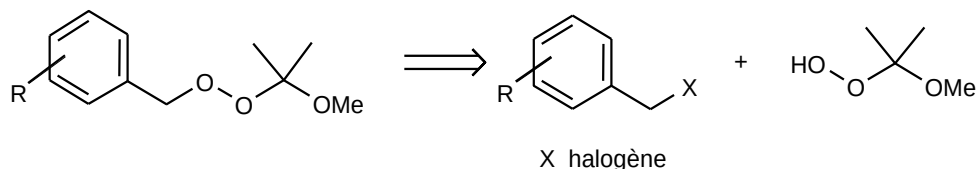


Schéma 79

II.2.1- Choix de la base

II.2.1.1- L'hydroxyde de césium (CsOH)

Les hydroperoxydes sont des composés sensibles de par leur instabilité. L'utilisation d'une base trop forte n'est donc pas recommandée. L'hydroxyde de césium est choisi du fait de l'« effet césium » :²²⁹ entre autres (effets), les ions d'un sel de césium ont le plus faible degré de solvation et d'appariement d'ions comparés aux autres métaux alcalins analogues (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+).²³² Par conséquent, du fait de cette faible solvation, un solvant aprotique est plus indiqué car possédant une constante diélectrique ϵ élevée, donc dissociant. L'hydroxyde de césium dans du dichlorométhane est d'abord utilisé.

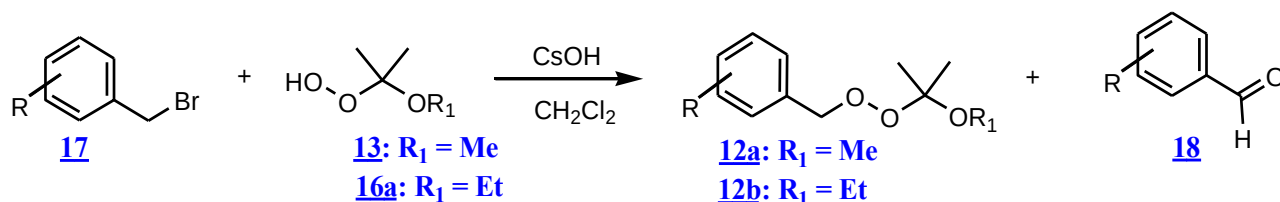


Schéma 80

Il ne se forme que des benzaldéhydes pour $\text{R} = \text{Br}$.

Tableau 5. Évolution de **12** selon position et température

Position	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
<i>ortho</i>	0	1	-
<i>méta</i>	0	1	-
<i>méta</i>	-20	2	-

La formation du benzaldéhyde s'expliquerait par le mécanisme ci-après.

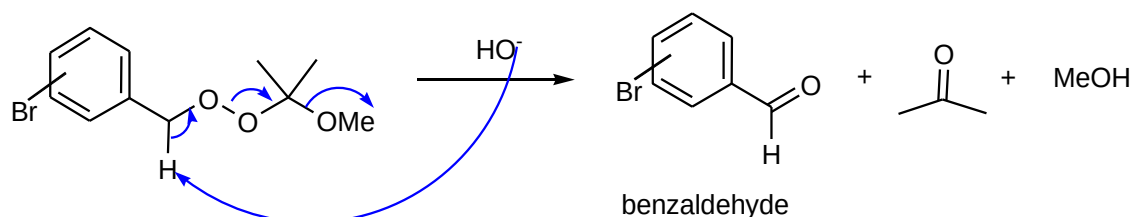


Schéma 81

Ces résultats non satisfaisants ont conduit à un changement de solvant. Le *N,N*-diméthylformamide (DMF), est alors utilisé en référence aux travaux de Dussault et de ses collaborateurs. Ils utilisent l'hydroxyde (CsOH) ou le carbonate de césium (Cs₂CO₃) avec des rendements acceptables.²³⁰ (cf. Tableau 6)

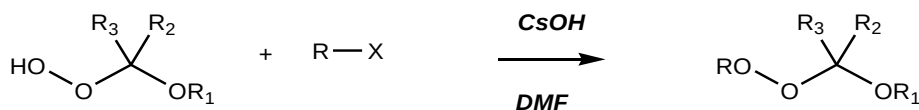


Schéma 82

Avec R₂ = R₃ = CH₃

Tableau 6. Résultats de peroxydation selon Dussault²³³

R ₁	R	Rendement (%)
Me	1-bromodécane	72
Me	2-bromooctane	15-25
CH ₂ -CH ₂ OMe	1-bromodécane	70
CH ₂ -CH ₂ OMe	2-bromooctane	0
CH ₂ -CH ₂ OMe	2-iodooctane	35

Cette différence de résultat s'explique par la labilité du proton en α du peroxyde. Le noyau benzénique exercerait ici un effet attracteur amplifié par l'halogène. Ceci peut être confirmé par les résultats positifs obtenus après allongement de la chaîne carbonée comprise entre le peroxyde et le noyau.²²⁵ Ce qui diminue l'effet attracteur sur l'H en en α du peroxyde. On remarque aussi qu'en remplaçant le brome du noyau par un hydrogène, la diminution de l'effet attracteur du noyau qui en résulte conduit au produit attendu avec un rendement de 27 %.

Avec R = H, la réaction conduite à 0 °C en présence de DMF fournit au bout d'une heure le produit attendu avec un rendement de 26 %. La faiblesse de ce rendement nous incite à changer de base.

II.2.1.2- L'oxyde d'argent (Ag₂O)

L'oxyde d'argent est choisi en se référant aux travaux de Tokuyasua et ses collaborateurs²³¹ qui signalent des résultats satisfaisants.

II.2.2- Choix de l'halogénure d'alkyle

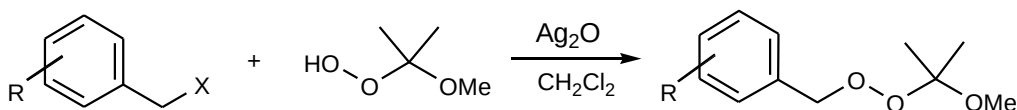


Schéma 83

Pour R = fluor en ortho, différents halogénures sont utilisés au laboratoire (cf. tableau 7) conduisant au 1-fluoro-2-((2-méthoxyprop-2-ylperoxy)méthyl)benzène (19).

Tableau 7. Évolution de [19](#) en fonction de l'halogénure

	X	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
1	Cl	45	24	-
2	I	20	72	14
3	Br	45	24	23,7
4	Br	45	72	14

Au vu de ces résultats, les bromures sont alors choisis au niveau du laboratoire.

II.2.3- Obtention du percétal

Les premiers percétals linéaires ont été obtenus au laboratoire en appliquant la méthode de Dussault, à savoir la condensation de dérivés bromés commerciaux ou synthétiques sur un hémipercétal.²³³ Les dérivés bromés sont choisis du fait de leur disponibilité et de leur bon caractère nucléofuge. Les différents résultats obtenus sont répertoriés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 8. Obtention de percétals à extrémité de chaîne méthoxy

	R	Position	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	Composés
1	H		20	24	42	20
2	F	<i>o</i>	45	24	23,7	19
3	F	<i>m</i>	45	24	20	21
4	F	<i>p</i>	45	24	12	22
5	Cl	<i>o</i>	45	24	2,1 -25	23
6	Cl	<i>m</i>	45	24	21	24
7	Cl	<i>p</i>	45	24	18	25
8	Br	<i>o</i>	45	24	19,7	26
9	Br	<i>m</i>	45	24	36	27
10	Br	<i>p</i>	45	24	36	28

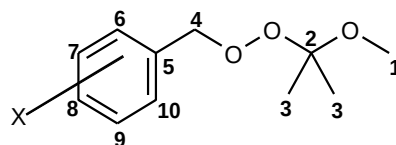
Le rendement de 25 % obtenu en utilisant l'iodure est signalé à la ligne **5** du fait de l'écart observé.

Notons que pour R = H ([20](#)), différentes températures ont été utilisées au préalable :

Tableau 9. Composés [20](#) en fonction de la température

R	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
H	0	24	-
H	20	24	42
H	45	24	7

Les données RMN du produit linéaire A ([12a](#)) sont regroupées dans le tableau 10 ci-après.

Tableau 10. Données RMN du composé **12a** (linéaire A)Linéaire A (**12a**)

Nature et Position de X	H-(C1)	H (C3)	H-(C4)	H _{arom}	C1	C2	C3	C4	C5	C _{portant X}	Rendement
H20	3,21	1,30	4,93	7,18-7,30	49,23	104,86	22,7	77,20	136,105	----	42
o-F 19	3,28	1,37	5,09	7,02-7,4	49,25	104,97	22,68	70,67	123,33	161,2	23,7
o-Cl 23	3,23	1,31	5,08	7,19m ; 7,36m ;	49,28	105,03	22,72	74,20	133,83	134,15	2,5 (25 iodure)
o-Br 26	3,24	1,31	5,08	7,10- 7,50m ;	49,32	105,05	22,75	72,05	135,76	123,63	19,7
m-F 21	3,47	1,57	5,19	7,32-7,53	49,24	105,00	22,7	76,43	140,2	163,04	20
m-Cl 24	3,20	1,31	4,91	7,19-7,32	49,25	105,00	22,75	76,43	134,22	138,48	21
m-Br 27	3,20	1,30	4,90	7,13-7,47	49,26	104,99	22,74	76,36	138,68	122,36	36
p-F 22	3,2	1,25	4,9	7,2-7,3	49,25	104,95	22,76	76,45	134,08	134,85	12
p-Cl 25	3,2	1,25	4,9	7,2-7,3	49,25	104,95	22,76	76,45	134,08	134,85	18
p-Br 28	3,19	1,29	4,88	7,21m; 7,39	49,25	104,96	22,75	76,48	135,38	122,23	36

Les rendements avec la chaîne méthoxy étant intéressants, les expériences sont reprises avec la chaîne éthoxy afin de pouvoir comparer leurs activités (cf. tableau 11).

Tableau 11. Obtention de percétals à extrémité de chaîne éthoxy

R	Température (°C)	Position	Temps(h)	Rendement (%)	Composés
H	45	-	24	41	29
F	45	<i>o</i>	24	15	30
F	45	<i>m</i>	24	27	31
F	45	<i>p</i>	24	12	32
Cl	45	<i>o</i>	24	29	33
Cl	45	<i>m</i>	24	29	34
Cl	45	<i>p</i>	24	21	35
Br	45	<i>o</i>	24	23	36
Br	45	<i>m</i>	24	36	37
Br	45	<i>p</i>	24	36	38

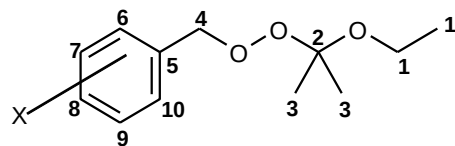
Les données RMN du produit linéaire B ([12b](#)) sont regroupées dans le tableau 12 ci-après (page 110).

II.3- CONCLUSION

Pour le linéaire [12a](#), le meilleur rendement (42 %) est obtenu pour X= H. Pour les produits substitués, le rendement maximum qui est de 36 % est obtenu pour les composés *mé*ta et *para* bromés. Les rendements des produits chlorés sont meilleurs que ceux des produits fluorés. L'augmentation du rendement est donc liée à l'électronégativité de l'halogène fixé sur le noyau benzénique.

Soulignons que le composé [23](#) est obtenu avec un rendement très faible de 2,5 %. Cependant ce dernier est amélioré jusqu'à 25 % en utilisant le 1-chloro-2-iodométhylbenzène en lieu et place de l'analogue 2-bromé.

Pour le linéaire [12b](#), le meilleur rendement (41 %) est également obtenu pour X= H. Pour les produits substitués, le rendement maximum est obtenu pour les composés *mé*ta.

Tableau 12. Données RMN du composé 12b (linéaire B)

Linéaire B

Nature et Position de X	H(C1')	H(C1)	H(C3)	H(C4)	H _{arom}	C1'	C1	C2	C3	C4	C5	C _{portant X}	Rdt
H 29	1,25	3,65	1,55	5,18	7,3-7,5	15,54	56,95	104,74	23,34	77,34	138,34	-----	41
o-F 30	1,13	3,69	1,31	5,004	6,99 ;7,03 d (C7-C10) 7,22 ;7,365 (C8-C9)	15,46	54,64	104,61	23,5	72,61	123,8	159,8	15
o-Cl 33	1,16	3,6	1,35	5,15	7,2-7,35	15,51	57,05	105,1	23,28	74,18	144,69	134,26	29
o-Br 36	1,35	3,21	1,45	5,12	7,10-7,49	15,53	57,07	104,94	23,30	76,43	123,41	112,26	23
m-F 31	1,26	3,61	1,45	5,06	7,02-7,43	15,39	56,84	104,71	23,17	76,31	139,17	162,74	27
m-Cl 34	1,15	3,49	1,4	5	7,35-7,45	15,48	59,95	104,81	23,26	76,32	134,17	138,59	29
m-Br 37	1,13	3,48	1,31	4,88	7,13-7,46	15,51	57,03	104,89	23,30	76,38	139,18	122,38	36
p-F 32	1,13	3,65(j=6,9Hz)	1,41	4,98	7,18-7,27	15,42	54,38	104,72	23,36	76,41	134,78	135,02	12
p-Cl 35	1,13	3,48	1,30	4,88	7,19-7,25	15,51	57,00	104,83	23,31	76,12	134,90	137,63	21
p-Br 38	1,13	3,48	1,48	4,86	7,89 ;7,4								36

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE 1,2,4 PERCETALS BICYCLIQUES AVEC PEROXYDE EXTERIEUR AU CYCLE

III.1- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE DÉRIVÉS 1-HYDRO PEROXY-2-OXABICYCLO[4.4.0]DECANE

Le schéma de rétrosynthèse retenu est le suivant :

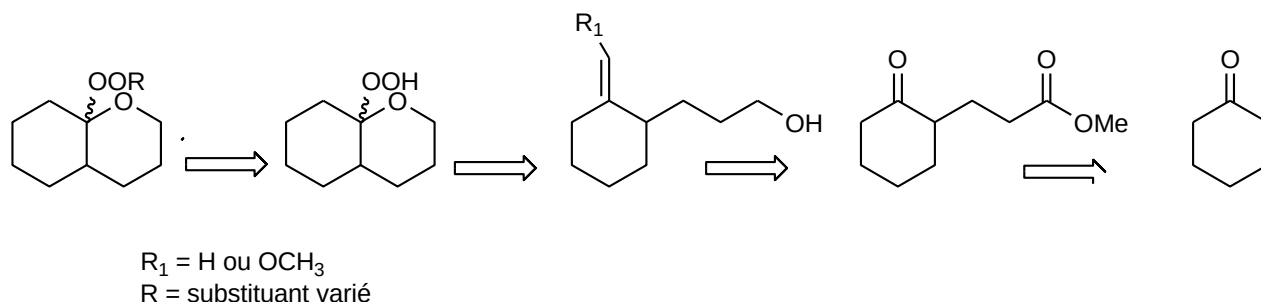


Schéma 84

L'ozonolyse étant choisie comme méthode de préparation des peroxydes ce qui nécessite au préalable la création d'un alcène à partir de la fonction cétone et la réduction de l'ester en alcool. Le produit étant cyclique nous avons choisi de faire une ozonolyse intramoléculaire qui conduit à un hydroperoxyde qui sera soumis à différentes alkylations.

Chaque étape de ce schéma sera analysée et discutée sur la base des données bibliographiques avant l'adoption d'un procédé pour sa mise en œuvre.

III.1.1- Synthèse du 3-(2-oxo-cyclohexyl)propanoate de méthyle

La première étape choisie correspond à l'alkylation du carbone en α de la cyclohexanone par un ester.

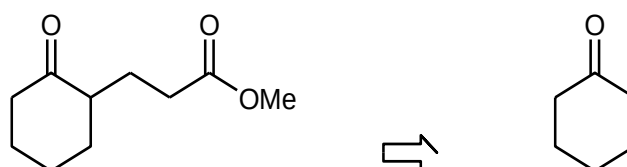


Schéma 85

La formation d'une liaison carbone-carbone dans la grande majorité des cas de synthèse observés se fait entre un carbone électrophile et un carbone nucléophile. Or le groupement carbonyle du fait de sa forte polarité et de son caractère électroattracteur présente un équilibre tautomérique avec sa forme énolique. Cet équilibre peut se faire aussi bien en présence d'une catalyse acide ou basique. Les mécanismes suivants sont observés :

- En catalyse acide

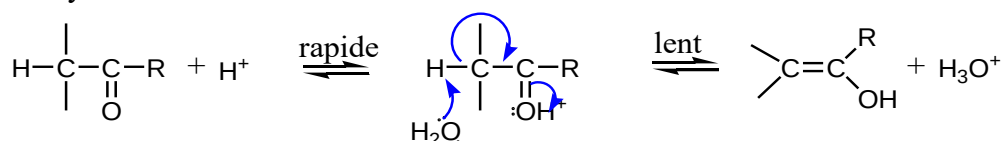


Schéma 86

La formation d'une liaison C-C se ferait par addition nucléophile sur le carbonyle.

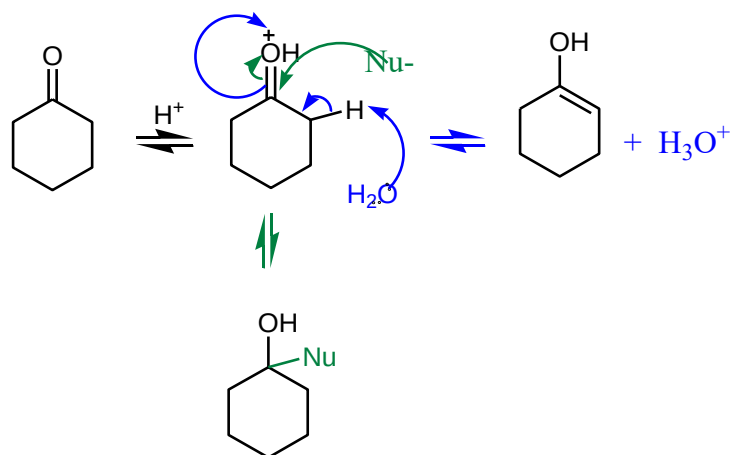


Schéma 87

- En catalyse basique

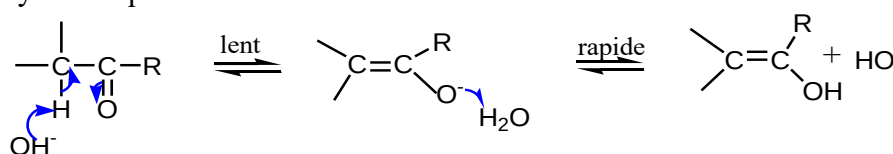


Schéma 88

Après avoir arraché le proton, l'énolate obtenu est susceptible d'attaquer les sites électrophiles. À partir de là, deux voies seraient possibles pour une alkylation en alpha du carbonyle :

- une méthode directe passant par la formation d'énolates qui fixe alors un groupement alkylant ;

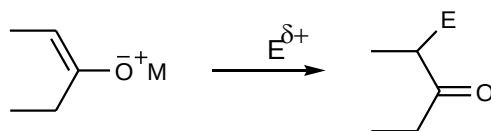


Schéma 89

- une méthode indirecte passant par la formation d'un analogue azoté de l'énol : l'énamine.

III.1.1.1- ADDITION DIRECTE SUR L'ÉNOLATE

III.1.1.1.1- Formation de l'énolate

En milieu basique, la présence du carbonyle attracteur favorise la déprotonation du carbone en α , conduisant ainsi à un carbanion stabilisé par mésomérie. Ce carbanion peut se présenter également sous forme d'énolates qui sont donc des nucléophiles ambidents.

Si B^- est une base (selon Bronsted), l'équation peut se schématiser (schéma 90) ainsi :

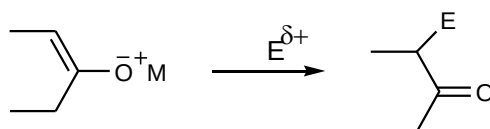


Schéma 90

III.1.1.1.2- Alkylation de l'énolate

Au cours de la réaction d'alkylation simple deux points d'attaque seront possibles ; les conditions expérimentales favoriseront la C-alkylation ou l'O-alkylation.

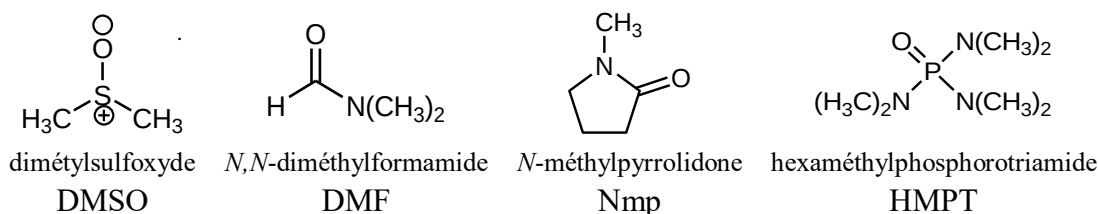
La majeure partie de la charge négative d'un énolate se trouve sur l'atome d'oxygène (du fait de l'électronégativité) cependant outre la densité de charge, d'autres facteurs influencent le rapport C-alkylation/O-alkylation ; il est donc possible de favoriser la C-alkylation en fixant certaines conditions réactionnelles.

III.1.1.1.2.1-Choix du solvant

❖ Pour la stabilité de l'énolate

Les solvants polaires seront plus favorables car ils présentent des moments dipolaires élevés ce qui facilitera alors les interactions dipôles-dipôles. De plus, les protiques, du fait des liaisons hydrogènes susceptibles d'être formées, seront moins favorables ; en raison de la solvation de l'énolate qui devient ainsi moins réactif.

Ainsi les solvants aprotiques tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO), DMF, *N*-méthylpyrrolidone (Nmp), et HMPT (hexaméthylphosphorotriamide) entre autres, possédant par ailleurs des constantes diélectriques élevées solvatent le contre-ion cationique de l'énolate, ce qui le rend plus disponible et réactif.



Donc le solvant idéal serait un agent de solvation moyen pour les cations : les solvants légèrement polaires seront plus appropriés à la formation cinétique des énolates et seront plus pratiques dans la récupération des produits que les aprotiques.

❖ Pour favoriser la C-alkylation

Le choix de l'agent alkylant a son importance et il est étroitement lié au choix du solvant.

Les alkylations des énolates de cétones s'effectuent mieux dans le tétrahydrofurane (THF) ou le diméthoxyéthane (DME) avec un bromure ou iodure d'alkyle comme agent alkylant.

III.1.1.1.2.2-Choix de la base

La base doit essentiellement remplir trois conditions :

- elle doit être forte mais non nucléophile afin de pouvoir déprotoner l'hydrogène en alpha de la cétone ;
- il faut qu'elle favorise la formation de l'énolate (cf. paragraphe précédent) ;
- puis dans l'équilibre cétoénolique ci-dessus, la formation du carbanion n'est favorisée que si l'acidité du C-H en alpha du C=O est supérieure à celle de l'acide conjugué de la base utilisée pour la déprotonation. L'acidité de C-H étant très faible, le solvant joue un rôle important.

Généralement on utilise des alcoolates alcalins ou des amidures. Afin de minimiser la coordination oxygène-contre-ion métallique qui réduit la réactivité de l'énolate, l'ordre de réactivité des ions les plus couramment utilisés est $K^+ > Na^+ > Li^+ > Mg^{2+}$. Les bases de sodium et de potassium sont donc plus réactives cependant elles sont moins stables. On peut citer les hydrures (NaH, KH) les amidures (NaNH₂, KNH₂) et l'hexaméthylidisilane (NaHMDS, KHMDS). Malgré ce classement,

les énolates de lithium sont préférés du fait de leur stabilité à basse température. En effet plus la température est basse, plus lente sera la réaction d'autocondensation, et donc moins il y aura de produits secondaires.

III.1.1.1.2.3-Agents alkylants

Il doit être réactif vis-à-vis du déplacement nucléophile. Les halogénures primaires et les sulfonates notamment allyliques et benzyliques sont les plus réactifs. Les systèmes secondaires réagissent plus lentement et donnent souvent des rendements moyens. Les halogénures tertiaires ne donnent que des produits d'élimination.

Quand la réaction d'alkylation met en jeu l'addition d'une espèce carbonée nucléophile sur une liaison multiple électrophile, elle est assimilée à une addition conjuguée.

L'alkylation des cétones à travers les énolates n'est pas spécifique donc plusieurs produits sont attendus.

III.1.1.1.2.4-Alkylation

Les alkylations des énolates de cétones s'effectuent dans le tétrahydrofurane (THF) ou le diméthoxyéthane (DME) avec un bromure d'alkyle ou un iodure d'alkyle comme agent alkylant (F et Cl étant moins nucléophiles) afin de favoriser la C-alkylation. Les sulfates ou sulfonates d'alkyle dans un solvant aprotique polaire sont à éviter car ils favorisent l'O-alkylation.

Préparation d'énolate de lithium: À cet effet, la meilleure base est la diisopropylamidure de lithium (LDA). La déprotonation se fait de façon quasiment irréversible à basse température. L'énolate se forme à -78°C dans le tétrahydrofurane (THF) (cf. schéma 91).

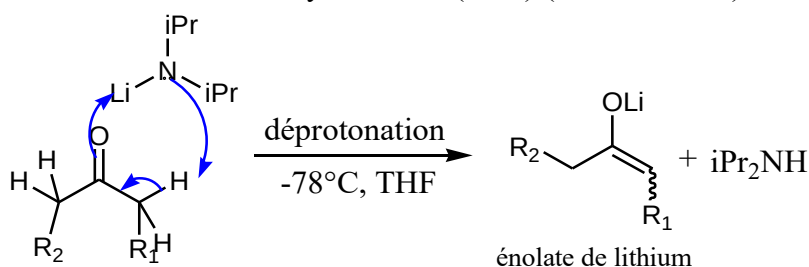


Schéma 91. Formation de l'énolate de lithium

Alkylation : Lorsque la formation de l'énolate est complète, l'électrophile est ajouté, toujours à -78°C . Le mélange réactionnel est ensuite habituellement chauffé à température ambiante pour accélérer la vitesse de l'alkylation. (cf. schéma 92)

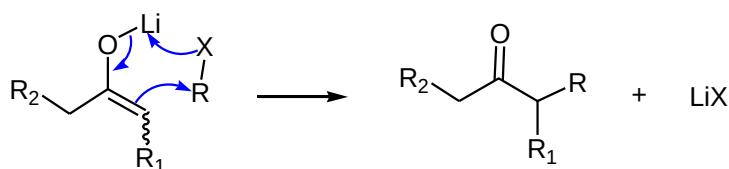


Schéma 92. Alkylation de l'énolate

L'énolate fait avec l'électrophile une substitution nucléophile d'ordre 2 ($\text{S}_{\text{N}}2$).

III.1.1.1.3- Inconvénients de la méthode directe

Il faut une base très forte pour transformer le composé carbonyle en son anion or l'idéal est de manipuler dans des conditions douces.

Il apparaît la réaction de transfert de proton entre la cétone alkylée formée initialement et l'ion énolate qui n'a pas réagi d'où polymérisation.

L'alkylation directe des cétones sur l'atome de carbone en alpha du carbonyle pose un problème de régiosélectivité. Elle conduit à des produits mono- et di-substitués.

III.1.1.2- REACTION DE STORK

La réaction des énamines de Stork est une réaction d' α -alkylation ou d' α -acylation des composés carbonylés par l'intermédiaire des énamines. Elle a été longuement étudiée par Stork dans la première moitié du XX^e siècle. C'est lui qui a introduit cette nouvelle méthode de formation de liaison carbone-carbone afin d'éviter les inconvénients de l'alkylation directe. Après la préparation de l'énamine, trois cas ont été considérés :

- leur alkylation avec des oléfines électrophiles ;
- leur alkylation avec des halogénures d'alkyle ;
- et finalement leur acylation avec des chlorures d'acide.

III.1.1.2.1-Formation de l'énamine

L'énamine est le résultat de la réaction d'une amine primaire ou secondaire avec une cétone ou un aldéhyde avec élimination d'eau.

III.1.1.2.1.1- Différentes voies de synthèses

❖ Préparation à partir des cétones et d'aldéhydes

Le chauffage d'une amine secondaire avec une cétone ou un aldéhyde en présence d'un catalyseur entraîne une condensation apparente avec élimination d'eau selon les mécanismes ci-après :

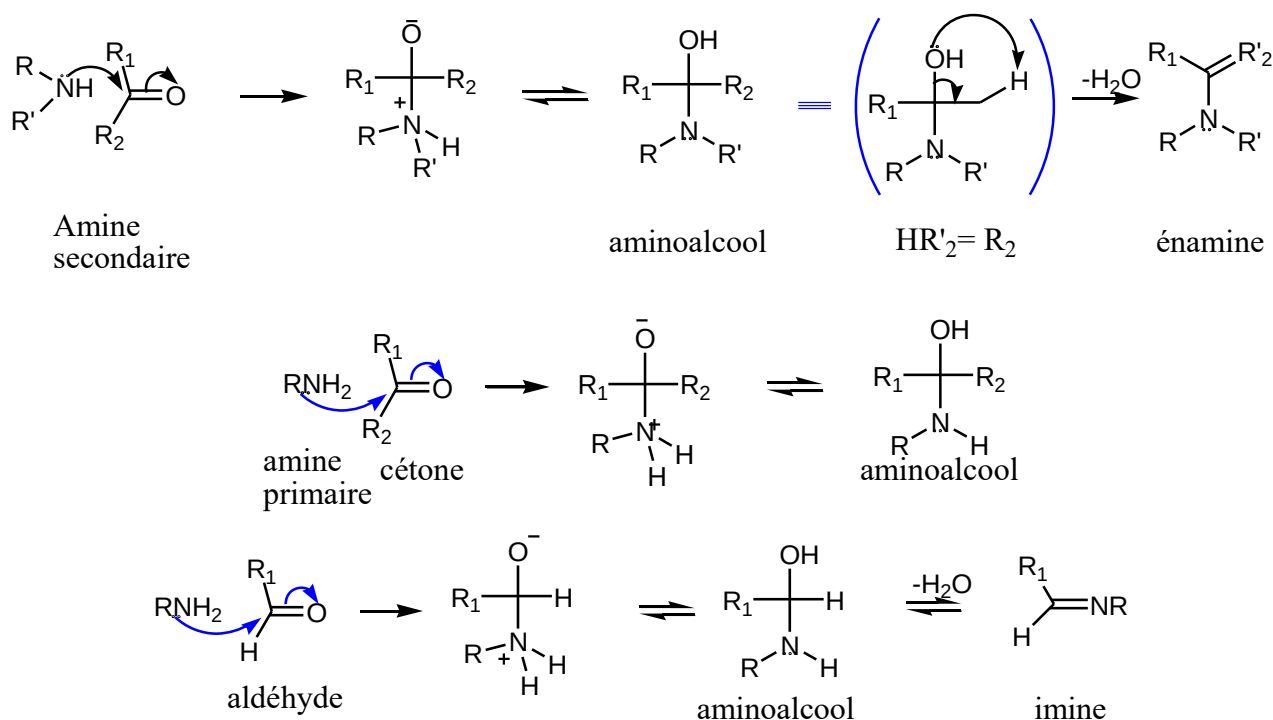
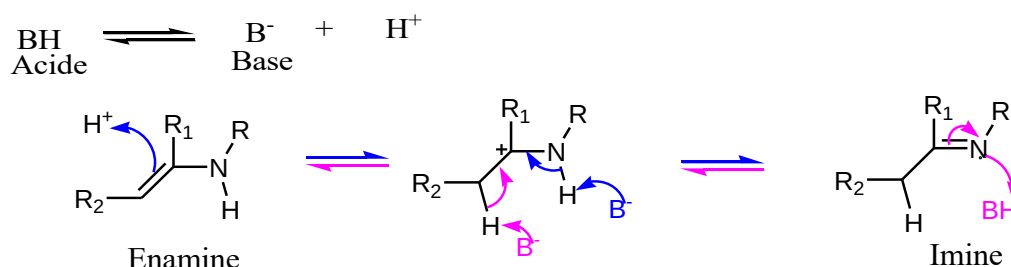


Schéma 93

La forme imine est en équilibre tautomère avec la forme énamine ; ce qui rend l'énamine issue des amines primaires et des aldéhydes moins stables.

Tautomérie énamine-imine



L'élimination de l'eau peut se faire avec un desséchant, par distillation azéotropique (méthode utilisée par Stork) ou en utilisant un tamis moléculaire.

Les cétones ouvertes ne donnent pas rapidement d'énamine dans les conditions de Stork (benzène, APTS pour la catalyse acide, élimination de l'eau par azéotropie). Elles sont alors obtenues en passant par le ceto-imine correspondant.

❖ Autres méthodes de préparation à partir des cétones

Il existe d'autres méthodes de préparation d'énamine qui découlent des deux ci après :

En utilisant des réactifs fortement déshydratants tels que le tétrachlorure de titane



Schéma 95

Cette méthode s'utilise pour les amines encombrées.²³²

L'amine secondaire peut également être convertie en son dérivé *N*-triméthylsilylé. L'affinité plus forte du silicium pour l'oxygène plutôt que pour l'azote favorise la formation de l'énamine dans des conditions douces.²³³

III.1.1.2.1.2-Influence sur la réaction²³⁴

Stork dans son étude a fait certaines réflexions pertinentes découlant de ses observations expérimentales, avant d'arriver à quelques conclusions.

❖ Observations :

- Généralement les énamines cycliques se forment plus rapidement que les énamines à chaînes ouvertes.
- Dans les amines secondaires utilisées par Stork, la pyrrolidine donne un rendement de réaction plus élevé que la morpholine plus faiblement basique, tandis que la pyrrolidine réagit plus vite que la piperidine.
- La solvolysse du chlorure de méthylcyclopentyle est plus rapide que celle du composé cyclohexyle correspondant et une énamine de pyrrolidine se forme plus rapidement que celle d'une pipéridine.
- Chez les cétones cycliques, la taille du cycle a un effet perceptible : la réactivité de la réaction diminue quand la taille du cycle augmente.

❖ Conclusions

Les différentes étapes de la formation de l'énamine étant réversibles, au regard de ce qui précède, le taux d'énamine obtenu n'est influencé par aucune étape de façon spécifique. D'une manière générale, les rendements sont affectés par deux facteurs :

- la basicité et l'environnement stérique du groupe amine secondaire ;

- la nature et l'environnement du groupe carbonyle.

La basicité est suffisante pour donner une appréciation des proportions d'addition de proton et donc de prévoir les quantités d'eau qui se formeront après l'hydrolyse.

III.1.1.2.2-Alkylation de l'énamine

L'énamine est l'équivalent azoté de l'énol ; donc elle est aussi un nucléophile ambident. Cela signifie que deux pôles sont observés, on peut avoir une C-alkylation ou une N-alkylation.

III.1.1.2.2.1-Alkylation avec des halogénures d'alkyle

L'alkylation des énamines exige des agents alkylants assez réactifs pour obtenir de bons résultats. Ici, la C- et la N-alkylation se produisent simultanément. Dans le cas des halogénures très électrophiles, le taux de N-alkylation est faible. L'iodure de méthyle, les halogénures d'allyle, de benzyle et de propargyle, ainsi que les esters, les cétones et les nitriles alpha halogénés donnent des C-alkylations avec des rendements de 50 à 70 %. Ils se forment essentiellement des produits monoalkylés.

III.1.1.2.2.2- Alkylation de Michael

Les énamines réagissent avec des alcènes électrophiles. L'addition conjuguée aux énoates est aussi valable pour les énamines ; l'élément électrophile contient un carbonyle, mais d'autres substituants électroattracteurs tels que les nitro- ou les sulfonyles peuvent activer les liaisons multiples carbone-carbone pour l'attaque nucléophile. C'est la réaction ou addition de Michael. Les rendements en produit de C-alkylation sont plus élevés que ceux obtenus dans l'alkylation avec des halogénures. Ceci s'explique par la réversibilité de la N-alkylation. Les agents alkylants utilisés sont des composés α,β -insaturés : nitriles, esters, aldéhydes, cétones...

III.1.1.3- LIMITES DES ENAMINES

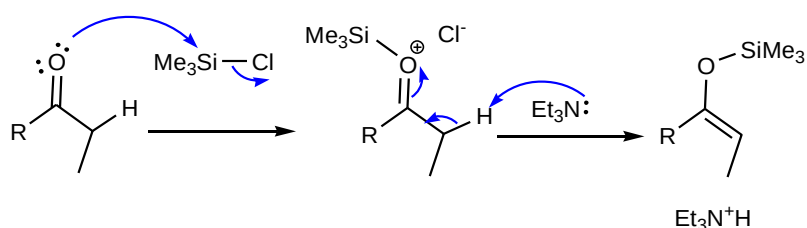
La réaction de Stork n'est utilisable qu'avec des halogénures activés, comme les halogénures allyliques, benzyliques et propargyliques. Les haloéthers et esters, les halogénures d'aryles sont activés par des groupes électroattracteurs -I ou -M. Elle est également applicable aux époxydes, mais n'est pas applicable aux halogénures aliphatiques primaires et secondaires qui conduisent à des N-alkyl amines, plus particulièrement avec les énamines dérivées d'aldéhydes, et encore moins aux tertiaires qui subissent une élimination.

Toutefois, pour ces derniers, à l'exception des halogénures tertiaires, l'utilisation d'un organomagnésien ($+RMgX \rightarrow -NRMgX$) ou la formation d'une énamine dérivée de butylisobutylamine permet l'alkylation.

III.1.1.4- AUTRE METHODE D'ALKYLATION REGIOSELECTIVE DES CETONES

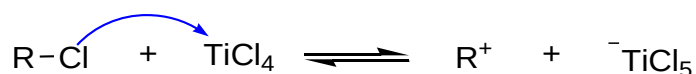
III.1.1.4.1- En utilisant les propriétés des éthers silylés

On prépare l'énolate cinétique de la cétone qui est piégé sous forme d'éthers d'énol silylé.

**Schéma 96**

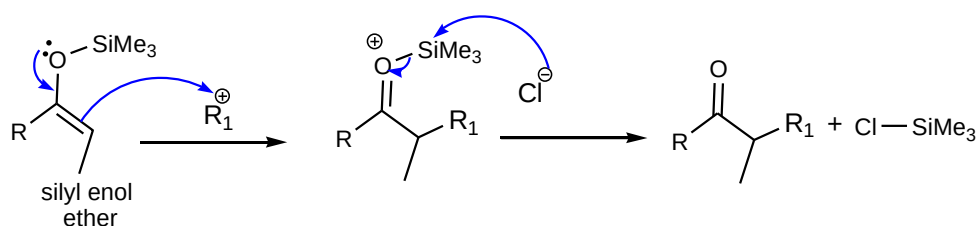
Ils sont moins réactifs que les énamines et donc nécessitent un électrophile effectif tel que le carbocation pour initier la réaction, d'où une réaction de type S_N1.

Le carbocation peut provenir d'un centre carboné saturé lié à un bon groupement partant. En présence d'un acide de Lewis (TiCl₄ ou SnCl₄ sont utilisés en général), un carbocation stable est obtenu.

**Schéma 97**

Avec RCl pour halogénure d'alkyle tertiaire, allylique ou benzylique.

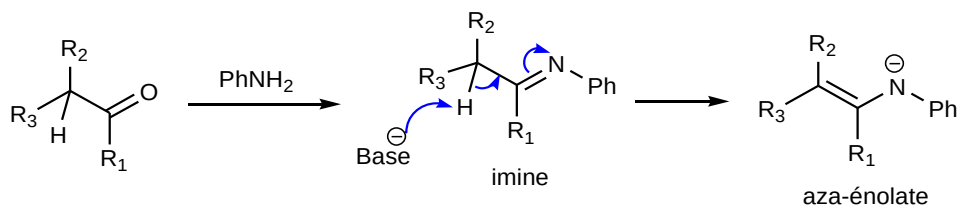
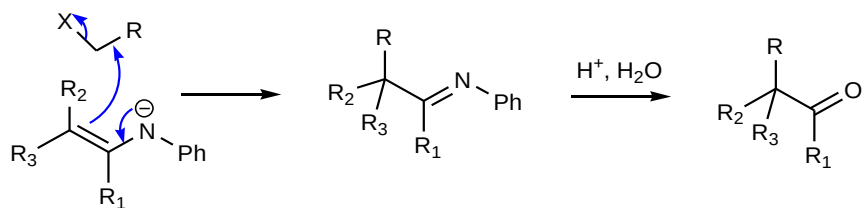
La réaction devient alors :

S_N1**Schéma 98**

Cette voie est préférée aux énoates de lithium car le silicium étant moins électropositif que le lithium, le silyl énoal éther sera moins stable et donc plus réactif que l'énoate de lithium.

III.1.1.4.2- À partir des aza-énolates

Comme les énamines sont les analogues azotés des énols, les aza-énolates sont les analogues des énoates ; ils sont obtenus par déprotonation des imines avec une base forte. Ils permettent également l'alkylation des cétones.

**Schéma 99. Préparation des aza-énolates****Schéma 100. Alkylation des aza-énolates**

III.1.1.5- SYNTHÈSE FINALEMENT RETENUE

Au regard de ce qui précède, la méthode de Stork a finalement été retenue avec de légères modifications suivies d'une addition de Michael.

III.1.1.5.1-Obtention de la 1-cyclohex-1-enyl-pyrrolidine

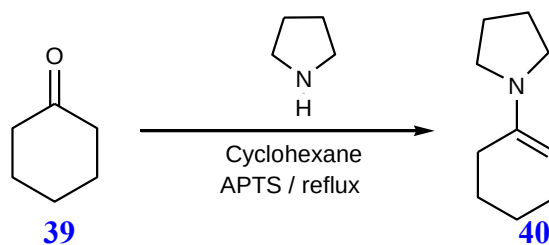


Schéma 101

Un mélange de cyclohexanone et de pyrrolidine est effectué. Quelques cristaux d'acide paratoluène sulfonique (APTS) servent de catalyseur. Un chauffage à reflux est effectué dans du cyclohexane avec un montage Dean-Stark afin de récupérer l'eau. En effet, toutes les étapes de la formation de l'énamine sont réversibles. De plus l'énamine est hydrolysée par l'eau pour reformer un carbonyle. Stork utilisait 1,5 à 2 éq mais on constate qu'il n'y a pas de différence de rendement si 1 éq est utilisé. Le benzène solvant considéré comme hautement toxique (cancérigène) est remplacé par le cyclohexane. Après distillation sous vide, le produit est obtenu avec un rendement de plus de 90 %. La distillation sous vide a été faite au début avec la trompe à eau cependant le débit du robinet n'étant pas constant, cela induit une variation de la température d'ébullition. Pour un meilleur contrôle de la température de distillation, une pompe à palette est utilisée.

La RMN ^1H indique un déplacement chimique de $\delta = 4,24$ ppm intégrant un proton caractéristique du proton oléfinique de l'énamine $\text{NC}=\underline{\text{CH}}$. Cependant, ce dernier apparaît sous forme de singulet. La reprise de l'analyse approfondie du spectre montre qu'il peut bien s'agir d'un triplet mal résolu (cf. ci-dessous figure 16). La RMN ^1H montre également que les protons en α de l'azote ne sont pas totalement équivalents (cf. figure 17).

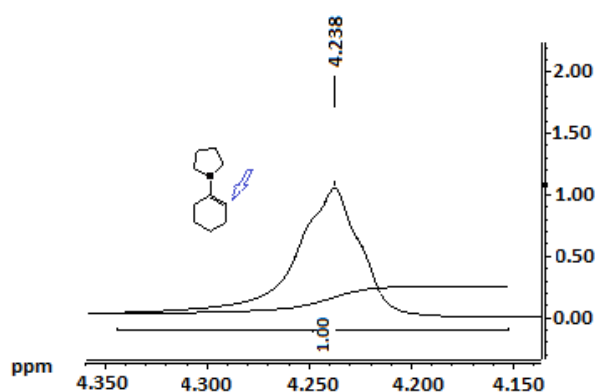


Figure 16 : Détail de spectre

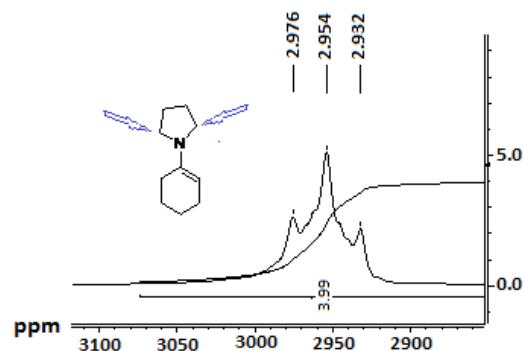
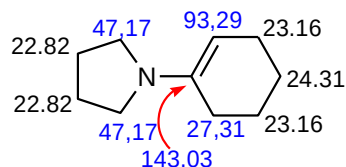


Figure 17 : Détail de spectre

En découplage total proton, tous les signaux des sept types de carbones sont identifiés.



III.1.1.5.2-Obtention du 3-(2-oxo-cyclohexyl)propanoate de méthyle

Les études antérieures faites au laboratoire ont montré qu'un rapport 1/1 de *N*-pyrrolidino-cyclohexène et d'acrylate de méthyle était suffisant pour avoir un rendement satisfaisant. En effet avec ce rapport nous obtenons un rendement conforme à la littérature : 73 %.

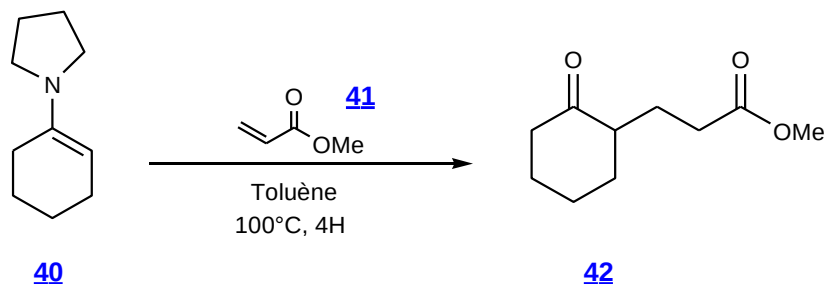


Schéma 102

Soulignons toutefois que parfois lors de la séparation, le propanoate se décroche de l'énamine dans la colonne. Cela a été observé en RMN du carbone et du proton ce qui a pour effet de diminuer le rendement.

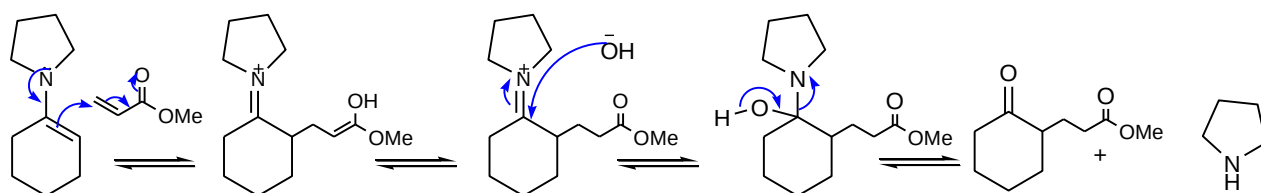
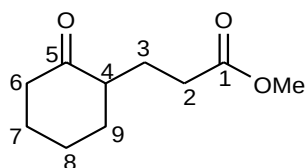


Schéma 103

En IR, on observe les bandes d'absorption fortes à 1735 et 1707 cm^{-1} attribuables aux vibrations de valence $\nu_{\text{C=O}}$ de l'ester et du carbonyle cyclique respectivement, ainsi que la bande moyenne à 1165 cm^{-1} attribuable à la vibration d'élongation $\nu_{\text{C-O}}$. Ceci nous porte à croire que l'addition de Michael a bien eu lieu. Cela est confirmé d'une part par l'observation du groupement méthoxy sous forme d'un singulet intégrant 3 protons à 3,7 ppm dans le spectre RMN ^1H et d'autre part par la présence en RMN ^{13}C des signaux à $\delta = 212,57$ ppm (C-5), 173,03 ppm (C-1) et aux déplacements chimiques à 51,49 et 49,71 ppm attribuables respectivement au carbone du groupement méthoxyle (OCH_3) et au carbone tertiaire C-4. (Fig. 18 et 19).



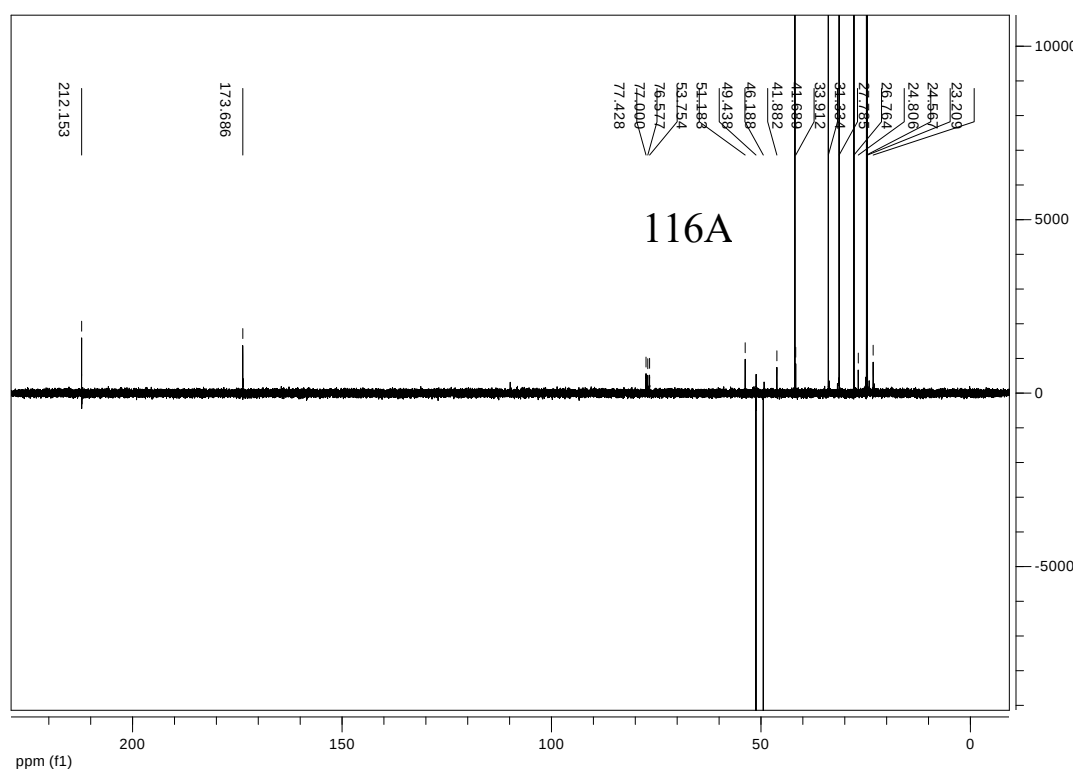


Figure 18 : Spectre RMN¹³C{¹H} du 3-(2-oxo-cyclohexyl)propanoate de méthyle

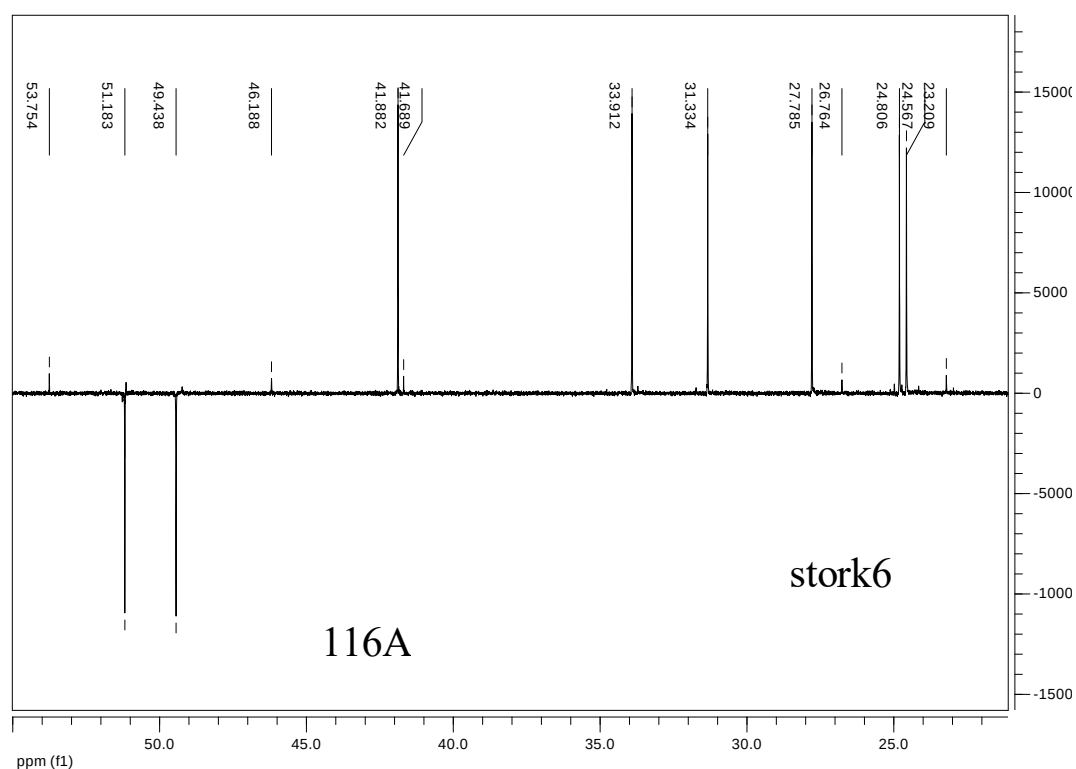


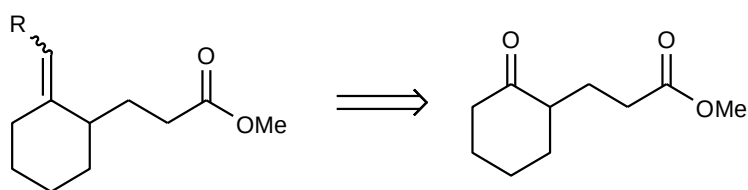
Figure 19 : Spectre élargi de RMN¹³C{¹H} du 3-(2-oxo-cyclohexyl)propanoate de méthyle

III.1.1.6- CONCLUSION

Nous sommes parvenus à une optimisation des étapes de Stork : le *N*-pyrrolidinocyclohexène obtenu avec un excellent rendement (92 %) agit sur l'acrylate de méthyle commercial et conduit à un rendement satisfaisant.

III.1.2- Réduction de la cétone en alcène

Elle constitue la troisième étape de notre schéma.



R = H ou R = OMe

Schéma 104

III.1.2.1.- DIFFÉRENTES VOIES DE SYNTHÈSES

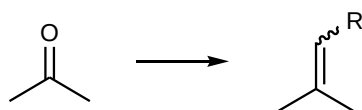


Schéma 105

Les voies de synthèse pour réduire un carbonyle en alcène sont nombreuses. Le moyen le plus efficace d'obtenir des oléfines à partir de carbonyle reste la réaction de Wittig et les réactions qui en découlent. Mais d'autres réactions peuvent être citées. Certaines spécifiques aux aldéhydes et aux cétones (Julia, Peterson...) et d'autres qui fonctionnent sur les carbonyles d'une manière générale (Tebbe, Pétasis...)

III.1.2.1.1-Réaction de Wittig

C'est la réaction de formation d'alcène la plus connue. Elle permet l'oléfination de dérivés carbonylés par action d'un ylure de phosphore pour former un oxaphosphétane qui évoluera vers la formation de l'alcène.

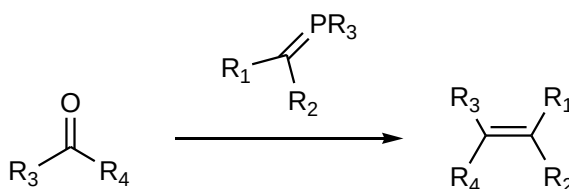
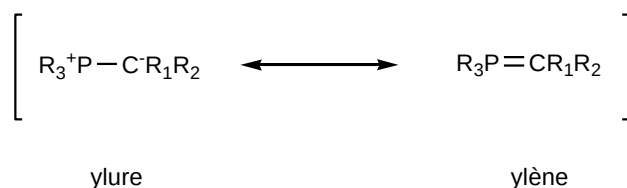


Schéma 106

III.1.2.1.1.1-Les ylures

Généralités

Un ylure est un composé dans lequel un carbanion est attaché directement à un hétéroatome possédant une charge positive. L'ylure est une molécule neutre zwitterionique. Dans le cas du phosphore, l'ylure est appelé phosphorane. Il existe sous deux formes limites.



R, R₁, R₂, R₃ pouvant être divers radicaux. Les phosphoranes sont encore appelés réactifs de Wittig.

Préparation de l'ylure de phosphore

Les ylures de phosphore sont préparés à partir d'halogénures d'alkyle en deux étapes.

Formation d'un sel de phosphonium

Elle constitue la 1^{ère} étape de préparation de l'ylure. Les phosphines sont des bases faibles mais de bons nucléophiles. De plus, leur pouvoir nucléophile est d'autant plus élevé qu'elles sont substituées. Ainsi, la substitution nucléophile de type S_N2 d'un triarylposphine sur un halogénure d'alkyle conduit à un sel d'alkyltriarylposphonium. Ce dernier ionique, cristallise dans les solvants non polaires dans lequel il est préparé, ce qui le rend isolable. Il peut donc être stocké avant la transformation en ylure.

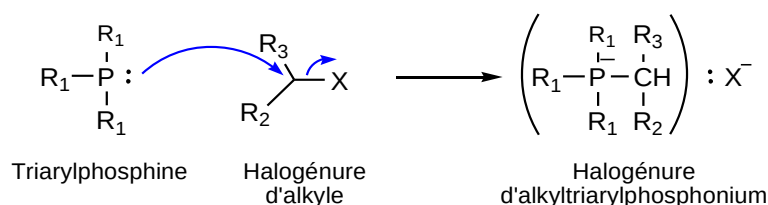


Schéma 107

Le phosphore du fait de la possibilité d'extension de sa couche de valence passe du tri- au penta-coordonné.

Formation d'ylure de phosphore

Les sels de phosphonium sont des acides faibles qui, pour être déprotonés nécessitent une base forte. L'élimination, avec la base adéquate, d'un hydrogène en α du phosphore du sel d'alkyltriarylposphonium pour donner l'ylure constitue la 2^{ième} étape de cette formation.

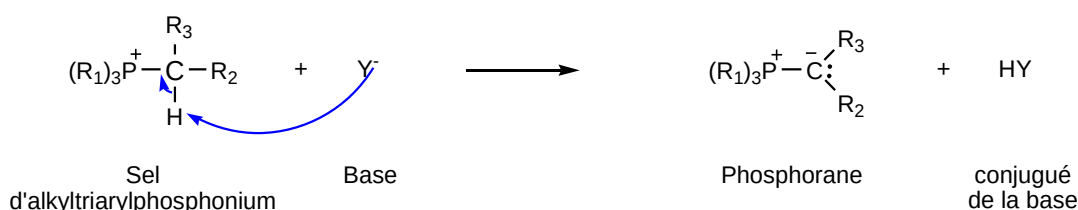


Schéma 108

Les ylures ne sont pas isolables généralement, d'où l'ajout du carbonyle directement dans la solution où ils se forment *in situ*. Les substituants R, R₁, R₂, R₃, définissent la nature de l'ylure.

Nature de l'ylure

Il existe trois types d'ylures de phosphore :

- l'ylure stabilisé de structure R₃P=CHR₁ où R₁ désigne un groupement électro-attracteur qui permettra de stabiliser la charge négative de l'ylure ; il peut être un ester (–CO₂Et), un nitrile (–CN), un sulfone (–SO₂Ph) etc.
- l'ylure non-stabilisé de structure R₃P=CHR₁, avec R₁ = alkyle ;
- l'ylure semi-stabilisé intermédiaire des deux premiers de structure R₃P=CHR₁ avec R₁ aryle (phényle, vinyle), –OR, –X...

Notons que les ylures stabilisés sont moins réactifs que les autres, ils agissent surtout sur l'aldéhyde.

Les ylures non stabilisés requièrent une base très forte dans un solvant sous conditions inertes.

III.1.2.1.1.2- Choix de la base et du solvant

Les solvants utilisés dans les réactions de Wittig sont très variés. Ils varient selon la base utilisée. Des bases fortes²³⁵ sont utilisées pour la déprotonation :

- les réactifs organolithiens, RLi, généralement dans de l'éther diéthylique ou THF : BuLi (DMSO), PhLi (éter) ;
- le sel sodique du diméthylsulfoxyde : NaCH₂SOCH₃ (DMSO) ;

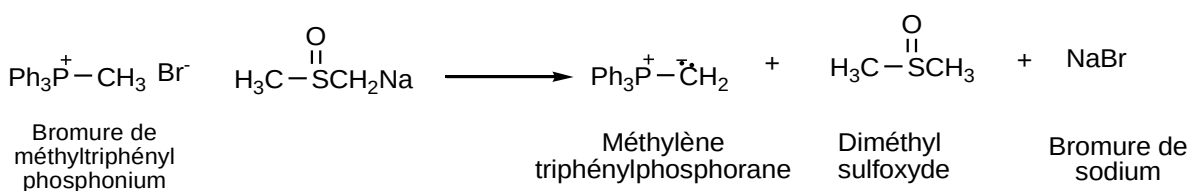


Schéma 109

- l'ion amidure ou des anions amidures substitués comme l'ion hexaméthylidisilylamidure : NaNH₂ (NH₃), Na⁺N(SiMe₃)₂ (THF).

Le solvant varie également selon l'halogénure utilisé pour préparer le sel de phosphonium. Il est polaire ou semi-polaire, généralement aprotique. Une exception pour l'acide acétique. On observe entre autres :

- le bromure de benzyle et les iodures d'alkyle dans le tétrahydrofurane (THF) ou le chloroforme(CHCl₃) ;
- les bromures et les chlorures d'alkyles, les halogénures ramifiés dans des solvants très divers tels que l'acide acétique (CH₃COOH), l'acétate d'éthyle (CH₃COOC₂H₅), l'acétonitrile (CH₃CN), le diméthylformamide (DMF) ou même dans des milieux sans solvant.

III.1.3.1.1.3- Obtention de l'alcène

L'équation globale de la réaction est la suivante :

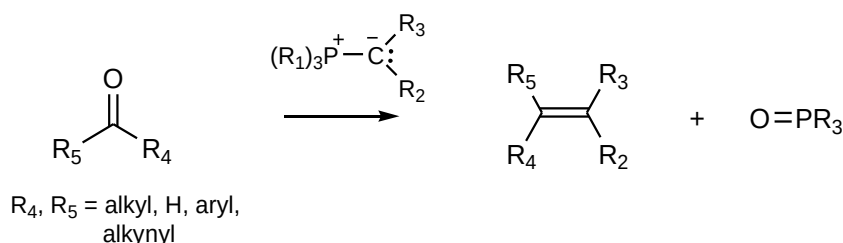


Schéma 110

La liaison P=O est l'une des plus solides doubles liaisons avec une énergie de liaison de l'ordre de 57 kJ mol⁻¹. La réaction de Wittig devient irréversible après donc l'étape de sa formation.

III.1.2.1.1.4- Stéréosélectivité de Wittig

Elle résulte des effets stériques engendrés par le rapprochement des deux réactifs et dépend de la structure de l'ylure : stabilisé il conduit principalement à l'alcène Z et non stabilisé il donne l'alcène E.²³⁶ Elle dépend également fortement des conditions de réactions. Le tableau 13 est une illustration pour les ylures non stabilisés.

Tableau 13. Structure des alcènes issus des ylures non stabilisés

Facteurs favorisant alcène Z	Facteurs défavorisant alcène Z
Aldéhydes encombrés et/ou aliphatiques	Les aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés
Ligands du phosphore encombrés (ex. phényle)	Les petits ligands sur le phosphore, les ligands cyclohexyle
Li libre dans le milieu/ basse température	Les ligands phosphorés cycliques
Ylures gênants	Application des modifications de Schlosser
Basse température	

III.1.2.1.1.5- Conclusion

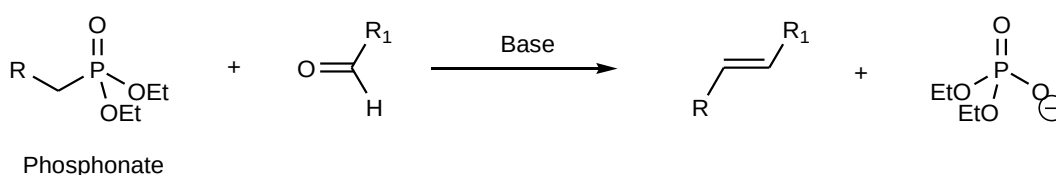
Avantages : la facilité de sa mise en œuvre en fait une réaction fréquemment utilisée. La position de la double liaison se fait sans ambiguïté. Les alcènes mono-, di-, et trisubstitués sont généralement obtenus avec de très bons rendements.

Limites : Faibles rendements pour les tetrasubstitués du fait du faible rendement obtenu lors de la préparation de l'ylure. En effet les halogénures d'alkyles secondaires donnent des ylures avec de très mauvais rendements.

Inconvénient : Les cétones réagissent plus lentement que les aldéhydes au réactif de Wittig à basse température.

III.1.2.1.2- Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

Cette réaction, qui est une variante de Wittig, utilise des phosphonates pouvant conduire à des carbanions stabilisés. Ces phosphonates sont plus réactifs que les ylures stabilisés et moins coûteux.



R = COOEt, COOH, CHO, CN, SO₂Ph...

Schéma 111

Les bases utilisées généralement pour cette réaction sont : NaH, KH, tBuOK,... cependant elle marche très bien avec des bases plus douces telles que le 1,8-diazabicycloundécène (DBU), LiCl, CH₃CN...

Généralement elle est utilisée pour sa stéréosélectivité ; elle conduit aux produits E pour un aldéhyde. Cette stéréosélectivité est quasiment nulle sur les cétones.

III.1.2.1.3- Réaction de Julia

Cette réaction permet la synthèse stéréosélective d'alcène E à partir de carbanions d'arylsulfone qui réagissent sur les aldéhydes et cétones et conduisent à l'alcène après une élimination réductrice de l'acétate obtenu avec l'anhydride acétique.

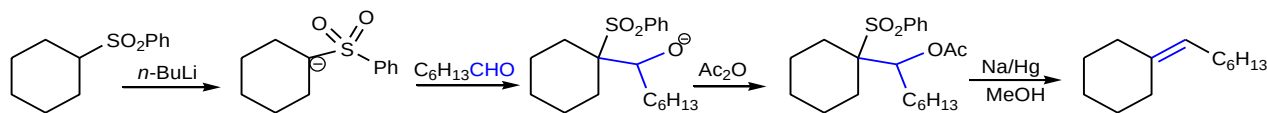
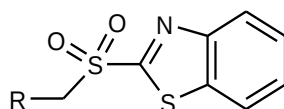


Schéma 112

En fait il existe plusieurs réactions de Julia, car elle a rapidement évolué. En partant d'un carbonyle, on parle alors d'oléfination de :

- Julia (Marc) : $R-CH_2-SO_2-Ph$;
- Julia Sylvestre : le phényle est remplacé par un groupement plus complexe, un bicyclic : un benzothiazole ;



Réactif de Sylvestre Julia

• Julia-Lythgoe : permet également de faire des alcènes tetrasubstitués. L'exemple ci-après l'illustre parfaitement.²³⁷

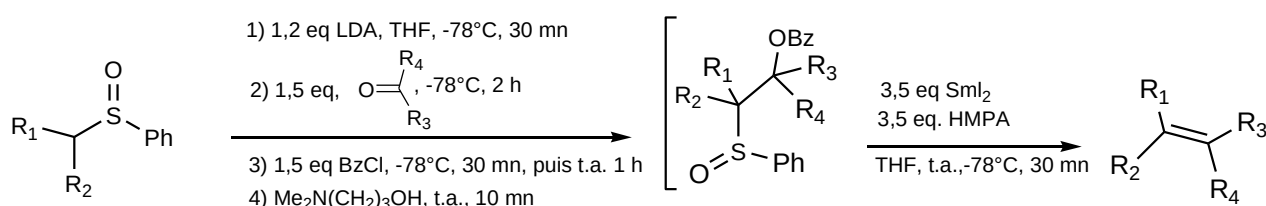


Schéma 113

Un inconvénient de l'oléfination Julia est sa faible tolérance pour les groupes fonctionnels réductibles. La (E)-sélectivité est généralement bonne à très bonne pour les alcènes avec un faible degré de substitution, elle s'améliore en fonction de l'augmentation de ramification dans les substituants.

III.1.2.1.4- Réaction de Kocienski

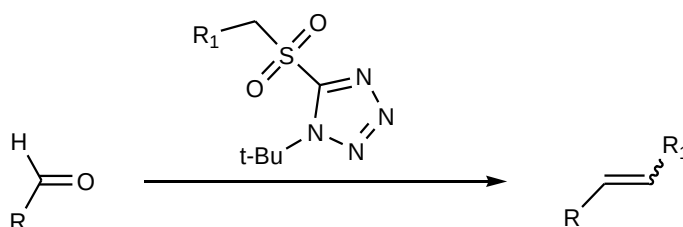


Schéma 114

Cette réaction est juste une modification de la réaction de Julia mais le principe reste toujours le même.

III.1.2.1.5- Oléfination de Peterson

Elle permet généralement l'obtention d'alcènes terminaux. En faisant une analogie avec Wittig, le même schéma est observé avec un groupement trialkylsilyle à la place du phosphonium. Elle se fait en deux étapes :²³⁸

- L'addition d'un carbanion silylé sur une cétone fournit un β -hydroxysilane.

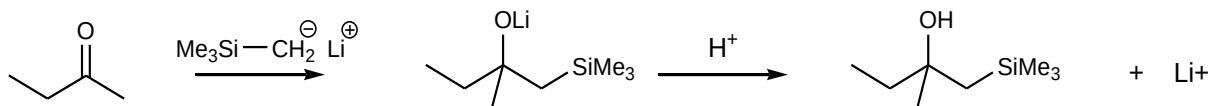


Schéma 115

- Le β -hydroxysilane subit alors une réaction d'élimination.

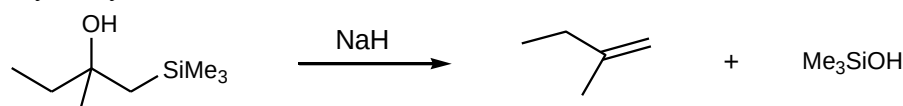
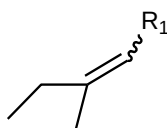


Schéma 116

Cependant, il est possible d'avoir des alcènes non terminaux, il suffit que le carbonium silylé soit de la forme $\text{Me}_2\text{Si}-\text{CHR}_1-\text{Li}^+$. L'alcène ci-dessus devient alors :

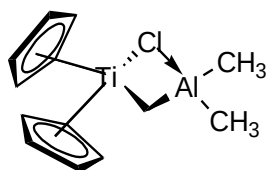


Contrairement à l'oxyde de phosphine formé lors de la réaction de Wittig, difficile à extraire du milieu réactionnel, les silanols sont des composés volatils facilement séparables.

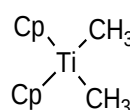
III.1.2.1.6- Réactifs de titane

Ils sont très efficaces dans l'obtention d'alcènes terminaux.

III.1.2.1.6.1- Réactifs de Tebbe et de Pétasis :



Réactif de Tebbe



Réactif de Pétasis

L'agent méthylénant est le dicyclopentadiénylméthylènetitanocène. (Cp_2TiCH_2) ou méthylène titanocène. Il est obtenu par chauffage du réactif de Pétasis dans du toluène ou du THF à 60°C ²³⁹ ou par action d'une base de Lewis sur le réactif de Tebbe.²⁴⁰

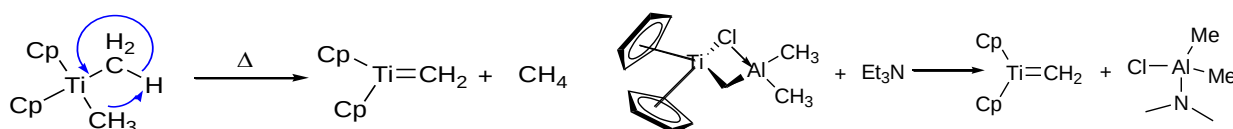
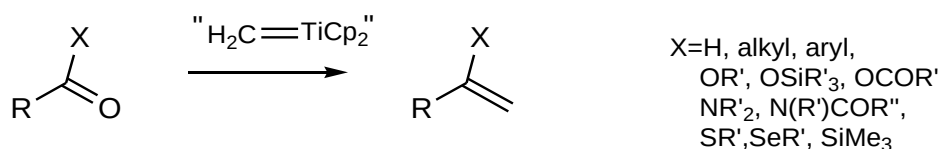


Schéma 117

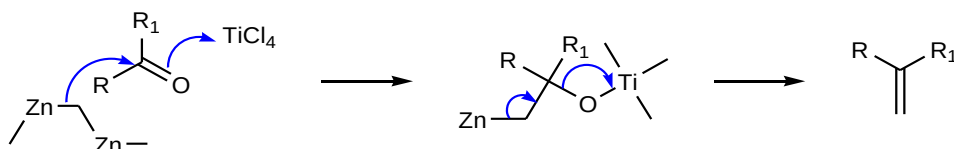
**Schéma 118**

Ils agissent sur une large gamme de carbonyles et donc sur les esters, ce qui nécessiterait au préalable une protection de ce dernier.

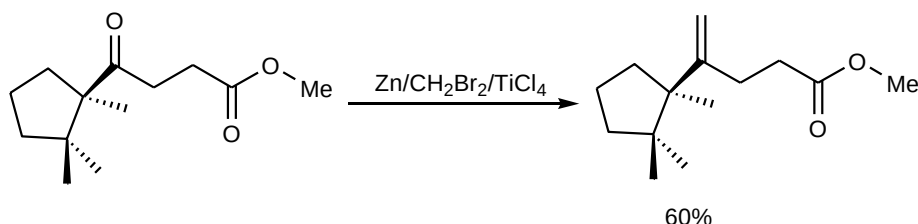
III.1.2.1.6.2- Réactif de Lombardo

C'est un réactif organométallique qui découle de la combinaison Zn/CH₂Br₂/TiCl₄. Il est généré *in situ* à température ambiante. Il est stable à basse température (Lombardo, 1982). Il convertit rapidement les cétones en groupe méthylène avec une bonne sélectivité.²⁴¹ Il est largement utilisé sur les cétones cycliques.

Mécanisme : addition d'un organozincique sur la cétone sous l'influence de l'acidité de Lewis du titane suivi d'une β élimination.

**Schéma 119**

Ce réactif peut être sélectif et donc ne pas réagir avec les esters malgré la présence de titane. C'est le cas de l'exemple ci-après.²⁴²

**Schéma 120 : Réduction cétone par le réactif de Lombardo**

Avantage : la nature non basique du réactif le rend utile pour beaucoup d'applications notamment la méthylation du norcetone gibberellin. Ils sont des palliatifs à la réaction de Wittig dans la méthylation des composés susceptibles d'être énolisés.

Inconvénient : des temps de réactions assez long sont nécessaires.

III.1.2.1.7- Autres synthèses d'alcènes terminaux catalysés par d'autres métaux

Il existe d'autres méthodes de méthylation conduisant aux alcènes terminaux ; généralement elles utilisent la catalyse des métaux. Nous pouvons citer en exemple la méthylation des carbonyles catalysée par le rhodium qui donne des rendements de 15 à 40 % de mieux que Wittig.²⁴³

III.1.2.2- MECANISME ET CHOIX DU PROCEDE

Au regard des différents inconvénients notés dans le paragraphe précédent (II.1.2.1.) :

- Pour Horner-Wadsworth-Emmons, les phosphonates sont plus difficiles à préparer que les sels de phosphonium. De plus on aurait d'abord un ester à réduire en alcène or le composé sur lequel nous travaillons contient déjà un ester ;
- Les réactions avec les alcènes terminaux sont adaptées ;

- Les réactions de Julia et Kocienski seront éliminées car leurs réactifs sont assez complexes pour être préparés et leur coût serait élevé.

La réaction de Pétasis a été essayée au laboratoire sans aucun résultat. Cette méthode étant spécifique aux alcènes terminaux, nous n'avons pas jugé utile de faire une étude approfondie pour connaître le pourquoi dans la mesure où nous avons également des alcènes non terminaux à préparer. La réaction de Wittig sera donc choisie, préférée à Peterson qui nécessiterait une autre méthode pour l'alcène substitué.

III.1.2.3- SYNTHÈSE FINALEMENT RETENUE

Un travail antérieur effectué au niveau du laboratoire a permis de définir des conditions de réactions : l'hexaméthylidisilane de sodium et l'hexaméthylidisilane de potassium ont été choisis comme bases au détriment du tertioamylate de sodium ou de bases plus classiques telles que le *tert*-butylate de potassium, ou le phényllitium qui ont donné de faibles rendements ; deux moles de base étaient utilisées pour une mole de sel de phosphonium, le tout dans le tétrahydrofurane.

III.1.2.3.1- Préparation du 3-(2-méthylèncyclohexyl)propanoate de méthyle

Les conditions standard de Wittig citées ci-dessus sont appliquées. Bien que l'ion K^+ soit plus gros que Na^+ , les tests antérieurs faits avec KHMDS ont donné des rendements assez faibles pour des temps de réactions identiques. Au bromure de triphénylphosphonium sera donc ajouté le sodium hexaméthylidisilane à 0 °C afin de préparer l'ylure adéquat. Le 3(2-oxocyclohexyl)propanoate de méthyle est ensuite ajouté. En laissant la réaction évoluer vers la température ambiante (18 °C), le 3-(2-méthylèncyclohexyl)-propanoate de méthyle est obtenu avec un rendement de 40 % environ.

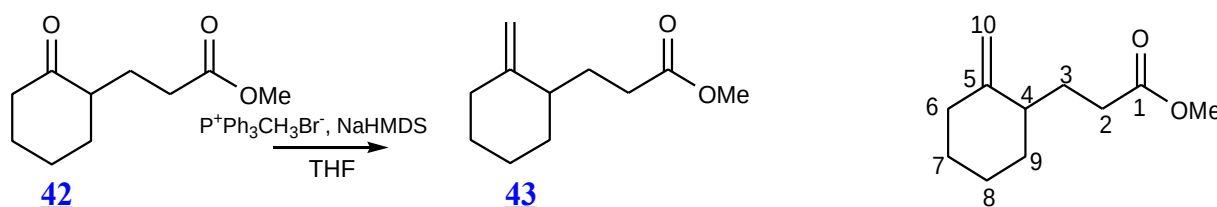
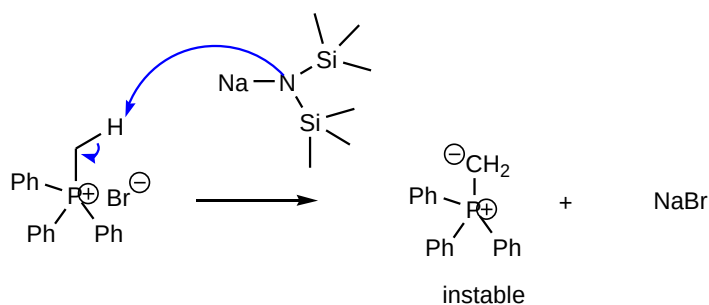
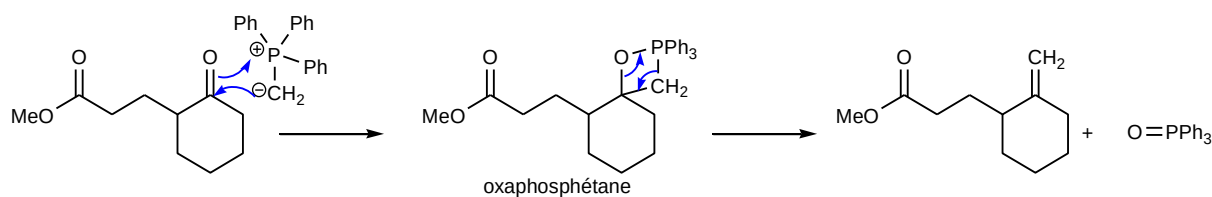


Schéma 121

En IR la bande à 1707 cm^{-1} disparaît, remplacée par une bande moyenne à 1644 cm^{-1} correspondant à la vibration de l'élongation $C=C$. La résonance des deux protons oléfiniques sous forme de deux singulets à $\delta = 4,45$ et 4,6 ppm confirme l'oléfination. En RMN du ^{13}C le signal du carbonyle à 212 ppm disparaît et on remarque l'apparition des signaux à 151,5 ppm et 106,38 ppm attribuables respectivement aux carbones oléfiniques C-5 et C-10.

Mécanisme



**Schéma 122**

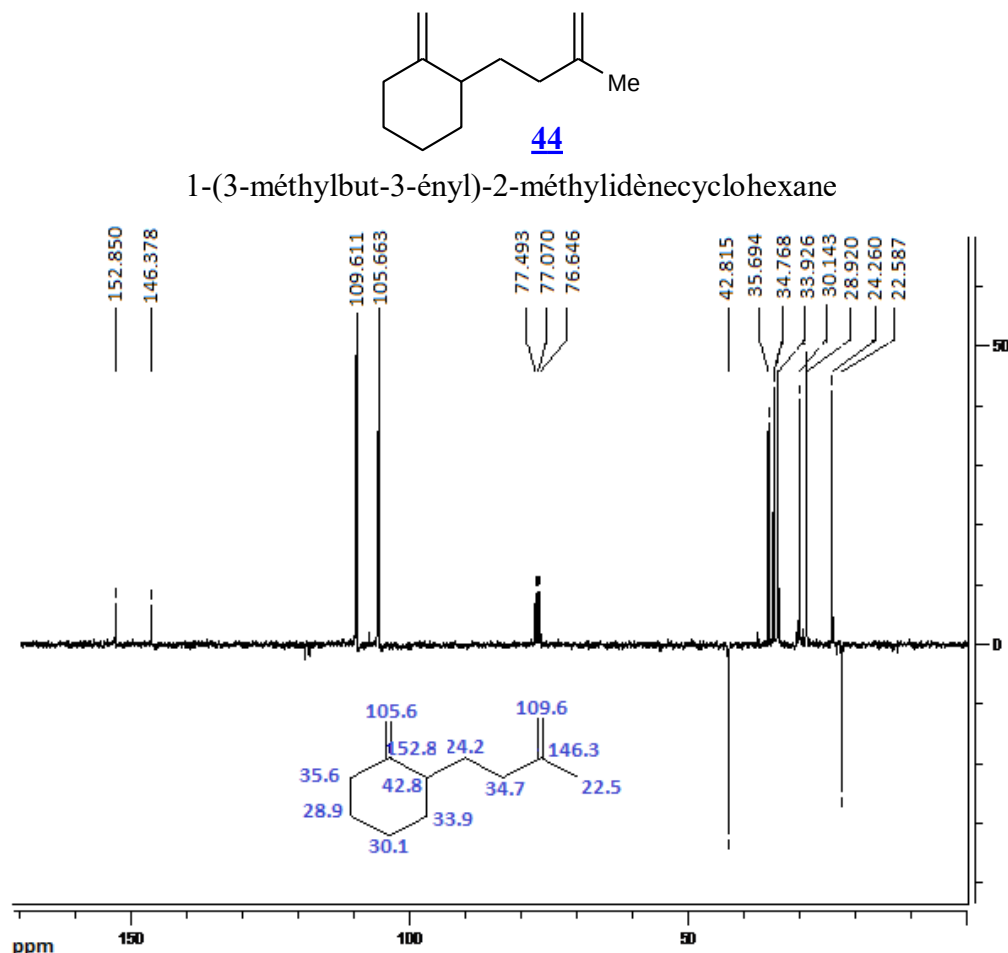
Le clivage de la liaison C-P requiert une pseudorotation des ligands afin que les liaisons C-P et C-O soient en position apicale.²⁴⁴ Pour la Wittig non stabilisée la cycloaddition 2+2 entre l'ylure et le carbonyle minimisant les effets stériques est favorisée.

Au bout de 6 heures de réaction, il se forme un produit secondaire dans les mêmes proportions que le produit attendu dont le rendement est de 40 %. Compte tenu de l'importance de ce produit secondaire sa structure et son mécanisme de formation seront discutés au paragraphe (III.1.2.3.1.1).

III.1.2.3.1.1- Étude du produit secondaire

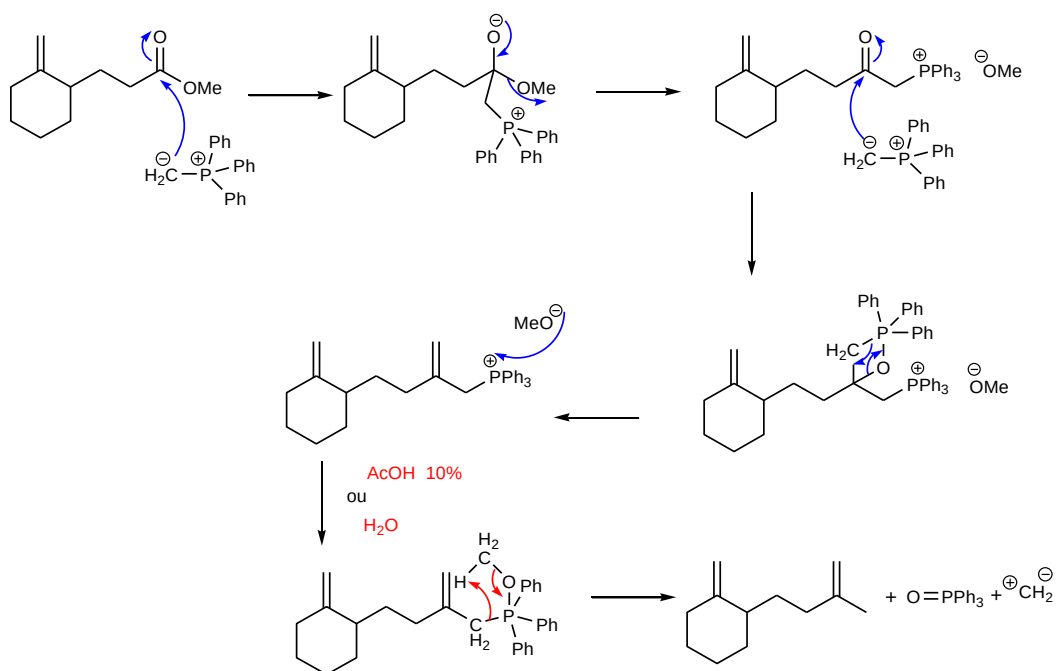
III.1.2.3.1.1.1- Identification

En IR, les bandes d'absorption à 1735 et 1707 cm^{-1} attribuées ci-dessus aux vibrations de valence $\nu_{\text{C=O}}$ de l'ester et du carbonyle cyclique ont disparu, de même que la bande moyenne à 1165 cm^{-1} correspondant à l'élongation C-O. En RMN ^1H , les hydrogènes liés au groupement méthoxy ne sont plus observés ($\delta = 3,7$ ppm, singulet intégrant 3H). Ces données combinées avec l'attribution de tous les carbones en ^{13}C en découplage total proton nous permettent de proposer la structure de ce composé.

**Figure 20** : Spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ du 1-(3-méthylbut-3-ényl)-2-méthylidénecyclohexane

III.1.2.3.1.1.2- Mécanisme proposé

L'ester oléfinique **43** obtenu subit une réaction secondaire par attaque de l'ylure sur le carbonyle de l'ester suivie de l'élimination du méthoxy. Cette réaction peu fréquente conduit ainsi à un sel de phosphonium cétonique qui subit une nouvelle attaque de l'ylure conduisant ainsi à un autre phosphonium où le carbonyle est transformé en méthylidène. Par la suite, le milieu acide faciliterait la formation de carbène par transfert d'un proton.

**Schéma 123****III.1.2.3.1.2- Amélioration de la synthèse de l'oléfine **43****

Le rendement moyen, peu satisfaisant au regard des trois autres étapes qui vont suivre nous incite à l'améliorer en agissant sur les différents facteurs qui influencent la réaction à savoir la base, le nombre d'équivalent, le solvant, etc.

III.1.2.3.1.2.1- Choix de la base

La réaction avec le phényllithium à la place du NaHMDS conduit à un rendement d'oléfination faible. On remarque par ailleurs la formation d'un produit secondaire abondant présentant une polarité et des spectres différents de ceux du produit secondaire issu de la réaction avec le NaHMDS (cf. figures **20** et **21**).

Tableau 14. Évolution de la réaction en fonction de la base

	Base	Equivalent	Solvant	Température (°C)	Temps	Rdt (%)	Céto ester 42 (%)	Produit Secondaire 44 (%)
1	NaHMDS	2	THF	0 à 18	6 h	39		23
2	NaHMDS	2	THF	0 à 18	12 h	55	traces	39
3	PhLi	2	THF	0 à 18	8 jours	20	60	45

Ces résultats confirment le choix de l'hexaméthylidisilane.

Le changement du produit secondaire pourrait être lié à la présence du lithium, ce qui serait à l'origine d'un mécanisme différent de celui proposé avec le NaHMDS (cf. III.1.2.3.1.1.2). En effet, la présence d'un sel de lithium modifie quelque peu le mécanisme réactionnel : ce dernier favorise l'ouverture de l'oxaphosphétane en bétaine. Ainsi les mécanismes du PhLi et celui de NaHMDS seront légèrement différents.

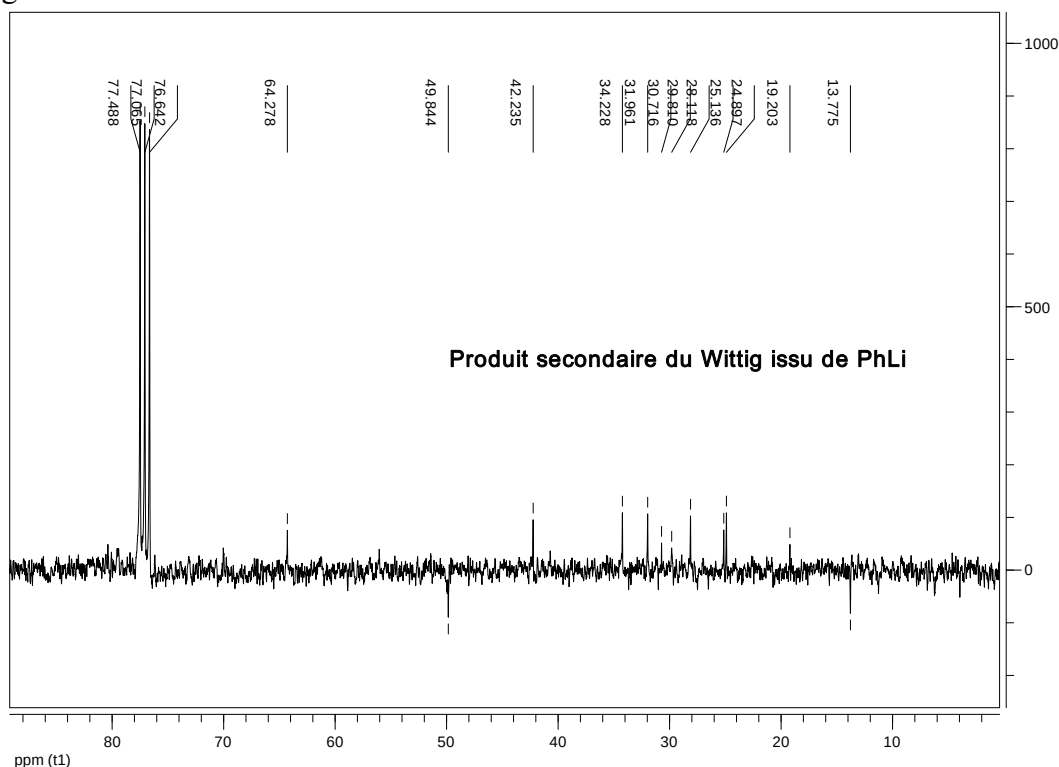


Figure 21 : Spectre RMN¹³C{¹H} du produit secondaire du Wittig issu de PhLi

III.1.2.3.1.2.2-Effet de la température

À la suite de la réaction conduite de 0 à 18 °C, nous avons fixé la température à 0°C et avons observé l'absence de produit secondaire. Ceci laisse supposer que la réaction peut être optimisée à basse température. À cet effet, nous avons ajouté la base et le réactif à -20 et -78 °C respectivement.²⁴⁵ Ainsi nous obtenons un rendement amélioré de 49 % sans produit secondaire. Nous remarquons ainsi que la température joue un rôle important dans la cinétique de formation du produit secondaire.

Tableau 15. Évolution de la réaction en fonction de la température

	Base	Equivalent	Solvant	Température (°C)	Temps	Rdt (%)	Céto ester 42 (%)	Produit Secondaire 44 (%)
1	NaHMDS	2	THF	0 à 18	6h	39	-	23
3	NaHMDS	2	THF	0	6h	41	-	-
4	NaHMDS	2	THF	-78 à -20	4h	49	28	-

III.1.2.3.1.2.3- Choix du procédé : ordre des réactifs sens de l'ajout

Selon le mécanisme proposé ci-dessus, le diéthylénique provient de l'addition d'un second ylure sur la fonction ester ; sa formation est alors favorisée par la présence d'un large excès d'ylure.

L'ordre des réactifs peut donc avoir de l'importance dans la mesure où l'élément ajouté est largement minoritaire au moment de l'ajout. Il est donc possible de faire :

- une réaction directe : ajout du réactif directement dans l'ylure préparé noté sens **a** ;
- une réaction indirecte : l'ylure est ajouté au réactif (3-(2-oxocyclohexyl)propanoate de méthyle) à l'aide d'une canule. On le note alors sens **b**

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 16 ci-après.

Tableau 16. Évolution de la réaction en fonction de l'ordre d'ajout des produits

	Base	Equivalent	Solvant	Température (°C)	Sens de réaction	Temps	Rdt (%)	Céto ester (%)	Produit Secondaire (%)
1	NaHMDS	2	THF	0 à 18	a	6 h	39	-	23
1	NaHMDS	2	THF	0 à 18	a	12 h	55	traces	39
2	NaHMDS	2	THF	0 à 18	b	6 h	55	-	0,7
3	PhLi	2	THF	0 à 18	a	8 jours	20	60	15 (produit non identifié)
4	PhLi	2	THF	0 à 18	b	10 jours	2	52	-

Nous notons que le sens **b** exerce une légère influence sur le rendement en présence du NaHMDS en ne tenant pas compte du facteur temps. Une baisse notable du produit secondaire est également observée. Donc le sens **b** sera retenu pour l'ordre d'ajout des produits.

III.1.2.3.1.2.4- Choix du solvant

Le choix du solvant est lié à la base et à l'halogénure utilisés pour préparer le sel de phosphonium (cf. II.1.2.1.1.2). En présence d'ylure non stabilisé, nous remarquons que la plupart des solvants utilisés sont aprotiques d'où le choix du toluène. Ainsi en passant du THF au toluène à température ambiante (18 °C), nous remarquons une amélioration du rendement (55 à 69 %) avec un temps de réaction réduit de moitié et l'absence du produit secondaire. Le toluène sera donc privilégié.

Tableau 17. Évolution de la réaction en fonction du solvant

Base	Équivalent	Solvant	Température (°C)	Sens de réaction	Temps	Rdt (%)	Céto-ester (%)
NaHMDS	2	THF	0 à 18	b	6 h	55	-
NaHMDS	2	Toluène	18	b	3 h	69	16

III.1.2.3.1.2.5- Quantité stœchiométrique

En utilisant les conditions optimales décrites ci-dessus, on fait varier les proportions stœchiométriques de la base. Les résultats obtenus montrent que l'excès de base n'a aucune influence sur le rendement. Nous travaillerons donc avec 1,15 équivalents.

Tableau 18. Évolution de la réaction en fonction du nombre d'équivalent

Base	Équivalent	Solvant	Température (°C)	Sens de réaction	Temps	Rdt (%)	Céto-ester (%)
NaHMDS	2	Toluène	18	b	3 h	73	4
NaHMDS	1,15	Toluène	18	b	3 h	73	4

III.1.2.3.2- Préparation du 3-(2-méthoxyméthylèncyclohexyl)propanoate de méthyle

III.1.2.3.2.1- Généralités sur la synthèse

L'objectif est de préparer un alcène fonctionnalisé avec un groupement méthoxy. Le chlorure de méthoxyméthyltriphénylphosphonium ($\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$) commercial est utilisé.

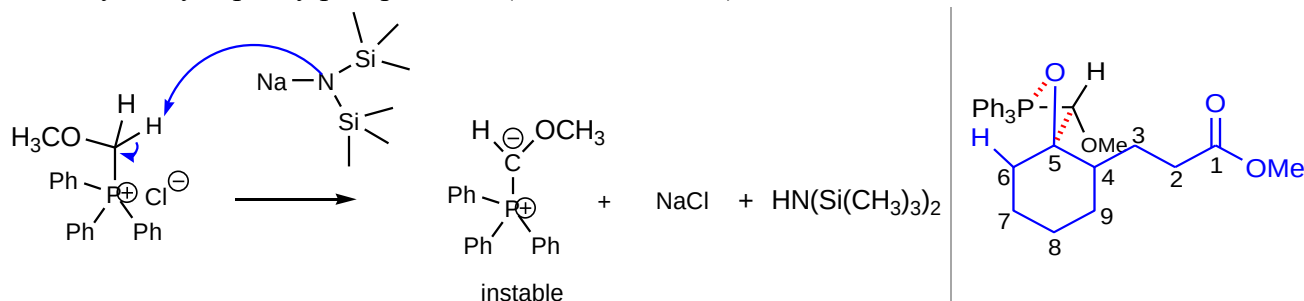
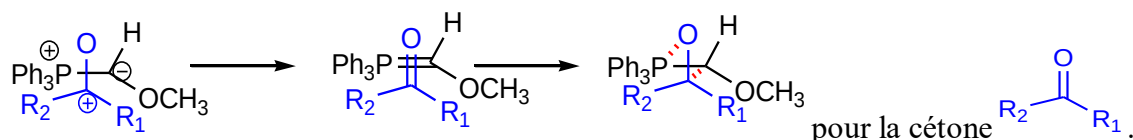
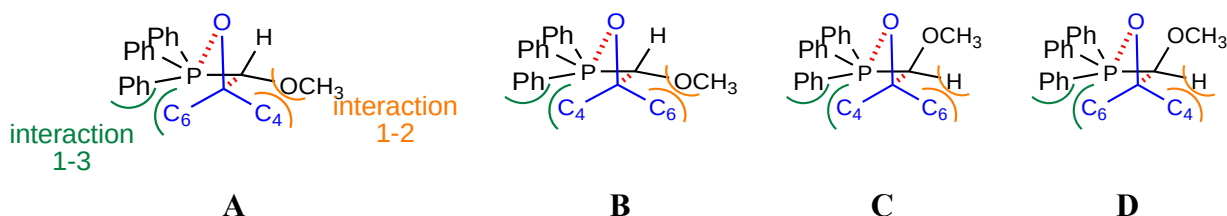


Schéma 124

En mettant les liaisons C-P et C-O en position apicale nous avons :



Pour nous, les quatre cas ci-dessous sont à considérer :



Les groupements phényles volumineux fixés sur le phosphore imposent des contraintes importantes. Les cas **A** et **D** minimisant l'interaction 1-3 sont les plus probables. Ils conduisent aux oxaphosphétanes thermodynamique et cinétique respectivement.

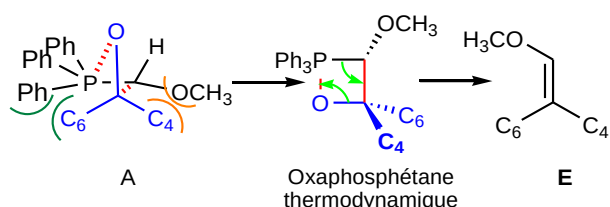


Schéma 125. État de transition cinétique

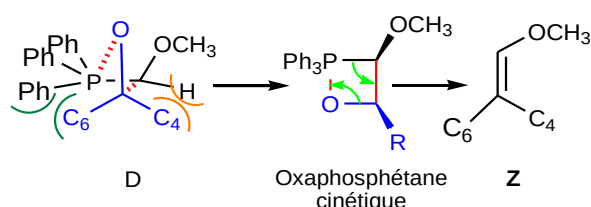


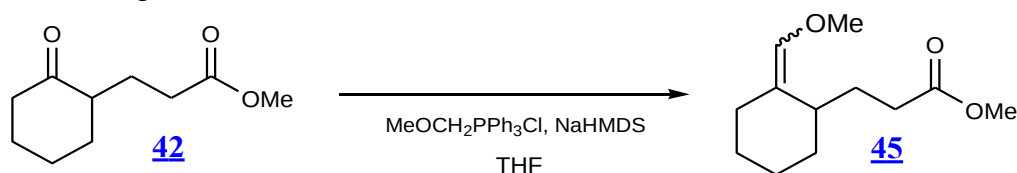
Schéma 126. État de transition thermodynamique

Nous constatons qu'il y a moins d'interactions 1-2 en **D** entre les différents substituants. Nous nous attendons donc à avoir majoritairement un produit **Z**.

Les ylures obtenus seront semi-stabilisés en raison de la présence du groupement OMe. Le produit obtenu ici pourra être Z ou E, ce qui nous amène à étudier la stéréosélectivité de la réaction de Wittig.

III.1.2.3.2.2- Synthèse

Elle se fait selon l'équation :



L'ylure sera préparé par action du NaHMDS sur le chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium à 0 °C. Le 3(2-oxocyclohexyl)propanoate de méthyle est ensuite ajouté. En laissant la température évoluer jusqu'à 17°C, un rendement de 73 % est obtenu sans produit secondaire.

L'analyse élémentaire des résultats est conforme à la formule brute (C₁₂H₂₀O₃) du produit attendu.

% calculé : C : 67,89 ; H : 9,5

% trouvé : C : 67,82 ; H : 9,06

À l'examen des spectres de RMN ¹H et ¹³C, nous remarquons un dédoublement de certains signaux qui indique que le produit se présente sous forme d'un mélange de deux isomères Z et E dans les proportions 88/12 (fig. 22) respectivement.

Après avoir observé sur le spectre IR la disparition de la bande du C=O cétonique (1707 cm⁻¹) nous remarquons en RMN¹H l'apparition d'un proton oléfinique sous forme d'un singulet à 5,69 ppm pour l'isomère majoritaire et 5,77 pour le minoritaire. La RMN ¹H indique également un nouveau singulet à 3,65 ppm attribuable au groupement méthoxy lié au carbone oléfinique (C-10) dont le dédoublement n'est pas visible sur le spectre.

En RMN du ¹³C le signal du carbonyle à 212 ppm disparaît et on remarque l'apparition des signaux à 119,47 et 139,6 ppm attribuables respectivement aux carbones oléfiniques C-5 et C-10. On constate par ailleurs le dédoublement du signal en ¹³C du méthoxy porté par C-10 à 139,6 et 140,4 ppm attribuables respectivement à l'isomère majoritaire et minoritaire.

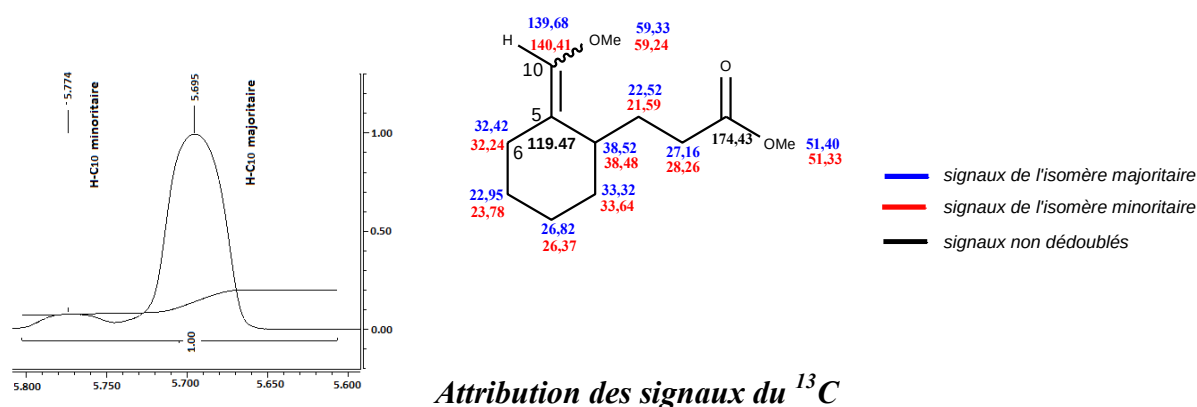


Figure 22 : Présence d'isomères, et attribution de signaux

Plusieurs tentatives pour attribuer une configuration Z ou E aux deux isomères sont restées infructueuses. Ceci pourrait être lié à la structure du cyclohexane. En effet, avec la conformation

chaise de ce composé, la recherche d'un J⁴ entre H-(C10) et H-(C6) ne peut pas être un argument décisif dans l'attribution de la configuration.

III.1.2.3.2.3- Amélioration de la synthèse

Les mêmes critères que pour le 3-(2-méthylènenecyclohexyl)propanoate de méthyle seront considérés.

III.1.2.3.2.3.1- Effet de la température

La réaction est reprise en maintenant la température à 0 °C pour rester conforme aux améliorations observées dans la synthèse précédente, le 3-(2-méthoxyméthylènenecyclohexyl) propanoate de méthyle est obtenu avec un rendement de 66 % environ en diminuant le temps de réaction.

Tableau 19. Évolution de la réaction en fonction de la température

Base	Equivalent	Solvant	Température (°C)	Sens de réaction	Temps	Rdt (%)	Céto ester (%)
NaHMDS	2	THF	0	a	4h	66	32
NaHMDS	2	THF	0 à 17	a	6h	73	8

La température n'influence pas d'une manière significative l'évolution de la réaction. Notons tout de même qu'il y a moins de produit secondaire quand la température est maintenue à 0 °C.

III.1.2.3.2.3.2- Choix du solvant et ordre des réactifs

Toujours pour rester conforme aux résultats observés dans la synthèse de l'alcène disubstitué, le toluène sera utilisé en maintenant un ajout indirect comme défini dans le paragraphe précédent, c'est-à-dire dans le sens b.

Tableau 20. Évolution de la réaction en fonction du solvant et de l'ordre d'ajout

Base	Equivalent	Solvant	Température (°C)	Sens de réaction	Temps	Rdt (%)	Céto ester (%)
NaHMDS	2	THF	17	a	6h	73	8
NaHMDS	2	Toluène	18	b	3h	69	16

Les résultats obtenus montrent que ni le solvant, ni l'ordre d'ajout des produits n'influencent vraiment le rendement.

III.1.2.3.2.3.3- Quantité stœchiométrique et nombre d'équivalent

En passant de 2 à 1,15 équivalents, le rendement décroît de 69 à 45 % avec un taux de récupération du céto-ester de départ de 16 et 32 % respectivement. Il est donc probable que le rendement obtenu pour 1,15 éq pourrait être nettement amélioré pour un temps de réaction supérieur à 3 heures.

L'augmentation du nombre d'équivalent de la base à 3, améliore fortement le rendement qui passe à 94 %, démontrant ainsi que la synthèse est améliorée avec un large excès de base.

Tableau 21. Évolution de la réaction en fonction du nombre d'équivalent

Base	Équivalent	Solvant	Température	Sens de	Temps	Rdt	Céto-ester
------	------------	---------	-------------	---------	-------	-----	------------

			(°C)	réaction		(%)	(%)
NaHMDS	2	Toluène	18	b	3h	69	16
NaHMDS	1,15	Toluène	18	b	3h	45	32
NaHMDS	3	Toluène	18	b	3h	94	Traces

III.1.2.4- CONCLUSION

Nous avons pu améliorer la répétabilité et les rendements. Ainsi nous sommes parvenus à une optimisation des étapes de Wittig. Les modifications apportées grâce à cette optimisation nous permettent d'avoir un rendement global de réaction qui passe de moins de 10 % à 35 %

♦-Wittig alcène disubstitué

La formation du produit secondaire dépend de la base utilisée et de la température de la réaction. De meilleurs résultats sont obtenus en présence de NaHMDS (1,15 éq) dans le toluène à 18 °C. L'ylure est ajouté au réactif (3-(2-oxocyclohexyl)propionate de méthyle) à l'aide d'une canule. La réaction est maintenue à température ambiante. Un rendement de 73 % est obtenu.

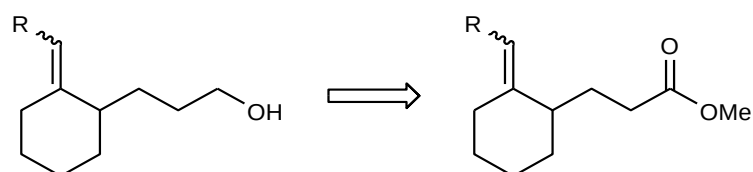
♦-Wittig alcène trisubstitué

Le sens d'addition des réactifs a une faible incidence sur l'issue de la réaction ici. Nous maintenons tout de même le sens indirect. La température n'a pas d'influence sur la réaction, nous travaillons donc à température ambiante. trois équivalents (3) de NaHMDS sont utilisés pour aboutir à un rendement de 94 %.

Dans les deux cas de Wittig, le mécanisme de réaction nécessite 1 seul équivalent d'ylure. Un équivalent de base est suffisant pour la formation des alcènes, cependant le temps d'atteinte de l'équilibre est plus long.

III.1.3- Réduction de l'ester

Elle se fait selon l'équation :



Avec R = H ou OMe

Schéma 128

Notre choix d'obtention du peroxyde porte sur l'ozonolyse d'un alcool sur un alcène puis sur un éther-énol. Pour ce faire, il faut réduire l'ester en alcool sans affecter la double liaison.

III.1.3.1- ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

III.1.3.1.1- Différentes voies de synthèses

❖ Méthode Bouveault

Cette méthode de réduction des esters décrite par Bouveault et Blanc en 1903 déjà consiste à traiter les carboxylates aliphatiques dans l'alcool éthylique ou butylique en présence de métaux dissous. Le mécanisme est identique à celui des métaux solubles dans un alcool. Elle conduit à la formation de deux alcools.

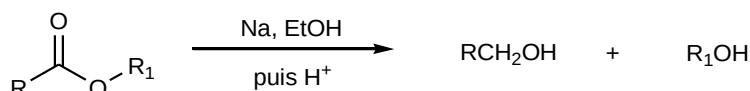


Schéma 129

La réduction est facilitée par des quantités équimolaires d'alcool secondaire et de sodium dans un solvant non polaire. C'est la modification de Hansley.²⁴⁶

❖ Hydrogénation catalytique

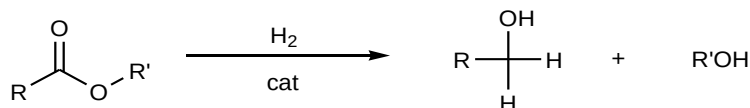


Schéma 130

La réactivité diminue des aldéhydes aux esters ; de ce fait, elle fonctionne plutôt avec les esters aromatiques.

❖ Utilisation d'hydrure

Ce sont des réactions de transfert qui impliquent le remplacement d'un oxygène (ou d'un halogène) par un hydrogène.

Les hydrures doubles, ainsi nommés du fait de leurs deux métaux, sont les plus utilisés. Les plus classiques sont par ordre de réactivité décroissante LiAlH_4 , LiBH_4 et NaBH_4 . Le dernier, assez doux réagit lentement ou pas du tout avec les esters. Des dérivés de LiAlH_4 peuvent être utilisés de type $\text{LiAlH}(\text{MMe})_3$ où M est un hétéroatome ; exemple : $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$ préparé à partir de méthanol. L'avantage de cette famille est que ce sont des molécules solubles dans le milieu réactionnel conduisant ainsi à des réactions en phase homogène contrairement à LiAlH_4 .

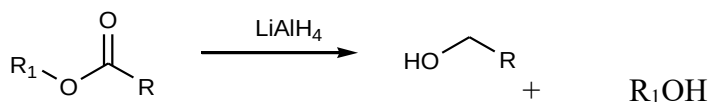


Schéma 131

La réduction du carbonyle par le borane, BH_3 , marche plus ou moins bien, l'idéal pour les esters étant les hydrures chargés Me_2SBH_3 ou $\text{LiBH}(\text{Et})_3$.

Il existe cependant des hydrures neutres assez réactifs, c'est le cas de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) et de ses dérivés.

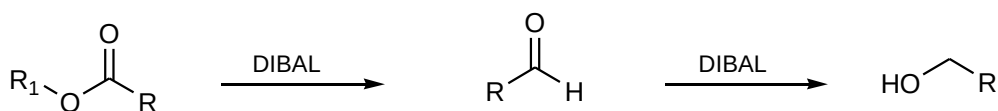


Schéma 132

III.1.3.1.2- Méthodes retenues

La réaction avec le sodium peut conduire à de réactions secondaires d'où l'élimination de la réduction métallique. L'hydrogénation catalytique affecterait également l'alcène nécessaire pour

l'étape d'ozonolyse. Notre choix porte alors sur les hydrures : le DIBAL puis LiAlH_4 (disponible en quantité au laboratoire) au lieu de $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$ plus indiqué.

III.1.3.2- SYNTHÈSE DU 3-(2-METHYLIDENE CYCLOHEXYL) PROPAN-1-OL

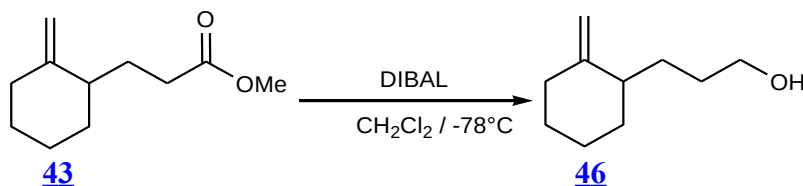
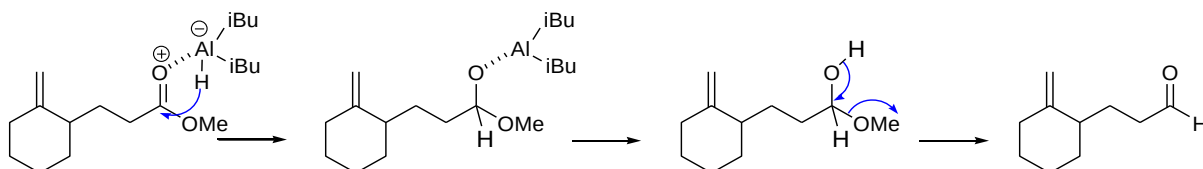


Schéma 133

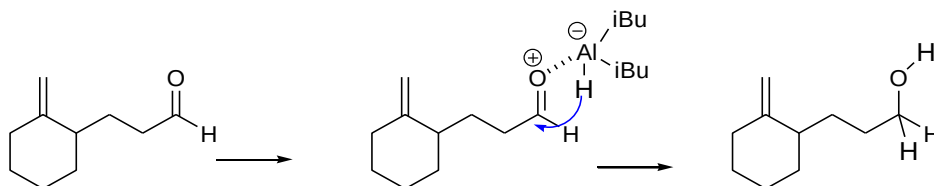
III.1.3.2.1- Mécanisme

❖ DIBAL

Dans le cas de notre synthèse nous avons essayé l'hydrure de diisobutylaluminium ($\text{C}_8\text{H}_{19}\text{Al}$)



Une deuxième molécule est nécessaire pour arriver à l'alcool.



III.1.3.2.2-Résultats et discussions

L'action du DIBAL sur le 3-(2-méthylènenecyclohexyl)propanoate de méthyle conduit au produit attendu avec un rendement de l'ordre de 85 %.

La structure du produit a été déterminée après analyse des spectres d'IR, de RMN et analyse élémentaire.

L'analyse élémentaire des résultats est conforme à la formule brute ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$) du produit attendu.

% calculé : C : 77,87 ; H : 11,76

% trouvé : C : 76,84 ; H : 11,19

En IR, la bande large à 3316 cm^{-1} est attribué à l'élongation de O-H. La bande à 1644 cm^{-1} (élongation $\text{C}=\text{C}$) est conservée. La $\nu_{\text{C-O}}$ qui était à 1165 est déplacée vers les champs forts, à 1056 cm^{-1} indiquant ainsi la transformation de l'ester. La réduction de l'ester en alcool primaire est confirmée par le spectre RMN du proton qui signale un large triplet à $\delta = 3,6\text{ ppm}$ attribuable à CH_2OH . La résonance de ce carbone est visible sur le spectre ^{13}C à $\delta = 63,2\text{ ppm}$.

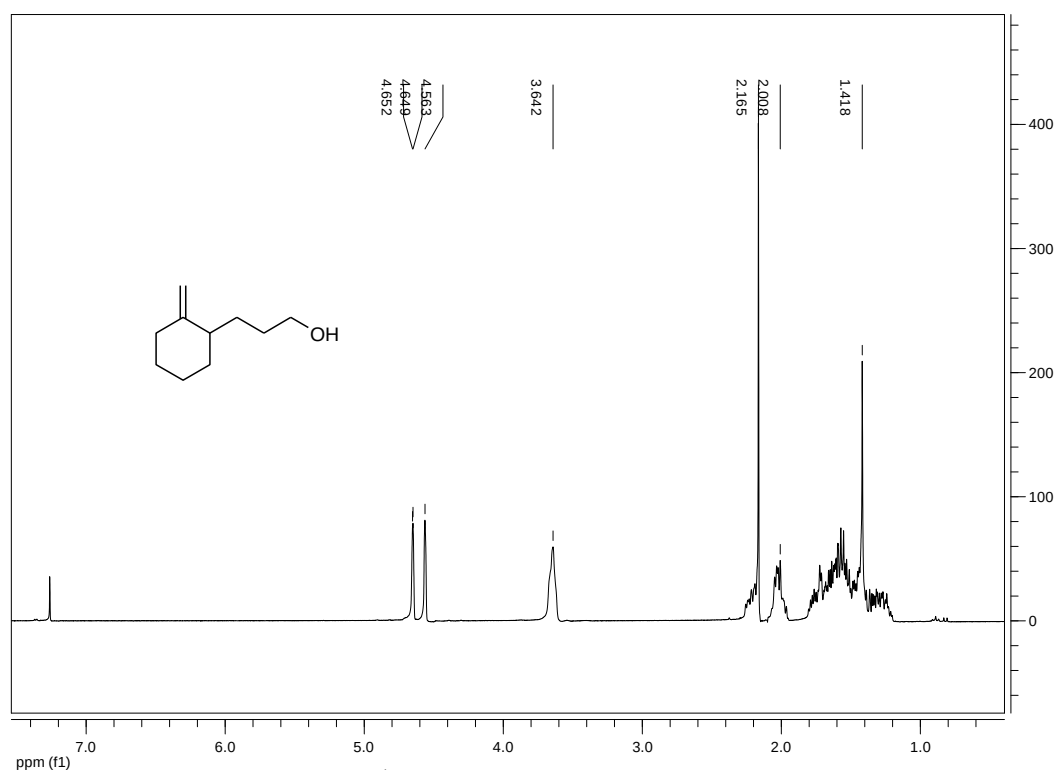


Figure 23 : Spectre RMN ^1H du 3-(2-méthylidène cyclohexyl) propan-1-ol

III.1.3.3- SYNTHESE DU 3-(2-(METHOXYMETHYLENE)CYCLOHEXYL)PROPANOL

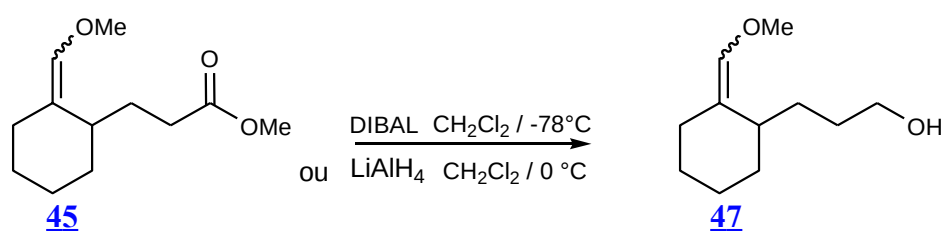


Schéma 136

La réduction est faite avec le DIBAL puis avec LiAlH_4 . Pour ce dernier, seul 1,1 équivalent sont utilisés au lieu des deux équivalents du DIBAL. Cela s'explique aisément par son mécanisme. En effet, une mole de LiAlH_4 peut agir sur quatre carbonyles.

❖ Mécanisme général de LiAlH_4 sur le carbonyle de l'ester

LiAlH_4 est un réducteur puissant convenable pour l'ester. L'étape déterminante du mécanisme est le transfert d'hydrure qui conduit à un intermédiaire tétraédrique évoluant ensuite vers la formation d'un aldéhyde. Celui-ci, très réactif, est aussitôt réduit en alcool.

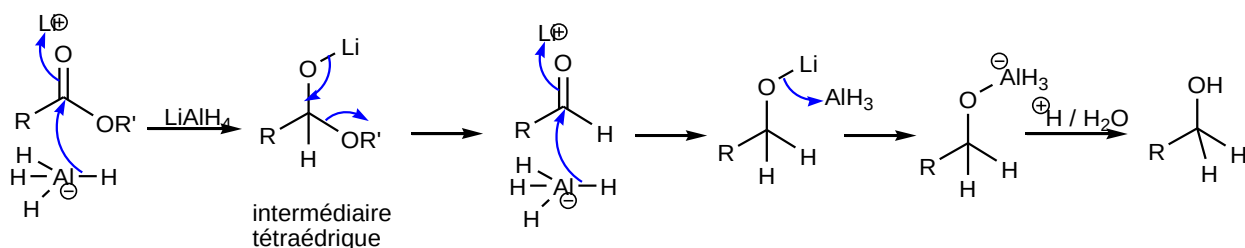


Schéma 137

❖ **Analyse structurale**

L'action des hydrures sur le 3-(2-(méthoxyméthylène)cyclohexyl)propanoate de méthyle conduit au produit attendu avec des rendements de l'ordre de 88 et 77 % pour le DIBAL et LiAlH_4 respectivement.

L'analyse élémentaire des résultats est conforme à la formule brute ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$) du produit attendu.

% calculé : C : 71,70 ; H : 10,94

% trouvé : C : 74,34 ; H : 8,09

Dans ce cas, nous remarquons aussi la bande large à 3359 cm^{-1} est attribué à l'élongation de O-H. La bande à 1679 cm^{-1} (élongation $\text{C}=\text{C}$) est conservée. La $\nu_{\text{C-O}}$ qui était à 1122 est déplacée vers les champs faibles 1125 indiquant ainsi la transformation de l'ester. La réduction de l'ester en alcool primaire est confirmée par le spectre RMN du proton qui signale deux triplets à $\delta = 3,63$ et $3,64\text{ ppm}$ attribuable à CH_2OH des deux isomères Z et E. La résonance de ce carbone est visible sur le spectre ^{13}C à $\delta = 63,2\text{ ppm}$. Par ailleurs nous remarquons que le proton oléfinique apparaît pour les deux isomères sous forme de multiplets (autour $\delta = 5,75\text{ ppm}$ et $5,99\text{ ppm}$) à 400 MHz.

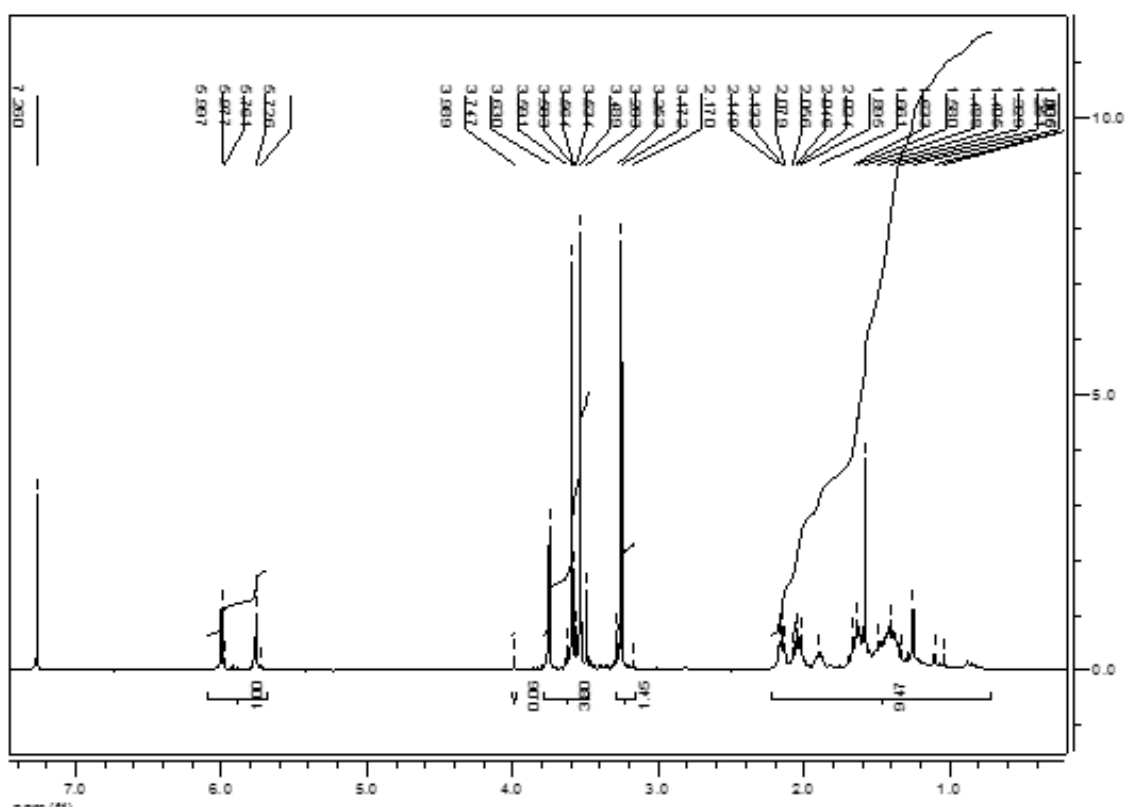


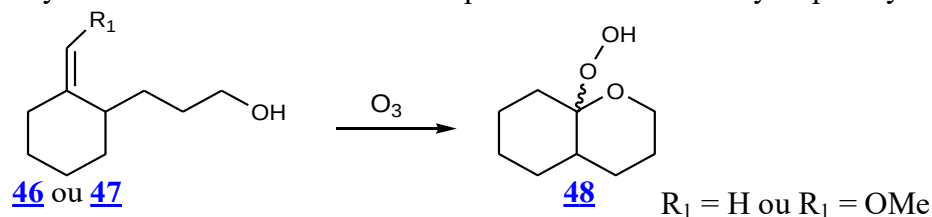
Figure 24 : Spectre RMN¹H du 3-(2-méthoxyméthylidèncyclohexyl)propanol

III.1.3.4- CONCLUSION

Le composé ayant un alcène activé est légèrement plus actif que le non activé. Nous avons travaillé avec un solvant semi-polaire le dichlorométhane de ce fait, la synthèse a été refaite avec ajout de DIBAL à 0 °C, avec des résultats aussi satisfaisants. En effet, dans un solvant polaire le DIBAL réagit à température ambiante pour donner l'alcool.

III.1.4- Obtention du 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane

Il correspond au 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane. Conformément aux conclusions du paragraphe I.3, l'ozonolyse constitue la méthode choisie pour l'obtention de l'hydroperoxyde.

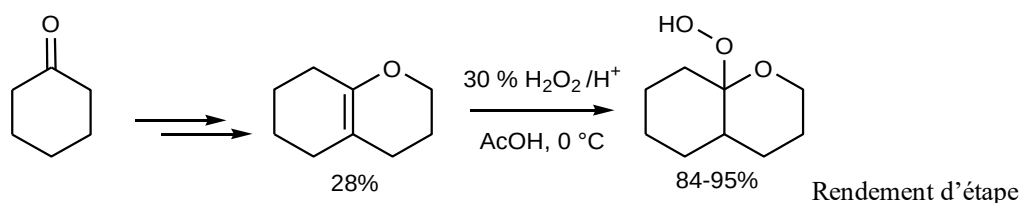


III.1.4.1- ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

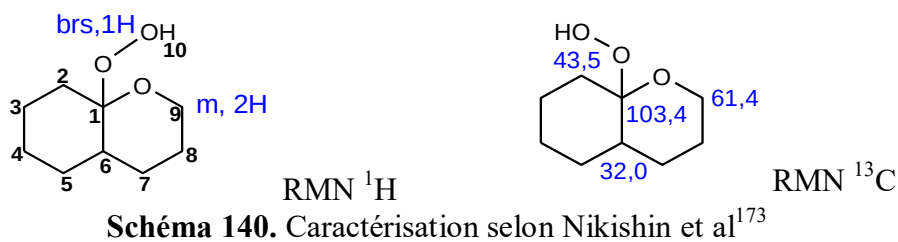
Différentes voies de synthèses sont observées dans la littérature. En effet, l'hydroperoxyde et certains de ses dérivés ont déjà été synthétisés comme produits intermédiaires, isolés ou non, dans la synthèse des lactones : nous citerons deux cas ci-après.

III.1.4.1.1- Obtention par hydroperoxydation

Le peroxyde peut être obtenu par hydroperoxydation d'un 2-oxabicycloalcène (3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-chromène).¹⁷³



Il est décrit en RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ) et en RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3 , δ)



Pour les auteurs, cette méthode d'hydroperoxydation des oxabicycloalcènes ne donne que des composés de configuration *trans*. De plus le produit obtenu se décompose dès 40 °C.¹⁷³

Cette réaction a été faite sur le même principe que celle proposée en 1998 déjà par cette équipe russe.²⁴⁷

III.1.4.1.2- Obtention par ozonolyse

Cette deuxième méthode, décrite par Grant et ses collaborateurs est intéressante car après l'avoir adoptée, elle peut nous être utile dans l'interprétation des résultats, notamment des produits secondaires.²⁴⁸

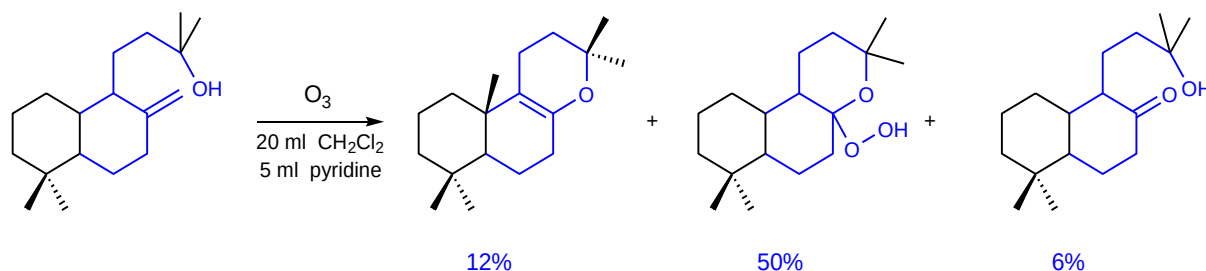


Schéma 141

III.1.4.2- CONDITIONS DE REACTIONS

En l'absence d'un traitement réducteur particulier, l'oxydation d'alcènes par l'ozone en présence d'un nucléophile potentiel OH conduit à la formation de peroxyacétals isolables. Ce nucléophile peut provenir du solvant ou de la molécule de départ formant alors une réaction intramoléculaire. L'ozonolyse se fait habituellement dans des solvants comme l'éther de pétrole ou dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane. Pour faciliter les analyses la réaction est faite dans le chloroforme (CDCl_3).

L'ozonolyse se fait d'autant plus facilement sur les éthyléniques que la double liaison est riche en électrons. Dans le cas des oléfines dissymétriques, le clivage est orienté par la polarisation des substituants. La formation de la paire carbonyle-zwitterion (carbonyloxyde).

Synthèse. Le 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane est obtenu en faisant barboter de l'ozone sur l'alcool éthylénique en présence d'une quantité catalytique d'hydrogénocarbonate de sodium dans du dichlorométhane à -78°C . Par la suite, la réaction est reprise dans du CDCl_3 pour faciliter l'étape suivante, l'alkylation.

Conditions d'ozonolyse : L'ozone est obtenu à partir d'un ozonolyseur (encore appelé ozonateur). Cet appareil transforme l'oxygène en ozone en le passant sur un arc électrique ; 3 à 4 % de l' O_2 sont transformés en O_3 .

- Pour le composé obtenu à partir de [46](#) une pression de 0,8 bar est utilisée sur l'ozonolyseur avec une intensité de 1,3 ampères et 100 graduations. La coloration bleue indiquant l'excès de l'ozone donc la fin de la réaction est observée au bout de 2 mn40 s. Pour une masse de réactif de l'ordre de 0,0 5g avec une quantité catalytique de NaHCO_3 .
- Pour le produit issu de l'alcool avec un alcène (OMe) substitué [47](#), une pression de 0,5 bar est utilisée sur l'ozonolyseur avec 150 graduations et 1,3 ampères. La coloration bleue apparaît au bout de 2 mn 54 s.

Quand les deux réactions sont conduites dans les mêmes conditions, la coloration bleue est observée au bout de 33 s pour l'oléfine non substituée et de 58 s pour le méthoxyméthylène. Le temps de réaction plus long pour le méthoxyméthylène n'est pas conforme à la réactivité que pourrait apporter le méthoxy dans l'ozonolyse. Ceci pourrait être lié à un problème d'encombrement provoqué par le méthoxy.

III.1.4.3- MÉCANISME

La réaction démarre avec une cycloaddition entre l'ozone et l'oléfine conduisant à un molozonide. Celui-ci subit une ouverture régiosélective contrôlée par la polarisation des substituants. Dans le

cas ci-dessous, le clivage conduisant au formaldéhyde et la présence du fragment peroxydique sur le cycle est exclusif.

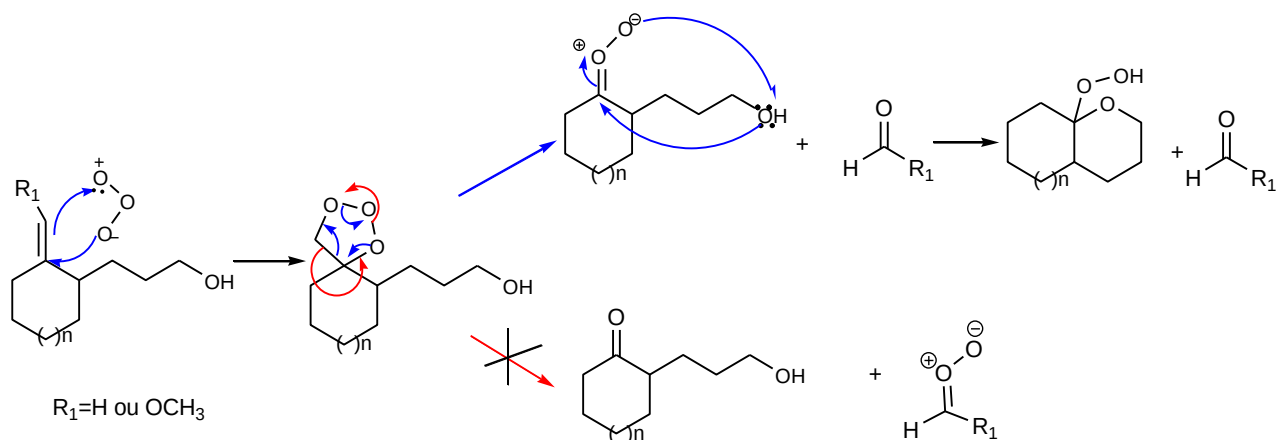


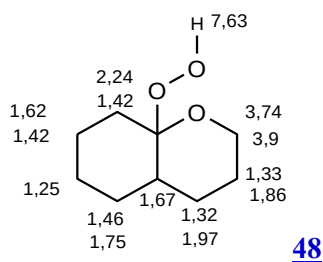
Schéma 142

III.1.4.4- RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

L'analyse structurale de l'oxabicyclo[4.4.0]décane a été faite à partir du produit issu de l'alcool éthylénique substitué par un méthoxy. Il faut signaler cependant que l'analyse structurale faite à partir du produit non substitué conduit aux mêmes résultats.

III.1.4.4.1- Identification du 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane

L'absence de la double liaison indiquant que l'ozonolyse a bien eu lieu se manifeste en IR par la disparition des bandes d'élongation à 1644 et 1679 cm^{-1} pour $R_1 = \text{H}$ et $R_1 = \text{OCH}_3$ respectivement. Il en est de même de la résonance des protons oléfiniques à $\delta = 5,78$ et $5,72 \text{ ppm}$ respectivement pour le minoritaire et le majoritaire de l'alcène trisubstitué en RMN ^1H à 300 MHz et $\delta = 4,65$, $4,57 \text{ ppm}$ pour le disubstitué en RMN ^1H à 400 MHz dans du CDCl_3 . À l'examen du spectre de RMN du proton, nous remarquons deux multiplets centrés à $3,75$ et $3,93 \text{ ppm}$ attribuables aux deux protons (axial et équatorial) du CH_2 lié à l'oxygène du bicycle, confirmant ainsi la cyclisation. Le spectre HSQC signale aussi les corrélations entre ces protons et un carbone centré à $61,6 \text{ ppm}$. La formation du composé [48](#) est par ailleurs confirmée par le signal à $103,7 \text{ ppm}$ attribuable au nouveau carbone quaternaire formé après cyclisation. La corrélation de ce carbone avec le proton tertiaire à $\delta = 1,65 \text{ ppm}$ est signalée par le spectre HMBC. La spectroscopie RMN montre que la réaction est quantitative, ce qui confirme la CCM qui signalait un seul produit. En RMN du proton, on observe les signaux à $\delta = 9,73$ et $8,04 \text{ ppm}$ correspondant au proton du formaldéhyde et du formiate de méthyle respectivement pour $R_1 = \text{H}$ et $R_1 = \text{OCH}_3$.



L'attribution du proton peroxydique est plus complexe :

- Pour le peroxyde issu de l'alcène non activé ($R_1 = H$), un seul pic élargi est observé à 7,3 ppm dans $CDCl_3$. Cette valeur peu commune par rapport aux déplacements chimiques habituellement observés pour les peroxydes ($\delta = 9$ ppm environ) est attribuée après enregistrement du spectre de RMN du proton dans D_2O .

Après avoir enregistré les spectres issus des synthèses **1** et **2** du produit dans $CDCl_3$ (cf. schéma 144), nous remarquons que le signal du proton peroxydique apparaît sous forme d'un pic élargi $\delta = 7,55$ ppm pour le premier et sous forme de deux pics ($\delta = 7,38$ et $7,43$ ppm) attribuables aux protons peroxydiques de deux isomères *cis trans* présents sous le rapport 46/54 % pour le second. Ceci nous a conduits à reprendre la synthèse qui aboutit cette fois à un proton peroxydique résonnant à 7,43 ppm (large singulet). La présence de deux isomères en équilibre observés après la deuxième synthèse s'explique par la flexibilité de la molécule.

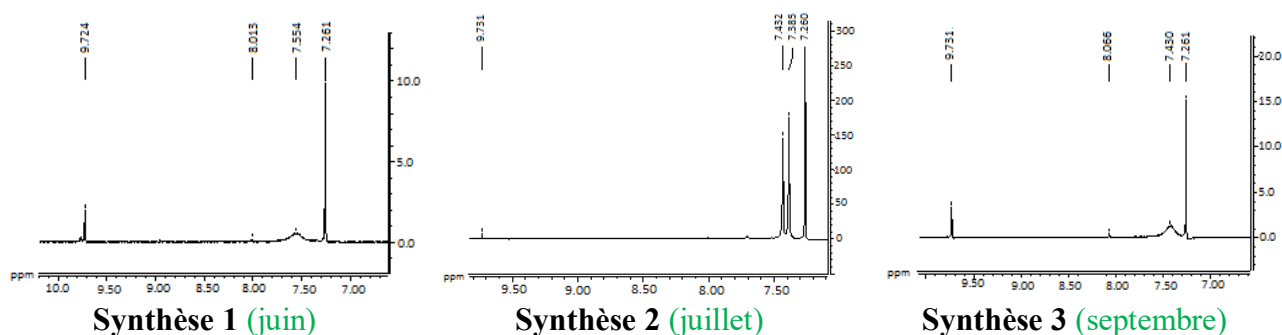


Figure 25 : Détails de Spectres RMN 1H du proton peroxydique de **48** issu de **46**

- Pour le peroxyde issu de l'alcène activé ($R_1 = OCH_3$), les protons peroxydiques sont visibles sous forme de deux signaux à $\delta = 7,38$ et $7,35$ ppm pour la synthèse 1 ; $7,83$ et $7,76$ ppm pour la synthèse 3. Cependant pour la synthèse 2 nous observons un singulet large à $\delta = 8,18$ ppm. Pour les synthèses 1 et 3, les mélanges d'isomères sont présents sous les rapports 86/14 % et 45/55 % respectivement (cf. figure 26).

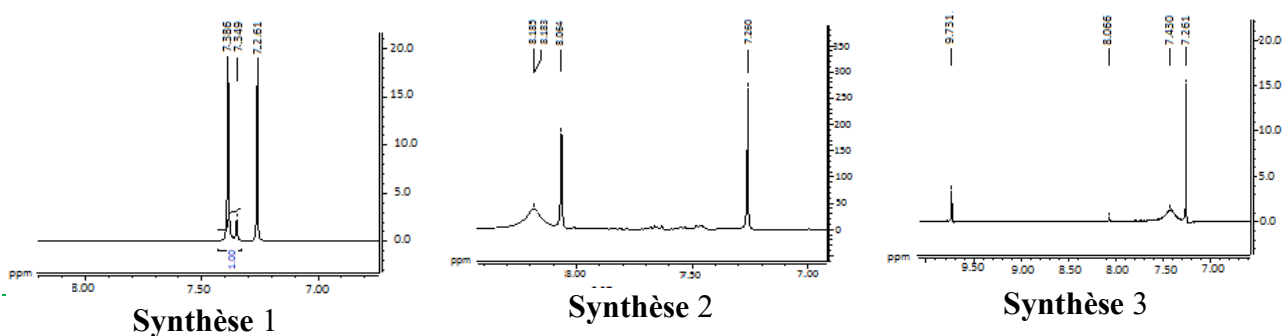


Figure 26 : Détails de Spectres RMN 1H du proton peroxydique de **48** issu de **47**

Ceci confirme la flexibilité de la molécule et nous incite donc à étudier l'évolution du spectre de RMN du proton en fonction de la température.

À l'examen du spectre de ^{13}C nous remarquons également un dédoublement des signaux particulièrement au niveau des deux carbones de jonction. Ainsi pour le carbone quaternaire nous

remarquons deux signaux à $\delta = 104,1$ et à $103,7$ ppm. Pour le carbone tertiaire, deux signaux sont détectés à $43,64$ et $35,49$ ppm.

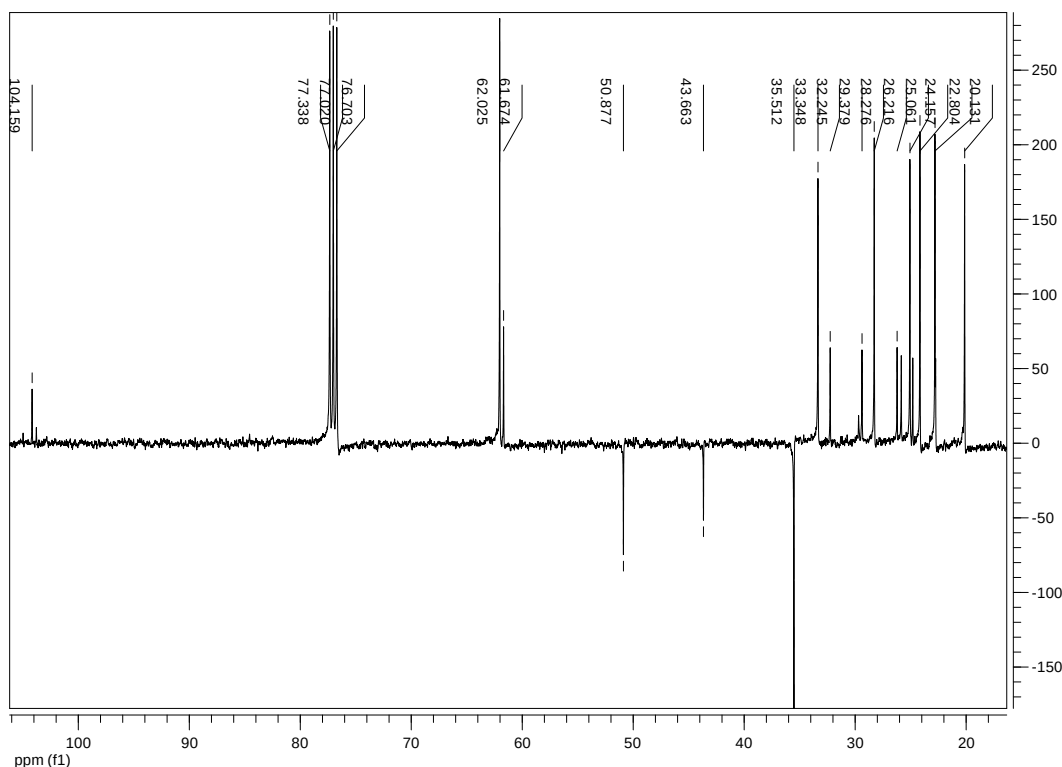


Figure 27 : Spectre RMN¹³C{¹H} du composé **48**

Il faut noter que la formation d'éventuels produits secondaires analogues à ceux du schéma 141 n'a pas été observée avec l'absence des signaux caractéristiques de ces composés.

III.1.4.4.2- Identification des deux peroxydes isomères

Avec la RMN du carbone 13, les isomères *cis* et *trans* de l'oxabicyclo[4.4.0]décane (figure 27) sont facilement identifiables avec le carbone tertiaire de l'isomère *cis* qui résonne à $\delta = 35,5$ ppm alors que celui de l'isomère *trans* est observé à $\delta = 43,6$ ppm. Ces attributions sont en rapport avec celles des carbones de jonction de la décane qui résonnent à $\delta = 36,8$ ppm pour la *cis* et 44 ppm pour la *trans*.^{249,250}

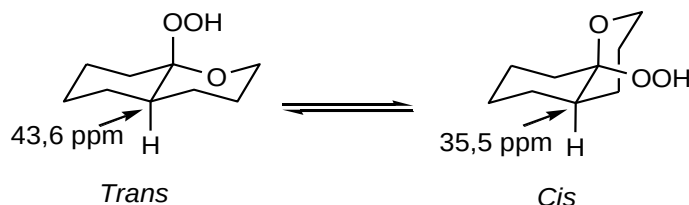


Schéma 143

Le spectre HSQC montre que le proton tertiaire résonnant à $1,65$ ppm est corrélé avec le signal du carbone à $43,6$ ppm alors que le signal à $1,64$ ppm est corrélé avec le carbone à $35,5$ ppm. (cf. annexe 3)

III.1.4.5- ÉTUDE DU SPECTRE DE RMN DE L'HYDROPEROXYDE EN FONCTION DE LA TEMPERATURE

III.1.4.5.1- Résultats

Les hydroperoxydes sont généralement définis comme instables, cependant le spectre ^1H enregistré à 50 °C indique un produit encore stable comme l'indique la figure 28 ci-après.

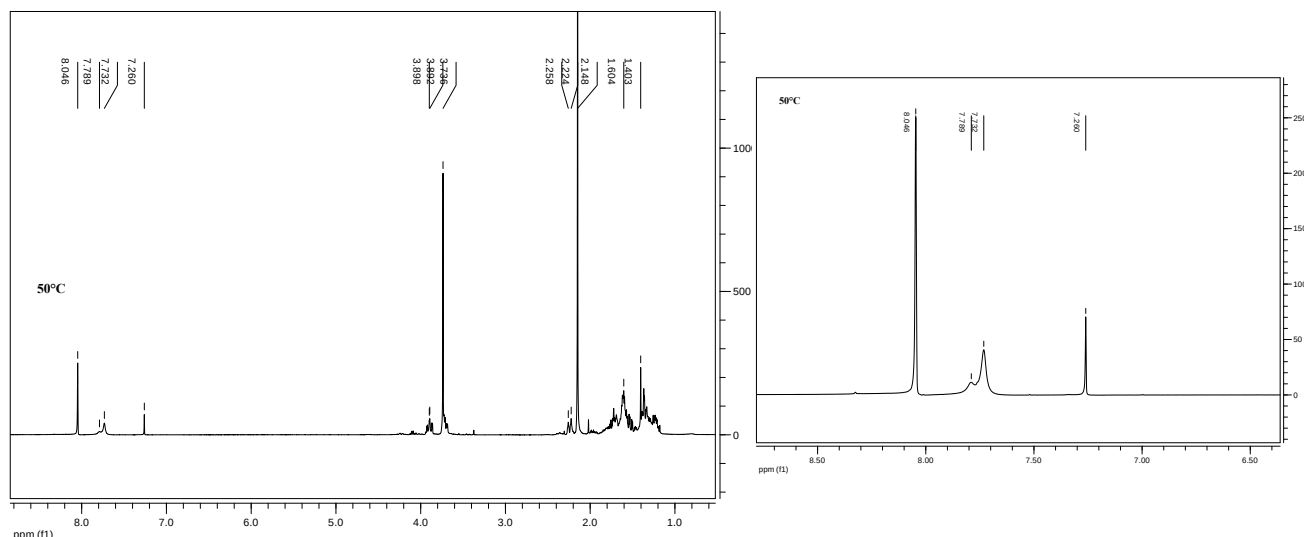


Figure 28 : Spectre RMN ^1H du composé [48](#) à 50 °C

Sous certaines conditions dépendant essentiellement de la température, le signal de l'hydroperoxyde se manifeste sous forme d'un large singulet ou deux singulets bien séparés. L'expérience a été conduite sur le produit de la synthèse 3 faite à partir de l'alcool éthylénique substitué ($\text{R}_1 = \text{OCH}_3$). Les spectres ont été enregistrés d'abord entre 0 et -50 °C, puis de 0 à +50°C.

❖ Enregistrement entre 0 et -50 °C. Nous remarquons à 0 °C la présence sur le spectre de deux singulets larges.

Tableau 22. Évolution de la composition et des déplacements chimiques du proton peroxydique des deux isomères

Température (°C)		-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50
Isomère Majoritaire	δ (ppm)	9,0	8,86	8,17	8,48	8,3	8,13	7,97	7,85	7,74	7,66	7,6
	Pourcentage (%)	-	61,35	71	73,5	75,2	82	68,5	Devient minoritaire 48,31	36,63	34,13	28
Isomère Minoritaire	δ (ppm)	8,9	8,74	8,53	8,34	8,17	8,02	7,87	7,76	7,66	7,58	7,55
	Pourcentage (%)	-	38,65	29	26,5	24,8	18	31,5	Devient majoritaire 51,49	63,37	65,87	72

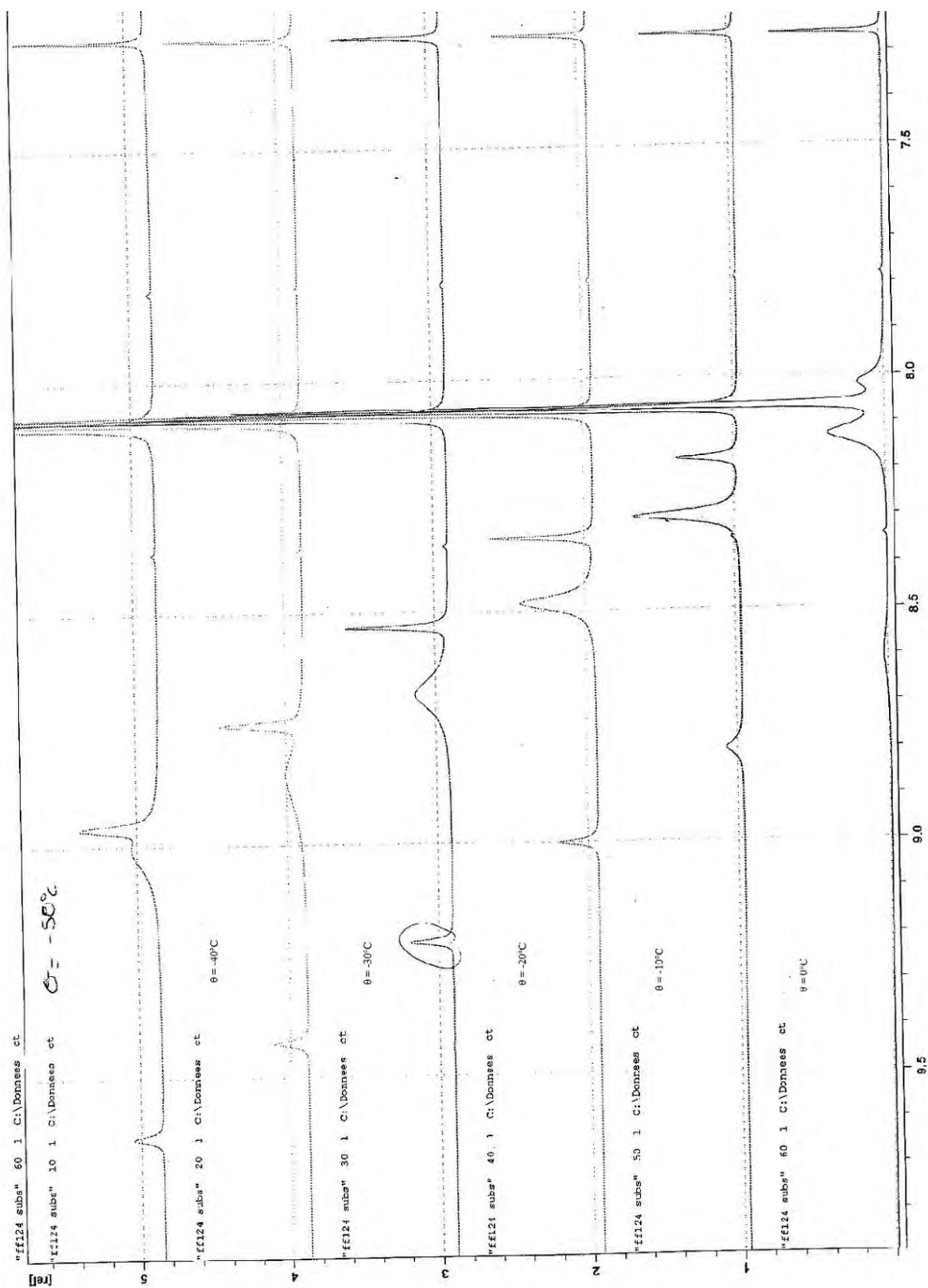


Figure 29 : Evolution du signal peroxydique en fonction de la température (-50°C à +40°C)

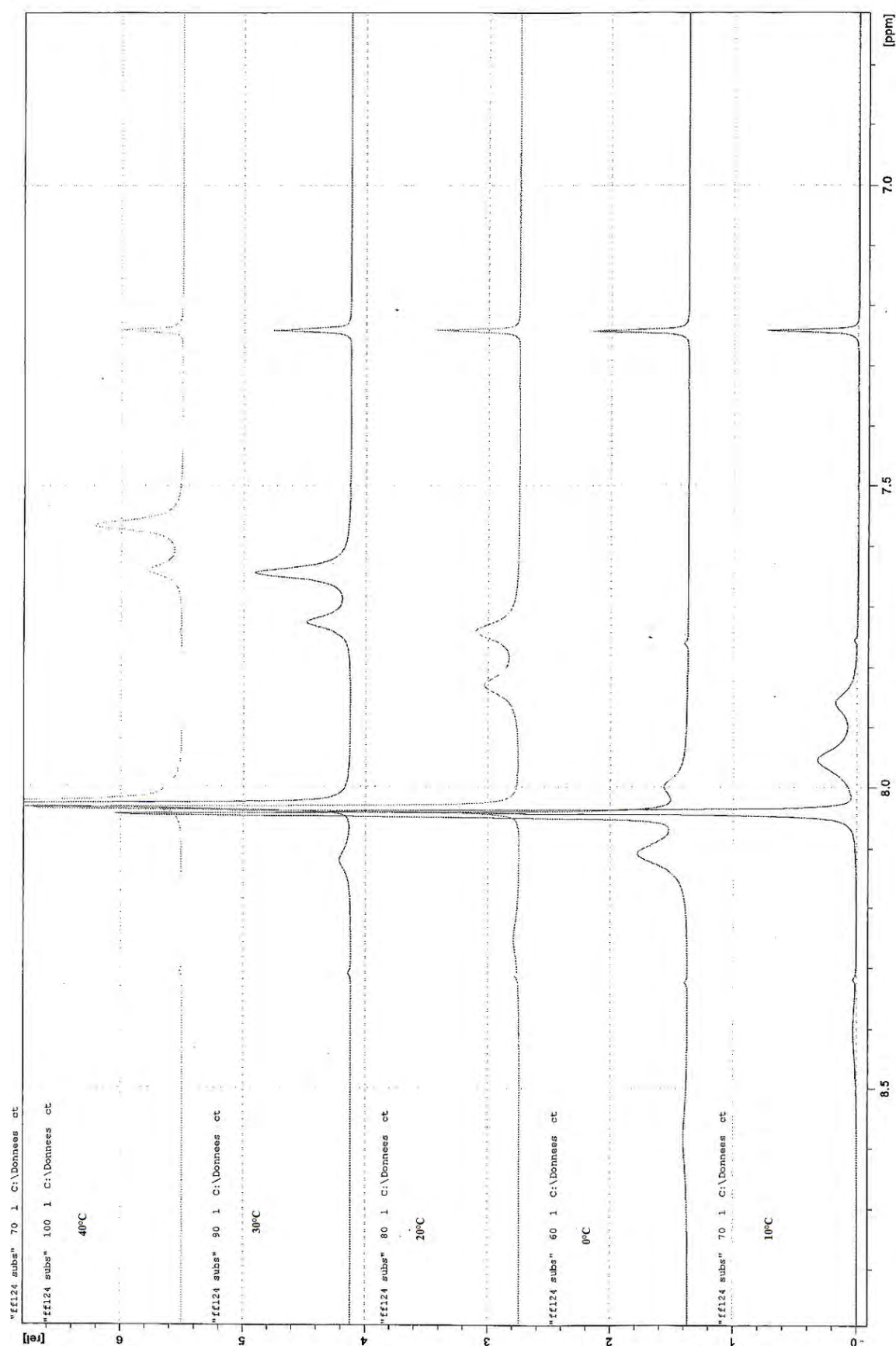
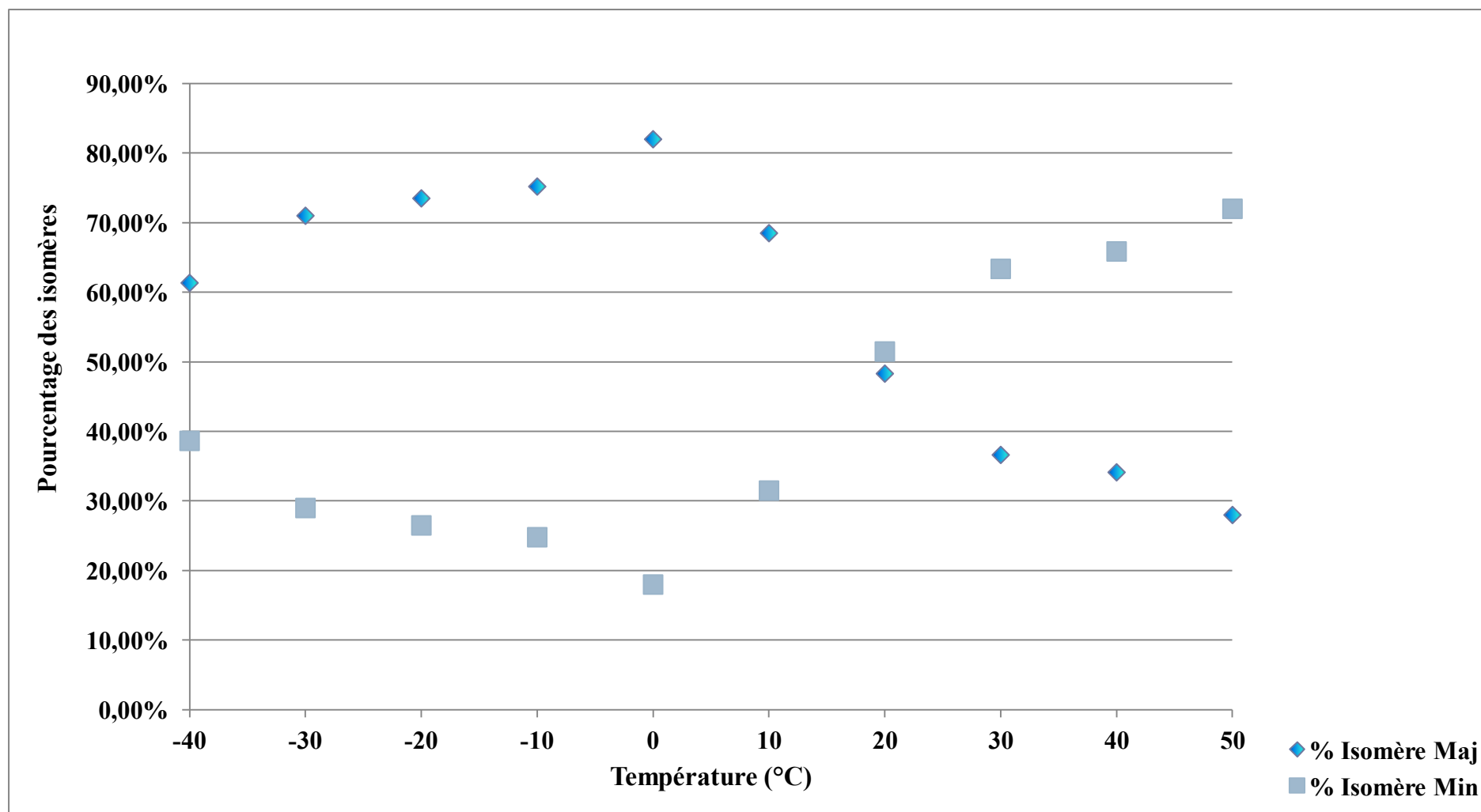


Figure 29 : Evolution du proton peroxydique en fonction de la température (-50 °C à +40 °C) (suite)
(pour spectre à 50 °C, cf. Figure 28)

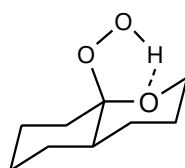
Diagramme. Évolution de la composition du mélange d'hydroperoxydes isomères en fonction de la température



III. 1.4.5.2- Discussion

Le dédoublement de l'hydrogène peroxydique obtenu lors de basculement conformationnel dans les cycles n'est visible qu'à partir de la température de coalescence. Cette dernière se situerait en-deçà de -50°C . Par extrapolation des droites représentant les composés majoritaires et minoritaires du tableau 23, nous pouvons situer la température de coalescence entre -63 et -62°C . Nous constatons également à partir du tableau 23 un équilibre parfait entre les deux isomères aux environs de 20°C .

Le signal à 9,6 ppm à -50°C qui se déplace vers les hauts champs en même temps que les signaux des isomères pourrait s'expliquer par la résonance du proton peroxydique impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire formée à partir de l'isomère *trans*. Nous remarquons que l'intensité de ce signal augmente avec la baisse de la température, montrant ainsi la solidité de la liaison hydrogène à basse température.



III. 1.4.5.3- Conclusion

La température est un facteur de stabilité. Pour bien définir les conditions de réaction dans la phase alkylation qui suit, une étude du peroxyde en fonction de la température a été faite. L'évolution du 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane a été suivie par RMN du proton à 400 Mz. Le peroxyde bicyclic est conservé à 0°C et semble stable au-delà des 40°C proposés par l'équipe d'Ogibin.¹⁷³ Cette étude nous a permis de mieux fixer les conditions de l'alkylation.

III.1.5- Alkylation des peroxydes cycliques à six centres

III.1.5.1- INTRODUCTION

L'alkylation a été faite en utilisant le même procédé que les linéaires : à savoir la formation d'un anion peroxydique suivie d'une attaque nucléophile sur un halogénure.

Des études ont été préalablement effectuées avec une chaîne carbonée plus longue entre le peroxyde et le cycle afin de vérifier l'effet sur la formation du benzaldéhyde comme nous l'avons déjà observé lors de l'alkylation des linéaires (cf. page 104). L'alkylation a été faite avec un bon rendement.²⁵¹ Hamada et ses collaborateurs, ont montré que selon que la base utilisée, soit l'hydroxyde de césium ou l'oxyde d'argent, les rendements chutent de 40 à 30 % pour l'hydroxyde avec MeI et EtI et le contraire pour BuI.²⁵² Nous avons utilisé ces deux bases pour vérifier ces observations.

III.1.5.2- SYNTHÈSE

La réaction a été faite dans le *N,N*-diméthylformamide en présence d'hydroxyde de césium. Cependant les temps de réaction ont été longs et les rendements très faibles. Par la suite nous avons utilisé l'oxyde d'argent qui a conduit à des rendements moyens. Les rendements et les déplacements chimiques caractéristiques sont consignés dans le tableau 24 ci-dessous.

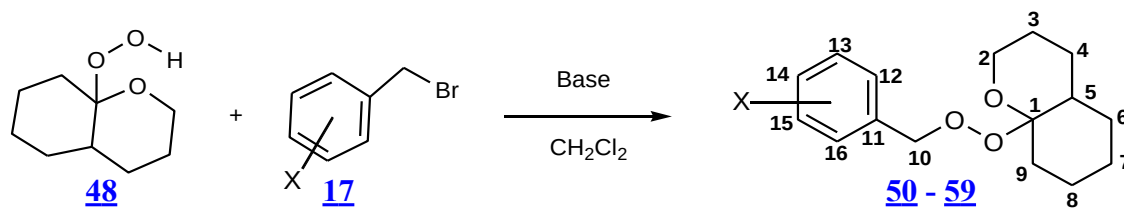


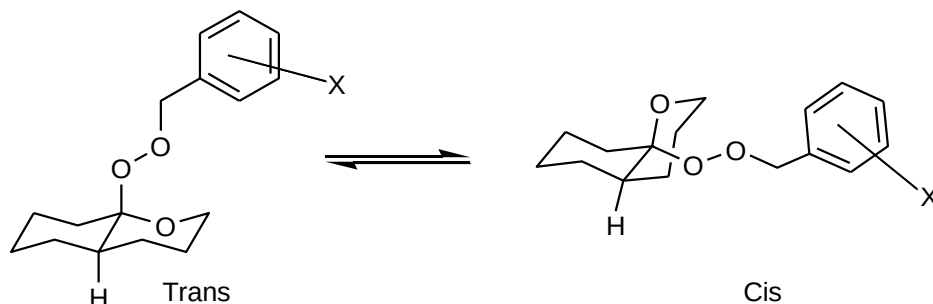
Tableau 23. Données RMN des peroxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane

Composé	Nature et Position de X	H2		H9	H10	Harom	C1		C2		C9		C10		C5		C11	Cportant X	Rdt
		ax	éq				Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans			
50	H	3,76	3,9	2,30	4,57	7,27- 7,44	103,77	103,31	61,65	61,38	34,34	32,89	77,28	72,13	35,98	44,37	138,28	-----	35
52	<i>o</i> -Cl	3,73	3,98	2,30 ; 2,34	5,17	7,23-7,24 7,25-7,30 7,33-7,40 7,49-7,57	105,93	103,46	61,69		34,22		74,05		35,90		139,26	134,34	41
53	<i>o</i> -Br	3,61	3,87	2,26 ; 2,30	4,64 5,11	7,12-7,22 7,28-7,38 7,50-7,62		103,38	61,46		32,83		76,61		35,90	44,35	137,45	122,68	
54	<i>m</i> -F	3,64	3,86		4,95	6,96-7,04 7,09-7,18 7,27-7,35	104,38		61,69		34,32		76,39		35,90			147,03	8
55	<i>m</i> -Cl	3,63	3,85	2,21	4,93	7,27-7,29 ; 7,40			61,70		34,34	32,13	76,37		35,91		139,62	134,48	37
57	<i>p</i> -F	3,69	3,92	2,24	4,98	6,98-7,09 près F 7,28-7,42		103,84											2
58	<i>p</i> -Cl	3,64	3,84	2,20	4,91	7,28 ; 7,40		103,48	61,68		34,33		76,35	71,42	35,92		135,04	133,98	10
59	<i>p</i> -Br	3,59	3,79	2,21	4,41; 4,93	7,12-7,25 7,36-7,46		103,48		61,44	34,34	32,86	76,21	71,45	35,92	44,33	137,01 135,74	122,105 121,62	

III.1.5.3- DISCUSSIONS- CONCLUSIONS

Les rendements sont faibles pour les produits fluorés. Ceci est conforme aux conclusions tirées à partir de l'alkylation sur les composés linéaires.

Nous remarquons sur certains spectres RMN ^1H et ^{13}C le dédoublement de quelques signaux indiquant la présence des deux isomères *cis* et *trans* du bicycle en équilibre.



L'attribution des composés *cis* et *trans* a été faite en se référant à la caractérisation du 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane [48](#). Il en est de même des protons axiaux et équatoriaux de C_2 des différentes molécules. Nous constatons par ailleurs un dédoublement des signaux des hydrogènes en C_{10} pour $\text{X} = o\text{-Br}$ et $p\text{-Br}$ attribuable aux deux isomères *cis* et *trans*.

Les signaux dédoublés de la partie aromatique pour le composé [59](#) n'ont pas pu être discernés et attribués aux deux isomères.

III.1.6- Conclusion

Le rendement global de la réaction subit une nette amélioration. Remarquons également que selon l'étude du peroxyde en fonction de la température, nous aurions pu maintenir la réaction à 0°C , ce qui nous aurait permis de favoriser l'un des isomères lors de l'étude.

III.2- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DU CYCLOHEXYLÉTHYL PEROXYOCTAHYDRO-INDÈNE

La taille du cycle a été changée afin d'étudier l'influence de la taille du cycle sur l'activité biologique. Les réactions sont faites selon les mêmes procédés que les composés à 6 centres. Cependant après la réduction de l'ester, l'alcool obtenu semble être très volatil. Une bonne partie du produit est perdue avant la fin de la colonne de purification. Ainsi, nous avons effectué directement l'ozonolyse en négligeant les impuretés. Soulignons toutefois que les produits secondaires restent nombreux après l'alkylation du peroxyde obtenu.

III.2.1- Préparation de l'énamine

Elle concerne la synthèse du 1-cyclopent-1-ényl-pyrrolidine.

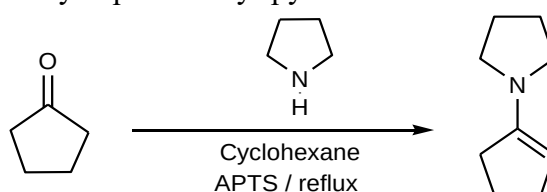


Schéma 145

La réaction a été faite plusieurs fois en utilisant les mêmes conditions que pour le cycle à six sans pour autant avoir de résultat. Ce qui confirme les réflexions de Criegee :¹⁷⁶ « La basicité et

l'environnement de la pyrrolidine et de la pipéridine sont similaires (valeur des K de $1,3 \cdot 10^{-4}$ et $1,6 \cdot 10^{-4}$ respectivement), la différence de proportion est probablement due aux étapes de déshydratation différentes ; l'état de transition avec la pyrrolidine implique alors un carbone trigonal dans les cycles à cinq. Si le taux de formation des énamines est exclusivement lié au taux de formation de l'intermédiaire carbinolamine, une cyclohexanone formera son énamine plus vite que la cyclopentanone. Si d'autre part, le taux de déshydratation du carbinolamine est le facteur déterminant, le cycle à sept se formera plus facilement que le cycle à six, etc. ».

Le *N*-pyrrolidinocyclopentène commercial sera donc utilisé.

III.2.2- Réaction de Stork

L'action de l'acrylate de méthyle sur le 1-cyclopent-1-ényl-pyrrolidine conduit au 3-(2-oxocyclopentyl)propanoate de méthyle avec un rendement de 82 %.

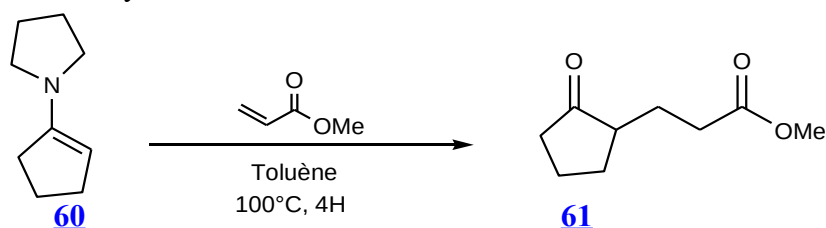


Schéma 146

La structure du composé **61** a été établie à partir des données des spectres RMN proton et carbone présentés dans la partie expérimentale.

III.2.3- Réaction de Wittig

La synthèse du 3-(2-méthylèncyclopentyl)propanoate de méthyle et celle du 3-(2-méthoxyméthylèncyclopentyl)propanoate de méthyle ont été faites dans les mêmes conditions que pour les composés ayant un bicyclic avec une chaîne à 6 chaînons.

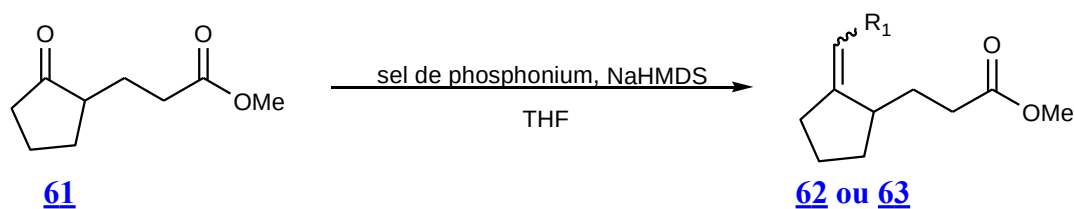
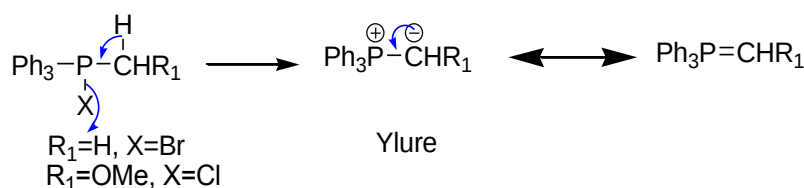


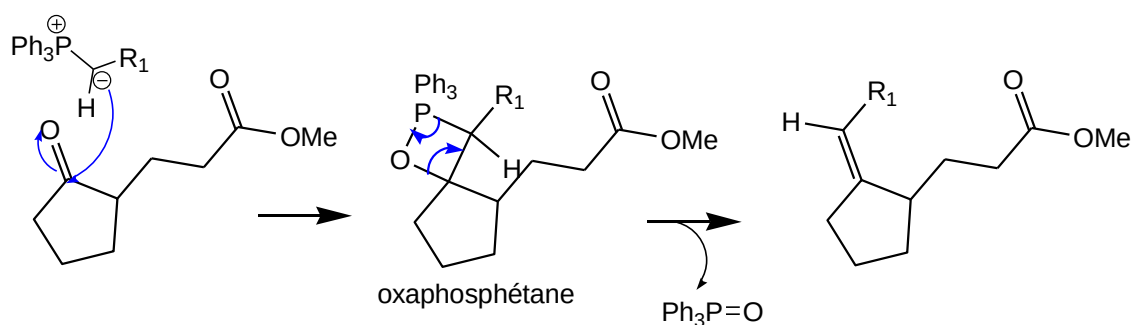
Schéma 147

Sel de phosphonium : $\text{P}^+\text{Ph}_3\text{CH}_3\text{Br}^-$ pour $\text{R}_1 = \text{H}$

$\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Cl}$ pour $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$

Le mécanisme de réaction est le suivant :





Comme pour le cycle à 6 chaînons, l'amélioration de la réaction a été faite en tenant compte des mêmes critères : solvant, température, sens de l'ajout. Seule la base reste inchangée. Les résultats sont consignés dans le tableau 24 ci-après.

Tableau 24. Résultats de l'amélioration de la réaction de Wittig

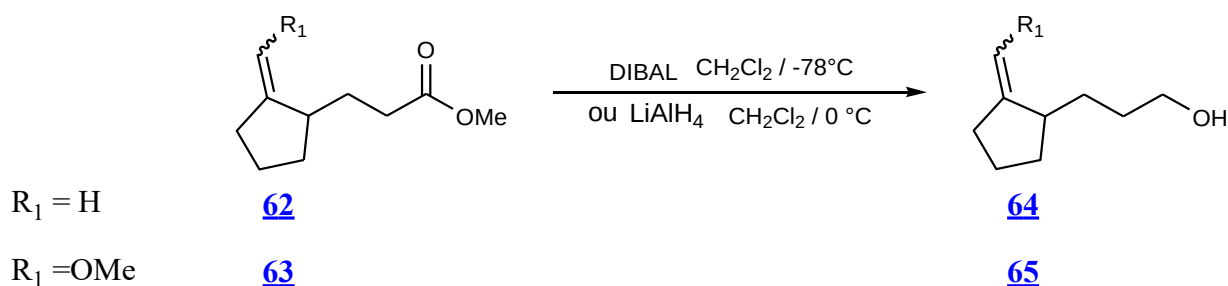
R_1	Equivalent de base (NaHMDS)	Solvant	Température (°C)	Sens de réaction	Temps	Rdt (%)	N°prdt	Céto ester correspondant restant (%)
H	2	THF	0 à 17	a	7h	38	62	16
		THF	0 à 17	a	5j	26		-
	1,15	Toluène	0 à 18	b	3h	51		23
	2	Toluène	0 à 18	b	3h	46		20
	2	Toluène	0 à 18	b	4h	48		0
OCH₃	2	THF	0	a	6h	20	63	28
	2	THF	0	b	6h	34		38
	1,15	Toluène	0 à 18	b	3h	7		92
	2	Toluène	0 à 18	b	6h	41		36
	3	Toluène	0 à 18	b	3h	57		-
	3	Toluène	0 à 20	b	4h	60		4

L'ylure ajouté à l'aide d'une canule sur le réactif (addition indirecte, sens b), ainsi que le toluène comme solvant donnent de meilleurs résultats.

Les structures des composés **62** et **63** ont été établies à partir des données de RMN présentées dans la partie expérimentale.

III.2.4- Réduction des esters

Elle est faite en présence d'hydrure : le DIBAL ou LiAlH_4 .

**Schéma 148**

La disparition de l'ester en ^{13}C est effective. Le 3-(2 méthylidène cyclopentyl) propanol **64** est obtenu pour $\text{R}_1 = \text{H}$ alors que le 3-(2-méthoxyméthylène cyclopentyl)propan-1-ol **65** est obtenu pour $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$. Les structures de ces produits (**64** et **65**) ont été établies à partir des données présentées dans la partie expérimentale.

Lors de la réduction de l'ester par le DIBAL dans le dichlorométhane anhydre et à basse température, les résultats très probants obtenus avec le cycle à six ne se reproduisent pas avec le cycle à cinq. Après étude, il s'avère que l'alcool obtenu est très volatil pour le cycle à cinq. Nous avons donc fait des essais d'optimisation en agissant principalement sur le solvant d'éluion car nous avons constaté que c'est au moment de l'évaporation du solvant que les pertes ont eu lieu. Le Dibal et le LiAlH_4 conduisent à des résultats similaires avant évaporation. Pour l'optimisation, le LiAlH_4 plus accessible sera utilisé comme agent de réduction.

Tableau 25. Résultats de l'amélioration de la réduction de l'ester

N ° de l'expérience	R_1	Hydrure	Equivalent hydrure	Solvant	Temps	Rdt (%)	Composé
1	H	Dibal	2	CH_2Cl_2		24	64
2		LiAlH_4	1,1	THF	4h ta = 22	12	
3		LiAlH_4	1,1	éther		10	
4		LiAlH_4	1,1	$\text{O}(\text{CH}_3)_2$		45	
5	OCH_3	Dibal	2	CH_2Cl_2			65
6		LiAlH_4	1,1	THF	-	-	
7		LiAlH_4	1,1 $\rightarrow$ 2	$\text{O}(\text{CH}_3)_2$	8h+2h	68	

En utilisant 1,1 équivalent de LiAlH_4 , une seule tache importante est observée en CCM avec un rapport frontal de 0,59 dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10. Pour la séparation, une chromatographie sur colonne avec comme éluant un mélange éther/pentane (40/60) a été faite. Le produit pur est obtenu avec un rendement de 10 % (expérience 6). Lors de l'expérience 7, la tache correspondant au produit n'évolue pas après 8 h de réaction, bien que nous observions que la réaction n'est pas totale. Après ajout d'un supplément de LiAlH_4 , aucune évolution n'est observée après 2 h. Après arrêt de la manipulation, et filtration sur célite, le solvant est évaporé à 19 °C. Comme constaté sur le spectre ci-dessous, le produit présente quelques impuretés, cependant il est conservé en l'état afin de limiter son effet volatil probable.

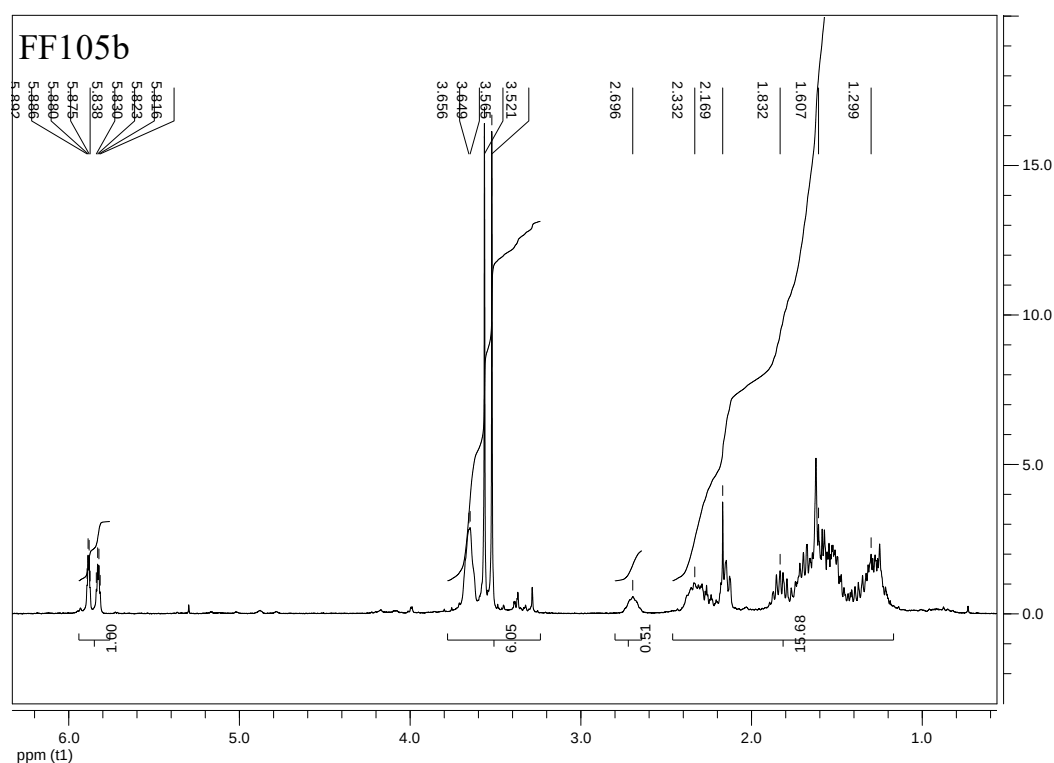


Figure 30 : Spectre RMN ^1H du composé **65**

III.2.5- Ozonolyse

L'ozonolyse a été faite selon le même protocole que celui décrit pour le cycle à 6 centres.

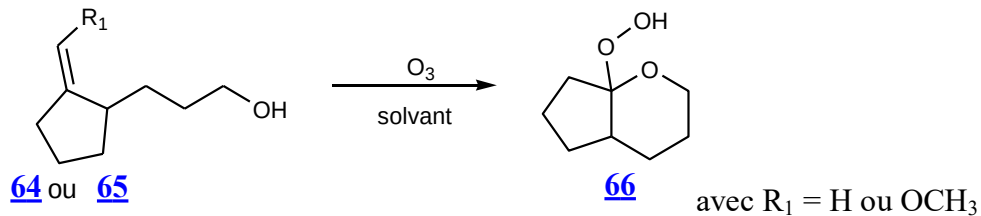


Schéma 149

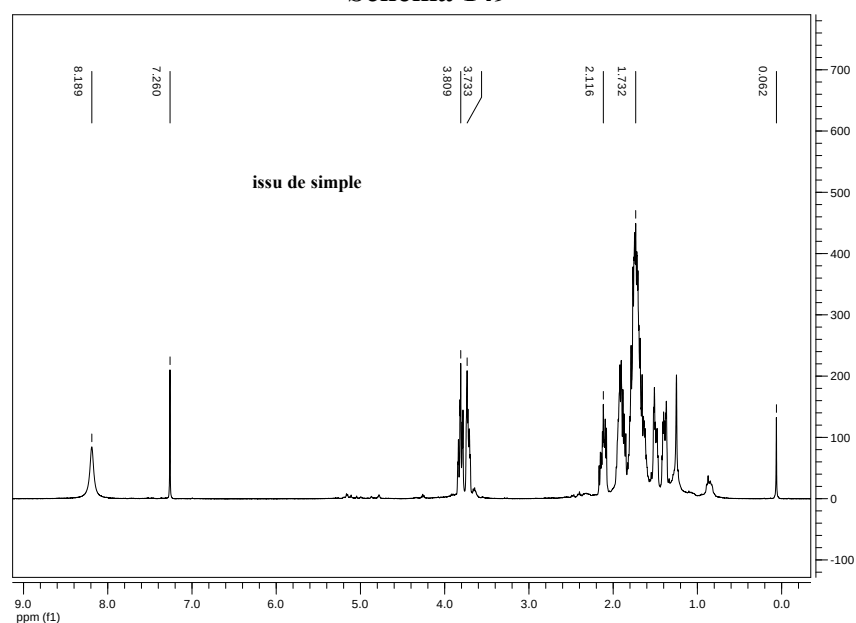


Figure 31 : Spectre RMN ^1H du composé **66**

Pour une masse de réactif de l'ordre de 0,2 g, pour le cycle à 5 une pression de 0,7 bar est utilisée sur l'appareil. Pour 100 graduations, la coloration bleue, signe que l'ozone est en excès donc ne réagit plus, est obtenue au bout d'1 mn24 s pour l'oléfine non substituée et de 2 mn pour le méthoxyméthylène. Comme pour le cycle à 6, le groupement méthoxy ne joue pas le rôle d'activateur que l'on escomptait.

Après analyse du spectre RMN proton, nous remarquons la présence du proton du peroxyde qui résonne à $\delta = 8,1$ ppm. Cette cyclisation est confirmée par la RMN du carbone 13, qui signale la présence d'un carbone tertiaire à $\delta = 38,66$ ppm à 10° C.

III.2.6- Alkylation des peroxydes

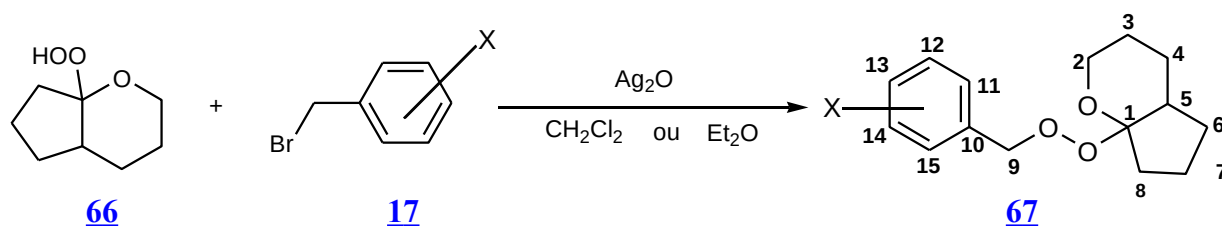


Schéma 150

Le protocole d'alkylation est identique à celui du cycle à 6.

Notons qu'à la fin de la réaction, 3 produits sont observés en CCM. Au bout de trois jours, nous remarquons des taches supplémentaires indiquant une éventuelle décomposition du produit. Ceci est confirmé par l'obtention de l'alcool benzylique comme produit majoritaire. Ce produit serait issu de la rupture de la liaison peroxydique. Cependant pour $X = H$ nous avons enregistré les spectres RMN 1H et ^{13}C avant la décomposition. Ainsi l'effectivité de la réaction est confirmée par la présence des signaux présentés dans le tableau 26 ci-dessous.

Tableau 26. Données RMN du composé 67

Composé	Nature et Position de X	H2	H8	H9	Harom	C1	C2	C5	C9	C10	Rdt
67	H	3,59 3,73		4,50 4,70 5,06	7,30- 7,40	119,05	61,22	39,38	77,58	155,39	24,6

III.2.7- Conclusion

Comme signalé ci-dessus, les résultats très faibles obtenus ne nous ont pas permis de faire les diverses alkylations souhaitées dans le temps imparti ; l'obtention du composé 67 avec un rendement global de réaction de 7 % est prometteur.

CHAPITRE IV : ÉTUDE D'ACTIVITÉ – RÉSULTATS BIOLOGIQUES

IV.1- ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ DES ANTIPALUDIQUES

L'activité biologique est la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique.

Dans le cycle de *Plasmodium falciparum*, il existe plusieurs phases où le parasite peut être vulnérable. L'agent prophylactique :²⁵³

- peut attaquer le parasite durant son court transit dans le sang (stade tissulaire ou le stade érythrocytaire) ;
- peut combattre les stades érythrocytaires ;
- ou encore agir sur les formes sexuelles pour interrompre la transmission de la maladie.

Les médicaments actuels peuvent cumuler plusieurs de ces effets, cependant aucun ne cumule les trois.

Pour les tests, différentes procédures sont utilisées selon la tranche du cycle du parasite où on veut intervenir, selon le type de paludisme étudié et le support utilisé *in vivo* (souris, oiseau, singe...).

IV.2- PRÉALABLE POUR UNE ÉTUDE D'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

Après synthèse et détermination structurale de la molécule, une étude d'activité biologique *in vitro* est initiée. Si les résultats sont concluants, une étude *in vivo* est alors faite pour confirmation.

IV.2.1- Définitions

L'activité est donnée par la valeur de l'IC. Elle peut être également donnée sous forme d'activité relative.

IV.2.1.1-ÉTUDE *IN VITRO*

Elle évalue la sensibilité des plasmodies au médicament (composé testé).

- IC₅₀ : concentration de la substance active qui correspond à une inhibition de 50 % de la cible exprimée en ng (ou µg) par mL. Plus simplement, c'est la concentration de médicament nécessaire pour inhiber 50 % des cellules infestées.
- Arl : activité relative. Elle est définie par la formule ci-dessous :

$$Arl = 100 \times \frac{IC_{50} \text{ artémisinine}}{IC_{50} \text{ analogue}}$$

- L'activité est fournie par la formule :

$$activité = 100 - \frac{\text{Nombre de parasites traités}}{\text{Nombre de parasites contrôlés}} \times 100 \quad 254$$

IV.2.1.2- ÉTUDE *IN VIVO*

Elle permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique. Elle se fait sur des rongeurs, généralement des souris. Les tests se font sur un échantillonnage.

DL50 : dose létale qui tue 50 % des animaux de l'échantillonnage

CL50 : concentration létale qui tue 50 % de l'échantillon

L'ED_x est la dose d'un médicament qui est pharmacologiquement efficace pour x % de la population exposée au médicament ou avoir x % de réponse dans un système biologique exposé au médicament. Elle est exprimée en mg par kg. (L'abréviation ED vient de l'anglais *effective dose*).

DL50, CL50, ED50 sont comparables uniquement lorsque le sexe, l'état nutritionnel, et l'âge des animaux sont spécifiés. Ils sont cependant considérés comme une mesure efficace de la toxicité potentielle des produits chimiques

Ici on précise la **dose** qui élimine la parasitémie par jour selon le poids de l'animal et comment la molécule est inoculée à l'animal. Cette étape *in vivo* constitue la dernière étape avant l'étude préclinique du médicament. Elle est donnée dans ce mémoire afin de voir le cheminement du composé chimique au médicament.

IV.2.1.3- SUPPORT

In vivo, selon le modèle utilisé, l'étude se faisant surtout sur des rongeurs, les plasmodies utilisés seront plutôt *P. chabaudi*, *P. vinkei*, *P. berghei*, *P. yoeli*

L'évaluation de l'activité se fait sur des souches connues et spécifiques. On distingue les souches sensibles et les souches résistantes. La classification de Bruce-Chwatt²⁵⁵ adoptée par l'OMS donne les définitions suivantes :

- Souches sensibles : elle est définie *in vivo* quand une réduction de 25 % de la parasitémie à J2 est observée. Ex : la 3D7 (dérive de NF54 originaire de Amsterdam) ; la HB3 (originaire de Honduras)
- Souches résistantes : elles sont scindées en trois groupes R₁, R₂, R₃, respectivement sensible à la chloroquine, à la quinine on note CQ sensible ; à l'artémisinine ART sensible.

In vitro, pour les souches isolées du plasmodium : **CQ sensible** IC₅₀ entre 10-50 nM ; **CQ résistant** IC₅₀ entre 50 et 500 nM ; du fait de la super efficacité de l'artémisinine, ses dérivés et analogues avec un IC₅₀ supérieur à 5 μ M doivent être améliorés.

IV.2.2- Étude *in vitro*

Nous nous intéressons particulièrement à l'étude *in vitro*, c'est-à-dire en dehors d'un organisme vivant.

IV.2.2.1- TESTS

In vitro. Deux tests sont utilisés (ou une adaptation de ces derniers) :

- les microtests développés par Riekmann²⁵⁶ et validés par l'OMS pour la surveillance épidémiologique du paludisme résistant aux médicaments. Les résultats fournissent la concentration minimale d'inhibition
- la méthode Desjardin,²⁵⁷ la plus utilisée dans les laboratoires travaillant sur le paludisme. L'efficacité des molécules par rapport à une souche parasitaire donnée est estimée par l'incorporation d'hypoxanthine tritiée dans le parasite. L'hypoxanthine est en effet un précurseur des bases pour le parasite et, comme le globule rouge est dépourvu de noyau, l'incorporation de ce précurseur dans l'ADN parasitaire reflète la croissance parasitaire.

IV.2.2.2- TYPES DE SOUCHES UTILISÉES

La capacité à développer une résistance aux médicaments varie en fonction des souches. Le choix des souches doit être effectué avec soin pour un protocole donné.

Pour ces raisons, l'utilisation de souches de laboratoire de référence, avec des phénotypes connus et des génotypes, est impérative. La sélection de la résistance peut être réalisée dans un modèle *in vitro* (culture de *Plasmodium falciparum*) et des modèles *in vivo* (dans la plupart des cas, le *Plasmodium falciparum* chez les rongeurs).

In vitro. Les tests *in vitro* se font sur des parasites. Ces derniers sont classés en 3 groupes :

- les souches, pas nécessairement homogènes sur le plan génétique ;
- les isolats, prélevés d'un individu malade ;
- les clones, identiques génétiquement. Environ 10 clones de référence sont disponibles

dans les laboratoires de recherche dans le monde. Les populations de parasites sont cryoconservés à l'Université d'Edimbourg.

Quelques exemples peuvent être cités (cf. tableaux 27 et 28 ci-après).

Tableau 27. Exemples de souches de *P. falciparum* non clonées²⁵⁸

Souche	Origine	type
F-32	Tanzanie	AMO, ART, CQ sensible ; ATO, DOX, MEF, PYR résistant
HB3	Honduras	AMO, ART, ATO, CQ, DOX, , MEF, PYR, Q sensible
FcM29	Cameroun	AMO sensible, MEF, PYR, Q ART, ATO, CQ, DOX résistant
FcB1	Colombie	AMO, MEF, PYR, Q sensible ; ART, ATO, CQ, DOX résistant

Tableau 28. Exemples de souches de *P. falciparum* clonées

Souche	Origine	Type
D6	Sierra Leone	MEF résistant ; CQ, PYR et SLF sensible
NF7	Ghana	CQ sensible
7G8	Brésil	
K1	Sud-est asiatique	CQ résistant
W2	Indochine	MEF sensible; CQ, Q, PYR et SLF résistant

IV.3- TESTS EFFECTUÉS

L'homologue du composé [50](#) avec allongement de la chaîne pour réduire la gêne stérique a été préparé par alkylation du 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane avec un bromure portant une chaîne alkyle plus longue sur le noyau benzénique (Ph-(CH₂)₃Br) : [68](#).²⁵⁴ Son activité a été mesurée sur la souche FCR-3 de *P. falciparum*. Son IC₅₀ de 6 µM est assez prometteur sachant qu'un IC₅₀ de l'ordre du micro est lié à une molécule active. Il faut noter que pour le plasmodium

la valeur de l' IC_{50} peut évoluer jusqu'à l'ordre du nano, ce qui est souvent observé pour les molécules naturelles. Ainsi pour l'artémisinine l' IC_{50} est de l'ordre de 11 nM.

Les souches parasitaires utilisées généralement par nos partenaires sont les chloroquino-résistantes (FcB1R) ou (FCR3).

Test parasitaire sur *P. falciparum in vitro*. Le mode opératoire décrit ci après concerne les tests effectués au Muséum National d'Histoire Naturelle.

Mode opératoire. Le parasite *P. falciparum* est maintenu *in vitro* en flasque sur globules rouges humains dans un milieu de culture RPMI 1640 supplémenté de 7,5 % de sérum humain, 25 mM d'HEPES, 25 mM de bicarbonate de sodium, 1 g/L de glucose et d'antibiotiques (pénicilline et streptomycine), suivant la méthode de Trager et Jensen (Trager et al. 1976). Les cultures sont réalisées à un hématocrite (concentration en globules rouges) de 2 à 5 % en volume et maintenues sous atmosphère pauvre en oxygène à 37 °C.

Les souches parasitaires utilisées sont les chloroquino-résistantes (FcB1R) ou (FCR3). L'efficacité des drogues parasite par rapport à ces souches parasitaires est estimée par l'incorporation d'hypoxanthine tritiée dans le parasite. L'hypoxanthine est en effet un précurseur des bases pour le parasite et, comme le globule rouge est dépourvu de noyau, l'incorporation de ce précurseur dans l'ADN parasitaire reflète la croissance parasitaire.

Les tests sont réalisés dans des plaques 96 puits avec une culture à 1 % de parasitémie (concentration en parasites) et 1 % d'hématocrite. Les drogues sont diluées sur une échelle de 10 μ M à 10 nM dans plusieurs puits. Les plaques sont mises à incuber pendant 24 heures à 37 °C. Ensuite, on ajoute 0,5 μ M d'hypoxanthine et on laisse incuber encore 18 heures. Les plaques sont ensuite congelées puis décongelées pour lyser les parasites. On collecte alors l'ADN de chaque puits sur filtre de fibre de verre. Après séchage et ajout d'un liquide scintillant, la radioactivité est comptée. Une série de globules rouges non parasités permet de déterminer le bruit de fond. Une série de globules rouges parasités ne comprenant pas de drogue permet de connaître le 100 % d'incorporation. Cette méthode suit le protocole proposé par Desjardins²⁶⁰.

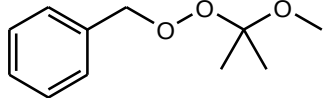
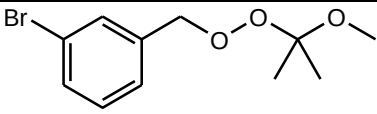
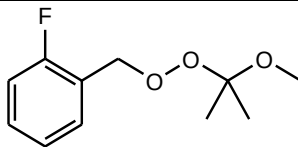
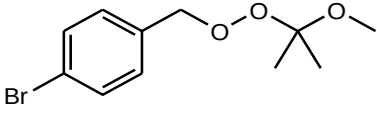
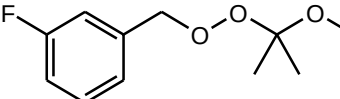
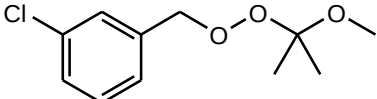
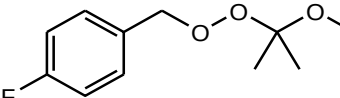
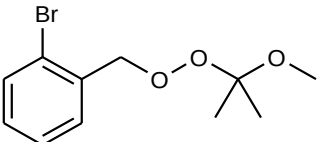
On obtient alors une courbe dose-réponse nous donnant accès à la concentration de drogue inhibant 50 % du développement parasitaire, l' IC_{50} . Elle est exprimée comme la moyenne des valeurs obtenues.

IV.4- RÉSULTATS

IV.4.1- Composés linéaires

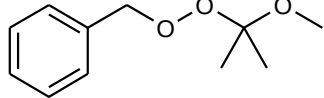
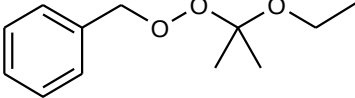
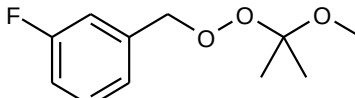
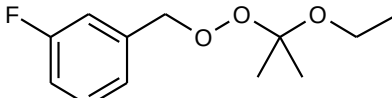
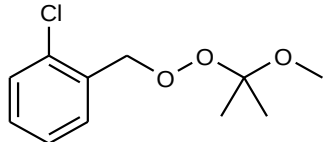
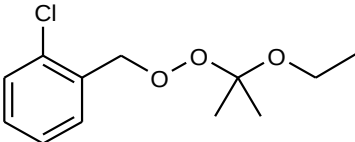
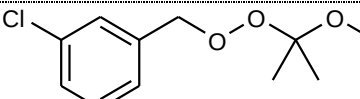
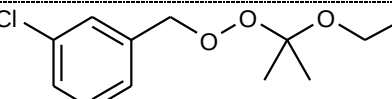
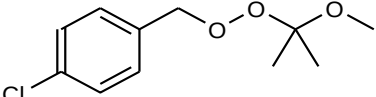
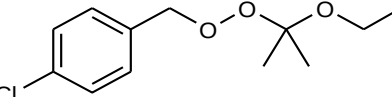
Les tests biologiques, des composés linéaires obtenus, réalisés sur une souche de *P. faciparum* chloroquino résistante FCR3 (IC_{50} chloroquine = 30 nM ; IC_{50} artéméther = 15 nM) ont été effectués au Laboratoire d'Immunobiologie Cellulaire et Moléculaire des Infections Parasitaires dirigé par le Professeur Danis de l'Hopital Pitié Salpêtrière. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 29 ci-après.

Tableau 29. Résultats de l'activité biologique sur souche FCR3.

Composé	IC ₅₀ prédictive μM	IC ₅₀ μM	Composé	IC ₅₀ prédictive μM	IC ₅₀ μM
 20		> 30	 27	0,22	7,20
 19	0,63	14,07	 28		> 30
 21		1,36	 24	0,43	18,28
 22	0,85	23	 26	0,22	7,2

Vu l'activité intéressante observée sur le composé [21](#), une étude a été faite en tenant compte de l'allongement de la chaîne d'une part et sur les produits chlorés d'autre part. Les tests ont été effectués sur une souche de *P. falciparum* CQ résistante : le FcB1R (IC₅₀ chloroquine = 126 ± 26 nM), par l'équipe du Professeur Grellier du Muséum National d'Histoire Naturelle. Les résultats sont présentés sur le tableau 30 ci-après.

Tableau 30. Résultats de l'activité biologique sur souche FcB1R.

Composés linéaires A	IC ₅₀ (μM)	Composés linéaires B	IC ₅₀ (μM)
 20	43,3 ± 3,6-	 29	25,2 ± 4,3
 30	20,5 ± 2,8	 31	18,4 ± 1,8
 23	6,4	 33	4,0
 24	7,4	 34	4,6
 25	6,8	 35	10,8

IV.4.2- Composés cycliques

Pour les peroxydes alkylés cycliques, les résultats de l'activité ne nous sont pas parvenus à la rédaction de ce travail. Cependant, compte tenu de l'IC₅₀ du composé [68](#) nous pouvons nous attendre à un IC₅₀ voisin ou même amélioré.

IV.5- DISCUSSION

Pour la souche chloroquinorésistante FCR3 : le meilleur résultat est obtenu pour le fluor en *méta* avec un IC₅₀ de 1,36 μ M. Nous constatons aussi, une nette influence de la position *o*, *m*, *p* du fluor sur l'activité antiparasitaire. La plus grande activité des produits fluorés par rapport à leurs homologues bromés et chlorés a été observée et confirmée dans le présent travail. Par ailleurs, nous remarquons une activité quasi inexistante quand le noyau n'est pas substitué. Nous constatons aussi que la position *méta* de l'halogène (F, Br) est plus favorable à l'activité.

Pour la souche chloroquinorésistante FcB1R : l'activité du fluor en *méta* est faible sur cette souche contrairement à celle du FCR3. Pour les composés non substitués le passage du méthoxy à l'éthoxy augmente sensiblement l'activité. Pour les composés *m*-fluorés l'activité n'évolue pas. Pour chacune des familles linéaire A ([12a](#)) et linéaire B ([12b](#)) chlorés, le dérivé portant un chlore en *ortho* est plus actif. Les produits portant un éthoxy sont plus actifs que ceux portant un méthoxy pour les positions chlorées en *ortho* et *méta* à l'inverse de celles chlorées en *para*.

IV.6- CONCLUSION

Nous constatons des résultats divergents selon la souche utilisée. En effet, si nous prenons le composé [24](#) par exemple, nous avons un IC₅₀ de 18 μ M sur souche FCR3 contre 7,4 μ M sur souche FcB1R. Il serait donc judicieux de reprendre tous les tests sur la même souche. Ceci a été demandé mais les résultats ne nous sont pas parvenus à la rédaction de ce travail. Quelque soit la méthode utilisée, les composés avec les halogènes en *méta* semblent les plus actifs.

Partie expérimentale

CHAPITRE I : CONDITIONS EXPERIMENTALES

I.1-APPAREILLAGE D'ANALYSE ET MÉTHODES DE CARACTERISATION

Les spectres infra rouge ont été réalisés sur un appareil Bruker vector 22.

Les analyses pondérales élémentaires ont été réalisées sur un analyseur Perkin-Elmer 2400.

Les spectres RMN proton et du carbone ont été enregistrés sur des appareils Bruker.

Bruker AC-200 pour le proton à 200 et le carbone à 50 MHz.

Bruker AC-300 pour le proton à 300 et le carbone à 75 MHz.

Bruker AC-400 pour le proton à 400 et le carbone à 100 MHz.

Les COSY, NOESY et HMBC sont réalisés sur le Bruker 400 MHz.

I.2-PURIFICATION DES PRODUITS ET DES RÉACTIFS

Les solvants anhydres ont été obtenus par distillation sous atmosphère d'azote.

Le THF est distillé sur un mélange sodium + benzophénone ;

Le toluène sur du sodium ;

Le dichlorométhane distillé sur l'hydruure de calcium ;

L'éther sur le mélange benzophénone + sodium ;

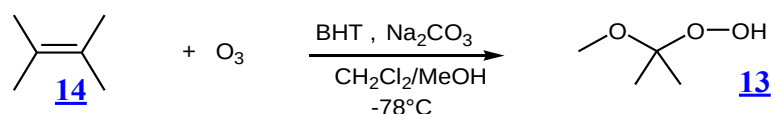
le DMF distillé puis séché sur tamis moléculaire 4A.

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques Kieselgel 60 et révélées par rayon UV à 254 nm avec une solution de Kägui-Misher.

Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck Si60 (ϕ 40-63 μ m) à moyenne pression ou « flash » chromatographie.

CHAPITRE II : FAMILLE DE PERCETALS LINEAIRES. MODE OPERATOIRE- RESULTATS

2-Hydroperoxy-2-méthoxypropane



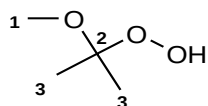
1. MODE OPERATOIRE

Dans un tricol de 100 mL muni d'une garde à CaCl₂, le 2,3-diméthyl-but-2-ène (3,5 g, 41,59 mmol, 4,96 ml) est mis en solution dans 60 mL d'un mélange CH₂Cl₂/MeOH (85/15), avec du carbonate de sodium (Na₂CO₃), puis du 1,6 diterbutyl-4-méthylphénol (BHT) en quantité catalytique. On y fait passer un courant d'ozone (O₃) à -78 °C (acétone/carboglace), jusqu'à ce qu'il y ait un excès (O₃ bleu). L'excès d'O₃ est chassé avec un courant d'oxygène. On fait barboter de l'azote dans la solution à température ambiante. Le solvant est évaporé pour donner le composé désiré **13** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 4,15 g

Rendement = 94 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



C₄H₁₀O₃ ;

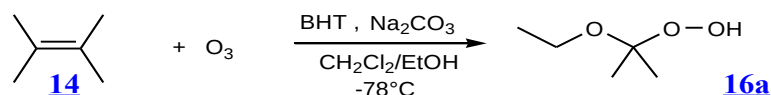
M = 106,12 g·mol⁻¹

IR en cm⁻¹ : 3346 (OO-H) ; 2981, 2944, 2893 (νCsp³-H), 1447 (δCsp³-H); 1205, 1164, 1107 (δC-OO), 1057 (νC-O) ; 970, 901, 828 (O-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm : 1,4 (s, 6H, H₃) ; 3,3 (s, 3H, H₁).7,3 (sl, 3H, O-H)

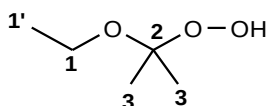
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ en ppm : 22,13(C₃) ; 49,21 (C₁) ; 105,28 (C₂).

2-Ethoxy-2-hydroperoxypropane



1. MODE OPERATOIRE

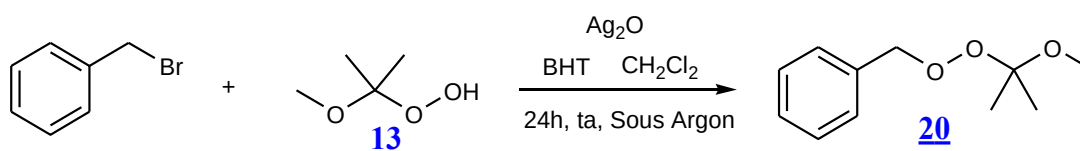
Dans un tricol de 100 mL muni d'une garde à CaCl_2 , le 2,3-diméthyl-but-2-ène (3,5 g, 41,59 mmol, 4,96 ml) est mis en solution dans 60 mL d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EOH}$ (85/15), avec du carbonate de sodium (Na_2CO_3), puis du 1,6 diterbutyl-4-méthylphénol (BHT) en quantité catalytique. On y fait passer un courant d'ozone (O_3) à -78°C (acétone/carboglace), jusqu'à ce qu'il y ait un excès (O_3 bleu). L'excès d' O_3 est chassé avec un courant d'oxygène. On fait barboter de l'azote dans la solution à température ambiante. Le solvant est évaporé pour donner le composé désiré **16a** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 3,55 g**Rendement = 71%****2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES****16a** $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3$; $M = 120,15 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 3356 (OO-H) ; 2981, 2944, 2893 ($\nu\text{Csp}^3\text{-H}$), 1447 ($\delta\text{Csp}^3\text{-H}$) ; 1205, 1164, 1107, 1057 ($\delta\text{C-OO}$, $\nu\text{C-O}$) ; 970, 901, 828 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,25 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H, H-C_1) ; 1,45 (s, 6H, H-C_3) ; 3,60 (q, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H, H-C_1) ; 7,75 (sl, 1H, OOH).

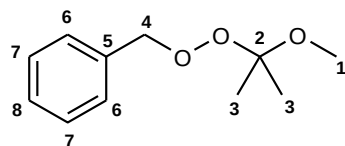
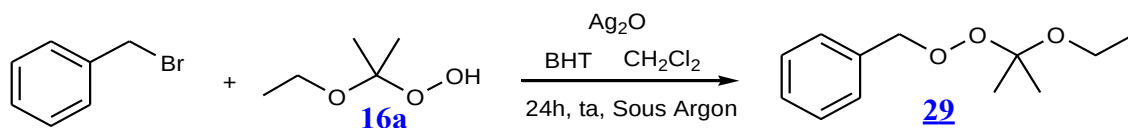
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 15,47 (C_1) ; 22,67 (C_3) ; 57,18 (C_1) ; 105,14 (C_2).

1-[(2-Méthoxyprop-2-ylperoxy)méthyl]benzène**1. MODE OPERATOIRE**

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de benzyle (0,645 g ; 3,77 mmol ; 1éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 90/10) pour donner le composé désiré **20** sous forme d'un liquide incolore.

Masse = 0,31 g**Rendement = 42 %**

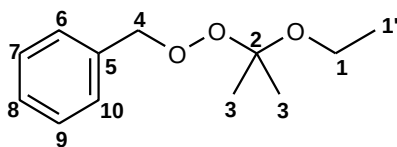
2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**20** $C_{11}H_{16}O_3$; $M = 196,24 \text{ g mol}^{-1}$ **IR en cm^{-1}** : 2831 (vCsp³-H) ; 1206 1152 1069 (C-OO, C-O) ; 848 (O-O).**RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ en ppm** : 1,30 (s, 6H, H-C₃) ; 3,21 (s, 3H, H-C₁) ; 4,93 (s, 2H, H-C₄) ; 7,18-7,30 (5H aromatique).**RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ en ppm** : 22,70 (C₃) ; 49,23 (C₁) ; 77,20 (C₄) ; 104,86 (C₂) ; 128,22 (C₆), 128,32 (C₈), 128,96 (C₇), 136,10 (C₅).**1-[(2-Ethoxyprop-2-ylperoxy)méthyl]benzène****1. MODE OPERATOIRE**

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de benzyle (0,569 g ; 3,33 mmol ; 1éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5) pour donner le composé désiré **29** sous forme d'un liquide jaunâtre.

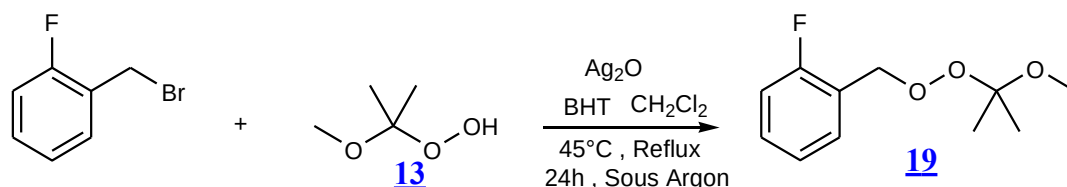
Masse = 0,29 g**Rendement = 41 %**

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**29** $C_{12}H_{18}O_3$; $M = 210,27 \text{ g mol}^{-1}$ **IR en cm^{-1}** : 2977, 2941, 1450 (Alkyle) ; 1206, 1164, 1107, 1069, 1028 (C-OO, C-O) ; 995, 973, 900, 849, 816 (O-O).**RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm** : 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H, H-C₁) ; 1,55 (s, 6H, H-C₃) ; 3,65 (q, J = 7,0 Hz, 2H, H-C_{1'}) ; 5,18 (s, 2H, H-C₄) ; 7,30 – 7,50 (m, H aromatique).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 15,54 ($\text{C}_{1'}$) ; 23,34 (C_3) ; 56,95 (C_1) ; 77,34 (C_4) ; 104,74 (C_2) ; 138,34 (C_5) ; 127,65 ($\text{C}_{6,10}$) ; 128,36 (C_8) ; 129,24 ($\text{C}_{7,9}$).

1-Fluoro-2-(1-méthoxy-1-méthyl-éthylperoxyméthyl)-benzène



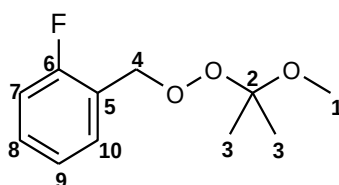
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 2-fluorobenzyle (0,713 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 90/10) pour donner le composé désiré **19** sous forme d'un liquide incolore.

Masse = 0,19 g

Rendement = 23,7 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



19

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FO}_3$;

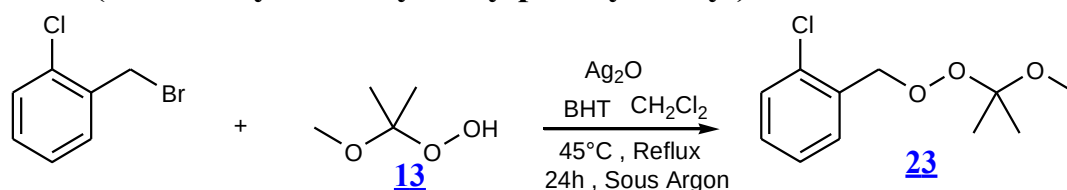
$M = 214,23 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2832, (C-H aromatique) ; 1369 (C=C aromatique), 1207 et 1151 (ROO-C), 1068 (O-Me), 849 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,37 (s, 6H, H- C_3) ; 3,28 (s, 3H, H- C_1) ; 5,09 (s, 2H, H- C_4) ; 7,02-7,4 (4H aromatique).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 22,68 (C_3) ; 49,25 (C_1) ; 70,67 (C_4) ; 104,97 (C_2), 115,21 (d, $J_F = 21,6 \text{ Hz}$, C_7), 123,33 (d, $J_F = 14,6 \text{ Hz}$, C_5), 123,8 (d, $J_F = 3,5 \text{ Hz}$, C_9), 130,08 (d, $J_F = 8,15 \text{ Hz}$, C_{10}), 131,43 (d, $J_F = 3,82 \text{ Hz}$, C_8), 161,2 (d, $J_F = 248 \text{ Hz}$, C_6).

1-Chloro-2-(1-méthoxy-1-méthyl-éthylperoxyméthyl)-benzène



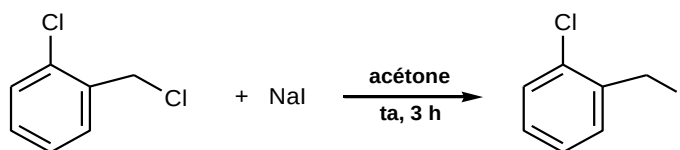
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 2-chlorobenzyle (0,774 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 90/10) pour donner le composé désiré **23** sous forme d'une huile incolore.

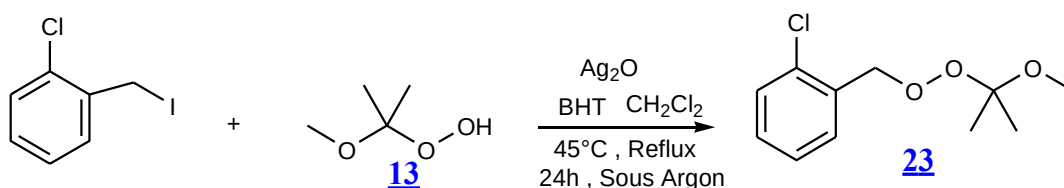
Masse = 0,022 g

Rendement = 2,5 %

En utilisant l'iodure à la place du bromure, le rendement est amélioré selon le mode opératoire ci-après.



Dans un premier temps, dans un ballon sec, le chlorure de 2-chlorobenzyle (0,80 g, 1 éq) est mélangé avec du NaI (3 éq) dans 100 ml d'acétone préalablement séchée sur du sulfate de sodium. Après 3 heures d'agitation, l'acétone est évaporée. Le résidu obtenu est extrait avec 50 ml de dichlorométhane. La phase organique lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl est évaporée pour donner l'iodure de 2-chlorobenzyle (**1,1 g, 86 %**).

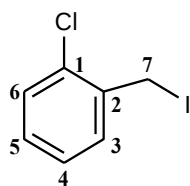


Ensuite dans un ballon sec, le composé **13** (0,50 g ; 4,7 mmol ; 1 éq), de l'oxyde d'argent (0,77 g ; 3,29 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique sont introduits dans 10 ml de dichlorométhane sous argon. Puis l'iodure de 2-chlorobenzyle (1,18 g, 4,7 mmol, 1 éq) est ajouté à température ambiante. Après 72 heures, la solution est filtrée sur de la célite. Après évaporation, le résidu obtenu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle 90/10) pour donner le composé sous forme d'une huile incolore.

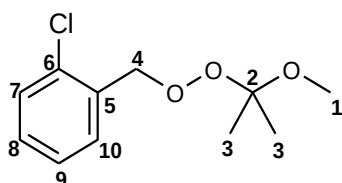
Masse = 0,27 g

Rendement = 25 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 4,55 (s, 2H, H-C₇) ; 7,3 (m, 4H, H-C_{3,4,5,6}).



23

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$;

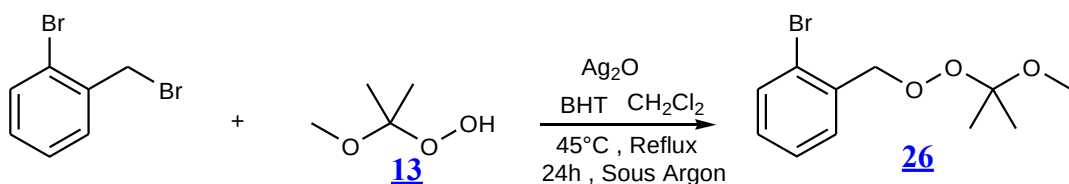
$M = 230,69 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2994, 2943 (C-H aromatique) ; 1575, 1474, 1444 (C=C aromatique), 1208 et 1152 (ROO-C), 1070 (O-Me), 1034 (OO-C), 849 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,31 (s, 6H, H-C₃) ; 3,23 (s, 3H, H-C₁) ; 5,08 (s, 2H, H-C₄) ; 7,19-7,36 (4H aromatique).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 22,72 (C₃) ; 49,28 (C₁) ; 74,20 (C₄) ; 105,03 (C₂), 134,15 (C₅), 134,15 (C₆). 126,66 ; 129,33 ; 129,39 ; 130,65 (C₇, C₈, C₉, C₁₀)

1-Bromo-2-(1-méthoxy-1-méthyl-éthylperoxyméthyl)-benzène



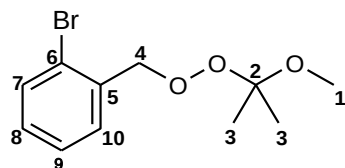
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 2-bromobenzyle (0,942 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 90/10) pour donner le composé désiré **26** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 0,204 g

Rendement = 19,7 %

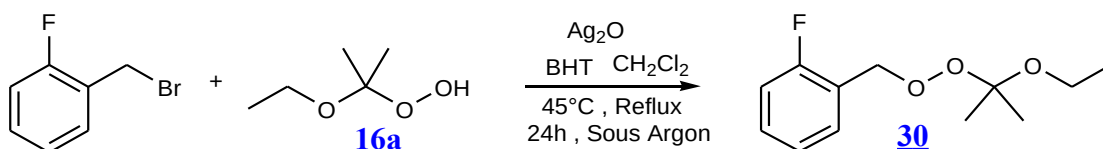
2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**26** $C_{11}H_{15}BrO_3$ $M = 275,14 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2830, (C-H aromatique) ; 1371 (C=C aromatique), ~~1207~~ et 1151 (R-O-O-C), 1068 (O-Me), 844 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,31 (s, 6H, H- C_3) ; 3,24 (s, 3H, H- C_1) ; 5,08 (s, 2H, H- C_4) ; 7,10-7,50 (4H aromatique).

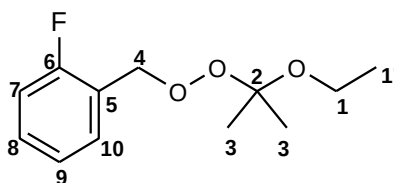
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 22,75 (C_3) ; 49,32 (C_1) ; 72,05 (C_4) ; 105,05 (C_2), 135,76 (C_5) ; 123,63 (C_6) ; 127,31 ; 129,54 ; 130,6 ; 132,92 (C_7 , C_8 , C_9 , C_{10})

1-Fluoro-2-(1-éthoxy-1-méthyl-éthylperoxyméthyl)benzène**1. MODE OPERATOIRE**

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 2-fluorobenzyle (0,629 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5) pour donner le composé désiré **30** sous forme d'un liquide jaunâtre.

Masse = 0,114 g**Rendement = 15 %**

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

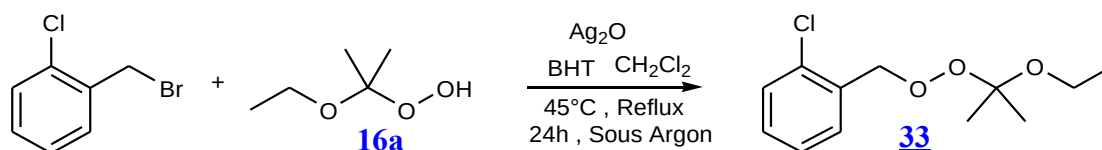
**30** $C_{12}H_{17}FO_3$; $M = 228,26 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2832, (C-H aromatique) ; 1369 (C=C aromatique), 1207 et 1151 (R-O-O-C), 1068 (O-Me), 849 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,13 (s, 6H, H- C_1') ; 1,31 (s, 6H, H- C_3) ; 3,69 (s, 3H, H- C_1) ; 5,00 (s, 2H, H- C_4) ; 6,99; 7,03; 7,22; 7,365 (4H aromatique).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 15,46 (C_1') ; 23,5 (C_3) ; 54,64 (C_1) ; 72,61 (C_4) ; 115,70 ; 115,42 ; 124,13 ; 130,54 ; 130,43 ; 131,39(d) ($\text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}$) ; 104,61 (C_2) ; 123,8 (C_5) 159,8 (C_6).

1-Chloro-2-(1-éthoxy-1-méthyl-éthylperoxyméthyl)benzène



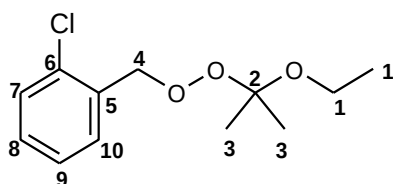
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 2-chlorobenzyle (0,684 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 99/1) pour donner le composé désiré **33** sous forme d'un huile incolore.

Masse = 0,236 g

Rendement = 29 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



33

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$;

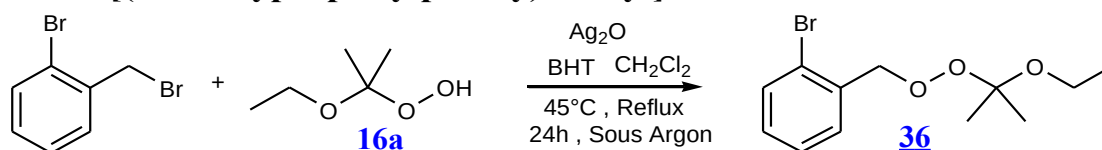
$M = 244,71 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2976, (C-H aromatique) ; 1575, 1475, 1444 (C=C aromatique), 1206 et 1162 (C-OO), 1059 (O-Me).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,16 (s, 3H, H- C_1') ; 1,35 (s, 6H, H- C_3) ; 3,60 (s, 3H, H- C_1) ; 5,15 (s, 2H, H- C_4) ; 7,2-7,35 (4H aromatiques).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 15,50 (C_1') ; 23,28 (C_3) ; 57,05 (C_1) ; 74,18 (C_4) ; 105,10 (C_2) ; 126,68 ; 129,38 ; 130,51 ; 141,5 ($\text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}$) ; 144,69 (C_5) ; 134,26 (C_6).

2-Bromo-1-[(2-éthoxyprop-2-ylperoxy)méthyl]benzène



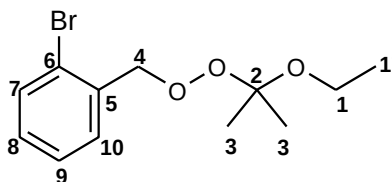
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 2-bromobenzyle (0,832 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5) pour donner le composé désiré **36** sous forme d'un huile incolore.

Masse = 0,221 g

Rendement = 23 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



36

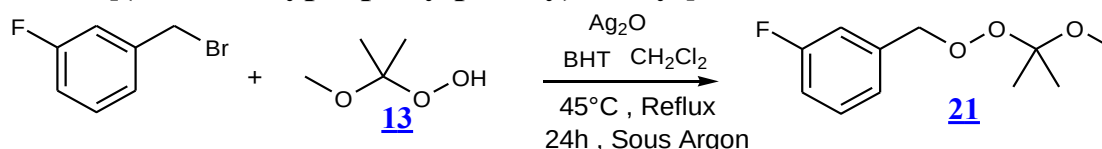
$C_{12}H_{17}BrO_3$;

$M = 289,17 \text{ g mol}^{-1}$

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm : 1,35 (s élargi, 3H, H- $C_{1'}$) ; 1,45 (s, 6H, H- C_3) ; 3,21 (m, 2H, H- C_1) ; 5,12 (s, 2H, H- C_4) ; 7,10-7,49 (4H aromatiques).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm : 15,53 ($C_{1'}$) ; 23,30 (C_3) ; 57,07 (C_1) ; 76,43 (C_4) ; 104,94 (C_2) ; 112,26 (C_6) ; 123,41 (C_5) ; 127,30 ; 129,45 ; 130,43 ; 132,62 (C_7, C_8, C_9, C_{10}).

3-Fluoro-1-[(2-Méthoxyprop-2-ylperoxy)méthyl]benzène



1. MODE OPERATOIRE

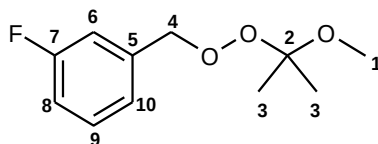
Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 3-fluorobenzyle (0,713 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par

chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 98/2) pour donner le composé désiré **21** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 0,162 g

Rendement = 20 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



21

$C_{11}H_{15}FO_3$;

$M = 214,23 \text{ g mol}^{-1}$

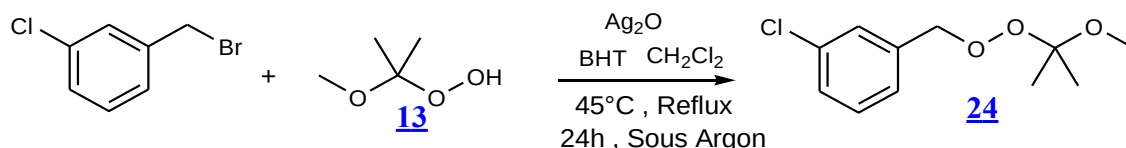
IR en cm^{-1} : 2832 (C-H aromatique, alkyle) ; 1367 (C=C aromatique) ; 1203 1143 1068 (C-OO) ; 840 (O-O).

RMN ^{19}F (200MHz, CDCl_3) δ en ppm : -111,48.

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,57 (s, 6H, H-C₃) ; 3,47 (s, 3H, H-C₁) ; 5,19 (s, 2H, H-C₄) ; 7,32 – 7,53 (m, 4H aromatique).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ en ppm : 22,70 (C₃) ; 49,24 (C₁) ; 76,43 (C₄) ; 105,00 (C₂) ; 115,03 (d, $J_F = 21,3 \text{ Hz}$, C₆) ; 115,42 (d, $J_F = 24,3 \text{ Hz}$, C₈) ; 124,04 (d, $J_F = 2,7 \text{ Hz}$, C₁₀) ; 129,83 (d, $J_F = 8,1 \text{ Hz}$, C₉) ; 140,21 (d, $J_F = 7,5 \text{ Hz}$, C₅) ; 163,04 (d, $J_F = 251,6 \text{ Hz}$, C₇).

3-Chloro-1-[(2-méthoxyprop-2-ylperoxy) méthyl]benzène



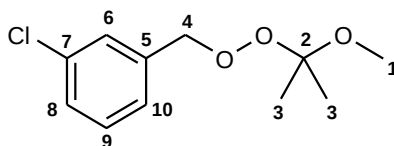
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 3-chlorobenzyle (0,775 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 99/1) pour donner le composé désiré **24** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 0,183 g

Rendement = 21 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**24**

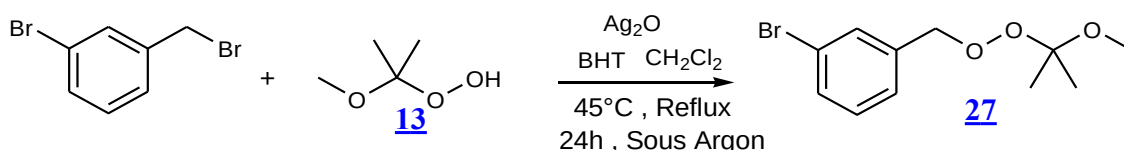
$C_{11}H_{15}ClO_3$;
 $M = 230,69 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2994, 2944, 2831 (C-H aromatique, alkyle); 1600, 1577, 1475, 1433 (C=C aromatique); 1261, 1207, 1183, 1152, 1070 (C-OO); 997, 930, 851 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 1,30 (s, 6H, H- C_3); 3,20 (s, 3H, H- C_1); 4,91 (s, 2H, H- C_4); 7,19-7,32 (m, 4H aromatiques).

RMN ^{13}C (75 MHz, Jmod, CDCl_3) δ en ppm: 22,75 (C_3); 49,25 (C_1); 76,43 (C_4); 105,00 (C_2); 126,75; 128,29; 128,77; 129,64 (CH aromatiques); 134,22 (C_5); 138,48 (C_7).

3-Bromo-1-[(2-méthoxyprop-2-ylperoxy)méthyl]benzène

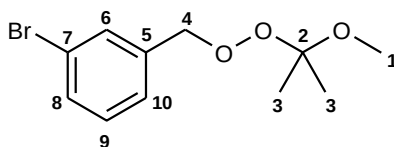


1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g; 3,77 mmol; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g; 2,64 mmol; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 3-bromobenzyle (0,942 g; 3,77 mmol; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 90/10) pour donner le composé désiré **27** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 0,374 g**Rendement = 36 %**

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

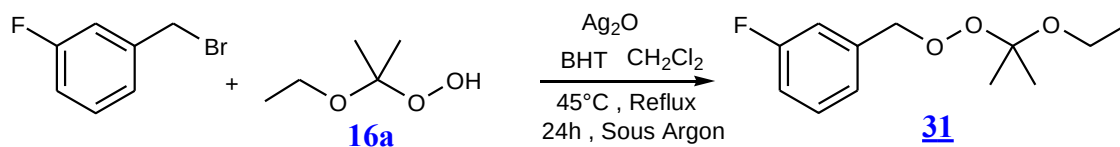
**27**

$C_{11}H_{15}BrO_3$;
 $M = 275,14 \text{ g mol}^{-1}$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 1,30 (s, 3H, H- C_1); 3,20 (s, 2H, H- C_1); 4,90 (s, 2H, H- C_4); 7,13-7,47 (4H aromatiques).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ en ppm : 22,74 (C_3) ; 49,26 (C_1) ; 76,36 (C_4) ; 104,99 (C_2) ; 138,68 (C_5) ; 122,36 (C_7) ; 127,21 ; 129,91 ; 131,21 ; 131,67 ; (C_6 , C_8 , C_9 , C_{10}).

1-[(2-Ethoxyprop-2-ylperoxy)méthyl]-3-fluorobenzène



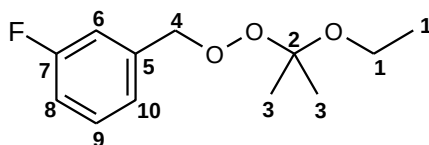
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 3-fluorobenzyle (0,629 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 99/1) pour donner le composé désiré **31** sous forme d'une huile jaunâtre.

Masse = 0,206 g

Rendement = 27 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



31

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FO}_3$

$M = 228,26 \text{ g mol}^{-1}$

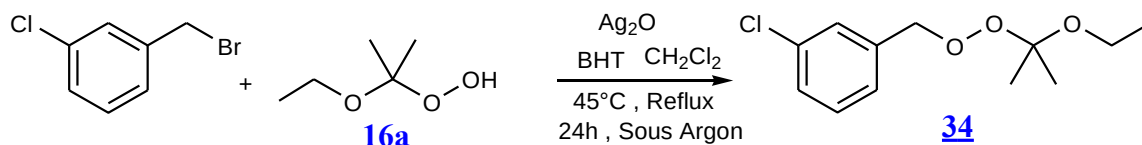
IR en cm^{-1} : 2977 2943 (C-H aromatique, alkyle) ; 1618 ; 1592 ; 1488 ; 1451 (C=C aromatique) ; 1206 ; 1163 ; 1107 ; 1068 (C-O-O) ; 996, 918, 848 (O-O)

RMN ^{19}F (200MHz, CDCl_3) δ en ppm: -111,40

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,08 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1,25 (s, 6H, H_4) ; 3,43 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 4,85 (s, 2H, H_3) ; 6,85 – 7,20 (m, 4H aromatique).

RMN ^{13}C (75MHz, Jmod, CDCl_3) δ en ppm : 15,39 (C_1) ; 23,30 (C_3) ; 56,84 (C_1) ; 76,31 (C_4) ; 104,71 (C_2) ; 114,86 (d, $J_F = 21,1 \text{ Hz}$, C_6) ; 115,31 (d, $J_F = 21,5 \text{ Hz}$, C_8) ; 124,04 (d, $J_F = 2,6 \text{ Hz}$, C_{10}) ; 129,77 (d, $J_F = 8,1 \text{ Hz}$, C_9) ; 139,17 (d, $J_F = 7,5 \text{ Hz}$, C_5) ; 162,74 (d, $J_F = 245,90 \text{ Hz}$, C_7).

3-Chloro-1-[(2-ethoxyprop-2-ylperoxy)méthyl]benzène



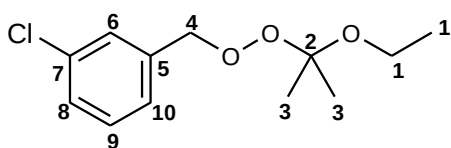
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 3-chlorobenzyle (0,684 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 99/1) pour donner le composé désiré **34** sous forme d'un huile incolore.

Masse = 0,236 g

Rendement = 29 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



34

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$;

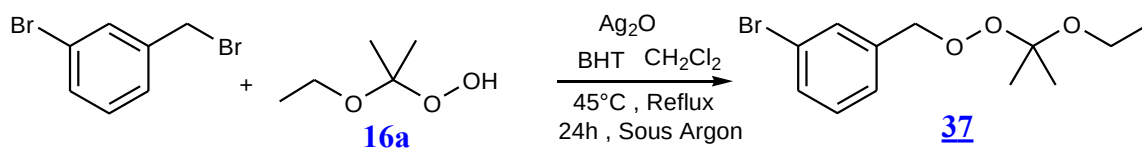
$M = 244,71 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2978, 2941 (C-H aromatique, C-H) ; 1601, 1577, 1475, 1433 (C=C aromatique), 1255, 1206 et 1160, 1106 (C-OO), 1068 (O-Me), 998, 972, 931, 897, 848.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,15 (s, 3H, H- $\text{C}_{1'}$) ; 1,40 (s, 6H, H- C_3) ; 3,49 (s, 3H, H- C_1) ; 5 (s, 2H, H- C_4) ; 7,35-7,45 (4H aromatiques).

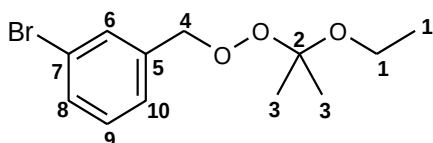
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 15,48 ($\text{C}_{1'}$) ; 23,26 (C_3) ; 59,95 (C_1) ; 76,32 (C_4) ; 104,81 (C_2) ; 134,17 (C_5) ; 138,59 (C_7) ; 126,71 ; 128,26 ; 127,65 ; 129,61 (C_6 , C_8 , C_9 , C_{10}).

3-Bromo-1-[(2-ethoxyprop-2-ylperoxy)méthyl]benzène



1. MODE OPERATOIRE

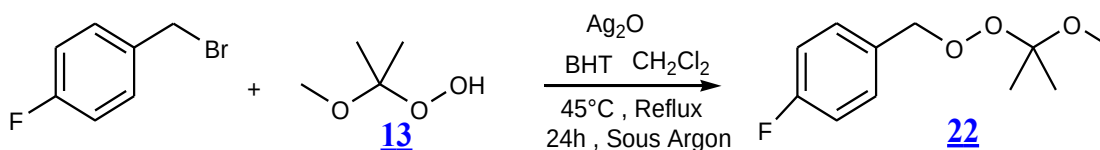
Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 3-bromobenzyle (0,832 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5) pour donner le composé désiré **37** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 0,347 g**Rendement = 36 %****2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES****37** $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$; $M = 289,17 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2977 2943 (C-H aromatique, alkyle) ; 1618, 1592, 1488, 1451 (C=C aromatique) ; 1206, 1163, 1107, 1068 (C-OO) ; 996, 918, 848 (O-O).

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,13 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 3H, H-C_1) ; 1,31 (s, 6H, H-C_3) ; 3,48 (q, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H, H-C_1) ; 4,88 (s, 2H, H-C_4) ; 7,12–7,46 (m, 4H aromatiques).

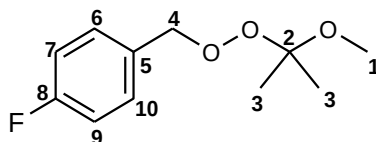
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ en ppm : 15,51 (C_1) ; 23,30 (C_3) ; 57,03 (C_1) ; 76,38 (C_4) ; 104,89 (C_2) ; 139,18 (C_5) ; 122,38 (C_7) ; 127,21 ; 129,93 ; 131,20 ; 131,66 (C_6 , C_9 , C_8 , C_{10}).

1-Fluoro-4-(1-méthoxy-1-méthyl-éthylperoxyméthyl)benzène**1. MODE OPERATOIRE**

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 4-fluorobenzyle (0,713 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 90/10) pour donner le composé désiré **22** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 0,097 g**Rendement = 12 %**

2, DONNEES SPECTROSCOPIQUES

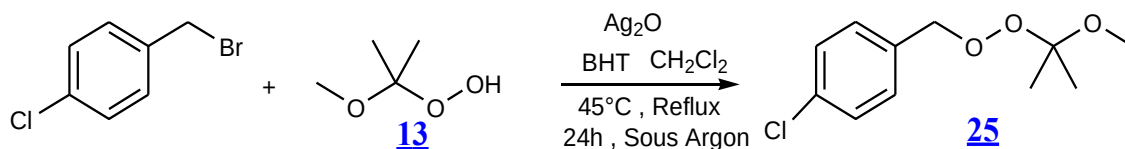
**22** $C_{11}H_{15}FO_3$; $M = 214,23 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2832, (C-H aromatique) ; 1369 (C=C aromatique) ; 1207 et 1151 (R-O-O-C), 1068 (O-Me), 849 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,25 (s, 6H, H- C_3) ; 3,2 (s, 3H, H- C_1) ; 4,9 (s, 2H, H- C_4) ; 7,2 - 7,3 (m, 4H aromatiques).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ en ppm : 23,76 (C_3) ; 49,25 (C_1) ; 76,45(C_4) ; 104,95 (C_2) ; 134,08 (C_5) ; 115,10 ; 15,39 ; 130,76 ; 130,87 (C_6 , C_9 , C_{10}) ; 134,85 (C_8).

4-Chloro-1-[(2-méthoxyprop-2-ylperoxy) méthyl] benzène

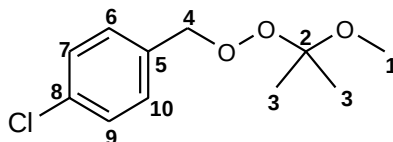
**25**

1, MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 4-chlorobenzyle (0,775 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 99/1) pour donner le composé désiré **25** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 0,157 g**Rendement = 18 %**

2, DONNEES SPECTROSCOPIQUES

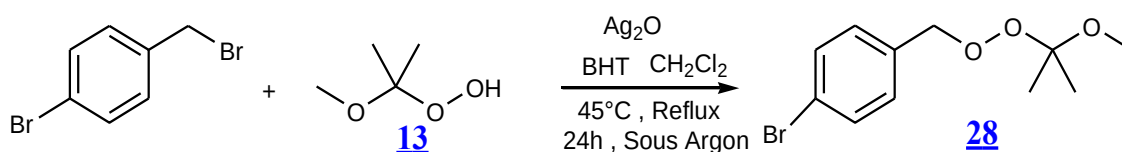
**25** $C_{11}H_{15}ClO_3$; $M = 230,69 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2994, 2943, (C-H aromatique, alkyle) ; 1599-1493-1462 (C=C aromatique) ; 1261-1208-1183-1152-1089-1070-1015 (C-O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,25 (s, 6H, H- C_3) ; 3,2 (s, 3H, H- C_1) ; 4,9 (s, 2H, H- C_4) ; 7,2-7,3 (m, 4H aromatiques).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 22,76 (C_3) ; 49,25 (C_1) ; 76,45 (C_4) ; 104,95 (C_2) ; 128,53 ; 130,20 (C_6 , C_7 , C_9 , C_{10}) ; 134,08 (C_5) ; 134,86 (C_8).

4-Bromo-1-[(2-méthoxyprop-2-ylperoxy) méthyl] benzène



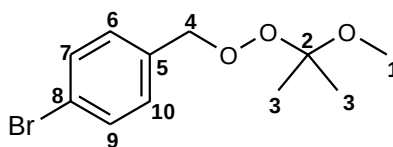
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **13** (0,40 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,61 g ; 2,64 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 4-bromobenzyle (0,942 g ; 3,77 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 90/10) pour donner le composé désiré **28** sous forme d'une huile incolore.

Masse = 0,374 g

Rendement = 36 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



28

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$;

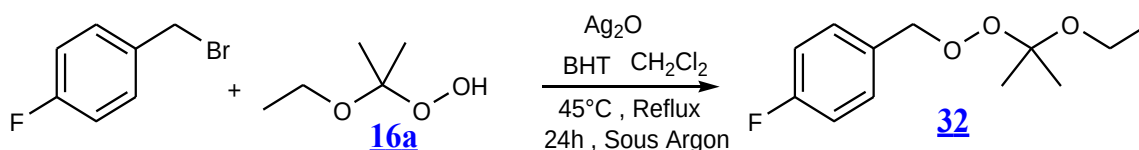
$M = 275,14 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2830, (C-H aromatique) ; 1371 (C=C aromatique) ; 1206 1151 (R-OO-C), 1067 (O-Me), 844 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,29 (s, 6H, H- C_3) ; 3,19 (s, 3H, H- C_1) ; 4,88 (s, 2H, H- C_4) ; 7,21 à 7,39 (4H aromatiques).

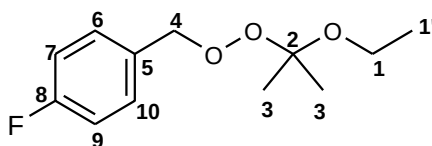
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 22,75 (C_3) ; 49,25 (C_1) ; 76,48 (C_4) ; 104,96 (C_2) ; 130,48 ; 131,49 (C_6 , C_7 , C_9 , C_{10}) ; 135,38 (C_5) ; 122,23 (C_8).

1-[(2-Ethoxyprop-2-ylperoxy) méthyl]-4-fluorobenzène



1, MODE OPERATOIRE

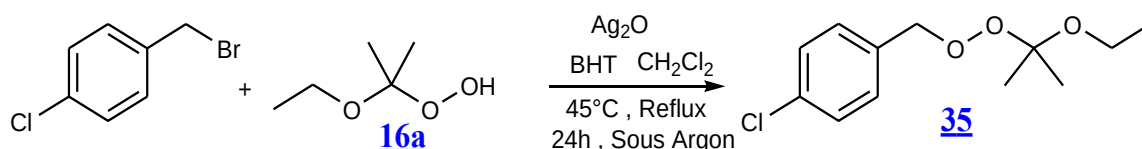
Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 4-fluorobenzyle (0,629 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 99/1) pour donner le composé désiré **32** sous forme d'une huile jaunâtre.

Masse = 0,091 g**Rendement = 12 %****2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES****32** $C_{12}H_{17}FO_3$; $M = 228,26 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2830, (C-H aromatique) ; 1371 (C=C aromatique) ; 1206 1151 (R-O-O-C), 1067 (O-Me), 844 (O-O),

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,13 (s, 3H, H- C_1) ; 1,41 (s, 6H, H- C_3) ; 3,65 (s, 3H, H- C_1) ; 4,99 (s, 2H, C_4) ; 7,18 à 7,27 (4H aromatique)

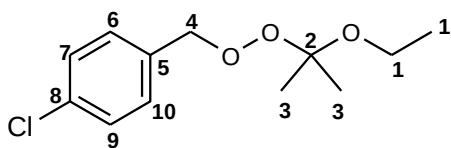
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 15,42 (C_1) ; 23,36 (C_3) ; 54,8 (C_1) ; 76,41 (C_4) ; 104,72 (C_2) ; 115,15 ; 130,78 (C_6 , C_7 , C_9 , C_{10}), 134,78 (C_5) ; 135,02 (C_8) ;

4-Chloro-1-[(2-éthoxyprop-2-ylperoxy) méthyl]benzène**1. MODE OPERATOIRE**

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 4-chlorobenzyle (0,684 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 99/1) pour donner le composé désiré **35** sous forme d'un huile incolore.

Masse = 0,171 g**Rendement = 21 %**

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

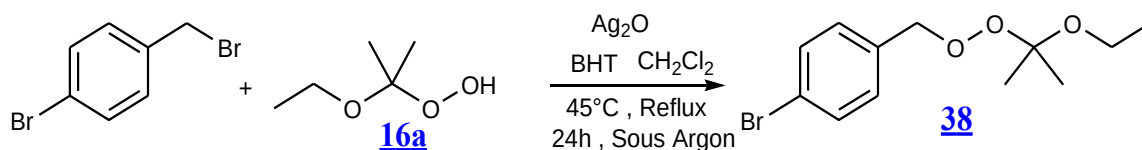
**35** $C_{12}H_{17}ClO_3$; $M = 244,71 \text{ g mol}^{-1}$

IR en cm^{-1} : 2959 (C-H aromatique, C-H) ; 1599, 1492, 1407, 1363 (C=C aromatique), 1257, 1206 et 1164, 1087 (C-OO),

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,13 (s, 3H, H-C $_1$) ; 1,30 (s, 6H, H-C $_3$) ; 3,48 (s, 3H, H-C $_1$) ; 4,88 (s, 2H, H-C $_4$) ; 7,19-7,25 (4H aromatiques).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 15,51 (C $_1$) ; 23,31 (C $_3$) ; 57 (C $_1$) ; 76,12 (C $_4$) ; 104,83 (C $_2$) ; 134,90 (C $_5$) ; 137,63 (C $_8$) ; 128,53 ; 130,18 (C $_6$, C $_7$, C $_9$, C $_{10}$).

4-Bromo-1-[(2-éthoxyprop-2-ylperoxy) méthyl]-benzène

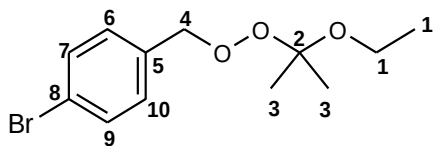


1, MODE OPERATOIRE

Dans un ballon tricol de 50 mL, sont introduits le composé **16a** (0,40 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) en solution dans 10 mL de dichlorométhane distillé, de l'oxyde d'argent (0,54 g ; 2,33 mmol ; 0,7 éq) et du BHT en quantité catalytique, le tout sous argon. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le bromure de 3-bromobenzyle (0,832 g ; 3,33 mmol ; 1 éq) dissout dans 5 mL de dichlorométhane distillé est ajouté. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, sous argon, la solution est filtrée sur de la célite. Le résidu obtenu après évaporation est alors purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5) pour donner le composé désiré **38** sous forme d'un huile incolore.

Masse = 0,347 g**Rendement = 36 %**

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**38** $C_{12}H_{17}BrO_3$; $M = 289,17 \text{ g mol}^{-1}$

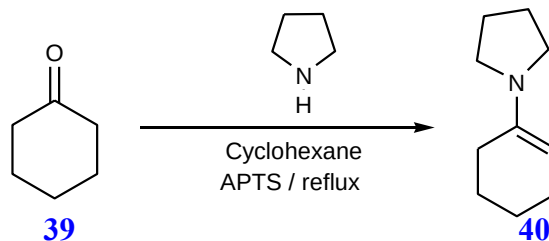
IR en cm^{-1} : 2830 (C-H aromatique) ; 1371 (C=C aromatique) ; 1206 1151 (R-O-O-C), 1067 (O-Me), 844 (O-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 1,13 (s, 3H, H- C_1') ; 1,48 (s, 6H, H- C_3) ; 3,48 (s, 3H, H- C_1) ; 4,86 (s, 2H, H- C_4) ; 7,89-7,4 (4H aromatiques).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 104,85 (C_2) ! Solution trop diluée.

CHAPITRE III : FAMILLE DES BICYCLES EXO-PERCETALS. MODE OPERATOIRE- RESULTATS

Cyclohex-1-énylpyrrolidine



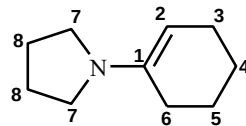
1. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon équipé d'un séparateur d'eau de type Dean-Stark sont introduits 1 éq (0,2 mol, 21 ml) de cyclohexanone **39**, 1 éq de pyrrolidine (0,2 mol, 17 ml) et quelques cristaux d'acide *p*-toluène sulfonique (APTS) dans du cyclohexane. Le tout est chauffé à reflux (112 °C) pendant 6 heures. En fin de réaction, le solvant est évaporé au rotavapor. Une flash distillation est faite sous vide (trompe à eau puis pompe à palette 113 °C) sur le résidu obtenu en utilisant une flamme ou un pistolet Ryobi. Une huile jaune est obtenue (**40**).

Masse = 27,83g

Rendement = 92 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



40

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}$;

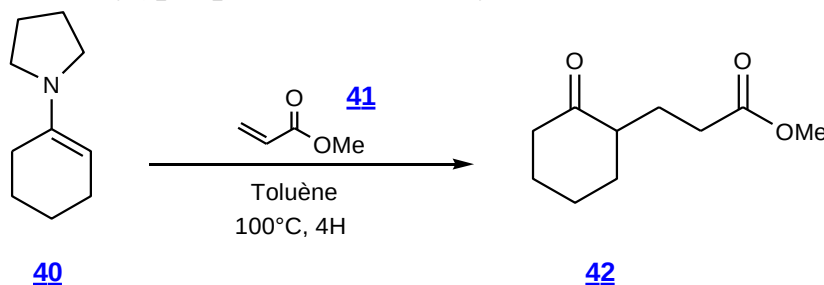
$M = 151,25 \text{ g mol}^{-1}$

IR : ν en cm^{-1} (liaison + environnement, nature, intensité) : 2926, 2855, 1714, 1639, 1449, 1393, 1346, 1310.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 4,24 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$) ; 2,14 (m, 2H, C_6) ; 2,95 (t, $2 \times 2\text{H}$, $\text{C}_7\text{-H}$, $J = 6,45 \text{ Hz}$) ; 1,4-2,2 (m, 10H). 1,78 (m, 4H, C_8) ; 1,64 (m, 2H, C_5) ; 1,48 (m, 2H, C_4)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 143,03 (C_1), 93,29 (C_2) ; 47,17 (C_7) ; 27,31 (C_6) ; 24,31 (C_4) ; 23,16 (C_3) ; 22,82 (C_8) (CH_2).

3-(2-Oxocyclohexyl)propanoate de méthyle

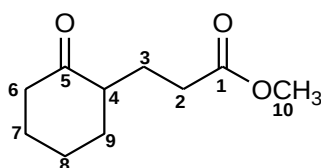


1. MODE OPERATOIRE

L'acrylate de méthyle **41** (1 éq, 0,184 mol, 16,6 ml) est ajouté goutte à goutte à une solution de **40** (1 éq, 0,184 mol, 27,83 g) dans du toluène en présence d'hydroquinone. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 4 heures. Après hydrolyse avec 20 ml d'eau pendant 20 mn, le toluène est évaporé au rotavapor, puis 20 ml d'eau sont ajoutés au résidu. Après 3 extractions avec de l'éther, les phases organiques réunies sont lavées avec 10 ml d'acide chlorhydrique 0,01M puis séchées sur du sulfate de sodium. Après filtration et évaporation de l'éther, le résidu est distillé à 137° sous vide (117 °C à la pompe à palette). Le produit **42** est obtenu sous forme d'une huile jaune claire.

Masse = 24,74g

Rendement = 73 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

42

$C_{10}H_{16}O_3$;

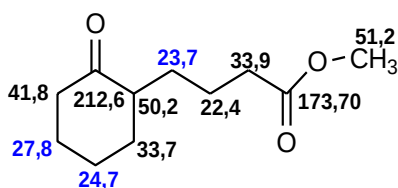
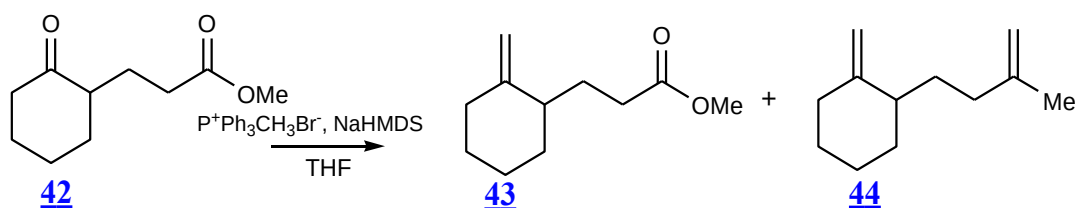
$M = 184 \text{ g mol}^{-1}$

IR : ν en cm^{-1} (liaison + environnement, nature, intensité) : 2934,2861 (Csp³-H, valence, F) ; 1735 (O=C-OR, valence, F) ; 1707 (C=O_{cyclo}, valence élongation, F) ; 1435 (C-H, F) ; 1312 ; 1165 (C-O, élongation, m) ; 1020, 988 ; 855.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 3,7 (s, 3H, C₁₀-H), 1,4-2,5 (m, 13H).

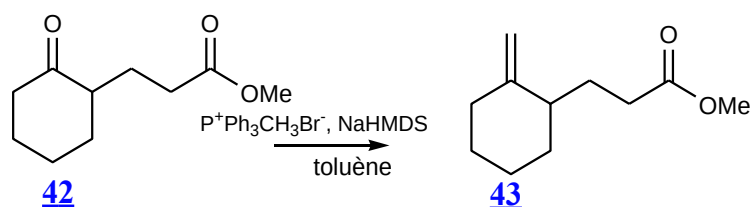
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 212,57 (C₅) ; 173,03 (C₁) ; 51,49 (C₁₀) ; 49,71 (C₄) ; 42,13 (C₆) ; 34,14 (C₂) ; 31,60 (C₉) ; 28,01 (C₈) ; 25,03 (C₇) ; 24,79 (C₃).

Si on se réfère au composé avec 3 CH₂ aliphatique préparé selon la même méthode et, déterminé par COSY, NOESY, HMBC, HMQC, on aurait plutôt : 28,01 (C₇) ; 25,03 (C₉) ; 24,79 (C₈).

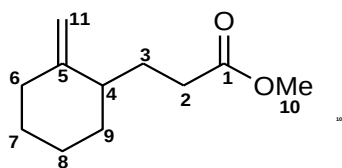
**3-(2-Méthylidèncyclohexyl)propanoate de méthyle**

1. MODE OPERATOIRE

Le bromure de méthylphénylphosphonium (2 éq, 0,163 mol, 58,24g) séché est écrasé et introduit dans un bicol sec sous atmosphère d'argon avec 30 ml de THF anhydre pour le dissoudre. Le tout est placé à 0 °C. NaHMDS 2M en solution dans du THF (2 éq) est ajouté goutte à goutte. La solution est jaune. Après 1 heure d'agitation, **42** (1 éq, 0,163 mol, 81,5 ml) dans 7 ml de THF anhydre est ajouté. Après 6 heures à température ambiante, la solution est couleur crème. AcOH 10 % est alors ajouté goutte à goutte afin de précipiter l'oxyde de triphénylphosphine. Le mélange est filtré et lavé à l'eau distillée puis extrait par 3 x 60 ml d'éther. Après séchage, filtration et évaporation, une assez grande quantité de phosphine est encore observée. Du cyclohexane est ajouté dans le ballon. Après filtration et évaporation, le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec d'abord le cyclohexane comme éluant, puis un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10. 5,76 g du composé **43** sont obtenus soit un rendement de 38,7 % et 3,94 g de **44** soit un rendement de 23,4 %.

**1. MODE OPERATOIRE**

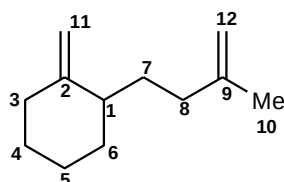
Le bromure de méthylphénylphosphonium (55,05g ; 1,15 éq) séché est écrasé et introduit dans un bicol sec sous atmosphère d'argon avec 30 ml de toluène anhydre pour le dissoudre. Le tout est placé à 0 °C. Le bis-triméthylsilyl)amide de sodium (NaHMDS) 2M en solution dans du toluène (1,15 éq ; 0,154 mol ; 30,71 ml) est ajouté goutte à goutte. La solution est jaune. Après 1 heure d'agitation, cette solution est canulée dans le 3-(2-oxocyclohexyl)propanoate de méthyle **42** (1 éq ; 0,134 mol ; 24,71 g) dans 10 ml de toluène. La solution revenue à température ambiante est de couleur crème ; AcOH 10 % est alors ajouté goutte à goutte. Le mélange est filtré et lavé à l'eau distillée puis extrait par 3x60 ml d'éther. Après séchage, filtration et évaporation, une assez grande quantité de phosphine est encore observée. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec d'abord le cyclohexane comme éluant, puis un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5. Une huile jaune claire **43** est obtenue.

Masse = 17,80 g**Rendement = 73 %****2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES****43** $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$; $M = 182,26 \text{ g mol}^{-1}$

IR : ν en cm^{-1} (liaison + environnement, nature, intensité) : 3071 (Csp²-H, valence, m) ; 2928,2855 (Csp³-H, valence, F) ; 1738 (O=C-OR, valence, F) ; 1644 (C=C, élongation, m) ; 1436 (C-H) ; 1374 (Csp³-H, déformation, F) ; 1324 ; 1166 (C-O, élongation, m), 888 (déformation C=C hors plan).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 4,45, 4,6 (2s, 2x1H, C₁₁-H) ; 3,55 (s, C₁₀-H) ; 2,6 (t, 2H, C₂-H, J = 7,37) ; 1-2 (m, 11H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 174,39 (C₁) ; 151,59 (C₅) ; 106,38 (C₁₁) ; 51,42 (C₁₀) ; 42,61 (C₄) ; 34,22 (C₆) ; 33,64 (C₉), 32,17 (C₂) ; 28,62 (C₇) ; 27,09 (C₈) ; 23,78 (C₉).



44

C₁₂H₂₀

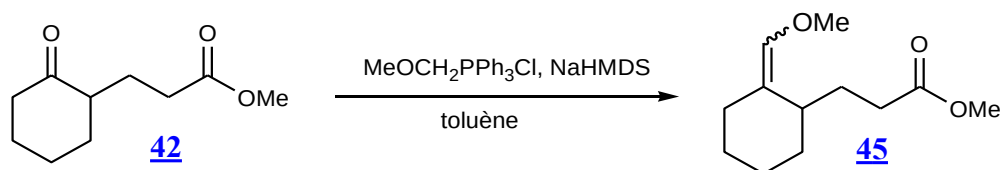
M = 164,29 g mol⁻¹

IR : ν en cm^{-1} (liaison + environnement, nature, intensité) : 2927,2855 (Csp³-H, valence, F) ; 1645 (C=C, valence élongation, m) ; 1445 (C-H) ; 884 (déformation C=C hors plan).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 4,59 (s, 2H, 1C₁₁-H, 1C₁₂-H), 4,56 (s, 1H, C₁₁-H ou C₁₂-H), 4,48 (s, 1H, C₁₁-H ou C₁₂-H), 2,13 (m, 1H, CH), 1,88 (t, 4H, C₈-H, C₃-H), 1,66-1,16 (m, 11H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 152,84 (C₂) ; 146,37 (C₉) ; 109,6 (12=CH₂) ; 105,65 (11=CH₂) ; 42,79 (C₁) ; 35,67 ; 34,75 ; 33,91 ; 30,36 ; 29,41 ; 23,46 (6 x CH₂) ; 22,57 (CH₃).

3-(2-Méthoxyméthylidèncyclohexyl)propanoate de méthyle



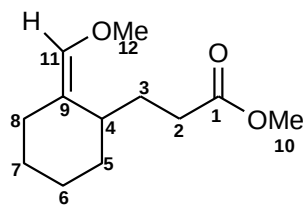
1. MODE OPERATOIRE

Le procédé d'obtention est identique à celui du 3-(2-méthylidèncyclohexyl)propanoate de méthyle ; le chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (3 éq, 0,402 mol, 137,80 g) est utilisé à la place du bromure de méthyltriphenylphosphine. 3 équivalents de NaHMDS sont également utilisés. En fin de manipulation **45** est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Masse = 26,74 g

Rendement = 94 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**45** $C_{12}H_{20}O_3$; $M = 212,29 \text{ g mol}^{-1}$

Microanalyse : $C_{12}H_{20}O_3$; % théorique : (%C : 67,89 ; %H : 9,5) ; % mesuré : (%C : 67,82 ; %H : 9,06)

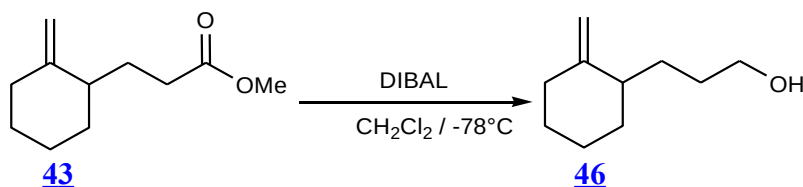
IR (ν en cm^{-1}) : 2927 (Csp³-H, valence, F) ; 1736 (O=C-OR, valence, F) ; 1678 (C=C, valence élongation, m) ; 1122 (C-O, élongation, m).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 5,77, 5,69 (2s, 2 x 1H, C₁₁-H, resp. 8 et 92 %) ; 3,64 (s, 3H C₁₀-H), 3,51(s, 3H, C₁₂-H) ; 2,35-2,17 (m, 3H, C₄-H, C₂-H), 1-2 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (produit majoritaire) en ppm : 174,42 (C₁) ; 139,66 (C₁₁), 119,47 (C₉) ; 59,33 (C₁₂) ; 51,40 (C₁₀) ; 38,52 (C₄) ; 33,33 (C₅) ; 32,42 (C₈) ; 27,16 (C₂), 26,82 (C₆), 22,95 (C₇), 22,52 (C₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (produit minoritaire) en ppm : 174,42 (C₁) ; 140,41 (C₁₁), 119,47 (C₉) ; 59,24 (C₁₂) ; 51,33 (C₁₀) ; 38,48 (C₄) ; 33,64 (C₅) ; 32,24 (C₈) ; 28,26 (C₂), 26,37 (C₆), 23,78 (C₇), 21,59 (C₃).

3-(2-Méthylidèncyclohexyl) propan-1-ol

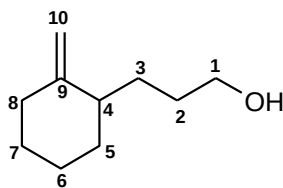
**43****46**

1. MODE OPERATOIRE

L'ester **43** dissout dans du dichlorométhane anhydre est refroidi à 0 °C sous atmosphère d'argon. Une solution de diisobutylaluminium lithium (dibal-H) 1 M dans le toluène est ajoutée goutte à goutte. Après remonté à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec 25 ml d'eau puis extrait avec 3x30ml de dichlorométhane. Après séchage, filtration et évaporation le produit est purifié sur colonne de gel de silice (40-63 μm , Merk) avec comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyl 90/10. Le produit **46** est obtenu sous forme de liquide.

Masse = 13,89 g**Rendement = 92 %**

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**46** $C_{10}H_{18}O$; $M = 154,25 \text{ g mol}^{-1}$

Microanalyse : $C_{10}H_{18}O$; % théorique : (%C : 77,87 ; %H : 11,76) ; % mesuré : (%C : 76,84 ; %H : 11,19)

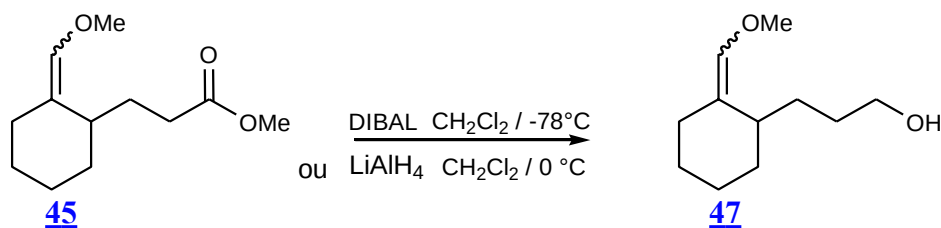
IR, ν en cm^{-1} : 3316 (OH élongation, large) ; 2925, 2852 (Csp³-H) ; 1644 (élongation C=C) ; 1446 (C-H) ; 1056 (C-O) ; 887 (déformation hors plan)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 4,65, 4,57 (2s, $2 \times 1\text{H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$) ; 3,65 (t, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$), 2,3-1,2 (m, 14H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 152,71 (C_9) ; 105,67 (C_{10}) ; 63,24 (C_1) ; 42,95 (C_4) ; 34,64 (C_8) ; 33,88 (C_5) ; 30,77 (C_2) ; 28,79 (C_7) ; 28,13 (C_3) ; 24,14 (C_6).

Les attributions sont données par COSY (400 MHz), NOESY (400 MHz), HSQC (100 MHz), HMBC (100 MHz).

3-(2-(Méthoxyméthylidène)cyclohexyl)propanol

**45****47**

1. MODE OPERATOIRE

L'ester **45** (1 éq, 0,126 mol, 26,74 g) dissout dans du dichlorométhane anhydre est refroidi à 0 °C sous atmosphère d'argon. Une solution de diisobutylaluminium lithium (dibal-H) 1 M dans le toluène est ajoutée goutte à goutte. Après remonté à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec 25 ml d'eau puis extrait avec 3x30ml de dichlorométhane. Après séchage, filtration et évaporation le produit est purifié sur colonne de gel de silice (40-63 μm , Merk) avec comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10. Le produit **47** est obtenu sous forme d'un liquide.

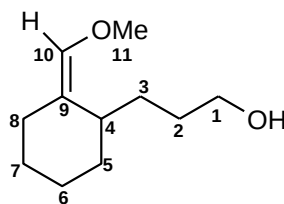
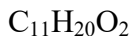
Dibal Masse = 21,74 g Rendement = 94 %

LiAlH_4

À LiAlH_4 (1,1 éq,) dissout dans du THFsec et refroidi à 0 °C sous atmosphère d'argon, est ajouté lentement l'ester **45** (1 éq, 0,126 mol, 26,74 g) préalablement refroidit dans 2 ml du THF. Après 4 h sous agitation à température ambiante la manipulation est arrêtée avec du sulfate de sodium (Na_2SO_4) hydraté à 0 °C. Après filtration sur célite, séchage sur Na_2SO_4 anhydre. La purification est alors faite dans les memes conditions que pour le Dibal.

LiAlH_4 Masse = 17,87 g Rendement = 77 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**47**

M = 184,28 g·mol⁻¹

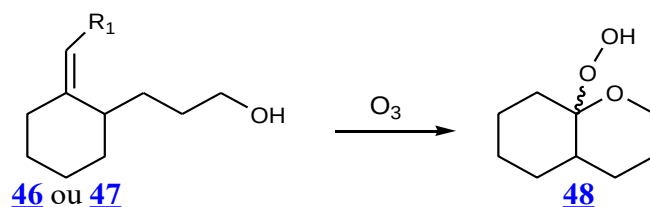
Microanalyse : C₁₁H₂₀O₂ ; % théorique : (%C : 71,70 ; %H : 10,94) ; % mesuré : (%C : 74,34 ; %H : 8,09)

IR, ν en cm⁻¹ : 3359 (OH élongation, large), 2925 (Csp³-H) ; 1679 (élongation C=C) ; 1125 (C-O, élongation, m).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 5,78, 5,77(d, 0,3H_{minoritaire}, C₁₀-H, j = 1,8Hz) ; 5,72 (1s, 0,7H_{majoritaire}, C₁₀-H) ; 3,63, 3,64 (2t, 2H ; C₁-H, j = 3Hz) ; 3,53 (s, 2,04H, C₁₁-H) ; 3,50 (s, 0,96H, C₁₁-H) ; 1-2,3 (m, 14H restant).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 139,14 (C₁₀), 120,72 (C₉) ; 63,21 (C₁) ; 59,32 (C₁₁) ; 38,93 (C₄) ; 33,55 (C₅) ; 31,02 (C₈) ; 27,83 (C₂), 26,33 (C₆), 23,32 (C₇), 22,95 (C₃).

1-Hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane

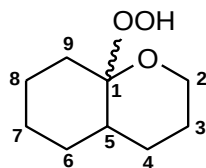


1. MODE OPERATOIRE

Dans un bicol de 100 ml, 2 g de **46** (0,013 mol), ou 0,4 g (2,17 mmol) de **47**, sont introduit avec du NaHCO₃ en quantité catalytique, le tout en solution dans 20 ml de dichlorométhane. Le ballon est muni d'une garde de calcium et d'une canule (pour introduire le gaz). À -78 °C on fait passer un courant d'O₃ jusqu'à ce qu'il y ait un excès (excès d'O₃ bleu). On fait alors passer un courant d'O₂ pur afin de chasser l'excès d'O₃. Le ballon est alors passé dans un courant d'azote avant d'être plongé dans un bain de glace pour réaliser l'alkylation.

Masse non pesée. Rendement =100 % d'après la RMN

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**47**

M = 172,22 g·mol⁻¹

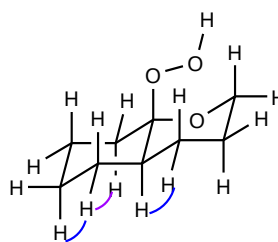
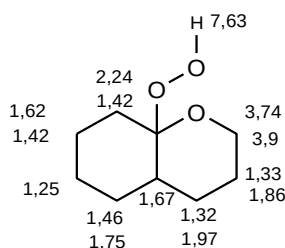
IR (ν en cm⁻¹) : 3400, 2928, 1457, 1100, 1085RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 7,63 (s, COOH) ; 3,74, 3,90 (m, H-C₂) ; 2,3–1,1 (m, 13H).

Ci-dessous les autres attributions

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ en ppm : 104,14 (C₁) ; 62 (C₂) ; 35,49 (C₅) ; 33,32 (C₉) ; 28,25 (C₆) ; 25,03 (C₇) ; 24,13 (C₄) ; 22,78 (C₈) ; 20,1 (C₃) ;

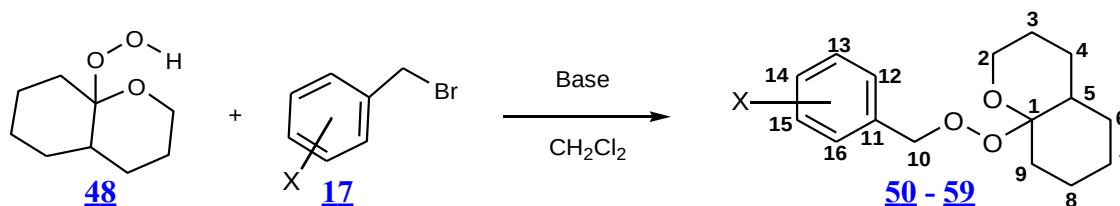
Le produit minoritaire donne respectivement 103,76 ; 61,65 ; 43,64 ; 32,22 ; 29,35 ; 24,78 ; 24,13 ; 22,12 ; 20,1.

Les attributions sont données par COSY (400 MHz), NOESY (400 MHz), HSQC (100 MHz), HMBC (100 MHz). (Ci-dessous proposition RMN).



Noesy

Produits d'alkylation



1. MODE OPERATOIRE

Dans un tricol sont introduits du 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.4.0]décane (1 éq) **48** en solution dans du dichlorométhane distillé, et de l'oxyde d'argent Ag₂O (1 éq). Après 30 mn d'agitation à température ambiante, le bromure XBr (1 éq) dissous dans 5 ml de dichlorométhane est ajouté. En fin de réaction après une semaine le mélange est filtré sous célite ; le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur colonne.

X=H**Masse = 0,65 g****Rendement = 19 %**

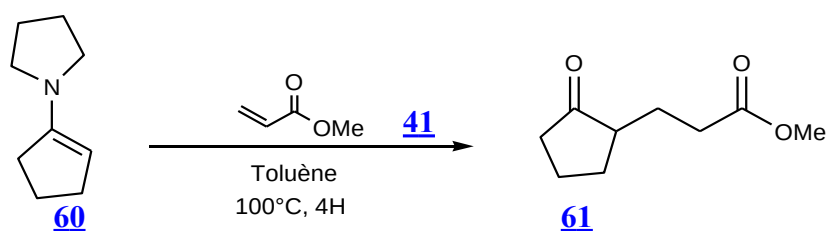
L'hydroxyde de césium $\text{Cs}(\text{OH})_2$ est introduit dans un ballon bicolavec 2 ml de DMF. Le tout est agité 10 mn. **48** en solution dans du DMF distillé est ajouté alors à 0 °C. Après 10 mn, RBr est ajouté. La réaction est suivie par CCM. Elle est arrêtée au bout d'une semaine. 2 ml de soude sont ajoutés avant extraction à l'éther, purification sur du cyclohexane acetate d'éthyle (70/30).

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{XO}_3$

Elles sont répertoriées dans le tableau ci après :

3-(2-Oxocyclopentyl)propanoate de méthyle



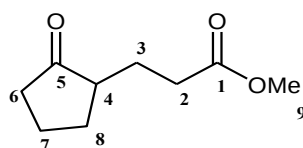
1. MODE OPERATOIRE

L'acrylate de méthyle **41** (1 eq, 0,073 mol, 6,6 ml) est ajouté goutte à goutte à une solution de **60** (1 eq, 0,073 mol, 10 g) dans du toluène en présence d'hydroquinone. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 4 heures, puis refroidit. Après hydrolyse avec 20 ml d'eau pendant 20 mn, le toluène est évaporé au rotavapor, puis 20 ml d'eau sont ajoutés au résidu. Après 3 extractions avec de l'éther, les phases organiques réunies sont lavées avec 10 ml d'acide chlorhydrique 0,01M puis séchées sur du sulfate de sodium. Après filtration et évaporation de l'éther, le résidu est distillé sous vide ($115 \leq \theta \leq 125$ °C à la trompe à eau). Le produit **61** est obtenu sous forme d'une huile jaune claire.

Masse = 10,17 g

Rendement = 82 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



61

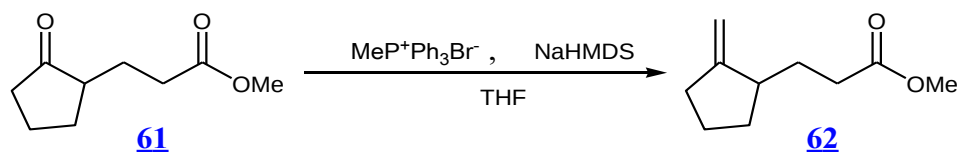
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$;

$M = 170,21 \text{ g mol}^{-1}$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 3,39 (s, 3H, $\text{C}_9\text{-H}$) ; 2,16 (t, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$, $J=7,5 \text{ Hz}$,) ; 1,3-2 (m, 9H, autres protons).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 219,39 (C_5) ; 172,93 (C_1) ; 50,88 (C_9) ; 47,60 (C_4) ; 37,33 (C_6) ; 31,26 ; 28,94 ; 24,33 ; 20,07 (C_2 ; C_3 ; C_7 ; C_8).

3-(2-Méthylidèncyclopentyl)propanoate de méthyle

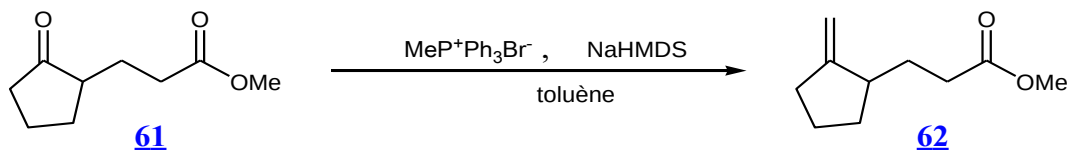


1. MODE OPERATOIRE

Le bromure de méthylphénylphosphonium (2 eq, 35,25 mmol, 15,59 g) séché est écrasé et introduit dans un bicol sec sous atmosphère d'argon avec 30 ml de THF anhydre pour le dissoudre. Le tout est placé à 0 °C. NaHMDS 2M en solution dans du THF (2 eq, 35,25 mmol, 17,62 ml) est ajouté goutte à goutte. La solution est jaune. Après 1 heure d'agitation, **61** (1 eq ; 17,63 mmol ; 3 g) dans 7 ml de THF anhydre est ajouté. Après 7 heures à température ambiante, la solution est de couleur « saumon ». AcOH 10 % est alors ajouté goutte à goutte afin de précipiter l'oxyde de triphénylphosphine. Le mélange est filtré et lavé à l'eau distillée puis extrait par 3 x 60 ml d'éther. Après séchage, filtration et évaporation, le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec d'abord le cyclohexane comme éluant, puis un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10. Le composé **62** est obtenu.

Masse = 1,13 g

Rendement = 38 %



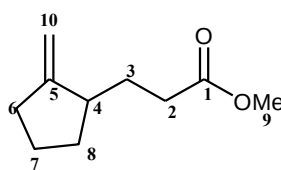
1. MODE OPERATOIRE

Le bromure de méthylphénylphosphonium (1,15 eq ; 67,56 mmol ; 24,13 g) séché est écrasé et introduit dans un bicol sec sous atmosphère d'argon avec 30 ml de toluène anhydre pour le dissoudre. Le tout est placé à 0 °C. Le bis-triméthylsilyl)amide de sodium (NaHMDS) 2M en solution dans du toluène (1,15 eq ; 67,56 mmol ; 33,78 ml) est ajouté goutte à goutte. La solution est jaune. Après 1 heure d'agitation, cette solution est canulée dans le 3-(2-oxocyclopentyl)propanoate de méthyle **61** (1 eq ; 58,75 mmol ; 10 g) dans 10 ml de toluène. Au bout de 3 heures, AcOH 10 % est alors ajouté goutte à goutte. Le mélange est filtré et lavé à l'eau distillée puis extrait par 3 x 60 ml d'éther. Après séchage, filtration et évaporation, une assez grande quantité de phosphine est encore observée. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec d'abord le cyclohexane comme éluant, puis un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5. Une huile jaune claire **62** est obtenue.

Masse = 5,04 g

Rendement = 51 %

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

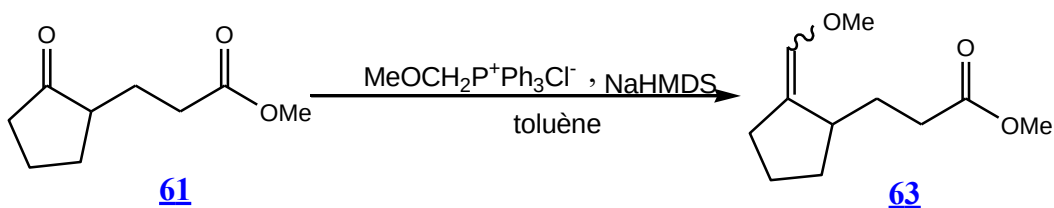
**62** $C_{10}H_{16}O_2$; $M = 168,23 \text{ g mol}^{-1}$

IR, en cm^{-1} : 2951, 2866 (Csp³-H) ; 1740 (ester) ; 1651 (élongation C=C) ; 879 (déformation hors plan C=C)...

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 4,79 ; 4,88 (2s, 2x1H, C_{10} -H) ; 3,66 (s, 3H, C_9 -H) ; 1,24-2,38 (m, 11H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 174,23 (C_1) ; 155,71 (C_5) ; 104,89 (C_{10}) ; 51,50 (C_{10}) ; 43,31 (C_4) ; 32,97 ; 32,25 ; 29,28 ; 26,87 ; 24,08 (C_2 , C_7 , C_8 , C_9).

3-(2-Méthoxyméthylidèncyclopentyl)propanoate de méthyle

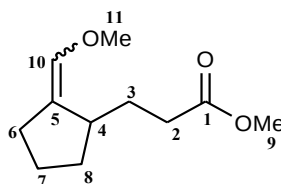
**61****63**

1. MODE OPERATOIRE

Le procédé d'obtention est identique à celui du 3-(2-méthylidèncyclopentyl)propanoate de méthyle ; le chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (3 éq, 0,176 mol, 60,34 g) est utilisé à la place du bromure de méthyltriphenylphosphine. 3 équivalents de NaHMDS (3 éq, 0,176 mol, 88,13 ml) sont également utilisés pour une même quantité de **61**. En fin de manipulation **63** est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Masse = 7 g**Rendement = 60 %**

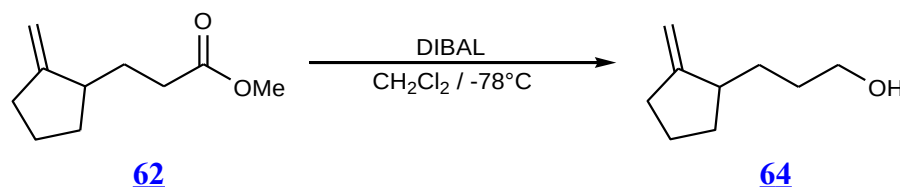
2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**63** $C_{11}H_{18}O_3$; $M = 198,26 \text{ g mol}^{-1}$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 5,83 (s, 0,52H, C_{10} -H) ; 5,78 (s, 0,48H, C_{10} -H) ; 3,61 (s, 0,495(3H), C_9 -H) ; 3,59 (s, 0,505(3H), C_9 -H) ; 3,50 (s, 0,505(3H), C_{11} -H) ; 3,45 (s, 0,495(3H), C_{11} -H) ; 1,19-2,63 (m, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (2 isomères) en ppm : 174,51 ; 174,18 (C_1) ; 139,81 ; 139,66 (C_{10}) ; 123,45 ; 123,27 (C_5) ; 59,33 ; 59,18 (C_{11}) ; 51,38 ; 51,23 (C_9) ; 40,72 ; 38,88 (C_4) ; 32,82 ; 32,44 ; 32,35 ; 32,28 (C_6) ; 29,21 ; 28,94 (C_2) ; 26,83 ; 24,92 ; 23,98 (C_3 , C_7 , C_8).

3-(2-Méthylidèncyclopentyl) propan-1-ol

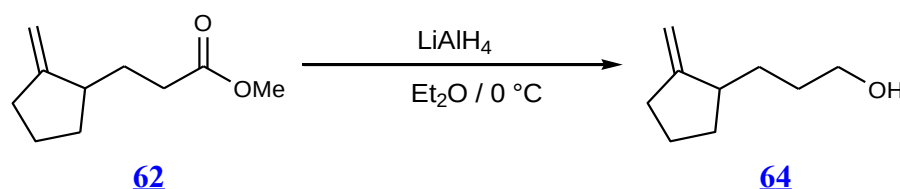


1. MODE OPERATOIRE

L'ester **62** (1 éq ; 1,49 mmol ; 0,25 g) dissout dans du dichlorométhane anhydre est refroidi à 0 °C sous atmosphère d'argon. Une solution de diisobutylaluminium lithium (dibal-H) 1 M (2 éq ; 2,97 mmol ; 2,97 ml) dans le toluène est ajoutée goutte à goutte. Après remonté à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec 25 ml d'eau puis extrait avec 3 x 30ml de dichlorométhane. Après séchage, filtration et évaporation le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10. Le produit **64** est obtenu sous forme d'un liquide.

Masse = 54,8 mg

Rendement = 26,3 %



MODE OPERATOIRE

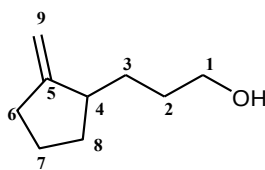
À LiAlH_4 (1,1 éq, 1,63 mmol, 0,062 g) dissout dans 6 ml d'éther (Et_2O) sec et refroidi à 0 °C sous atmosphère d'argon, est ajouté lentement l'ester **62** (1 éq ; 1,49 mmol ; 0,25 g) préalablement refroidit dans 2 ml d'éther. À la fin de l'ajout, la solution revenue à température ambiante est maintenue sous agitation. Au bout de 45 mn, une seule tache est observée en ccm ; du sulfate de sodium (Na_2SO_4) hydraté est ajouté à 0 °C au milieu réactionnel. Après filtration sur célite, séchage sur Na_2SO_4 anhydre, puis réduction le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (40-63 μm , Merk) avec comme éluant un mélange pentane/éther 70/30. Le produit **64** est obtenu sous forme liquide.

Masse = 0,09 g

Rendement = 45 %

En utilisant le THF à la place de l'éther, la réaction dure 4 heures pour un rendement de 12 %.

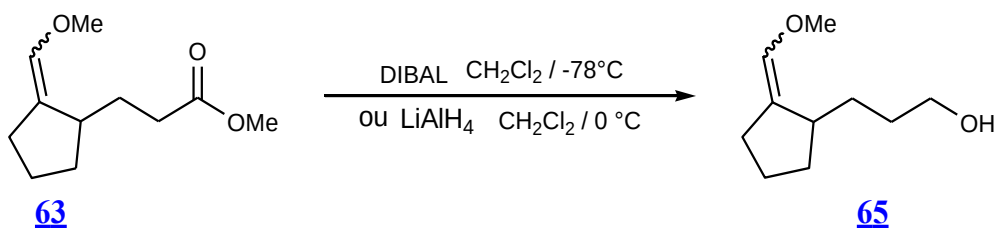
2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**64** $C_9H_{16}O$; $M = 140,22 \text{ g mol}^{-1}$

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ en ppm : 4,65, 4,57 (2s, $2 \times 1H$, C_9-H) ; 3,62 (t, 2H, $J = 6,6 \text{ Hz}$, C_1-H), 2,3–1,2 (m, 12H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$), δ en ppm : 156,75 (C_5) ; 104,20 (C_9) ; 63,06 (C_1) ; 43,69 (C_4) ; 33,13 (C_6) ; 32,67 ; 30,41 ; 29,67 ; 24,14 (C_2, C_3, C_7, C_8).

3-(2-(Méthoxyméthylidène)cyclopentyl)propanol

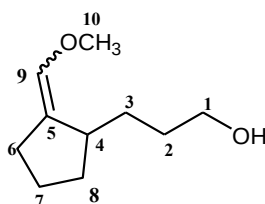
**63****65**

1. MODE OPERATOIRE

À $LiAlH_4$ (1,1 éq, 5,54 mmol, 0,21 g) dissout dans 6 ml d'éther (Et_2O) sec et refroidi à 0 °C sous atmosphère d'argon, est ajouté lentement l'ester **63** (1 éq ; 5,04 mmol ; 1 g) préalablement refroidit dans 2 ml d'éther. À la fin de l'ajout, la solution revenue à température ambiante est maintenue sous agitation. Après 8 heures la réaction n'évoluant pas, 0,17 mol de $LiAlH_4$ sont ajoutés afin d'avoir 2 éq d'hydrure. Après 2 heures plus d'évolution bien qu'il reste encore **63**, Du sulfate de sodium (Na_2SO_4) hydraté est ajouté à 0 °C au milieu réactionnel. Après filtration sur célite, séchage sur Na_2SO_4 anhydre, puis réduction le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (40–63 μm , Merk) avec comme éluant un mélange pentane/éther 70/30. Le produit **65** est obtenu sous forme liquide.

Masse = 0,58 g**Rendement = 68 %**

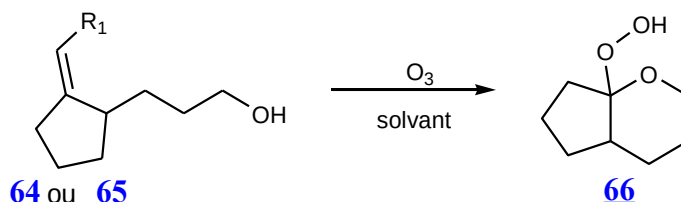
2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES

**65** $C_{10}H_{18}O_2$ $M = 170,25 \text{ g mol}^{-1}$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 5,88 (s, 0,52H, $\text{C}_9\text{-H}$) ; 5,83 (s, 0,48H, $\text{C}_9\text{-H}$) ; 3,65 (s élargi, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$) ; 3,56 (s, 1,52H, $\text{C}_{10}\text{-H}$) ; 3,52 (s, 1,48H, $\text{C}_{10}\text{-H}$) ; 1-2,3 (m, 12 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 139,14 (C_{10}) ; 120,72 (C_9) ; 63,21 (C_1) ; 59,32 (C_{11}) ; 38,93 (C_4) ; 33,55 (C_5) ; 31,02 (C_8) ; 27,83 (C_2) ; 26,33 (C_6) ; 23,32 (C_7) ; 22,95 (C_3).

1-Hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.3.0]nonane

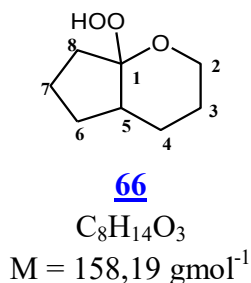


1. MODE OPERATOIRE

Dans un bicol de 100 ml, 0,08 g de **64** (0,57 mmol), ou 0,13 g (0,763 mmol) de **65**, sont introduit avec du NaHCO_3 en quantité catalytique, le tout en solution dans 20 ml de dichlorométhane. Le ballon est muni d'une garde de calcium et d'une canule (pour introduire le gaz). À -78°C on fait passer un courant d' O_3 jusqu'à ce qu'il y ait un excès (excès d' O_3 bleu). On fait alors passer un courant d' O_2 pur afin de chasser l'excès d' O_3 . Le ballon est alors passé dans un courant d'azote avant d'être plongé dans un bain de glace pour réaliser l'alkylation.

Masse non pesée. Rendement = 100 % d'après la RMN

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



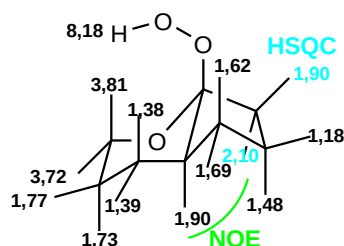
IR (ν en cm^{-1}) : 3400, 2928, 1457, 1100, 1085.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 8,18 (s, COOH) ; 3,90; 3,55 (m, 2H, H-C_2) ; 2,3–1,1 (m, 11H).

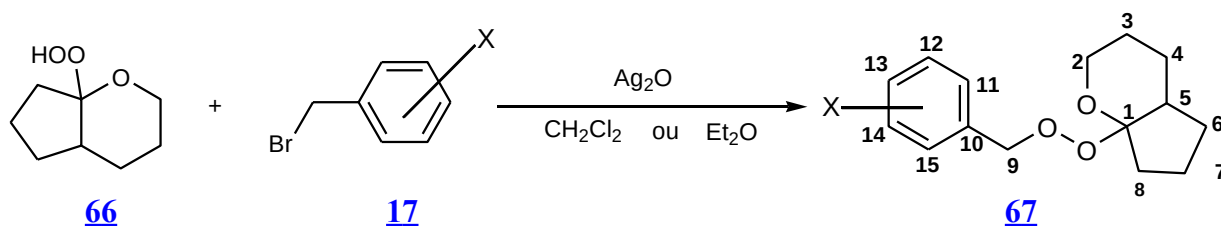
Ci-dessous les autres attributions

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 110,05 (C_1) ; 61,55 (C_2) ; 38,75(C_5) ; 35,57 (C_8) ; 28,72 ; 22,36 ; 20,80; 20,04 (C_3 , C_4 , C_6 , C_7).

Les attributions sont données par COSY (400 MHz), NOESY (400 MHz), HSQC (100 MHz).



Produits d'alkylation



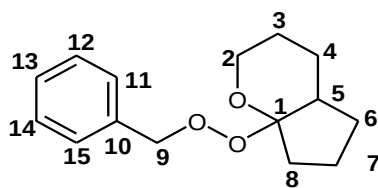
1. MODE OPERATOIRE

Dans un tricol est introduit le 1-hydroperoxy-2-oxabicyclo[4.3.0]nonane **66** (1 eq, 0,57 mmol) issu de **64**, en solution dans du dichlorométhane distillé, et de l'oxyde d'argent Ag_2O (1 eq, 0,57 mmol, 72,46 mg). Après 2h30 mn d'agitation à température ambiante, le bromure de benzyle (1 eq) dissous dans 5 ml de dichlorométhane est ajouté. En fin de réaction après une semaine le mélange est filtré sous célite ; le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur colonne.

$X=H$ Masse = 32,9mg Rendement = 24,6 %

En partant de **65** (1 eq ; 0,763 mmol ; 0,13 g), on aura Ag_2O (1 eq, 0,765 mmol, 0,097 g) et BzBr (1 eq ; 0,764 mmol ; 0,09 ml), 11,2 mg sont obtenus soit un rendement de 28 %.

2. DONNEES SPECTROSCOPIQUES



67

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$

$M = 234,29 \text{ g mol}^{-1}$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 7,67-7,43 (m, H- C_{11} C_{15} ; H- C_{12} C_{14} ; H- C_{13}) ; 4,70 (s, 2H, H- C_9) ; 3,80-3,50 (m, H- C_2) ; 2,3-1,1 (m, 13H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ en ppm : 155,39 (C_{10}) ; 119,05 (C_1) ; 61,22 (C_2) ; 36,11 (C_8) ; (C_5) ; 77,58(C_9) ; 28,53 ; 22,55 ; 20,97 ; 20,06 (C_3 , C_4 , C_6 , C_7)

Conclusion générale

Au terme de ce travail, nous pouvons conclure qu'une partie de nos objectifs est atteinte. En effet :

La première partie purement théorique, nous a permis de mieux connaître la maladie à travers quelques définitions et quelques éléments de biologie. D'abord connaître la maladie ; cela suppose connaître le vecteur, son milieu, le parasite, ainsi que son mode d'action. Un état des lieux a été fait pour montrer le pourquoi de l'étude sur le paludisme. Le survol des traitements utilisés et leur mode d'action ainsi que les différentes résistances observées ont justifié quelque peu le choix du travail sur les dérivés de l'artémisinine plutôt que sur les autres agents anti-parasitaires. Enfin une revue des dérivés de l'artémisinine en partant de l'artémisinine jusqu'au peroxyde nous a permis de nous limiter aux trioxycènes –O-C-OO- en particulier.

Dans cette partie nous avons également eu à voir les différentes méthodes d'obtention de composés 1,2,4 –trioxygénés décrits par la littérature.

Dans la deuxième partie, l'objectif de ce travail de thèse était la synthèse de molécules potentiellement antipaludiques simples linéaires et bicycliques comportant une suite 1,2,4-trioxygénée indispensable à l'activité antipaludique des dérivés et analogues de l'artémisinine. Ainsi, quatre séries de composés issues de la modélisation ont été synthétisées : deux linéaires (20) et deux bicycliques (9)

Dans la série linéaire [12a](#) (avec méthoxy), 10 produits ont été synthétisés et entièrement caractérisés ([19-28](#)). Dans la série linéaire [12b](#) (avec éthoxy), 10 produits ont également été synthétisés ([29-38](#)), tous structurés cependant 5 sont partiellement caractérisés à des degrés divers. Dans la série bicyclique formée de cycle à 6 centres, 8 produits ont été obtenus ([50](#), [52-55](#), [57-59](#)) et dans la série contenant un cycle à cinq centres seul un composé a été caractérisé sur 3 molécules synthétisées.

Au cours de ce travail, nous avons mis en évidence la grande stabilité des peroxydes de ce type contrairement à ce qui est dit dans la littérature à travers une étude RMN par gradient de température.

Pour synthétiser les alcools nécessaires à l'ozonolyse, une stratégie générale efficace en 5 étapes a été mise au point en utilisant des réactions classiques relativement simples telles que Stork, Wittig... Nous avons au préalable optimisé ces étapes avec des résultats très satisfaisants. En effet, pour Stork : le *N*-pyrrolidinocyclohexène obtenu avec un excellent rendement (92 %) agit sur l'acrylate de méthyle commercial et conduit à un rendement satisfaisant pour le cycle à six ; le *N*-pyrrolidinocyclopentène commercial est utilisé directement pour le cycle à cinq. Et l'optimisation de la réaction de Wittig nous a permis d'avoir un rendement global de réaction qui passe de moins de 10 % à 35 % avec une bonne répétabilité.

Un groupement méthoxy a été ajouté pour activer l'alcène lors de l'ozonolyse, mais nous avons constaté que son effet est moindre bien qu'il ait sensiblement activé la réaction de Wittig.

La modification du cycle a été faite pour observer l'effet de la différence de contrainte sur l'activité.

En passant d'un cycle à 6 à un cycle à 5 moins réactif, les réactions de Stork et Wittig donnent encore des résultats appréciables cependant l'alkylation conduit à de petites quantités qui se décomposent (décrochage du substituant).

Outre l'aspect de synthèse, il s'agissait de faire également une étude comparative de l'activité des composés linéaires et bicycliques pour voir l'effet de la contrainte du cycle sur l'activité. Malheureusement, ce point n'a pas pu être quantifié du fait de l'absence de nombre de résultats des tests d'activité à la soumission de ce travail. Cependant nous avons pu observer de l'activité des composés linéaires sur souche chloroquinorésistante FCR3 que les produits fluorés sont plus actifs que leurs homologues bromés et chlorés : ce travail confirme donc la théorie. Par ailleurs, nous remarquons une activité quasi inexistante quand le noyau n'est pas substitué. De plus, la position *méta* de l'halogène (F, Br) est plus favorable à l'activité. Par contre pour la souche chloroquinorésistante FcB1R l'activité du fluor en *méta* est faible et pour les composés non substitués le passage du méthoxy à l'éthoxy augmente sensiblement l'activité.

En perspective, il serait judicieux de reprendre cette étude comparative en y incluant les cycles à 7 centres moins problématiques que ceux à cinq centres (stabilité, réactivité) ainsi que les endoperoxydes (trioxanes) afin de compléter ce présent travail.

Références

REFERENCES

- ¹ P. Depovere ; De la Comtesse del Chinchón à Gilbert Stork : 350 ans pour maîtriser une molécule qui ne manque pas de tonus. Dans **La fabuleuse histoire des bâtisseurs de la chimie moderne** ; Édition De Boeck Université ; **2008**, Belgique 137p. (chap 4 :p58–69).
- ²WHO. **Guidelines for the Treatment of Malaria. 2006.** www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf
- ³ Sherman Irwin W. *Molecular approaches to Malaria*, American Society for Microbiology press **2005**, EU chap 1: The life of Plasmodium p 6.
- ⁴ Ross R. The role of mosquito in the evolution of malaria parasite. *Lancet*, **1898**, ii, 489.
- ⁵ Shortt H.E., Garham P.C.C. The preerythrocytic developpement of *P cynomolgi* and *P. vivax*. *Trans R. Soc. Med. Hyg.*, **1948**, 41, 785–795. Shortt H.E., Garham P.C.C., Covell G., Shute P.G. The preerythrocytic stage of human malaria *Plasmodium vivax*. *Brit. Med. J.* **1948**, 1, 547.
- ⁶ Communiqué de presse de l’Institut Pasteur de Paris, du 07-11- **2005** sur. <https://www.pasteur.fr/fr/paludisme-demarche-innovante>
- ⁷ Pedro L Alonso, Jahit Sacarlal, John J Aponte et al. Duration of protection with RTS,S/AS02 A malaria vaccine in prevention of *Plasmodium falciparum* disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial, *Lancet* **2005**,366, 2012–2018.
- ⁸ The RTS,S Clinical Trials Partnership. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N. Engl. J. Med.* **2012**, 367, 2284–2295.
- ⁹ RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*, **2015**, 386, 31-45.
- ¹⁰ OMS. Développement du vaccin antipaludique, sur <http://www.who.int/malaria/areas/vaccine/fr/> consulté le 28-9-2015.
- ¹¹ Gardner MJ, Hall N, Fung E. et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature*, **2002**, 419–489.
- ¹² Carlton TM, Escalante AA, Neafsey D, Voltman SK. Comparative evolutionary genetics of human malaria parasites. *Trends Parasitol*, **2008**, 24, 545–550.
- ¹³ Data source: World Health Organization. Map Production: Public Health information and geographic information systems (GIS) World Health Organization, dans Who: Treatment Guidelines **2010**.
- ¹⁴ Boyd M.F. Studies of *Plasmodium vivax*. 2-The influence of temperature on the duration of the extrinsic incubation period. *Am. J. Epid.* **1932**, 16, 3, 851-853. Cohen S. Malaria *British Medical Bulletin*, **1982**, 38, 115 – 218.
- ¹⁵ Aubry P. Paludisme *Actualités* **2009**. sur <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.htm> consulté le 15/09/2010.
- ¹⁶ Mendis K., Sina BJ, Marchesini P, Carter R. The neglected burden of *Plasmodiumvivax* malaria. *Am J. Trop. Med. Hyg.* **2001**,64 (1-2suppl), 97–106.
- ¹⁷ Konate L., Diagne N., Brahimi K., Faye O., Legros F., Rogier C. Trape J.F. Biologie des vecteurs et transmission de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale* dans un village de savane d’Afrique de l’Ouest (Dielmo, Sénégal). *Parasite*, **1994**,1, 325–333.

- ¹⁸ White N.J. *Plasmodium knowlesi*: the fifth human malaria parasite. *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, 48, 1721–73.
- ¹⁹ Diagne N, Fontenille D, Konate L, Faye O, Lamizana MT, Legros F, Molez JF, Trape JF. – Les anophèles du Sénégal. Liste commentée et illustrée. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **1994**, 87, 267–277.
- ²⁰ Kiszewski et al. Global distribution (Robinson projection) of dominant or potentially important malaria vectors. *Am. J. of Trop. Med. and Hyg.* **2004**, 70(5), 486–498.
- ²¹ a- Pagès F., Texier G., Pradine B, Jarjaval F, Gadiaga L, Penhoat K, Sohna C. Transmission du paludisme dans Dakar mythe ou réalité. b- Trape JF, Lefebvre-Zante E, Legros F, Ndiaye G, Bouganali H, Druilhe P, Salem G. Vector density gradients and the epidemiology of urban malaria in Dakar, Sénégal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1992**, 47, 181–189.
- ²² a-Faye O, Gaye O, Fontenille D, Sy N, Konate L, Hebrard G, Herve JP, Trouillet J, Diallo S, Mouchet J, Molez JF. Comparaison de la transmission du paludisme dans deux faciès épidémiologiques du Sénégal : la zone côtière et la zone méridionale soudanienne. *Dakar Med.* **1995**, 40, 201–207. b- Robert V, Awono-Aubene HP, Thioulouse J. Ecology of larval mosquitoes with special reference to *Anopheles arabiensis* (Diptera: culicidae) in market-garden wells in urban Dakar Senegal. *J. Med. Entomol.* **1998**, 35, 948–955.
- ²³ Robert V, Dieng H, Lochouart L, Traore SF, Trape JF, Simondon F, Fontenille D. – La transmission du paludisme dans la zone de Niakhar, Sénégal. *Trop. Med. Int. Health* **1998**, 3:667–677.
- ²⁴ Gaye O, Faye O, Ndir O, Feller-Dansokho E, Faye O, Dieng Y, Lakh NC, Diallo S. Paludisme en milieu urbain : cas de la ville de Rufisque au Sénégal. *Dakar Med.* **1997**, 42, 54–58.
- ²⁵ Diop A, Molez JF, Konate L, Fontenille D, Gaye O, Diouf M, Diagne M, Faye O. Rôle d'*Anopheles melas* Theobald (1903) dans la transmission du paludisme dans la mangrove du Saloum (Sénégal). *Parasite.* **2002**, 9, 239–246.
- ²⁶ Bryan JH. *Anopheles gambia* and *Anopheles melas* at Brefet. The Gambia, and their role in malaria transmission. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1983**, 77, 1–12.
- ²⁷ Carrara G, Petrarca V., Niang M, Coluzzi M. *Anopheles pharoensis* and transmission of *Plasmodium falciparum* in the Senegal river delta, West Africa. *Med. Veter. Entomol.* **1990**, 4, 421–424.
- ²⁸ Gillies M.T., Coetzee M. A supplement to The Anophelinae of Africa South of the Sahara (Gillies M.T., de Meillon B. The Anophelinae of Africa south of the Sahara. *Publ. South Afr. Inst. Med. Res.* **1968**. 54:1–343.) *Publ. South Afr. Inst. Med. Res.* **1987**, 55, 1–143.
- ²⁹ Reiter P. "The EDEN Project: Emerging Diseases in a Changing European Environment", Presentation to the Heartland Institute's International Conference on Climate Change (2009), March 9, **2009**. (PowerPoint).
- ³⁰ Communiqué de presse de l'INSERM datant du 16 mars 2010. *Plasmodium vivax Clinical Malaria is Commonly Observed in Duffy-negative Malagasy People*. PNAS, article en ligne consulté le 4 octobre 2010. <http://www.pnas.org/content/early/2010/03/11/0912496107.full.pdf+html>.
- ³¹ Hay S.I., Guerra C.A., Tatem A.J. et al. .The global distribution and population at risk of malaria: past, present and - future. *Lancet infect. Dis.* **2004**, 4, 32, 7–36.
- ³² Diop BM, Faye-Ndao MA, Sow P, Feller-Dansokho E, Sene I, Ndour CT, Coll-Seck A. – Le paludisme à Dakar : aspects épidémiologiques cliniques et parasitologiques. *Dakar Med.* **1991**, 36, 163–169.
- ³³ Trape JF, Lefebvre-Zante E, Legros F, Ndiaye G, Bouganali H, Druilhe P, Salem G. - Vector density gradients and the epidemiology of urban malaria in Dakar, Senegal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1992**, 47, 181–189.
- ³⁴ World report **2006**. OMS
- ³⁵ Armengaud A, Legros F, D'Ortenzio E, Quatresous I, Barre H, Houze S, Valayer P, Fanton Y, Schaffner F. Survenue en Corse d'un cas de paludisme autochtone à *Plasmodium vivax*, France, août 2006. *Bull Epidemiol Hebd thématique*, **2007**, 25-26, 231–233.

- ³⁶ Bulletin 12 sur Centre National de Référence de l'Épidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone CNREPIA (ancien CNRMI).
- ³⁷ M. Danis et al, Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine ; *Med. Trop.* **2002**, 62, 214–218.
- ³⁸ Rapport **2005** du CNRMI.
- ³⁹ Legros F, Danis M., Zuily E., Gentilini M., Paludisme en France métropolitaine en **1998**, *Bulletin CNRMI* n°15, déc. 1999.
- ⁴⁰ Gaye O. Analyse rétrospective des épidémies de paludisme au Sénégal (1989-1998). *Rapport d'étude* : Mars **2000**, 24p.
- ⁴¹ Tiré de Blouin, Maurice; Bergeron, Caroline. Dictionnaire de la réadaptation, tome 2 : termes d'intervention et d'aides techniques. Québec : Les Publications du Québec, **1997**, 164 p., p.74).
- ⁴² Wright CW. Traditional antimalarials and the development of novel antimalarial drugs. *J Ethnopharmacol.* **2005**, 22; 100 (1-2), 67–71.
- ⁴³ Okano M., Fukamiya N., Lee K.H. Studies in Natural Products Chemistry. Vol 7, Elsevier Science Publishers, Amsterdam **1990**, pp. 369–404.
- ⁴⁴ Bringmann G., Messer K., Schwöbel B., Brun R., Aké Assi L. Habropetaline A, an antimalarial naphthylisoquinoline alkaloid from *Triphyophyllum peltatum*. *Phytochemistry*, **2003**, 62, 345–349.
- ⁴⁵ (a) Cimanga, K.; De Bruyne, T.; Pieters, L.; Vlietinck, A. In vitro and in vivo antiplasmodial activity of cryptolepine and related alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 688–691. (b) Wright C.W., Addae-Kyereme J., Breen AG., Brown J.E., Cox M.F., Croft S.L., Gokcek Y., Kendrick H., Phillips R.M., Pollet P.L. Synthesis and evaluation of cryptolepine Analogues for their potential as new antimalarial agents *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187–3194.
- ⁴⁶ Jiang S, Zeng Q, Gettayacamin M, Tungtaeng A., Wannaying S., Lim A., Hansukjariya P., Okunji C.O., Zhu S., Fang D. Antimalarial activities and therapeutic properties of febrifugine analogues. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 3, 1169–1176.
- ⁴⁷ Sakai R., Higa T., Charles W.J., Bernardinelli G. Manzanine A, a novel antitumor alkaloid from a sponge. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6404–6405.
- ⁴⁸ Pidugu LS, Kapoor M, Surolia N, Surolia A, Suguna K. Structural basis for the variation in triclosan affinity to enoyl reductase. *J. Mol. Biol.* **2004**, 343, 1, 147–155.
- ⁴⁹ Linington RG, Gonzalez J, Urena LD, Romero LI, Ortega-Barria E, Gerwick WH. Venturamides A et B: Antimalarial constituents of the Panamanian marine *Cyanobacterium oscillatoria* sp. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70(3) 397–401.
- ⁵⁰ Seigneure C, Camara B, Delmont J, Busato F, Payen JL, Armengaud M, Marchou B. Histoire de la médecine. Du Quinquina et des Hommes. *Med. Trop.* **2008**, 68, 459–462.
- ⁵¹ Hogg B et al. The differing impact of chloroquine and pyrimethamine/sulfadoxine upon the infectivity of malaria species to the mosquito vector. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **1998**, 58:176–182.
- ⁵² World Health Organization (WHO), **2012** consulté sur <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2923f/2.5.6.html> le 3/05/12.
- ⁵³ World Health Organization (WHO), **2012** consulté sur <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2923f/2.5.5.html> le 3/05/12.
- ⁵⁴ World Health Organization (WHO), **2012** consulté sur <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2923f/2.5.3.html> le 3/05/12.

- ⁵⁵ World Health Organization (WHO), 2012 consulté sur <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2923f/2.5.4.html> le 3/05/12.
- ⁵⁶ (a) Noedl H., Socheat D., Satimai W. Artemisinin-Resistant Malaria in Asia. *N Engl J Med*, 2009, 361; 5, 541-542.
(b) Noedl H., Krudsood S., Leowattana W., et al. In vitro antimalarial activity of azithromycin, artesunate, and quinine in combination and correlation with clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:651–656.
- ⁵⁷ Tahori AS, Cohen S, Kaluszyn A. DDT-analogs as synergists for DDT. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1958, vol 14, 1, 25–26.
- ⁵⁸ Faye O, Gaye O, Diallo S. – Évaluation de la sensibilité d'*Anopheles gambiae* sl au fénitrothion, au malathion et au DDT au Sénégal. *Dakar Med*. 1991, 36, 170–77.
- ⁵⁹ Lundwall E, Penrelrer C, Cobe V. et al. Paludisme se protéger des piqûres d'anophèles. *La revue du Patricien*, 2005, 55, 841–848.
- ⁶⁰ Gilbert Stork, Deqiang Niu, A. Fujimoto, Emil R. Koft, James M. Balkovec, James R. Tata, Gregory R. Dake. The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3239–3242.
- ⁶¹ Guetzoyan L; Yu XM; Raniandrasoa F, Pethe S, Roier C. et al. Antimalarial acridines: synthesis, in vitro activity against *P. falciparum* and interaction with hematin. *Bioorg Med Chem*. 2009, 17(23), 8032–8039.
- ⁶² World Health Organization (WHO), 2012 consulté sur <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/jh2923f/2.8.2.html> le 3/5/12.
- ⁶³ Deshmukh M, Pawar P, Joseph M, Phalgune U, Kashalhar R, Deshpande N.R. Efficacy of 4-methyl-7-hydroxy coumarin derivatives against vectors *Aedes aegypti* and *Culex quiquefasciatus*. *Indian journal of experimental biology*, 2008, 46, 788–792.
- ⁶⁴ Soon Sung L., Hye-Sook K., Dong-Ung L. In vitro antimalarial activity of flavonoids and chalcones. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2007, 28, 12, 2495–2497.
- ⁶⁵ O'Neil PM, Posner GH. A medicinal chemistry perspective on artemisinin and related endoperoxides. *J. med. Chem.* 2004, 47, 2945–2964.
- ⁶⁶ Motta LF, Gaudio AC, Takahata Y. Quantitative structure-activity relationships of a series of chalcone derivatives (1,3-diphenyl-2-propen-1-one) as anti-*Plasmodium falciparum* agents (antimalaria agents). *Internet Electronic Journal of Molecular Design*. 2006, 5, 555–569
- ⁶⁷ Warhurst D.C. Antimalarial interaction with ferriprotoporphyrin IX monomer and its relationship to activity of blood schizonticides. *Biochem Pharmacol* 1987, 30, 3323–3327.
- ⁶⁸ Ollario P. Mode of action and mechanisms of resistance for antimalarial drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, 2001, 89, 207–219.
- ⁶⁹ Yayon, A., Cabantchik, Z. I., Ginsburg, H. Susceptibility of human malaria parasites to chloroquine is pH dependent. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985, 82, 2784–2788.
- ⁷⁰ a- Black RH. Malaria in the Australian army in South Vietnam: successful use of a proguanil-dapsone combination for chemoprophylaxis of chloroquine-resistant falciparum malaria. *Med J Aust*. 1973; 1: 1265–70; b- Shanks GD, Edstein MD, Suriyamongkol V et al. Malaria chemoprophylaxis using proguanil/dapsone combinations on the Thai-Cambodian border. *Am J Trop Med Hyg*. 1992; 46: 643–8
- ⁷¹ Krudsood S, Imwong M, Wilairatana P et al. Artesunate-dapsoneproguanil treatment of falciparum malaria: genotypic determinants of therapeutic response. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005; 99: 142–9.
- ⁷² Curd FHS, Davey DG, Rose FL. Study on synthetic antimalarial drugs. X. Some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity. *Ann Trop Med Parasitol*. 1945; 39: 208–16.

- ⁷³ Carrington HC, Crowther AF, Davey DG et al. A metabolite of paludrine with high antimalarial activity. *Nature* **1951**; 168, 1080.
- ⁷⁴ Wernsdorfer WH. Chemoprophylaxis of malaria: underlying principles and their realization. *Med Trop (Mars)* **1990**; 50: 119–124.
- ⁷⁵ Watkins WM, Brandling-Bennett AD, Oloo AJ et al. Inadequacy of chlorproguanil 20 mg per week as chemoprophylaxis for falciparum malaria in Kenya. *Lancet* **1987**, i, 125–128.
- ⁷⁶ Fry M., Pudney M. Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2-[trans-4-(40-chlorophenyl) cyclohexyl]-3-hydroxy- 1,4-naphthoquinone (566C80). *Biochem Pharmacol.* **1992**, 43, 1545–1553.
- ⁷⁷ Vaidya A.B., Lashgari M.S., Pologe L.G., Morrissey J. Structural features of Plasmodium cytochrome b that may underlie susceptibility to 8-aminoquinolines and hydroxynaphthoquinones. *Mol Biochem Parasitol.* **1993**, 58, 33–42.
- ⁷⁸ Geary TG, Divo AA, Jensen JB - Stage specific actions of antimalarial drugs on *Plasmodium falciparum* in culture. *Am J Trop Med Hyg* **1989**, 40, 240–244.
- ⁷⁹ Dahl EI, Shock JL, Shenai Br, Gut J, Derisi JL, Rosenthal PJ. Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**, 50, 3124–3131.
- ⁸⁰ Djogbénu L. Lutte antivectorielle contre le paludisme et résistance des vecteurs aux insecticides. *Méd. Trop.* **2009**, 69-2, 160–164;
- ⁸¹ Devonshire AL, Field LM. Gene amplification and insecticide resistance. *Annu Rev Entomol* **1991**, 36, 1–23.
- ⁸² Hayward, R., Saliba, K. J., Kirk, K. The pH of the digestive vacuole of *Plasmodium falciparum* is not associated with chloroquine resistance. *J Cell Sci*, **2006**, 119, 1016–1025.
- ⁸³ Jambou R, Legrand E, Niang M, et al. Resistance of *Plasmodium falciparum* field isolates to in-vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6. *Lancet*, **2005**, 366, 1960–1963.
- ⁸⁴ Kimura M, Tanabe K, Krisna S, Tsuboi T, Ogura H. Gametocyte dominant expression of a novel type of ATPase in *Plasmodium yoelii*. *Mol Biochem Parasitol*, **1999**, 104, 331–336.
- ⁸⁵ Uhlemann AC, Cameron A, Eckstein-Ludwig U, Fischbarg J, Iserovich P, Zuniga FA, East M, Lee A, Brady L, Haynes RK et al. A single amino acid residue can determine the sensitivity of SERCAs to artemisinins. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2005**, 12:628–629.
- ⁸⁶ Krrishna S, Pulcini S, Fatih F, Staines H. Artemisinins and the biological basis for thePfATP6/SERCA hypothesis. *Trends in Parasitology*, **2010**, 26(11), 517–523.
- ⁸⁷ Briolant S., Almeras L., Fusai T., Rogier C., Pradines B. Cyclines et paludisme. *Med Trop* **2007**, 67, 86–96.
- ⁸⁸ Klayman DL. *Artemisia annua*: From weed to respectable antimalarial plant. *ACS Symp. Ser.* **1993**, 534, 242–255.
- ⁸⁹ Meshnick S.R., 1998. **From quinine to qinghaosu: historical perspectives.** In: Sherman, I.W. (Ed.). **Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis**, Protection, ASM Press, Washington, DC, pp. 341–353.
- ⁹⁰ Hien TT, White NJ. Qinghaosu. *Lancet* **1993**, 341, 603–608.
- ⁹¹ Ribeiro IR, Olhiano P. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Medicine Tropical (Mars)*, **1998**, 58(3 Suppl.), 50–53.
- ⁹² Ashton M, Nguyen DS, Nguyen VH, et al. Artemisinin kinetics and dynamics during oral and rectal treatment of uncomplicated malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **1998**, 63:482–493.
- ⁹³ Brossi A., Venugopalan B., Gerpe L.D., Yeh H.J.C., Flippen-Anderson J.L.; Buchs P., Luo L.D., Milhous W., Peters W. Arteether, a new antimalarial drug: synthesis and antimalarial properties. *J.Med. Chem.* **1988**, 31, 645–650.

- ⁹⁴ Lin A.J., Lee M., Klayman D.L., Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives. 2. Stereospecificity of the ether side chain. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1249–1252.
- ⁹⁵ Barradell L.B., Fitton, A. Artesunate: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of malaria. *Drugs* **1995**, 50, 714–741.
- ⁹⁶ Lin AJ, Miller RE. Antimalarial Activity of New Dihydroartemisinin Derivatives alpha.-Alkylbenzylic Ethers. *J. Med. Chem.*, **1995**, 38 (5), 764–770.
- ⁹⁷ Lin J.A., Klayman D.L., Milhouse W.K. Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives. *J. Med. Chem.* **1987**, 30 (11), 2147–2150.
- ⁹⁸ van Vianen P.H., Klayman D.K., Lin A.J., Lugt C.B., van Engen A.L., van der Kaay H.J., Mons, B. *Plasmodium berghei*: the antimalarial action of artemisinin and sodium artelinate in vivo and in vitro, studied by flow cytometry. *Exp. Parasitol.* **1990**, 70, 115–123.
- ⁹⁹ Brewer **1993**
- ¹⁰⁰ White N.J. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1997**, 41, 1413–1422.
- ¹⁰¹ Price R et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **1999**, 60:547–555.
- ¹⁰² Janse, C.J. et al. Comparison of in vivo and in vitro antimalarial activity of artemisinin, dihydroartemisinin and sodium artesunate in the *Plasmodium berghei* rodent model. *Int. J. Parasitol.* **1994**, 24, 589–594.
- ¹⁰³ a- Brewer T.G., Peggens J.O., Grate S.J., Petras J.M., Levine, B.S. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1994**, 88 (Suppl. 1), 33–36. b- Brewer T.G. et al. Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1994**, 51, 251–259.
- ¹⁰⁴ Brewer T.G., Genovese R.F., Newman D.B., Li Q. Factors relating to neurotoxicity of artemisinin antimalarial drugs ‘listening to arteether’. *Med. Trop.* **1998**, 58, 22–27.
- ¹⁰⁵ Maggs J.L., Madden S., Bishop L.P., O’Neill P.M., Park B.K. The rat biliary metabolites of dihydroartemisinin, an antimalarial endoperoxide. *Drug Metab. Dispos.* **1997**, 25, 1200–1204 in Ploypradith P. Development of artemisinin and its structurally simplified trioxane derivatives as antimalarial drugs *Acta Tropica* **2004**, 89, 329–342.
- ¹⁰⁶ O’Neill, P.M. et al. Synthesis, antimalarial activity, biomimetic iron(II) chemistry, and in vivo metabolism of novel, potent C-10-phenoxy derivatives of dihydroartemisinin. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 58–68.
- ¹⁰⁷ Borstnik K., Paik Ik-h., Shapiro T.A. Posner G.H. Antimalarial chemotherapeutic peroxides: artemisinin, yingzhaosu A and related compounds. *Int. J. Parasit.* **2002**, 32, 1661–1667.
- ¹⁰⁸ Lin A.J., Zikry A.B., Kyle D.E. Antimalarial activity of new dihydroartemisinin derivatives. 7. 4-(*p*-Substituted phenyl)-4(R or S)-[10(α or β)-dihydroartemisininoxy]butyric acids. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1396–400.
- ¹⁰⁹ Lin A.J., Miller R.E. Antimalarial activity of new dihydroartemisinin derivatives. 6. α -alkylbenzylic ethers. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 764–770.
- ¹¹⁰ O’Neill P.M., Bishop L.P., Storr R.C., Hawley S.R., Maggs J.L., Ward S.A., Park B.K. Mechanism-based design of parasite-targeted artemisinin derivatives: synthesis and antimalarial activity of benzylamino and alkylamino ether analogues of artemisinin. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4511–4514.
- ¹¹¹ Pu YM, Torok DS, Ziffer H. Synthesis and antimalarial activities of several fluorinated artémisinine derivatives. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4120–4124.
- ¹¹² Abouabdellah A, Begue J-P, Bonnet-Delpon D, Gantier J-C, Nga TTT, Thac TD. Synthesis and in vivo antimalarial activity of 12 α -trifluorométhyl-hydroartemisinin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2717–2720.

- ¹¹³ Magueur G., Crousse B., Charneau S., Grellier P., Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D. Fluoroartemisinin: trifluoromethyl analogues of artemether and artesunate. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2694–2699.
- ¹¹⁴ Borstnik K, Paik Ik-h, Shapiro TA, Posner G.H. Antimalarial chemotherapeutic peroxides: artemisinin, yingzhaosu A and related compounds. *Int. J. Parasit.* **2002**, 32, 1661–1667.
- ¹¹⁵ Jung M., Li X., Bustos D.A., ElSohly H.N., McChesney J.D., Milhous W.K., Synthesis and antimalarial activity of (±)-deoxoartemisinin. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1516–1518.
- ¹¹⁶ Avery M.A. et al. Structure–activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 7. Direct modification of (+)-artemisinin and in vivo antimalarial screening of new, potential preclinical antimalarial candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4321–4335.
- ¹¹⁷ Grellepois F. et al. Orally active antimalarials: hydrolytically stable derivatives of 10-trifluoromethyl anhydrodihydroartemi-sin-in. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1423–1433.
- ¹¹⁸ Posner, G.H. et al. Orally active, water-soluble antimalarial 3-aryltrioxanes: short synthesis and preclinical efficacy testing in rodents. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3824–3828.
- ¹¹⁹ Avery M.A., Alvim-Gaston M., Vroman J.A., Wu B., Ager A., Peters W., Robinson B.L., Charman W. Structure–activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 7. Direct modification of (+)-artemisinin and in vivo antimalarial screening of new, potential preclinical antimalarial candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4321–4335.
- ¹²⁰ Chorki F., Grellepois F., Crousse B., Ourevitch M., Bonnet-Delpon D., Begue J.-P. Fluoroartemisinins: difluoromethylene ketones. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7858–7863.
- ¹²¹ Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D. **Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor.** EDP Sciences and CNRS Editions, Paris **2005** (366 pp.).
- ¹²² Torok D.S., Ziffer H., Meshnick S.R., Pan X.-Q. Synthesis and antimalarial activities of N-substituted 11-azaartemisinins. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 5045–5050.
- ¹²³ Avery M.A., Gao F., Chong W.K.M., Mehrotra S., Jennings-White, C. The organic and medicinal chemistry of artemisinin and analogues. *Trends Org. Chem.* **1993**, 4, 413–468.
- ¹²⁴ Avery MA, Bonk JD, ChongWKM, Mehrotra S, Miller R, Milhous W, Goins DK, Venkatesan S, Wyandt C, Khan I, Avery BA. Structure–activity relationships of the antimalarial agent artemisinin, 2. Effect of heteroatom substitution at O-11: synthesis and bioassay of N-alkyl-11-aza-9-desmethyartemisinins. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 5038–5044.
- ¹²⁵ Muraleedharan K.M., Avery M.A. Progress in the development of peroxide-based anti-parasitic agents. *Drug Discov. Today* **2009**, 14, 15/16, 793–803.
- ¹²⁶ Mekonnen B., Weiss E., Katz E., Ma J., Ziffer H., Kyle D.E. Synthesis and antimalarial activities of base-catalysed adducts of 11-azaartemisinin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 8, 1111–1116.
- ¹²⁷ Haynes R.K. et al. Artemisone-a highly active antimalarial drug of the artemisinin class. *Angew. Chem.* **2006**, 45, 2082–2088.
- ¹²⁸ Vivas L. et al. Antimalarial efficacy and drug interactions of the novel semisynthetic endoperoxide artemisone in vitro and in vivo. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, 59, 658–665.
- ¹²⁹ Nagelschmitz J. et al. First assessment in humans of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and ex vivo pharmacodynamic antimalarial activity of the new artemisinin derivative artemisone. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 3085–3091.
- ¹³⁰ Venugopalan B., Bapat C.P., Karnik P.J., Chatterjee D.K., Iyer N., Lepcha D. Antimalarial activity of novel ring-contracted artemisinin derivatives. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1922–1927.

- ¹³¹ Posner G.H. et al. Malaria-infected mice are cured by a single dose of novel artemisinin derivatives. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2516–2519.
- ¹³² Posner G.H., Oh C.H., Webster H.K., Ager A.L.J., Rossan R.N. New, antimalarial, tricyclic 1,2,4-trioxanes: evaluations in mice and monkeys. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1994**, 50, 522–526.
- ¹³³ Ramirez A.P., Thomas A.M., Woerpel K.A. Preparation of Bicyclic 1,2,4-Trioxanes from γ,δ -Unsaturated. *Org Lett.* **2009**, 11(3): 507–510.
- ¹³⁴ Griesbeck AG, Höinck L-O, Lex J., Neudörfl J, Blunk D, El-Idreesy TT. 1,2,5,10,11,14-hexaoxadispiro[5.2.5.2]hexadecanes: Novel Spirofused Bis-Trioxane Peroxide. *Molecules* **2008**, 13, 1743–1758.
- ¹³⁵ Uhlemann A.-C., Wittlin S., Matile H., Bustamante L.Y, Krishna S. Mechanism of Antimalarial Action of the Synthetic Trioxolane RBX11160 (OZ277). *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51, 667–672.
- ¹³⁶ Tang Y et al. Weak base dispiro-1,2,4-trioxolane : potent antimalarial ozonides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1260–1265.
- ¹³⁷ Kim H.-S. et al. Synthesis and antimalarial activity of cyclic peroxides, 1,2,4,5,7-pentoxocanes and 1,2,4,5-tetroxanes. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2604–2609.
- ¹³⁸ Dong Y. Synthesis and antimalarial activity of 1,2,4,5-tetraoxanes. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, 2, 113–123.
- ¹³⁹ Kim H.-S. et al. Synthesis and antimalarial activity of novel medium-sized 1,2,4,5-tetraoxacycloalkanes. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2357–2361.
- ¹⁴⁰ Dechy-Cabaret O., Benoit-Vical F., Robert A., Meunier B. Preparation and antimalarial activities of trioxaquinones, new modular molecules with a trioxane skeleton linked to a 4-aminoquinoline. *ChemBioChem*, **2000**, 1, 281–283.
- ¹⁴¹ Benoit-Vical F, Lelievre J, Berry A, Deymier C, Dechy-Cabaret O, Cazelles J, Loup C, Robert A, Magnaval JF, Meunier B. Trioxaquinones are new antimalarial agents active on all erythrocytic forms, including gametocytes. *Antimicrob Agents Chemother.* **2007**, 51, 1463–1472.
- ¹⁴² Coslédan F, Fraisse L, Pellet A, Guillou F, Mordmuller B, Kremsner PG, Moreno A, Mazier D, Maffrand JP, Meunier B. Selection of a trioxaquinone as an antimalarial drug candidate. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2008**, 105, 17579–17584.
- ¹⁴³ Šolaja B.A. et al. Mixed steroidal 1,2,4,5-tetraoxanes: antimalarial and antimycobacterial activity. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3331–3336.
- ¹⁴⁴ Jefford C.W. New developments in synthetic peroxidic drugs as artemisinin mimics. *Drug Discovery Today.* **2007**, 12, 487–495.
- ¹⁴⁵ Kawanishi M. et al. Structure-activity relationship of antimalarial spongean peroxides having a 3-methoxy-1,2-dioxane structure. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5297–5307.
- ¹⁴⁶ Cointeaux L., Berrien J.F., Peyrou V., Provot O., Ciceron L., Danis M., Robert A. Meunier B., Mayrargue J. Synthesis and antimalarial activity of 2-methoxyprop-2-ylperoxides derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 75–77.
- ¹⁴⁷ Hamada Y., Tokuhara H., Masuyama A., Nojima M., Kim H.-S., Ono K., Ogura N., Wataya Y. Synthesis and Notable Antimalarial Activity of Acyclic Peroxides, 1-(alkyldioxy)-1-(methyldioxy)cyclododecanes. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1374–1378.
- ¹⁴⁸ Krungkrai S.R., Yuthavong Y. The antimalarial action on *Plasmodium falciparum* of qinghaosu and artesunate in combination with agents which modulate oxidant stress. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **1987**, 81, 710–714.
- ¹⁴⁹ Meshnick S., Taylor T.E., Kamchonwongpaisan S. Artemisinin and the antimalarial endoperoxides: from herbal remedy to targeted chemotherapy. *Microbiol Rev.* **1996**, 60, 301–315.

- ¹⁵⁰ Paitayatat, S., Tarnchompoo, B., Thebtaranonth, Y., Yuthavong, Y. Correlation of antimalarial activity of artemisinin derivatives with binding affinity with ferroprotoporphyrin IX. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 633–638.
- ¹⁵¹ Meshnick S.R., Yang Y.-Z., Lima V., Kuypers F., Kamchonwongpaisan S., Yuthavong Y. Iron-dependent free radical generation from the antimalarial agent artemisinin (qinghaosu). *Antimicrob Agents Chemother.* **1993**, 37, 1108–1114.
- ¹⁵² Jian Li, Bing Zhou. Biological Actions of Artemisinin: Insights from Medicinal Chemistry Studies, *Molecules*, www.mdpi.com/journal/molecules, **2010**.
- ¹⁵³ Cumming J.N., Ploypradith P., Posner G. Antimalarial activity of artemisinin (Qinghaosu) and related trioxanes: mechanism(s) of action. *Adv Pharmacol.* **1996**, 37, 253–297.
- ¹⁵⁴ Robert A., Meunier B. Is alkylation the main mechanism of action of the antimalarial drug artemisinin? *Chem Soc Rev.* **1998**, 7, 273–279.
- ¹⁵⁵ a- Sharpless K.B., Michaelson. High stereo- and regioselectivities in the transition metal catalyzed epoxidations of olefinic alcohols by tert-butyl hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136–6137. b- Höft E. ed Organic peroxygen Chemistry, Topics in Current Chemistry 164, Springer-Verlag, Berlin **1993** (p 69-76).
- ¹⁵⁶ Rizzardo E, Salomon DH. Acid-Induced Free-Radical Decomposition of Hydroperoxides: Polymerization of Methyl Methacrylate with Tert-Butyl Hydroperoxide and Sulfuric Acid. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1980**, A-14, 33–50.
- ¹⁵⁷ Skhreiber S.L., Liew W. Iron/copper promoted fragmentation reactions of α alkoxyhydroperoxides. The conversion of octalins into fourteen membered ring macrolides. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107(10), 2980–2982.
- ¹⁵⁸ Winley J. The chemistry of functional group- The chemistry of peroxides, Patai Eds, **1983**, 566 p.
- ¹⁵⁹ Rieche A, Bischoff. C. Alkylperoxyde, XXVI. Die umacetalisierung von acetalen mit wasserstoffperoxyd, eine allgemein anwendbare method zur darstellung von α -hydroperoxydialkyläthern (ätherhydroperoxyde). *Chem Ber.* **1961**, 94, 2722–2726.
- ¹⁶⁰ Schreiber SL. Fragmentation reaction of alpha alcoxy hydroperoxides and application to the synthesis of the macrolide ($\pm$) Recifeiolide. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6163–6165.
- ¹⁶¹ Li YHao, H.-D., Zhang Q., Wu Y. A Broadly Applicable Mild Method for the Synthesis of gem-Diperoxides from Corresponding Ketones or 1,3-Dioxolanes. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1615–1618.
- ¹⁶² Kovac F. The formation of peroxides from vinyl ethers in the presence of silica-gel. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 5313–5314.
- ¹⁶³ Žmitek K, Marko Zupan M, Stavber S, Iskra J. The effect of iodine on the peroxidation of carbonyl compounds. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (17), 6534–6540.
- ¹⁶⁴ Mostowicz D, Jurczak M, Hamann HJ, Höft E, Chmielewski M. Oxidation of glycals with hydrogen peroxide. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2617–2621.
- ¹⁶⁵ Ghorai P., Dussault P.H. Mild and Efficient Re(VII)-Catalyzed Synthesis of 1,1-Dihydroperoxides. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4577–4579.
- ¹⁶⁶ Iskra J, Bonnet-Delpon D., Begue J-P. One-pot synthesis of non symmetric tetraoxanes with the H₂O₂/MTO/fluorous alcohol system. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6309–6312.
- ¹⁶⁷ Jin H-X, Liu H-H, Zhang Q, Wu Y-K. Synthesis of 1,6,7-trioxa-spiro[4.5]decanes. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5767–5769.
- ¹⁶⁸ Zhang Qi, Jin H-X, Wu Y. A facile access to bridged 1,2,4-trioxanes. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11627–11634.
- ¹⁶⁹ Filiatre C, Brigand G, Lalande R. Peroxydation d'hétérocycles oxygénés. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1, 170–176.

- ¹⁷⁰ Dussault P.H., Sahli A. 2-Methoxyprop-2-yl Hydroperoxide: A Convenient Reagent for the Synthesis of Hydroperoxides and Peracids. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1009–1012.
- ¹⁷¹ Nicolaou KC, Chucholowski A, Dolle RE, Randall JL. Reactions of glycosylfluorides. Synthesis of O-, S-, and N-glycosides. *J. chem. Soc., Chem Commun.* **1984**, 17, 1155–1156.
- ¹⁷² Ogibin Yu. N., Terent'ev A.O., Ananikov V.P., Nikishin G.I. Synthesis of nine -, ten-, and fifteen-membered alkenolides by the oxidative cleavage of the bridging C=C bond in 2-oxabicycloalkenes. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, 50, 2149–2155.
- ¹⁷³ Žmitek K., Zupan M., Iskra J. α -Substituted organic peroxides: synthetic strategies for a biologically important class of gem-dihydroperoxide and perketal derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3895–3908.
- ¹⁷⁴ Dufraisse C., Rigaudy J., Izoret G. Additions des hydroperoxydes aux doubles liaisons activées des éthers de type vinylique. *C. R. Acad. Sciences*, **1953**, 2086–2088.
- ¹⁷⁵ Criegee R. Mechanism of Ozonolysis. *Angewandte Chemie International Edition in English*. **1975**, 14(11), 745–752.
- ¹⁷⁶ Geletneky C., Berger S. The Mechanism of Ozonolysis Revisited by ¹⁷O-NMR Spectroscopy. *European Journal of Organic Chemistry*. **1998**, 1998(8), 1625–1627.
- ¹⁷⁷ Schreiber SL, Claus RE, Reagean J. Ozonolytic cleavage of cycloalkenes to terminally differentiated products. *Tetrahedron Letters*. **1982**, 23, 3867–3870.
- ¹⁷⁸ Pospelov M.V., Menyailo A.T., Bortyan T.A., Ustynyuk Yu. A., Petrosyan VS. Synthesis of some α -alkoxyalkyl hydroperoxydes. Translated from *Zhurnal organicheskoi khimii* in **1973**, 9, 311–316.
- ¹⁷⁹ Sanderson J.R., Paul K., Story P.R., Denson D.D., Alford J.A. Macrocycles. The synthesis and thermal decomposition of some disubstituted dicyclohexylidene diperoxides. *Synthesis* **1975**, 159–161.
- ¹⁸⁰ Ramirez A, Woerpel KA. Synthesis of 1,2 dioxolanes by annulation reactions of peroxy-carbenium ions with alkenes. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4617–4620.
- ¹⁸¹ Ghorai P., Dussault P.H. Broadly Applicable Synthesis of 1,2,4,5-Tetraoxanes. *Org. Lett.* **2009**, 11, 213–216.
- ¹⁸² Wang X., Dong Y., Creek D., Chollet J., Charman A., Tomas J.S., Scheurer C., Snyder C., Vennerstrom J.L. Spiro- and dispiro-1,2-dioxolanes: contribution of iron(II)-mediated one-electron vs two-electron reduction to the activity of antimalarial peroxides. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 5840–5847.
- ¹⁸³ Fujisaka T., Miura M., Nojima M., Kusabayashi S. Synthesis and reaction of 1,2,4-trioxanes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1989**, 1031–1039.
- ¹⁸⁴ Solaja B.A., Terzic N, Pocsfalvi G., Gerena L., Tinant B., Opsenica D, Milhous W.K. Mixed Steroidal 1,2,4,5-Tetraoxanes: Antimalarial and Antimycobacterial Activity. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3331–3336.
- ¹⁸⁵ Opsenica I, Terzic N, Opsenica D, Angelovski G., Lehnig M., Eilbracht P., Tinant B., Juranic Z., Smith K.S., Yang Y.S., Diaz D.S., Smith P.L., Milhous W.K., Dokovic D. Solaja B.A. Tetraoxane Antimalarials and Their Reaction with Fe(II). *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3790–3798.
- ¹⁸⁶ Griesbeck AG., Höinck L-O., Lex J., Neudörfl J., Blunk D., El-Idreesy T.T. 1,2,5,10,11,14-Hexaoxadispiro[5.2.5.2]hexadecanes: Novel Spirofused Bis-Trioxane Peroxides. *Molecules* **2008**, 13, 1743–1758.
- ¹⁸⁷ **a-** Griesbaum K, Liu X, Dong Y. Diozonides from coozonolyses of suitable O-methyl oximes and ketones. *Tetrahedron* **1997**, 5463–5470. **b-** Griesbaum K. New avenues to ozonides. *Trends Org. Chem.* **1997**, 6, 145–168.
- ¹⁸⁸ Tang Y, Dong Y, Karle JM, DiTusa CA, Vennerstrom JL. Synthesis of tetrasubstituted ozonides by the Griesbaum coozonolysis reaction: Diastereoselectivity and functional group transformations by post-ozonolysis reactions. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6470–6473.

- ¹⁸⁹ Stenberg V.I., Wang C.T., Kulevsky N. Photochemical oxidations. III. Photochemical and thermal behavior of alpha-hydroperoxytetrahydrofuran and its implications concerning the mechanism of photooxidation of ethers. *J. Org. Chem.* **1970**, 35 (6), 1774–1777.
- ¹⁹⁰ Norihiro Tada, Lei Cui, Hiroaki Okubo, Tsuyoshi Miura, Akichika Itoh. An Efficient Synthesis of gem-Dihydroperoxides with Molecular Oxygen and Anthracene under Light Irradiation. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, 352, 2383–2386.
- ¹⁹¹ Oppolzer W. Regio- and stereo-selective syntheses of cyclic natural products by intramolecular cycloaddition – and ene-reactions. *Pure Appl. Chem.*, **1981**, 53, 1181–1201.
- ¹⁹² Schenck G.O., Eggert H., Denk W. Photochemische Reaktionen III. Über die Bildung von Hydroperoxyden bei photosensibilisierten Reaktionen von O₂ mit geeigneten Akzeptoren, insbesondere mit α- und β-Pinen. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 584, 177–198.
- ¹⁹³ Alberti M.N., Orfanopoulos M.L. Unraveling the Mechanism of the Singlet Oxygen Ene Reaction: Recent Computational and Experimental Approaches. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9414–9421.
- ¹⁹⁴ **a-** Orfanopoulos M., Grdina M.B., Stephenson L.M. Site specificity in the singlet oxygen-trisubstituted olefin reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 275–276. **b-** Schulte-Elte K.H.; Rautenstrauch V. Preference for the syn ene additions of ¹O₂ to 1-methylcycloalkenes. Correlation with ground-state geometry. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1738–1740.
- ¹⁹⁵ **a-** Rousseau G., Le Perche P., Conia J.M. Stereochemical course in the addition of singlet oxygen to vinylcyclopropane derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2517–2520. **b-** Lerdal D., Foote C.S. Chemistry of singlet oxygen. XXVII. Directing effect of methoxy group in additions to methoxystyrenes. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3227–3230.
- ¹⁹⁶ Foote CS, Wuesthoff MT, Wexler S, Burstain IG, Denny R, Schenck GO, Schulte-Elte K-H. Photosensitized oxygenation of alkyl-substituted furans. *Tetrahedron* **1967**, 2583–2599.
- ¹⁹⁷ D. Swern, ed., **Organic Peroxides**, Vol. II, Wiley-Interscience, New York, **1971**.
- ¹⁹⁸ Friedrich E., Lutz W. Sensibilisierte photooxygenierung von silenoethern cyclischer ketone. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 1245–1263.
- ¹⁹⁹ Jefford CW, Rimbault CG. Reaction of singlet oxygen with norbornenyl ethers. Characterization of dioxetanes and evidence for zwitterionic peroxide precursors. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6437–6445.
- ²⁰⁰ Adam W, Eggelte H-J., Rodriguez A. A Convenient Method for the Preparation of Bicyclic Ozonides Possessing the 2,3,7-Trioxabicyclo[2.2.1]-heptane Structure. *Synthesis*, **1979**, 5, 383–384.
- ²⁰¹ Meijer EW, Wynberg H. Singlet oxygen oxidation of enol ether; The synthesis of optically active 1,2-dioxetane-I. *Tetrahedron Letters*, **1979**, 41, 3997–4000.
- ²⁰² Nguyen V-H, Nishino H, Kurosawa K. Convenient synthesis of 3-cyano-4,5 dihydrofurans and 4 cyano-1,2-dioxan-3-ols using acylacetonitrile building block. *Tetrahed. Lett.* **1996**, 4949–4952.
- ²⁰³ Tategami S-I., Yamada T., Nishino H., Korp J.D., Kurosawa K. Formation of 1,2-dioxacyclohexanes by the reaction of alkenes with tris(2,4-pentanedionato)manganese(III) or with β-ketocarbonyl compounds in the presence of manganese(III) acetate. *Tetrahed. Lett.* **1990**, 31, 6371–6374.
- ²⁰⁴ Firozalan Choxdhury, Hiroshi Nishino, Kazu Kurosawa. One-pot synthesis of azabicyclic peroxides from tetramic acid derivatives by manganese (III)-mediated oxidative [2+2+2] cycloaddition. *Tetrahed. Lett.* **1998**, 29(43), 7931–7934.
- ²⁰⁵ Jefford C.W., Kohmoto S., Jaggi D., Timari G., Rossier J.C., Rudaz M., Barbuzzi O., Gérard D., Burger U., Kamalaprija P., Mareda J., Bernardinelli G., Manzanares I., Canfield C.J., Fleck S.L., Robinson B.L., Peters W.

Synthesis, Structure, and Antimalarial Activity of Some Enantiomerically Pure, cis-fused cyclopenteno-1,2,4-trioxanes. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, 78, 647–662.

²⁰⁶ Posner, G.H., Jeon H.B., Polypradith P, Paik I.-H., Borstnik K., Xie S., Shapiro T.A. Orally active, water-soluble antimalarial 3-aryltrioxanes: short synthesis and preclinical efficacy testing in rodents. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3824–3828.

²⁰⁷ Singh C. Preparation of β -hydroxyhydroperoxides by photooxygenation of allylic alcohols and their elaboration into 1,2,4-trioxanes. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6901–6902.

²⁰⁸ Klaymann DL Quinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from china. *Sciences* **1985**, 228, 1049–1055.

²⁰⁹ Jefford C.W., McGoran E.C., Boukouvalas J., Richardson G., Robinson B.L., Peters W. Synthesis of New 1,2,4-Trioxanes and Their Antimalarial Activity. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1805–1812.

²¹⁰ Jefford C.W., Velarde J.A., Bernardinelli G., Bray D.H., Warhurst D.C., Milhous W.K. Synthesis, Structure, and Antimalarial Activity of Tricyclic 1,2,4-Trioxanes Related to Artemisinin. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2775–2788.

²¹¹ Posner G.H., McGarvey D.J., Oh C.H., Kumar N., Meshick S.R. Structure–activity relationships of lactone ring-opened analogs of the antimalarial 1,2,4-trioxane artemisinin. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 607–612.

²¹² Avery M.A., Gao F., Chong W.K.M., Hendrickson T.F., Inman W.D., Crews P. Synthesis, Conformational Analysis and Antimalarial Activity of Tricyclic Analogs of Artemisinin. *Tetrahedron* **1994**, 50, 957–972.

²¹³ Posner G.H., Oh C.H., Gerena L., Milhous W.K. Extraordinarily Potent Antimalarial Compounds - New, Structurally Simple, Easily Synthesized, Tricyclic 1,2,4-Trioxanes. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2459–2467.

²¹⁴ Posner G.H., Cumming J.N., Woo S.H., Ploypradith P., Xie S.J., Shapiro T.A. Orally Active Antimalarial 3-Substituted Trioxanes: New Synthetic Methodology and Biological Evaluation. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 940–951.

²¹⁵ **a-** Vennerstrom J.L. Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate. *Nature* **2004**, 430, 900–904. **b-** Dong Y., Chollet J., Matile H, Charman S.A., Chiu F.C.K. et al. Spiro and dispiro-1,2,4-trioxolanes as antimalarial peroxides: charting a workable SAR using simple prototypes. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 4953–4961.

²¹⁶ Camuzat-Dedenis B. Thèse de doctorat d'Université, Paris XI, 4 décembre **2002**, n° série 753. Chatenay-Malabry. 25–26.

²¹⁷ Cointeaux L. Thèse de doctorat d'Université, Paris XI, 19 décembre **2002**, n° série 754.

²¹⁸ Tran H. A. Thèse de doctorat en Pharmacie, Paris XI, 27 mai **2005**, n° série 94/2002.

²¹⁹ Hamzaoui M. Thèse d'Université, Paris 11, 9 octobre **1997**, n° série 532.

²²⁰ Cazelles J, Camuzat-Dedenis B., Provot O, Robert A, Mayrargue J, Meunier B. Alkylating properties of synthetic trioxanes related to artemisinin.. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **2000**, 1265–1267.

²²¹ Provot O, Camuzat-Dedenis B, Hamzaoui M, Moskowitz H, et al. Structure-Activity Relationships of Synthetic Tricyclic Trioxanes Related to Artemisinin: Unexpected Alkylative Property of a 3-Methoxymethyl Analog.. *Eur J Org. Chem.*, **1999**, 1935–1938.

²²² Cointeaux L., Berrien J.-F., Peyrou V., Provot O, Ciceron L., Danis M., Robert A., Meunier B, Mayrargue J. Synthesis and antimalarial activity of 2-methoxyprop-2-yl peroxides derivatives. *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 75–77.

²²³ Avery M.A, Mehrotra S., Bonk J.D., Vroman J.A., Goins D.K., Miller R. Structure–Activity Relationships of the Antimalarial Agent Artemisinin. 4. Effect of Substitution at C-3. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2900–2906.

²²⁴ Provot O, Hamzaoui M, Huy DN, Mayrargue J, Moskowitz H. Diastereoselective Synthesis of a simplified analogue of artemisinin with a substituted ring junction. *Heterocyclic commun.* **1996**, 2, 267–271.

- ²²⁵ Hamzaoui M, Provot O, Grégoire F, Riche C et al Enantioselective synthesis of functionalized 2-oxo-cyclohexane carbonitriles. Access to a trioxane analogue of artemisinin. *Tetrahedron asymmetry*, **1997**, 8, 2085–2088.
- ²²⁶ Murray R.W., Agarwal S.K. Ozonolysis of some tetrasubstituted ethylenes. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4698–4702.
- ²²⁷ Keaveney W.P., Berger M.G., Pappas J.J. Direction of cleavage of primary ozonides in the methanolic ozonolyses of styrene, propenylbenzene, and 2-methylpropenylbenzene. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1537–1542.
- ²²⁸ Dussault P.H, Sahli A.S. An oléfination-based route to unsaturated hydroperoxydes. *Tetrahedron lett.* **1990**, 31, 5117–5120.
- ²²⁹ Galli C. “Cesium ion effect” and macrocyclization. A critical review. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, 24, 287–307.
- ²³⁰ Dussault P.H., Zope U.R., Westermeyer T.A. 2-(2-Methoxyethoxy)prop-2-yl Hydroperoxide: An Easily Handled Reagent for the Synthesis of Alkylhydroperoxides. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8267–8268.
- ²³¹ Tokuyasua T., Masuyamaa A., Nojima M., McCulloughb K. J., Kimc H.-S., Watayac Y. Yingzhaosu A analogues: synthesis by the ozonolysis of unsaturated hydroperoxides, structural analysis and determination of anti-malarial activity. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 28, 5979–5984.
- ²³² White W.A., Weingarten H. A versatile new enamine synthesis. *J. Org. Chem.* **1967**, vol 32, 1, 213–214.
- ²³³ Comi R., Franck R.W., Reitano M, Weinreb S.M. A preparation of enamine. *Tetrahedron lett.* **1973**; vol 14, 33, 3107–3109.
- ²³⁴ Stork G, Brizzolara A, Landesman H et al. The enamine alkylation and acylation of carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207–222.
- ²³⁵ Gosney I., Rowley A.G., dans *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis* (Ed.: J.I.G. Cadogan), Academic Press, London, **1979**, pp.17–153.
- ²³⁶ Schlosser M. The stereochemistry of the Wittig reaction. *top stereochem*, **1970**, 5, 1–30.
- ²³⁷ Pospisil J., Pospisil T., Marko I.E. Sulfoxides in Julia-Lythgoe Olefination: Efficient and Stereoselective Preparation of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Olefins. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2373–2376.
- ²³⁸ Peterson D.J. Carbonyl olefination reaction using silyl-substituted organometallic compounds. *J. Org. Chem.* **1968**, 33 (2), 780–784.
- ²³⁹ Petasis N.A., Bzowej E.I. Titanium-mediated carbonyl olefinations. 1. Methylenations of carbonyl compounds with dimethyltitanocene. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (17), 6392–6394.
- ²⁴⁰ Tebbe F.N., Parshall G.W., Reddy G.S. Olefin homologation with titanium methylene compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (11), 3611–3613.
- ²⁴¹ **a-** Takai K, Hotta Y, Oshima K, Nozaki H. Effective methods of carbonyl methylenation using $\text{CH}_2\text{I}_2\text{-Zn-Me}_3\text{Al}$ and $\text{CH}_2\text{Br}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ system. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2417–2420. **b-** Lombardo L. Methylenation of carbonyl compounds with $\text{Zn-CH}_2\text{Br}_2\text{-TiCl}_4$ Application to gibberellins. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4293–4296.
- ²⁴² Srikrishna A., Nagamani S.A. A short an efficient regioselective approach to the C-6 to C-19 segment of bifurcaranes and a formal total synthesis of β -microbiotene, microbiotol and cyclocuparanol. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I.* **1999**, 23, 3393–3394.
- ²⁴³ **a-** Lebel H., Paquet V. Highly chemoselective rhodium-catalysed methylenation of fluorine- containing ketones. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1671–1674. **b-** Lebel H., Guay D., Paquet V., Huard K. Highly efficient synthesis of terminal alkenes from ketones. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3047–3050.
- ²⁴⁴ Gillespie P., Ramirez F., Ugi I., Marquarding D. Displacement Reactions of Phosphorus (V) Compounds and Their Pentacoordinate Intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 91–119.

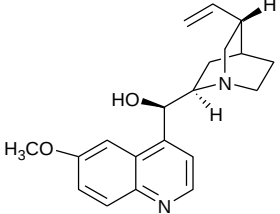
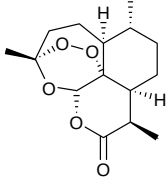
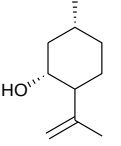
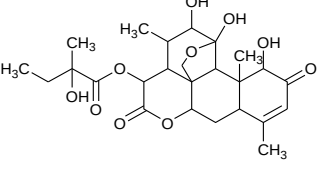
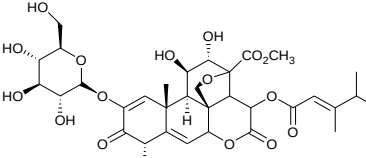
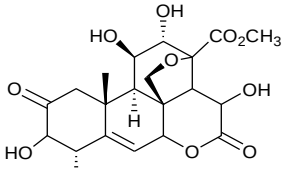
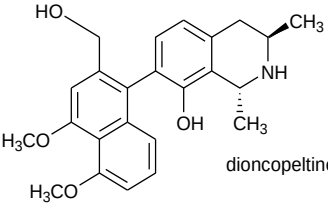
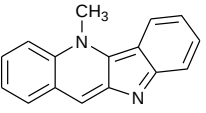
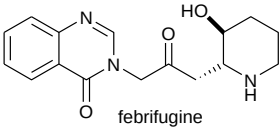
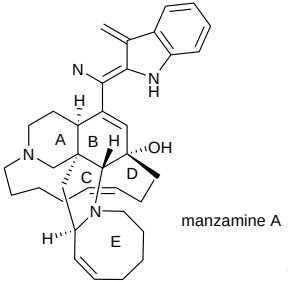
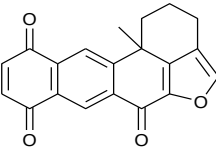
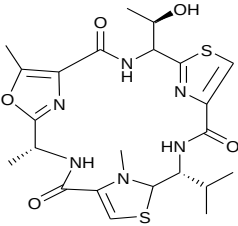
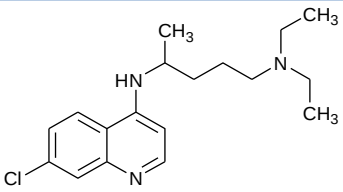
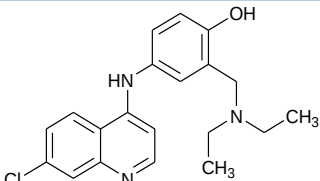
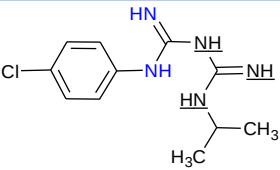
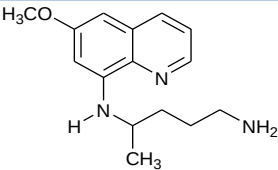
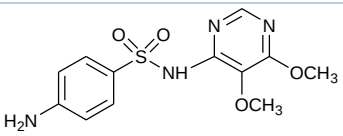
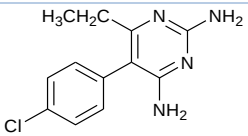
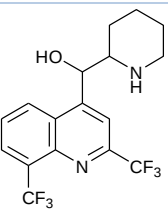
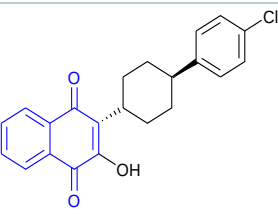
- ²⁴⁵ Marcos I.S., Escola M.A., Moro R.F. et al. Synthesis of novel antitumoural analogues of dysidiolide from *ent*-halimic acid. *Bio. Org.* **2007**, 15, 5719–5737.
- ²⁴⁶ Milcent R. **Chimie organique. Stéréochimie, entités réactives et réactions**. EDP Sciences, **2007**. Espagne, ISBN: 978-2-86883- 875-9, p723.
- ²⁴⁷ Ogibin Yu. N., Terent'ev A.O., Nikishin G.I. Ring expansion reaction of 1-hydroperoxy-16-oxabicyclo[10.4.0]hexadecane catalysed by copper ions: use in the synthesis of 15-pentadecanolide. *Russ. Chem. Bull.*, **1998**, 47, 1166–1169.
- ²⁴⁸ Grant P.K., Chee K.L., Prasad JS, Tho M.Y. Ozonolysis of derivatives of Labda-8(17),14-dien-13-ol(Manool) and their conversion into large ring unsaturated lactones. *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 711–785.
- ²⁴⁹ Pretsch E, Clerc T, Seibl J, Simon W. **Spectral data for structure determination of organic compounds**. Springer-Verlag, **1989**, C72.
- ²⁵⁰ Pretsch E, Bühlmann P, Affolter C. **Structure determination of organic compounds. Tables of spectral data**. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. **2000**, p94.
- ²⁵¹ Lesfauries R. Mémoire de master. Université Paris IX. **2004**
- ²⁵² Hamada Y., Tokuhara H., Masuyama A., Nojima M., Kim H.-S., Ono K., Ogura N., Wataya. Y. Synthesis and Notable Antimalarial Activity of Acyclic Peroxides, 1-(Alkyldioxy)-1-(methyldioxy)cyclododecanes. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1374–1378.
- ²⁵³ Burger medicinal chemistry part II **The basis of Medicinal Chemistry**. fourth edited by Manfred E. Wolff, **1979**. John Wiley&sons Ltd, Chichester, UK. 1302p.
- ²⁵⁴ Kalra BS, Chawla S, Gupta P, Valecha N. Screening of antimalarial drugs: An overview. *Indian J. Pharmacol.* **2006**, 38, 5–12.
- ²⁵⁵ Bruce-Chwatt et al. **1985**, cité par OMS **2006**
- ²⁵⁶ Rieckmann K.H., Campbell G.H., Sax L.J., Mrema J.E. Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*. An in vitro microtechnique. *Lancet* **1978**, i: 22–23.
- ²⁵⁷ Desjardins R.E., Canfield C.J., Haynes J.D., Chulay J.D. Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semi-automated microdilution technique. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **1979**, 16: 710–718.
- ²⁵⁸ Garavito G., Bertani S., Rincon J., Maurel S., Monje M.C., Landau I., Valentin A., Deharo E. Blood schizontocidal activity of methylene blue in combination with antimalarials against *Plasmodium falciparum*. *Parasite*, **2007**, 135–140.

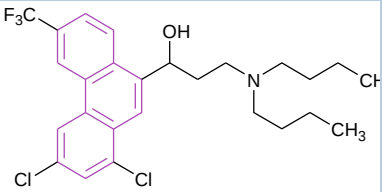
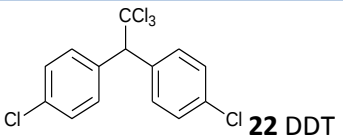
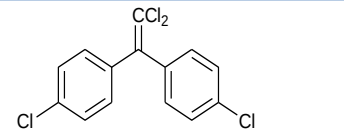
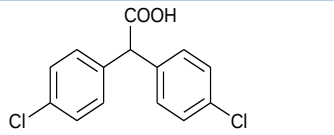
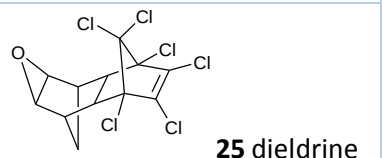
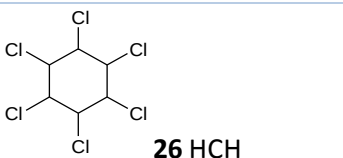
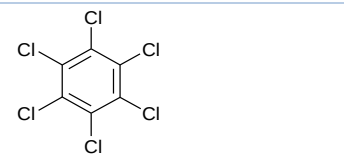
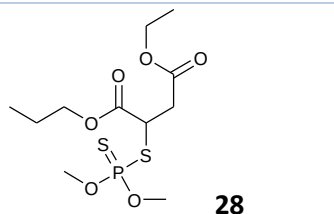
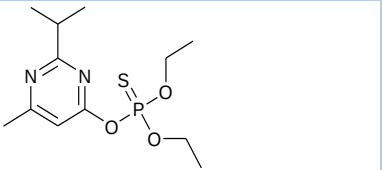
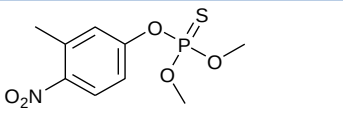
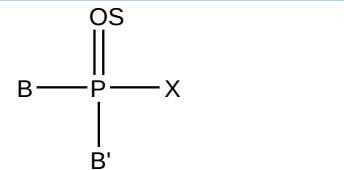
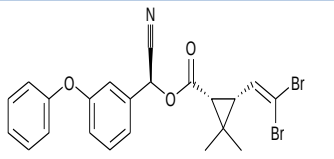
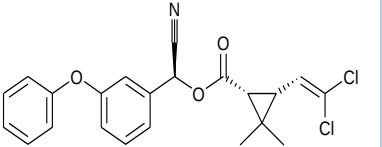
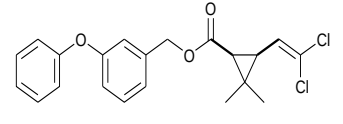
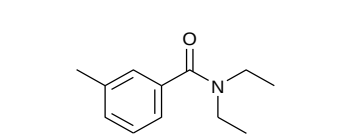
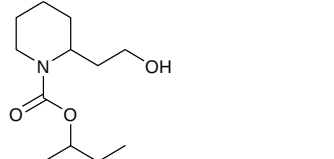
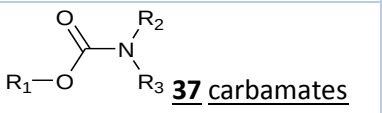
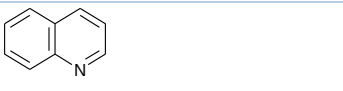
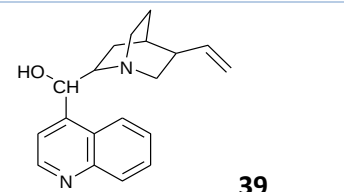
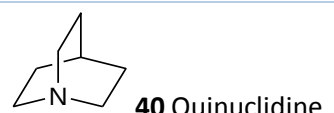
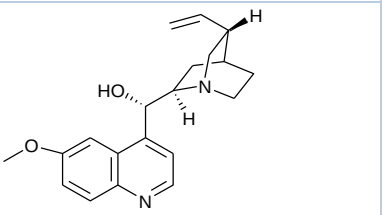
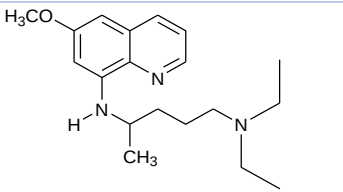
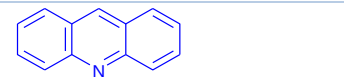
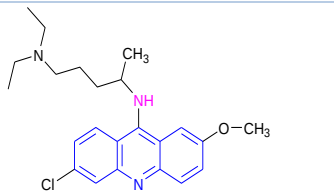
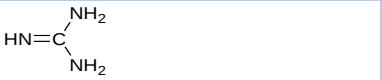
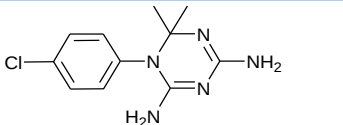
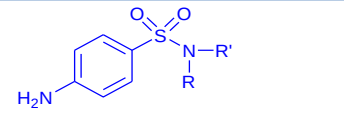
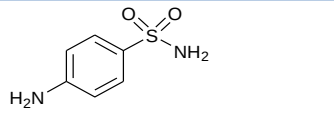
Annexe

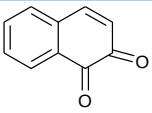
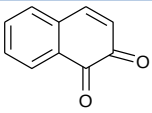
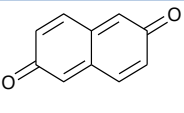
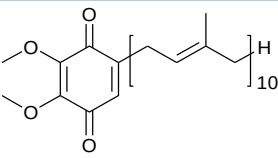
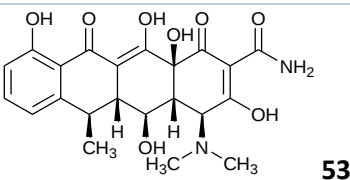
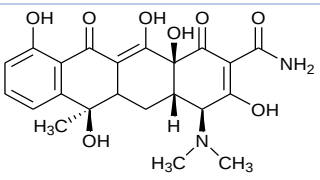
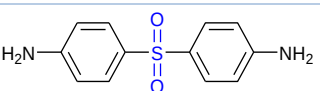
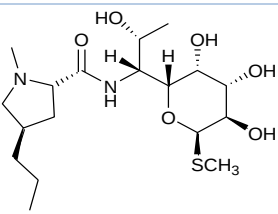
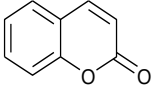
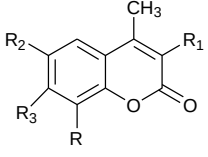
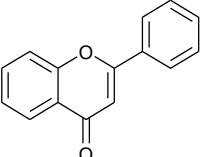
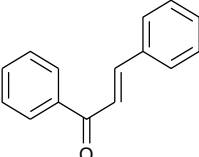
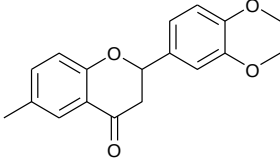
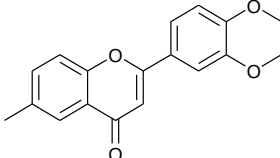
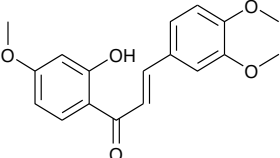
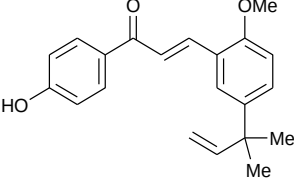
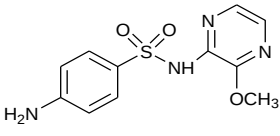
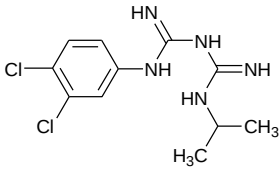
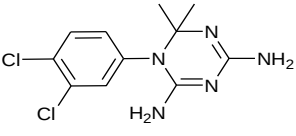
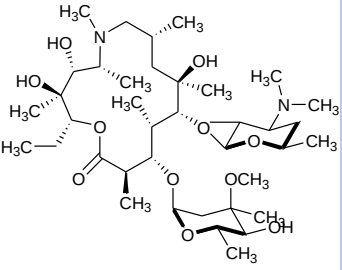
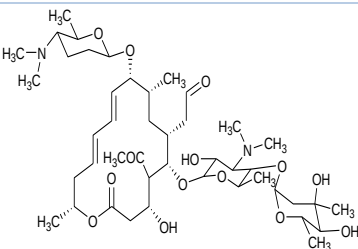
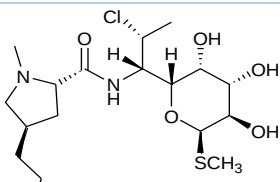
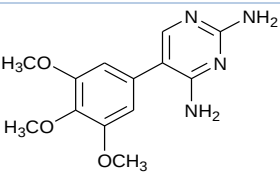
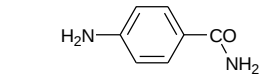
Annexe 1. Publication

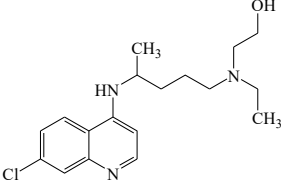
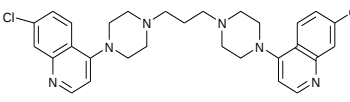
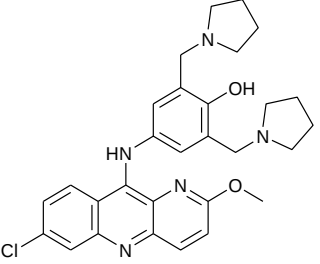
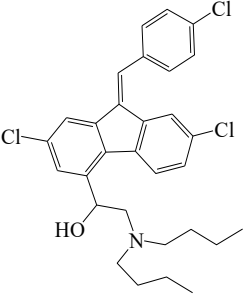
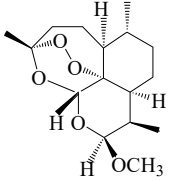
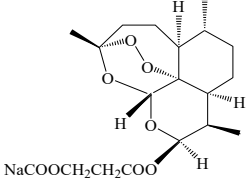
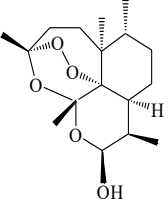
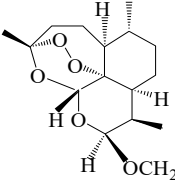
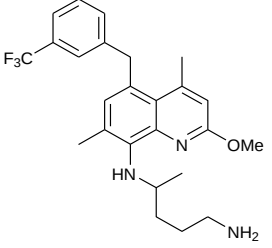
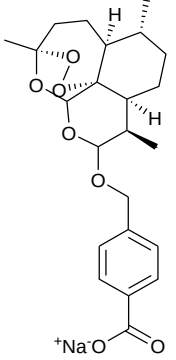
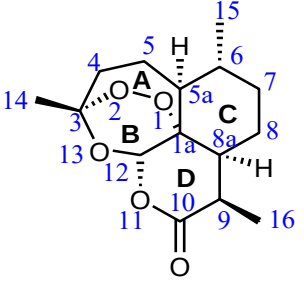
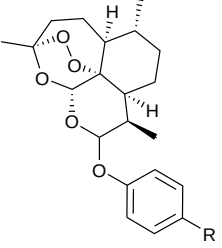
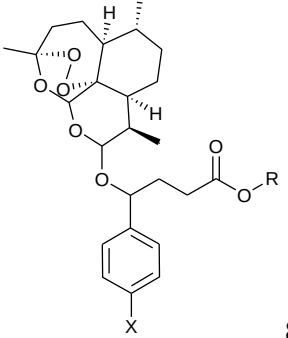
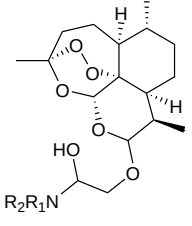
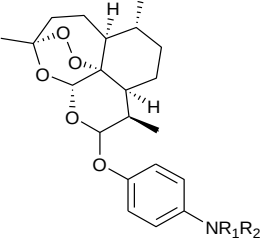
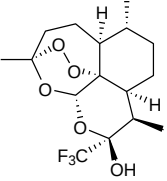
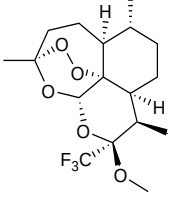
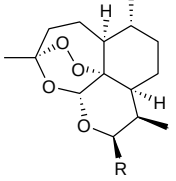
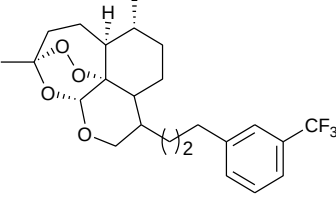
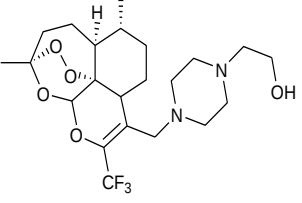
Faye F.D., Hendra F., NDiaye I., Delarue-Cochin S., Troufflard C., Cavé C. A Short Efficient Access to a Bicyclic 1,2,4-Exoperoxide, Precursor of New Potential Antimalarial Compounds. *J. Soc. Ouest-Afr. Chim.* **2011**, 32, 88-95.

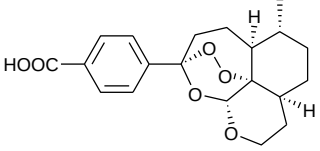
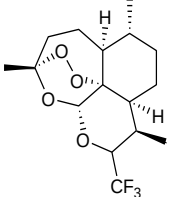
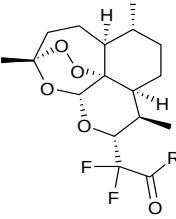
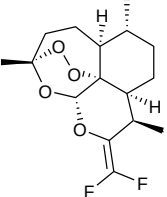
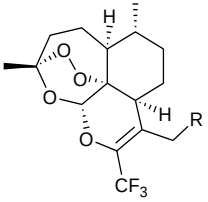
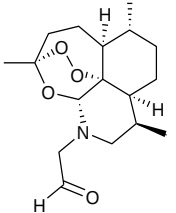
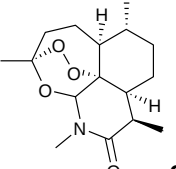
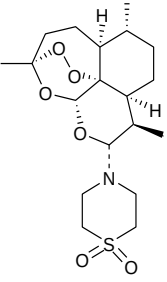
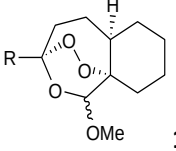
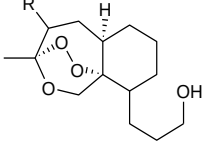
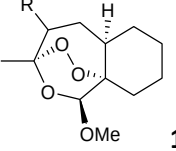
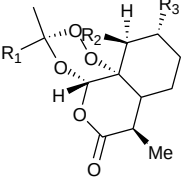
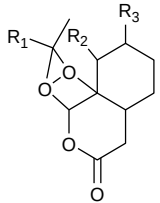
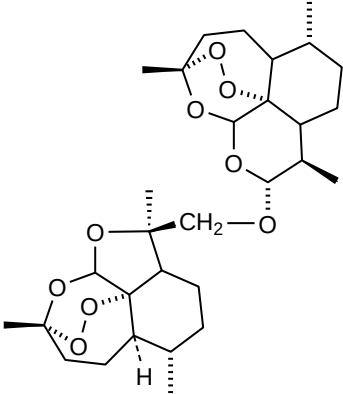
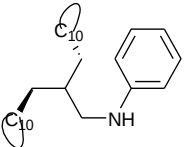
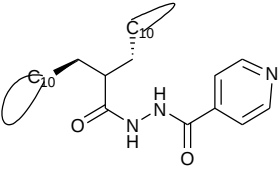
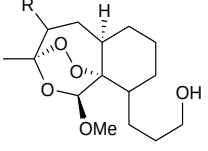
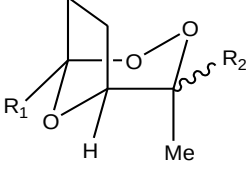
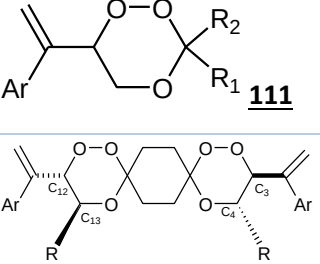
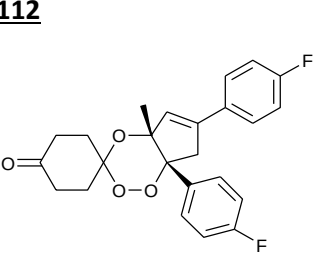
Annexe 2. Composés thèses numérotés

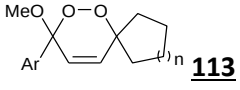
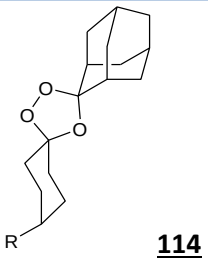
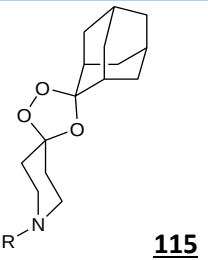
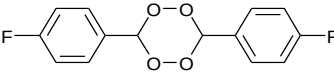
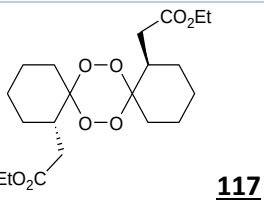
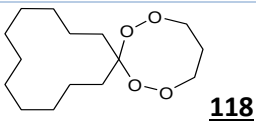
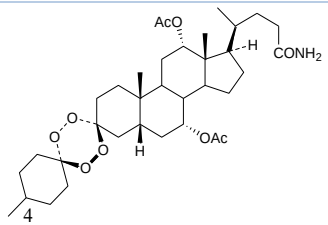
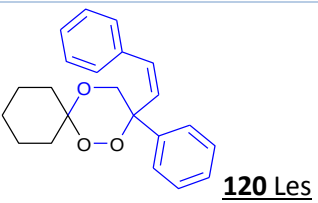
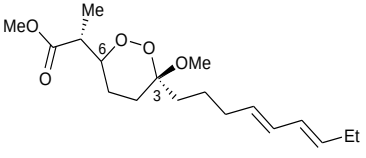
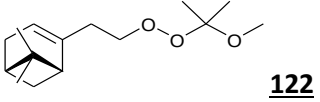
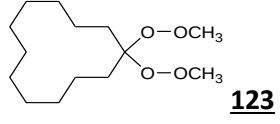
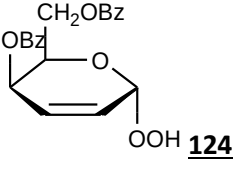
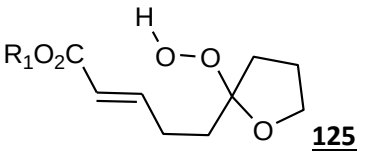
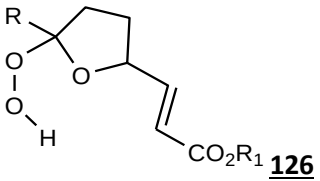
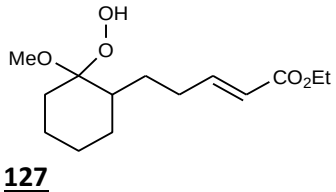
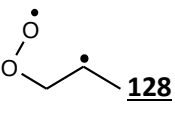
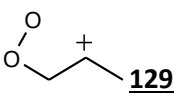
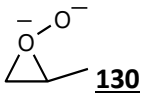
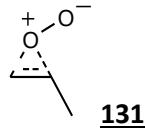
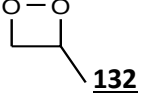
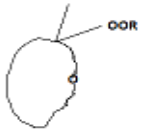
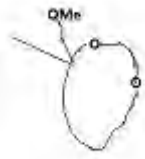
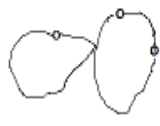
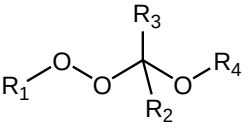
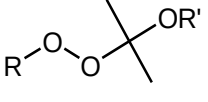
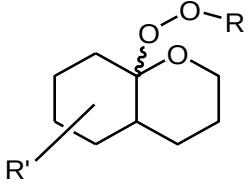
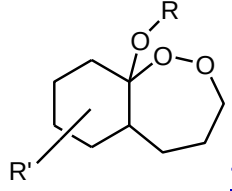
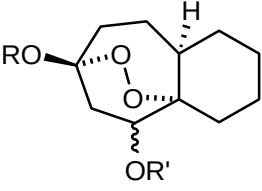
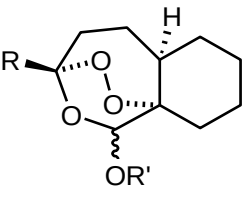
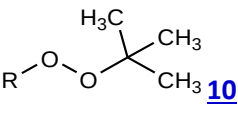
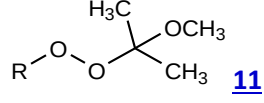
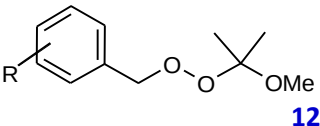
 1 Quinine	 2 Artémisinine	 3 Isopulegone	 4 Glaucarubinone
 5 Bruceantin	 6 Bruceoside A	 7 Habropetaline A	 8 Cryptolepine
 9 febrifugine	 10 manzamine A	 11 Xestosquinone	 12 Venturamide
 13 chloroquine	 14 amodiaquine	 15 proguanil	 16 primaquine
 17 Sulfadoxine	 18 pyriméthamine	 19 méfloquine	 20 atovaquone

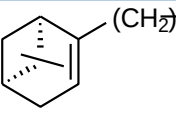
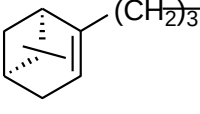
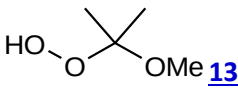
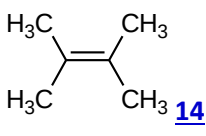
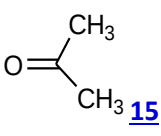
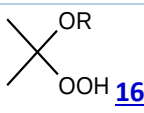
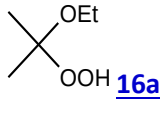
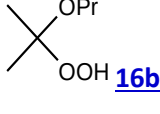
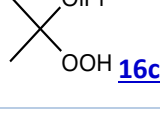
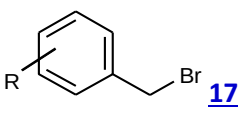
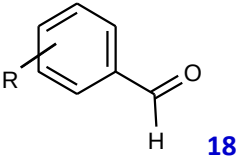
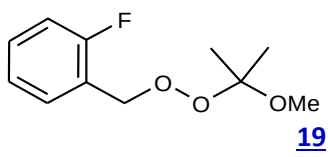
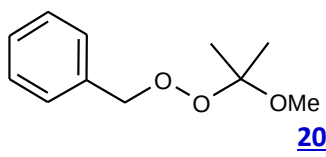
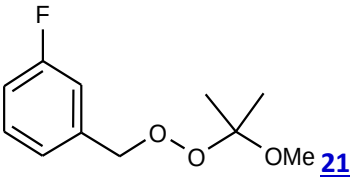
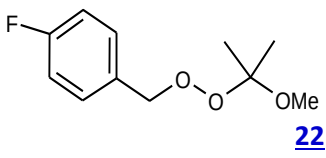
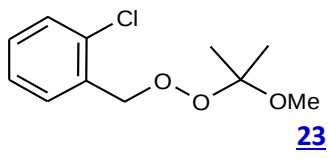
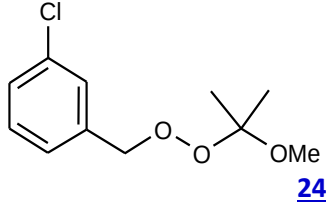
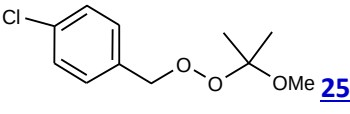
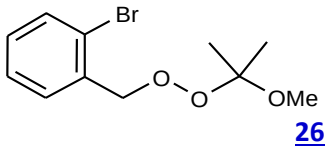
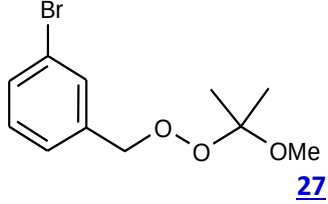
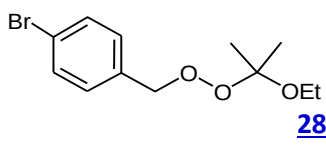
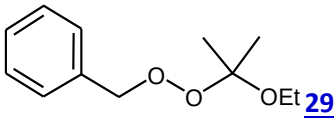
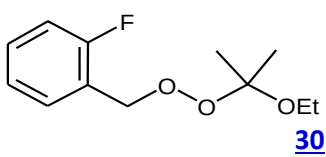
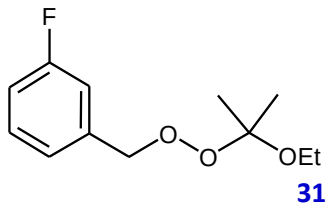
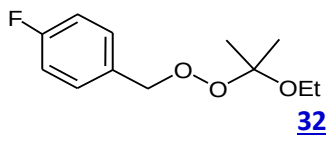
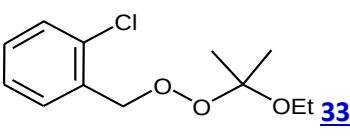
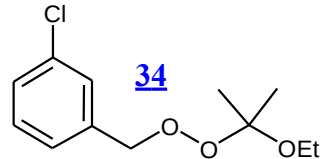
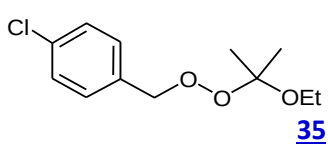
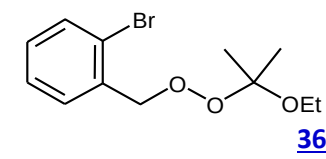
 21 halofantrine	 22 DDT	 23 DDE	 24 DDA
 25 dieldrine	 26 HCH	 27 HCB	 28 Malathion
 29 Diazinon	 30 Fénitrothion	 31 Organophosphorés	 32 Deltaméthrine
 33 Cyperméthrine	 34 Perméthrine	 35 DEET	 36 Icaridine (KBR 3023)
 37 carbamates	 38 Quinoléine	 39 Cinchonine	 40 Quinuclidine
 41 Quinidine	 42 pamaquine	 43 acridine	 44 Mép+acrine (Quinacrine)
 45 Guanidine	 46 cycloguanil	 47 sulfamide	 48 Sulfanilamide

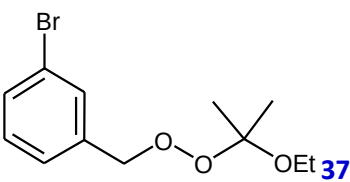
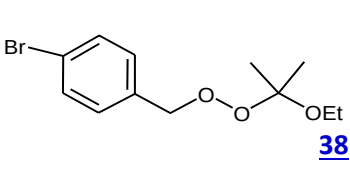
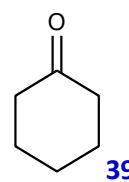
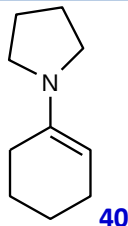
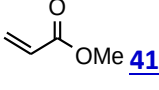
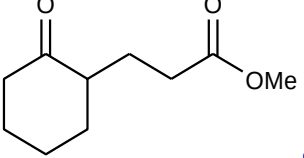
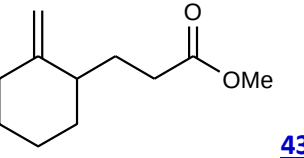
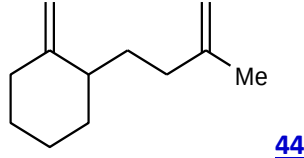
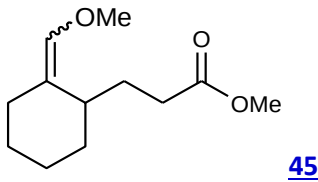
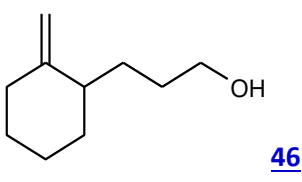
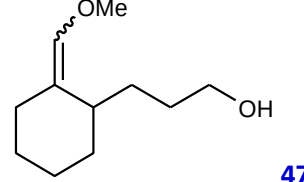
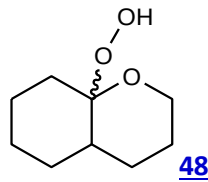
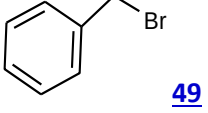
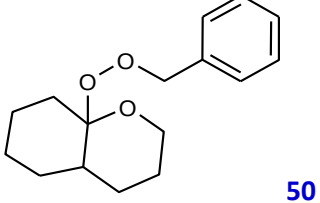
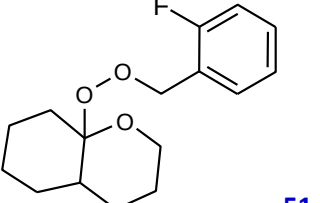
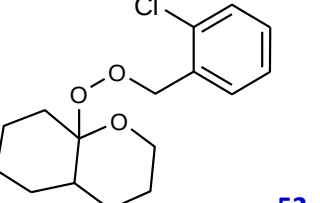
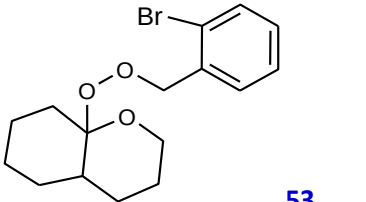
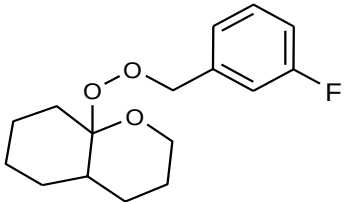
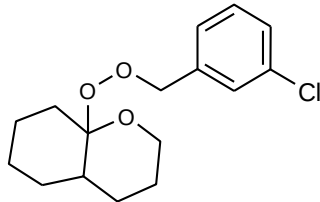
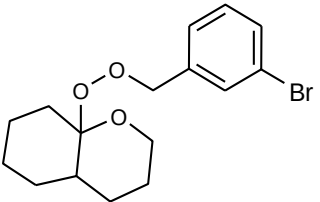
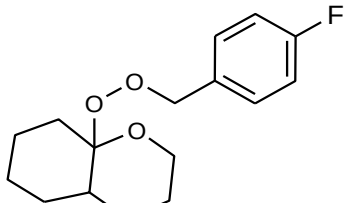
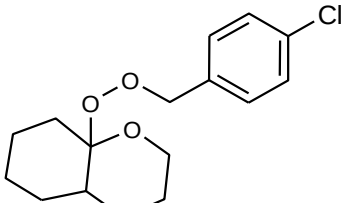
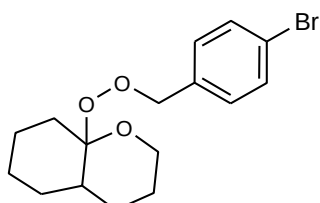
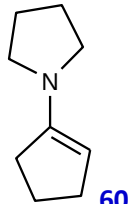
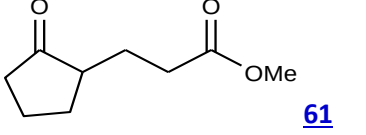
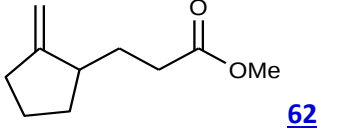
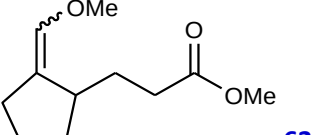
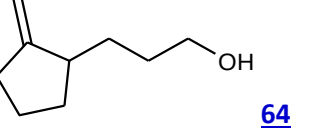
 49 β-naphthoquinone (1,2)	 50 α-naphthoquinone (1,4)	 51 Amphinaphtoquinone (2,6)	 52 ubiquinone
 53 Tétracycline= Oxytétracycline	 54 Doxycycline	 55 dapsone	 56 Lincomycin
 57 coumarine	 58 coumarine substitué	 59 Flavonoïde	 60 Chalcone
 61 Flavanone	 62 Flavone	 63 Dihydrochalcone	 64 licochalcone
 65 Sulfalène	 66 Chlorproguanyl	 67 Chlorcycloguanine	 68 Azithromycin
 69 Spiramycine	 70 Clindamycine	 71 Triméthoprim	 72 paminobenzamide

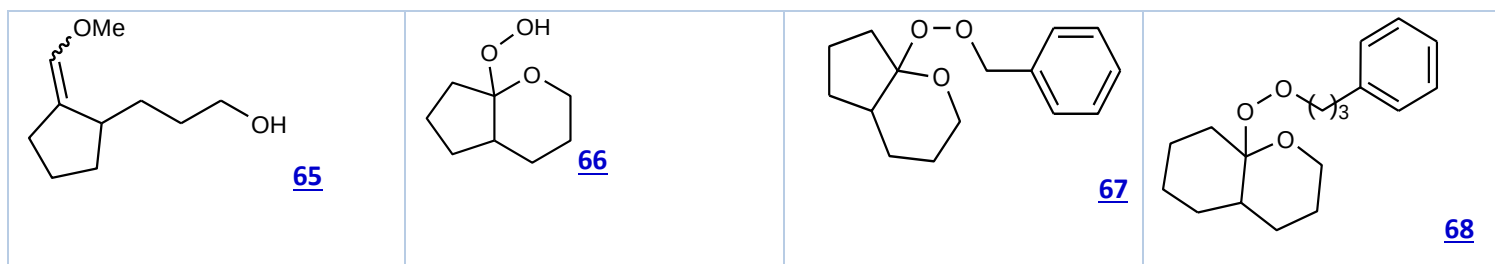
 73 <u>Hydroxychloroquine</u>	 74 <u>Pipéraquine</u>	 75 <u>Pyronaridine</u>	 76 <u>benflumétol= luméfantrine</u>
 77 <u>Artémether (artemos)</u>	 78 <u>Artésunate (de sodium)</u>	 79 <u>Arténimol (αDHA^a)</u>	 80 <u>Artéether (Artemotil)</u>
 81 <u>Tafénoquine</u>	 82 <u>artélinatate de sodium</u>	 83 <u>artémisinine (2) numéroté</u>	 84 84a R = CH₃
 85	 86 <u>Composé aza</u>	 87 <u>aza et hétéroaryle</u>	 88
 89	 90	 91	 92

 93	 94	 95	 96
 97	 98	 99 N- méthyl-11-aza-9- desméthylartémisinine	 100 <u>Artémisone</u>
 101	 102	 103	 104
 105	 106	 107	 108
 109	 110	 111 111a	 112 112* Fénozan

 113	 114	 115	 116 Tetraoxane
 117 Tetraoxane	 118 Tetraoxacycloalcanane	 119	 120 Les chalcones hybrides
 121	 122	 123	 124
 125	 126	 127	 128
 129	 130	 131	 132
 1	 2	 3	 4
 5	 6	 7	 8
 9	 10	 11 -(CH₂)₂-Ph 11a -(CH₂)₃-Ph 11b	 12

		 11c	
		 11d	
 13	 14	 15	 16
			 16a
			 16b
			 16c
 17	 18	 19	 20
 21	 22	 23	 24
 25	 26	 27	 28
 29	 30	 31	 32
 33	 34	 35	 36

 37	 38	 39	 40
 41	 42	 43	 44
 45	 46	 47	 48
 49	 50	 51	 52
 53	 54	 55	 56
 57	 58	 59	 60
 61	 62	 63	 64



Annexe 3. Spectre HSQC de l'oxabicyclo[4.4.0]

